

II POSITION PAPER OSSFOR

HTA DEI PICCOLI NUMERI

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

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

L'obiettivo è quello di affrontare tematiche concernenti il settore farmaci orfani e malattie rare, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile ad identificare le migliori strategie da mettere in atto. A tal fine, svolge una continuativa attività di ricerca e monitoraggio che esita in un Rapporto Annuale e in una serie di pubblicazioni utili a diffondere, ad un ampio pubblico, alcune tematiche di rilevante importanza.

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

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

IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REALIZZATO GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI:





POSITION PAPER

OSSFOR pubblica annualmente i Position Paper: documenti in cui si esprime la posizione dell'Osservatorio in merito alle tematiche scelte, analizzate, studiate e sviluppate nel corso dell'anno.

La posizione di OSSFOR è frutto di un confronto, svoltosi nel corso di un anno, tra le Istituzioni, i rappresentanti delle aziende e gli altri soggetti che a vario titolo intervengono nei procedimenti oggetto di studio. L'obiettivo è quello di individuare, per ciascuno degli argomenti studiati, i possibili margini di miglioramento.

All'inizio di ogni anno, l'Osservatorio, individua l'argomento sul quale basare l'attività di studio e ricerca, al fine di produrre, al termine dei lavori con un tavolo tecnico di discussione, la posizione condivisa con i componenti del tavolo. L'argomento di studio individuato per l'anno 2018 è l'utilizzo dell'Health Technology Assessment (HTA) nel settore dei farmaci orfani. Dallo studio è esitato un quaderno, dal titolo "HTA dei piccoli numeri".

Al Tavolo Tecnico hanno partecipato: Simona Bellagambi – EURORDIS; Pier Luigi Canonico – UPO; Francesco Cattel – SIFO; Francesca Ceradini - Accademia dei Pazienti - EUPATI Italia; Marina Cicerone - Comitato Etico Policlinico Gemelli; Americo Cicchetti – SITHA; Laura Crippa – Assobiotech; Tommasina Iorno – UNIAMO; Paola La Licata - Partner LSCube - Studio Legale; Federica Mammarella - Ufficio HTA AIFA; Lorenzo Mantovani - Università Bicocca; Monica Mazzucato – Coordinamento Malattie Rare, Regione Veneto; Simona Montilla – AIFA; Pietro Reolo - Istituto di Bioetica UCSC; Pierluigi Russo – Università di Chieti; Giovanni Tafuri - Ufficio HTA AIFA.

PREMESSA

In letteratura si trova un crescente consenso per un maggiore utilizzo dell'HTA anche nel campo dei farmaci orfani (FO) e delle malattie rare.

Pur nella consapevolezza delle intrinseche difficoltà di applicare l'HTA a situazioni caratterizzate da "piccoli numeri", come appunto nel caso delle malattie rare, e dell'evidente trade-off esistente fra istanze di efficienza e di equità, appare condiviso che non si possa prescindere dall'utilizzo dell'HTA per orientare le decisioni.

OSSFOR con il suo Quaderno numero 3, intitolato "L'HTA dei piccoli numeri" ha voluto riassumere lo stato dell'arte della materia, partendo da una approfondita revisione della letteratura esistente.

Rimandando al Quaderno per gli approfondimenti, di seguito riportiamo le principali evidenze raccolte.

STATO DELL'ARTE

Le analisi condotte e pubblicate nel Quaderno n. 3 "L'HTA dei piccoli numeri" portano a ritenere che:

- 1) il dibattito in tema di applicazione dell'HTA alle malattie rare in generale, e ai farmaci orfani nello specifico, pur se sviluppato, rimane non conclusivo, in ragione della complessità delle questioni affrontate: in letteratura emergono indicazioni spesso non "specifiche" e non sempre scevre di problematiche; a titolo di esempio si ricorda la prevalente indicazione di potenziare gli studi *post-marketing* che, pur ragionevole, quando viene estesa anche al campo della sicurezza, genera problematiche anche etiche

