

Forum Nazionale delle Malattie Rare e Pediatriche

con il contributo non condizionante di Farmaindustria

*Statement sulla revisione della Commissione Europea
dei due Regolamenti UE su farmaci orfani e pediatrici*

Aprile 2023

Il documento è stato redatto prima del 26/04/2023, data in cui la Commissione Europea ha presentato la proposta di revisione della legislazione farmaceutica. (Reform of the EU pharmaceutical legislation Disponibile su: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en Accesso il 26 aprile 2023)

Pertanto, non fa espliciti riferimenti a tale proposta ma si basa su quanto pubblicamente disponibile al momento della sua stesura.

MEMBRI DEL FORUM	4
BACKGROUND	5
RUOLO DEL FORUM E STRUTTURA DEL DOCUMENTO	12
TEMPI DI ACCESSO (1)	14
INVESTIMENTI (2)	18
SIGNIFICANT BENEFIT (3)	22
EARLY (AND CONTINUOUS) DIALOGUE (4)	24
UNMET MEDICAL NEED (5)	26
COME DEFINIRE LA RARITÀ (6)	28
APPROFONDIMENTI SUL REGOLAMENTO PEDIATRICO (7)	29
ARMONIZZAZIONE DEI REGOLAMENTI EUROPEI (8)	31
ACRONIMI.....	32
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	33

Membri del Forum

Simona Bellagambi (EURORDIS)

Maria Adelaide Bottaro (Farmindustria)

Agostino Carloni (Farmindustria)

Americo Cicchetti (Direttore ALTEMS)

Enrico Costa (AIFA, COMP member)

Francesco De Lorenzo (FAVO)

Sara Galluzzo (AIFA, PDCO e SAWP member)

Andrea Lenzi (Clinico)

Armando Magrelli (Esperto, ISS, COMP chair)

Anna Lisa Mandorino (CITTADINAZATTIVA)

Francesco S. Mennini (Presidente SIHTA)

Enrico Piccinini (Farmindustria)

Guido Rasi (Esperto, former DG EMA & AIFA)

Maurizio Scarpa (Clinico, ERN)

Annalisa Scopinaro (UNIAMO)

Paolo D. Siviero (Farmindustria)

Marco Zibellini (Farmindustria)

Entela Xoxi (*Senior Researcher*, ALTEMS)

Background ⁱ

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 (REGULATION [EC] No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 1999) ha contribuito a compiere importanti passi avanti nel campo delle malattie rare (MR) e nello sviluppo di nuovi farmaci. Grazie all'attività di ricerca scientifica (es. completamento del sequenziamento genomico alla fine degli anni '90) si è assistito ad un incremento dell'attività di ricerca che ha permesso di rendere disponibili nuove terapie per i pazienti. Gli incentivi previsti dal Regolamento (CE) n. 141/2000 hanno senz'altro supportato il progresso scientifico. Allo stesso modo, la promettente *pipeline* di farmaci in fase di sviluppo potrebbe apportare un valore reale per quei pazienti per i quali attualmente non esistono opzioni terapeutiche.

Lo stesso intento vale per il Regolamento (CE) n. 1901/2006 (REGULATION [EC] No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use, 2006) emanato con l'obiettivo di migliorare la salute dei bambini in Europa, attraverso incentivi, misure di regolamentazione o sostegno in tema di ricerca clinica, facilitando lo sviluppo e la disponibilità di farmaci per i soggetti da 0 a 17 anni.

Dalla loro adozione, i due regolamenti hanno determinato un aumento dei farmaci per le Malattie Rare (MR) e per i bambini in molte aree terapeutiche. Nonostante i grandi successi, permane, tuttavia, la necessità di rispondere a bisogni ancora oggi non sufficientemente soddisfatti che rientrano tra gli obiettivi principali dei due regolamenti e che risultano ancora attuali.

- **Disponibilità e accesso ai medicinali orfani in tutta l'UE**
 - Continuano a sussistere differenze sostanziali tra gli Stati Membri (SM): mentre in alcuni Paesi i pazienti hanno accesso alla maggior parte dei medicinali orfani, in altri tale accesso non è garantito. Esistono differenze anche nella velocità con cui i farmaci diventano disponibili. Il problema osservato può essere affrontato da un regolamento UE solo in misura molto limitata, poiché una parte sostanziale delle differenze osservate deriva dalle politiche nazionali e dai processi decisionali. Infatti, con lo sviluppo di un numero sempre maggiore di Farmaci Orfani, o come definiti dal Regolamento (CE) n. 141/2000 Orphan Medicinal Products (OMP), esiste il rischio reale di aumentare le disuguaglianze nell'accesso alle cure per i pazienti affetti da MR. Le crescenti pressioni

legate alla sostenibilità dei sistemi sanitari nazionali potrebbero infatti costringere più Paesi ad adottare politiche di rimborso restrittive. All'interno del Regolamento (CE) n. 141/2000 non ci sono né gli strumenti né il mandato per intervenire a questo livello. Pertanto, il raggiungimento dell'obiettivo richiederebbe ulteriori azioni a livello dei singoli SM. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019)

- **Impatto degli sviluppi scientifici e settoriali**

- Questi hanno per lo più un chiaro effetto positivo sul potenziale di sviluppo di nuove cure per i pazienti con MR, riunendo conoscenze e risorse e facendo un uso migliore dei dati disponibili. Allo stesso tempo, il quadro e l'applicazione del Regolamento (CE) n. 141/2000 possono non rispondere pienamente alle esigenze legate ai progressi scientifici. È quindi importante che il quadro normativo sia sufficientemente aggiornato, in modo tale da essere in grado di sfruttarne le opportunità (cfr. uso dei biomarcatori per definire una condizione medica o un sottoinsieme valido per la designazione del medicinale orfano, in particolare per tumori rari, oppure uso di nuovi disegni di studio clinico). (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019)

- **Efficacia degli incentivi**

- Tutti gli incentivi contribuiscono a supportare lo sviluppo di nuove terapie per le MR e l'ambito pediatrico. L'efficacia degli incentivi varia in base a fattori quali l'esperienza dello sviluppatore, l'area terapeutica e le caratteristiche del prodotto (es. necessità di dimostrare un beneficio significativo), lo stadio di sviluppo del prodotto o altro (es. esistenza di altra proprietà intellettuale o tutele normative). Tuttavia, gli effetti dei singoli incentivi non possono essere isolati l'uno dall'altro, né l'efficacia degli incentivi offerti dal Regolamento (CE) n. 141/2000 può essere vista come separata da quella degli incentivi offerti da regolamenti simili in altre giurisdizioni come gli Stati Uniti. Incentivi quali la *market exclusivity*, nella sua forma attuale, sono ancora in grado di stimolare lo sviluppo in aree di alto bisogno terapeutico per i pazienti? O devono essere abbinati a modulazioni più gradualmente in grado di indirizzare meglio la ricerca verso aree ancora neglette o all'effettiva disponibilità del farmaco per il paziente? Allo stesso modo, l'identificazione di un *unmet medical need* quale parametro per indirizzare la ricerca clinica e a cui collegare

il sistema degli incentivi non sempre ha dimostrato di essere in grado di cogliere l'interesse prioritario dei pazienti verso farmaci di valore terapeutico aggiunto.

Il sistema degli incentivi dovrebbe essere in grado sia di attrarre investimenti per dare risposte reali ai pazienti, sia di rendere effettivamente disponibili i farmaci in tutti gli SM in un giusto bilanciamento tra obblighi per le imprese e facilitazioni da parte della Commissione Europea. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019)

- **Efficacia nell'affrontare bisogni insoddisfatti**

- In termini di disponibilità di OMP e velocità con cui questi diventano accessibili, esistono differenze sostanziali tra gli SM. Queste differenze sono tali che in alcuni SM i pazienti possono difficilmente apprezzare l'impatto del regolamento. Sebbene i prodotti autorizzati coprano un'ampia gamma di aree e indicazioni, si osserva un certo raggruppamento, in particolare intorno ai trattamenti oncologici. Ciò è stato associato a una serie di fattori, tra cui la disponibilità di linee guida, l'allineamento con la *pipeline* di ricerca e sviluppo esistente e la disponibilità di altre opzioni di trattamento (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019). Dal punto di vista dell'accesso, vi è la possibilità a concedere l'accesso condizionato (CMA, *Conditional Marketing Authorisation*) ai farmaci promettenti sotto il profilo del beneficio clinico in aree considerate ad alto bisogno terapeutico, con l'obbligo di produrre evidenze a conferma dell'efficacia dei trattamenti e di comprenderne il reale valore per i pazienti. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019) Attualmente su 146 OMP autorizzati da EMA sono: 26 quelli approvati con un CMA, 20 con una *Exceptional Circumstances*¹ (EC) e 18 hanno avuto un *Accelerate Assessment* (AA). (Download medicine data, EMA output generated 24 May 2023)

- **Impatto su OMP per uso pediatrico**

- Dall'inizio del Regolamento (CE) n. 141/2000, 111 su 142 medicinali (costituiscono il 78% così distribuiti: 68% indicazioni adulti & pediatria, 8% solo pediatria) sono stati immessi sul mercato per le condizioni orfane che colpiscono anche i bambini (Study to support

¹ L'EMA può anche concedere un'AIC in assenza di dati completi in circostanze eccezionali. A differenza dell'AIC condizionata, in cui l'AIC è concessa nella probabilità che lo sponsor fornisca tali dati entro un periodo di tempo concordato, l'EMA può concedere l'autorizzazione in circostanze eccezionali quando non è possibile ottenere dati completi anche dopo l'autorizzazione. Questo percorso di autorizzazione normalmente non porta a un'AIC standard

the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019). Ciò include 14 farmaci per condizioni esclusivamente pediatriche, mentre la maggior parte riguarda condizioni che colpiscono sia adulti che bambini. Inoltre, sempre in accordo al documento “Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report”, al 2019 gli OMP approvati per l'uso nei bambini sono 56, ovvero circa il 50% sul totale. Tale risultato probabilmente è dovuto dal fatto che il Regolamento (CE) n. 141/2000 e il Regolamento (CE) n. 1901/2006 non offrono strumenti o incentivi per orientare lo sviluppo in modo specifico verso le condizioni che colpiscono i bambini (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019). Poiché circa il 50% di tutte le MR si manifesta nell'infanzia, (EURORDIS (2005). Rare Diseases: understanding this Public Health Priority) vi è una chiara necessità di sviluppare OMP per indicazioni pediatriche. È pertanto opportuno che esista un legame esplicito tra i due regolamenti dell'UE, nella forma di un'estensione del periodo di esclusiva di mercato per le OMP per i quali sono state completate le sperimentazioni nell'area pediatrica.

- **Competitività dell'industria farmaceutica in Europa**

- Il Regolamento (CE) n. 141/2000 ha migliorato il quadro per la ricerca e lo sviluppo di medicine per le malattie rare. Ciò ha portato ad un aumento del numero di attori coinvolti nel settore accademico e industriale, creando reti di ricerca e maggiore collaborazione tra aziende, mondo accademico e pazienti. Tuttavia, il Regolamento non obbliga le aziende a condurre attività di ricerca e sviluppo nell'UE e la decisione su dove condurre tali attività dipende da altri fattori. Inoltre, il Regolamento non fornisce strumenti per orientare la ricerca e quindi può solo contribuire indirettamente alla competitività dell'industria farmaceutica in Europa. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019)

- **Costi e benefici**

- Nel contesto del Regolamento (CE) n. 141/2000, è possibile identificare vari tipi di costi e benefici che impattano in maniera diversa sugli *stakeholder*, determinando complessivamente il livello di efficienza per il sistema sanitario. Da un lato ci sono i costi aggiuntivi legati alla spesa per le OMP risultanti dal Regolamento (CE) n. 141/2000 e i costi sanitari associati al trattamento con OMP, a cui dovrebbero corrispondere dall'altro lato dei risparmi di costi sanitari legati alle alternative terapeutiche e al miglioramento

della qualità della vita dei pazienti. Non è possibile stabilire un effetto generale del Regolamento (CE) n. 141/2000 in quanto non sono sempre disponibili le informazioni sulle OMP ed è inoltre difficile stabilire i benefici economici più ampi principalmente a causa della grande differenza tra le malattie coinvolte. Tuttavia, è probabile che il saldo sia un valore positivo, dato che le MR sono spesso altamente invalidanti e rappresentano un pesante impegno per tutti. L'esatta distribuzione delle spese sanitarie tra soggetti pubblici e pazienti non è chiara. Sebbene queste stime di costi e benefici per i diversi *stakeholder* siano informative, non possono rispondere direttamente alla domanda se questo equilibrio di costi e benefici sia proporzionale o "equo". Si tratta in sostanza di una valutazione soggettiva basata sul valore attribuito ai benefici in termini di salute e su quello che è considerato un ragionevole ritorno degli investimenti. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019)

- **Onere amministrativo**

- Gli sviluppatori di (potenziali) OMP non sono tenuti a richiedere la designazione di farmaco orfano (OD) o ad avvalersi degli incentivi offerti ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000. Gli sponsor di medicinali con OD devono rispettare i requisiti stabiliti nel quadro del Regolamento (CE) n. 141/2000 (ad esempio, presentare relazioni annuali) e hanno anche la possibilità di ritirare la loro OD in qualsiasi momento. La designazione di farmaco orfano comporta inoltre un carico amministrativo per EMA, un impegno che è destinato ad aumentare man mano che il numero di domande continua a crescere. L'aumento del carico di lavoro riguarda anche i membri del COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*). L'onere amministrativo connesso al loro lavoro ricade in gran parte sulle istituzioni da cui provengono che non ricevono, tuttavia, alcun contributo. Tutto questo sta mettendo a dura prova il sistema e potrebbe influire sulla sua sostenibilità nel lungo termine.

- **Coerenza e complementarità con altri interventi comunitari (altri Regolamenti EU) e nazionali**

- Il sistema normativo generale per i prodotti farmaceutici nell'UE è piuttosto complesso e potrebbe trarre vantaggio da un'architettura più olistica e snella. La complessità si vede, ad esempio, nell'uso di concetti apparentemente simili ma distinti (ad esempio, "beneficio significativo" rispetto a "maggiore interesse per la salute pubblica" o "valore aggiunto") tra normative o procedure e nel modo in cui sono organizzati i diversi processi di valutazione l'uno rispetto all'altro. Esistono buoni collegamenti tra l'EMA, le autorità

sanitarie nazionali e le agenzie di HTA. Questi enti sono allineati nei loro obiettivi per fornire ai pazienti affetti da MR le cure necessarie, riconoscendo il ruolo svolto dall'industria farmaceutica. Tuttavia, c'è un'apparente mancanza di coerenza tra le diverse politiche nazionali in materia di prezzi e rimborso delle OMP, che stanno generando differenze nell'accesso in tutta l'UE/EEA. A livello centrale (EMA) vi è una valutazione di rischio assoluto che non tiene in considerazione un'analisi comparativa di migliore o peggiore rapporto rischio/beneficio tra farmaci con la stessa indicazione terapeutica. La valutazione del "beneficio significativo" da parte del COMP può avvenire anche attraverso una comparazione indiretta. Queste valutazioni, tuttavia, non seguono una metodologia pre-specificata e non è detto che tale approccio sia poi in linea con le metodologie di valutazione comparativa impiegate dagli organismi di HTA a livello nazionale. Infatti, all'interno degli SM, un punto fondamentale che condiziona l'intero processo di prezzo e rimborso e l'effettiva disponibilità dei farmaci riguarda la definizione dei gradi di beneficio tra i prodotti esistenti condotta tramite la valutazione di efficacia relativa (*Relative Effectiveness Assessment, REA*). Anche l'entità della valutazione può differire: molto spesso, se il farmaco a livello centrale (EMA) viene autorizzato con una Valutazione Accelerata (AA) con/senza CMA/EC, risulterà più complessa la sua autorizzazione a livello locale per mancanza o non disponibilità di dati.

- **Aspettative dei pazienti relativamente ai concetti di OD e AIC**

- Solo una piccola parte delle designazioni orfane arriva a concludere il processo di autorizzazione. Ciò può aumentare le aspettative dei pazienti con patologie per le quali i farmaci hanno ottenuto la designazione orfana, che potrebbero non completare con successo le varie fasi di sviluppo. Questo non è diverso da altre aree di sviluppo. Esiste anche una certa divergenza insita nel processo tra l'applicazione dei concetti di Indicazione Orfana e Indicazione Terapeutica. (Vedi Box 1 a pagina 36) (REGULATION [EC] No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 1999)

La Commissione Europea (CE) ha, quindi, ritenuto opportuno avviare una revisione (INCEPTION IMPACT ASSESSMENT Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020) del quadro normativo per i medicinali orfani e per i medicinali pediatrici nell'UE. La stessa

revisione, inoltre, rientra nella più ampia revisione della legislazione farmaceutica dell'UE avviata nell'ambito della Strategia Farmaceutica Europea adottata dalla Commissione nel 2020 (European Commission A pharmaceutical strategy for Europe) al fine di creare un quadro normativo adatto al futuro e a sostenere l'industria nella promozione della ricerca e delle tecnologie per soddisfare le esigenze terapeutiche dei pazienti.

Sia il Regolamento (CE) n. 141/2000 che il Regolamento (CE) n. 1901/2006 sono stati progettati per rispondere a specifici *unmet medical need* relativi a specifiche popolazioni, sebbene gli strumenti che utilizzano differiscano sostanzialmente:

- Il Regolamento (CE) n. 141/2000 mira a favorire la ricerca, lo sviluppo e l'autorizzazione di nuovi farmaci per le malattie rare prevedendo specifici incentivi che bilancino il rischio legato ad un settore in cui l'esiguità della popolazione da trattare implica spesso la mancanza di conoscenze adeguate;
- Il Regolamento (CE) n. 1901/2006 prevede principalmente obblighi (*obligation*): 1) obbliga, infatti, le aziende che già sviluppano prodotti per adulti a compiere ulteriori studi clinici per un possibile uso nei bambini e 2) prevede incentivi per le aziende che adempiono a questo obbligo attraverso la realizzazione di un piano di investigazione pediatrica (PIP), proprio per compensare i costi aggiuntivi.

Alla luce dei nuovi scenari regolatori ed istituzionali, le prossime modifiche del quadro normativo saranno cruciali per garantire adeguati incentivi per gli sviluppatori dell'innovazione (industrie del farmaco o le piccole medie imprese). Tale revisione, però, dovrà essere indirizzata a rispondere a bisogni di salute, ad oggi non pienamente soddisfatti, con soluzioni che siano di valore per i singoli e per la collettività, e che si dimostrino contestualmente sostenibili.

Ruolo del Forum e struttura del documento

L'obiettivo condiviso del Forum Nazionale delle Malattie Rare e Pediatriche (FMRP) è garantire un elevato livello di protezione della salute per tutti incoraggiando l'innovazione e la ricerca clinica; l'intento, quindi, è quello di creare uno spazio di collaborazione in grado di far convergere diverse prospettive (scientifica, istituzionale, delle associazioni pazienti/cittadini e dell'industria farmaceutica) con due obiettivi principali:

1. Fornire una lettura dell'esperienza degli ultimi 20 anni di regolamenti europei sulle malattie rare e i medicinali per uso pediatrico,
2. Condividere con le istituzioni possibili elementi di miglioramento della normativa anche in vista della revisione della legislazione farmaceutica. (INCEPTION IMPACT ASSESSMENT Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020), (Public consultation factual summary report Impact Assessment- Study supporting the Impact Assessment of the revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases: Consultation outcome, 2021)

Il valore di questa iniziativa è quello di rendere possibile la condivisione di elementi e azioni, sia in termini di analisi, sia in termini di proposte, che, a partire dalle esigenze dei pazienti e pur rispettando i diversi e legittimi interessi, possano costituire una base comune di priorità da raggiungere. Ciascun esperto è stato invitato a partecipare in base alla propria esperienza e competenza, portando, contestualmente, una specifica prospettiva e punto di vista.

Le modalità operative del Forum

Il FMRP è stato istituito con il contributo non condizionante di Farmindustria e coordinato dall'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), garantendo la scientificità dell'approccio, la terzietà della discussione e la garanzia della riservatezza di tutti i partecipanti.

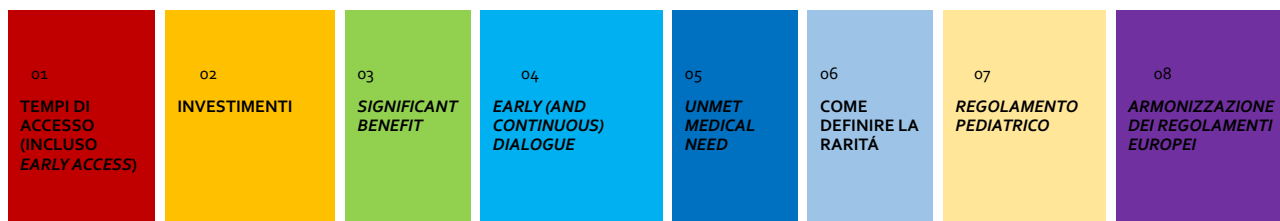
Le discussioni sono avvenute a porte chiuse secondo la *Chatham House Rules*, la quale stabilisce che i partecipanti del Forum sono liberi di utilizzare le informazioni ricevute senza però rivelare né l'identità, né l'affiliazione dell'oratore o degli oratori, né quella di qualsiasi altro partecipante. In questo modo, ogni membro ha espresso liberamente delle opinioni di carattere personale derivanti dalla propria esperienza e prospettiva ma non in rappresentanza dell'Istituzione di appartenenza.

Il metodo di lavoro e le fasi

Il FMRP ha agito sulla base di un programma basato su cinque momenti fondamentali:

- Fase iniziale (*scoping meeting*) del 14 novembre 2022: primo momento di incontro di tutti gli attori coinvolti, nel corso del quale sono state condivise regole di ingaggio, priorità della discussione ed è stata fissata l'agenda delle attività.
- Fase di approfondimento (15 dicembre 2022 e 30 gennaio 2023): la ricchezza dei contenuti dei due regolamenti e la complessità degli ambiti di discussione ha indotto il gruppo di lavoro a concentrare l'attenzione su alcuni aspetti ritenuti chiave nel processo di revisione del quadro normativo europeo inerente alle malattie rare e ai farmaci per l'età pediatrica.

Per tale ragione, la discussione si è focalizzata sui seguenti otto ambiti di approfondimento:



- Fase di formalizzazione del documento: i suggerimenti emersi, in presenza di un accordo unanime, sono stati sintetizzati dai ricercatori di ALTEMS, identificando, per ogni punto, il *contesto* e la *proposta* condivisa. Il documento finale non contrasta con quelli elaborati e già sottomessi da parte delle istituzioni/associazioni coinvolte in questo esercizio. All'interno del presente documento, laddove le posizioni congiunte fossero derivanti da posizioni precedentemente già espresse dai singoli contributori, sono state inserite come *reference*.
- Fase di chiusura e condivisione con i membri del forum: il documento è stato condiviso con tutti i membri del Forum per opportuna revisione.
- Fase di diffusione: il documento condiviso sarà presentato attraverso un *workshop* a Roma il giorno 9 maggio 2023.²

² Il documento è stato redatto prima del 26/04/2023, data in cui la Commissione Europea ha presentato la proposta di revisione della legislazione farmaceutica. (Reform of the EU pharmaceutical legislation Disponibile su: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe/reform-eu-pharmaceutical-legislation_en Accesso il 26 aprile 2023) Pertanto, non fa espliciti riferimenti a tale proposta ma si basa su quanto pubblicamente disponibile al momento della sua stesura.

Tempi di Accesso (1)

Contesto

In Italia, nel quadriennio 2018-2021, il tempo medio intercorso tra l'autorizzazione all'immissione in commercio a livello europeo e l'accesso al farmaco è stato di 477 giorni. (EFPIA patients W.A.I.T, Indicator Survey, IQVIA, 2022) Al 31 dicembre 2021, su un totale di 130 OMP autorizzati dall'EMA, 122 erano disponibili in Italia e, dei rimanenti 8 farmaci, 4 sono stati commercializzati a partire dal 2022, 2 sono in fase di definizione del prezzo e della rimborsabilità e 2 non sono stati oggetto di domanda per la negoziazione del prezzo e rimborso da parte delle aziende produttrici. (Rapporto OsMed, 2021)

Tra gli elementi presentati dalla Commissione Europea riferiti all'accesso ai farmaci, oggetto di consultazione pubblica (INCEPTION IMPACT ASSESSMENT Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020) risultano:

- L'esigenza di una maggiore disponibilità di alternative terapeutiche raggiungibile, ad esempio, consentendo a un prodotto generico o biosimilare di entrare più rapidamente nel mercato.
- Consentire alle aziende farmaceutiche che non intendono più concentrare le proprie risorse nello sviluppo di farmaci per una malattia rara o per una condizione pediatrica, di trasferire il proprio brevetto e tecnologie ad un'altra azienda, incoraggiando l'ulteriore sviluppo. Le aziende che perdono l'interesse commerciale per un prodotto dovrebbero essere incoraggiate a trasferirlo ad un'altra società anziché ritirarlo, garantendo così la continuità nello sviluppo.
- Per le aziende che sviluppano un farmaco orfano, legare la possibilità di beneficiare di incentivi/premi al lancio tempestivo del medicinale in tutti in tutti gli SM una volta ottenuta l'AIC a livello europeo.

Per completezza di informazione relativamente all'accesso va ricordato che l'Italia ha previsto alcuni importanti strumenti che facilitano l'accesso precoce/anticipato (*early access*), in alcune situazioni definite, a farmaci non ancora disponibili sul territorio nazionale per il trattamento delle MR (Legge n. 648/1996, 1996), (Ministero della Salute Legge n. 326/2003 pubblicato nella GU n. 274 del 25/11/2003 - supplemento ordinario n. 181, 2003). Si tratta tuttavia di provvedimenti che non sempre sono nati per rispondere alle esigenze legate alle malattie rare e che deviano dal percorso ordinario

di negoziazione, interferendo in alcuni casi con quest'ultimo con ricadute in termini di aspettative, tempistiche e modalità di accesso.

Proposta

Il FMRP riconosce i limiti dell'affrontare il tema dell'accesso in quanto direttamente legato a strategie di *governance* farmaceutica e di salute pubblica/ *policy*/ normative dei singoli SM e solo indirettamente all'implementazione dei due regolamenti UE. (REGULATION [EC] No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 1999), (REGULATION [EC] No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use, 2006)

La revisione dei due regolamenti dovrebbe avere un impatto positivo sul diritto dei pazienti ad avere accesso a un livello elevato di protezione della salute umana rendendo i medicinali disponibili e più accessibili in tutti gli SM. Le disparità sanitarie dovrebbero essere ridotte, poiché l'obiettivo è offrire la stessa qualità di trattamento a tutti i pazienti dell'UE, assicurando che i bambini e i pazienti affetti da MR siano trattati allo stesso modo di qualsiasi altro paziente. Sarebbe inoltre opportuno distinguere l'accesso ordinario da quello anticipato (*early access*). Questo ultimo è di responsabilità dei singoli SM (Legge n. 648/1996, 1996), (Ministero della Salute Legge n. 326/2003 pubblicato nella GU n. 274 del 25/11/2003 - supplemento ordinario n. 181, 2003) Invece l'accesso ordinario (approvazione e *postmarketing*) è collegato a eventuali *commitment* regolatori EMA: come le *Specific Obligation* per le approvazioni condizionate³ (*Conditional*

³ EMA sostiene lo sviluppo di medicinali che rispondono a esigenze mediche insoddisfatte. Nell'interesse della salute pubblica, ai richiedenti può essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per tali medicinali sulla base di dati clinici meno completi di quelli normalmente richiesti, laddove il vantaggio della disponibilità immediata del medicinale superi il rischio inerente al fatto che sono ancora necessari dati aggiuntivi. I medicinali per uso umano sono ammissibili se sono destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di malattie gravemente debilitanti o potenzialmente letali. Ciò include i medicinali orfani. Il suo utilizzo è previsto anche per un'emergenza sanitaria pubblica (ad esempio una pandemia). Per questi medicinali possono essere accettati anche dati non-clinici meno completi. La base giuridica è l'articolo 14 bis del regolamento (CE) n. 726/2004. Le disposizioni per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata sono ulteriormente elaborate nel regolamento (CE) n. 507/2006

Marketing Authorisation, CMA) oppure quelle relative alle attività di farmacovigilanza come le Post-Approval Effectiveness⁴ o Safety⁵ Studies (PAES o PASS).

Inoltre, si ricorda che non tutte le OMP hanno un CMA; quindi, tali farmaci seguono gli stessi percorsi autorizzativi (*Normal route*) con o senza *Accelerate Assessment*⁶.

Al livello europeo, sarebbe importante prevedere un Fondo di Accesso Immediato che

- **sostenga la generazione di ulteriori evidenze derivanti dalla pratica clinica reale, basati su *real-world data* [RWD] programmati durante le prime fasi dello sviluppo del medicinale e discussi durante la fase di *Scientific Advice* con EMA e/o EUnetHTA con lo scopo di gestire l'incertezza clinica;**
- **misuri il valore aggiunto delle OMP o dei trattamenti per le MR e di quelli per le patologie pediatriche.**

In tale ottica, il FMRP concorda sull'importanza che potranno avere il processo HTA e il nuovo regolamento UE sulla valutazione delle tecnologie sanitarie.

⁴ Per PAES, previsto dal Regolamento Delegato (UE) n. 357/2014 della Commissione, si intende uno studio di efficacia richiesto da un'Autorità Competente ai sensi di almeno una delle situazioni previste dal suddetto regolamento. I dati risultanti da tale PAES condotto nell'ambito di un'indicazione terapeutica autorizzata devono essere presentati in quanto considerati importanti per integrare i dati di efficacia disponibili alla luce di incertezze scientifiche ben motivate su aspetti dell'evidenza di benefici futuri, o può essere affrontato solo dopo l'autorizzazione. I risultati del PAES hanno il potenziale per incidere sul rapporto rischi/benefici del medicinale o sulle informazioni sul prodotto. Tale studio di efficacia condotto dopo l'autorizzazione può essere imposto: 1) al momento del rilascio dell'AIC qualora siano individuati dubbi relativi ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale e possano essere risolti solo dopo che il medicinale è stato commercializzato; o 2) dopo il rilascio di un'AIC se la comprensione della malattia o della metodologia clinica o l'uso del medicinale in condizioni di vita reale indicano che le precedenti valutazioni di efficacia potrebbero dover essere riviste in modo significativo. È altresì possibile richiedere lo svolgimento di studi di efficacia post-autorizzativi nelle situazioni specifiche di un'AIC condizionata, di un'AIC concessa in circostanze eccezionali, di un'AIC concessa a un medicinale per terapie avanzate, dell'uso pediatrico di un medicinale, di un rinvio procedura avviata ai sensi dell'articolo 31 o dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE o dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, tuttavia questi non rientrano nell'ambito di applicazione del regolamento delegato.

⁵ PASS è uno studio condotto dopo che un medicinale è stato autorizzato per ottenere ulteriori informazioni sulla sua sicurezza o per misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA è responsabile della valutazione dei protocolli dei PASS imposti e della valutazione dei loro risultati. Lo scopo delle informazioni nei PASS è valutare la sicurezza e il profilo rischio-beneficio di un medicinale e supportare il processo decisionale normativo. Mirano a: identificare, caratterizzare o quantificare un pericolo per la sicurezza; confermare il profilo di sicurezza di un medicinale, o; misurare l'efficacia delle misure di gestione del rischio. I PASS possono essere studi clinici o studi non interventistici. I PASS sono imposti o volontari. I titolari di AIC (MAH) sono obbligati a eseguire i PASS imposti. Questi includono studi che costituiscono un obbligo specifico per un'AIC concessa in circostanze eccezionali e altri studi che il PRAC richiede all'azienda di svolgere. I PASS volontari sono sponsorizzati o condotti dai titolari dell'AIC di propria iniziativa. Includono anche studi non imposti richiesti nei piani di gestione del rischio (RMP)

⁶ La valutazione accelerata riduce i tempi per il CHMP dell'EMA per esaminare una domanda di AIC. Le domande possono essere idonee per una valutazione accelerata se il CHMP decide che il farmaco è di grande interesse per la salute pubblica e l'innovazione terapeutica. La valutazione di una domanda di AIC nell'ambito della procedura centralizzata può richiedere fino a 210 giorni, senza contare i fermi orari quando i richiedenti devono fornire ulteriori informazioni. Su richiesta, il CHMP può ridurre il periodo di tempo a 150 giorni se il richiedente fornisce una giustificazione sufficiente per una valutazione accelerata.

A livello nazionale, invece, i meccanismi di *early access* hanno problemi strutturali in termini di interpretazioni talora soggettive e discrezionali della normativa (definizioni dei requisiti), sussistenza economica dei fondi dedicati (vedi il caso del Fondo nazionale 5% (Ministero della Salute Legge n. 326/2003 pubblicato nella GU n. 274 del 25/11/2003 - supplemento ordinario n. 181, 2003) e, soprattutto, rispetto alle recenti modifiche sulle richieste di inserimento dei farmaci nelle liste della Legge 648/96 (Legge n. 648/1996, 1996) derivanti dall'implementazione delle Linee guida AIFA sulla domanda di rimborsabilità e prezzo. (Ministero della Salute Decreto Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810) (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020), 2019)

Sarebbe importante potenziare, armonizzare e soprattutto rendere trasparenti questi strumenti per far sì che si possa assicurare un accesso rapido dei farmaci giudicati meritevoli soprattutto a livello locale (Regioni) del Paese.

Investimenti (2)

Contesto

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 stabilisce un processo in due fasi: la designazione orfana dei medicinali durante la fase di sviluppo e la successiva concessione dell'esclusività di mercato una volta che l'OMP è stato autorizzato. Ciò consente agli sviluppatori sia di accedere ai finanziamenti per la ricerca e lo sviluppo nelle malattie rare previsti a livello europeo o nazionale, sia di attrarre più facilmente il supporto da parte di investitori privati. Solo una volta completato il lungo e complesso percorso di sviluppo di un farmaco orfano, l'azienda potrà richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio a livello di UE.

Un medicinale orfano autorizzato godrà di un periodo di esclusiva di mercato di dieci anni, durante il quale non possono essere immessi in commercio farmaci simili per la stessa indicazione. Questo potrà essere esteso per ulteriori due anni nel caso in cui venga completato un piano di indagine pediatrica⁷ (PIP), che illustra i dati relativi dello sviluppo del medicinale a sostegno dell'autorizzazione per la somministrazione nei bambini.

Sulla base delle definizioni di cui all'articolo 3 del regolamento (CE) n. 847/2000, la valutazione della similarità tra due medicinali ai sensi dell'articolo 8 del Regolamento (CE) n. 141/2000 prende in considerazione le principali caratteristiche strutturali molecolari, il meccanismo d'azione e indicazione terapeutica. Se esistono differenze significative all'interno di uno o più di questi criteri, i due prodotti non saranno considerati simili. In accordo con l'articolo 8 (1) del regolamento ci sono dei rilevanti criteri per valutare la similarità tra due prodotti medicinali OMP. In particolare l'articolo 8, paragrafo 3, del Regolamento (CE) n. 141/2000⁸ descrive anche tre tipi di deroghe all'esclusiva di mercato previste dall'articolo 8, paragrafo 1, di tale regolamento: a) il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale abbia dato il proprio consenso al secondo richiedente, oppure b) il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornire una quantità

⁷ Un piano di indagine pediatrica (PIP) è un piano di sviluppo volto a garantire che i dati necessari siano ottenuti attraverso studi sui bambini, per sostenere l'autorizzazione di un medicinale per bambini. Tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi medicinali devono includere i risultati degli studi descritti in un PIP concordato, a meno che il medicinale non sia esente a causa di un rinvio o di una rinuncia. Questo requisito si applica anche quando un titolare di AIC desidera aggiungere una nuova indicazione, forma farmaceutica o via di somministrazione per un medicinale già autorizzato e coperto da diritti di proprietà intellettuale.

⁸ EC Communication (C(2008) 4077 Disponibile su <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2008:242:0012:0016:EN:PDF> Accesso 01 aprile 2023

sufficiente del medicinale in questione, oppure c) il secondo richiedente dimostri nella sua domanda che il secondo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore.

Gli articoli di riferimento del Regolamento (CE) n. 141/2000:

- Articolo 8: Esclusiva di mercato, che crea per il titolare dell'AIC un diritto di esclusiva temporanea (oltre alla normale *data protection* prevista per i medicinali di nuova autorizzazione).
- Articolo 6: Assistenza al protocollo, che offre allo sponsor di un medicinale con un OD la possibilità di richiedere consulenza all'EMA sull'esecuzione di prove e sperimentazioni necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale.
- Articolo 7 sub 2^o: *Fee waivers*, che offre esenzioni totali o parziali dal pagamento delle tasse per le domande di AIC di medicinali designati come orfani (specialmente per le *Small-Medium Enterprises*).
- Articolo 9: Aiuti alla ricerca, che consentono di ottenere altri incentivi per stimolare lo sviluppo e la commercializzazione di OMP, a livello comunitario o di singoli SM.

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 ha il merito di aver rafforzato la ricerca e lo sviluppo di terapie per le MR portando all'incremento del numero di attori in campo, sia nel mondo accademico che nell'industria. Sono state create reti di ricerca, si è potenziata la collaborazione pubblico-privato tra mondo accademico e aziende e, grazie anche al coinvolgimento dei pazienti, è cresciuta la *pipeline* di OMP in sviluppo. Il clima è complessivamente migliorato. Tuttavia, il regolamento non contiene disposizioni che, a fronte degli incentivi previsti, vincolino lo svolgimento di attività di ricerca e sviluppo nell'UE. Ad oggi, pertanto, il processo decisionale di un'azienda farmaceutica su dove condurre le attività di R&D dipende in gran parte da altri fattori, come la capacità di condurre sperimentazioni cliniche, la presenza di reti di ricerca e la disponibilità di ricercatori, nonché gli incentivi economici per le attività di R&D.

⁹ All'Agenzia (EMA) è assegnato ogni anno un contributo speciale della Comunità, diverso da quello previsto dall'articolo 57 del regolamento (CEE) n. 2309/93. Il contributo è utilizzato esclusivamente dall'Agenzia per rinunciare, in tutto o in parte, a tutti i canoni dovuti ai sensi della normativa comunitaria adottata ai sensi del regolamento (CEE) n. 2309/93. Alla fine di ogni anno, il direttore esecutivo dell'Agenzia presenta una relazione dettagliata sull'uso fatto di questo contributo speciale. L'eccedenza che si verifica in un determinato anno è riportata e detratta dal contributo speciale per l'anno successivo.

Proposta

Il Forum non crede che modificando la durata della *Market Exclusivity* (ME) si possa determinare un maggior numero di approvazioni di OMP e farmaci con indicazioni pediatriche; pertanto, è concorde nel proteggere quanto stabilito finora; eventualmente supportando lo sviluppo per i farmaci per il trattamento di patologie ultra-rare con incentivi addizionali.

Il Forum, inoltre, sottolinea che l'incentivo ME decade dal momento in cui un nuovo OMP dimostra una superiorità in termini di *significant clinical benefit* rispetto ad un OMP già esistente. Ciò spinge maggiormente alla competizione tra le aziende farmaceutiche, a sua volta incentivando la ricerca in un determinato settore.

Il Forum incoraggia fortemente il finanziamento EU sulla ricerca e concorda con il primo punto degli obiettivi della revisione dei due regolamenti come da (INCEPTION IMPACT ASSESSMENT Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020), cioè **promuovere la ricerca e lo sviluppo di medicinali per le malattie rare e per i bambini, soprattutto nelle aree di bisogno insoddisfatto e in un migliore allineamento con le esigenze dei pazienti.**

Come suggerito da EURORDIS¹⁰ - Rare Diseases Europe "Proposal on the revision of the Orphan medicinal Products and Paediatric Regulation"¹¹ è auspicabile introdurre un "Piano di sviluppo di farmaci orfani" per guidare lo sviluppo di nuovi trattamenti con il contributo continuo di esperti, intendendo un accordo 'contrattuale' tra lo sviluppatore e l'autorità regolatoria al fine di guidare lo sviluppo lungo tutte le diverse fasi che rientrano nell'ambito di attività dell'EMA. Ciò consentirebbe, inoltre, la costruzione di conoscenze e il supporto delle interazioni con gli organismi di HTA e payer. (EURORDIS - Rare Diseases Europe "Proposal on the revision of the Orphan medicinal Products and Paediatric Regulation, 2022) Tale proposta, condivisa anche dal

¹⁰ Disponibile su <https://www.eurordis.org/who-we-are/our-vision-mission/> Accesso il 27 aprile 2023

¹¹ Questa proposta è un contributo di EURORDIS-Rare Diseases Europe e dei suoi membri che offre raccomandazioni concrete per la prossima revisione del regolamento su OMP. Con 20 anni di esperienza nel seguire il ciclo di vita dei medicinali orfani attraverso il regolamento OMP nell'UE e il FDA Drug Act negli Stati Uniti, si basa soprattutto sulle esperienze delle persone che vivono con una malattia rara in Europa. Le proposte sono state socializzate progressivamente dal 2018 attraverso consultazioni pubbliche, valutazioni, eventi e conferenze della Commissione europea. Hanno contribuito a queste proposte, tra cui il *Therapeutics Advisory Group*, la *Drug Information, Transparency and Access (DITA) Task Force*, il *Council of National Alliances* e il *Council of European Federations*.

Forum, è quella di eventualmente modulare la ME, in base al bisogno terapeutico insoddisfatto. Potrebbe essere introdotto un sistema di graduazione per fornire diversi livelli di incentivi a seconda dei fattori per affrontare al meglio i bisogni insoddisfatti delle persone che vivono con una MR. Ad esempio, mirare condizioni da molto a ultra-rare, o quelle senza ancora un'opzione terapeutica, può costituire una base per un incentivo. Anche i prodotti identificati come particolarmente innovativi potrebbero ricevere un incentivo bonus. Dovrebbero esserci anche incentivi legati al finanziamento della ricerca, utilizzando le strutture esistenti come le ERN. Allo stesso modo, dovrebbero essere premiati i processi che incoraggiano un accesso più rapido alle cure, come il dialogo tempestivo tra lo sponsor e gli organismi di regolamentazione. Un "Fondo europeo" che sostenga la generazione di ulteriori prove del *real-world* sia nel contesto dell'uso compassionevole che negli anni successivi all'AIC aiuterebbe a raccogliere i dati comparativi tanto necessari, ad esempio attraverso i registri, e pertanto dovrebbe essere incoraggiato. (EURORDIS - Rare Diseases Europe "Proposal on the revision of the Orphan medicinal Products and Paediatric Regulation, 2022)

Al fine di accelerare la scoperta e lo sviluppo di farmaci per le MR e le patologie pediatriche complesse, EPFIA ha lanciato il progetto *Rare Disease Moonshot*¹², che si basa sull'impegno di sette diverse organizzazioni europee che hanno deciso di intraprendere un rapporto di collaborazione con l'obiettivo di migliorare il contesto della ricerca traslazionale, ottimizzare gli studi clinici e i percorsi normativi e accelerare il percorso di diagnosi e trattamento delle MR.

¹² Disponibile su <https://www.rarediseasemoonshot.eu/> Accesso il 27 aprile 2023

Significant Benefitⁱⁱⁱ (3)

Contesto

Il COMP dell'EMA valuta se un medicinale soddisfa i criteri per la qualifica di farmaco orfano in due momenti diversi: in primo luogo, quando viene presentata la domanda di designazione orfana di un medicinale nelle prime fasi di sviluppo; in secondo luogo, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del nuovo medicinale e quindi con un parere positivo da parte del CHMP dell'EMA, quando il richiedente presenta la richiesta di mantenimento della qualifica di orfano. La dimostrazione del beneficio significativo si basa su ipotesi formulate al momento della designazione orfana e deve essere confermata al momento dell'AIC, supportata da dati comparativi con SoC quantificabili. Questo è uno dei criteri che una OMP deve avere per poter beneficiare dell'esclusiva di mercato.

Proposta

La valutazione attualmente effettuata dal COMP dell'EMA potrebbe tenere in considerazione elementi tecnici più simili alle modalità adottate dalle agenzie di HTA/payer e dalle società scientifiche come, ad esempio:

- **l'utilizzo di *ranking/score* (vedi quello di ESMO-MCBS Scorecards¹³)**
- **il riconoscimento di innovazione da parte dell'AIFA, basato su tre criteri: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e robustezza dell'evidenza clinica¹⁴;**
- **la metodologia francese di Service Médical Rendu, che prende in considerazione cinque criteri: (1) la gravità della malattia e il suo impatto su morbilità e mortalità, (2) indicazione del farmaco, (3) le alternative terapeutiche, (4) il suo ruolo nella terapia e (5) qualsiasi considerazioni di salute pubblica come il carico di malattia, l'impatto sulla salute della comunità, la qualità delle**

¹³ Disponibile su <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards> Accesso il 27 aprile 2023

¹⁴ Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi> Accesso il 27 aprile 2023

sperimentazioni cliniche, ecc.) e *Amélioration du Service Médical Rendu*, utilizzato per determinare il grado del beneficio clinico effettivo in cinque livelli di ASMR e determina il prezzo del farmaco di *Haute Autorité de Santé*. (Xoxi, Di Bidino, Leone, Aiello, & Prada, 2022)

I *value framework* possono rappresentare un valido strumento per incrementare trasparenza ed efficienza nei processi decisionali, coinvolgendo tutti gli *stakeholder* secondo il loro ruolo e secondo le regole di ingaggio. La concezione di valore sta cambiando in tutti i sistemi sanitari: non ci si orienta più al semplice raggiungimento del miglior risultato clinico possibile, ma è sempre più condivisa una concezione olistica, che guarda al paziente e al sistema della cura nel suo complesso, abbracciando considerazioni relative alla gestione e alla sostenibilità finanziaria. I *value framework* esistenti hanno origine prevalentemente negli Stati Uniti e pertanto ne riflettono criticità ed esigenze.

In Europa da molto più tempo è diffuso il paradigma dell'*Health Technology Assessment*, che similmente alle teorie moderne sulla misurazione del valore, promuove logiche di razionalità economica e costo-efficacia nell'allocazione delle risorse in sanità che probabilmente meglio si adattano a sistemi sanitari ad accesso universale. (Boscolo, Callea, Ciani, & Tarricone, 2021)

Il miglioramento - ovvero analisi comparativa quanto più affine alla metodologia HTA - delle valutazioni COMP sul *significant benefit* è fondamentale per facilitare la definizione del valore del farmaco anche nel contesto nazionale (*framework* diversi da quelli regolatori con scopi principalmente di prezzo e rimborsabilità). Anche qui, il Forum concorda sulla necessità di armonizzare il Regolamento (CE) n. 141/2000 con quello di HTA.

Early (and continuous) dialogue (4)

Contesto

La predittività dell'incertezza è un fattore importante per tutti gli *stakeholder*; in particolar modo per i pazienti (principali attori nello sviluppo di una tecnologia) e per l'industria (come principale investitore). È opinione generale che l'*early dialogue* possa tenere in considerazione le informazioni note sulla patologia e status delle terapie disponibili e possa guidare verso una pianificazione anticipata di un programma di *evidence generation* per una nuova tecnologia soprattutto nelle MR, dove mancano dati sulla storia naturale della patologia, non sono disponibili comparatori noti, studi clinici randomizzati controllati sono difficili da avviare etc.

Le *real-world data* (RWD)/ RW evidence (RWE) potrebbero risultare rilevanti in contesti come le MR o le indicazioni pediatriche come supporto allo sviluppo classico dei farmaci. Le recenti analisi EMA confermano ciò, mettendo in luce anche i limiti delle RWD/RWE presentati nei dossier regolatori (Bakker, et al., 2023) specificando che l'idoneità dei dati per una *Market Authorisation Application* richiede ancora analisi caso per caso. Le principali questioni discusse rispetto a RWE riguardano debolezze metodologiche, inclusi dati mancanti, scarsa rappresentatività della popolazione, piccole dimensioni del campione, mancanza di un piano di analisi adeguato o prespecificato e il rischio di diversi tipi di *bias* (principalmente *bias* di selezione¹⁵). (Bakker, et al., 2023)

Early dialogue e i dialoghi continui con le autorità regolatorie e le parti interessate rilevanti sono fondamentali per ottimizzare la generazione di RWE adatte allo scopo, consentendone un uso più ampio nello sviluppo di medicinali.

In aggiunta all'*early dialogue* e riferito alla fase di lancio di un farmaco nell'UE è necessario avere un meccanismo (normato/regolamentato) che valuti l'efficacia relativa delle nuove tecnologie (*relative effectiveness assessment*, REA) a livello centrale (EU) (EUnetHTA JA WP5: Relative Effectiveness Assessment (REA) of Pharmaceuticals, 2011) in modo tale da aiutare anche gli sviluppatori a

¹⁵ Il bias (distorsione) di selezione si riferisce a differenze sistematiche tra le caratteristiche di base dei gruppi che vengono confrontati in uno studio clinico. La forza unica della randomizzazione è che, se portata a termine con successo, previene i bias di selezione nell'assegnazione degli interventi ai partecipanti nello studio. Disponibile su https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_4_introduction_to_sources_of_bias_in_clinical_trials.htm Accesso 27 aprile 2023

focalizzare aree di interesse specifiche, per evitare il sovraffollamento in determinate aree e lasciarne altre scoperte e trovare i meccanismi per stimolare eventuali investimenti in aree terapeutiche in cui vi è un bisogno reale. Uno strumento che va in questa direzione è la *Joint Scientific Consultation (JSC)*, prevista dal nuovo Regolamento UE HTA, (Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU, 2021) che ha l'obiettivo di trovare uniformemente delle formule che indirizzino correttamente gli investimenti, anche per abbattere il rischio industriale.

Proposta

Il Forum evidenzia ancora l'importanza di armonizzare tale punto con le iniziative europee relative all'HTA e il relativo regolamento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie e propone di elaborare delle linee di indirizzo a livello europeo simili a quelle formulate da FDA per raccogliere e presentare dati anche sull'esperienza, valide per lo sviluppo di tutte le tecnologie nuove e innovative.

In tale ambito è fondamentale il coinvolgimento degli *European Reference Networks (ERN)* (European Reference Network: Clinical practice guidelines and clinical decision support tools programme, 2023) per poter raccogliere dati ed evidenze e favorire la discussione su condizioni e MR che richiedono cure altamente specializzate, conoscenze e risorse concentrate. Compito degli ERNs è anche l'utilizzo dell'interoperabilità tra i registri, per ottimizzare la comunicazione dei dati a livello europeo, garantire un'armonizzazione delle strategie con *policy* chiare e condivise.

***Unmet Medical Need*ⁱⁱⁱ (5)**

Contesto

L'andamento delle nuove AIC per i medicinali orfani è in crescita, con un trend fluttuante. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019) La tendenza all'aumento è rilevabile dal numero medio di AIC concesse nei tre periodi di sei anni: 3,7 nel 2000-2005, 7,8 nel 2006-2011 e 12,2 nel 2012-2017. Il Regolamento (CE) n. 141/2000 da un lato e il progresso scientifico dall'altro hanno contribuito a tale crescita. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019)

Gli investimenti realizzati hanno reso disponibili nuove terapie con un impatto positivo sulla salute e sulla vita di 6,3 milioni di pazienti affetti da MR. Questi nuovi farmaci coprono le principali aree terapeutiche, offrendo opzioni terapeutiche per una gamma di condizioni sostanzialmente più ampia di quella disponibile prima dell'introduzione del regolamento. In tal modo forniscono un utile contributo per affrontare i bisogni finora insoddisfatti dei pazienti affetti da MR, comprese condizioni ultra-rare. Tuttavia, e come evidenziato nel paragrafo *Background* di questo *Statement*, in termini di immissione in commercio di trattamenti in aree che non dispongono ancora di una valida opzione terapeutica, il regolamento mostra benefici inferiori. Inoltre, sebbene i prodotti autorizzati coprano un'ampia gamma di aree e indicazioni, si può osservare una particolare concentrazione nell'ambito oncologico. Ciò è stato associato a una serie di fattori, tra cui la disponibilità di linee guida, l'allineamento con le competenze e le conoscenze di ricerca e sviluppo esistenti e la disponibilità di altre opzioni di trattamento. Vi è una tendenza crescente a concedere l'accesso condizionato ai farmaci che rispondano a esigenze terapeutiche ancora non soddisfatte, per i quali la base di prove non è ancora sufficientemente sviluppata.

Nel complesso, il Regolamento (CE) n. 141/2000 ha contribuito ad affrontare alcuni dei bisogni insoddisfatti dei pazienti con MR, ma il bisogno insoddisfatto rimane considerevole.

Le definizioni dell'*unmet medical need* (UMN) includono situazioni in cui:

- non sono disponibili medicinali autorizzati per una particolare MR o una malattia che colpisce i bambini e non sono disponibili altri trattamenti medici (ad es. interventi chirurgici);

- i trattamenti sono già disponibili, ma la loro efficacia e/o sicurezza non è ottimale (ad esempio, affrontano solo i sintomi);
- i trattamenti sono disponibili, ma impongono un onere elevato per i pazienti (ad esempio, frequenti visite in ospedale per la somministrazione del medicinale);
- i trattamenti sono disponibili, ma non adattati a tutte le sottopopolazioni (ad esempio, non esistono dosi e/o formulazioni adattate, come sciroppi o gocce per i bambini);
- altro.

È importante sostenere gli sforzi di ricerca verso le patologie ancora prive di soluzioni terapeutiche. Tutte le MR sono state, in un passato recente, prive di soluzioni e quindi occorre fare attenzione a non creare una dicotomia tra le diverse patologie.

Proposta

Il Forum concorda di evitare di inserire nella revisione del Regolamento (CE) n. 141/2000 e dei pediatri qualunque tipo di definizione rigida, poiché rischia di limitare il concetto a qualcosa facilmente superabile nel tempo. Inoltre, il concetto di *unmet medical need* è già in parte implicito quando si parla di “beneficio significativo” previsto nell’attuale regolamento. Tale beneficio, come visto in precedenza, viene valutato sia nella fase iniziale dello sviluppo di un farmaco, sia successivamente al momento dell’AIC: nella fase iniziale, infatti, a causa della scarsità di evidenze (solitamente per dati non clinici o per un numero esiguo di pazienti), il beneficio significativo è ipotizzato o supposto, ma non dimostrato; durante lo sviluppo, l’ipotesi di beneficio può cambiare o divergere dall’opinione iniziale.

Altresì consiglia di adottare una definizione generica e alta, che permette di essere declinata di volta in volta, a secondo della patologia in esame.

Come definire la rarità (6)

Contesto

Questo paragrafo è collegato a quello precedente su UMN.

La misura della rarità varia. Alcune condizioni soddisfano l'attuale soglia di prevalenza ma non sono così rare come altre. Lo spettro è molto ampio.

Nelle varie discussioni del FMRP sono state affrontate domande come: Il concetto di "rarità" è determinato dall'incidenza? Per prevalenza? Dalla natura della malattia? Bisogna considerare che gli attuali criteri di designazione di farmaco orfano sono efficaci perché offrono un fattore di prevedibilità fondamentale per la ricerca ed è fondamentale che non siano modificati in senso restrittivo. La prevalenza come concetto di definizione è utile per le condizioni croniche in cui l'uso dei farmaci è per tutta la vita; ma, in relazione ai medicinali orfani, il criterio dovrebbe essere la natura della malattia. È necessario distinguere tra livelli di grandezza di rarità tra le diverse malattie. Un esempio positivo può essere trovato nell'area dell'oncologia, dove le decisioni possono essere prese sulla base di un bisogno maggiore.

Qual è la definizione di condizione orfana? In alcuni casi – condizioni mono-causali – la risposta è semplice; ma altri casi, in cui le cause sottostanti sono più complesse e in cui molti biomarcatori determinano il decorso clinico e modificano la natura della condizione, pongono maggiori sfide.

Proposta

Il Forum concorda di non modificare le definizioni attuali sulla soglia di rarità.

Si rafforza quanto detto nei paragrafi precedenti, che è necessario promuovere e incentivare la ricerca scientifica per dare ai pazienti affetti da MR la giusta terapia.

Approfondimenti sul Regolamento Pediatrico (7)

Contesto

Il Regolamento Pediatrico dell'UE è strutturato intorno a tre obiettivi principali:

1. migliorare la salute dei bambini facilitando lo sviluppo di farmaci
2. migliorare la disponibilità di farmaci con formulazioni adatte all'età pediatrica
3. aumentare le informazioni disponibili sui medicinali pediatrici.

Dall'inizio del Regolamento (CE) n. 141/2000, 111 su 142 medicinali (costituiscono il 78% così distribuiti: 68% indicazioni adulti & pediatria, 8% solo pediatria) sono stati immessi sul mercato per le condizioni orfane che colpiscono anche i bambini (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019). Ciò include 14 prodotti per condizioni esclusivamente pediatriche, mentre la maggior parte riguarda condizioni che colpiscono sia adulti che bambini. Inoltre, sempre in accordo al documento "Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report", al 2019 gli OMP approvati per l'uso nei bambini sono 56, ovvero circa il 50% sul totale. L'impatto del Regolamento (CE) n. 141/2000 non è stato quello sperato, con conseguente effetto parziale e limitato sullo sviluppo di farmaci con indicazione pediatrica. (Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019), (Public consultation factual summary report Impact Assessment- Study supporting the Impact Assessment of the revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases: Consultation outcome, 2021)

L'uso *off-label* dei farmaci in ambito pediatrico è un approccio legato alla limitata disponibilità di evidenze in risposta a bisogni terapeutici insoddisfatti.

Nello sviluppo di un farmaco con indicazione pediatrica, la generazione di evidenze è ormai comunemente supportata, previa valutazione delle assunzioni necessarie, dall'utilizzo dell'estrapolazione ovvero dall'uso di conoscenza/dati che derivano dall'adulto o da altre età pediatriche per informare lo sviluppo di un farmaco e per ridurre l'entità di nuove evidenze richieste. (Reflection paper: use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics, EMA/189724/2018, (FDA Guidance document E11a pediatric Extrapolation , 2022))

È, inoltre, importante aumentare il coinvolgimento informato e partecipato dei pazienti e delle rispettive famiglie. L'incentivo previsto dal Regolamento (CE) n. 1901/2006 ovvero l'estensione di

sei mesi della ME per i farmaci con un piano di indagine pediatrica (PIP) è risultato solo parzialmente efficace.

Proposta

Si propone di rivedere l'impianto metodologico di EMA per il PIP (Piano di Indagine Pediatrico), puntando ad una strategia di sviluppo globale che miri alla condivisione precoce delle informazioni sulle molecole in sviluppo tra i diversi *stakeholder* (accademia, industria e regolatori) al fine di operare delle scelte di prioritizzazione delle molecole, di disegno di studi che prevedano anche approcci innovativi e che consentano di migliorare la fattibilità e l'efficienza dei PIP.

In questa strategia di R&D l'utilizzo dei *Real-World Data*, inclusi i registri di patologia e quanto raccolto dagli ERN, adeguatamente disegnati e valutati dai regolatori, dovrebbe essere incentivato. Con questo obiettivo è stato creato il *Data Analysis and Real World Interrogation Network* (DARWIN EU).

Armonizzazione dei Regolamenti europei (8)

Contesto

La possibilità di generare un contesto regolatorio efficace per la promozione dello sviluppo, dell'introduzione e dell'accesso a OMP e farmaci pediatrici sicuri, efficaci ed economicamente sostenibili nel contesto europeo dipende dal livello di armonizzazione del Regolamento (CE) n. 141/2000, Regolamento (CE) n. 1901/2006 e altre legislazioni UE:

- (Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU, 2021),
- (Proposal for a regulation - The European Health Data Space, 2022),
- (Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 , 2016),
- (Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, 2017),
- (Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro , 2017),
- (Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, 2011)

Proposta

Occorre un forte esercizio di armonizzazione, che tenga conto dei requisiti e degli obiettivi dei singoli regolamenti e che faciliti la loro successiva corretta implementazione a livello europeo e la loro successiva applicabilità a livello locale.

Si auspica la promozione di accordi tra SM per consentire un accesso equo per i pazienti con patologie rare e per pazienti pediatrici, consentendo di curarsi a livello europeo.

L'UE deve farsi carico di promuovere l'intesa tra gli SM, creando un *network* europeo al fine di potenziare i centri di eccellenza valutati e approvati a livello dell'UE.

Acronimi

AIC, Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco
ALTEMS, *Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari*
ATMP, *Advanced Therapy Medicinal Product*
CAT, *Committee for Advanced Therapies*
CE, *Commissione Europea*
CHMP, *Committee for Human Medicinal Products*
CMA, *Conditional Marketing Authorisation*
COMP, *Committee Orphan Medicinal Products*
EC, *European Commission*
EEA, *European Economic Area*
EHDS, *European Health Data Space*
EMA, *European Medicines Agency*
ERN, *European Reference Networks*
EU, *European Union*
EUnetHTA, *European network of HTA*
FDA, *US Food and Drug Administration*
FMRP, *Forum nazionale delle Malattie Rare e Pediatriche*
HTA, *Health Technology Assessment*
JCS, *Joint Scientific Consultation*
MA, *Marketing Authorisation*
MAH, *Marketing Authorisation Holder*
ME, *Market Exclusivity*
MR, *Malattie Rare*
MS, *Member State*
OMP, *Orphan Medicinal Product*
PAES, *Post-Approval Effectiveness Studies*
PASS, *Post-Approval Safety Studies*
PDCO, *Paediatric Committee*
PIP, *Paediatric Investigation Plan*
R&D, *Research and Development*
RCT, *Randomised Clinical Trial*
RD, *Rare diseases*
REA, *relative effectiveness assessment*
RWD, *Real-World Data*
RWE, *Real-World Evidence*
SAWP, *Scientific Advice Working Party*
SM, *Stati Membri*
SME, *Small and Medium-sized Enterprise*
SoC, *Standard of Care*
UE, *Unione Europea*
UMN, *Unmet Medical Need*

Riferimenti bibliografici

- A pharmaceutical strategy for Europe. Disponibile su https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en Accesso il 13 febbraio 2023
- Council conclusions on strengthening the balance in the pharmaceutical systems in the EU and its Member States. Disponibile su <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/> Accesso il 13 febbraio 2023
- Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=CELEX%3A32011L0024> Accesso il 27 aprile 2023
- EFPIA patients W.A.I.T. Indicator 2020 survey, IQVIA, 2020. Disponibile su <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf> Accesso 14 febbraio 2023 <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf> Accesso 14 febbraio 2023
- EUnetHTA JA WP5: Relative Effectiveness Assessment (REA) of Pharmaceuticals, 2011 Disponibile su <chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Final-version-of-Background-Review-on-Relative-Effectiveness-Assessmentappendix.pdf> Accesso il 27 aprile 2023 Council conclusions on strengthening the balance in the pharmaceutical systems in the EU and its Member States. Disponibile su <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2016/06/17/epsco-conclusions-balance-pharmaceutical-system/> Accesso il 13 febbraio 2023
- European Parliament resolution of 15 December 2016 on the regulation on paediatric medicines. Disponibile su https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2016-12-15_EN.html#sdocta7 Accesso il 13 febbraio 2023
- European Reference Network: Clinical practice guidelines and clinical decision support tools programme Reti europee e internazionali Disponibile su https://www.iss.it/reti-europee-e-internazionali/-/asset_publisher/dJ9mQZ3KIU22/content/il-portale-della-commissione-europea-1 https://health.ec.europa.eu/publications/european-reference-network-clinical-practice-guidelines-and-clinical-decision-support-tools_en Accesso 27 aprile marzo 2023
- EURORDIS - Rare Diseases Europe "Proposal on the revision of the Orphan medicinal Products and Paediatric Regulation. 2022 Disponibile su https://download2.eurordis.org/omp/OMP_Proposal_On_Revision.pdf Accesso 14 febbraio 2023 https://download2.eurordis.org/omp/OMP_Proposal_On_Revision.pdf Accesso 14 febbraio 2023
- Evaluation of the medicines for rare diseases and children legislation. Disponibile su https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_en Accesso il 13 febbraio 2023
- FDA Guidance document E11a pediatric Extrapolation FDA Pediatric Extrapolation. Disponibile su <https://www.fda.gov/media/161190/download> Accesso 14 febbraio 2023 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e11a-pediatric-extrapolation> <https://www.fda.gov/media/161190/download> Accesso 14 febbraio 2023
- INCEPTION IMPACT ASSESSMENT Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases. Disponibile su <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your->

- say/initiatives/12767-Medicines-for-children-rare-diseases-updated-rules_en Accesso il 13 febbraio 2023
- Legge n. 326/2003. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa> Accesso 14 febbraio 2023.
- Legge n. 648/1996. Disponibile su <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96> Accesso 14 febbraio 2023
- Proposal for a regulation - The European Health Data Space COM(2022) 197/2 Disponibile su https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-regulation-european-health-data-space_en Accesso il 27 aprile 2023
- Public consultation factual summary report Impact Assessment- Study supporting the Impact Assessment of the revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases: Consultation outcome. 07 May 2021 Disponibile su https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12767-Medicines-for-children-&-rare-diseases-updated-rules/public-consultation_en Accesso il 13 febbraio 2023
- Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 Disponibile su chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.garanteprivacy.it/documents/10160/0/Regolamento+UE+2016+679.+Arricchito+con+riferimenti+ai+Considerando+Aggiornato+alle+rettifiche+pubblicate+sulla+Gazzetta+Ufficiale++dell%27Unione+europea+127+del+23+maggio+2018> Accesso il 27 aprile 2023
- Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=celex:32017R0745> Accesso il 27 aprile 2023
- Regolamento (UE) 2017/746 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/ALL/?uri=CELEX:32017R0746> Accesso il 27 aprile 2023
- REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF> Accesso il 13 febbraio 2023
- REGULATION (EC) No 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN> Accesso il 13 febbraio 2023
- Regulation (EC) No 469/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 concerning the supplementary protection certificate for medicinal products Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32009R0469> Accesso il 13 febbraio 2023.
- Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU Disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32021R2282> Accesso il 27 aprile 2023
- Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report July 2019 Disponibile su https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-08/orphan-regulation_study_final-

report_en_0.pdf Accesso il 13 febbraio 2023 A pharmaceutical strategy for Europe.
Disponibile su https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en Accesso il 13 febbraio 2023

Xoxi E, Di Bidino R, Leone S, Aiello A, Prada M. Value assessment of medicinal products by the Italian Medicines Agency

ⁱ Quadro normativo

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 (REGULATION [EC] No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 1999) offre agli sviluppatori una serie di incentivi finanziari e di altro tipo per incoraggiare gli investimenti nello sviluppo di medicinali orfani.

Per beneficiare di questi incentivi, un prodotto dovrebbe essere destinato alla diagnosi, prevenzione o trattamento di una condizione pericolosa per la vita o cronicamente debilitante che colpisce non più di cinque persone su 10.000 nell'UE, che non sarebbe economicamente sostenibile senza incentivi. Inoltre, si dovrebbe dimostrare che non esiste un'alternativa terapeutica soddisfacente o che il prodotto offre vantaggi significativi rispetto ad altri prodotti disponibili. Tutte le domande sono valutate da un organismo creato *ad hoc*, ovvero il comitato per i medicinali orfani dell'EMA (COMP).

Se un prodotto designato orfano (OD) soddisfa tutti i requisiti al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, gli viene concesso un periodo di dieci anni di esclusività di mercato nell'UE. Durante questo periodo nessun altro trattamento per la stessa condizione sarà ammesso sul mercato, se considerato simile.

Altri incentivi offerti sono l'esenzione dalle tasse e l'accesso a una forma speciale di consulenza scientifica (*scientific advice*) nota come assistenza al protocollo (*protocol assistance*). Il Regolamento (CE) n. 141/2000 prevede anche la possibilità per gli SM e l'UE di fornire ulteriori aiuti per la ricerca. La procedura centralizzata per l'AIC è stata deputata di facilitare un mercato unico.

Designation criteria

The criteria for orphan designation are first introduced in Article 3 of Regulation 141/2000. It states that a product is eligible for designation if a sponsor can establish:

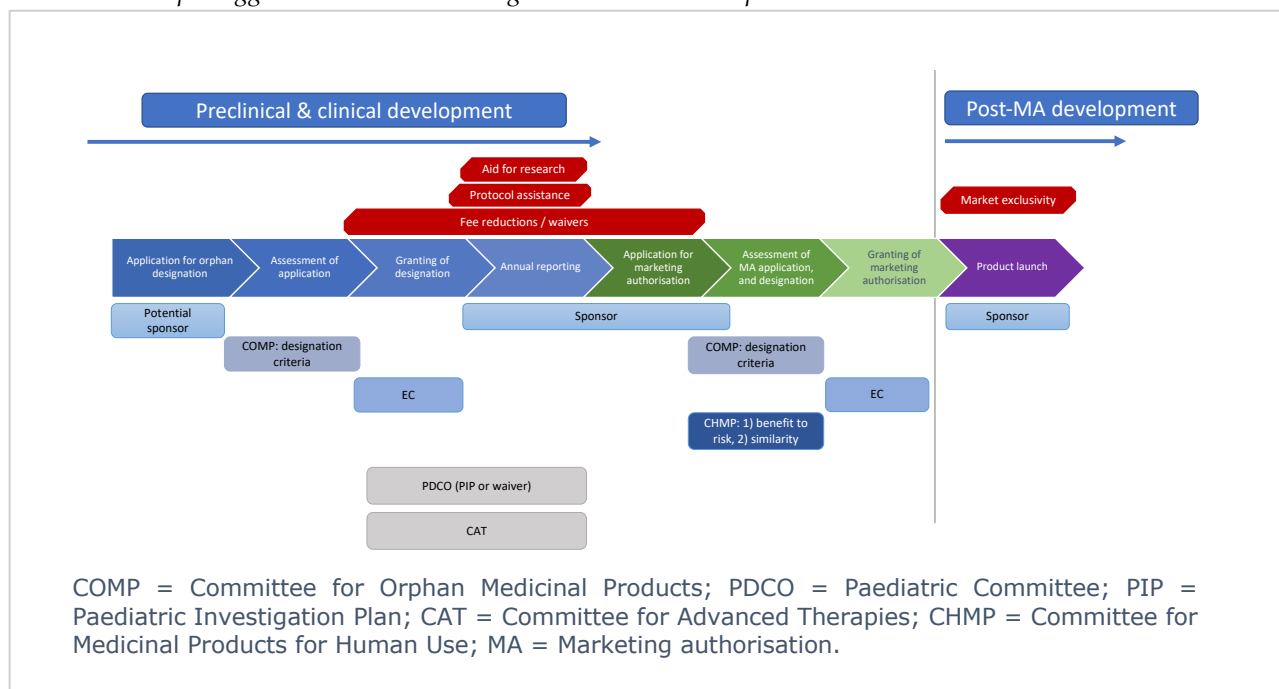
1a) that it is intended for the diagnosis, prevention, or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition affecting not more than five in 10 thousand persons in the Community when the application is made, or

1b) that it is intended for the diagnosis, prevention, or treatment of a life-threatening, seriously debilitating, or serious and chronic condition in the Community and that without incentives it is unlikely that the marketing of the medicinal product in the Community would generate sufficient return to justify the necessary investment.

and,

2) That there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention, or treatment of the condition in question that has been authorised in the Community or, if such method exists, that the medicinal product will be of significant benefit to those affected by that condition.

Panoramica dei passaggi dalla domanda di designazione al lancio del prodotto



Box 1: Applicazione pratica dei concetti di condizione orfana, indicazione orfana e indicazione terapeutica

- **Orphan condition:** any deviation(s) from the normal structure or function of the body, as manifested by a characteristic set of signs and symptoms (typically a recognised distinct disease or a syndrome) that meets the criteria defined in Article 3 of Regulation (EC) No 141/2000;
- **Orphan indication:** the proposed indication for the purpose of orphan designation. This specifies if the medicinal product which is the subject of the designation application is intended for diagnosis, prevention or treatment of the orphan condition.
- **Therapeutic indication:** at the time of the orphan designation application, the sponsor proposes a therapeutic indication. The therapeutic indication granted at the time of marketing authorisation will be the result of the assessment of the quality, safety and efficacy data submitted with the marketing application and may be different from that initially proposed. The therapeutic indication can also be changed or expanded after marketing authorisation on the basis of new clinical evidence.

Box 2. Illustrazione del requisito per autorizzazioni all'immissione in commercio separate per prodotti identici con e senza designazione orfana

In 2006, an EU orphan designation was granted for ciclosporin for the treatment of *vernal keratoconjunctivitis*. Since 2018, it has been available under the name *Verkazia* in the form of eye drops with 1mg/ml ciclosporin for use in children from 4 years of age and adolescents. As such, it is an identical formulation and product to the medicine *Ikervis*, which has been authorised since 2015, for the treatment of severe keratitis in adult patients with dry eye disease, a condition that is not considered an orphan condition (European Medicines Agency, 2017a).

Under the EU Orphan Regulation these two products, even though they are identical, cannot be brought to market under the same marketing authorisation. They thus require separate trade names. Both authorisations are held by Santen Oy. Neither product has been authorised by the US FDA.

Committee for orphan medicinal products

Article 4 of Regulation 141/2000 dictates the creation of a 'Committee for Orphan Medicinal Products' (COMP) with the following tasks:

- To examine any application for the designation of a medicinal product as an OMP which is submitted to it in accordance with this Regulation.
- To advise the Commission on the establishment and development of a policy on OMP for the EU
- To assist the Commission in liaising internationally on matters relating to OMP, and in liaising with patient support groups
- To assist the Commission in drawing up detailed guidelines.
- It furthermore specifies that the COMP shall comprise of:
 - a chair, elected by serving COMP members.
 - one member nominated by each of the Member States (currently 28)
 - three members nominated by the EC on the Agency's recommendation.
 - three members representing patients' organisations nominated by the EC.
- Representatives of the Commission and the Executive Director of the Agency or his representative may attend all meetings of the Committee.

At present, the COMP also contains members nominated by Iceland and Norway. COMP members are appointed for a renewable term of three years. The composition and tasks of the COMP are laid down in its Rules of Procedure.

Procedures for designation and removal

The procedures for designation and removal from the register of orphan medicinal products are laid down in Article 5 of Regulation 141/2000. Parties seeking to apply for an orphan designation can either submit their application directly or can request a pre-submission meeting to informally discuss the draft application and obtain feedback from the coordinators on likely weaknesses in the application.²¹ Hereto, one week before these meetings, a draft application should be submitted. Once submitted, the applications are reviewed by the COMP. The COMP can decide to invite the applicant to provide an oral explanation at a COMP plenary meeting. It should adopt an opinion within 90 days. When a negative opinion is deemed inevitable, the applicant is given the opportunity to withdraw the application. The applicant also has the option to appeal a negative opinion. After the COMP has adopted its opinion, the EC has a further 30 days from receipt to issue a decision.

Centralised authorisation procedure

Article 7 of Regulation 141/2000 gives sponsors access to the centralised authorisation procedure which grants the MAH the right to bring a product to market in all EU countries at the same time²². Whilst initially, access to this procedure was optional, with the adoption of Regulation (EC) No 726/2004 the centralised authorisation procedure became mandatory for all designated orphan medicines.

Incentives

The Regulation introduced a comprehensive set of tools to incentivise developers of medicinal products at various points throughout the R&D pathway, from early stages of research through to the point of placing a product on the market. These comprise:

- Market exclusivity (article 8 of the EU Orphan Regulation), which creates for the MAH an additional temporary exclusivity right (in addition to the regular protection of medicinal products)
- Protocol assistance (article 6 of the EU Orphan Regulation), which offers the sponsor of a designated orphan medicine the possibility to request advice from the EMA on the conduct of tests and trials necessary to demonstrate the quality, safety and efficacy of the medicinal product.
- Fee waivers (article 7 sub 2 of the EU Orphan Regulation), which offers total or partial exemptions from the payment of fees for applications for designated orphan medicines. Typical fees for marketing authorisation applications are from €291,000 and annual fees are around €104,600.

-
- *Aid for research (article 9 of the EU Orphan Regulation), which makes it possible to create other incentives to stimulate the development and marketing of orphan medicines, at the level of the EU or individual Member States*

Inoltre, in parallelo al regolamento UE sugli orfani, sono state sviluppate anche una serie di linee guida, avvisi e regolamenti di attuazione che insieme costituiscono il quadro normativo.

Evolution of the EU Orphan Regulation

Regulation 141/2000 laid down the Community procedure for the designation of orphan medicines, for providing R&D incentives and for placing on the market of designated orphan medicines. As such, it forms the basic framework for what is referred to as the 'EU Orphan Regulation'. However, the original Regulation identified several follow-up actions needed to effectively implement the Regulation. Specifically, it stated:

- *In consultation with the Member States, the Agency and interested parties, the Commission shall draw up detailed guidelines on the form in which applications for transfer shall be made and the content of such applications and all the particulars of the new sponsor. (Article 5.11)*
- *The Agency shall draw up a procedure on the development of OMP, covering regulatory assistance for the definition of the content of the application for authorisation within the meaning of Article 6 of Regulation (EEC) No 2309/93. (Article 6.2)*
- *The Commission shall adopt definitions of 'similar medicinal product' and 'clinical superiority' in the form of an implementing Regulation. Those measures, designed to amend non-essential elements of this Regulation by supplementing it, shall be adopted in accordance with the regulatory procedure with scrutiny referred to in Article 10a(3). (Article 8(4))*
- *The Commission shall draw up detailed guidelines for the application of this Article in consultation with the Member States, the Agency and interested parties. (Article 8(5)).*

Other follow-up actions:

- *Implementing Regulation No 847/2000*
- *2006 Paediatric Regulation is a case in point, which created the possibility for orphan paediatric medicines to be granted two additional years of market exclusivity.*
- *Key developments, cross-referencing the amendment or additional guidance to the original Regulation:*
 - *Criteria for designation: Commission Notice 2016/C 424/03*
 - *Centralised procedures: Regulation (EC) N° 726/2004*
 - *Fee reductions and exemptions for SME: Regulation (EC) N° 2049/2005*
 - *Conditional Marketing Authorisation: Regulation (EC) N° 507/2006*
 - *Extension of market exclusivity for orphan paediatric drugs: Regulation (EC) N° 1901/2006*
 - *Clarification for COMP procedure: Guideline 2008/C 242/07*
 - *Commission notice 2016/C 424/03: criteria for designation*
 - *Commission Regulation (EU) 2018/781: concepts "similar medicinal product" and "clinical superiority".*

ⁱⁱ Dall'Implementazione del Regolamento (CE) n. 141/2000:

For a product to be granted OD it must also be demonstrated that "there is no satisfactory treatment for the condition in question in the EI or, if there is, the product in question will be of significant benefit to patients affected by that condition." The EU Orphan Regulation thus requires a sponsor to provide details of "existing methods, which may include authorised medicinal products, medical devices or other methods of diagnosis, prevention or treatment, which are used in the Community [European Union]'.

Existing methods: Only authorised products should be taken into account. Non-pharmacological methods could be considered as a satisfactory method. In certain cases, 'magistral formulae' and 'officinal formulae', may be considered as satisfactory treatment if they are well known and safe and are in general practice in the EU

A product can be said to provide significant benefit if it confers a clinically relevant advantage or offers a major contribution to patient care over existing authorized medicinal products or methods at the time of designation.

ⁱⁱⁱ Si riportano qui alcune definizioni sul Bisogno Clinico Insoddisfatto da parte di diverse autorità coinvolte:

<i>Unmet Medical Need - Definizioni, ranking et al.,</i>
<p>Una condizione il cui trattamento o diagnosi non è affrontata adeguatamente dalla terapia disponibile. Un bisogno medico insoddisfatto include un bisogno immediato di una popolazione definita (per es., per trattare una condizione grave con trattamento limitato o nullo) o un bisogno a lungo termine per la società (per es., per affrontare lo sviluppo della resistenza ai farmaci antibatterici).</p> <p>No ranking Setting: regolatorio USA</p> <p>(Fonte: FDA Guidance for Industry. Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics [FDA 2017a])</p>
<p>Una condizione per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento nell'UE o, anche se tale metodo esiste, in relazione alla quale il medicinale in questione sarà di grande vantaggio terapeutico per le persone colpite</p> <p>No ranking Setting: regolatorio UE</p> <p>(Fonte: Article 4 paragraph 2 of Commission Regulation (EC) No. 507/2006 [about conditional marketing authorization])</p> <p><i>Orphan Designation - A product is eligible if a sponsor can establish:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. that it is intended for the diagnosis, prevention, or treatment of a life-threatening or chronically debilitating condition affecting not more than five in 10 thousand persons in the Community when the application is made, or</i><i>2. that it is intended for the diagnosis, prevention, or treatment of a life-threatening, seriously debilitating, or serious and chronic condition in the Community and that without incentives it is unlikely that the marketing of the medicinal product in the Community would generate sufficient return to justify the necessary investment AND,</i><i>3. That there exists no satisfactory method of diagnosis, prevention, or treatment of the condition in question that has been authorised in the Community or, if such method exists, that the medicinal product will be of significant benefit to those affected by that condition.</i> <p>(Fonte: Designation criteria Art. 3 of Reg 141/2000)</p> <p><i>Orphan condition: any deviation(s) from the normal structure or function of the body, as manifested by a characteristic set of signs and symptoms (typically a recognised distinct disease or a syndrome) that meets the criteria defined in Article 3 of Regulation (EC) No 141/2000</i></p> <p><i>Orphan indication: the proposed indication for the purpose of orphan designation. This specifies if the medicinal product which is the subject of the designation application is intended for diagnosis, prevention, or treatment of the orphan condition.</i></p> <p><i>Therapeutic indication: at the time of the orphan designation application, the sponsor proposes a therapeutic indication. The therapeutic indication granted at the time of marketing authorisation will be the result of the assessment of the quality, safety and efficacy data submitted with the marketing application and may be different from that initially proposed. The therapeutic indication can also be changed or expanded after MA on the basis of new clinical evidence.</i></p> <p>(Fonte: Implementation of Reg 141/2000)</p>

Il bisogno Terapeutico (valutato per singola indicazione terapeutica) è condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti

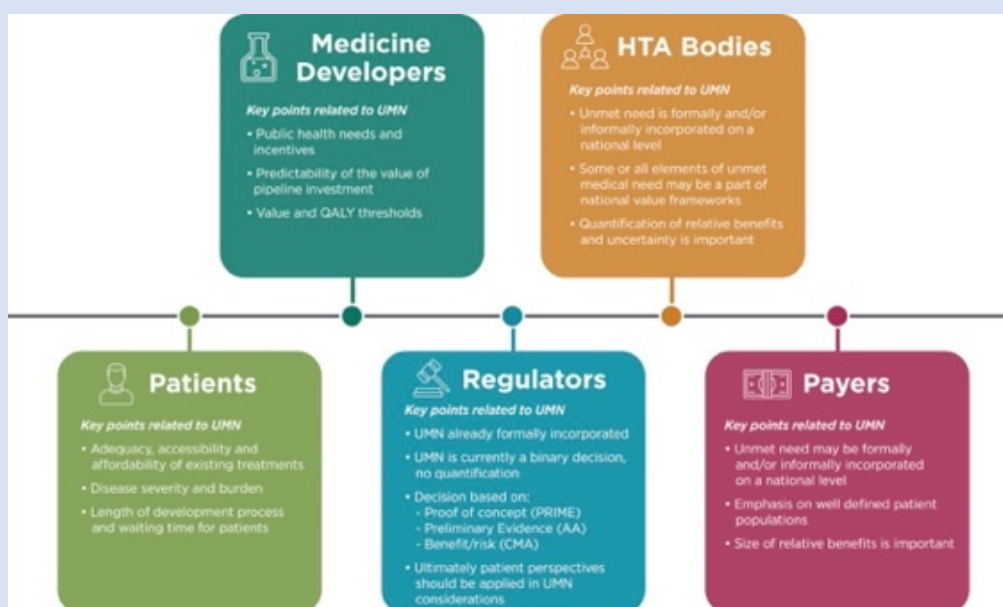
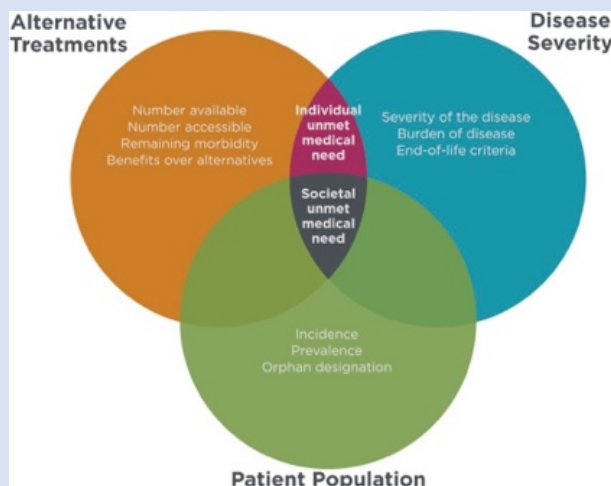
Si *ranking*: Cinque livelli da Massimo a Scarso

Setting: HTA/ payer nazionale Italia

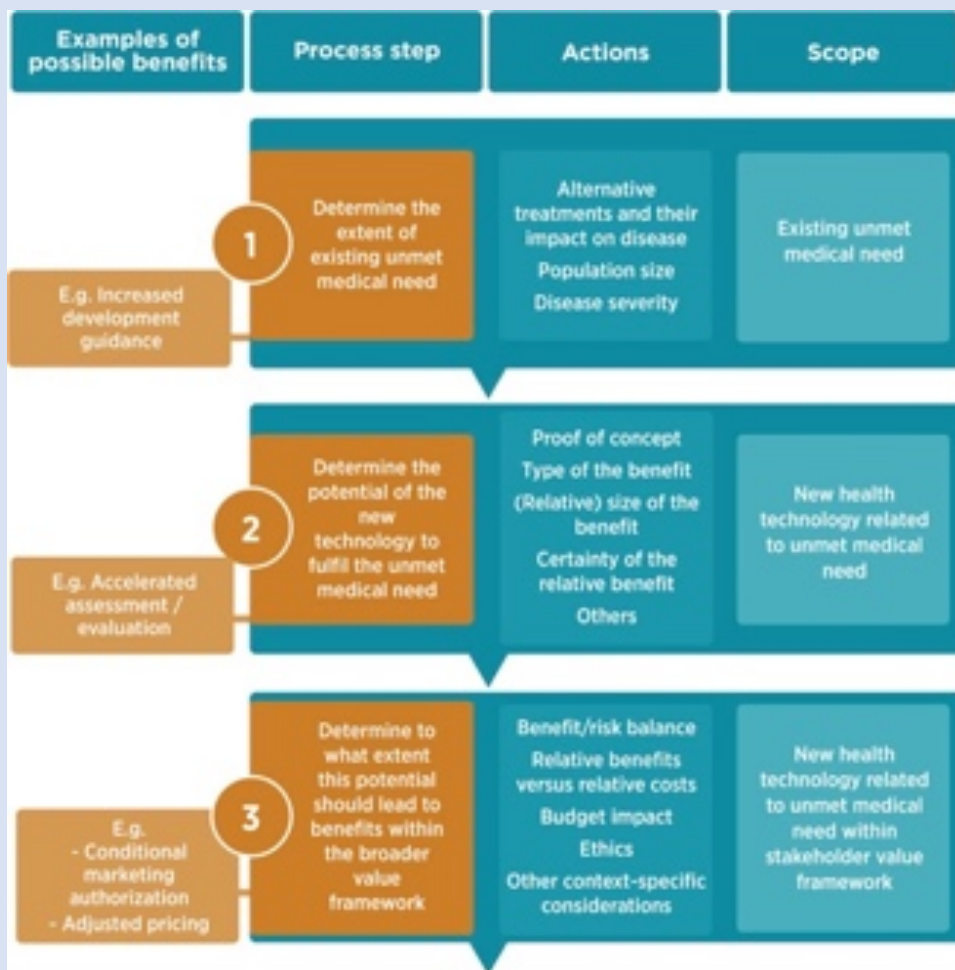
(Fonte: Determinazione AIFA n. 1535/2017 sui criteri di classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'art. 1 comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232)

Approccio HTA

1. Elementi del *Unmet Medical Need*
2. Considerazioni degli stakeholder su *Unmet Medical Need*
3. Una proposta: prospettiva Population o Patient
4. Proposta per un approccio scaglionato alla valutazione di HT basato su UMN da parte dei decisori. *Gli elementi considerati non sono esaustivi e dipendono dal decisore. Tre categorie tra cui l'adeguatezza dei trattamenti alternativi, il carico di malattia o la dimensione della popolazione*



	Population perspective	Individual patient perspective
Population	Relevant	Not relevant
Treatment alternatives	Relevant	
Disease severity	Relevant	



(Fonte: Vreman RA *et al.*, 2019, Value in Health)