

I QUADERNI DI OSSFOR

5

IL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ PER I FARMACI ORFANI



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Dicembre 2020, 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 richiesta scritta da inviare a collet@osservatoriofarmaciorfani.it e citazione della fonte.

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR 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. Fondato nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare OMAR, lavora per 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

I QUADERNI DI OSSFOR

I Quaderni OSSFOR realizzano approfondimenti monotematici su argomenti utili a fornire un quadro più organico del settore. Allo stato sono stati pubblicati 4 Quaderni:

1. La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani” (Giugno 2017)
2. Gli Early Acces Programmes (EAPs)” (Settembre 2017)
3. L'HTA dei piccoli numeri” (Settembre 2018)
4. Proposte per la strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare” (Novembre 2019)

“Il riconoscimento dell'innovatività per i Farmaci Orfani” è il 5° Quaderno OSSFOR e nasce con la finalità di analizzare quanti dei farmaci orfani che hanno richiesto l'innovatività la hanno ottenuta e quanti no oltre che le motivazioni legate al riconoscimento o al non riconoscimento della stessa. Appare evidente che per i farmaci orfani la qualità delle prove è un elemento critico. Tuttavia la Determina AIFA prevede, quindi, che l'innovatività possa essere riconosciuta anche se le prove presentate a supporto siano state giudicate di livello basso, purché sia stato evidenziato un elevato bisogno terapeutico ed esistano forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiuntivo.

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:





Credits

- Daniela d'Angela, C.R.E.A. Sanità, Università Unicamillus
- Antonio Migliore, C.R.E.A. Sanità
- Barbara Polistena, C.R.E.A. Sanità, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"
- Federico Spandonaro, Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità
- Roberta Venturi, Osservatorio Malattie Rare OMaR

Altri Ringraziamenti

Board scientifico Tavolo Tecnico:

- Simona Bellagambi, Membro Consiglio direttivo EURORDIS
- Federica Borgini, Accademia dei Pazienti - EUPATI Italia
- Maria Adelaide Bottaro, Gruppo di lavoro Farmaci Orfani e Malattie Rare Farindustria
- Rita Cataldo, Coordinatore Gruppo di lavoro Farmaci Orfani e Malattie Rare Farindustria
- Francesco Cattel, Direttore Farmacia Ospedaliera AOU della Città della Salute e della Scienza di Torino - Consigliere SIFO
- Laura Crippa, RaReg Srl Consulente OSSFOR
- Erica Daina, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò", Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
- Michela Gabaldo, Responsabile Alleanze Industriali e Affari Regolatori Fondazione Telethon
- Maria Galdo, UOC Farmacia A.O. Dei Colli Monaldi
- Armando Genazzani, Ordinario Farmacologia, Università Piemonte Orientale
- Anna Rita Grimaldi, Accademia dei Pazienti - EUPATI Italia
- Giuseppe Limongelli, Responsabile Centro Coordinamento Malattie Rare Regione Campania
- Armando Magrelli, Delegato Italiano COMP EMA
- Anna Maria Marata, DG Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna
- Marcello Pani, Direttore UOC Farmacia Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma – Segretario Nazionale SIFO
- Anna Chiara Rossi, Gruppo di Lavoro Malattie Rare e Farmaci Orfani Assobiotec
- Maria Rosaria Romano, Dirigente UOD Assistenza Ospedaliera, Direzione Generale Tutela Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania
- Annalisa Scopinaro, Presidente UNIAMO
- Giuseppe Secchi, Gruppo di Lavoro Malattie Rare e Farmaci Orfani Assobiotec
- Janet Sultana, Ricercatrice Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina
- Ugo Trama, Dirigente UOD Politica del farmaco e dispositivi, Direzione Generale Tutela Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania – Consigliere SIFO

INDICE

pag. 7	INDICE DELLE FIGURE; INDICE DELLE TABELLE
pag. 8	1 - INTRODUZIONE
pag. 14	1.1 - ANALISI SUL RICONOSCIMENTO DELL'INNOVATIVITÀ DEI FARMACI ORFANI
pag. 15	1.2 - FARMACI ORFANI RICONOSCIUTI INNOVATIVI
pag. 16	1.3 - FARMACI ORFANI CON INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA
pag. 16	1.4 - FARMACI ORFANI NON RICONOSCIUTI INNOVATIVI
pag. 23	2 - ANALISI DEL CONTESTO INTERNAZIONALE
pag. 23	2.1 - DISPONIBILITÀ DEI FARMACI ORFANI E LORO ACCESSIBILITÀ
pag. 24	2.2 - QUALITÀ DELL'EVIDENZA A SUPPORTO DEI FARMACI ORFANI
pag. 25	2.3 - RELAZIONE TRA AUTORIZZAZIONE E RIMBORSO
pag. 27	3 - DISCUSSIONE E CONCLUSIONI
pag. 30	4 - BIBLIOGRAFIA
pag. 31	ALLEGATI



INDICE DELLE FIGURE

1.1	Algoritmo adottato da AIFA per la valutazione multidimensionale dei farmaci innovativi	pag. 13
------------	--	---------

INDICE DELLE TABELLE

1.1	Livelli per la graduazione del bisogno terapeutico	pag. 10
1.2	Livelli per la graduazione del valore terapeutico aggiunto	pag. 11
1.3	Livelli per la graduazione della qualità delle prove	pag. 12
1.4	Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto	pag. 17
1.5	Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati al bisogno terapeutico o al valore terapeutico aggiunto	pag. 18
1.6	Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati al valore terapeutico aggiunto e alla qualità delle prove	pag. 19
1.7	Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati alla qualità delle prove	pag. 21
1.8	Sintesi dei giudizi AIFA sull'innovatività dei farmaci orfani da Maggio 2017 a Giugno 2020	pag. 22

1- INTRODUZIONE

La valutazione e la sostenibilità dell'innovazione, e quindi il relativo finanziamento, rappresentano, in prospettiva, la parte più sfidante del nuovo disegno regolatorio in campo farmaceutico: la velocità dell'innovazione, e il derivante impatto economico, rischiano infatti di essere davvero dirompenti. Nella *governance* italiana (e non solo), finanziamento e valutazione risultano strettamente interrelati.

Per il finanziamento dei farmaci innovativi è stata prevista, a partire dal 2015, una regolamentazione specifica, basata sulla istituzione di risorse/fondi vincolati.

La regolamentazione ha origine, con la Legge di Bilancio 2015 (L. 190/2014), con la quale è stato istituito il Fondo per il concorso al rimborso alle Regioni per l'acquisto dei medicinali innovativi.

Il fondo nasce, essenzialmente, dalla necessità di risolvere la questione dell'avvento sul mercato di nuovi farmaci ad alto costo ed in particolare quelli per l'HCV: una opportunità terapeutica che, seppure considerata in modo largamente condiviso innovativa, e con un profilo di costo-efficacia "accettabile", creava comunque problemi di sostenibilità al sistema, per effetto del suo complessivo impatto finanziario.

L'istituzione del Fondo per l'innovazione ha, pertanto, incrementato le risorse per il settore di € 500 mln., sebbene solo il 20% per il 2015 provenienti da fondi statali aggiuntivi, e per il resto ri-orientando risorse già destinate agli obiettivi di Piano.

L'incremento effettivo delle risorse fu, quindi, limitato ma, il vincolo delle risorse sull'innovazione farmaceutica, ha rappresentato una novità rilevante nell'ordinamento nazionale.

Con la Legge n.232/2016, il finanziamento per il Fondo esplicitamente è entrato a far parte del Fabbisogno Sanitario Nazionale Standard (FSNS); è stato, inoltre, istituito un ulteriore Fondo per i Farmaci Innovativi Oncologici (FIO), anch'esso finanziato per € 500 mln. a partire dall'anno 2017.

Obiettivo primario della norma rimane, senza dubbio, quello di favorire l'accesso ai farmaci innovativi, intesi come quelli ad elevato valore terapeutico aggiunto (Det. AIFA 1535/2017). Inoltre, i farmaci ai quali è stata riconosciuta l'innovatività per una determinata indicazione, come previsto dalla L. n. 232/2017, hanno diritto all'inserimento automatico nei Prontuari Terapeutici Regionali, nei termini previsti dalla normativa vigente (L. n. 189/2012); ovviamente accedono al finanziamento a carico del Fondo Farmaci Innovativi, ovvero di quello per i Farmaci Innovativi Oncologici.

Inoltre, per i farmaci a cui è stata riconosciuta innovatività piena, non è previsto il pagamento del *pay back* e godono di una deroga allo sconto obbligatorio del 5%+5% (Det. AIFA del 3 Luglio 2006 e del 27 Settembre 2006).



A differenza di quanto avviene per l'innovatività piena, ai farmaci che hanno ottenuto l'innovatività condizionata viene applicato il *pay back* e la durata del beneficio è di 18 mesi (rivalutabile al termine del periodo ed estendibile fino ad un massimo di 36 mesi), inoltre non hanno accesso ai Fondi dedicati. In altri termini, qualora al farmaco venga riconosciuta la sola innovatività condizionata (o potenziale), esso ottiene unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente.

In presenza di evidenze che smentiscano quelle che ne avevano giustificato il riconoscimento, o ne ridimensionino l'effetto, l'innovatività non potrà essere confermata, e i benefici ad essa connessi decadranno, con conseguente avvio di una nuova negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

Per quanto riguarda la durata massima dei benefici, per i farmaci *first in class*, essa è di 36 mesi; i farmaci *follower*, ovvero per la stessa indicazione, godranno dei benefici solo per il periodo residuo rispetto alla data di ottenimento del riconoscimento del *first in class*.

L'accesso ai Fondi è, quindi, subordinato all'ottenimento dell'innovatività, al qual proposito è stato sviluppato uno specifico approccio da parte di AIFA. Il criterio utilizzato è descritto nella Determina AIFA 519/2017, successivamente aggiornata e sostituita dalla Determina AIFA 1535/2017. In sostanza, l'innovatività è funzione di tre elementi:

- bisogno terapeutico
- valore terapeutico aggiunto
- qualità delle prove.

Il bisogno terapeutico è funzione della disponibilità di alternative terapeutiche per la patologia in oggetto e degli esiti clinici ad esse associate. In altri termini, il bisogno terapeutico è l'indice di quanto l'introduzione del nuovo trattamento sia necessaria per far fronte a esigenze terapeutiche non soddisfatte di una popolazione di pazienti; tale criterio viene classificato su una scala a 5 livelli, da "massimo" a "assente" (**Tabella 1.1**).

Tabella 1.1
Livelli per la graduazione del bisogno terapeutico

Bisogno terapeutico	
Massimo	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.
Importante	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.
Moderato	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.
Scarso	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.
Assente	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.

Fonte: AIFA, Determina n. 1535/2017

Il valore terapeutico aggiunto è funzione dell'entità del beneficio clinico del nuovo trattamento, misurato rispetto alle alternative terapeutiche se disponibili; beneficio che deve essere misurato su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto. È evidente che nel caso di alcune patologie rare o ultra rare ci si può trovare di fronte a difficoltà nell'identificazione degli esiti clinici da misurare e questo accade ancor più spesso nel caso di patologie di recente identificazione o ultra rare per le quali potrebbe non essere ancora stata ben definita la storia naturale della patologia. Anche in questo caso, ai fini del riconoscimento dell'innovatività, il valore terapeutico aggiunto viene classificato su 5 livelli: da "massimo" a "assente" (**Tabella 1.2**).

Tabella 1.2
Livelli per la graduazione del valore terapeutico aggiunto

Valore terapeutico aggiunto	
Massimo	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.
Importante	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.
Moderato	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo rischio/beneficio più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.
Scarso	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.
Assente	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.

Fonte: AIFA, Determina n. 1535/2017

Per la valutazione della qualità delle prove scientifiche portate a supporto della richiesta di innovatività, AIFA adotta il metodo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), in base al quale la qualità viene definita su una scala a 4 livelli: da “alta” a “molto bassa” (Tabella 1.3).

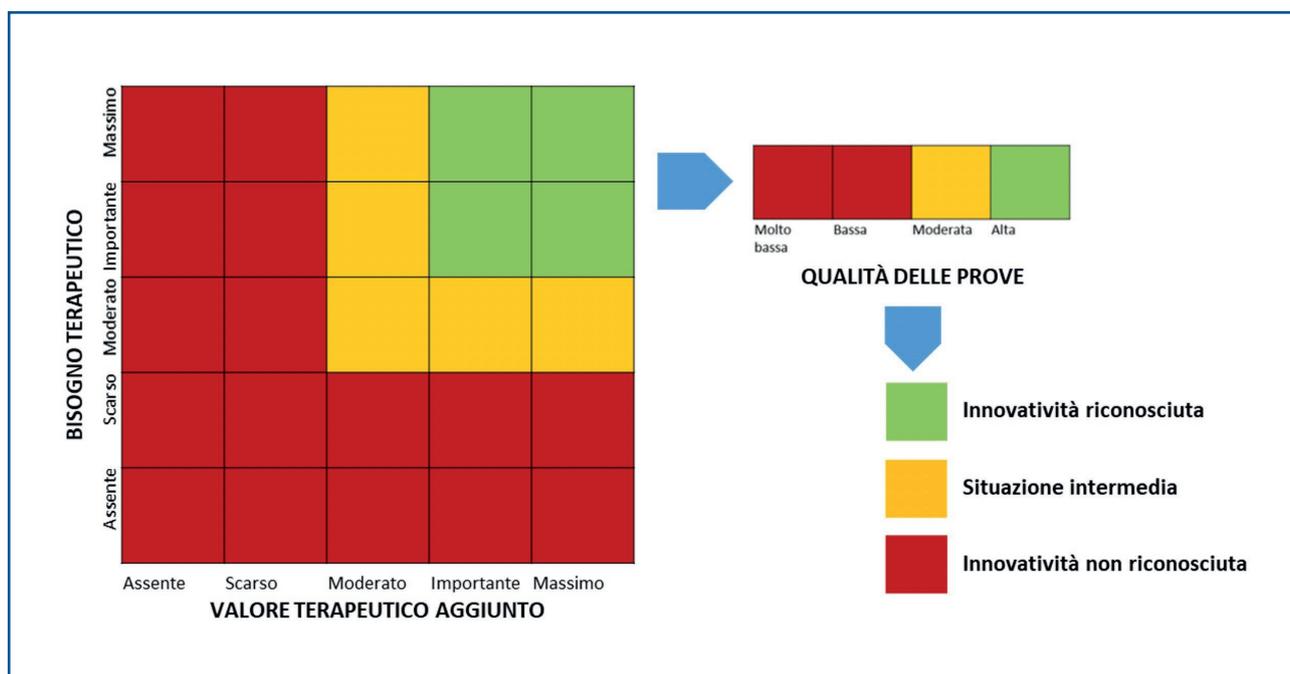
Tabella 1.3
Livelli per la graduazione della qualità delle prove

Qualità delle prove	
Alta	Sicuramente l'effetto reale è vicino a quello espresso dalla stima dell'effetto
Moderata	La stima dell'effetto è abbastanza affidabile: l'effetto reale sembra vicino a quello della stima, ma potrebbe anche esserne sostanzialmente diverso
Bassa	L'affidabilità della stima dell'effetto è scarsa: l'effetto reale potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima
Molto bassa	La stima dell'effetto è inaffidabile: è verosimile che l'effetto reale sia sostanzialmente diverso dalla stima

Fonte: AIFA, Determina n. 1535/2017

Secondo la citata Determina AIFA 1535/2017, la regola generale è che potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello “massimo” o “importante” ed una qualità delle prove “alta” (**Figura 1.1**). L'innovatività non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come “scarso” o “assente”, oppure di una qualità delle prove giudicata “bassa” o “molto bassa”. Le situazioni intermedie dovranno essere valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati. La richiesta di riconoscimento dell'innovatività viene fatta dalle aziende produttrici sulla base di un modulo standardizzato.

Figura 1.1
Algoritmo adottato da AIFA per la valutazione multidimensionale dei farmaci innovativi



Fonte: Figura adattata da Di Marzio S. AboutPharma 2017 n.148:28-30

In definitiva, per ciascuna combinazione farmaco-indicazione, la CTS potrà giungere a 3 giudizi:

- innovativo
- innovatività condizionata
- non innovativo.

L'azienda proponente potrà presentare controdeduzioni entro 10 giorni dalla comunicazione della valutazione e potrà altresì richiedere l'esclusione di dati sensibili dal rapporto di valutazione finale, che viene reso pubblico attraverso il sito di AIFA.

1.1 - Analisi sul riconoscimento dell'innovatività dei farmaci orfani

Nel caso particolare di farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, la Determina AIFA prevede deroghe al criterio generale, riconoscendo l'esistenza di elementi di criticità, come l'oggettiva difficoltà di condurre studi clinici di adeguata potenza.

Per i farmaci orfani la Determina prevede, quindi, che l'innovatività possa essere riconosciuta anche se le prove presentate a supporto siano state giudicate di livello basso, purché sia stato evidenziato un elevato bisogno terapeutico ed esistano forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiuntivo.

Essendo evidente la complessità dell'applicazione dell'algoritmo al settore dei farmaci orfani, e la maggiore soggettività della definizione della valutazione, appare utile analizzare quale sia stato l'orientamento dell'AIFA nei giudizi sin qui espressi.

AIFA rende disponibili i *report* di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività, per indicazione terapeutica, in ottemperanza a quanto disposto dalla Determina AIFA n.1535/2017. I dati analizzati sono quelli presentati sull'ultimo *report* AIFA pubblicato, aggiornato al 23.6.2020.

Da maggio 2017 a giugno 2020, la CTS di AIFA ha formulato valutazioni di innovatività su 76 combinazioni farmaco-indicazione (per una ulteriore combinazione, DARZALEX nel mieloma multiplo, è stato confermato il requisito di innovatività successivamente alla valutazione iniziale, senza procedere ad una ulteriore valutazione). I principi attivi valutati sono stati 61. Tra questi, 10 sono stati proposti per indicazioni multiple e, in particolare, 8 sono stati proposti per 2 indicazioni, 1 per 4 indicazioni ed 1 per 5 indicazioni.

Tre le 76 combinazioni farmaco-indicazione per le quali è stata valutata l'innovatività, 29 (38%), riguardavano 24 prodotti farmaceutici con designazione orfana attiva rilasciata da EMA. Tra questi, 5 venivano proposti per due indicazioni distinte (**Tabella A1** in allegato). La seguente analisi riguarda le combinazioni farmaco orfano (FO)-indicazione per le quali è stata valutata l'innovatività dalla CTS di AIFA.

Dai giudizi reperibili nei *report* di valutazione dell'innovatività della CTS, relativamente alle 29 combinazioni FO-indicazione considerate, emerge come l'innovatività sia stata riconosciuta in 12 casi (41%); in altri 9 casi (31%) è stata riconosciuta l'innovatività condizionata, mentre in 8 casi (28%) l'innovatività non è stata riconosciuta.

Per confronto si segnala che, delle 47 combinazioni farmaco-indicazione (non orfane) che hanno richiesto l'innovazione, innovatività è stata riconosciuta in 15 casi (32%), innovatività condizionata in 14 casi (30%) mentre non è stata riconosciuta in 18 casi (38%).

In definitiva l'innovatività, piena o potenziale, è stata riconosciuta nel 72% dei casi di molecole farmaco-indicazione orfane e nel 62% dei casi in cui è stata richiesta per molecole farmaco-indicazione non orfane.

1.1.1 - Farmaci orfani riconosciuti innovativi

Relativamente alle 12 combinazioni FO-indicazione alle quali è stata riconosciuta l'innovatività, si osserva che per quanto riguarda il bisogno terapeutico, in 3 casi è stato ritenuto massimo, in 5 casi è stato ritenuto importante ed in 4 casi è stato ritenuto moderato. Per quanto riguarda il valore terapeutico aggiunto, in tutti i 12 casi esso è stato ritenuto importante. Relativamente alla qualità delle prove, in 1 caso è stata ritenuta alta, in 6 casi è stata ritenuta moderata, in 4 casi è stata ritenuta bassa ed in 1 caso molto bassa.

Nei 6 casi in cui la qualità delle prove è stata ritenuta moderata, il giudizio sull'innovatività è stato comunque favorevole in considerazione di un bisogno terapeutico considerato massimo in 1 caso, importante in 2 casi e moderato in 3 casi, ed in considerazione di un valore terapeutico aggiunto giudicato importante in tutti i 6 casi.

Nei 4 casi in cui la qualità delle prove è stata ritenuta bassa, fermo restando i giudizi favorevoli relativamente al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto, la CTS ha specificato che il giudizio finale positivo era determinato dal fatto che il farmaco avesse la designazione orfana EMA (caso di OXERVATE nella cheratite neurotrofica), o in considerazione della rarità della patologia (LUTATHERA nei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici, SPINRAZA nell'atrofia muscolare spinale 5q e KYMRIAH nel linfoma diffuso a grandi cellule B). Da notare che, nell'ultimo caso citato, la CTS ha riportato che il giudizio è stato espresso a maggioranza, con il parere divergente di due componenti che non ritenevano possibile riconoscere l'innovatività piena sulla base delle prove disponibili.

Nell'unico caso in cui la qualità delle prove è stata ritenuta molto bassa (BRINEURA nella ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2), fermo restando i giudizi favorevoli relativamente al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto, la CTS ha specificato di ritenere accettabile una qualità delle prove molto bassa nel contesto di una malattia che è ultra rara. Al termine del periodo di innovatività (18/36 mesi a seconda del tipo di innovatività riconosciuta) rimane garantita la permanenza nei Prontuari Regionali, viene applicato al farmaco lo sconto obbligatorio del 5%+5% e, essendo reinserita la spesa del farmaco in quella "ordinaria", si applica il *pay back* (Tabella A3 in allegato).

1.2 - Farmaci orfani con innovatività condizionata

Relativamente alle 9 combinazioni FO-indicazione alle quali è stata riconosciuta l'innovatività condizionata, si osserva che per quanto riguarda il bisogno terapeutico, in 1 caso è stato ritenuto massimo, in 3 casi è stato ritenuto importante ed in 5 casi è stato ritenuto moderato. Il valore terapeutico aggiunto è stato ritenuto moderato in tutti i 9 casi. Relativamente alla qualità delle prove, in 5 casi è stata ritenuta moderata, in 2 casi bassa e in 1 caso molto bassa, mentre in 1 ulteriore caso (BAVENCIO nel carcinoma a cellule di Merkel metastatico) la CTS ha assegnato due giudizi sulla qualità distinti (bassa e molto bassa) per i due *setting* di utilizzo proposti (pazienti refrattari alla chemioterapia e pazienti *naive*). Tuttavia, il giudizio finale in caso di qualità delle prove molto bassa, è stato collegato all'estrema rarità della patologia (malattie ultra rare).

1.3 - Farmaci orfani non riconosciuti innovativi

Relativamente alle 8 combinazioni FO-indicazione giudicate non innovative, per quanto riguarda il bisogno terapeutico, si osserva che è stato ritenuto massimo in 2 casi, importante in 2 casi, moderato in 1 caso e scarso nei restanti 3 casi. Il valore terapeutico aggiunto è stato invece ritenuto importante in 1 caso e moderato in 2 casi, mentre in 5 casi è stato ritenuto scarso. La qualità delle prove è stata giudicata moderata in 3 casi, bassa in altrettanti 3 casi e molto bassa in 2 casi.

Pur avendo a disposizione una casistica alquanto limitata (8 combinazioni FO-indicazione), si può ugualmente provare ad approfondire le criticità che hanno impedito il riconoscimento dell'innovatività. In particolare, si possono osservare quattro tipologie di casi:

1. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati sia al bisogno terapeutico (scarso/assente) che al valore terapeutico aggiunto (scarso/assente);
2. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati al bisogno terapeutico (moderato/scarso) o al valore terapeutico aggiunto (moderato/scarso);
3. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati sia al valore terapeutico aggiunto (moderato/scarso), che alla qualità delle prove (bassa);
4. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta principalmente a causa della qualità delle prove (molto bassa).

Possiamo classificare nella prima tipologia GAZYVARO nel linfoma follicolare avanzato non pretrattato e IMBRUVICA nella leucemia linfocitica cronica (CLL) in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia (**Tabella 1.4**), per i quali l'innovatività non è stata riconosciuta a causa dei giudizi negativi sul bisogno terapeutico (ritenuto scarso in entrambi i casi) e sul valore terapeutico aggiunto (ritenuto scarso in entrambi i casi).

Analizzando e confrontando quanto riportato dal COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) dell'EMA relativamente al riconoscimento della designazione orfana e dalla CTS dell'AIFA nei rapporti a supporto delle rispettive decisioni, emerge come, nel caso di

GAZYVARO, la CTS abbia basato la sua decisione su una rivalutazione dell'evidenza relativa alle sottopopolazioni trattate, oltre ad avere tenuto conto dell'incremento di tossicità osservato. Nel caso di IMBRUVICA, la CTS, pur riconoscendo i risultati del trattamento, ha messo in evidenza il problema della disponibilità, nello stesso *setting* clinico, di un farmaco in monoterapia e di alternative terapeutiche di simile efficacia, oltre ad avere sollevato dubbi sulla evidenza che l'utilizzo della triplice terapia proposta (IMBRUVICA più altri due immunoterapici) fosse superiore al loro utilizzo sequenziale.

Tabella 1.4 - Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto*

GAZYVARO (obinutuzumab)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
In associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato.	Bisogno terapeutico: scarso Valore terapeutico aggiunto: scarso Qualità delle prove: moderata
Elementi di criticità evidenziati	
Bisogno terapeutico	Valore terapeutico aggiunto
Considerando l'attuale standard terapeutico, non viene ritenuto che i pazienti non pretrattati possano avere un unmetneed.	I dati disponibili hanno dimostrato, rispetto allo standard terapeutico, un incremento della tossicità e un beneficio clinico di limitata entità limitato ad alcune sottopopolazioni di pazienti.
IMBRUVICA (ibrutinib)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
In associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.	Bisogno terapeutico: scarso Valore terapeutico aggiunto: scarso Qualità delle prove: moderata
Elementi di criticità evidenziati	
Bisogno terapeutico	Valore terapeutico aggiunto
La combinazione in esame si identifica come una delle possibili alternative, molte delle quali permettono di ottenere lunghi intervalli liberi da terapia, che in una malattia attualmente incurabile nella maggior parte dei pazienti è considerato un esito clinicamente rilevante.	I dati attualmente disponibili non permettono di affermare che l'utilizzo della triplice terapia proposta sia superiore all'utilizzo sequenziale di BR e ibrutinib.

*Per dettagli si rimanda ad allegato A2
Fonte: elaborazione OSSFOR su dati AIFA

I casi che classifichiamo nella seconda tipologia sono due: CRYSTADROPS nella cistinosi e TAKHZYRO nella prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) (Tabella 1.5), per i quali l'innovatività non è stata riconosciuta a causa dei giudizi negativi sul bisogno terapeutico (ritenuto scarso nel caso di CRYSTADROPS) e sul valore terapeutico aggiunto (ritenuto scarso nel caso di TAKHZYRO).

Nel caso di CRYSTADROPS, la CTS sembra aver basato la sua decisione sostanzialmente sul giudizio negativo assegnato ad uno solo dei criteri, il bisogno terapeutico. Il rapporto di valutazione sottolinea l'esistenza un'altra specialità medicinale e diversi preparati galenici per la stessa indicazione.

Anche nel caso di TAKHZYRO, la CTS sembra aver basato la sua decisione sostanzialmente sul giudizio negativo assegnato ad uno solo dei criteri, ma in questo caso si tratta del valore terapeutico aggiunto. Nel rapporto di valutazione viene evidenziato che i dati di efficacia sono limitati ad un periodo di osservazione relativamente breve e che non risulta possibile individuare chiare evidenze di migliore efficacia clinica e sicurezza rispetto alle alternative terapeutiche già disponibili.

Tabella 1.5 - Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati al bisogno terapeutico o al valore terapeutico aggiunto*

CRYSTADROPS (cisteamina)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
Per il trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi.	Bisogno terapeutico: scarso Valore terapeutico aggiunto: moderato Qualità delle prove: molto bassa
Elementi di criticità evidenziati	
Bisogno terapeutico	
Sono disponibili in Italia altre specialità e preparati galenici per la stessa indicazione.	
TAKHZYRO (anadelumab)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
Per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.	Bisogno terapeutico: moderato Valore terapeutico aggiunto: scarso Qualità delle prove: moderata
Elementi di criticità evidenziati	
Valore terapeutico aggiunto	
I dati di efficacia appaiono limitati ad un periodo di osservazione relativamente breve, il profilo di sicurezza necessita di ulteriore caratterizzazione nella fase post-marketing per le questioni legate alla sicurezza (essendo un "first in class") e il principale comparatore gode di dati a lungo periodo che permettono di avere un profilo di sicurezza ben definito.	

*Per dettagli si rimanda ad allegato A2
Fonte: elaborazione OSSFOR su dati AIFA

I casi classificati nella terza tipologia sono tre: DARZALEX nel mieloma multiplo recidivato e refrattario, OCALIVA nella colangite biliare primitiva e RYDAPT nella mastocitosi sistemica aggressiva, mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche, o leucemia mastocitica (**Tabella 1.6**); la combinazione di un basso giudizio sul valore terapeutico aggiunto e una qualità delle prove bassa non ha consentito ad AIFA di riconoscerne l'innovatività, nonostante il bisogno terapeutico fosse stato giudicato massimo o comunque importante.

Analizzando e confrontando quanto riportato dal COMP e della CTS nei rapporti a supporto delle rispettive decisioni, emerge come, nel caso di DARZALEX, la scelta della misura primaria di esito dello studio (tasso di risposta obiettiva) sia stata criticata poiché ritenuta da AIFA non appropriata (e comunque non in linea con le indicazioni sui farmaci oncologici innovativi della Determina AIFA n. 1535/2017); inoltre sono stati evidenziati problemi legati all'assenza di un braccio di controllo e alla generalizzabilità dei risultati.

Nel caso di OCALIVA, la CTS non ha ritenuto sufficienti i risultati basati su esiti relativi a indicatori di risposta biochimica, che costituivano la base della decisione del COMP; inoltre, la CTS ha sottolineato l'assenza di dati su esiti clinici maggiori, oltre ad una selezione ritenuta opinabile della popolazione trattata, che escludeva pazienti con complicanze in corso.

Nel caso di RYDAPT, la CTS, pur riconoscendo l'efficacia del trattamento, sembra contestare il metodo con cui tale efficacia è stata dimostrata (confronti indiretti), in aggiunta al fatto che gli studi a supporto sono di tipo non comparativo; la decisione del COMP, di contro, poggiava sull'osservazione che le terapie disponibili sono ad oggi finalizzate al mero trattamento di specifici sintomi.

Tabella 1.6 - Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati al valore terapeutico aggiunto e alla qualità delle prove*

DARZALEX (daratumumab)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
Pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.	Bisogno terapeutico: importante Valore terapeutico aggiunto: moderato Qualità delle prove: bassa
Elementi di criticità evidenziati	
Valore terapeutico aggiunto	Qualità delle prove
L'endpoint primario dello studio considerato (<i>objectiveresponse rate</i> , ORR), pur essendo una adeguata misura di attività anti-tumorale, non viene ritenuto sufficiente per definire l'entità del beneficio clinico in pazienti affetti da mieloma multiplo. La <i>progression-free survival</i> (PFS) o l'overall survival (OS) rappresenterebbero endpoint più adeguati. Inoltre, non viene ritenuta possibile una corretta interpretazione dei dati in assenza di un braccio di controllo e questo implica un'incertezza sulla reale entità del beneficio terapeutico di daratumumab nell'indicazione in oggetto.	Evidenza proveniente da studi non controllati e difetti nella generalizzabilità dei risultati.

OCALIVA (acido obeticolico)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
Trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA.	Bisogno terapeutico: massimo Valore terapeutico aggiunto: scarso Qualità delle prove: bassa
Elementi di criticità evidenziati	
Valore terapeutico aggiunto	Qualità delle prove
Il valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative correntemente utilizzate è ritenuto di scarsa entità a causa dei limiti insiti dei confronti indiretti legati alla rarità e complessità di questa condizione.	Mancano dati su endpoint clinici rilevanti e si ritiene che la validità esterna sia limitata dalla selezione della popolazione dello studio (esclusivamente pazienti con malattia iniziale e paucisintomatica, ad esclusione di coloro che già presentavano complicanze o insufficienza epatica clinicamente significativa).
RYDAPT (midostaurina)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva, mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche, o leucemia mastocitica.	Bisogno terapeutico: importante Valore terapeutico aggiunto: scarso Qualità delle prove: bassa
Elementi di criticità evidenziati	
Valore terapeutico aggiunto	Qualità delle prove
L'attuale livello di evidenze non dimostra la capacità del farmaco di modificare la storia naturale della malattia: i dati di efficacia sono riferiti esclusivamente a parametri biochimici con l'assunzione che a questi si associ una prognosi più favorevole e non vengono forniti dati su endpoint clinici maggiori.	Evidenze provenienti unicamente da studi non controllati senza criteri di downgrading.

**Per dettagli si rimanda ad allegato A2
Fonte: elaborazione OSSFOR su dati AIFA*

Solo uno degli 8 casi analizzati (QARZIBA nel neuroblastoma recidivante o refrattario) è classificabile nella quarta tipologia (**Tabella 1.7**): pur avendo ottenuto giudizi decisamente positivi sia sul bisogno terapeutico, sia sul valore terapeutico aggiunto, la bassa qualità delle prove non ha consentito ad AIFA di riconoscerne l'innovatività.

Confrontando quanto riportato dal COMP e della CTS nei rapporti a supporto delle rispettive decisioni, emerge come, nel caso di QARZIBA, la qualità dello studio osservazionale a supporto della richiesta sia stata giudicata molto bassa dalla CTS non solo a causa del disegno di studio (non comparativo) ma anche a causa di criticità legate alla sua validità interna (es. *bias* di selezione, mancanza di protocollo prospettico e standardizzazione).

Tabella 1.7
Casi in cui l'innovatività non è stata riconosciuta per motivi legati alla qualità delle prove*

QARZIBA (dinutuximab beta)	
Indicazione	Giudizio sull'innovatività
In pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate	Bisogno terapeutico: massimo Valore terapeutico aggiunto: importante Qualità delle prove: molto bassa
Elementi di criticità evidenziati	
Qualità delle prove	
Evidenze provenienti da uno studio osservazionale a cui è stato applicato un downgrading per questioni legate alla validità interna.	

*Per dettagli si rimanda ad allegato A2
Fonte: elaborazione OSSFOR su dati AIFA

Tabella 1.8
Sintesi dei giudizi AIFA sull'innovatività dei farmaci orfani da Maggio 2017 a Giugno 2020

SPECIALITA'	GIUDIZIO FINALE INNOVATIVITA'	BISOGNO TERAPEUTICO					VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO					QUALITA' DELLE PROVE			
		Ma	I	Mo	S	A	Ma	I	Mo	S	A	A	Mo	B	MB
SPINRAZA	INNOVATIVO	X					X							X	
OXERVATE	INNOVATIVO		X				X							X	
DARZALEX	INNOVATIVO			X			X						X		
QARZIBA	INNOVATIVO	X					X						X		
RYDAPT	INNOVATIVO			X			X						X		
PREVMIS	INNOVATIVO			X			X					X			
VYXEOS	INNOVATIVO			X			X						X		
LUTATHERA	INNOVATIVO		X				X							X	
KYMRIAH	INNOVATIVO		X				X							X	
KYMRIAH	INNOVATIVO		X				X							X	
ONPATTRO	INNOVATIVO		X				X							X	
BRINEURA	INNOVATIVO	X					X								X
REVLIMID	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA			X				X					X		
BESPONSA	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA			X				X					X		
IMBRUVICA	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA			X				X					X		
BAVENCIO	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA		X					X						X	X
ZEFULA	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA		X					X						X	
CRYSVITA	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA		X					X						X	
ADCETRIS	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA			X				X						X	
CABLIVI	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA			X				X						X	
MYALEPTA	INNOVATIVITA' CONDIZIONATA	X						X							X
DARZALEX	NON INNOVATIVO		X					X						X	
OCALIVA	NON INNOVATIVO	X							X					X	
QARZIBA	NON INNOVATIVO	X						X							X
RYDAPT	NON INNOVATIVO		X						X					X	
IMBRUVICA	NON INNOVATIVO				X				X					X	
CYSTADROPS	NON INNOVATIVO				X				X						X
GAZYVARO	NON INNOVATIVO				X				X					X	
TAKHZYRO	NON INNOVATIVO			X					X					X	

Tutti i farmaci orfani che non hanno ottenuto l'innovatività sono comunque stati autorizzati: 6 in classe H e 2 in classe A.

2 - ANALISI DEL CONTESTO INTERNAZIONALE

2.1. Disponibilità dei farmaci orfani e loro accessibilità

Oltre al riconoscimento dell'innovazione esistono una serie di barriere all'accesso dei farmaci orfani che si ritiene importante approfondire mediante confronti internazionali.

Un recente studio condotto da Zamora et al. [2019_Zamora] ha analizzato la disponibilità e l'accessibilità ai FO in cinque Paesi europei definendo la disponibilità come la possibilità che un FO possa essere prescritto all'interno del sistema sanitario nazionale e dispensato in farmacie o ospedali (anche se non rimborsato dal sistema sanitario nazionale) o che venga utilizzato al termine della fase valutativa europea, ad esempio in percorsi di accesso precoce (*early access* per il cui percorso nel dettaglio si rimanda al II Quaderno OSSFOR), mentre l'accessibilità è stata definita come il rimborso totale o parziale di un FO da parte del sistema sanitario pubblico. I Paesi oggetto dell'indagine erano Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito e le informazioni sono state recuperate attraverso le informazioni o gli atti pubblicati dagli enti regolatori che gestiscono l'accesso e il rimborso dei FO nei diversi Paesi.

La base di partenza del lavoro è rappresentata dalle singole combinazioni farmaco-indicazione approvate da EMA fino al 13 giugno 2016, pari ad un totale di 143 combinazioni. L'analisi comparativa ha fatto emergere che è la Germania ad avere il più alto numero di combinazioni accessibili (cioè rimborsate) con un totale di 133/143 (93%). Gli autori riportano che la Francia sarebbe in seconda posizione con un totale di 116/143 (81,1%) combinazioni accessibili, seguita dall'Italia con 84/143 (58,7%). Tassi decisamente più bassi sono stati osservati per la Spagna che concede il rimborso solo a 75/143 (52,4%) combinazioni. I dati relativi al Regno Unito vengono presentati disaggregati per Galles, Inghilterra e Scozia e chiudono questa sorta di classifica relativa all'accesso dei FO nei Paesi analizzati (Galles 47/143, 32,9%; Inghilterra 68/143; 46,9%; Scozia 55/143, 38,5%).

Tuttavia, per quanto riguarda i dati relativi all'Italia, viene riportato che i FO disponibili, inclusi nel registro AIFA, sono 125/143 (87,4%) mentre, per quanto riguarda l'accessibilità, che ricordiamo essere stata definita dagli autori come il rimborso totale o parziale di un FO da parte del sistema sanitario pubblico, viene riportato che 41 delle 125 combinazioni FO-indicazione disponibili sono accessibili tramite percorsi di accesso precoce e sono di fatto anch'essi rimborsati. Quindi, il totale di combinazioni FO-indicazione accessibili (cioè rimborsati) per l'Italia sarebbe pari al totale delle combinazioni disponibili, e cioè 125/143 (87,4%). Questo ricalcolo posizionerebbe l'Italia in seconda posizione, subito dopo la Germania.

Lo studio riporta anche un'analisi del tempo intercorso tra l'autorizzazione del farmaco a livello europeo e la rispettiva decisione sul rimborso nei Paesi considerati. Emerge che, eccezion fatta per la Germania, nella quale il momento della decisione sul rimborso coincide con quello dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Italia risulta il Paese con il minor tempo medio, pari a 18,6 mesi. In Francia e Spagna il tempo medio osservato per la decisione sul rimborso è stato rispettivamente 19,5 e 23 mesi, mentre i Paesi del Regno Unito hanno mostrato tempi medi decisamente più lunghi (22,6 in Scozia, 27,6 in Inghilterra e 29,3 in Galles).

Gli autori hanno inoltre osservato che solo Francia e Italia hanno dei percorsi di accesso precoce che hanno permesso (in 3 casi per la Francia e in 1 caso per l'Italia) di giungere ad una decisione nazionale sul rimborso ancor prima che il FO fosse stato autorizzato a livello

europeo. In particolare, il caso in questione al quale si fa riferimento per l'Italia è OBIZUR, approvato dalla FDA americana ad ottobre 2014, ammesso a rimborso in Italia ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 con la determinazione AIFA del 6 agosto 2015 ma per il quale EMA si è espressa nel novembre 2015 (data pubblicazione dell'EPAR) – in realtà, già a luglio 2015, il CHMP di EMA aveva fornito opinione positiva per l'autorizzazione all'immissione in commercio sotto circostanze eccezionali.

2.2 - Qualità dell'evidenza a supporto dei farmaci orfani

La questione dell'evidenza a supporto dei processi decisionali autorizzativi sui farmaci orfani in Europa è stata di recente analizzata da Pontes et al. [2018_Pontes]. Lo studio ha visto 12 ricercatori coinvolti nell'analisi degli *European Public Assessment Report* (EPAR) pubblicati da EMA dal 1999 (anno di entrata in vigore della *Orphan Regulation, Regulation* (EC) No 141/2000) al 2014.

L'analisi descrittiva, che ha avuto come oggetto le singole combinazioni farmaco orfano-indicazione, mirata ad identificare le aree in cui il processo decisionale regolatorio si discosta dagli *standard* tipicamente accettati, ovvero la dimostrazione di una efficacia statisticamente significativa e clinicamente rilevante, ottenuta tramite studi clinici replicati e ben disegnati, e dati sulla sicurezza raccolti secondo *standard* specifici, è stata svolta con il coinvolgimento di un *panel* di esperti esterni. Nello specifico, l'analisi ha riguardato solo gli studi identificati o indicati all'interno dell'EPAR come *pivotal* (generalmente studi di fase III o fase II) poiché proprio questi ultimi sono deputati alla valutazione del rischio/beneficio.

In totale, gli autori dello studio hanno analizzato 125 valutazioni, che giungevano a pareri positivi per 98 diversi principi attivi, autorizzati per 84 diverse indicazioni orfane. In particolare, 14 principi attivi avevano più di una indicazione orfana autorizzata (con un massimo di 4) e 20 indicazioni orfane hanno ricevuto pareri positivi per più di un farmaco (con un massimo di 7). In 15/125 (12%) valutazioni, gli autori riportano che non erano disponibili prove da studi clinici; tra queste, in 9 (7,2%) casi, la valutazione era basata su revisioni di letteratura che sintetizzavano esperienze cliniche sull'utilizzo di prodotti disponibili da diversi anni o usati *off-label*; in 4 (3,2%) casi sono stati valutati studi osservazionali retrospettivi sull'utilizzo clinico del farmaco; in 2 (1,6%) casi sono stati considerati dati provenienti da programmi di uso compassionevole. Le restanti 110/125 (88%) valutazioni risultavano basate su studi clinici e includevano un totale di 159 studi *pivotal* con una media di 1,4 studi *pivotal* per ciascuna indicazione; 38 (35%) erano basate su più di 2 studi *pivotal*. Inoltre, le valutazioni avevano una mediana di 3 studi di supporto, in aggiunta agli studi *pivotal*.

Per quanto riguarda i 159 studi *pivotal*, Ponte et al. (2018) rilevano che 53/159 (33%) non prevedevano un braccio di controllo, 50/159 (31%) non prevedevano randomizzazione, 75/159 (47%) erano *open-label* e in 119/159 (75%) venivano usati indicatori di esito intermedi o surrogati come misure primarie. La popolazione esposta era in media di 190,5 (SD 202,5) soggetti. Pontes et al. (2018) hanno messo in evidenza una serie di criticità legate alla base di evidenza con la quale vengono prese le decisioni regolatorie sui farmaci orfani, ovvero



una non adeguata protezione contro gli errori, l'utilizzo di disegni di studio non adatti a conclusioni sulla causalità, l'uso di indicatori intermedi, la mancanza di pianificazione a priori, l'insufficienza di dati per quantificare rischi di entità rilevante sulla sicurezza.

Ad esempio, solo un terzo delle valutazioni era conforme al consueto *standard* normativo che prevede più di 2 studi *pivotal* replicati; inoltre, la dimensione complessiva della popolazione esposta era generalmente inferiore a quella richiesta per la qualificazione delle reazioni avverse clinicamente rilevanti. Pontes et al. (2018) sottolineano come queste caratteristiche differiscano sostanzialmente dagli *standard* raccomandati ed evidenziano inoltre che, sebbene gli studi *pivotal* includessero generalmente un numero limitato di pazienti, l'EPAR includeva una mediana di tre ulteriori studi di supporto per indicazione autorizzata, suggerendo che il numero di pazienti reclutati negli studi *pivotal* avrebbe potuto essere più elevato; in altri termini, si sarebbero potuti realizzare studi *pivotal* con popolazioni di fatto più numerose e ciò avrebbe permesso di rilevare effetti di minore entità e aumentare la potenza statistica.

Secondo gli autori dello studio, per affrontare queste criticità bisognerebbe rivedere le linee guida metodologiche definite ai fini regolatori sulla base delle caratteristiche specifiche delle condizioni cliniche di interesse. Secondo tale rationale, essi propongono una clusterizzazione delle condizioni cliniche sulla base di parametri come la frequenza di episodi acuti (singoli o ripetuti), le caratteristiche evolutive della condizione (non progressiva, progressiva singolo organo, progressiva multi-organo), la cronicità, in rapporto con la prevalenza (condizione rara o ultra rara), ritenendo che un tale approccio potrebbe permettere di avere linee guida metodologiche specifiche per condizioni con caratteristiche similari.

2.3 - Relazione tra autorizzazione e rimborso

EMA può concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco anche in condizioni particolari legate alla disponibilità delle prove generate a supporto del suo utilizzo; in particolare, è prevista:

- l'autorizzazione condizionata (*conditional marketing authorisation*): rilasciata nei casi in cui il farmaco è destinato a soddisfare esigenze di trattamento importanti e insoddisfatte (come spesso accade nei pazienti con malattie rare); i dati richiesti per ottenere tale autorizzazione sono meno "completi" di quelli normalmente richiesti, ma devono comunque provare che i potenziali benefici derivanti dal trattamento sono superiori ai potenziali rischi; inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è tenuto a fornire successivamente un corpus completo di prove cliniche, generalmente entro un periodo di tempo negoziato con EMA
- l'autorizzazione in circostanze eccezionali (*marketing authorisation under exceptional circumstances*): concessa quando il titolare dell'AIC non è in grado (e probabilmente non lo sarà mai) di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza del farmaco, ad esempio poiché la condizione da trattare è rara o la raccolta di informazioni dettagliate è impossibile o non etica.



Un recente studio condotto da Malinowski et al. [Malinowski, 2018] ha analizzato i farmaci orfani rimborsati in alcuni Paesi europei e comparato la concordanza, fra diversi Paesi, nel processo decisionale in materia di rimborso, con l'obiettivo di valutare in che misura le decisioni di rimborso siano influenzate da un'approvazione EMA di tipo condizionato o concessa in circostanze eccezionali. Inoltre, è stato indagato come il tipo di malattia (oncologica o metabolica) incida sul tipo di approvazione, sia essa condizionata o concessa in circostanze eccezionali.

L'analisi è stata condotta per tutti i farmaci con designazione orfana autorizzati da EMA entro gennaio 2017; in particolare è stato analizzato il rimborso in 12 Paesi: Belgio, Danimarca, Francia, Galles, Germania, Inghilterra, Italia, Polonia, Paesi Bassi, Regno Unito, Scozia, Spagna e Svezia.

Su un totale di 95 farmaci orfani, la percentuale di rimborso variava tra il 27% in Polonia e l'88% in Danimarca. La concordanza tra le decisioni di rimborso di due Paesi è stata espressa mediante un coefficiente (k). Tale coefficiente viene calcolato in modo da avere valori compresi tra 0 e 1, dove il completo accordo tra le due decisioni verrebbe espresso da un k prossimo a 1 (concordanza quasi perfetta) mentre l'accordo "casuale" tra le due decisioni verrebbe indicato da valori prossimi a 0 (concordanza scarsa). Nel caso specifico, la concordanza tra le decisioni di rimborso si è mostrata massima tra Italia e Spagna ($k=0,64$) e minima tra Germania e Inghilterra ($k=0,01$). Vale a dire che la prima coppia di Paesi ha espresso decisioni concordi molto più frequentemente della seconda coppia, che si è mostrata in sostanziale disaccordo sulle decisioni espresse.

In 3 Paesi l'autorizzazione condizionata da parte di EMA è risultata associata alla riduzione della probabilità di ottenere il rimborso: in Francia (riduzione dell'80%), Spagna (78%) e Italia (77%); mentre l'autorizzazione concessa in circostanze eccezionali è risultata essere associata alla riduzione della probabilità di ottenere il rimborso solo in Germania (riduzione dell'85%). Questo fenomeno potrebbe suggerire che i Paesi citati tendono a restare in attesa di ulteriori dati che l'autorizzazione condizionata dovrebbe incentivare a generare.

È stata, altresì, osservata una relazione tra il tipo di condizione clinica e il tipo di autorizzazione ottenuta. In particolare, un quarto dei farmaci orfani per le malattie oncologiche ha ricevuto l'autorizzazione condizionata mentre questo non è avvenuto per nessun farmaco orfano per malattie metaboliche. Di contro, quasi un terzo dei farmaci orfani per malattie metaboliche ha ottenuto l'autorizzazione in circostanze eccezionali rispetto a solo il 6% dei farmaci per malattie oncologiche.



3 - DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dei Farmaci Orfani presenti sulla lista AIFA al 31/12/2019 ed entrati in commercio dal 2017 (<https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani>) il 50% hanno fatto la richiesta di innovatività con esito, nell' 87% dei casi, positivo (innovatività piena o potenziale riconosciuta) e nel 13% dei casi negativo (innovatività non riconosciuta).

Una limitata richiesta di riconoscere i farmaci orfani come innovativi, da parte delle aziende produttrici, potrebbe essere legata ad una valutazione sui tempi di accesso al mercato: rimane da approfondire se i tempi per il riconoscimento o il non riconoscimento dell'innovatività potrebbero essere più lunghi di quelli legiferati dalla Legge Balduzzi (100 giorni) per i farmaci orfani.

Qualora però l'innovatività venisse riconosciuta si arriverebbe ad un accesso automatico nei prontuari terapeutici regionali. Qualora l'innovatività non venga riconosciuta, a seguito della pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, si attivano gli iter di accesso ai prontuari regionali/aziendali, pertanto i pazienti avranno accesso in tempi differenziati alla terapia. Il differente tempo di accesso a livello regionale e locale, in Italia, rimane un problema irrisolto.

In generale, dalle analisi condotte sui giudizi di AIFA, non è emersa una differenza in termini di importanza relativa tra i primi due criteri: vale a dire, appare evidente che il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto risultano criteri parimente considerati nel giudicare i farmaci orfani. Si osserva di fatto una sorta di azione filtro operata da parte dei primi due criteri, vale a dire il bisogno terapeutico ed in modo ancor più accentuato, il valore terapeutico aggiunto mentre, nel caso particolare dei FO, l'azione selettiva del giudizio sulla qualità delle prove è rimandata alla valutazione del singolo caso da parte della CTS.

Solo in 1 caso (BRINEURA) è stata riconosciuta l'innovatività pur in presenza di una qualità delle prove ritenuta molto bassa, sottolineando l'estrema rarità della condizione trattata (malattia ultra rara).

Sono 4 i casi in cui alla combinazione FO-indicazione è stata riconosciuta l'innovatività pur in presenza di una qualità delle prove bassa. Si tratta di KYMRIA (per il linfoma diffuso a grandi cellule B), LUTATHERA, OXERVATE e SPINRAZA. In tutti i casi, i giudizi ottenuti sui primi due criteri erano molto positivi (massimo/importante).

Anche i 6 casi in cui la combinazione FO-indicazione è stata riconosciuta innovativa pur avendo qualità delle prove moderata, presentavano tuttavia giudizi positivi relativamente agli altri criteri di valutazione (bisogno terapeutico da massimo a moderato e valore terapeutico aggiunto sempre importante).

Si osserva infine che solo in 1 caso (PREVYMIS), tra le combinazioni FO-indicazione ad oggi ritenute innovative, la qualità delle prove è stata giudicata alta.

Comparando globalmente tutte le valutazioni, appare rilevante notare una sorta di tendenza che vede tutte le combinazioni FO-indicazione innovative essere caratterizzate da un valore terapeutico aggiunto giudicato importante e tutte le combinazioni FO-indicazione che hanno ottenuto l'innovatività condizionata essere caratterizzate da un valore terapeutico aggiunto giudicato moderato, mentre le combinazioni giudicate non innovative presentano giudizi

dispersi. Inoltre, si osserva che per quanto riguarda le 8 combinazioni FO-indicazione alla quale non è stata riconosciuta l'innovatività, al massimo uno dei due criteri "filtro" ha superato la soglia del "moderato" (e quindi in tutti i casi si è registrato un giudizio peggiore su uno o entrambi gli altri criteri): questo "contesto" può essere statisticamente assunto a motivo di "bocciatura". Quanto affermato risulta, tuttavia, vero per tutte le combinazioni FO-indicazione fatta eccezione per QARZIBA, il quale, pur avendo ottenuto giudizi positivi per i primi due criteri, è stato ritenuto presentasse una qualità delle prove molto bassa, lasciando intendere che questo sia stato l'unico fattore a determinarne la "bocciatura" da parte della CTS.

L'analisi delle valutazioni multidimensionali con esito negativo, finora espresse dalla CTS sull'innovatività dei farmaci con designazione orfana da parte di EMA, mostra inoltre che l'ottenimento di giudizi favorevoli (importante/massimo) relativamente al bisogno terapeutico non sembra essere un elemento eccessivamente critico (4 casi su 8), ma neppure scontato.

Il valore terapeutico aggiunto è stato giudicato scarso in 5 degli 8 casi esaminati e moderato in 2 di essi. Per quanto riguarda la qualità delle prove, nei 3 casi in cui è stata ritenuta moderata, l'esito finale della valutazione è stato fortemente condizionato dai giudizi relativi agli altri due criteri che abbiamo definito "filtro" (giudicati scarsi o al massimo moderati).

Per una valutazione complessiva di merito dei giudizi di AIFA, appare opportuno richiamare i criteri EMA, che devono essere contemporaneamente soddisfatti, per la designazione dei farmaci orfani:

- l'incidenza di tale patologia nell'UE non deve superare i 5 individui su 10.000, oppure deve risultare improbabile che la commercializzazione di tale farmaco sia sufficientemente redditizia da giustificare l'investimento necessario per il relativo sviluppo deve essere destinato al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di una patologia che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica
- non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, prevenzione o trattamento della patologia in questione oppure, se tali metodi esistono, il farmaco avrà effetti benefici significativi per i soggetti colpiti da tale patologia.

Il terzo e ultimo dei criteri per il riconoscimento della designazione orfana da parte di EMA, mostra con evidenza una significativa sovrapposizione con la valutazione dei primi due criteri dell'algoritmo AIFA per il riconoscimento dell'innovatività. In particolare, la definizione di "effetti benefici significativi" (*significant benefit*) è descritta da EMA nel seguente modo: "*Un beneficio significativo implica che un farmaco produca un vantaggio clinicamente rilevante o fornisca un contributo importante alla cura dei pazienti, rispetto ai metodi esistenti per trattare la condizione. Pertanto, la designazione orfana viene data a un prodotto (durante lo sviluppo e confermata al momento della registrazione) che migliorerà l'attuale trattamento dei pazienti, avendo considerato cos'altro è disponibile*" (EMA/551338/2017). Questo criterio appare, quindi, teoricamente sovrapponibile a quello di concetto di "valore terapeutico aggiunto" definito da AIFA sulla base dell'entità del beneficio clinico del nuovo trattamento, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto. Pur tenendo conto dei diversi obiettivi delle valutazioni EMA (rischio-beneficio del farmaco, ai fini dell'accesso al mercato), e di quelle dell'AIFA (multidimensionali per l'eventuale rimborso da parte del SSN), oltre che delle differenti tempistiche in cui le valutazioni vengono effettuate,



la sovrapposizione tra i criteri di designazione orfana da parte di EMA e del riconoscimento dell'innovatività da parte di AIFA, è, peraltro, limitata: la valutazione multidimensionale della CTS appare essere stata più “approfondita”, entrando nello specifico di valutazioni quali quelle sulle misure di esito su sottopopolazioni, la disponibilità del farmaco nel suo *setting* clinico di utilizzo, l'appropriatezza delle misure di esito, la generalizzabilità dei risultati, il disegno e la conduzione degli studi.

Sarebbe auspicabile, tuttavia, una maggiore esplicitazione delle motivazioni che hanno indotto AIFA a dare un giudizio negativo (scarso o moderato) principalmente per quel che concerne il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto; a titolo di esempio su quali dati, studi ed evidenze è stata fatta la valutazione.

Altro elemento che appare critico è la non partecipazione dei pazienti alle valutazioni di AIFA. Ormai dal 2000, sono stati introdotti i *patient-reported outcome* e le potenzialità di utilizzo degli esiti riferiti dal paziente sono molteplici, tra tutti, nell'ottica del presente lavoro ricordiamo: la valutazione dell'efficacia dei farmaci e le modifiche sulla qualità della vita. In altre parole, il coinvolgimento dei pazienti da parte della CTS potrebbe apportare validi insight al processo valutativo.

Questa discrasia di giudizio fra “agenzie” non può peraltro stupire, in quanto una rivalutazione e reinterpretazione di quanto espresso da EMA, si riscontra anche negli altri Paesi europei. Ovviamente pone, e rimane irrisolto, il tema del coordinamento delle decisioni di accesso al mercato a livello europeo, e della trasparenza dei criteri utilizzati.

4 - BIBLIOGRAFIA

Zamora B, Maignen F, O'Neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):95.

Pontes C, Fontanet JM, Vives R, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):206.

Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W, Sowada C, Pilc A. Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. *Front Pharmacol.* 2018;9:1263.



ALLEGATI

Tabella A1
Farmaci orfani valutati per l'innovatività (ordine cronologico in base alla valutazione di AIFA)

DARZALEX	daratumumab	trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	Janssen Cilag	NON INNOVATIVO	Determina n. 1223/2017, GU Serie Generale n.153 del 03-07-2017
OCALIVA	acidoobeticolico	trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicolico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA	Intercept Pharma	NON INNOVATIVO	Determina n. 1392/2017, GU Serie Generale n.196 del 23-08-2017
SPINRAZA	nusinersen	trattamento dell'atrofia muscolare spinale 5q	Biogen	INNOVATIVO	Determina n. 1611/2017, GU Serie Generale n. 226 del 27-09-2017
OXERVATE	cenegermin	trattamento della cheratite neurotrofica moderata (difetto epiteliale persistente) o severa (ulcera corneale) negli adulti	DompèFarmaceutici	INNOVATIVO	Determina n. 62/2018, GU Serie Generale n.18 del 23-01-2018
DARZALEX	daratumumab	in combinazione con lenalidomide e desametasone, o bortezomib e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia	Janssen Cilag	INNOVATIVO	Determina n. 616/2018, GU Serie Generale n.90 del 18-04-2018
REVLIMID	lenalidomide	terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali	Celgene	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n. DG/753/2018, GU n.119 del 24-5-2018
BESPONSA	inotuzumabozogamicin	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph+), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI)	Pfizer	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n. 808/2018, GU Serie Generale n.130 del 07-06-2018
QARZIBA	dinutuximab beta	trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablattiva e trapianto di cellule staminali	Eusa Pharma (UK) Limited	INNOVATIVO	Determina n. 1117/2018, GU Serie Generale n.176 del 31-07-2018

QARZIBA	dinutuximab beta	in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate	Eusa Pharma (UK) Ltd	NON INNOVATIVO	Determina n. 1117/2018, GU Serie Generale n.176 del 31-07-2018
RYDAPT	midostaurina	in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con «Rydapt» come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (L.farmaco è ammesso alla rimborsabilità limitatamente alla seguente indicazione: "in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva". Di conseguenza la valutazione dell'innovatività può riferirsi esclusivamente a questo setting)	Novartis Europharm Ltd	INNOVATIVO	Determina n. 1228/2018, GU Serie Generale n. 189 del 16-8-2018
RYDAPT	midostaurina	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (<i>aggressive systemic mastocytosis</i> , ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (<i>systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm</i> , SM-AHN), o leucemia mastocitica (<i>mast cell leukaemia</i> , MCL).	Novartis Europharm Ltd	NON INNOVATIVO	Determina n. 1228/2018, GU Serie Generale n. 189 del 16-8-2018
IMBRUVICA	ibrutinib	in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata	Janssen Cilag S.p.A.	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n.1324/2018, GU Serie Generale n.207 del 06-09-2018
PREVMIS	letermovir	profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi (R+) trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)	Merck Sharp & Dohme Ltd	INNOVATIVO	Determina n. 1407/2018, GU Serie Generale n.216 del 17-09-2018
BAVENCIO	avelumab	indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel (<i>Merkel Cell Carcinoma</i> , MCC) metastatico	Merck Serono Europe Ltd	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n. 1397/2018, GU Serie Generale n.222 del 24-09-2018

IMBRUVICA	ibrutinib	Imbruvica in associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia	Janssen Cilag S.p.A.	NON INNOVATIVO	Determina n. 1409/2018, GU Serie Generale n.225 del 27-09-2018
ZEJULA	niraparib	come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale sieroso, carcinoma delle tube di Falloppio o carcinoma peritoneale primario, di grado elevato, recidivato sensibile al platino, che stiano rispondendo (risposta completa o parziale) alla chemioterapia a base di platino	Tesaro UK Ltd	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n. 1362/2018, GU Serie Generale n.219 del 20-09-2018
VYXEOS	citarabina e daunorubicina	trattamento di adulti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta correlata a terapia (t-AML) o AML con alterazioni correlate a mielodisplasia (AML-MRC)	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd	INNOVATIVO	Determina n. DG 893/2019, GU Serie Generale n.141 del 18-06-2019
DARZALEX*	daratumumab	in combinazione con lenalidomide e desametazone, o bortezomib e desametazone, per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una precedente terapia	Janssen Cilag	CONFERMATO IL REQUISITO DI INNOVATIVITÀ di cui alla stringa 13	Determina n. 659/2019, GU Serie Generale n.92 del 18-04-2019
LUTATHERA	lutetio-177 Lu-oxodotretotide	tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEPNET) ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina	Advanced Accelerator Applications	INNOVATIVO	Determina n. 501/2019, GU Serie Generale n.75 del 29-03-2019
CYSTADROPS	cisteaminaccloridrato	trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi	Orphan Europe Sarl	NON INNOVATIVO	Determina n. 282/2019, GU Serie Generale n.57 del 08-03-2019
GAZYVARO	obinutuzumab	Gazyvaro in associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato	Roche Registration Ltd	NON INNOVATIVO	Determina n. 309/2019, GU Serie Generale n.65 del 18-03-2019
KYMRIAH	tisagenlecleucel	trattamento di pazienti pediatrici e giovani adulti fino a venticinque anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva	Novartis Europharm Ltd	INNOVATIVO	Determina n. 1264/2019, GU Serie Generale n.188 del 12-08-2019
KYMRIAH	tisagenlecleucel	trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica	Novartis Europharm Ltd	INNOVATIVO	Determina n. 1264/2019, GU Serie Generale n.188 del 12-08-2019

CRYSVITA	burosumab	trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattia ossea, nei bambini di età pari o superiore ad un anno e negli adolescenti con sistema scheletrico in crescita	Kyowa Kirin Holdings B.V.	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n. 1283/2019; GU Serie Generale n.208 del 05-09-2019
ADCETRIS	brentuximab vedotin	trattamento di pazienti adulti affetti da Linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30 positivo, sottoposti ad almeno una precedente terapia sistemica	Takeda Pharma A/S	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Determina n. DG/1503/2019; GU Serie Generale n.256 del 31-10-2019, integrata con Determina n. 1815/2019; GU Serie Generale n.300 del 23-12-2019
CABLIVI	caplacizumab	Cablivi® è indicato per il trattamento degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica (PTT) acquisita negli adulti in associazione a plasmaferesi (plasma exchange, PE) e immunosoppressione.	Ablynx N.V.	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Det. n. 34 del 03/01/2020, G.U. n. 13 del 17/01/2020
ONPATTRO	patisiran	ONPATTRO è indicato per il trattamento della amiloidosi hATTR in pazienti adulti con polineuropatia in stadio 1 e 2.	A NyLam Netherlands BV	INNOVATIVO	Det. n. 77 del 15/01/2020, G.U. n. 24 del 30/01/2020
MYALEPTA	metreleptina	Myalepta è indicato in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento delle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia (LD) con diagnosi confermata di LD generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di LD generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni.	Aegerion Pharmaceuticals BV	INNOVATIVITÀ CONDIZIONATA	Det. n. 208 del 21/02/2020, G.U. n. 72 del 19/03/2020
TAKHZYRO	lanadelumab	TAKHZYRO è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.	Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd	NON INNOVATIVO	Det. n. 330 del 27/03/2020, G.U. n. 96 del 10/04/2020
BRINEURA	cerliponase alfa	Brineura è indicato per il trattamento della ceroidolipofuscosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidipeptidasi 1 (TPP1).	Biomarin International Ltd	INNOVATIVO	Det. n. 490 del 30/04/2020, G.U. n. 121 del 12/05/2020

*Giudizio di innovatività concesso nel 2018 e confermato nel 2019.

Nota: Nell'analisi sono state incluse solo le combinazioni farmaco-indicazione con designazione orfana attiva a giugno 2020

Fonte: elaborazione OSSFOR su dati AIFA

Tabella A2
Farmaci orfani per i quali AIFA non ha riconosciuto l'innovatività (ordine cronologico in base alla valutazione di AIFA)

Prodotto	Principio attivo	Indicazione	Produttore	Link al sito EMA sulla designazione orfana
DARZALEX	daratumumab	trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario, le cui terapie precedenti abbiano incluso un inibitore del proteasoma e un immunomodulatore, e che abbiano mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia	Janssen Cilag	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu31311153
OCALIVA	acidoobeticoico	trattamento della colangite biliare primitiva (nota anche come cirrosi biliare primitiva) in combinazione con acido ursodesossicoico (UDCA) negli adulti con risposta inadeguata all'UDCA o come monoterapia negli adulti che non tollerano l'UDCA	Intercept Pharma	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310755
QARZIBA	dinutuximab beta	in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate	Eusa Pharma (UK) Ltd	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121062
RYDAPT	midostaurina	in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasms, SM-AHN), o leucemia mastocitica (mast cell leukaemia, MCL).	Novartis Europharm Ltd	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu310765
IMBRUVICA	ibrutinib	Imbruvica in associazione a bendamustina e rituximab (BR) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia	Janssen Cilag S.p.A.	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu312984
CYSTADROPS	cisteaminacloidrato	trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi	Orphan Europe Sarl	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu308578
GAZYVARO	obinutuzumab	Gazyvaro in associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato	Roche Registration Ltd	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151504
TAKHZYRO	lanadelumab	TAKHZYRO è indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE) in pazienti di età pari o superiore a 12 anni.	Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151551

Nota: Nell'analisi sono state incluse solo le combinazioni farmaco-indicazione con designazione orfana attiva a giugno 2020
Fonte: elaborazione OSSFOR

Tabella A3 – Implicazioni status innovativo

Designazione	Implicazioni Commerciali Permanenza "Status Innovativo"	Implicazioni commerciali Decadenza "Status innovativo"
Innovativo	Inclusione immediata nei Prontuari Regionali	Permanenza nei Prontuari Regionali
	Finanziamento con FI/FIO	
	No Payback	Si applica Payback
	Deroga allo sconto obbligatorio 5% +5% (Determina AIFA 03 Luglio 2006 e 27 Settembre 2006)	Si applica sconto obbligatorio 5% +5% (Determina AIFA 03 Luglio 2006 e 27 Settembre 2006)
	Durata massima benefici: 36 mesi	
	Inclusione immediata nel Prontuario Regionale	Permanenza nel prontuario Regionale
Innovativo condizionale	NO finanziamento FI/FIO	
	Si applica Payback	
	Si applica sconto obbligatorio 5% +5% (Determina Aifa 03 Luglio 2006 e 27 Settembre 2006)	
	Durata benefici: max 18 mesi (poi rivalutazione per eventuale estensione fino a max 36 mesi o decadenza)	
Non innovativo	Nessun beneficio	Non applicabile



Centro per la Ricerca Economica
Applicata in Sanità

Il Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità), già consorzio promosso nel 2013 dall'Università di Roma "Tor Vergata" e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (F.I.M.M.G.), nasce con l'aspettativa di essere un punto di aggregazione di competenze multi-disciplinari e con l'obiettivo di sviluppare analisi, studi e progetti di formazione rivolti alle professioni sanitarie e sociali. Il team di ricerca di C.R.E.A. Sanità realizza ricerche nel campo dell'economia e del management sanitario, sviluppa banche dati, offre formazione e supporto a enti pubblici e privati, elabora valutazioni di HTA e di farmacoeconomia, oltre a servizi di consulenza e organizzativi.

C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità
www.creasanita.it
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