- 2) la complessità del dibattito è amplificata dall'esistenza di almeno due livelli distinti di *assessment*: quello internazionale, finalizzato all'autorizzazione all'accesso al mercato, e quello nazionale che ha, invece, come focus il tema della rimborsabilità; logiche e criteri non possono sempre coincidere, generando potenziali conflitti negli obiettivi perseguiti
- 3) peraltro, si rileva che il concetto di HTA è utilizzato indifferentemente per riferirsi tanto al processo decisionale, sia a livello internazionale che nazionale, quanto anche come mero sinonimo di valutazione costo-efficacia: una ambiguità che rischia di creare confusione nelle analisi
- 4) in ogni caso, il dibattito si sviluppa su livelli paralleli e non perfettamente comunicanti: in particolare uno è quello "normativo", relativo ai principi a cui ispirarsi per le valutazioni, e uno "positivo" legato alle modalità applicative del processo di HTA; la carente attenzione a tenere distinguibili le tematiche, per quanto interrelate, genera problemi in termini di trasparenza degli obiettivi perseguiti
- 5) in continuità con il punto precedente, va altresì notato che la questione dell'elicitazione delle preferenze sociali sugli investimenti nelle tecnologie sanitarie, e insieme l'utilizzo di *threshold* diversificati per valutare l'accettabilità sociale della costo-efficacia in casi specifici, quale quello dei FO, non possono che essere definiti congiuntamente
- 6) specificatamente, per quanto attiene alla definizione dell'etica degli approcci valutativi, nel dibattito viene frequentemente richiamata la necessità di potenziare il ruolo dei pazienti nel processo decisionale, come anche nella definizione della significatività dei benefici: all'enunciazione non segue, però, una chiara indicazione delle modalità e del peso da attribuirsi ai pazienti nelle decisioni finali
- 7) le soluzioni proposte sembrano, in generale, fornire risposte parziali, come nel caso citato del potenziamento degli studi *post-marketing* e sull'elicitazione delle preferenze sociali; di contro non sembrano perseguite con altrettanta convinzione azioni tese ad approfondire la possibilità di stabilire criteri minimi di accettabilità delle evidenze (particolarmente rilevanti nel campo della Sicurezza), oppure livelli minimi di remuneratività (particolarmente rilevanti nel campo delle valutazioni economiche)
- 8) in relazione al punto precedente, si aggiunge che sembra prevalere la logica del "caso per caso", che può invero essere giustificata da caratteristiche delle malattie rare, prima fra tutte l'eterogeneità, ma che confliggono con l'esigenza di trasparenza e *accountability*
- 9) appare rilevante ricordare ancora l'importanza dell'utilizzo dei *Managed Entry Agreements* (e in particolare dei *risk sharing*) nella gestione del rischio residuo: se l'utilizzo di tali strumenti appare soluzione non convincente nel dominio della Sicurezza, potenzialmente lo è, invece, in quello dell'Efficacia
- 10) larga parte della letteratura recente prende spunto dal crescente allarme per la crescita relativa dei costi sostenuto per i FO, che peraltro è ampiamente spiegabile con lo sviluppo delle opportunità terapeutiche che hanno avuto accesso al mercato; nonché dalla preoccupazione relativa ai comportamenti eventualmente opportunistici dei produttori; questioni che, entrambe, sembrano indicare la necessità di un maggiore approfondimento dell'organizzazione complessiva degli incentivi del settore
- 11) sempre sul punto precedente, sembra delinearsi anche la necessità di un migliore allineamento fra sistema degli incentivi ex ante e sistema delle valutazioni nazionali: allo stato attuale si paventa il rischio di generare condizioni di conflitto fra obiettivi (in primis fra incentivo agli investimenti nel settore e controllo della spesa)
- 12) malgrado le difficoltà oggettive, il dibattito sull'HTA per le tecnologie destinate alle malattie rare ha comunque una importanza paradigmatica, in quanto il settore anticipa problematiche che sono progressivamente crescenti e diffuse, per effetto dell'avvento della medicina di precisione e delle *advanced therapies*.

Complessivamente, emerge come il tema, pur essendo stato ampiamente affrontato in letteratura, è ancora lontano dall'aver trovato soluzioni condivise e un approccio olistico ai problemi che solleva.

La fonte primaria di complessità, evidentemente, discende proprio dalla natura delle malattie rare, definite tali per effetto dei loro bassi livelli di prevalenza: questi ultimi, in generale, implicano una difficoltà nella generazione di evidenza (nel senso proposto dalla *Evidence Based Medicine*), normalmente ottenuta sviluppando valutazioni su campioni ampi di pazienti. La logica “standard” che sottende alla produzione delle evidenze, a loro volta “materia prima” per sviluppare corretti HTA, si fonda sul principio di effettuare studi con una adeguata potenza; quest’ultima è, quindi, l’elemento di fatto discriminante: quando la tecnologia è destinata a numeri ridotti di pazienti, raggiungere livelli effettivamente adeguati di potenza statistica può risultare arduo, quando non anche impossibile.

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

A parte i “numeri”, le problematiche da affrontare sono molteplici: nel campo delle malattie rare, senza pretesa di esaustività, ricordiamo che ricorrono anche maggiori problemi legati alla eterogeneità delle manifestazioni patologiche, alla possibilità di effettuare studi in cieco, alla sicurezza dei dati e quindi della *privacy*.

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

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

LE PROPOSTE DI OSSFOR

Da quanto sopra descritto, emerge la necessità di affrontare e dare risposta ad una serie di questioni ancora aperte.

Di seguito si elencano, senza pretesa di esaustività, alcuni *items*, individuati da OSSFOR, che potrebbero rappresentare una prima agenda di intervento da parte dei decisori. Per comodità di lettura, dopo alcune questioni generali, l’elencazione segue la logica dei domini dell’HTA secondo l’approccio del *Core Model* sviluppato da EUNetHTA.

QUESTIONI GENERALI

Quali sono i principi a cui ispirarsi per le valutazioni di HTA e per la governance dell’accesso al mercato e al rimborso delle tecnologie?

E’ opportuno/necessario lo sviluppo di una cooperazione internazionale per diminuire la variabilità dei processi di valutazione nei singoli Paesi?

Come definire il “valore” delle tecnologie e gestire i conflitti fra istanze di efficienza e di equità?

SICUREZZA

Quali tecniche si ritengono capaci di ridurre i rischi per la sicurezza, in presenza di trial su “piccoli numeri”?

Che problemi etici si pongono nell'utilizzo di verifiche post-marketing per quanto concerne la sicurezza?

È opportuno e possibile definire ex ante livelli massimi di rischio socialmente accettabili in funzione delle caratteristiche della patologia e delle terapie esistenti?

Quale deve essere il ruolo e il peso dei pazienti nel processo di valutazione della sicurezza?

Le incertezze sulla sicurezza possono/devono avere un ruolo nel processo di HTA teso a definire la rimborsabilità dei FO o devono essere esaurite a livello di valutazione sovra-nazionale del rischio-beneficio?

A quale livello decisionale (internazionale, nazionale, locale) deve essere prevalentemente regolato il tema della sicurezza?

EFFICACIA

Quali disegni di trial sono raccomandabili per aumentare l'evidenza di efficacia in caso di “piccoli numeri”? E quale è la loro reale possibilità di implementazione?

Le verifiche post-marketing congiunte all'utilizzo di Managed Entry Agreements possono risolvere, o quanto meno limitare, le incertezze sull'efficacia?

È opportuno e possibile definire in modo generale ed ex ante livelli minimi di solidità delle evidenze?

Quale deve essere il ruolo e il peso riservato ai pazienti nel processo di valutazione degli outcome?

Quale livello di coordinamento sulle misure di efficacia è necessario garantire fra politiche di accesso al mercato e di rimborsabilità?

A quale livello decisionale (internazionale, nazionale, locale) deve essere prevalentemente regolata la materia del valore dell'efficacia?

COSTI E VALUTAZIONI ECONOMICHE

Quali tecniche di elicitazione delle preferenze sociali sono utilizzabili per le specifiche esigenze dell'HTA?

A che livello decisionale va mediato il trade-off fra efficienza e equità?

Che pesi assegnare nel processo di mediazione fra esigenze di efficienza e equità ai diversi stakeholder?

È opportuno e possibile definire criteri di remuneratività minima che qualifichino la condizione di farmaco orfano ai fini della concessione degli incentivi a livello nazionale (e internazionale)?

Quale livello di coordinamento è utile garantire fra politiche internazionali e nazionali in tema di accesso alla rimborsabilità (anche alla luce dell'accesso agli incentivi in fase di ricerca e sviluppo)?

A quale livello decisionale (internazionale, nazionale, locale) deve essere prevalentemente regolata la materia della rimborsabilità?

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Che peso devono avere i modelli di impatto finanziario (budget impact) nei processi di rimborso?

Quali adattamenti delle tecniche di budget impact devono essere utilizzate nel caso dei FO?

Che prospettive di utilizzo ci sono per le analisi multiattributo?

Che rilevanza ha il livello e l'incidenza della spesa per i FO nei processi decisionali?

ASPETTI ETICI

Riguardo l'immissione in commercio di farmaci sulla base di evidenze meno robuste, è importante essere sicuri che il farmaco non procuri danni ad un paziente. Fino a che punto è possibile derogare a tale principio?

In relazione al tema giustizia i framework esistenti sono adeguati o è necessario dotarsi di framework specifici di valutazione?

Lo stakeholder involvement è prezioso ma bisogna essere consapevoli che è un'attività di time-consuming e metodologicamente non esente da una serie di problematiche. Come mediare questa opportunità di approfondimento con il rischio di allungamento delle tempistiche?

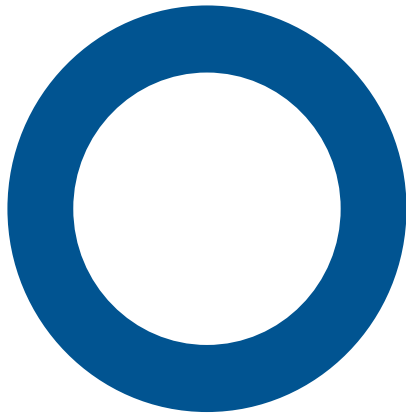
Operativamente, OSSFOR ritiene che sia opportuna:

1. la costituzione di un Tavolo istituzionale e multi-professionale dedicato alle tematiche legate all'utilizzo dell'HTA e alla *governance* dell'accesso al mercato e al rimborso delle tecnologie, come sopra elencate; con un particolare riferimento alla definizione del "valore" delle tecnologie, e dei rapporti fra istanze di efficienza e istanze equitative
2. la produzione di evidenze sulle preferenze sociali in tema di allocazione delle risorse pubbliche.

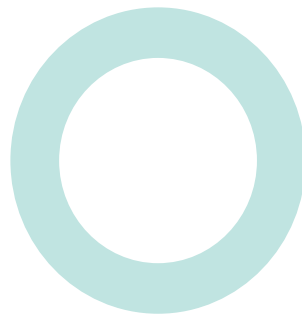
Le due tematiche sono evidentemente interrelate: la produzione di evidenze sulle preferenze sociali, data la sua complessità, richiede una unica "regia" e, quindi, deve essere governata dal Tavolo all'interno di un processo di valutazione multidimensionale. In altri termini, il Tavolo dovrebbe avere il duplice e conseguenziale obiettivo di raccogliere con studi ad hoc maggiori evidenze sulle preferenze sociali in tema di equa (e giusta) allocazione delle risorse pubbliche e, mediante un processo di consenso fra gli *stakeholder* del sistema, arrivare a produrre una raccomandazione sul tema, che possa integrare le proposte di nuova *governance* del settore.

BIBLIOGRAFIA

1. Barrett P, Alagely A, Topol E. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. *Hum Mol Genet.* 2012;21:R66–71
2. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics.* New York: Oxford University Press; 1978.
3. Clarke JT. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy. *Can Med Assoc J.* 2006;174:189–90.
4. Claxton K, Briggs A, Buxton MJ, Culyer AJ, McCabe C, Walker S, et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ.* 2008;336:251–4.
5. Danzon PM. Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures. *Value Health.* 2018 Mar;21(3):252-257.
6. De Varax A, Letellier M, Börtlein G; for Alcimed. Study on Orphan Drugs, 2004. Paris; Alcimed; 2004. Available from: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/pricestudy/final_final_report_part_1_web_en.pdf. Accessed November 2, 2013.
7. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. *J Med Econ.* 2010;13:295–301.
8. Desser, A.S., Gyrd-Hansen, D., Olsen, J.A., Grepperud, S., Kristiansen, I.S.: Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. *Br. Med. J.* 341, c4715 (2010)
9. Douglas C.M.W; Wilcox E, Burgess M, Lynd L.D.; Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement, *Health Policy,* 119 (5)2015: 588-596
10. Douglas CMW, Wilcox E, Burgess M, Lynd LD. Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement. *Health Policy* 2015; 119 (5): 588-596.
11. Downing N.S; Aminawung; Shah N ; Harlan M, Krumholz, MD, SM; Ross J.S, Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012 *JAMA.* 2014;311(4):368-377. doi:10.1001/jama.2013.282034
12. Drummond M., Towse A., Orphan Drugs policies: a suitable case for treatment, *Europ J Health Econ* (2014) 15: 335-340
13. Dunoyer M. Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nature.* 2011;10:475–6.
14. EMA, Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products (2017)
15. European Medicines Agency. European public assessment reports. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>



16. European Network for Health Technology Assessment. HTA Core Model®. <https://www.eunethta.eu/hta-core-model/> (accesso del 4.9.2018).
17. EURORDIS 2018; Transparency and Health Technology Assessment cooperation as proposed by the Regulation are the only real antidote to secrecy and political games
18. Fregonese L., Greene L et al. (2018), Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe; *Drug Discovery Today* Volume 23, Number 1 2018
19. Garattini S. Time to revisit the orphan drug law. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:113.
20. Gliklich R., Leavy M., Patients registries and rare disease. *Appl. Clin. Trials* 20 (3) (2011).
21. Gupta S. Rare diseases : Canada’s “research orphans”. *Open Med.* 2012;6:23–7.
22. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care.* 2014 Jan;30(1):3-9.
23. Hofmann B. Why ethics should be part of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008; 24 (4): 423-429.
24. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:74.
25. Hutchings A, Ethgen O, Schmitt C, Rollet P. Defining elements of value for rare disease treatments. *Value Health.* 2012;15(4):A31
26. Hyry, H.I., Cox, T.M., Roos, J.C., 2016. Saving orphan drug legislations: misconceptions and clarifications. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 16 (1), 111–117. doi:<http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2016.1141052>.
27. Iscrov G., Stefanov R., Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations, *Orphan Drugs: Research and Reviews*, 2014, 4: 1–9
28. Janoudi G., Amegatse W., McIntosh B., Sehgal C. and Richter T., Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:164 DOI 10.1186/s13023-016-0539-3
29. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:1009–24.
30. Kanavos P, Nicod E. What is wrong with orphan drug policies? Suggestions for ways forward. *Value Health.* 2012;15:1182–4



31. Kawalec P., Sagan A. and Pilc A., The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:122
32. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs non-orphan drugs for cancer. *JAMA*. 2011;305:2320–6
33. Largent EA, Pearson SD. Which orphans will find a home? The rule of rescue in resource allocation for rare diseases. *Hastings Cent Rep*. 2012;42:27–34.
34. Largent EA, Pearson SD. Which orphans will find a home? The rule of rescue in resource allocation for rare diseases. *Hastings Cent Rep*. 2012; 42:27-34.
35. Laupacis A. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases: a case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16:e282–4.
36. Mardiguian S., Stefanidou M., Sheppard F., Trends and Key Decision Drivers For Rejecting An Orphan Drug Submission Across Five Different HTA Agencies, *Value in Health*, November 2014 Volume 17, Issue 7
37. Maresova P., Klimova B., Kuca K., Legislation, regulation and policies issues of orphan drugs in developed countries from 2010 to 2016, *Journal of Applied Biomedicine xxx* (2018) xxx–xxx, in press.
38. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ*. 2005;331:1016–9.
39. McCabe C, Stafinski T, Menon D. Is it time to revisit orphan drug policies? *BMJ*. 2010;341:c4777.
40. McCormick J. Berescu D. and Tadros N., Common drug review recommendations for orphan drugs in Canada: basis of recommendations and comparison with similar reviews in Quebec, Australia, Scotland and New Zealand. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:27
41. Medic C. et al. (2017), Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe; *Journal Of Market Access & Health Policy*, 2017 VOL. 5 2017, 1299665
42. Menon D, Stafinski T, Dunn A, Short H. Involving Patients in Reducing Decision Uncertainties Around Orphan and Ultra-Orphan Drugs: A Rare Opportunity?. *Patient* 2015; 8: 29-39.
43. Menon D., Stafinski T., Dunn A., Short H., Involving Patients in Reducing Decision Uncertainties Around Orphan and Ultra-Orphan Drugs: A Rare Opportunity? *Patient* (2015) 8:29–39
44. Mentzakis E, Stefanowska P, Hurley J. A discrete choice experiment investigating preferences for funding drugs used to treat orphan diseases: an exploratory study. *Health Econ Policy Law*. 2011;6:405–33.
45. Michel M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12:23–9.
46. Moberly T. Rationing and access to orphan drugs. *Pharm J*. 2005;275:569–70.

47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
48. Mycka J., Dellamano R., Lobb W. et al., Orphan Drugs Assessment in Germany: A Comparison with Other International HTA Agencies, Volume 18, Issue 7, November 2015: A550-A551
49. Nakayama H., Tsukamoto K., Unique characteristics of regulatory approval and pivotal studies
50. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, Morel T, Simoens S, Kaló Z, Gatermann R, Redekop W. (2018); Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group; *Value Health*. 2018 May;21(5):493-500. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.004. Epub 2018 Apr 11
51. NICE and NHS England consultation on changes to the arrangements for evaluating and funding drugs and other health technologies assessed through NICE's technology appraisal and highly specialized technologies programs. 2017. <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/board-paper-TA-HST-consultation-mar-17-HST-only.pdf> (accesso del 4.9.2018). of orphan anticancer drugs in Japan, *Investigational New Drugs* <https://doi.org/10.1007/s10637-018-0603-z>
52. Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. *Value Health* 2018; 21 (5): 547-552.
53. Owen A, Spinks J, Meehan A, Robb T, Hardy M, Kwasha D, et al. A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry. *J Med Econ*. 2008;11:235–43.
54. Owen A, Spinks J, Meehan A, Robb T, Hardy M, Kwasha D, et al. A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry. *J Med Econ*. 2008;11:235–43
55. Paulden, M., Stafinski T., Menon D., McCabe C., Value-Based reimbursement decisions for Orphan drugs: a scoping review and decision framework, *PharmacoEconomics* (2015) 33:255–269
56. Pinxten W, Denier Y, Doooms M, Cassiman J, Dierickx K. A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation. *J Med Ethics*. 2012;38:148–53.
57. Prevot J, Watters D. HTA's and access to rare diseases therapies: the view from the PID community. *Pharm Policy Law*. 2011;11:177–81.
58. Refolo P, Sacchini D, Spagnolo AG. Nuove prospettive epistemologiche nell'Health Technology Assessment: il Progetto "INTEGRATE-HTA" per la valutazione di tecnologie complesse. *GIHTAD*. 2018: 11: 2.
59. Refolo P. *Health Technology Assessment e valutazione etica*. Roma: Società Editrice Universo; 2015.

60. Regulation (EC) No. 141/2000 of the European parliament and of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities 2000;L18:1–5
61. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, M.Khan Z et al., Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group, Value in Health 18 (2015): 906 – 914
62. Sacchini D, Refolo P. L'Health Technology Assessment (HTA) e i suoi aspetti etici. Medicina e Morale 2007; 1: 101-139.
63. Sandman L, Gustavsson E. The (Ir)relevance of Group Size in Health Care Priority Setting: A Reply to Juth. Health Care Anal. 2017; 25 (1): 21-33.
64. Shei C., Milanova T., Hutchings A., Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2020-2020. Orphanet J rare disease, 2011; 6: 62
65. Siddiqui M, Rajkumar SV. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. Mayo Clin Proc. 2012;87:935–43.
66. Stafinski T, Menon D, McCabe C, Philippon DJ. To fund or not to fund: development of a decision-making framework for the coverage of new health technologies. Pharmacoeconomics. 2011;29:771–80.
67. Sullivan SD. The promise of specialty pharmaceuticals: are they worth the price? J Manag Care Pharm. 2008;14:S3–6.
68. Torrent-Farnell J, Comellas M, Poveda JL, Abaitua I, Gutiérrez-Solana LG, Pérez-López J, Cruz J, Urcelay J, Lizán L. The view of experts on initiatives to be undertaken to promote equity in the access to orphan drugs and specialised care for rare diseases in Spain: A Delphi consensus. Health Policy. 2018 Mar 15.
69. Wild C, Hintringer K, Nachtnebel A. Orphan drugs in oncology. Pharm Policy Law. 2011;13:223–32.
70. Winkvist E, Bell CM, Clarke JT, Evans G, Martin J, Sabharwal M, Gadhok A, Stevenson H, Coyle D. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. Value Health. 2012; 15 (6): 982-986.
71. Winkvist E, Bell CM, Clarke JTR, Evans G, Martin J, Sabharwal M, et al. An evaluation framework for funding drugs for rare diseases. Value Health. 2012;15:982–6.
72. Young A., Menon D., Street J., Al-Hertani W. and Stafinski T. Exploring patient and family involvement in the lifecycle of an orphan drug: a scoping review, Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:188 DOI 10.1186/s13023-017-0738-6
73. Zelei, T., Molnar, M.J., Szegedi, M., Kalo, Z., 2016. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. Orphanet J. Rare Dis. 11, 72. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0455-6



Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

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

C.R.E.A. Sanità - Consorzio Ricerca Economica Applicata in Sanità
www.creasanita.it
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
direttore@ossevatoriomalattierare.it



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT