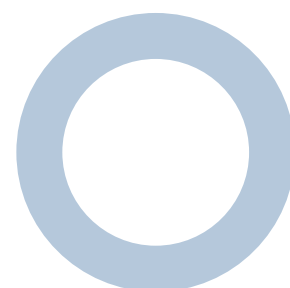
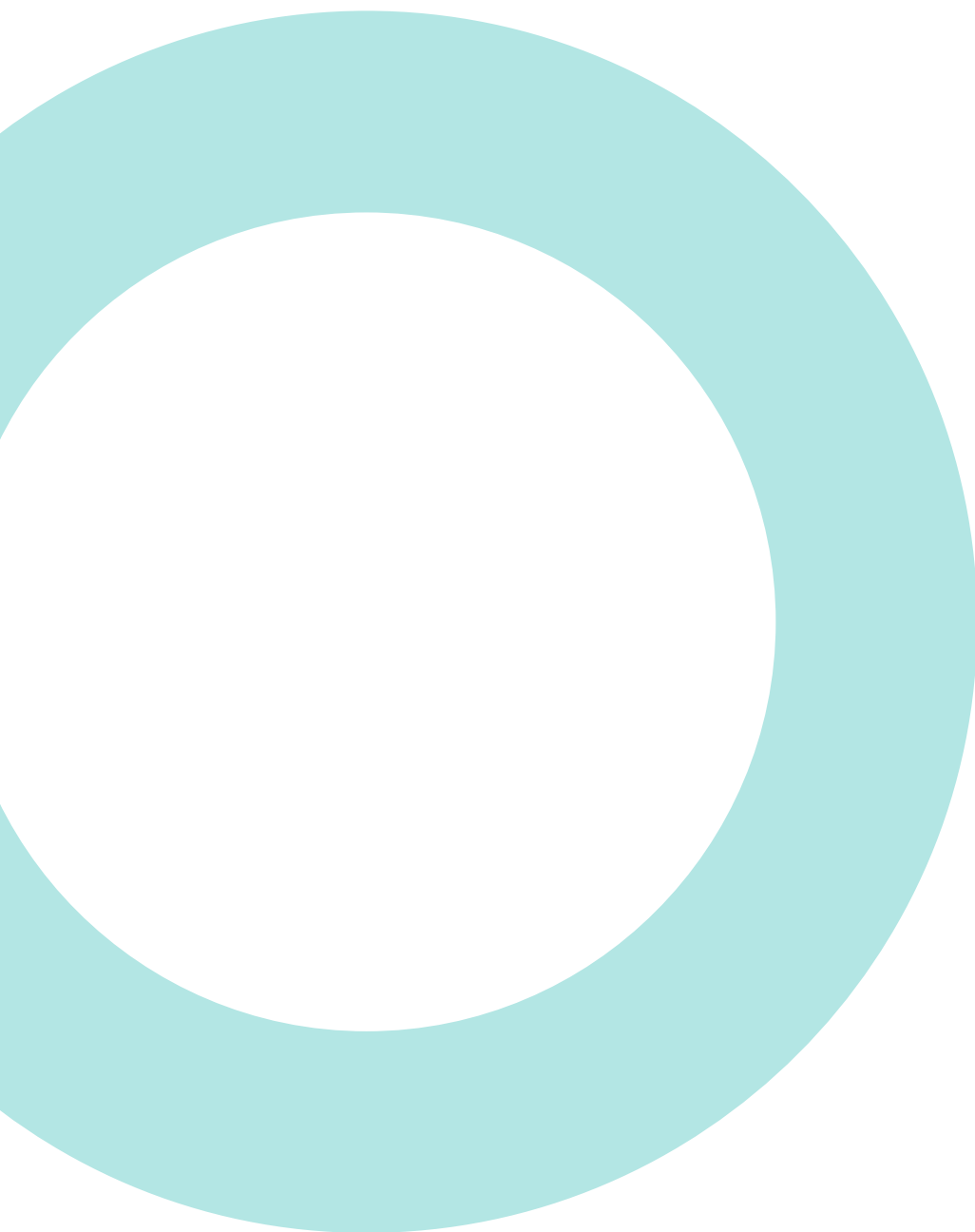


I QUADERNI DI OSSFOR

3 L'HTA DEI PICCOLI NUMERI



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Novembre 2018, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa citazione della fonte.

©Osservatorio Farmaci Orfani.

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Nasce nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare OMAR con l'obiettivo di sistematizzare le informazioni esistenti, colmare la lacuna di conoscenze e informazioni sul settore, favorire un confronto aperto e diretto tra istituzioni e principali stakeholder.

L'obiettivo è contribuire a garantire un rapido accesso alle terapie e alla assistenza per i malati rari, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile ad identificare le migliori strategie da mettere in atto. A tal fine, svolge una continuativa attività di ricerca e monitoraggio che esita in un Rapporto Annuale e in una serie di pubblicazioni utili a diffondere, ad un ampio pubblico, alcune tematiche di rilevante importanza.

Le pubblicazioni di OSSFOR - rapporti, quaderni, analisi, documenti preparatori, proposte organizzative e normative ed ogni altro documento elaborato - sono resi pubblici attraverso la pubblicazione sul sito www.osservatoriofarmaciorfani.it

L'Osservatorio si finanzia attraverso un contributo annuale ed incondizionato del maggior numero possibile di aziende impegnate nella ricerca e nello sviluppo di farmaci orfani. L'estrema "parcellizzazione" dei finanziatori è massima garanzia di indipendenza e terzietà rispetto ai finanziatori stessi e nei confronti delle istituzioni.

LE ATTIVITÀ DI OSSFOR SONO REALIZZATE GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI:





I QUADERNI DI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR, fondato dal Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e da Osservatorio Malattie Rare OMAR, nasce con l'obiettivo di sistematizzare le informazioni disponibili nell'ambito delle malattie rare e i farmaci orfani e colmare le lacune informative. Frutto di tale attività è la produzione periodica de **I Quaderni OSSFOR** che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del settore. La finalità è quella di racchiudere, in un unico documento divulgabile, tutte le informazioni riguardanti il settore al fine di indicare una base di riferimento certa e il quanto più chiara possibile.

Il 1° Quaderno, dal titolo **“La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani”**, è stato pubblicato nel mese di Giugno 2017.

Il 2° Quaderno, dal titolo **“Gli Early Acces Programmes (EAPs)”**, è stato pubblicato nel mese di Settembre 2017.

Il 3° Quaderno **“L'HTA dei piccoli numeri”**, pubblicato nel mese di Novembre 2018, analizza il tema dell'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie (in primis i farmaci orfani) per le malattie rare a partire da una revisione della letteratura scientifica nel periodo compreso fra gennaio 1990 e maggio 2018. In particolare, si concentra su alcune delle dimensioni dell'HTA previste nel Core Model dal network europeo per l'HTA (EUnetHTA).

La pubblicazione raccoglie le informazioni elaborate dai Tavoli Tecnici organizzati da OSSFOR nel 2018.

Ai Tavoli Tecnici hanno partecipato:

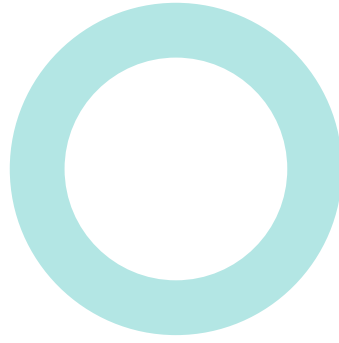
Simona Bellagambi - EURORDIS, Pierluigi Canonico - UPO, Francesco Cattel - SIFO, Francesca Ceradini - Accademia dei Pazienti - EUPATI Italia, Marina Cicerone - Comitato Etico Policlinico Gemelli, Americo Cicchetti - SITHA, Laura Crippa - Assobiotech, Laura Fregonese - EMA, Tommasina Iorno - UNIAMO, Paola La Licata - Partner LSCube - Studio Legale, Federica Mammarella - Ufficio HTA AIFA, Lorenzo Mantovani - Università Bicocca, Monica Mazzucato - Tavolo delle Regioni, Simona Montilla - AIFA, Pietro Refolo - Istituto di Bioetica UCSC, Pierluigi Russo - Ufficio HTA AIFA, Giovanni Tafuri - Ufficio HTA AIFA.

I contenuti del 3° Quaderno di OSSFOR sono stati elaborati da:

Elenka Brenna, Università Cattolica del Sacro Cuore; Marina Cicerone, Comitato Etico, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Roma, Daniela d'Angela, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, C.R.E.A. Sanità; Paola La Licata, Studio Legale LS Cube; Barbara Polistena, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, C.R.E.A. Sanità; Pietro Refolo, Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Dario Sacchini, Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Antonio Gioacchino Spagnolo, Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Federico Spandonaro, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”, C.R.E.A. Sanità; Roberta Venturi, Osservatorio Farmaci Orfani.

Coordinamento editoriale: Stefania Collet, Osservatorio Malattie Rare; Francesco Macchia, Coordinatore Osservatorio Farmaci Orfani.

INDICE



pag. 6 INTRODUZIONE

CAPITOLI

pag. 11 MATERIALI E METODI

pag. 12 SICUREZZA

pag. 14 EFFICACIA

pag. 17 COSTI E VALUTAZIONI ECONOMICHE

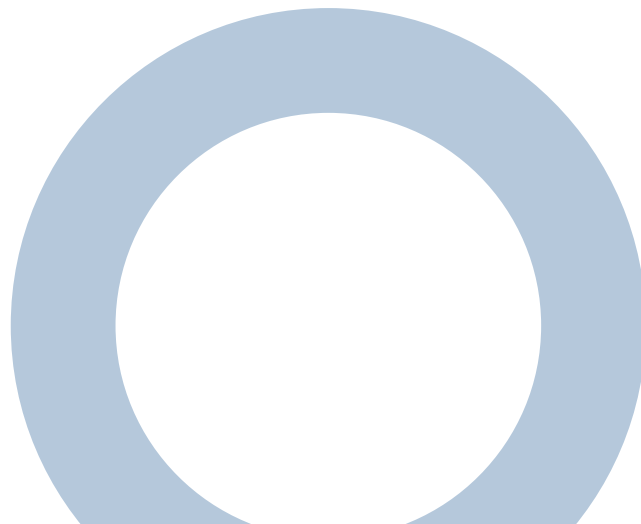
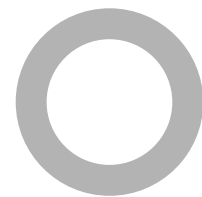
pag. 20 ASPETTI ETICI

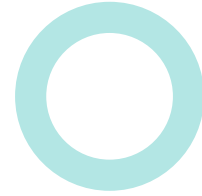
pag. 23 ASPETTI ORGANIZZATIVI

pag. 27 ASPETTI LEGALI

pag. 32 RIFLESSIONI FINALI

pag. 34 BIBLIOGRAFIA





INTRODUZIONE

L'esigenza di approfondire il tema dell'applicazione e dell'adattamento dell'*Health Technology Assessment* (HTA) nel campo delle tecnologie (in primis i farmaci orfani) destinate alle malattie rare, discende da una congerie di fattori, sia di stampo "normativo" (i principi), sia di tipo "positivo" (modalità di applicazione).

La fonte primaria di complessità, evidentemente, discende dalla natura delle malattie rare, definite tali per effetto dei loro bassi livelli di prevalenza: questi ultimi, in generale, implicano una difficoltà nella generazione di evidenza (nel senso proposto dalla *Evidence Based Medicine*), normalmente ottenuta sviluppando valutazioni su campioni ampi di pazienti: da qui il titolo "l'HTA dei piccoli numeri".

Infatti, la logica "standard" che sottende alla produzione delle evidenze, a loro volta "materia prima" per sviluppare corretti HTA, si fonda sul principio di effettuare studi con una adeguata potenza; quest'ultima è, quindi, l'elemento di fatto discriminante: quando la tecnologia è destinata a numeri ridotti di pazienti, raggiungere livelli effettivamente adeguati di potenza statistica può risultare arduo, quando non anche impossibile.

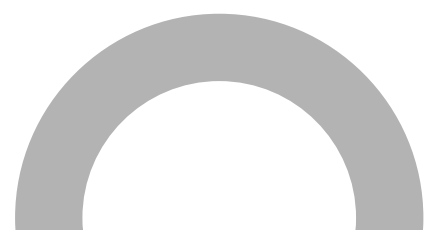
Disporre (solo) di "piccoli numeri", è la condizione normale nel caso dei farmaci orfani (FO), come anche, in generale, di tutte le tecnologie (intese in senso lato) destinate ai pazienti affetti da malattie rare.

Ovviamente le problematiche da affrontare sono molteplici e non si limitano alle dimensioni dei campioni: nel campo delle malattie rare, senza pretesa di esaustività, ricorrono maggiori problemi legati alla eterogeneità delle manifestazioni patologiche, alla possibilità di effettuare studi in cieco, alla sicurezza dei dati e quindi della privacy.

La dimensione del problema è invero molto ampia e molti aspetti sono estensibili anche ad altre situazioni: anzi, le modificazioni in corso, ad esempio, in campo farmaceutico, fanno intravedere come il "paradigma" delle malattie rare finirà per diventare la normalità; a titolo di esempio, citiamo come lo sviluppo della "medicina di precisione", e quindi la "targettizzazione" delle terapie, generi condizioni assimilabili a quelle richiamate per le malattie rare, anche nel caso di patologie "non rare" (o comuni). La tendenza a stratificare sempre più le patologie, ovvero a individuare terapie destinate a limitate sottopopolazioni, genera situazioni ognuna singolarmente assimilabile a quella tipicamente riscontrabile nel caso delle malattie rare.

Assumendo, quindi, un punto di vista più ampio, possiamo affermare che le malattie rare, e i relativi farmaci/tecnologie orfane, rappresentano un esempio paradigmatico, le cui complessità di valutazione risultano in prospettiva estensibili anche a molte patologie comuni.

Rimanendo nel campo delle malattie rare, osserviamo come il tema dell'adattamento dell'HTA abbia ricevuto ampia attenzione scientifica: a riprova di ciò, una revisione della letteratura scientifica, sviluppata nell'ambito delle iniziative di OSSFOR (Osservatorio Farmaci Orfani, promosso da C.R.E.A. Sanità e OMAR), aggiornando sino a maggio 2018 la rassegna di Paulden et al. (2015), ha permesso di identificare 85 articoli pertinenti.





L'analisi dei contributi, oggetto dei capitoli seguenti, evidenzia immediatamente l'esistenza di una duplice natura della problematica: da un punto di vista "normativo", ovvero dei principi applicabili alla valutazione, rileva in particolare la questione dei livelli minimi di evidenza necessari per approvare o rimborsare un farmaco (o tecnologia). Per inciso, le difficoltà non si limitano all'aspetto della dimensione dei campioni, in quanto sono numerose le caratteristiche delle malattie rare che rendono difficile utilizzare i consueti metodi statistici di produzione delle evidenze. Fra questi citiamo, senza pretesa di esaustività e rimandando alle analisi seguenti, l'eterogeneità delle patologie, la difficoltà di diagnosi, la variabilità epidemiologica su base geografica, le carenze nei sistemi di codifica degli stati patologici, la difficoltà di individuare lo standard of care, etc. (Nestler-Parr S. et al., 2018).

Sempre nell'ambito "normativo", troviamo il tema della possibilità di utilizzo del criterio della costo-efficacia, che nello specifico riguarda il *trade-off* fra efficienza e equo accesso alle terapie, ovvero fra diritti e concentrazione delle risorse su numeri limitati di soggetti: problematica che impone l'approfondimento del controverso tema delle preferenze sociali in tema di investimento delle risorse pubbliche.

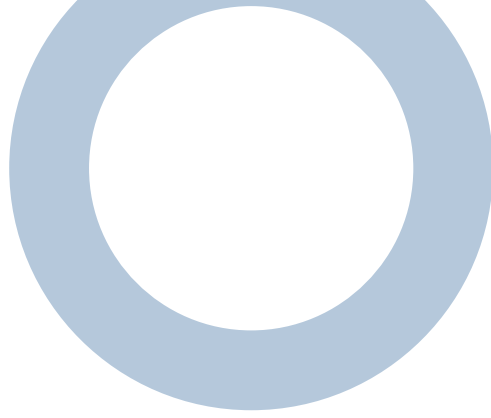
Sull'altro versante, da un punto di vista "positivo" ovvero delle modalità di applicazione, e prestando una attenzione particolare all'evoluzione delle politiche sanitarie, le analisi prendono spunto da una crescente preoccupazione nella comunità scientifica relativamente alla sostenibilità dei costi derivanti dai FO (Richter T., 2015; Janoudi G. et al, 2016; Kawalec P. et al., 2016); preoccupazione generata dalla progressiva crescita della quota di spesa farmaceutica assorbita dai FO (per quanto essa sia ampiamente spiegabile dal rapido ampliamento delle opportunità terapeutiche). Si noti a tal proposito che, negli ultimi decenni, gli incentivi per lo sviluppo dei FO adottati a livello internazionale, hanno certamente raggiunto il loro scopo: ricordiamo che a partire dall'emanazione dell'Orphan Drug Act (1983) in USA e dal Regulation on Orphan Medicines (2000) in Europa, sono stati immessi sul mercato rispettivamente ben 420¹ e 142 FO (Richter T. 2015; EMA, 2017). Medic et al. (2017) riportano che a Luglio 2016, dopo 15 anni di applicazione del Regolamento, 1.329 prodotti hanno avuto la designazione di farmaco orfano e 126 sono stati autorizzati per il trattamento di patologie rare.

Si noti, ancora, che il rapido incremento nell'accesso al mercato dei FO, certamente discendente dagli incentivi messi in campo a livello internazionale e nazionale, dipende anche dalle eventuali sovvenzioni pubbliche per la ricerca e dai minori costi legati alla realizzazione dei trial (per l'approvazione spesso sono considerati sufficienti studi di fase II e, in ogni caso è minore il numero medio di pazienti arruolati). Da questo punto di vista risultano essenziali tre aspetti:

- la "certezza"
- la tempestività
- la protezione commerciale.

La "certezza" è legata alla possibilità precoce di confronto fra l'industria e l'autorità regolatoria che, nel caso di EMA, porta alla possibilità di una designazione di farmaco orfano anche prima della *positive opinion* del CHMP.

¹ Il dato statunitense è aggiornato al 2015



La tempestività, oltre a quanto precede, è legata alla definizione di procedure di *early access*, che si declinano lungo tutto il percorso, coinvolgendo anche la fase di negoziazione a livello nazionale.

Infine, la protezione commerciale è ovviamente essenziale per le imprese al fine di proteggere gli investimenti sostenuti e poter aspirare ad un adeguato ritorno; oltre alla normale protezione derivante dal brevetto, nel caso specifico dei FO, si determinano condizioni di minore contendibilità dei mercati, in quanto l'entrata di nuovi farmaci, potenziali competitors, è possibile solo in subordine alla dimostrazione dell'apporto di "benefici significativi".

Non di meno, la progressione, letta in concomitanza all'enorme variabilità nei prezzi delle tecnologie, che vedono picchi di costo implicanti forti concentrazioni di risorse su pochi pazienti, ha alimentato in letteratura un fiorire di riflessioni sulle modalità di valutazione del valore dei farmaci utilizzate dalle agenzie di HTA.

L'evidente *trade-off* fra istanze equitative e di efficienza, in altri termini la limitata applicabilità del criterio della costo-efficacia (discussa nel dettaglio in seguito), genera modalità di accesso a livello nazionale ampiamente diversificate e giustifica uno sforzo teso ad analizzare i diversi approcci adottati in tema di rimborsabilità, anche perché questi creano potenzialmente condizioni di conflitto con gli incentivi messi a disposizione ex ante.

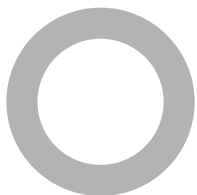
Questo ambito, inoltre, dimostra come l'aspetto "normativo" e quello "positivo", risultino intrinsecamente interrelati.

Si noti ancora che, anche per questo ultimo aspetto, si intravede una valenza che esula dallo stretto ambito delle malattie rare: l'arrivo delle nuove *advanced therapies* (tecnologie genetiche, molecolari, etc.), ad esempio, è presumibile che produrrà effetti di concentrazione delle risorse, anche indipendentemente dalla prevalenza della patologia, che risultano assimilabili a quelli già in essere per alcune malattie rare.

Rimanendo nell'ambito delle implicazioni di politica sanitaria, è altresì essenziale rilevare il legittimo interesse delle associazioni di *advocacy* dei pazienti portatori di malattia rara per la promozione di processi di cooperazione internazionale in tema di HTA (EURORDIS, 2018). Maggiore cooperazione, e la conseguente attesa di una maggiore omogeneità dei processi di valutazione, sono ritenuti elementi essenziali per generare maggiore trasparenza ed efficienza in tema di decisioni di rimborso, oltre ad una maggiore equità di accesso a livello pan-europeo. Fra le istanze di rappresentanza nel processo di valutazione, rileva in particolare l'analisi del ruolo assunto dai pazienti (o delle loro associazioni) nel processo di elicitazione dei benefici portati dalle tecnologie orfane (o in generale per le malattie rare).

Spostandoci sul piano della complessiva analisi della letteratura pubblicata, possiamo categorizzare i contributi fra quelli che si limitano ad analizzare i processi di HTA e le loro criticità, e quelli che propongono anche le relative soluzioni.

A riprova della complessità della materia, va detto che le "soluzioni" individuate non sembrano esaustive e neppure conclusive: si potrebbe concludere che allo stato dell'arte l'analisi sia ancora ferma alla ricerca di esaustive tassonomie dei problemi.





Di seguito vengono riportate quelle che sembrano essere le aree di approfondimento prioritarie e gli approcci considerati maggiormente promettenti nella ricerca di soluzioni condivise. Senza pretesa di esaustività citiamo:

- l'individuazione di criteri minimi (di sicurezza, di evidenza, di remuneratività, ...) che definiscano ex ante i principi da adottarsi nella valutazione delle tecnologie
- lo sviluppo di aree di ricerca strettamente connesse alla definizione di valore, come quella sulle preferenze sociali in tema di valore attribuito ad alcune caratteristiche delle malattie rare
- il potenziamento di alcune parti del processo di HTA, tese a mitigare i problemi di evidenza (ad esempio l'utilizzo di disegni dei *trial* appropriati per i piccoli numeri, ovvero il maggiore utilizzo degli studi post-marketing)
- l'approfondimento delle relazioni fra processi nazionali e sovra-nazionali di valutazione, e degli impatti in termini di incentivazione delle tecnologie orfane
- lo sviluppo di cooperazioni per diminuire la variabilità dei processi nazionali di valutazione.

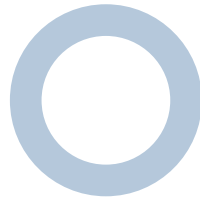


Rimandando ai capitoli seguenti per gli approfondimenti, anticipiamo che possiamo intravedere alcune "tendenze" nelle proposte presenti in letteratura; ad esempio, in generale sembra prevalere l'idea che il potenziamento degli studi post-marketing possa portare benefici al processo di HTA, e in particolare di produzione dell'evidenza, mentre sono limitate le proposte che tendono a individuare soluzioni ex ante capaci di fronteggiare le sfide poste dai "piccoli numeri", definendo criteri minimi di accettabilità dell'evidenza. Evidentemente i due approcci, ex ante ed ex post, non sono mutuamente esclusivi, anzi sembrerebbe logico attendersi un forte sinergia da un loro uso integrato.

Analogamente, si rimanda spesso alla necessità di approfondire gli studi sulle preferenze sociali, ad oggi ritenuti non concludenti, e come tali non adeguati a fronteggiare la necessità di valutare il prezzo massimo (e di conseguenza il livello massimo di concentrazione delle risorse) accettabile; il tema, che peraltro si intreccia anche con le normative nazionali in tema di diritti di accesso, non sembra però di facile soluzione; di contro sembra essersi poco sviluppata la riflessione sul tema, complesso ma sulla carta più facilmente affrontabile, dell'individuazione dei criteri per definire non remunerativa una tecnologia; tale approccio potrebbe permettere di definire, presumibilmente in relazione alle diverse prevalenze, i limiti entro i quali siano lecite deroghe al principio dell'utilizzo della costo-efficacia: in altri termini definire il (*range* di) prezzo minimo compatibile con l'esistenza di garantire un interesse per la produzione della tecnologia, e quindi tale da rappresentare il discrimine fra prevalenza dei principi di equità di accesso ovvero di quelli dell'efficienza.

In conclusione, ci sembra si possa affermare che il tema, pur essendo stato ampiamente affrontato in letteratura, è ancora lontano dall'aver trovato soluzioni condivise e un approccio olistico ai problemi che solleva.

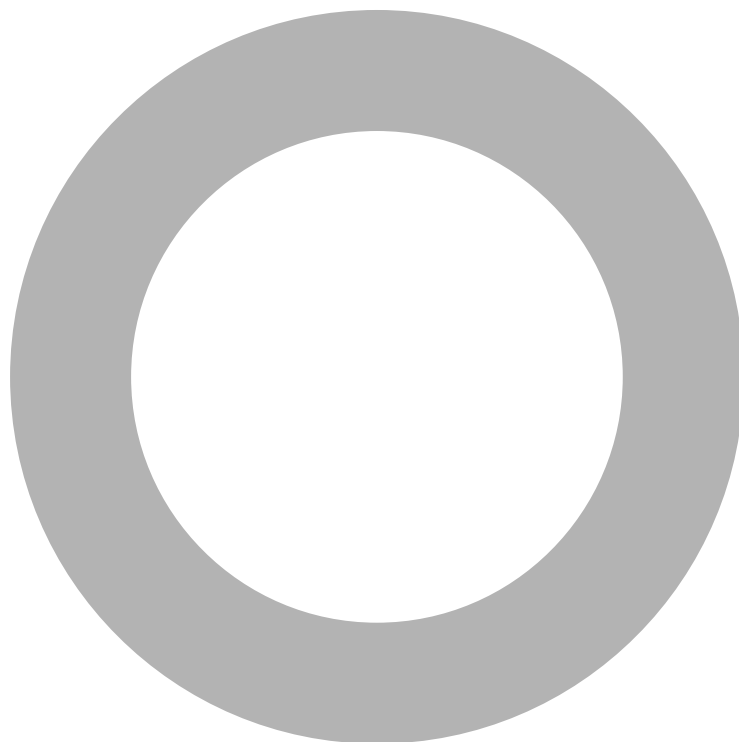
Il Quaderno, oltre a riassumere lo stato dell'arte come desumibile dalla revisione della letteratura effettuata, in ossequio alla natura di OSSFOR che vuole offrire strumenti di promozione di buone pratiche politiche nel campo delle malattie rare e dei farmaci/tecnologie orfane, cerca di focalizzare i punti che possono essere forieri di azioni implementabili a livello di politica sanitaria (e non solo).

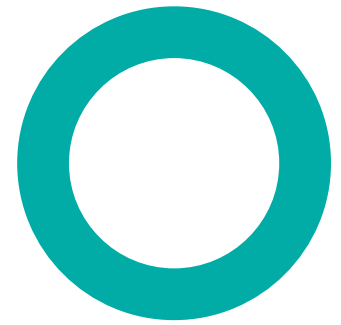


A tal fine, dopo una breve descrizione dei materiali e metodi utilizzati, le problematiche e le soluzioni proposte sono state riassunte e analizzate secondo le dimensioni dell'HTA previste nel Core Model dal network europeo per l'HTA (EUnetHTA):

- Uso corrente delle tecnologie
- Descrizione e caratteristiche tecniche delle tecnologie
- Sicurezza
- Efficacia
- Costi e valutazioni economiche
- Aspetti etici
- Aspetti organizzativi
- Paziente ed aspetti sociali
- Aspetti legali.

Escludendo i capitoli 1, 2 e 8, che sono sostanzialmente di tipo descrittivo e pertanto non verranno approfonditi, nel Quaderno vengono trattati i domini che, esitando in una valutazione tecnica, possono essere analizzati dal punto di vista delle metodologie da utilizzare.





MATERIALE E METODI

La revisione prende spunto dalla rassegna della letteratura contenuta in un articolo del 2015 di Paulden et al. (2013). Lo studio citato considera i lavori pubblicati nel periodo compreso fra Gennaio 1990 e Ottobre 2013. L'analisi è stata, quindi, integrata della letteratura relativa agli ultimi 5 anni (da ottobre 2013 a maggio 2018).

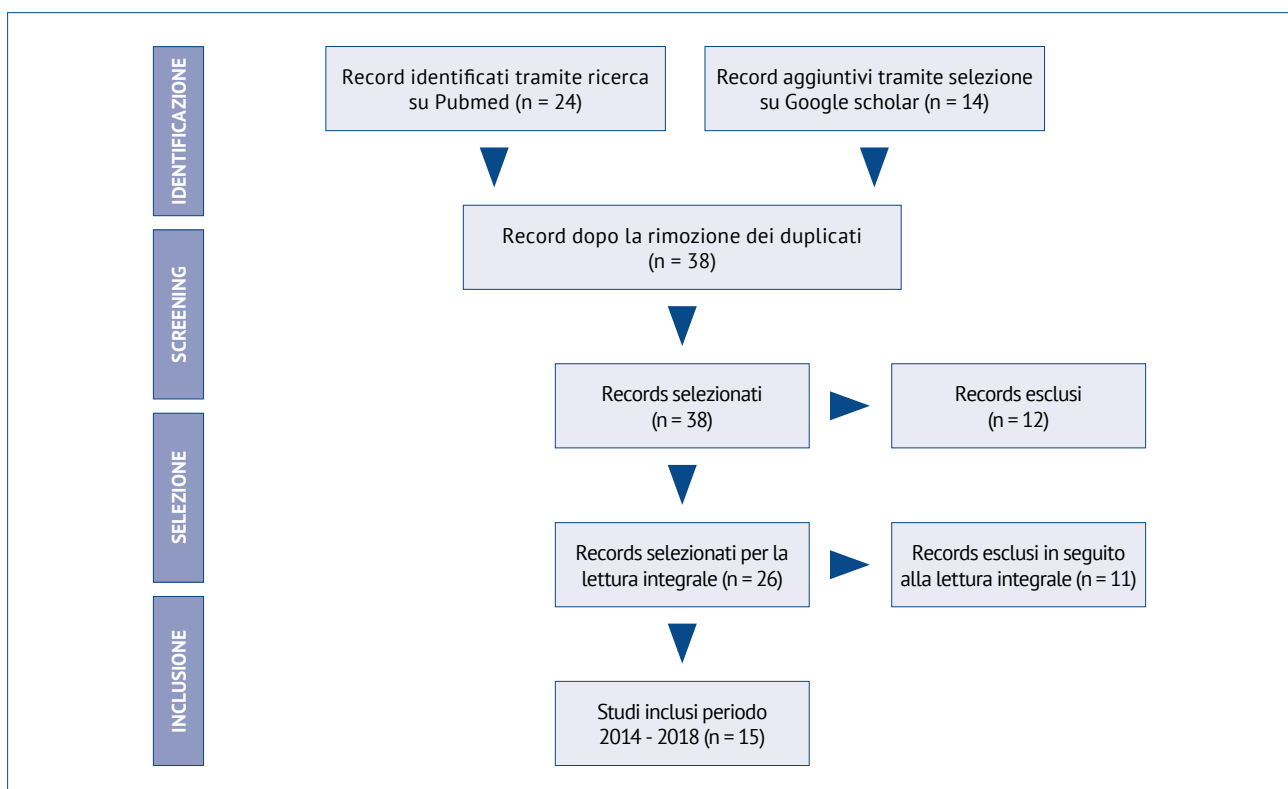
L'integrazione è stata effettuata utilizzando le stringhe di ricerca: *orphan drugs policy*; *decision making*; *orphan drugs*, e le banche dati bibliografiche Pubmed e Google Scholar. Per la letteratura grigia sono stati consultati i principali siti delle Agenzie nazionali e internazionali che si occupano, anche se non esclusivamente, del riconoscimento e della valutazione dei FO: EMA, EUnetHTA, EURORDIS (*Rare Diseases Europe*); inoltre alcuni riferimenti sono stati ricavati direttamente dalla bibliografia delle pubblicazioni selezionate.

La figura 1 riassume il processo di identificazione e selezione dei lavori, utilizzando il PRISMA.

Pubmed ha permesso l'identificazione di 24 articoli, a cui sono stati aggiunti 14 paper individuati su Google Scholar (con le medesime stringhe), per un totale di 38 paper. Di questi, 12 sono stati esclusi per la scarsa pertinenza e 26 sono stati selezionati per la lettura integrale, che ha poi permesso di escluderne ulteriori 11.

In definitiva, gli studi aggiuntivi inclusi nella presente revisione sono 15. Gli articoli identificati da Paulden et al. (2013) erano 70, e di questi 35 sono stati riesaminati per approfondirne il contenuto. Il totale degli articoli analizzati per esteso nella presente rassegna è, quindi, pari a 50.

FIGURA 1: PRISMA - SELEZIONE DEGLI ARTICOLI PER IL PERIODO 2014-2018



SICUREZZA



La prima dimensione considerata è quella della sicurezza. Nonostante il tema sia, in considerazione della difficoltà nella produzione di evidenza, di ovvia importanza per la categoria dei FO, in letteratura i riferimenti a questo aspetto sono scarsi, e nessun articolo identificato è dedicato in via esclusiva a questa dimensione: il più delle volte il tema della sicurezza dei FO è trattato congiuntamente all'efficacia.

Sulla qualità dei dati clinici e l'implementazione di un sistema di accesso unificato si sofferma Maresova (2018) sottolineando l'importanza di un più vasto livello di informazione sulle MR, dell'applicazione di strategie innovative nei trial clinici, che permetta di evitare il processo di randomizzazione, nonché dell'istituzione di un dialogo fra industrie, agenzie regolatorie e organizzazioni di pazienti; misure suggerite peraltro anche da Dunoyer (2011) per disciplinare il settore.

Più nello specifico, dagli articoli esaminati, la maggior parte dei quali è riferita agli Stati Uniti, dove la regolamentazione sui FO è di più antica istituzione, emerge la consapevolezza che l'atteggiamento regolatorio in tema di sicurezza è implicitamente orientato ad accettare "deroghe" nei criteri di valutazione dei *trial*, in particolare per quanto concerne le evidenze relative ai possibili effetti avversi di un nuovo FO. Nello specifico, i contributi pubblicati evidenziano come vengano ritenute accettabili evidenze prodotte da *trial* condotti su un numero di pazienti minore rispetto agli standard dei farmaci comuni: uno studio condotto negli USA (Downing N.S., 2014) sulle nuove molecole approvate nel periodo 2005-2012 mostra come, per i FO, siano stati arruolati in media 98 pazienti (valore mediano; scarto interquartile IQ 53-184) versus i 294 (valore mediano; scarto IQ 157-454, $p < .001$) dei farmaci "comuni".

Risultati simili, sempre per l'esperienza statunitense, sono descritti da uno studio precedente relativo a farmaci oncologici (orfani e non) approvati dalla FDA tra il 2000 e il 2010 (Kesselheim AS. et al., 2011). Gli autori esprimono preoccupazione per il fatto che, nei *trial* relativi ai FO, si abbia una percentuale maggiore di pazienti che presentano seri effetti avversi (48%), rispetto alla percentuale mostrata per gli altri farmaci (36%).

Il tema della sicurezza è anche trattato in studi su Paesi europei (Michel M. et al., 2011; Joppi R. et al., 2011).

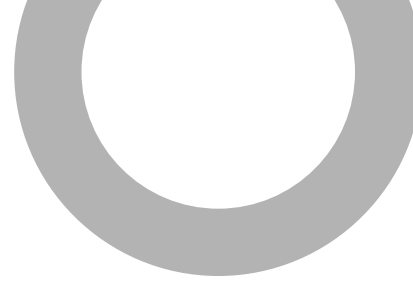
Ad esempio, un'analisi dei *dossier* presentati all'EMA nel periodo 2000-2010 ha sollevato preoccupazioni per la debolezza delle evidenze riguardanti la sicurezza: viene infatti rilevato come su 63 FO approvati nel periodo di osservazione, in 11 casi gli studi tossicologici non erano stati effettuati su due specie animali, nonostante i criteri fissati dall'EMA lo richiedano (Joppi R. et al., 2011).

D'altra parte, è stato valutato l'impatto della sicurezza sui fallimenti di accesso al mercato e, sebbene solo il 9,5% (dato relativo al 2012) di tutti i farmaci ai quali EMA riconosce la natura di orfano arrivi sul mercato, questo non sembra dipendere da problemi di sicurezza, quanto da difficoltà finanziarie e amministrative delle imprese nel procedere con le fasi necessarie alla commercializzazione. Quindi i "fallimenti" sembrano legati più al fatto che i produttori sono di frequente Aziende di piccola/media dimensione (Michel M. et al., 2011), che non a dubbi sulla sicurezza delle tecnologie.

In termini propositivi, in letteratura sono presenti due orientamenti, non mutuamente esclusivi: uno relativo al disegno di *trial* maggiormente adatti a "piccoli numeri" e l'altro alla richiesta di colmare le incertezze con studi *post marketing*.

Sul primo approccio va detto che è comune alla dimensione dell'efficacia e quindi ne rimandiamo l'analisi al prossimo capitolo, premettendo che la sfida dei "piccoli numeri" sul lato della sicurezza appare ben più sfidante che su quello dell'efficacia.





Di fatto, sembra prevalere la convinzione che si possa tentare di “sanare” le incertezze sulla sicurezza implementando misure di controllo *post-marketing* sui nuovi FO. L'idea è quella di sperimentare un approccio “*life cycle*”, ovvero continuare a raccogliere informazioni cliniche riguardanti la sicurezza (e i benefici) dei FO, in previsione di successive rivalutazioni (Dunoyer M., 2011).

Peraltro, va segnalato che la soluzione prospettata sembra logicamente “debole” per almeno due ordini di motivi. In primo luogo, perché la raccolta di evidenze nel *post-marketing* richiede tempi evidentemente lunghi e questo mal si sposa con l'esigenza di garantire i pazienti. In secondo luogo, perché comunque è difficile eliminare i fattori confondenti, derivanti da una congerie di ragioni e, prima di tutto, dalle frequenti co-morbilità da cui sono afflitti i pazienti stessi.

Va anche considerato, quale contrappeso, che una maggiore tolleranza in tema di sicurezza sembra trovare una giustificazione etica nella necessità di autorizzare trattamenti, a volte *life saving*, per pazienti affetti da MR che non dispongono di alternative.

In conclusione, sembra acclarato che l'evidenza in termini di Sicurezza producibile nei *trial* sui FO non è ottimale; altresì, che il problema non è facilmente superabile con “accorgimenti” di tipo tecnico/statistico. Non stupisce, quindi, che in letteratura non emergano proposte strutturate per modificare normativamente il processo di HTA, quanto proposte che convergono sul potenziamento dei controlli *post-marketing*, anche prevedendo approvazioni condizionate e/o rivalutazioni successive dei FO.

Questo approccio può, però, rischiare di allungare oltre il ragionevole il tempo necessario per mettere a disposizione dei pazienti terapie innovative (e spesso senza alternativa).

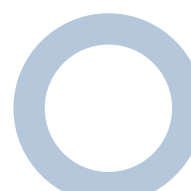
In ogni caso, va da sé che l'approccio è da considerarsi solo parzialmente risolutivo nel caso specifico della sicurezza: l'accertamento *ex ante* della *safety* è, infatti, un caposaldo del processo di approvazione all'immissione in commercio, che è in primo luogo basato sul principio del rischio-beneficio.

Evidentemente, una rivalutazione *ex post* della sicurezza, pur opportuna, non appare soluzione definitiva. Le istanze etiche sopra richiamate, sembrano indicare che sia necessario un intervento di tipo “normativo”, nel senso di definire di quanto possa essere ritenuto accettabile un aumento del rischio a fronte del beneficio atteso. In altri termini si prospetta l'esigenza di regolamentazioni capaci di contemperare l'aspetto tecnico e anche quello etico.

Il rischio “accettabile”, oltre che in assoluto di difficile definizione, sembra, infatti, ragionevole dipendere da numerosi fattori, e prima di tutto dall'impatto individuale e sociale della patologia: la sua identificazione non è quindi possibile se non sulla base di una valutazione “caso per caso”.

La soluzione potrebbe essere quella di definire criteri minimi di accettabilità delle evidenze in funzione dei benefici attesi (severità della patologia, alternative esistenti etc.), a garanzia della finalità di omogeneizzazione e *accountability* del processo decisionale, mantenendo poi un approccio “caso per caso” nel processo decisionale.

In relazione all'ultima specifica, sembra essenziale chiarire il ruolo (e il peso) dei pazienti nel processo decisionale (*appraisal*): istanza che è da ritenersi fondamentale nella misura in cui i rischi ricadono, in larga misura, sui pazienti.





EFFICACIA

Per quanto concerne l'efficacia, è opportuno premettere che i FO, per definizione, per essere riconosciuti tali devono avere dimostrato di generare un beneficio significativo.

La Normativa Europea (EC N. 141/2000) recita, infatti, che uno dei tre requisiti per il riconoscimento di un FO è proprio quello di «... *apportare un cospicuo beneficio aggiuntivo alle condizioni dei pazienti*».

Le ragioni che portano alla determinazione di un significativo beneficio sono numerose e si sono consolidate nella pratica dell'EMA (Fregonese L. et al., 2018).

Sembrerebbe quindi che non ci sia un problema da questo punto di vista, in quanto una determinazione tecnico-scientifica sul tema è condizione necessaria per l'accesso al mercato.

L'elemento maggiormente critico, sembra essere il differente approccio utilizzato nella fase di valutazione del beneficio per l'accesso al mercato, rispetto a quello utilizzato ai fini delle decisioni nazionali sulla rimborsabilità. In altri termini, elementi quali l'*Ease of Use* o l'*Availability*, ritenuti significativi in fase di accesso (Fregonese L. et al. 2018), potrebbero non entrare in modo significativo nella proposizione di valore assunta ai fini dell'*assessment* della rimborsabilità.

Rimane, poi, in analogia con il tema della sicurezza, il tema della produzione di evidenze cliniche solide a fronte di *trial* (ove possibili) conducibili su un numero limitato di pazienti: elemento che evidentemente implica una maggiore variabilità dei risultati e quindi un maggiore rischio.

Il tema è discusso in diversi studi (Kesselheim AS. et al., 2011; Dunoyer M., 2011; Joppi R. et al., 2011; Clarke JT. et al. 2006; Winquist E. et al. 2012). Ad esempio, uno studio su farmaci oncologici (orfani e non) approvati fra il 2004 e il 2010 negli Stati Uniti è stato misurato come le evidenze di efficacia prodotte per i FO si basano su campioni più piccoli (mediana 96 pazienti versus 290 dei farmaci "comuni") e in percentuale minore da studi randomizzati (30% versus 80%) (Kesselheim AS. et al., 2011).

In generale, la posizione desumibile dai *paper* di ricercatori europei è piuttosto critica: Joppi et al. (2011), analizzano la qualità dei *dossier* sottoposti all'EMA nel periodo 2000-2010, osservando come, a fronte di una richiesta di immissione in commercio di 108 FO, ne siano stati approvati solo 63 (58,3%), imputando i fallimenti sia alla scarsa numerosità dei campioni di pazienti arruolati (meno di 100 per un terzo dei *dossier*, fra 100 e 200 nella metà dei casi), sia all'utilizzo di *trials* clinici randomizzati solo per il 35% dei farmaci, e anche all'uso del placebo come controllo, in circa la metà delle richieste di autorizzazione.

Gli autori lamentano, inoltre, l'inadeguatezza dei periodi di *follow up* (meno di un anno nel 43% dei casi, fra uno e due anni nel 25,4% dei casi e più di 2 anni solo nel 15,9% dei casi) (Joppi R. et al., 2011).

In letteratura è anche evidenziato come il livello minimo di accettabilità dell'evidenze (ai fini quindi di rimborsabilità) dipende dalle diverse regolamentazioni a livello nazionale.

Ad esempio, mentre in Germania (Mycka J., 2015) i criteri di efficacia vengono resi meno rigidi in caso di prevalenze particolarmente piccole e in Olanda (Michel M. et al., 2012) analogamente in assenza di trattamenti esistenti, nell'esperienza canadese non sembra esistere un trattamento "privilegiato" per i FO; uno studio sui FO effettivamente inseriti nel prontuario canadese lo conferma, riportando per i FO approvati una numerosità significativa dei campioni di pazienti arruolati nei *trial*, con un valore mediano di 122 in un *range* che varia da 20 a 742, registrando altresì una maggiore frequenza degli studi aventi arruolato fra i 150 e 299 pazienti: in particolare nel 71% dei casi, i farmaci approvati avevano condotto studi su più di 150 pazienti (Janoudi G. et al, 2016).



Inoltre, sempre dallo studio citato, ben l'82,5% delle evidenze accettate ai fini della rimborsabilità proveniva da almeno uno studio randomizzato a doppio cieco.

I risultati esposti testimoniano da una parte come l'utilizzo di criteri stringenti abbia incentivato un crescente sforzo, da parte delle aziende farmaceutiche, nel produrre evidenze di efficacia significative; dall'altro fanno emergere lo iato fra decisioni legate all'accesso e alla rimborsabilità; quest'ultimo punto ha poi, di fatto, anche sollevato critiche (Clarke JT. et al., 2006; Dunoyer M., 2011) in relazione ai rischi di allungamento dei tempi di accesso dei FO e di preclusione alle cure da parte dei pazienti con MR (Clarke JT. et al., 2006).

In ogni caso, sembra che i FO godano di un trattamento preferenziale da parte dell'agenzie regolatorie nazionali (Kesselheim AS. et al., 2011; Prevot J. et al., 2011; Siddiqui M. et al. 2012; Wild C. et al., 2011; Nakayama H., 2018). L'analisi di Nakayama e Tsukamoto (2018) sui FO oncologici, riferita alla realtà Giapponese, giunge alla conclusione che i FO godono di un trattamento preferenziale in termini sia di tempi di approvazione (mediana 281 gg versus 353 per i farmaci comuni), che di accettazione di una minore significatività delle evidenze.

Una simile comparazione, sempre riguardante i trattamenti oncologici, condotta negli USA conferma questa posizione, mostrando in media una minore numerosità del campione, e l'uso minore di studi randomizzati per i FO versus i farmaci "comuni" (Kesselheim AS. et al., 2011).

Una ulteriore criticità segnalata riguarda la destinazione d'uso dei FO: analizzando 63 prodotti commercializzati, è stato evidenziato che alcuni hanno indicazione per la medesima patologia, contraddicendo in qualche modo la definizione stessa di FO.

Il tema è trattato anche da Hughes-Wilson et al. (2012), i quali osservano comportamenti "opportunistici" da parte delle Aziende farmaceutiche finalizzati ad ottenere lo status di FO tramite dimostrazioni di efficacia basate su evidenze empiriche scarse, e comunque riferite al breve periodo, con il rischio che una volta che il FO è in commercio, manchino incentivi che spingano a tracciare i risultati di efficacia nel lungo periodo (Hughes-Wilson W. et al., 2012; Michel M. et al., 2012; Owen A. et al., 2008).

Infine, anche nel caso dell'efficacia, sono diversi gli studi che sottolineano l'utilità derivante dal coinvolgimento dei pazienti, delle loro famiglie e delle associazioni, per reperire dati ai fini della dimostrazione del beneficio clinico (Douglas C.M.W. et al., 2015; Young A. et al., 2014). Menon D. et al. (2015) sottolineano in particolare la necessità di ricorrere maggiormente a questo canale, ancora poco sfruttato.

In conclusione, guardando complessivamente l'esperienza internazionale, emerge da una parte l'auspicio di una minore severità nella richiesta di evidenze sull'efficacia clinica per i FO: ad esempio, con l'accettazione di studi maggiormente flessibili, tramite l'utilizzo di *n-of-1 trials*, *randomized placebo-phase design*, *enriched enrollment*, *randomized withdrawal design*, *adaptive designs* etc. (Dunoyer M., 2011; Nestler-Parr S. et al., 2018).

Peraltro, disegni quali i *cross-over trial*, *n-of-1 trials* e in generale, gli *adaptive designs* risultano più efficienti dei trial classici in presenza di piccoli numeri (Abrahamyan et al., 2016), sebbene l'analisi statistica ne evidenzii numerosi limiti in condizioni particolari: ad esempio è evidente che i disegni con *cross-over* mal si prestano a patologie a rapido decorso.

Dunoyer (2011), constatando la scarsa possibilità effettiva di condurre studi randomizzati, suggerisce una serie di misure "compensative", quali l'implementazione di registri²³ e la condivisione delle relative informazioni a livello internazionale.

² L'utilizzo di registri che traccino i dati di efficacia dei FO appena immessi sul mercato viene condiviso e auspicato da altri autori (Michel M. et al., 2012; Gliklich R., 2011).



Trattandosi essenzialmente di un problema di dimensionamento del beneficio, almeno a livello nazionale, dove prevale la valutazione del rapporto fra beneficio e costo, è proponibile un uso ancora più esteso dei *Managed Entry Agreements*, in particolare di contratti che prevedano una condivisione del rischio fra Azienda produttrice e Governi, con lo scopo di tracciare le *performance* effettive nel lungo periodo (Owen A. et al., 2008).

Anche Denis et al. (2008) propongono l'applicazione di misure di *risk sharing* fra il produttore e il soggetto finanziatore (lo Stato) basate su riduzioni di prezzo se il trattamento non mantiene, nel tempo, l'efficacia sperata, o su meccanismi di rimborsi condizionali all'efficacia dello stesso. Naturalmente queste misure richiedono periodi di *follow up post-marketing*.

Sulla stessa linea di pensiero, Joppi et al. (2011) che, tornando a rapporto rischio-beneficio, auspicano anche l'introduzione generalizzata di un'approvazione transitoria da parte di EMA, da confermare definitivamente solo dopo un periodo di osservazione. Cosa peraltro è recepita di fatto nei *conditional approval*.

Per la dimensione dell'Efficacia si pongono quindi le stesse problematiche già analizzate per la Sicurezza: oggettiva difficoltà nella produzione di evidenze, ed un evidente *trade-off* con i tempi di accesso al mercato.

Rispetto al tema Sicurezza, in letteratura si paventano maggiormente i rischi di comportamenti "opportunistici" da parte dei produttori, con conseguente necessità di valutare "caso per caso".

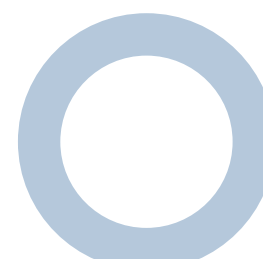
A differenza che nel dominio della Sicurezza, la criticità nella valutazione dell'Efficacia ha maggiore rilievo nella fase di decisione nazionale sulla rimborsabilità, che non su quella della approvazione all'immissione in commercio: in altri termini, a meno di casi limite, mentre una condizione di non inferiorità già giustifica l'approvazione (sebbene non la concessione della patente di FO), le decisioni sulla rimborsabilità sono chiaramente condizionate dalla quantificazione del valore (o della efficacia incrementale), sui cui pesano maggiormente le incertezze sulle evidenze, e che si formano sulla base di fattori non completamente sovrapponibili a quelli che determinano la patente di "beneficio significativo" ai fini dell'accesso al mercato.

Non a caso, e come per la dimensione precedente, le proposte in letteratura convergono sulla proposta di potenziare le valutazioni *post-marketing*, stressando qui però maggiormente la possibilità di utilizzare *Managed Entry Agreements*, in particolare forme di *risk sharing* con riesame delle condizioni di rimborsabilità.

Anche in questo caso non sembra all'ordine del giorno l'opportunità di definire criteri minimi di accettabilità delle evidenze, e/o criteri maggiormente condivisi nei vari Paesi.

Si riscontra, invece, maggiore attenzione al tema del potenziamento del ruolo dei pazienti, dei *care-giver* e delle Associazioni di *advocacy*, in particolare sul tema della definizione di cosa rappresenti un beneficio significativo. In questo caso, l'importanza del coinvolgimento dei pazienti, non ha tanto ragioni etiche legate al rischio, quanto quella di trovare una modalità condivisa di valutazione del valore della tecnologia: tema ampiamente discusso in letteratura, nell'ambito dell'utilizzo dei *Patient Reported Outcome* (PRO) nel processo di HTA.

Ovviamente, quando non ricorrano fattori ostativi, peraltro numerosi, va anche considerato l'utilizzo di disegni di *trial* adeguati, capaci di massimizzare l'efficienza del campione.





COSTI E VALUTAZIONI ECONOMICHE

L'impiego di criteri di costo-efficacia nella valutazione dei FO, rilevante essenzialmente a livello di HTA nazionale effettuato ai fini della rimborsabilità delle tecnologie, è largamente il tema più ampiamente trattato nella letteratura esistente (Hughes-Wilson W. et al., 2012; Joppi R. et al., 2011; Clarke JT. et al. 2006; Winqvist E. et al., 2012; Owen A. et al., 2008; Mc Cabe et al., 2005; Wild C. et al., 2011; Claxton K., 2008; Denis A. et al. 2008; Hutchings A. et al. 2010; McCabe C. et al., 2010; Mentzakis E. et al., 2011; Moberly T. et al., 2005; Pinxten W. et al., 2012; Prevot J. et al, 2011; Siddiqui M. et al., 2012; Sullivan SD. et al., 2008; Wild C. et al. 2011; Laupacis A., 2009).

Il dibattito si concentra su due argomenti principali: il primo è di ordine tecnico e riguarda la difficoltà nel reperire dati per produrre evidenze empiriche di costo-efficacia (Hughes-Wilson W. et al., 2012; Winqvist E. et al., 2012; Owen A. et al., 2008); il secondo, invece, si concentra sul *trade-off* fra istanze di efficienza e di equità d'accesso alle cure da parte dei pazienti con MR (Paulden, M. et al., 2015 Iscrov G. et al. 2014; Hughes-Wilson W. et al., 2012; Michel M. et al., 2012).

Il primo aspetto, che riguarda in larga misura il disegno dei *trial* per la produzione delle evidenze, è già stato approfondito nei paragrafi precedenti relativi alle dimensioni della sicurezza e dell'efficacia, a cui si rimanda (si veda in particolare Iscrov G. et al. 2014; Owen A. et al., 2008).

Sul secondo aspetto, l'aspetto cruciale è che se si parte dal presupposto che l'accesso alle cure deve essere garantito a tutti i cittadini, i criteri di efficienza, e quindi la costo-efficacia, lasciano inevitabilmente la primazia all'esigenze di equità (Michel M. et al., 2012). In altri termini, nel caso delle malattie rare, la necessità di garantire equità d'accesso, si traduce nel rimborsare le tecnologie anche se il rapporto di costo efficacia è non favorevole o comunque meno favorevole dei *threshold* adottati per le malattie "comuni".

Ad esempio, in Olanda, in caso di assenza di trattamenti alternativi, non vengono richieste evidenze farmaco-economiche per i FO (Michel M. et al., 2012); mentre in Scozia, per i FO, la soglia del costo per QALY per l'individuazione della condizione di accettabilità sociale è esplicitamente maggiore per i FO rispetto a quella stabilita per gli altri farmaci (Kawalec P. et al., 2016).

Ovviamente, la deroga al principio della costo-efficacia, implica una distorsione in termini di efficienza (massimizzazione della salute prodotta con le risorse pubbliche) e la concentrazione di risorse ingenti su quote esigue della popolazione (Drummond M. et al., 2014; Clarke JT. et al, 2006). E non si può trascurare che l'argomento è reso più cogente dal fatto che la quota di spesa pubblica destinata a rimborsare i FO è in progressivo aumento in diversi Paesi europei (si veda il paragrafo seguente).

Diversi autori criticano l'utilizzo di deroghe ai principi di costo-efficacia nella valutazione dei FO rispetto ai farmaci "comuni" (Danzon PM. et al., 2018; Hughes-Wilson W. et al., 2012), sebbene esistono argomenti di natura etica che portano a conclusioni opposte.

Del fondamento delle preferenze sociali a giustificazione delle politiche di rimborso in favore dei FO, si occupano diversi autori. Mentzakis et al. (2011) utilizzano un modello a scelta discreta su un campione di individui canadesi, omogenei in termine di età e status socioeconomico, al fine di identificare possibili priorità nelle preferenze attribuite ai FO rispetto ai farmaci comuni; da tale studio non risultano, però, preferenze significative per il finanziamento pubblico dei FO rispetto agli altri farmaci e, conseguentemente, per una maggiore propensione a pagare per anno di vita guadagnato da un paziente con MR, rispetto ad uno affetto da patologie non rare. Tuttavia, secondo gli autori, tenendo conto che la severità della malattia è mediamente maggiore per le malattie rare, questo elemento potrebbe essere determinante in favore dei FO (Mentzakis et al., 2011).



Analogamente Mc Cabe et al. (2005; 2010) si pongono la domanda se la collettività dovrebbe valutare differenzialmente i benefici clinici sperimentati da un individuo affetto da malattia rara rispetto ad un individuo con patologia non rara, in virtù del fatto che nel primo caso esiste una situazione di “rarietà”. La risposta degli autori è negativa, sulla base di un’analisi empirica.

Le evidenze sopra riportate sono confermate da uno studio condotto su 1.547 cittadini norvegesi, secondo il quale, nonostante la volontà di salvaguardare l’equità d’accesso alle cure per i pazienti con MR, non è possibile empiricamente stabilire una preferenza sociale per il finanziamento dei FO (Desser, A.S., 2010).

In via generale, quindi, allo stato attuale delle conoscenze, sembrerebbe che le Società siano scarsamente disposte a pagare per azioni che concentrino i benefici su una quota esigua della popolazione (Drummond M. et al., 2014); di questo avviso sono anche altri autori i quali, richiamando la teoria dell’utilitarismo, sottolineano come le logiche utilizzate per i FO siano inconsistenti con il principio di massimizzazione dell’utilità a fronte di risorse limitate (Pinxten W. et al., 2012).

Su questo si soffermano anche Drummond e Townsend (2014), che riassumono la problematica nella contrapposizione fra equità verticale (diverso accesso per bisogni diversi) al più noto concetto di equità orizzontale (uguale accesso per uguale bisogno): in tale ottica, coloro che hanno bisogni maggiori dovrebbero godere di finanziamenti maggiori. Questo passaggio sarebbe coerente con la teoria distributiva nella misura in cui i FO fossero quindi effettivamente in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti più che nella “media”. A questo proposito il QALY è indicato da diversi autori come lo strumento più adeguato anche al fine di valutare i benefici apportati dai FO (Iscrov G. et al. 2014; Siddiqui M. et al. 2012; Mc Cabe et al. 2005).

In termini “positivi”, e in conseguenza del dibattito segnalato, uno studio relativo agli Stati Uniti ha consigliato di abbassare la soglia di costo per QALY utilizzata nell’analisi costo-efficacia dei FO, perché le deroghe applicate, rispetto ai farmaci comuni, avrebbero fatto aumentare esponenzialmente i FO in circolazione (Danzon PM. et al., 2018) e quindi la relativa spesa (Siddiqui M. et al. 2012). Dello stesso avviso gli autori di uno studio austriaco, che si conclude con l’invito a concertare politiche omogenee a livello europeo per definire i criteri di rimborsabilità dei FO (Wild C., 2011).

Se è possibile tracciare una linea comune della letteratura esaminata, pur nella eterogeneità del dibattito, sembra emergere la richiesta di una maggiore condivisione e omogeneità a livello internazionale in relazione alle linee guida riguardanti i criteri di costo-efficacia (Sullidan SD., 2008). Anche le associazioni di *advocacy* dei pazienti portatori di malattia rara si sono chiaramente espresse per la promozione di processi di cooperazione internazionale in tema di HTA (EURORDIS, 2018). Maggiore cooperazione, e la conseguente attesa di una maggiore omogeneità dei processi di valutazione, sono ritenuti elementi essenziali per generare maggiore trasparenza ed efficienza in tema di decisioni di rimborso, oltre ad una maggiore equità di accesso a livello pan-europeo.

Il tema della costo-efficacia rimane comunque controverso.

Infatti, riguarda preminentemente l’aspetto della rimborsabilità, che rimane di specifica valenza nazionale, coinvolgendo aspetti tipicamente culturali/valoriali, quali le preferenze sociali in tema di *willingness to pay* e di disponibilità a concentrare risorse per la cura di numeri piccoli di pazienti. Problema, quest’ultimo, che peraltro si esaspererà con l’arrivo delle cosiddette *advanced therapies*.



In alcuni casi le indicazioni di tipo giuridico-legale risultano discriminanti, ad esempio ove richiedessero di non discriminare l'accesso in base a valutazioni economiche, ovvero di efficienza. Non può peraltro sfuggire che maggiore è la deroga all'omogeneità dei *threshold* utilizzati (esplicitamente o implicitamente) per le decisioni di rimborso, maggiore sarà l'allontanamento dai principi di efficienza, con un costo per la Società nel suo complesso.

Si aggiunge anche il tema della considerazione o meno dei costi indiretti e dei costi non sanitari ai fini della rimborsabilità: a titolo di esempio, l'impatto familiare nel caso delle malattie rare è particolarmente rilevante e, quindi, degno di nota.

Pinxten et al, sintetizzano il concetto come segue: «...la sfida si traduce nel bilanciare il principio di uguaglianza nelle opportunità d'accesso con il vincolo nelle risorse da destinare alle malattie rare...» (Pinxten W. et al., 2012).

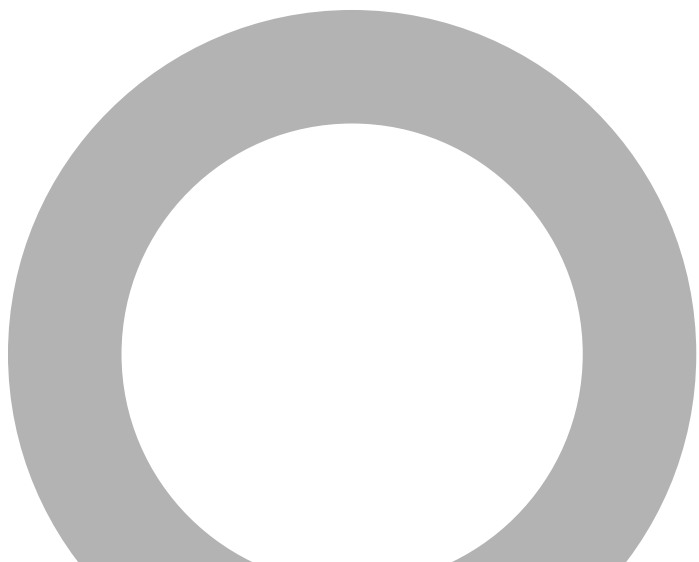
Si noti, da ultimo, che nel dibattito sviluppatosi rimane apparentemente "orfano", il tema della soglia di "non remuneratività" dei FO.

Pur essendo condizione necessaria per ottenere la patente di tecnologia orfana, la soglia di non remuneratività rimane inespressa e presumibilmente non adeguatamente valutata.

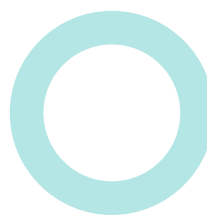
Di fatto essa è valutabile solo dopo avere definito il prezzo della tecnologia, ma questo avviene in una fase successiva al riconoscimento dello status di orfano, creando un cortocircuito al processo.

Non bisogna, però, dimenticare che è proprio la necessità di garantire un adeguato livello di remunerazione (Hughes-Wilson W. et al., 2012) la ragione principale per derogare dai principi di costo-efficacia basati sul valore (*value based pricing*).

Non nascondendo le difficoltà di definire soglie adeguate di remuneratività, dipendenti tanto dalla difficoltà di stima dei costi sostenuti e in primis quelli di ricerca e sviluppo, quanto dal fatto che la remuneratività dipende dalle dimensioni dei mercati e quindi dalle decisioni nazionali di rimborso, rimane il fatto che i *threshold* di accettabilità sociale del rapporto costo efficacia, sono strettamente legati al riconoscimento di prezzi capaci di rendere remunerativo l'investimento e, quindi, una riflessione sul tema non sembra in prospettiva eludibile.



ASPETTI ETICI



Sebbene non di rado trascurata nella pratica, la valutazione etica rappresenta un elemento costitutivo dei processi di Health Technology Assessment (HTA). La valutazione delle conseguenze di tipo etico relative all'impiego di tecnologie sanitarie è, cioè, uno degli obiettivi fondamentali di questo ambito di ricerca (alla stregua delle valutazioni sulla sicurezza, l'efficacia, l'impatto economico, organizzativo, socio-culturale e legale), sebbene essa abbia poi trovato, nel complesso, minore spazio nei report (Refolo P., 2015; Sacchini D. et al. 2007; Hofmann B. 2008).

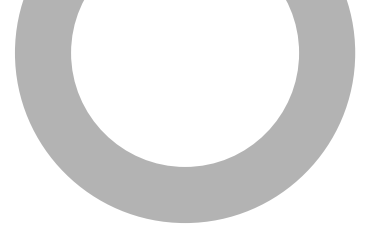
Il dominio etico nell'HTA ha come obiettivo fondamentale quello di affrontare le questioni relative sia all'impiego di una determinata tecnologia sanitaria, sia al processo stesso di HTA. I processi di HTA possono, infatti, sollevare questioni di tipo etico quale è, per esempio, quella relativa alla scelta della tecnologia di comparazione o l'accertamento di eventuali conflitti di interesse in seno ai componenti il gruppo di ricerca. Pertanto, la valutazione etica dovrebbe essere non come singolo elemento di valutazione a sé stante, quanto piuttosto come attività che "accompagna" l'intero processo.

Esistono poi due differenti modi di intendere le valutazioni etiche nell'HTA: per alcuni, esse consistono nell'identificare e discutere le "problematiche etiche" relative all'impiego di una determinata tecnologia sanitaria (questa modalità è in genere quella più utilizzata); per altri, esse consistono nella elaborazione di un giudizio di liceità o illiceità morale. Questo diverso modo di intendere le analisi etiche si riflette anche sui differenti metodi proposti per effettuare le valutazioni, suddivisibili in due grandi tipologie: alcuni (per esempio, l'*HTA Core Model*[®] (<https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>) dell'*European Network for Health Technology Assessment* (Eunetha) o il *Socratic approach* (Hofmann B. et al. 2014) sono rappresentati da *framework*, il cui obiettivo è identificare in modo efficiente le varie questioni etiche; altri sono rappresentati dai modelli classici della bioetica (Principlismo, Casuistica, Utilitarismo, Personalismo, ecc.), più funzionali invece ad assumere una posizione sulla liceità o illiceità morale sull'uso di tecnologie.

Ridotto ai minimi termini, il processo di analisi proposto nell'*HTA Core Model*[®] (<https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>) di Eunetha – preso come riferimento nel presente quaderno – consiste nel rispondere a un set di domande, previamente identificate, dalla cui sintesi dovrebbero emergere quelle "problematicità etiche" delle quali dovrebbero tener conto i *decision-makers* qualora vengano chiamati a valutare l'opportunità di impiegare/disinvestire una determinata tecnologia in ambito sanitario.

Sebbene l'*HTA Core Model*[®] non si fondi su nessuna teoria morale particolare, esso è fortemente influenzato dal modello bioetico principlista (Beauchamp TL. et al. 2018). Il set di domande è infatti organizzato attorno a tre grandi questioni: il rapporto benefici-danni, l'autonomia del paziente e la giustizia.

Per quel che concerne il primo aspetto, ci si riferisce in particolare al fatto che occorre anzitutto verificare che i potenziali danni a cui vengono esposti i pazienti siano i minori possibili e risultino inferiori rispetto ai benefici attesi. Quando si sceglie un trattamento per un paziente, o quando viene commercializzato un nuovo farmaco, si ricerca infatti un beneficio ben preciso. Per raggiungere questo obiettivo si è disposti ad accettare di esporre il paziente a un eventuale danno, anche se tale danno deve essere il minore possibile. Ciò significa che i benefici attesi devono superare, per natura ed entità, i possibili danni e, in questo caso, si può affermare che il farmaco possiede "un rapporto beneficio/danno favorevole". La valutazione di questo rapporto non è in genere un compito semplice e potrebbe essere ancora più difficile da valutare nel caso dei farmaci orfani dove – come emerso nei capitoli sulla sicurezza e l'efficacia – la produzione di evidenze nei trial non è ottimale per l'impossibilità di condurre studi su un elevato numero di pazienti. Questo spiega l'atteggiamento di disponibilità da parte degli organi regolatori degli Stati Uniti, così come dei Paesi europei, ad accettare "deroghe" ai criteri di valutazione dei trial, e la convergenza della letteratura sulla proposta di "sanare" le incertezze implementando misure di controllo *post-marketing*.



Da un punto di vista etico-deontologico, è però da notare – come già segnalato nel capitolo sulla sicurezza – che il potenziamento dei controlli post-marketing, sebbene appaia una delle poche vie percorribili, non solo non è risolutivo, ma è anche problematico: il rispetto del principio di non maleficità che, nel caso della valutazione per l'immissione in commercio, si traduce nell'acquisizione ex-ante di dati sulla sicurezza, rappresenta infatti un elemento fondativo di ogni atto medico, che non dovrebbe ammettere deroghe. Pertanto, l'idea di immettere in commercio farmaci sulla base di evidenze non molto robuste, demandando la realizzazione di valutazioni più affidabili a studi *post marketing* va presa con riserva. Piuttosto, sarebbe auspicabile puntare l'attenzione – sebbene ciò non sia comunque facile da realizzare – sulla fissazione di requisiti minimi da soddisfare.

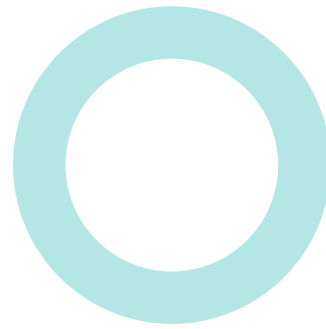
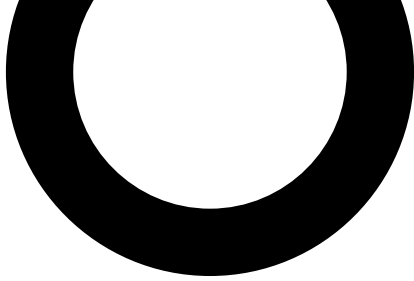
Un secondo elemento fondamentale tenuto in considerazione per la valutazione etica delle tecnologie sanitarie è il rispetto dell'autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico deve rispettare l'autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell'esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quell'atto con cui il paziente, dopo aver ricevuto una adeguata informazione e dopo averla compresa, esprime il proprio consenso a ricevere un determinato trattamento diagnostico o terapeutico.

L'*HTA Core Model*[®] dedica una serie di domande a questo tema, con l'obiettivo di identificare le eventuali questioni etiche connesse all'impatto che l'impiego delle tecnologie sanitarie oggetto di valutazione può avere sull'esercizio dell'autonomia e del consenso informato da parte dei pazienti. In particolare, si tenta di stabilire il grado di "vulnerabilità" dei soggetti sui quali è impiegata la tecnologia.

In riferimento a questo tema, la valutazione etica di farmaci orfani non pone questioni differenti dalla valutazione di altri farmaci. Sebbene infatti l'impiego di farmaci orfani presenti alcune specificità (come, per esempio, il possibile grado di incertezza sull'efficacia del trattamento o la particolare vulnerabilità dei pazienti sul piano psicologico, sociale, economico, ecc.), il rispetto dovuto all'esercizio dell'autonomia nella gestione della salute è uguale a quello che riguarda l'impiego di tutti gli altri farmaci, e dovrà pertanto essere espletato secondo le medesime modalità.

Un terzo aspetto considerato è la giustizia. In questo caso, il riferimento è a due temi distinti ma strettamente connessi, ossia la possibilità di accesso all'impiego della tecnologia oggetto di valutazione e la giusta allocazione delle risorse. Senza entrare nel dettaglio di questo discorso piuttosto complesso e articolato, essendo la giustizia declinabile secondo diverse concezioni, in via generale, si può affermare che in questo ambito ci si regola fondamentalmente col ricorso a valutazioni sul rapporto costo-efficacia e di budget impact. L'impiego di un intervento è cioè giudicato positivamente in termini di giustizia, allorché riceva una valutazione positiva in riferimento a questi due tipi di analisi economica. Non è un caso che queste ultime vengano utilizzate da gran parte delle agenzie regolatorie al fine di stabilire la rimborsabilità dei farmaci.

Sotto questo aspetto, la valutazione dell'uso di farmaci orfani risulta particolarmente problematica: molto difficilmente infatti un farmaco orfano potrebbe ottenere una valutazione positiva in termini di costo-efficacia. Fino a non molti anni fa, essendo comunque limitato il numero di farmaci orfani immessi in commercio e i relativi pazienti per i quali venivano impiegati, ciò non ha sollevato grandi criticità. Anche sotto la spinta delle associazioni di pazienti e della sensibilità dell'opinione pubblica sul tema, i sistemi sanitari si sono fatti carico in genere delle spese per questo tipo di farmaci, sebbene non soddisfacessero i criteri della costo-efficacia. Ora che il numero di immissioni in commercio si è però fatto, per svariate ragioni, molto più elevato (Ollendorf DA. et al., 2018), la questione è diventata complessa e prendere decisioni su questa materia è problematico.



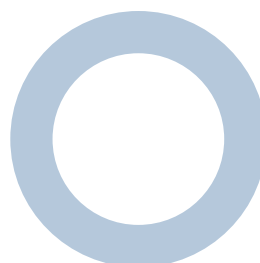
Sul tema si è sviluppato un vivace dibattito di taglio etico-economico (Ollendorf DA. et al., 2018; Largent EA. et al., 2012): per alcuni eticisti ed economisti sanitari la valutazione in termini di giustizia di questi farmaci dovrebbe essere effettuata secondo gli stessi criteri di tutti gli altri farmaci, sulla base del ragionamento che le deroghe penalizzerebbero altri “pazienti invisibili”. Altri ritengono, invece, che le spese per i farmaci orfani debbano comunque ricevere copertura finanziaria sulla base della “regola del soccorso”. L'esempio è quello di un sommozzatore in grave pericolo in fondo all'oceano: se l'operazione fosse realizzabile, nessun governo imporrebbe vincoli di bilancio per attuare il suo salvataggio.

Ad ogni modo le agenzie di HTA non sembrano, allo stato attuale, ben equipaggiate per affrontare questioni di questo tipo. Alcuni paesi (per esempio l'Arkansas e la Pennsylvania (Ollendorf DA. et al., 2018) hanno iniziato ad adottare criteri specifici per la valutazione in termini di giustizia dei farmaci orfani. Sono inoltre iniziati a comparire alcuni *framework* specifici per la valutazione come quelli proposti dall'agenzia di HTA canadese (Winqvist E., et al., 2012), svedese (Sandman L. et al., 2017), e soprattutto il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) inglese (<https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/board-paper-TA-HST-consultation-mar-17-HST-only.pdf>). Quest'ultimo ha proposto un *framework* ove la rimborsabilità dei farmaci orfani viene stabilita sulla base di 5 criteri: natura della patologia, impatto della nuova tecnologia in termini di benefici, *budget impact*, impatto della tecnologia in termini sociali, e impatto sull'organizzazione dei servizi.

Le questioni sollevate dall'impiego dei farmaci orfani in termini di giustizia restano tuttavia insolte per molti Paesi. La strada non può essere che quella dell'approfondimento del tema, e l'elaborazione di *framework* specifici per la valutazione.

In conclusione, seguendo il modello proposto da EUnetHTA, in processi di HTA la valutazione etica di farmaci orfani solleva questioni in riferimento alla valutazione del rapporto benefici-danni e al tema della giustizia. Si tratta di questioni non facili da risolvere e che meritano approfondimento. Sebbene di non semplice realizzazione, la fissazione di requisiti minimi sembra essere una soluzione da preferirsi al meccanismo della deroga, anche per ragioni di tipo etico.

Da ultimo, vale la pena di notare che in molti (Menon D. et al., 2015; Douglas CMW. et al., 2015) propongono di colmare il gap di dati e informazioni che accompagna l'impiego dei farmaci orfani con un potenziamento del c.d. *stakeholder involvement*. Un maggiore coinvolgimento di pazienti e famiglie potrebbe essere, per esempio, utile per valutare i benefici clinici e l'accettabilità del rischio. Si può dire che questa proposta è in linea con una “tendenza epistemologica” che sta caratterizzando un po' tutto il movimento dell'HTA (Refolo P. et al., 2018). Essa non può che essere valutata positivamente, in quanto il tenere in considerazione più punti di vista non può che “arricchire” le valutazioni, soprattutto nel caso dei farmaci orfani, ove si riscontra una strutturale carenza di dati e informazioni. Tuttavia, è una strada non esente da ostacoli sia di tipo teorico (la “traduzione” di fenomeni qualitativi in elementi quantitativi resta metodologicamente “spinosa”) sia pratico (lo “*stakeholder involvement*” è un'attività *time-consuming*, che potrebbe ancor di più esacerbare il problema dei tempi per l'esecuzione dei processi di HTA).





ASPETTI ORGANIZZATIVI

Passando alla dimensione organizzativa, è necessario premettere che, avendo adottato la struttura *Core Model* proposta da EUNetHTA, nella sezione Aspetti Organizzativi sono contenuti anche gli aspetti di impatto finanziario, che sono per lo più analizzati con i modelli di *budget impact*.

Come detto, l'aumento dei FO approvati e il costo, a volte elevato, di alcune terapie (Hughes-Wilson W. et al., 2012; Michel M. et al., 2012; Claxton K, 2008; Mc Cabe et al., 2010; Mentzakis et al., 2011; Prevot J. et al., 2011; Siddiqui M. et al. 2012; Barrett P. et al.; 2012; Garattini S. et al., 2012; Gupta S. et al., 2012; Kanavos P. et al. 2012; Owen A et al. 2008) ha recentemente indotto ricercatori e *policy maker* a interrogarsi sul peso finanziario che questi trattamenti impongono (Michel M. et al., 2012; Denis A. et al., 2008) e sulla necessità di misure tese a regolamentare il settore (Hughes-Wilson W. et al., 2012; Michel M. et al., 2012; Winquist E. et al., 2012; Stafinski T. et al., 2011; McCabe C. et al., 2005; Claxton K. et al. 2008; Denis A. et al., 2010; Hutchings A. et al., 2012; Mentzakis et al., 2011; Sullivan SD., 2008).

In Francia, ad esempio, uno studio rileva come nel 2009 la spesa per FO sia aumentata del 10%, esprimendo preoccupazioni riguardo a questo andamento (Michel M. et al., 2012). Negli Stati Uniti, in anni recenti, più di un terzo dei nuovi farmaci approvati è costituito da FO e l'aumento sia nei prezzi relativi che nel numero di FO in circolazione ha destato preoccupazioni per la copertura dei costi da parte delle assicurazioni (Danzon PM. et al., 2018).

Nonostante le preoccupazioni, sono pochissimi gli studi che presentano complete analisi di *budget impact* a livello europeo, e i risultati di questi non sempre risultano concordi.

Uno studio del 2004 stimava che i FO assorbissero lo 0,7-1,0% del totale delle risorse destinate ai farmaci, e che tale percentuale arrivasse a 6,0-8,0% nel 2010 (De Varax A. et al., 2004). Queste previsioni sono state successivamente riviste al ribasso; uno studio più recente, utilizzando un modello di simulazione basato sul costo unitario dei FO (che, ricordiamo, varia enormemente, tanto che nel paper si riporta un minimo di € 1.251 e un massimo di € 407.631, con una mediana di € 32.242) stimava il 3,3% per il 2010, in crescita al 4,6% nel 2016, per poi livellarsi negli anni seguenti (Shei C. et al., 2011). Un ulteriore studio, riferito al Belgio, indicava una quota del 5%.

La spesa per FO effettiva in Italia nel 2017 è pari a € 1,7 mld. (nel 2015 e 2016 erano rispettivamente € 1,1 mld. e € 1,4 mld.), pari al 6,1% della spesa farmaceutica totale e all'8,9% della spesa pubblica effettiva.

La spesa nominale annua è quindi cresciuta di circa il 25%, pari a € 300 mln., con un incremento dell'incidenza sulla spesa totale e pubblica dei FO, rispettivamente di 0,7 e 0,9 punti percentuali.

I *trend*, per quanto largamente attribuibili all'immissione in commercio di nuovi farmaci, confermano le preoccupazioni di crescita dell'onere per i FO sulle risorse destinate alla spesa sanitaria (Denis A. et al., 2008), che fanno suggerire a Iscrov e Stefanov (2014) di considerare insieme alle analisi di costo-efficacia anche quelle di *budget impact*.

Malgrado nelle previsioni prevalga la tendenza al ribasso dei *trend*, rimangono le preoccupazioni di crescita dell'onere per i FO sulle risorse destinate alla spesa sanitaria (Denis A. et al., 2008), che fa suggerire a Iscrov e Stefanov (2014) di considerare insieme alle analisi di costo-efficacia anche quelle di *budget impact*.

A questo proposito, vengono evidenziate (Iscrov G. et al., 2014) alcune criticità nella predisposizione dei modelli: i) l'incertezza sulla effettiva popolazione da trattare, come anche sulla dinamica degli *uptake*; ii) la possibilità che l'indicazione al trattamento possa essere estesa ad altre indicazioni; iii) le scarse evidenze cliniche.



Rimane il fatto che, in termini di *budget impact*, sul lato delle quantità, per definizione i numeri sono contenuti, e su quello dei costi delle terapie, pur registrandosi casi con costi molto elevati, prevale una grande difformità. In definitiva le preoccupazioni non sembra si possano ragionevolmente concentrare sul livello di spesa, quanto sulla sua concentrazione su specifiche terapie: tema trattato nel paragrafo sulla costo-efficacia.

I problemi di BI andranno rivalutati con il prossimo avvento delle *advanced therapies*, che creeranno la necessità di identificare nuove forme di finanziamento.

Nei fatti, alcuni Governi hanno intrapreso misure per controllare il, sopra citato, incremento relativo di spesa dei FO: in Francia, dal 2011 sono stati soppressi vantaggi erariali e gli altri benefici previsti, per i produttori che raggiungano un fatturato annuo di almeno € 20 milioni.

Per completezza, sul versante delle quantità, giocano fattori ulteriori, che pongono problemi di valutazione e regolamentazione, nella misura in cui possono incentivare comportamenti opportunistici.

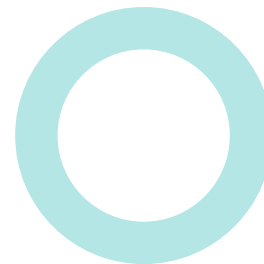
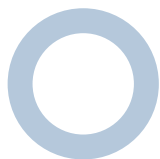
Lo status di FO rappresenta, infatti, un binario preferenziale sulle decisioni di rimborso (Isarov G. et al., 2014); ad esempio, in Belgio tra il 2002 e il 2007 è stato approvato il rimborso dell'88% dei FO per i quali era stata fatta richiesta, rispetto al 64% dei farmaci "comuni" e per la Francia, e nello stesso periodo le percentuali sono rispettivamente 96% versus 86%.

Una maggior probabilità di ottenere il rimborso, unito alle "deroghe" nella valutazione delle evidenze, come anche agli incentivi alla produzione previsto a causa della scarsa remuneratività dei FO, secondo alcuni autori possono ribaltare il problema, rendendo il settore più remunerativo degli altri e incentivando, di conseguenza, comportamenti "strategici" da parte dei produttori (Isarov G. et al., 2014; Michel M. et al., 2012).

Ricordiamo che le tipologie di incentivi sono diverse; detrazioni fiscali riguardanti le diverse fasi *pre-marketing* di un FO; vi è poi l'automatica autorizzazione al commercio su tutto il territorio dell'Unione Europea e l'estensione della protezione brevettuale a 10 anni, salvo una verifica dopo 6 anni per stabilire che sussistano ancora i requisiti caratterizzanti i FO; in termini di assistenza tecnica è previsto un protocollo di consulenza scientifica per l'implementazione di studi clinici che dimostrino la sicurezza e l'efficacia del nuovo prodotto. Infine, la UE supporta la ricerca scientifica sulle malattie rare: per il quinto (anni 1998-2002) e il sesto (anni 2002-2007) "Programma di ricerca e sviluppo tecnologico" i fondi stanziati dall'Unione Europea sono rispettivamente 64 e 230 milioni di euro, con una media annuale di fondi stanziati tra il 2002 e il 2009 intorno a 40 milioni di euro (Michel M. et al., 2011). Si consideri, inoltre, che Stati Uniti e Giappone hanno adottato provvedimenti simili.

In letteratura si osserva che le misure implementate sono state, in particolare, pensate per supportare le piccole e medie imprese in un percorso di ricerca e sviluppo dall'esito incerto, soprattutto in presenza di decisioni di rimborsabilità differenziate tra i singoli Stati membri. Ma la posizione di quasi monopolio del produttore, unita alle pressioni delle Associazioni dei pazienti sull'Ente finanziatore (di norma lo Stato) ha finito per creare una nicchia di mercato molto favorevole e la possibilità di fissare e mantenere prezzi elevati (Michel M. et al., 2012; Desser, A.S., 2010). Queste condizioni avrebbero cambiato negli ultimi anni i profili dei produttori, attirando sul mercato delle MR le grandi multinazionali farmaceutiche, con il rischio di un possibile spiazzamento dei piccoli e medi produttori sui quali erano stati calibrati gli incentivi iniziali.

Alcuni autori ritengono che, per ovviare alle tematiche precedenti, nel processo di HTA si debba adottare un modello decisionale multicriterio, ponderando diverse variabili.



In particolare (vd. tabella 1, Hughes-Wilson W. et al., 2012) è stato proposto di considerare (fra parentesi la ratio): i) la rarità della malattia (più rara la malattia maggiori i costi di ricerca, a causa della difficoltà nel produrre evidenze cliniche significative); ii) il grado di diffusione della ricerca su quella malattia (l'esistenza di riferimenti in letteratura rende più facile l'elaborazione di report e la produzione di evidenze per l'autorizzazione al commercio); iii) il livello d'incertezza sull'efficacia clinica (maggiore la significatività dei risultati, maggiore il costo per produrre risultati clinici consistenti, giustificando un prezzo più alto e limitando il rischio di spendere risorse pubbliche su trattamenti inefficaci); iv) la complessità nel processo di produzione della molecola (più complessa è la molecola, maggiori i costi di produzione); v) l'inclusione di misure di *follow up post-marketing* (questo elemento, che comporta costi più elevati, è determinante per verificare l'efficacia di un FO, soprattutto se le evidenze cliniche pregresse sono scarse); vi) la gravità della malattia (che è associata alla qualità della vita dei pazienti, all'incapacità di produrre reddito, alla necessità di assistenza continua da parte di *care-giver*, ovvero tutti elementi che impattano sui costi sociali di cui la collettività si deve fare carico).

TABLE 1: PROPOSED CRITERIA FOR EVALUATION OF ORPHAN DRUGS AND CORRESPONDING POTENTIAL PARAMETERS

Criteria	Price differential		
	Lower	Medium	Higher
Rarity	1:2,000 - 1:20,000 or COMP figures > 3 in 10,000 (11%)	1:20,000 - 1:200,000 or COMP figures 1-3 in 10,000 (51%)	Less than 1:200,000 or COMP figures less than 1 in 10,000 (38%)
Level of research undertaken	Literature review	Building on previous existing knowledge	"Blue-sky" starting research & development programme in an unknown area
Level of uncertainty of effectiveness	Immature, but promising data	Appropriate surrogate end-points	Robust clinical end-points
Manufacturing complexity	Not complex - small molecule/ classic galenic form	Moderately complex	Highly complex biological and galenic form
Follow up measures (additional benefits and associated costs)	Moderate to none	Designed to answer specific, defined, delineated question	Safety and efficiency studies + size and duration of study
Characteristics without direct cost impact			
Disease severity	Morbidity	Mortality / severe invalidity in adulthood	Mortality / severe invalidity as infant
Available alternatives / disease modification	Alternatives with similar characteristics	Alternatives - but offering strong innovation to the disease treatment	No alternatives
Level of impact on condition / disease modification	Low	Medium	Strong
Use in unique indication or not	Existing orphan or non-orphan indications for the same molecule*	Potential for multiple indications	Unique indication - no other use possible

*N.B: Another element could be the total revenues in the context of multiple indications for the same molecule owned by the same company.



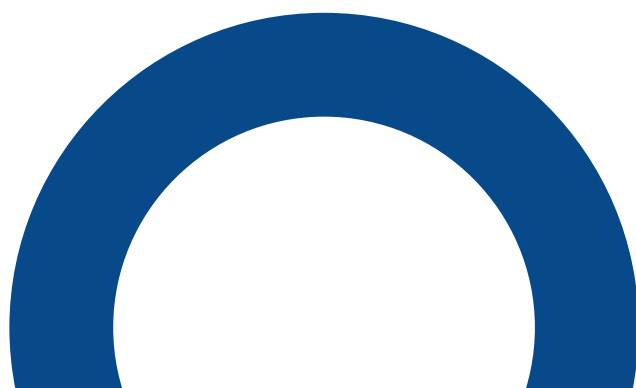
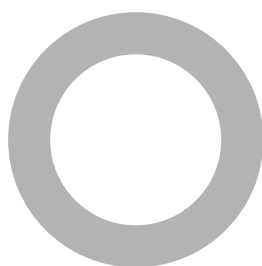
Anche uno studio condotto in Spagna (Torrent-Farnell J. et al. 2018), suggerisce variabili simili da adottarsi sulle decisioni di rimborso: i) impatto della malattia sul paziente; ii) costo della malattia senza trattamento ottimale; iii) disponibilità di trattamenti alternativi; iv) grado di innovazione farmaceutica; v) *budget impact* sulla spesa pubblica; vi) costi medici diretti e indiretti evitati; vii) benefici nel tasso di sopravvivenza; viii) variazione nella qualità della vita del paziente.

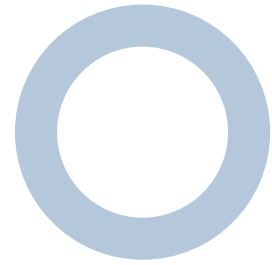
Anche uno studio sul BI relativo al Belgio, fra le possibili misure per ridurre la pressione dei FO sulla spesa pubblica, suggerisce che i produttori forniscano una giustificazione alla fissazione del prezzo, basata su un'analisi dettagliata degli investimenti effettuati e dei possibili ricavi dati dalla vendita del prodotto a livello globale. Nell'ambito di un approccio multilivello alla cura della malattia, la stessa giustificazione dovrebbe essere fornita dai produttori di farmaci comuni e di altri eventuali trattamenti per curare la malattia rara, in modo da avere una visione completa degli investimenti necessari per patologia e dei possibili ritorni nel lungo periodo (Denis A. et al., 2008).

In Canada, dove peraltro (come anticipato) non esiste un canale differenziato per la valutazione dei FO rispetto ai farmaci comuni, il processo che porta alle decisioni di rimborso da parte dei *policy maker*, è stato valutato sulla base di tre tipologie di raccomandazioni da parte dell'Agenzia Nazionale di Valutazione (Common Drug Review – CDR): nello specifico i) raccomandazioni sulla base esclusiva degli aspetti clinici; ii) raccomandazioni sulla base esclusiva degli aspetti economici; iii) raccomandazioni sulla base di entrambi gli aspetti (McCormick J., 2018). Il periodo considerato riguarda gli anni dal 2004 al 2014; su 68 dossier presentati sui FO, ne hanno ricevuto raccomandazione positiva 43. I risultati mostrano un tasso di accettazione al rimborso da parte dei *policy maker* rispettivamente del 45,5% per la categoria di FO che aveva ottenuto raccomandazioni positive sui soli riscontri clinici, 40,0% per i FO appartenenti alla seconda categoria (raccomandazioni basate sul prezzo), e 86,7% per i FO le cui raccomandazioni da parte della CDR indirizzavano sia l'aspetto clinico che economico, a dimostrazione del fatto che entrambi gli aspetti costituiscono variabili determinanti per le decisioni di rimborso.

In altri termini la letteratura sembra orientata a ricercare regole condivise atte a disciplinare il settore disincentivando comportamenti "opportunistici/strategici" da parte dei produttori.

Le soluzioni proposte riguardano l'adozione di modelli decisionali multi-criterio, con una buona concordanza sulle variabili ritenute esplicative. Non di meno, non sembrano adeguatamente approfondite né la questione della ponderazione dei criteri, né il significato da attribuire a variabili quali la "gravità" della malattia e/o l'"innovazione" clinica.





ASPETTI LEGALI

Il presente capitolo è dedicato ad alcuni aspetti di natura legale che appaiono assumere rilevanza nell'ambito di un *Health Technology Assessment* (HTA) inerente ad un farmaco orfano e si concentra, in particolare, prendendo spunto dalle raccomandazioni di cui all'HTA Core Model, sui principi di normativa europea in materia di sicurezza, informazione al paziente, *data protection*, equo accesso alle cure e mobilità transfrontaliera.

Si tenga conto che per ciò che attiene alla nozione di farmaci orfani, la loro regolamentazione e gli incentivi a livello Comunitario, che pure assumono rilevanza nell'ambito di un HTA, si rinvia integralmente al primo quaderno di OSSFOR "La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani".

ASPETTI DI SICUREZZA, FARMACOVIGILANZA E TRACCIABILITÀ.

Un primo punto meritevole di considerazione nell'ambito di un HTA è certamente il profilo di sicurezza dei farmaci orfani. Nello specifico, il quadro normativo comunitario è tale da assicurare e garantire un adeguato livello di sicurezza dei farmaci orfani alla stregua di qualsiasi altro farmaco.

Se è vero che l'esigenza di rispondere a necessità mediche insoddisfatte abbia indotto il legislatore ad ammettere, per talune categorie di medicinali, ivi inclusi i farmaci orfani, la concessione dell'Autorizzazione Immissione in Commercio (AIC) sulla base di evidenze "meno completa" e subordinate ad obblighi specifici è pur vero che in entrambi i casi siamo comunque in presenza, ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004, di farmaci con favorevole rapporto rischio-beneficio, che rispondono ad esigenze mediche insoddisfatte e relativamente ai quali i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata nel mercato del medicinale, superano, a giudizio dell'autorità, l'incompletezza dei dati del relativo *dossier*. Per entrambe le tipologie di AIC peraltro, la sussistenza di quel favorevole rapporto rischio/beneficio è verificata con cadenza annuale.

I farmaci orfani sono inoltre soggetti agli stessi stringenti obblighi di farmacovigilanza che trovano applicazione per gli altri farmaci, come disciplinati rispettivamente dal Regolamento (UE) n. 1235/2010 e dalla Direttiva n. 2010/84/UE. Ulteriori obblighi di farmacovigilanza sono stabiliti, in relazione alle specifiche caratteristiche del farmaco, ad esempio, per ciò che attiene a medicinali per terapie avanzate. I farmaci orfani sono, quindi, sottoposti agli stessi controlli e agli stessi obblighi di segnalazione di qualsiasi altro farmaco, nonché all'adozione di sistemi di gestione dei rischi, destinati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi, oltre che alla conduzione di studi di vigilanza post marketing.

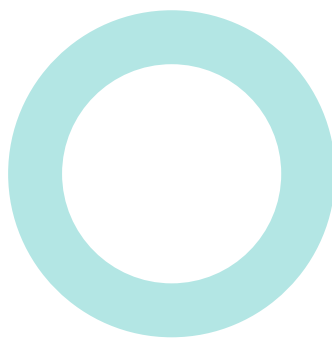
I farmaci orfani sono, altresì, per la maggior parte dei casi, soggetti a cd "monitoraggio addizionale" da parte delle autorità competenti⁴.

Disposizioni specifiche trovano poi applicazione in materia di tracciabilità, per i farmaci orfani di terapia avanzata⁵: istituzione e gestione di un sistema che garantisca la tracciabilità del prodotto, dei materiali di partenza e delle materie prime, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule ed i tessuti anche in sede di fabbricazione, imballaggio, immagazzinamento, trasporto e consegna all'ospedale in cui il prodotto è utilizzato; complementarietà e compatibilità del sistema di tracciabilità con le prescrizioni di cui agli art. 8 ("Rintracciabilità") e 14 ("Protezione dei dati e Sicurezza") della Direttiva 2004/23/CE; conservazione dei dati di tracciabilità per un periodo non inferiore a 30 anni dalla data di scadenza.

Restrizioni e condizioni per la commercializzazione, possono altresì essere previste in sede di rilascio di AIC, quali misure aggiuntive di minimizzazione del rischio, volte in particolare ad assicurare una formazione adeguata del personale medico e di tutte altre figure professionali impegnate nella cura, nella gestione ed assistenza dei pazienti e delle loro famiglie.

⁴ Ai sensi dell'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, sono sottoposti a monitoraggio addizionale e ricompresi nel relativo elenco, oltre che contrassegnati con simbolo nero sul relativo foglietto illustrativo: i medicinali che contengono un nuovo principio attivo autorizzato nell'Unione Europea dopo il 1° gennaio 2011; i medicinali biologici autorizzati dopo il 1° Gennaio 2011; ed i medicinali rispetto ai quali è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni".

⁵ Cfr: art. 15 del Regolamento (CE) n. 1394/2007



INFORMAZIONE AL MEDICO ED AL PAZIENTE.

Per quanto concerne l'informazione al medico ed al paziente, il foglietto illustrativo e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di un farmaco, in cui sono obbligatoriamente riportate, tra l'altro, oltre che la tipologia di AIC le necessarie informazioni di sicurezza, garantiscono, come noto, la piena e corretta informazione al medico proscrittore e/o utilizzatore di tale farmaco.

Nell'ambito di trattamenti con farmaci orfani, l'esigenza di una completa e comprensibile informativa al paziente assume particolare rilevanza, ove, come sopra evidenziato, si tratta nella maggior parte dei casi, di farmaci con AIC sottoposte a condizioni e/o rilasciate in circostanze eccezionali e, comunque, anche in considerazione della mancanza, nella maggior parte dei casi, di precisi end point per il lungo periodo, nonché della particolare condizione in cui versa il paziente, anche solo sotto un profilo psicologico.

PROFILI PRIVACY.

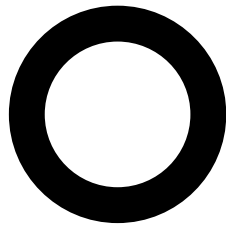
Per quanto compete ai profili della *privacy*, nell'ambito delle malattie rare, i "piccoli numeri" (con popolazioni di pazienti ridotte e maggiore difficoltà di anonimizzazine), la comparsa di prodotti per terapie avanzate (in cui il paziente rappresenta la materia prima e gli attori che partecipano al processo sono vari), la medicina personalizzata e l'esigenza di utilizzare dati di evidenza reale (RWE) in fase post-autorizzativa, determinano un'esigenza primaria di proteggere i dati dei pazienti sia nella fase del *trial* clinici che in quella successiva di somministrazione del farmaco, considerato l'impatto sulla sfera privata dei pazienti. Ciò rende, quindi, necessario un bilanciamento di interessi tra la tutela del singolo/collettività e il diritto alla tutela dei dati personali.

Il diritto alla *privacy* da poco (a decorrere dal 25 maggio 2018) è soggetto alle previsioni Regolamento Europeo 679/2016 UE, il quale disciplina sia il trattamento che il trasferimento dei dati in Europa ed al di fuori di questa, ampliando in maniera significativa l'ambito di tutela territoriale dello stesso. A ciò si aggiunga che, al livello locale, l'Autorità regolatoria di ogni paese europeo disciplina in maniera specifica i profili della *privacy* nell'ambito della categoria dei dati sensibili impattati sia in fase pre-autorizzativa che post-autorizzativa.

I principi sottostanti una corretta metodologia per l'HTA ben si sposano con il requisito primario introdotto dal Regolamento a tutela dei dati personali, ossia l'*accountability*. Ed infatti, l'HTA si pone come strumento attraverso il quale viene effettuato un *assessment* di tutte le questioni organizzative, di sicurezza, etiche e legali di un farmaco/tecnologia che i decisori sono chiamati a valutare, ivi comprese quelle relative un eventuale impatto del farmaco/tecnologia sulla sfera privata dei pazienti. Tale ultimo *assessment* è già previsto quale obbligo per il titolare del trattamento ai sensi dell'art. 35 del Regolamento UE qualora un "tipo di trattamento, allorché prevede in particolare l'uso di nuove tecnologie, considerati la natura, l'oggetto, il contesto e le finalità del trattamento, può presentare un rischio elevato per i diritti e le libertà delle persone fisiche".

Ciò premesso e ancorché l'obbligo di effettuare un *Data Protection Impact Assessment* (DPIA) ai sensi dell'art. 35 del *General Data Protection Regulation* (GDPR) ricada sul titolare del trattamento dei dati e tale ruolo spesso viene ricoperto durante l'intero *life cycle* di sviluppo e commercializzazione del farmaco/tecnologia dai vari attori, l'HTA può rappresentare lo strumento più efficace per effettuare una valutazione preventiva di tale impatto al fine di poter fornire ai decisori/regolatori gli elementi per poter porre in essere tutte quelle misure correttive necessarie per rendere immediatamente accessibile il farmaco/tecnologia, che diversamente potrebbe trovare ostacoli normativi che ne rallenterebbero l'accesso da parte dei pazienti. Una simile possibilità è stata peraltro avanzata anche dall'*Article 29 Working Party* nelle sue linee guida sul DPIA, dove in riferimento a prodotti tecnologici, viene indicato che <<il titolare del trattamento che utilizza detto prodotto resta soggetto all'obbligo di svolgere la propria valutazione d'impatto sulla protezione dei dati in relazione all'attuazione specifica, tuttavia tale valutazione del titolare del trattamento può utilizzare le informazioni fornite da una valutazione analoga preparata dal fornitore del prodotto, se opportuno>>.⁶

⁶ *Article 29 Working Party, Linee guida in materia di valutazione d'impatto sulla protezione dei dati e determinazione della possibilità che il trattamento "possa presentare un rischio elevato" ai fini del regolamento (UE) 2016/679, WP 248 rev.01*



A ciò si aggiunga che il Regolamento, non delinea con chiarezza i ruoli e le responsabilità degli attori della filiera coinvolti nello sviluppo e somministrazione di quelle terapie più impattanti sul lato del dato personale quali quelle avanzate, determinando un rallentamento all'erogazione della terapia al paziente a causa della mancanza di coordinamento tra i soggetti coinvolti.

Pertanto, alla luce di quanto sopra enunciato, l'effettuazione di una DPIA nel contesto di un'HTA può essere valutata come una *best practice* che permette di avere una valutazione concreta e di insieme su tutti gli impatti *privacy* che un farmaco o una terapia possono avere prima ancora dell'immissione in commercio, permettendo quindi ai decisori/regolatori di studiare e applicare le misure correttive opportune fin dalle prime fasi progettuali.

EQUO ACCESSO ALLE CURE.

Un tema chiaramente ineludibile è, poi, quello dell'equo accesso alle cure: il diritto alla tutela della salute, di equo accesso alle cure, nonché di uguaglianza e di non discriminazione è, come noto, sancito da numerosi principi a livello nazionale ed internazionale.

A livello internazionale, in particolare, tali diritti trovano espressione nella Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali (CEDU)⁷; nella Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti all'infanzia, ratificata in Italia con Legge n. 176/1991⁸, nella Convenzione di Oviedo⁹; nello stesso Regolamento sui medicinali orfani (CE) n. 141/2000: <<*pazienti affetti da malattie rare dovrebbero avere diritto alla stessa qualità di trattamento degli altri pazienti (...)*>>; nella normativa Europea e nazionale in materia di cure transfrontaliere ed in particolare nella Direttiva 2011/24/EU e relativo recepimento ad opera del D.lgs. n. 38/2015.

Il diritto alla salute, quale diritto primario, ha trovato sostegno anche nella giurisprudenza, la quale, proprio muovendo dalla qualificazione del diritto alla tutela della salute quale diritto primario e fondamentale ne ha, in numerose occasioni affermato la "piena ed esaustiva tutela"¹⁰.

L'effettiva attuazione del diritto alla salute trova un necessario contemperamento nella sostenibilità economica dei servizi sanitari e nelle esigenze di contenimento della relativa spesa. In tal senso, la stessa giurisprudenza qualifica il diritto alla salute come diritto condizionato dall'esistenza di effettive risorse finanziarie, in un'ottica di equo bilanciamento e di proporzionalità dell'azione amministrativa tale da assicurare che il diritto alla salute non risulti di fatto degradato ad una tutela puramente teorica.

Il principio di proporzionalità è frequentemente richiamato nella giurisprudenza unitamente al principio di ragionevolezza o, come sinonimo di esso. In tale contesto, La Corte Costituzionale si è spinta ad affermare che il principio di proporzionalità rappresenta una diretta espressione del generale canone di ragionevolezza.

Ai fini del sindacato di legittimità dell'azione amministrativa è necessario, quindi, valutare se il bilanciamento effettuato dall'azione amministrativa sia ragionevole alla luce della pluralità dei diritti tutelati costituzionalmente e della necessità di stabilire un equilibrio tra loro, ove una violazione del principio di ragionevolezza dà tipicamente luogo alla figura dell'eccesso di potere dell'azione amministrativa.

Alla luce dei principi sopra richiamati, è evidente come per i medicinali orfani e di terapie avanzate risulti particolarmente delicato il giudizio di ragionevolezza nonché assicurare di fatto un equo bilanciamento fra il diritto di tutela della salute e l'esigenza di contenimento della spesa sanitaria in un'ottica di garanzia del mantenimento della sostenibilità economica del sistema e che elementi a sostegno di tale giudizio vengano o debbano essere adeguatamente sviluppati e presi in considerazione nell'ambito di l'HTA tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto, target di popolazione e circostanze del caso.

Infine, si vuole approfondire, l'aspetto della mobilità in materia di cure.

⁷ Artt. 2 e 6

⁸ Artt. 2 e 6

⁹ Artt. 1, 2 e 3

¹⁰ cfr., fra tutte, Corte Costituzionale sent. n. 184/1993



MOBILITÀ DELLE CURE.

Le normative Europee in materia di cure transfrontaliere ed, in particolare, la Direttiva 2011/24/EU sono sostanzialmente volte ad assicurare che persone assistite dal sistema sanitario di uno Stato Membro possono ricevere cure, a carico delle istituzioni sanitarie competenti del proprio Stato, in tutti gli altri Stati Membri.

Le modalità di rimborso sono, ai sensi di tali normative, di tipo “diretto” ovvero “indiretto”, vale a dire a mezzo di rimborso al paziente delle spese sostenute nello Stato di cura.

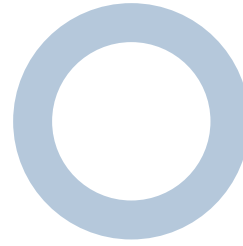
L'assistenza di tipo “diretto” è prevista in materia di sicurezza sociale dai Regolamenti n. (CE) 883/2004 e Regolamento (CE) n. 987/2009 relativi al coordinamento dei sistemi di sicurezza sociale. Tali Regolamenti, in estrema sintesi, consentono di ricevere cure in altro Stato membro o paesi SEE o Svizzera ovvero a cittadini di paesi terzi residenti in uno Stato membro e relativi familiari, alle stesse condizioni che si applicherebbero agli assistiti del paese di cura, fatta salva l'esigenza di specifica autorizzazione della propria ASL per le cure “programmate”, cioè definite in anticipo sulla base di una specifica terapia e la sussistenza di specifiche condizioni (i.e.: cure adeguate e necessarie a garantire la tutela della salute dell'interessato, che rientrino tra le prestazioni sanitarie erogabili dal Sistema sanitario di appartenenza; indisponibilità tempestiva della cura nello Stato di appartenenza).

La Direttiva sulle cure transfrontaliere n. 24/2011/UE (“diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera”) rimette agli Stati membri, in sede di recepimento, la facoltà di optare per un'assistenza di tipo “diretto” ovvero “indiretto”. Per quanto di nostra conoscenza, la Direttiva è stata implementata dalla gran parte degli Stati nel senso di un'assistenza di tipo “indiretto”. La Direttiva si affianca ai Regolamenti di sicurezza sociale e prevede ulteriori possibilità di usufruire di cure sanitarie negli altri Paesi dell'UE, sostanzialmente recependo i principi affermati in numerose sentenze della Corte Giustizia Europea, secondo la quale l'offerta di servizi medici deve essere considerata quale attività economica ed è soggetta al principio fondamentale della libera circolazione di beni e servizi.

Il sistema di assistenza “indiretta” introdotto dalla Direttiva, come di fatto recepito dalla gran parte se non totalità degli Stati membri, prevede che i costi dell'assistenza sanitaria ottenuta in uno Stato membro diverso da quello di residenza/affiliazione siano anticipati dal paziente e poi allo stesso rimborsati dallo Stato di appartenenza, a condizione che l'assistenza riguardi una prestazione sanitaria cui il cittadino avrebbe avuto diritto nel proprio Stato, con esclusione delle prestazioni sanitarie di lunga durata, dell'assegnazione e dell'accesso agli organi ai fini dei trapianti e dei programmi pubblici di vaccinazione contro le malattie contagiose. Il rimborso al paziente è, come regola generale, limitato ai costi che lo Stato di residenza/affiliazione avrebbe coperto, ove l'assistenza fosse stata prestata nel suo territorio e, in taluni casi può essere subordinato a previa autorizzazione, che può essere negata anche per ragioni di contenimento della spesa pubblica ed in ogni caso quando la prestazione sia disponibile in tempi adeguati nello Stato di residenza. Il rimborso, a discrezione dei singoli Stati membri può anche estendersi ai costi di viaggio e di alloggio.

Le modalità di pagamento/rimborso trovano tuttavia declinazioni proprie a livello nazionale di ciascuno Stato membro, con la conseguenza che, benché i principi ispiratori della normativa siano comuni a livello europeo, le modalità applicative, essendo diversificate, sono di fatto idonee a creare restrizione all'accesso alle cure in determinati paesi.





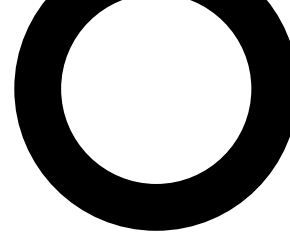
In tema di farmaci orfani e di cura delle malattie rare, il sistema introdotto dalla Direttiva ed ispirato ai principi di libertà di cura ed uguaglianza di accesso alla stessa in ambito Comunitario, incontra di fatto ostacoli e risulta di difficile implementazione e nello specifico:

- il rimborso è sostanzialmente di tipo indiretto, con conseguente pratica impossibilità per i pazienti, tenuto conto dei costi elevati dei trattamenti e non ben precisate tempistiche di rimborso di accedere alle cure in paese diverso da quello di residenza;
- il rimborso è limitato al costo massimo di rimborso dello Stato di residenza, con conseguenti disuguaglianze nell'accesso in caso di mobilità e limitazioni derivanti dalle diverse politiche di rimborso che dovrebbero essere attivate con riferimento ad uno specifico trattamento nei diversi Stati Membri;
- il rimborso è soggetto a previa autorizzazione per l'ipotesi di necessità di ricovero; autorizzazione che può essere negata anche per motivi di sostenibilità economica dello Stato di provenienza.
- il rimborso dei costi di viaggio e soggiorno è limitato ad ipotesi eccezionali.

Il sistema introdotto dalla Direttiva in materia di cure transfrontaliere non sembra pertanto rappresentare una reale opportunità in tema di farmaci orfani e di libertà di accesso alle cure da parte dei pazienti in ambito Comunitario, con conseguente necessità di attivare strumenti a livello di singolo Stato membro che garantiscano l'effettivo accesso ai trattamenti disponibili nello Stato di appartenenza.

Chiaramente, a seconda dei sistemi di assicurazione integrativa/privata che dovrebbero essere singolarmente attivati dai singoli pazienti, il sistema introdotto dalla Direttiva potrebbe rappresentare un'opportunità per i Singoli Stati Membri ed uno stimolo a divenire poli di eccellenza per determinate patologie.





RIFLESSIONI FINALI

La ricerca svolta per la realizzazione del presente Quaderno si è concentrata sull'approfondimento dello stato dell'arte delle conoscenze in tema di applicazione dell'HTA nel campo delle tecnologie destinate alle malattie rare, evidenziando la ricchezza del dibattito, ma anche alcune lacune nella definizione di soluzioni condivise o condivisibili.

Di seguito si riportano alcune riflessioni finali, che riassumono le principali analisi svolte. In estrema sintesi, il Quaderno segnala che:

- 1) il dibattito, pur sviluppato, rimane non conclusivo, in ragione della complessità delle questioni affrontate: in letteratura emergono indicazioni non sempre specifiche e non sempre scevre di problematiche, come nel caso dell'indicazione di potenziare gli studi *post-marketing* anche nel campo della sicurezza, tema che non è esente da problematiche etiche
- 2) la complessità del dibattito è amplificata dall'esistenza di almeno due livelli distinti di *assessment*: quello internazionale finalizzato all'autorizzazione all'accesso al mercato e quello nazionale che ha, invece, come focus il tema della rimborsabilità; logiche e criteri non sempre coincidono e possono potenzialmente creare conflitti negli obiettivi perseguiti
- 3) peraltro, il concetto di HTA è utilizzato indifferentemente per riferirsi al processo decisionale, sia a livello internazionale che nazionale, e anche come mero sinonimo di valutazione costo-efficacia: questa ambiguità rischia di creare confusione nelle analisi
- 4) in ogni caso il dibattito si sviluppa su livelli paralleli e non perfettamente comunicanti: in particolare uno è quello "normativo", relativo ai principi a cui ispirarsi per le valutazioni, e uno "positivo" legato alle modalità applicative del processo di HTA; tenere distinguibili le tematiche, per quanti interrelate, appare necessario in termini di trasparenza degli obiettivi perseguiti
- 5) in continuità con il punto precedente, va altresì notato che la questione dell'elicitazione delle preferenze sociali sugli investimenti nelle tecnologie sanitarie, e insieme l'utilizzo di *threshold* diversificati per valutare l'accettabilità sociale della costo-efficacia in casi specifici quale quello dei FO, non possono che essere definite congiuntamente
- 6) a proposito della definizione dell'etica degli approcci valutativi, nel dibattito viene frequentemente richiamata la necessità di potenziare il ruolo dei pazienti nel processo decisionale e anche nella definizione della significatività dei benefici: all'enunciazione non segue, però, una chiara indicazione delle modalità e del peso dei pazienti nelle decisioni





7) le soluzioni proposte sembrano fornire risposte parziali, come nel caso citato del potenziamento degli studi *post-marketing* e sull'elicitazione delle preferenze sociali; di contro non sembrano perseguite con altrettanta convinzione azioni tese ad approfondire la possibilità di stabilire criteri minimi di accettabilità delle evidenze (particolarmente rilevanti nel campo della Sicurezza), oppure livelli minimi di remuneratività (particolarmente rilevanti nel campo delle valutazioni economiche)

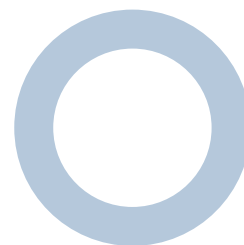
8) in relazione al punto precedente, si aggiunge che sembra prevalere la logica del “caso per caso”, che può invero essere giustificata da caratteristiche delle malattie rare, prima di tutte l'eterogeneità, ma che confliggono con l'esigenza di trasparenza e *accountability*

9) appare rilevante ricordare ancora l'importanza dell'utilizzo dei *Managed Entry Agreements* (e in particolare dei *risk sharing*) nella gestione del rischio residuo: se non appare soluzione convincente nel caso del dominio della Sicurezza, appaiono invece soluzioni ragionevoli e efficienti nel caso del dominio dell'efficacia

10) una larga parte della letteratura prende spunto da un allarme per la crescita relativa dei costi, che peraltro è ampiamente spiegabile con lo sviluppo delle opportunità terapeutiche che hanno avuto accesso al mercato; nonché dalla preoccupazione relativi ai comportamenti eventualmente opportunistici dei produttori; entrambe le questioni sembrano indicare la necessità di un maggiore approfondimento dell'organizzazione complessiva degli incentivi del settore

11) sempre sul punto precedente, sembra delinarsi anche la necessità di un migliore allineamento fra sistema degli incentivi ex ante e sistema delle valutazioni nazionali: allo stato attuale si paventa il rischio di generare condizioni di conflitto fra obiettivi (in primis fra incentivo agli investimenti nel settore e controllo della spesa)

12) malgrado le difficoltà oggettive, il dibattito sull'HTA per le tecnologie destinate alle malattie rare ha comunque una importanza paradigmatica, in quanto il settore anticipa problematiche che sono progressivamente crescenti e diffuse, per effetto dell'avvento della medicina di precisione e delle *advanced therapies*.



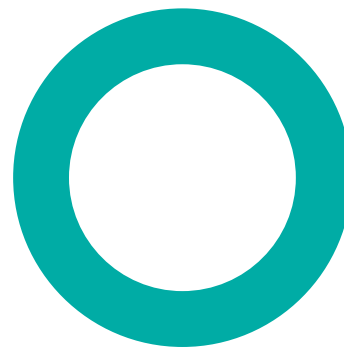


BIBLIOGRAFIA

1. Barrett P, Alagely A, Topol E. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. *Hum Mol Genet.* 2012; 21:R66–71
2. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics.* New York: Oxford University Press; 1978.
3. Clarke JT. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *Can Med Assoc J.* 2006; 174:189–90.
4. Claxton K, Briggs A, Buxton MJ, Culyer AJ, McCabe C, Walker S, et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ.* 2008;336:251–4.
5. Danzon PM. Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures. *Value Health.* 2018 Mar;21(3):252-257.
6. De Varax A, Letellier M, Börtlein G; for Alcimed. Study on Orphan Drugs, 2004. Paris; Alcimed; 2004. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web_en.pdf. Accessed November 2, 2013.
7. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. *J Med Econ.* 2010;13:295–301.
8. Desser, A.S., Gyrd-Hansen, D., Olsen, J.A., Grepperud, S., Kristiansen, I.S.: Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *Br. Med. J.* 341, c4715 (2010)
9. Douglas C.M.W; Wilcox E. Burgess M. Lynd L.D.; Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement, *Health Policy,* 119 (5)2015: 588-596
10. Downing N.S; Aminawung; Shah N; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Ross J.S, Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012 *JAMA.* 2014;311(4):368-377. doi:10.1001/jama.2013.282034
11. Drummond M., Towse A., Orphan Drugs policies: a suitable case for treatment, *Europ J Health Econ* (2014) 15: 335-340
12. Dunoyer M. Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nature.* 2011;10:475–6.
13. EURORDIS 2018; Transparency and Health Technology Assessment cooperation as proposed by the Regulation are the only real antidote to secrecy and political games
14. Fregonese L., Greene L et al. (2018), Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe; *Drug Discovery Today* Volume 23, Number 1 2018
15. Garattini S. Time to revisit the orphan drug law. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:113.
16. Gliklich R., Leavy M., Patients registries and rare disease. *Appl. Clin. Trials* 20 (3) (2011).
17. Gupta S. Rare diseases: Canada's "research orphans". *Open Med.* 2012;6:23–7.
18. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014 Jan;30(1):3-9.
19. Hofmann B. Why ethics should be part of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008; 24 (4): 423-429.
20. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:74.
21. Hutchings A, Ethgen O, Schmitt C, Rollet P. Defining elements of value for rare disease treatments. *Value Health.* 2012;15(4):A31



22. Iscrov G., Stefanov R., Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations, *Orphan Drugs: Research and Reviews*, 2014, 4: 1–9
23. Janoudi G., Amegatse W., McIntosh B., Sehgal C. and Richter T., Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:164 DOI 10.1186/s13023-016-0539-3
24. Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1009–24.
25. Kanavos P, Nicod E. What is wrong with orphan drug policies? Suggestions for ways forward. *Value Health*. 2012;15:1182–4
26. Kawalec P., Sagan A. and Pilc A., The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:122
27. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305:2320–6
28. Largent EA, Pearson SD. Which orphans will find a home? The rule of rescue in resource allocation for rare diseases. *Hastings Cent Rep*. 2012; 42:27-34.
29. Laupacis A. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases: a case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16:e282–4.
30. Maresova P., Klimova B., Kuca K., Legislation, regulation and policies issues of orphan drugs in developed countries from 2010 to 2016, *Journal of Applied Biomedicine xxx* (2018) xxx–xxx, in press.
31. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ*. 2005;331:1016–9.
32. McCabe C, Stafinski T, Menon D. Is it time to revisit orphan drug policies? *BMJ*. 2010;341:c4777.
33. McCormick J. Berescu D. and Tadros N., Common drug review recommendations for orphan drugs in Canada: basis of recommendations and comparison with similar reviews in Quebec, Australia, Scotland and New Zealand. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:27
34. Medic C. et al. (2017), Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe; *Journal Of Market Access & Health Policy*, 2017 VOL. 5 2017, 1299665
35. Menon D., Stafinski T., Dunn A., Short H., Involving Patients in Reducing Decision Uncertainties Around Orphan and Ultra-Orphan Drugs: A Rare Opportunity? *Patient* (2015) 8:29–39
36. Mentzakis E, Stefanowska P, Hurley J. A discrete choice experiment investigating preferences for funding drugs used to treat orphan diseases: an exploratory study. *Health Econ Policy Law*. 2011;6:405–33.
37. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12:23–9.
38. Moberly T. Rationing and access to orphan drugs. *Pharm J*. 2005;275:569–70.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
40. Mycka J., Dellamano R., Lobb W. et al., Orphan Drugs Assessment in Germany: A Comparison with Other International HTA Agencies, Volume 18, Issue 7, November 2015: A550-A551
41. Nakayama H., Tsukamoto K., Unique characteristics of regulatory approval and pivotal studies



42. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, Morel T, Simoens S, Kaló Z, Gattermann R, Redekop W. (2018); Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group; *Value Health*. 2018 May;21(5):493-500. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.004. Epub 2018 Apr 11
43. of orphan anticancer drugs in Japan, *Investigational New Drugs* <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0603-z>
44. Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. *Value Health* 2018; 21 (5): 547-552.
45. Owen A, Spinks J, Meehan A, Robb T, Hardy M, Kwasha D, et al. A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry. *J Med Econ*. 2008;11:235-43
46. Paulden, M., Stafinski T., Menon D., McCabe C., Value-Based reimbursement decisions for Orphan drugs: a scoping review and decision framework, *PharmacoEconomics* (2015) 33:255-269
47. Pinxten W, Denier Y, Dooms M, Cassiman J, Dierickx K. A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation. *J Med Ethics*. 2012;38:148-53.
48. Prevot J, Watters D. HTA's and access to rare diseases therapies: the view from the PID community. *Pharm Policy Law*. 2011;11:177-81.
49. Refolo P, Sacchini D, Spagnolo AG. Nuove prospettive epistemologiche nell'Health Technology Assessment: il Progetto "INTEGRATE-HTA" per la valutazione di tecnologie complesse. *GIHTAD*. 2018: 11: 2.
50. Refolo P. Health Technology Assessment e valutazione etica. Roma: Società Editrice Universo; 2015.
51. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, M.Khan Z et al., Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group, *Value in Health* 18 (2015): 906 – 914
52. Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici. *Medicina e Morale* 2007; 1: 101-139.
53. Sandman L, Gustavsson E. The (Ir)relevance of Group Size in Health Care Priority Setting: A Reply to Juth. *Health Care Anal*. 2017; 25 (1): 21-33.
54. Shei C., Milanova T., Hutchings A., Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2020-2020. *Orphanet J rare disease*, 2011; 6: 62
55. Siddiqui M, Rajkumar SV. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:935-43.
56. Stafinski T, Menon D, McCabe C, Philippon DJ. To fund or not to fund: development of a decision-making framework for the coverage of new health technologies. *PharmacoEconomics*. 2011;29:771-80.
57. Sullivan SD. The promise of specialty pharmaceuticals: are they worth the price? *J Manag Care Pharm*. 2008;14:S3-6.
58. Torrent-Farnell J, Comellas M, Poveda JL, Abaitua I, Gutiérrez-Solana LG, Pérez-López J, Cruz J, Urcelay J, Lizán L. The view of experts on initiatives to be undertaken to promote equity in the access to orphan drugs and specialised care for rare diseases in Spain: A Delphi consensus. *Health Policy*. 2018 Mar 15.
59. Wild C, Hintringer K, Nachtnebel A. Orphan drugs in oncology. *Pharm Policy Law*. 2011;13:223-32.
60. Winquist E, Bell CM, Clarke JT, Evans G, Martin J, Sabharwal M, Gadhok A, Stevenson H, Coyle D. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. *Value Health*. 2012; 15 (6): 982-986.
61. Young A., Menon D., Street J., Al-Hertani W. and Stafinski T. Exploring patient and family involvement in the lifecycle of an orphan drug: a scoping review, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:188 DOI 10.1186/s13023-017-0738-6

NOTE



A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, providing a template for writing notes.



Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) è un Consorzio, senza fini di lucro, promosso dall'Università di Roma *Tor Vergata* e la FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). Il Consorzio è nato nel luglio 2013, raccogliendo l'esperienza ventennale e le competenze di un *team* multidisciplinare di ricercatori coordinati, sempre presso l'Università di Tor Vergata, dal Prof. Federico Spandonaro, attualmente Presidente del Consorzio. *Team* che negli anni è divenuto un punto di eccellenza per la ricerca economica e organizzativa in campo sanitario.

C.R.E.A. Sanità - Consorzio Ricerca Economica Applicata in Sanità

www.creasanita.it

Contatti: barbara.polistena@uniroma2.it



L'Osservatorio Malattie Rare OMAR è l'unica testata giornalistica, in Italia ed in Europa, esclusivamente focalizzata sulla tematica delle malattie rare e dei farmaci orfani e ad accesso interamente gratuito. Nato nel 2010, in sette anni ha costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con il mondo delle associazioni pazienti, con le istituzioni, con i medici e i ricercatori attivi nel settore e con le aziende farmaceutiche impegnate nel settore dei farmaci orfani.

Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Osservatorio Malattie Rare - O.Ma.R.

www.ossevatoriomalattierare.it

Contatti: direttore@ossevatoriomalattierare.it



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT