

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Farmaceutiche

TESI DI LAUREA

*Robustezza Metodologica e Centralità del Paziente negli Studi
Clinici Registrativi: un'analisi comparativa tra Malattie Rare e Non
Rare*

Relatore Candidato

Candidato

Prof. Claudio Jommi

Giulia Amorese

Correlatori

Dott.ssa Chiara Lucchetti

Dott. Marzia Bonfanti

Dott. Andrea Vitagliano

Anno Accademico 2024-2025

Sessione straordinaria

INDICE

ACRONIMI	5
0. INTRODUZIONE	7
1. BACKGROUND	8
1.1 Le malattie rare: sfide di sviluppo clinico e accesso al mercato	8
1.2 L'evoluzione del disegno degli studi clinici	17
1.2.1 Disegno degli studi clinici per i farmaci per malattie rare: limiti e tendenze	18
1.2.2 Il ruolo dei <i>Patient-Reported Outcome Measures</i> (PROMs)	21
1.3 Il progetto ExploRare: obiettivi, concept ed edizioni	24
1.4 Gap di conoscenza e formulazione della domanda di ricerca	28
2. SCOPO DEL LAVORO	30
3. MATERIALI E METODI	32
3.1 Struttura del database	32
3.1.1 Fonti dei dati	33
3.1.2 Criteri di inclusione ed esclusione dei farmaci e degli studi	34
3.2 Analisi dei dati	35
4. RISULTATI	37
4.1 Caratteristiche generali del campione (farmaci e studi inclusi)	37
4.2 Disegno degli studi clinici	39
4.3 Presenza e caratteristiche dei PROMs	42
4.4 Richiesta e ottenimento dell'innovatività	45
4.5 Sintesi dei principali risultati	45
5. DISCUSSIONE	46
5.1 Sintesi dei dati ottenuti	46
5.2 Confronto con i risultati del progetto ExploRare 3 (WS1)	48
5.3 Criticità e limiti dello studio	53

5.4 Considerazioni sull'uso dei PROMs nella valutazione dell'innovatività	55
6. CONCLUSIONE	59
6.1 Implicazioni di policy	59
6.2 Prospettive future.....	59
7. BIBLIOGRAFIA.....	61
APPENDICE	68

ACRONIMI

AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BSC	Best Supportive Care
CAGR	Compound Annual Growth Rate (Tasso di Crescita Annuale Composto)
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CSE	Commissione Scientifica ed Economica
EMA	European Medicines Agency (Agenzia Europea per i Medicinali)
EORTC QLQ-BR45	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 45
EPAR	European Public Assessment Report
EU	European Union (Unione Europea)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
FMR	Farmaci per Malattie Rare
FnMR	Farmaci per malattie Non Rare
GU	Gazzetta Ufficiale
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HRQoL	Health-Related Quality of Life (Qualità della Vita Correlata alla Salute)
HTA	Health Technology Assessment (Valutazione delle Tecnologie Sanitarie)
ICD-11	International Classification of Diseases, 11th Revision
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
JCA	Joint Clinical Assessment (Valutazione Clinica Congiunta)

MCID	Minimal Clinically Important Diff. (Diff. Minima Clinicamente Importante)
MEA	Managed Entry Agreement
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare
MR	Malattie Rare
NME	New Molecular Entity (Nuova Entità Molecolare)
ODA	Orphan Drug Act
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OS	Overall Survival (Sopravvivenza Globale)
P&R	Prezzo e Rimborso
PRO	Patient-Reported Outcome
PROM	Patient-Reported Outcome Measure
RCT	Randomized Controlled Trial (Studio Clinico Randomizzato Controllato)
R&S	Ricerca e Sviluppo
RWD	Real-World Data (Dati del Mondo Reale)
SF-36	Short Form-36
SRM	Standardized Response Mean
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

0. INTRODUZIONE

I farmaci per malattie rare (FMR) evidenziano criticità metodologiche nel disegno degli studi sperimentali; gli esiti riportati direttamente dai pazienti, in particolare quelli ottenuti tramite scale malattia-specifiche, risultano ancora limitati e poco standardizzati nelle valutazioni regolatorie e di *Health Technology Assessment* (HTA). I tempi di negoziazione del prezzo e rimborso (P&R) non si discostano significativamente da quelli dei farmaci per malattie non rare (FnMR).

Il progetto ExploRare ha indagato questi aspetti, documentando, con riferimento al disegno degli studi clinici, un irrobustimento generale delle evidenze per i FMR; emergono tuttavia elementi di criticità nel confronto tra i farmaci già entrati sul mercato e quelli in ingresso, tra cui una riduzione nel ricorso al disegno RCT e nell'uso di comparatori attivi.

Il presente lavoro si propone di rafforzare tali evidenze colmando un *gap* informativo finora non esplorato: rilevare gli stessi dati, quali disegno degli studi clinici, ruolo dei PROMs nelle valutazioni regolatorie e di HTA, e tempi di negoziazione del P&R, per i FnMR approvati nel medesimo arco temporale, e confrontarli con le evidenze disponibili per i FMR.

Solo attraverso questo confronto è possibile stabilire se le criticità metodologiche osservate per i FMR rappresentino una specificità del settore delle MR o riflettano tendenze più ampie nel panorama regolatorio.

1. BACKGROUND

I FMR rappresentano oggi un pilastro strategico e un'area di sviluppo altamente dinamica per l'industria farmaceutica globale (1), con proiezioni che indicano oltre 1.000 terapie in *pipeline* entro il 2027 (2) e un mercato globale in forte espansione, con proiezioni che ne stimano il valore tra i 345 e i 400 miliardi di dollari entro fine decennio (3). Tale dinamismo è riscontrabile anche nel panorama europeo (1). Tuttavia, il disegno degli studi clinici e la robustezza dei dati ottenuti costituiscono elementi critici nei processi di valutazione degli organismi di HTA e dei *payer* nazionali (4). Diventa pertanto fondamentale, in ambito regolatorio e di accesso al mercato, approfondire le caratteristiche metodologiche degli studi clinici condotti per FMR. La generazione delle evidenze, intesa come il processo sistematico di raccolta, analisi e interpretazione di dati finalizzato a dimostrare l'efficacia, la sicurezza e il valore di un farmaco, rappresenta in questo contesto un elemento strategico centrale. Identificare e comprendere le differenze strutturali nella concezione dei trial consente infatti di supportare tali strategie in modo mirato, contribuendo a ridurre l'incertezza decisionale di valutatori e dei *payer* (5).

1.1 Le malattie rare: sfide di sviluppo clinico e accesso al mercato

Definizione di Malattia Rara e Farmaco Orfano

Le malattie rare (MR) rappresentano una sfida epidemiologica unica: sebbene ogni singola patologia di questo insieme colpisca una percentuale ridotta della popolazione (6), la loro diffusione complessiva ha una rilevanza clinica e sociale importante (7). Si tratta di patologie con prevalenza variabile: alcune tipologie di MR colpiscono pochi individui, altre invece contano una numerosità molto maggiore, fino a 245.000 pazienti (8). La definizione di MR non è univoca a livello mondiale. In America, la *Food and Drug Administration* (FDA) definisce come "rara" qualsiasi patologia che colpisca meno di 200.000 abitanti (6 su 10.000 statunitensi) (9). In Giappone, secondo il *Ministry of Health, Labour and Welfare* (MHLW), la soglia è fissata a meno di 50.000 pazienti (circa 4 casi su 10.000 abitanti della popolazione giapponese) (10). L'Unione Europea (UE) ha adottato un approccio che combina criteri quantitativi e qualitativi, formalizzati inizialmente dalla Decisione n. 1295/1999/CE, che ha definito il perimetro d'azione, e successivamente ribaditi dal Regolamento (CE) n. 141/2000, pilastro normativo sui medicinali orfani (11). Una patologia è classificata come rara se presenta una

prevalenza inferiore a 5 casi su 10.000 abitanti nell'UE (8) e grave, ovvero potenzialmente letale o cronicamente debilitante (8).

Secondo le stime dell'OMS (ICD-11¹, 2025) e del *World Economic Forum*, attualmente nel mondo tra i 350 e i 475 milioni di persone (7) convivono con una delle circa 8.000 MR identificate (12). Ciò si traduce in una prevalenza globale stimata tra il 4,4% e il 5,9% (13). In Europa, tale valore oscilla tra il 6% e l'8% (27-36 milioni di persone) (14), con circa 500.000 nuove diagnosi annue (12). In Italia, si stima che i soggetti affetti da MR siano tra 2 e 3,5 milioni (15).

I farmaci orfani (*Orphan Medicinal Products*, OMP) sono medicinali destinati alla diagnosi, prevenzione o trattamento di condizioni mediche gravi o potenzialmente letali. Il termine "orfano" richiama il fatto che, a causa del numero estremamente ridotto di pazienti target, i costi di sviluppo di questi farmaci non sarebbero economicamente sostenibili per le aziende farmaceutiche senza un intervento esterno. La correlazione con le MR è diretta: i farmaci orfani sono quindi i medicinali sviluppati specificamente per rispondere ai bisogni terapeutici dei pazienti affetti da MR (16). Per ottenere la designazione di farmaco orfano nell'Unione Europea, un medicinale deve soddisfare i seguenti criteri: deve essere indicato per una patologia che mette in pericolo la vita o che sia debilitante in modo cronico; deve essere indicato per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza non superiore a 5 soggetti ogni 10.000 individui, calcolata a livello dell'Unione Europea; infine, non devono essere disponibili trattamenti validi o, qualora siano già disponibili, il nuovo medicinale deve rappresentare un beneficio clinico significativo (15).

Eziologia e caratteristiche cliniche

Le MR costituiscono un insieme estremamente eterogeneo di patologie, distinte per cause scatenanti, sintomatologia e apparati coinvolti (3).

L'origine delle MR è prevalentemente genetica (80%), con una forte predominanza di alterazioni monogeniche tra i fattori eziologici. Il restante 20% deriva da cause acquisite, tra cui fattori ambientali, infezioni o reazioni autoimmuni (3).

¹ ICD-11: International Classification of Diseases, 11th Revision

Per quanto riguarda l'esordio, il 70% delle MR insorge durante l'infanzia (8). L'impatto in età pediatrica è particolarmente grave: le MR sono responsabili del 35% di tutti i decessi registrati nel primo anno di vita e il 30% dei bambini affetti non raggiunge il quinto anno di età (17).

Delle MR identificate, solo un esiguo 5%, corrispondente a circa 300-400 patologie, dispone di almeno un trattamento approvato da EMA (*European Medicines Agency*) o FDA. Questo significa che il restante 95% non ha ancora una terapia specifica, ovvero un trattamento capace di agire sulla causa della malattia (18).

L'impatto concreto su chi vive con queste condizioni è enorme. Secondo i dati più recenti disponibili (2025), il 70-80% della popolazione affetta da MR non ha accesso a una terapia specifica: queste persone sono costrette a ricorrere a farmaci utilizzati *off-label* o a trattamenti puramente sintomatici, che non affrontano la radice del problema. In Europa, si stimano circa 25 milioni di pazienti che hanno ricevuto una diagnosi ma si trovano senza un farmaco dedicato. A rendere il quadro ancora più difficile, circa un quarto delle malattie rare rimane "orfano" anche sotto il profilo diagnostico, lasciando molti pazienti in una condizione di incertezza che precede persino la possibilità di cercare una cura (18).

Percorso di diagnosi e terapie

Il panorama delle MR è caratterizzato da sfide strutturali che colpiscono ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico del paziente. Tali criticità emergono con la difficoltà di ottenere una diagnosi in tempi brevi: la rarità e la variabilità dei sintomi complicano il lavoro dei clinici, richiedendo spesso la collaborazione tra più specialisti e centri specializzati (13). Negli Stati Uniti, ad esempio, sono necessarie in media 17 interazioni con il sistema sanitario prima che venga classificata correttamente la condizione in esame (13).

Tuttavia, quando il riconoscimento della patologia è precoce e l'accesso ai trattamenti è tempestivo, la prognosi può mutare significativamente. In diversi casi, un intervento appropriato permette ai pazienti di stabilizzare la patologia e, per alcune specifiche condizioni, di condurre un'esistenza quotidiana normale, riducendo la necessità di interventi medici intensivi (19).

Sebbene per alcune MR sia oggi disponibile un trattamento, il carico assistenziale complessivo rimane elevato. Nonostante il declino dell'autonomia funzionale rappresenti l'aspetto centrale della malattia, le sue conseguenze si ripercuotono sulla stabilità economica, psicologica e relazionale dei *caregiver* (20). In questo scenario, la condizione clinica si trasforma in una sfida

per l'intero nucleo familiare, richiedendo un supporto medico e psicosociale che va ben oltre la sola gestione farmacologica (20).

Le barriere evidenziate in letteratura

Le criticità che caratterizzano il panorama delle MR possono essere analizzate secondo una duplice prospettiva: quella del paziente, legata all'accessibilità e alla qualità della vita, e quella dei *payer*, focalizzata sulla sostenibilità e sulla gestione dei dati.

Uno dei principali scogli per il paziente è la barriera geografica, poiché le competenze sono concentrate in pochi centri specializzati, costringendo le famiglie a lunghi trasferimenti (3). A ciò si aggiunge una barriera organizzativa, che si manifesta nella difficoltà di coordinare le informazioni tra i vari specialisti e può portare a una frammentazione del percorso di cura (13). I *payer* invece si interfacciano con la barriera della sostenibilità dei sistemi sanitari (3). Le carenze informative e logistiche si riflettono direttamente sulla gestione economica di questi farmaci: la mancanza di dati epidemiologici robusti complica la stima del numero di pazienti trattabili, rendendo più incerta la negoziazione del prezzo e più difficile la programmazione della spesa rispetto ai FnMR. Per quanto le evidenze di letteratura mostrino come i costi di ricerca e sviluppo (R&S) dei farmaci per MR siano inferiori rispetto agli altri farmaci (21), il recupero di tali costi è reso più complesso dal numero esiguo di pazienti, traducendosi in prezzi per unità di farmaco significativamente più elevati. Tale fragilità informativa non riguarda solo i dati economici, ma investe più in generale la disponibilità di evidenze cliniche solide: la frequente assenza di studi sulla storia naturale² della malattia, unita alla dispersione geografica dei pazienti e all'eterogeneità clinica, rende difficile definire endpoint validati, con ricadute dirette sia sui processi regolatori che sulle negoziazioni di rimborso. Ciò compromette l'equità di accesso e crea una barriera temporale, dovuta ai lunghi tempi di attesa per l'inserimento dei farmaci nei prontuari nazionali e regionali, con il rischio di generare disparità a seconda delle risorse e delle procedure amministrative locali (13). Le implicazioni metodologiche di queste criticità per la conduzione degli studi clinici sono approfondite nel paragrafo dedicato alla ricerca e agli studi clinici.

² Per storia naturale di una patologia si intende l'evoluzione di una condizione patologica nel tempo in un individuo, in assenza di qualsiasi intervento terapeutico o preventivo (22)

Il panorama terapeutico

Come già evidenziato, solo il 5% delle MR identificate dispone di almeno una terapia approvata (23): l'analisi delle approvazioni della FDA nel 2024 evidenzia come la disponibilità di nuovi farmaci non sia distribuita uniformemente, riflettendo una forte polarizzazione della ricerca verso specifiche aree cliniche (24). Il campione di riferimento del 2024 comprende 50 nuove terapie per MR approvate dal *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER), di cui 26 (52%) hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano. Analizzando questo campione, emerge che l'area oncologica si conferma la più presidiata, rappresentando il 30% delle nuove approvazioni (15 farmaci). Seguono con una quota significativa la dermatologia e l'ematologia non maligna³ ciascuna con il 12% (6 farmaci per area), e la cardiologia, che ha registrato una crescita rilevante raggiungendo il 10% del campione (5 farmaci) (24).

Ricerca e studi clinici

Osservando invece i trend delle *pipeline* a livello globale, la dominanza dell'oncologia è ancora più marcata, arrivando a coprire il 43% dei farmaci in sviluppo. Le malattie neurologiche rappresentano il 12% della *pipeline*, seguite dalle malattie respiratorie (8%), metaboliche (7%) e immunologiche (6%) (25). Questa distribuzione trova conferma anche in uno studio dei farmaci in lancio nel contesto italiano (2024-2026): l'area emato-oncologica rappresenta oltre il 54% dei prodotti in fase avanzata, dove l'ematologia rappresenta il 20,8%, l'onco-ematologia il 17,5% e l'oncologia clinica il 16,2%. L'area emato-oncologica è seguita dalle patologie del metabolismo (14,9%), autoimmuni (14,3%), neurologia (5,2%) e sistema endocrino (4,5%) (4). Lo sviluppo terapeutico deve misurarsi con le complessità intrinseche della ricerca in tale settore. Le peculiarità delle MR impongono l'adozione di criteri differenti di ricerca sperimentale e di conduzione di studi clinici rispetto a condizioni non rare.

La rarità della condizione rende difficile reclutare un elevato numero di pazienti nei trial clinici, con conseguenti problematiche di valutazione degli effetti sotto il profilo statistico. Inoltre, molti pazienti ricevono diagnosi errate o tardive, rendendo ancora più complessa la loro identificazione per la ricerca e, anche tra i pazienti identificati, i sintomi e il decorso della malattia possono variare molto, complicando ulteriormente l'analisi dei dati (13).

Le peculiarità epidemiologiche e cliniche delle MR rendono spesso impraticabile l'adozione di disegni di studio tradizionali con sufficiente potenza statistica. Tali vincoli impongono il ricorso

³ Ematologia non maligna: patologie del sangue e degli organi emopoietici di natura non neoplastica, includendo difetti congeniti o acquisiti di globuli rossi, bianchi, piastrine e dei meccanismi della coagulazione (26).

ad approcci metodologici alternativi, che si traducono frequentemente nell'utilizzo di disegni a braccio singolo (*single-arm*) o, negli studi randomizzati, nel confronto con placebo a causa della frequente assenza di standard di cura consolidati. A queste limitazioni strutturali si aggiunge la necessità, nella maggior parte dei casi, di utilizzare endpoint surrogati per poter misurare l'efficacia del trattamento in tempi eticamente compatibili con i bisogni dei pazienti (4). La scarsità di dati robusti complica inoltre i processi di HTA, con ricadute dirette sulle negoziazioni di rimborso approfondite nel paragrafo dedicato al percorso di accesso (13).

Quadro normativo, incentivi e accesso al mercato

L'attuale sistema regolatorio per le MR trae origine dall'*Orphan Drug Act* (ODA), promulgato negli Stati Uniti nel 1983, e nasce per rendere economicamente sostenibile la ricerca nell'ambito dei farmaci orfani, settore che in precedenza rivestiva un ruolo marginale (25). Il modello americano ha costituito il precedente normativo per il Regolamento Europeo (CE) 141/2000, che ne ha adattato i principi fondamentali al contesto europeo (27). Il regolamento ha istituito una procedura centralizzata per la designazione dei prodotti medicinali orfani offrendo, allo stesso tempo, incentivi normativi ed economici per R&S di tali farmaci (28).

La qualifica di farmaco orfano, il cui quadro giuridico è stato delineato nel paragrafo precedente, serve a incentivare la ricerca in aree terapeutiche altrimenti economicamente non sostenibili. La designazione viene concessa quando il medicinale soddisfa i tre criteri già illustrati nel paragrafo "Definizione di Malattia Rara e Farmaco Orfano", relativi alla gravità della patologia, alla sua rarità e all'assenza di alternative terapeutiche valide o alla dimostrazione di un beneficio clinico significativo rispetto ad esse. Come evidenziato da un'analisi della *pipeline* italiana, non tutti i farmaci destinati a queste patologie godono di tale riconoscimento: sui 154 farmaci della *pipeline* italiana analizzati, il 77% (119 farmaci) possiede formalmente la designazione orfana, mentre il restante 23% ne è privo, configurando la categoria dei farmaci non orfani per MR (4).

Sotto un profilo strettamente epidemiologico, lo studio opera un'ulteriore distinzione basata sulla prevalenza della patologia: la quasi totalità dei farmaci analizzati, pari a circa il 92% (141 farmaci), è riferibile a target rari, mentre una quota minoritaria dell'8% (13 farmaci) è indirizzata specificamente a malattie definite "ultra-rare", ovvero caratterizzate da una prevalenza non superiore a 2 casi su 100.000 persone (4).

Il riconoscimento dello status di farmaco orfano abilita l'azienda a beneficiare di un sistema di incentivi articolato in due fasi. Durante la fase di R&S, sono previste agevolazioni economiche

(riduzione o esenzione dalle tariffe EMA), accesso a fondi europei dedicati e supporto scientifico (con accesso prioritario alla *protocol assistance* fornita dall'EMA per ottimizzare il disegno dei *trial* clinici e soddisfare i requisiti regolatori). Nella successiva fase post-commercializzazione, l'incentivo principale è rappresentato dall'esclusività di mercato, concessa al momento dell'autorizzazione e fissata a 10 anni nell'Unione Europea e a 7 anni negli Stati Uniti (29). Con la revisione della legislazione europea del 2025, tale parametro è stato parzialmente aggiornato: i medicinali orfani destinati a una malattia, per la quale non esiste un trattamento disponibile e che rispondono ad alti bisogni medici insoddisfatti, godrebbero di un massimo di undici anni di esclusività di mercato (30). Senza queste misure, il rapporto tra investimenti e ritorni economici potrebbe diventare complesso, condizionando l'interesse delle imprese nell'investimento in tali farmaci (28, 31).

La designazione di farmaco orfano viene conferita dall'EMA (attraverso il Committee for *Orphan Medicinal Products*, COMP) in una fase precoce dello sviluppo del medicinale, ben prima della sua commercializzazione. Successivamente, al termine degli studi clinici, avviene l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), fase in cui l'EMA conferma la sicurezza e l'efficacia del farmaco e ne ribadisce lo status di orfano per concedere l'esclusività di mercato. I farmaci orfani vengono autorizzati a livello europeo tramite una procedura centralizzata (31). Dalla sua promulgazione, la legislazione europea sui farmaci orfani ha determinato un incremento significativo nel numero di designazioni (28). Partendo dalle prime 1.329 designazioni dei primi 15 anni (31), ad oggi se ne contano oltre 3.170 (32). Il quadro normativo è tuttora in evoluzione. Con l'articolo 7 del Regolamento (UE) 2021/2282, a partire dal 13 gennaio 2028 i farmaci orfani verranno valutati con valutazioni cliniche congiunte (*Joint Clinical Assessment*, JCA), uniformando le valutazioni tecniche delle evidenze cliniche. La decisione finale sul valore terapeutico aggiunto e sul rimborso rimarrà tuttavia in capo alle agenzie nazionali di HTA e ai *payer* di ciascuno Stato membro (33).

Evoluzione del mercato e della pipeline

Sebbene, come già osservato nella sezione dedicata alle barriere di accesso, i costi complessivi di R&S siano inferiori rispetto ai FnMR, il costo per singolo paziente rimane significativamente più elevato a causa dell'ammortizzazione su popolazioni ristrette (28, 31). Questa dinamica strutturale non ha tuttavia frenato la crescita del settore. Il mercato globale dei FMR, valutato circa 200 miliardi di dollari nel 2020, è proiettato a raggiungere circa 400 miliardi entro il 2030 (34). Lo stesso studio riporta un tasso di crescita annuale composto (*Compound Annual Growth*

Rate, CAGR) del 12% per lo stesso periodo, dato che risulta tuttavia superiore al tasso di crescita matematicamente atteso per un raddoppio in dieci anni (pari a circa il 7,2%): tale discrepanza è presumibilmente attribuibile a differenze nel perimetro di analisi o nella metodologia di calcolo adottata dal report di mercato citato. In ogni caso, entrambe le stime convergono nell'indicare una crescita significativamente superiore a quella del mercato farmaceutico tradizionale, il cui CAGR globale si attesta intorno al 6,2% (35). Ciò evidenzia come le terapie per MR rappresentino uno dei settori più dinamici e trainanti per l'industria farmaceutica, arrivando a pesare per circa il 20% sul valore totale delle vendite di farmaci soggetti a prescrizione entro il 2026 (34)

I dati relativi alla *pipeline* e alle autorizzazioni concesse dalle autorità regolatorie offrono una misura concreta dell'evoluzione del settore. Il percorso dalla designazione orfana all'AIC è caratterizzato da una progressiva selezione, in cui il numero di farmaci si riduce significativamente ad ogni fase dello sviluppo. Ad oggi l'EMA ha concesso oltre 3.170 designazioni orfane (32): di queste, una parte significativa è ancora in fase di sviluppo clinico attivo, con proiezioni che, alla data della loro elaborazione, indicavano oltre 1.000 terapie in *pipeline* entro il 2027 (2), mentre solo una minoranza ha completato l'intero iter regolatorio. I farmaci effettivamente autorizzati dall'EMA sono infatti più di 275 (32), cui si aggiungono gli oltre 600 approvati dalla FDA (34). Questo dato riflette un tasso di conversione stimato intorno al 15%: ovvero, solo circa un farmaco su sette che ottiene la designazione orfana riesce a superare tutte le fasi cliniche e giungere all'approvazione finale (34). La distanza tra i 3.170 designati e i 275 autorizzati non rappresenta quindi un fallimento del sistema, ma la selezione di un percorso di sviluppo clinico particolarmente complesso, in cui la maggior parte delle molecole è ancora in fase di sperimentazione o non ha completato l'iter.

Percorso d'accesso in Italia

Una volta ottenuta l'autorizzazione europea, l'azienda farmaceutica avvia l'iter di richiesta del prezzo e rimborso (P&R) in Italia con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Grazie alla "Legge Balduzzi" (D.L. 158/2012), le aziende possono presentare la domanda di P&R non appena ricevono il parere positivo del CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) dell'EMA, senza attendere la decisione finale della Commissione Europea. L'Italia ha colto la necessità di una gestione tempestiva, istituendo l'accesso ai farmaci orfani, disciplinato sempre dal D.L. 158/2012 (convertito in Legge 189/2012), che introduce la cosiddetta 'procedura dei 100 giorni' (36). Tale meccanismo riduce la fase negoziale di P&R rispetto ai tempi previsti di

180 giorni a 100 giorni (36), garantendo, almeno formalmente, una disponibilità accelerata delle terapie, in alcuni casi salvavita (31).

La fase cruciale del processo negoziale è gestita dalla CSE, che valuta il valore terapeutico aggiunto e definisce il prezzo di rimborso. Tale procedura prevede due fasi principali: il posizionamento automatico e provvisorio in Classe C Non Negoziata (CNN) entro 60 giorni, fase che non si applica in caso di attivazione della procedura dei 100 giorni, e la successiva negoziazione del prezzo (28). Se non si raggiunge un accordo, il farmaco non viene rimborsato, con classificazione in Classe C (28). Le aziende farmaceutiche hanno la possibilità di richiedere ad AIFA il riconoscimento dello status di innovatività, un percorso introdotto dalla Determina 1535/2017. Nel corso degli anni, tuttavia, le modalità operative e la metodologia di valutazione hanno subito una significativa evoluzione. La Determina AIFA n. 320/2022 ha aggiornato il quadro di riferimento introducendo una maggiore flessibilità nella valutazione delle evidenze cliniche (37). Con la Determina Pres. 966/2025, che sostituisce integralmente la Determina 1535/2017, il *framework* valutativo è stato ulteriormente ridefinito. Il riconoscimento dell'innovatività terapeutica si basa sulla valutazione di tre criteri: bisogno terapeutico, vantaggio terapeutico aggiunto e qualità delle prove, ciascuno graduato su cinque livelli. L'innovatività è riconosciuta quando tutti e tre i criteri raggiungono almeno il livello 'Moderato'. Tuttavia, per i farmaci con indicazione per MR e ultra-rare, è prevista un'eccezione esplicita: l'innovatività terapeutica può essere riconosciuta anche in presenza di una qualità delle prove classificata come 'Bassa', in considerazione della oggettiva difficoltà di disegnare studi comparativi con adeguato reclutamento per queste patologie (38)

Il riconoscimento dell'innovatività produce effetti concreti e rilevanti per le aziende e, soprattutto, per i pazienti: consente l'accesso ai fondi nazionali dedicati e garantisce l'inserimento immediato del farmaco nei prontuari terapeutici regionali, riducendo i tempi e le disomogeneità che spesso caratterizzano la fase di accesso alle terapie a livello locale (39).

Un farmaco è definito innovativo da AIFA se risponde a un bisogno terapeutico urgente, offre un valore aggiunto chiaro e si basa su prove robuste (39). In questo contesto, la qualità delle prove rappresenta l'elemento critico per i FMR: la fragilità strutturale delle evidenze disponibili, dovuta ai limiti intrinseci della ricerca clinica sulle MR, impone ad AIFA di adottare criteri valutativi più flessibili rispetto a quelli applicati ai FnMR. Per i farmaci orfani è infatti ammessa anche una qualità delle prove inferiore, a condizione che il bisogno terapeutico insoddisfatto sia elevato e che il profilo beneficio-rischio risulti comunque favorevole (40).

In casi specifici, è possibile ricorrere alla Legge 648/96, a condizione che esistano studi di fase II e previo parere della CSE di AIFA. Tale strumento consente il rimborso di farmaci ancora in fase di studio o utilizzati off-label in due circostanze: quando non esistono alternative terapeutiche valide, oppure quando il farmaco presenta un profilo di costo-efficacia favorevole rispetto alle opzioni già disponibili sul mercato (41).

Il contesto economico in cui si inseriscono i farmaci orfani è regolato dai tetti della spesa farmaceutica nazionale (42):

- tetto sulla spesa farmaceutica convenzionata, fissata al 7,00% delle risorse complessive per il SSN (Servizio Sanitario Nazionale) al netto delle somme non rendicontate dalle aziende sanitarie;
- tetto sulla spesa per acquisti diretti, fissata all'8,65% delle risorse di cui sopra.

È in quest'ultimo comparto (acquisti diretti) che si concentra la quasi totalità della spesa per i farmaci orfani, rendendolo il comparto più critico per la sostenibilità del sistema, data la sua cronica tendenza allo sfornamento (sfondamento del tetto) rispetto alla spesa convenzionata, che risulta invece storicamente rispettato (42). Tale limite riflette la necessità di bilanciare l'accesso alle terapie orfane, il cui alto costo varia tra 1.251 e oltre 400.000 euro per paziente l'anno, la stabilità dei bilanci pubblici (28). In questo contesto, gli incentivi normativi hanno aumentato il numero di terapie disponibili, facilitando l'accesso alle cure per i pazienti e riducendo i costi di sviluppo dei farmaci (28). L'efficacia di queste misure è confermata dai recenti dati riportati nel Rapporto OsMed 2024: al 31 dicembre 2024, su 147 farmaci orfani con AIC attiva e commercializzati in Italia, 140 risultavano disponibili per i pazienti, pari al 95% dei farmaci orfani effettivamente presenti sul mercato nazionale (43). Tale valore rappresenta una quota del totale delle oltre 275 autorizzazioni concesse dall'EMA, che include anche medicinali ritirati o non ancora commercializzati in Italia. A fronte di questo elevato livello di copertura terapeutica, garantire la rimborsabilità di questi farmaci ha comportato per il SSN un costo complessivo pari a 2,36 miliardi di euro, pari all'8,3% della spesa farmaceutica pubblica totale.

1.2 L'evoluzione del disegno degli studi clinici

Il quadro delineato mostra come i FMR si basino su evidenze strutturalmente più fragili rispetto ai FnMR: campioni ridotti, endpoint surrogati e dati di qualità della vita disomogenei. Il punto di partenza della presente ricerca è valutare se queste differenze metodologiche siano una specificità dei FMR o riflettano un cambiamento più generale nella sperimentazione clinica.

L'obiettivo è comprendere come tale incertezza influenzi la determinazione del valore terapeutico e l'accesso al mercato.

1.2.1 Disegno degli studi clinici per i farmaci per malattie rare: limiti e tendenze

I disegni degli studi clinici consolidati per patologie ad alta prevalenza risultano di difficile applicazione nel contesto dei FMR (31). A differenza dei trial per patologie comuni, che si basano su ampie popolazioni per dimostrare il beneficio clinico, lo sviluppo di FMR deve affrontare limitazioni intrinseche legate alla scarsa numerosità dei pazienti, imponendo frequentemente scelte metodologiche divergenti rispetto ai FnMR (31).

Disegno degli studi

Per decenni, il pilastro fondamentale della ricerca clinica finalizzata alla valutazione degli interventi terapeutici è stato il *Randomized Controlled Trial* (RCT). Tale disegno sperimentale è considerato lo standard di riferimento per la generazione di evidenze di efficacia, poiché la sua architettura si basa sulla randomizzazione, che garantisce l'imparzialità nell'assegnazione dei pazienti ai diversi gruppi (4). Come sottolineato in un recente studio, sebbene l'RCT rimanga il *gold standard* per minimizzare i *bias* di selezione, la sua applicabilità nelle malattie rare è spesso limitata, costringendo i ricercatori verso disegni alternativi (44).

L'RCT per la valutazione di farmaci destinati a MR può presentare diverse criticità. In primo luogo, la rarità della patologia rende spesso impossibile arruolare un campione numericamente sufficiente a garantire la potenza statistica necessaria. In secondo luogo, il mantenimento del mascheramento (*blindness*) incontra ostacoli pratici legati alla natura stessa delle terapie per MR: la via di somministrazione parenterale dei farmaci biologici, la difficoltà di preparare placebo indistinguibili per terapie altamente specifiche e la ridotta numerosità dei pazienti rendono spesso il doppio cieco logisticamente complesso o eticamente discutibile. I dati confermano questa tendenza: sebbene il 60,6% degli RCT venga condotto in doppio cieco, una quota rilevante (39,4%) resta in aperto (*open-label*), condizione che può introdurre *bias* di performance e di rilevazione, compromettendo l'affidabilità dei risultati (4). In terzo luogo, l'impiego di un braccio di confronto tradizionale risulta spesso eticamente problematico: data la frequente gravità delle MR e la mancanza di cure preesistenti, l'uso del placebo è ampiamente considerato non accettabile. Per sopperire all'assenza di dati comparativi solidi all'interno di studi clinici con dimensioni del campione inevitabilmente ridotte, le agenzie regolatorie e gli enti pagatori si trovano spesso a dover valutare l'efficacia delle nuove terapie affidandosi a

evidenze indirette o dati di *Real World*. A ciò si aggiunge il frequente ricorso a endpoint surrogati, motivato dalla necessità di abbreviare i tempi di osservazione quando gli esiti clinici rilevanti richiederebbero anni per manifestarsi (4). Tuttavia, gli endpoint surrogati potrebbero sovrastimare il beneficio clinico finale: è stato stimato che i trial che li utilizzano come *outcome* primari tendano a sopravvalutare l'effetto del trattamento in media del 40% rispetto ai trial con endpoint clinici diretti, introducendo una fonte strutturale di incertezza nelle valutazioni regolatorie e di HTA (45)

Le analisi più recenti evidenziano come i farmaci orfani in approvazione nel triennio 2024-2026 mostrino un progressivo ritorno al disegno RCT, con l'obiettivo di fornire evidenze di efficacia più robuste per i valutatori di HTA. I disegni di studio a braccio singolo (*single-arm trial*), che rappresentano il 35,7% del totale, rimangono una scelta metodologica necessaria sia per le popolazioni estremamente ristrette, sia nei casi in cui la gravità della patologia rende eticamente non accettabile l'utilizzo di un gruppo di controllo. La maggioranza delle nuove sperimentazioni (64,3%) adotta tuttavia lo schema RCT (4).

Braccio di controllo

Storicamente, molti studi sulle MR si sono affidati al confronto con il placebo o a studi a braccio singolo per superare le difficoltà di arruolamento. Tuttavia, uno studio pubblicato nel 2025 (4) ha evidenziato come per i farmaci in lancio nel 2024-2026, nel 46% degli RCT venga oggi utilizzato un comparatore attivo, ovvero un trattamento o uno standard di cura già esistente. Questa tendenza è particolarmente marcata in ambiti ad alta intensità di ricerca come l'oncoematologia, dove l'uso di un comparatore attivo raggiunge il 94,7% dei casi, e l'oncologia clinica (55,6%) (4). Sebbene il placebo resti presente in circa il 52% del totale, il suo impiego rimane limitato alle situazioni in cui non esistono alternative terapeutiche consolidate che potrebbero fungere da confronto. Il passaggio dai 'trial contro placebo' ai 'trial contro comparatore attivo' riflette l'esigenza di determinare il reale posizionamento del nuovo farmaco rispetto allo standard di cura già disponibile nella pratica clinica corrente. Tali studi, infatti, non adottano necessariamente un disegno di superiorità, ma sono frequentemente strutturati per dimostrare la non-inferiorità o l'equivalenza del trattamento in termini di efficacia. In questi casi, il valore terapeutico aggiunto non emerge dall'endpoint primario, ma può essere argomentato su dimensioni complementari come un miglior profilo di tollerabilità, una via di somministrazione più agevole o una maggiore comodità per il paziente (4).

Fase III

Lo stesso studio evidenzia una netta prevalenza di autorizzazioni in Fase III come base per l'AIC, che caratterizza ormai l'80,5% degli studi registrativi analizzati; questo segna un cambiamento rispetto al passato, quando l'approvazione veniva frequentemente concessa già in Fase II su dati più limitati per rispondere tempestivamente al bisogno clinico insoddisfatto (4).

Endpoint

In merito agli endpoint considerati negli studi clinici, si osserva nella progettazione dei trial registrativi (*pivotal studies*) per farmaci destinati al mercato entro il 2026 una netta prevalenza di endpoint surrogati, che rappresentano la scelta primaria nell'81,8% dei trial analizzati, mentre endpoint clinici tradizionali coprono complessivamente il restante 18,2% dei casi: la sopravvivenza globale (*overall survival*) compare come endpoint primario nel 9,7% dei casi, seguita da endpoint di sicurezza (5,8%) e di riduzione delle ospedalizzazioni (2,6%)(4).

Tali endpoint surrogati, basandosi su biomarcatori o indicatori intermedi, si ipotizza siano in grado di predire il beneficio clinico finale. L'impiego di endpoint surrogati permette di abbreviare i tempi delle sperimentazioni, specialmente quando gli effetti sulla mortalità richiederebbero periodi di osservazione troppo estesi, incompatibili con le necessità di accesso rapido dei pazienti (4).

Tuttavia, la letteratura evidenzia come la validazione di questi indicatori sia complessa e la loro capacità di predire l'effettivo esito clinico potrebbe risultare incerta al momento dell'avvio del *trial*. Secondo uno studio condotto da Cox e colleghi (Cox et al., 2018) sottolinea come l'uso di biomarcatori, spesso solo 'ragionevolmente propensi' a predire il beneficio, sia tradizionalmente considerato l'unica via per ottenere un'approvazione in tempi eticamente compatibili, data la lenta progressione clinica di molte patologie rare (46). A questo si aggiunge l'esito dello studio condotto nel 2024, il quale evidenzia come la validazione completa di un surrogato richieda dati storici che le malattie rare spesso non possiedono, introducendo un'ulteriore di incertezza nel processo decisionale regolatorio (25). Parallelamente, le autorità regolatorie possono concedere approvazioni condizionate quando i dati disponibili provengono da studi di Fase II, quindi preliminari e non ancora confermati da una sperimentazione di Fase III completa, a condizione che il titolare dell'autorizzazione si impegni a fornire dati di conferma attraverso studi *post-marketing* (4).

Oltre agli endpoint clinici e surrogati, i disegni sperimentali più recenti, in particolare i *trial* di Fase III e quelli condotti in oncologia, integrano dati soggettivi che riflettono la qualità della

vita, la percezione dei sintomi e il benessere quotidiano direttamente dal punto di vista del paziente. La misurazione di tali esiti avviene tramite i *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs), ovvero strumenti standardizzati (generici o malattia-specifici) che vengono inclusi come endpoint secondari (4).

1.2.2 Il ruolo dei *Patient-Reported Outcome Measures* (PROMs)

Definizione

I PROMs sono degli strumenti usati per misurare e spiegare gli esiti di una terapia direttamente dal punto di vista del paziente (47), senza l'interpretazione del medico o di altri, su come il farmaco funzioni globalmente o su come i pazienti si sentano in relazione a una patologia e alla sua terapia (48).

Secondo la FDA, i *Patient-Reported Outcome* (PRO) includono ogni informazione sulla salute fornita direttamente dal paziente, senza filtri o interpretazioni da parte di medici o terzi (49). EMA definisce i PRO come risultati valutati dal paziente stesso in base alla propria percezione della malattia e delle cure ricevute (50, 51).

L'assenza di terzi (clinici, familiari o *caregiver*) garantisce che i dati raccolti riflettano esclusivamente la percezione soggettiva del paziente. Ciò assicura che il dato riportato sia una misura diretta del proprio stato di salute e del livello di autonomia funzionale in relazione alla patologia, riducendo il rischio di distorsioni interpretative esterne (50, 51).

Il PRO definisce l'esito clinico basato sull'esperienza soggettiva vissuta dal paziente. Il PROM è lo strumento validato, un questionario strutturato, che consente di misurarlo e renderlo confrontabile all'interno di un *trial* clinico (52). La struttura del PROM prevede una serie di punti "*items*" (domande o affermazioni) con opzioni di risposta predefinite. La loro funzione è di tradurre qualità soggettive non direttamente osservabili come l'ansia, il dolore o il benessere del paziente a livello sociale, in misure quantitative che possono essere elaborate matematicamente ai fini di una valutazione. Le macroaree che spesso vengono investigate sono: Sintomatologia: intensità del dolore, affaticamento (*fatigue*), nausea (52).

Stato funzionale: capacità di svolgere attività quotidiane (camminare, vestirsi, lavorare) (52).

Benessere psicologico: livelli di ansia, depressione o distress legati alla patologia (52).

Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL): la percezione globale del proprio benessere fisico, mentale e sociale in relazione allo stato di salute e alle terapie ricevute, in modo specifico o generico rispetto alla patologia (52).

Tipologie

Esistono due categorie di PROMs:

- PROMs generici: progettati per valutare lo stato di salute o il benessere del paziente in generale, indipendentemente dalla patologia di cui soffre, misurando concetti ampi come la qualità della vita o la funzionalità globale. Un esempio ampiamente utilizzato nei trial è lo *Short Form-36* (SF-36). Il loro vantaggio principale risiede nel confrontare pazienti con patologie diverse ma rischiano di essere influenzati da fattori esterni irrilevanti per lo studio e risultare poco sensibili a cambiamenti clinici specifici, alterando così il punteggio del questionario. Spesso vengono utilizzati nelle valutazioni economiche (47);
- PROMs specifici: mirano a una particolare patologia e servono a individuare i sintomi e le limitazioni funzionali peculiari della patologia stessa. Un esempio è EORTC QLQ-BR45, utilizzato per indagare il tumore alla mammella. A differenza dei questionari generici, i PROMs specifici per patologia possiedono una maggiore sensibilità al cambiamento clinico (*responsiveness*). Essendo calibrati sui sintomi caratteristici della malattia, forniscono misurazioni più mirate e risultano molto più accurati nel rilevare e quantificare i reali benefici apportati dal trattamento (47). Tuttavia, proprio a causa della loro specificità d'applicazione, non permettono un confronto tra patologie diverse, limitandone l'utilità nelle analisi comparative degli investimenti sanitari su scala globale (47).

La scelta del PROMs adeguato permette di avere una fotografia reale della situazione, e nel caso si utilizzi un PROMs non adatto si rischia di incorrere in risultati sfalsati e interpretazioni sbagliate (47). Nella progettazione di un PROM è fondamentale: definire chiaramente la patologia target; verificare la comprensibilità dello strumento per il paziente in termini di lingua e struttura; dimostrarne la validazione psicometrica, ovvero la capacità delle domande di misurare effettivamente ciò che si propongono di rilevare (48).

I PROM non mirano a "sostituire" parametri clinici oggettivi (derivanti, ad esempio, dalla diagnostica per immagini o dai referti biochimici), bensì a integrarli fornendo una prospettiva complementare. Un farmaco che impatta sulla malattia in modo positivo ma che comprometta la qualità della vita del paziente, a causa di una scarsa tollerabilità o di effetti avversi severi, non può essere considerato un successo terapeutico pieno e i PROMs evidenziano proprio questo aspetto (50, 51).

Una recente analisi ha identificato ben 315 diversi PROMs attualmente in uso, tra specifici e generici (53). Tuttavia, l'impiego dei PROMs nelle valutazioni regolatorie risulta ancora poco omogeneo e manca di una regolamentazione con standard uniformi a livello internazionale (50, 51).

Utilizzo nei trial

Analizzando l'evoluzione storica dell'utilizzo dei PROMs come endpoint nei trial clinici, si osserva come tra gli anni '80 e il 2000, le pubblicazioni sul tema abbiano registrato una crescita significativa, segnando il passaggio definitivo dei PROMs da strumenti di nicchia a strumenti valutativi rilevanti della ricerca clinica attuale (53).

Nei trial clinici convenzionali, i PROMs sono generalmente classificati come endpoint secondari o esplorativi, subordinati ai parametri di efficacia clinica oggettiva (es. sopravvivenza). Nel contesto delle MR, il ricorso ai PROMs rappresenta una strategia rilevante: come già accennato nella sezione 1.2.1, vengono inclusi come endpoint secondari nel 59,1% dei trial analizzati, nella quasi totalità di questi casi appaiono a supporto di endpoint primari di tipo surrogato, mai come misura principale di efficacia (4). Date le caratteristiche intrinseche e invalidanti di queste patologie, i PROMs permettono di quantificare l'impatto effettivo del trattamento sulla qualità della vita e sulla sintomatologia, offrendo una misura diretta del beneficio percepito dal paziente (53).

Nell'ambito della stessa coorte, i PROMs sono inclusi in 91 trial su 154 (59,1%). Analizzando tale maggioranza di studi, emerge una netta preferenza per gli strumenti malattia-specifici, presenti nel 49,3% dei casi, rispetto ai questionari generici (25,9%), mentre il restante 24,8% adotta entrambe le tipologie in modo combinato (4). L'inserimento dei PROMs risulta inoltre più comune nei trial di Fase III e maggiormente diffuso negli studi su malattie autoimmuni, metaboliche, ematologiche e oncologiche (4).

Quadro EMA e AIFA

La disomogeneità nell'utilizzo dei PROMs a livello internazionale, già evidenziata in precedenza, trova risposta parziale nel quadro regolatorio europeo in evoluzione. Con il “*Reflection paper on the use of PROs*” del 2005, EMA ha definito le modalità con cui i risultati riferiti dai pazienti debbano essere misurati per essere accettati in una domanda di AIC (50, 51). Entrato parzialmente a regime dal 2025 e progressivamente esteso fino al 2028 per i farmaci orfani, il nuovo Regolamento Europeo sulla Valutazione delle Tecnologie Sanitarie (HTA-R)

introdurrà le JCA a livello UE, armonizzando i requisiti metodologici per i dati sull'efficacia relativa e sulla qualità della vita (54). La validità scientifica dei PROMs non rappresenterà più soltanto un requisito tecnico nazionale, ma diverrà il presupposto necessario per partecipare alle valutazioni cliniche congiunte a livello europeo, fornendo agli Stati Membri una base scientifica comune su cui fondare le proprie decisioni nazionali di rimborso (55).

In Italia, l'integrazione dei PROMs è attualmente oggetto di valutazione specifica nelle procedure di P&R gestite da AIFA. Tali strumenti trovano applicazione nei Registri di Monitoraggio, per fornire evidenze di *Real World* complementari ai *trial* clinici. Sebbene non costituiscano ancora il parametro decisionale primario, il loro impiego è finalizzato a supportare l'analisi del valore terapeutico e dell'innovatività (56).

L'integrazione dei PROMs è divenuta una componente centrale nel processo di valutazione dell'innovatività. Come già illustrato nel capitolo 1.1, tale processo è disciplinato dalla Determina AIFA n. 1535/2017 e aggiornato dalla Determina n. 320/2022 (37). Le linee guida AIFA prevedono che la valutazione per la rimborsabilità includa evidenze sulla qualità della vita riferite dal paziente (PROMs e *Patient-Reported Experience Measures*, PREMs), valutate secondo la metodologia GRADE, a supporto del beneficio clinico complessivo. Tali evidenze, pur non essendo obbligatorie, vengono considerate dalla CSE quando disponibili e validate, e possono contribuire all'accesso al Fondo Farmaci Innovativi, già menzionato nel capitolo 1.1, istituito con la Legge 232/2016 e successivamente unificato tramite il DL 73/2021, che riserva la copertura finanziaria alle terapie che dimostrano un chiaro vantaggio terapeutico rispetto alle alternative disponibili (57). I dati confermano questa tendenza: i farmaci classificati come innovativi mostrano una frequenza d'uso dei PROs nettamente superiore rispetto ai non innovativi (71,7% contro 43,7% dei farmaci autorizzati tra il 2017 e il 2021). Tuttavia, solo il 19,6% delle schede di innovatività AIFA cita esplicitamente tali misure, limitandosi spesso a riferimenti generici senza specificare le metriche validate o gli strumenti adottati (47).

1.3 Il progetto ExploRare: obiettivi, concept ed edizioni

Il presente lavoro di tesi si inquadra all'interno del più ampio progetto di ricerca ExploRare (nello specifico l'edizione 3.0) (58), di cui condivide rigorosamente l'impianto metodologico e gli obiettivi di indagine. La ricerca si pone in diretta continuità con il progetto, fungendo da braccio comparativo. Applicando le medesime logiche di estrazione dati e le stesse metriche di valutazione adottate da ExploRare 3.0 (58), questo studio analizza l'universo dei FnMR

approvati nel medesimo arco temporale (ottobre 2018 - dicembre 2024). In tal modo, la tesi risponde direttamente al bisogno scientifico, evidenziato nelle conclusioni di ExploRare stesso, di disporre di un gruppo di controllo per stabilire se le criticità metodologiche e regolatorie osservate nell'accesso al mercato siano esclusive delle MR o se riflettano tendenze più ampie a livello regolatorio. Al fine di fornire una visione d'insieme sull'evoluzione dell'accesso per le terapie destinate alle MR, si presenta di seguito una tabella di confronto che sintetizza i punti fondamentali delle tre edizioni del progetto ExploRare (1.0, 2.0 e 3.0) (58-60), pubblicate tra il febbraio 2023 e il maggio 2025. L'analisi permette di tracciare l'evoluzione del progetto: nato per presentare lo stato dell'arte dei farmaci per MR e delle tempistiche negoziali in AIFA, ExploRare si è progressivamente orientato verso lo sviluppo di strumenti propri di Horizon Scanning e verso la valutazione dei percorsi regolatori e di accesso a livello nazionale e locale, con l'obiettivo di renderli sempre più predittivi.

I tre report evidenziano la necessità di far evolvere la gestione istituzionale dei farmaci per MR verso un sistema più organizzato. Questo obiettivo richiede, da un lato, l'impiego dei modelli predittivi sviluppati nell'ambito del progetto ExploRare per migliorare la capacità di stimare proattivamente le spese e le tempistiche di lancio delle nuove terapie; dall'altro lato, il superamento delle attuali criticità sistemiche per garantire una maggiore trasparenza dei criteri usati durante le negoziazioni, ad oggi spesso opacizzati dall'uso di meccanismi come il *blended price*.⁴

⁴ *Blended price*: prezzo medio ponderato applicato a farmaci con indicazioni multiple (61)

	ExploRare 1.0	ExploRare 2.0	ExploRare 3.0
Data di pubblicazione	Febbraio 2023	Aprile 2024	Maggio 2025
Obiettivo principale	Analisi critica dei tempi e delle incertezze del percorso di rimborso AIFA	Sviluppo di Horizon Scanning e modello predittivo di spesa. Analisi degli studi clinici.	Approfondimento sui PROM, Blended Price e aggiornamento modello predittivo di spesa regionale
Focus Strategico	Analisi del Processo: Focus sui tempi di accesso e sulla gestione dell'incertezza scientifica/commerciale. Analisi retrospettiva dei database AIFA (2016–2022).	Previsione e Dialogo: Introduzione dell'Horizon Scanning e consultazione degli stakeholder (Survey).	Valore e Prossimità: Focus sulla voce del paziente (PROMs), prezzi rinegoziati (Blended Price) e impatto regionale. Analisi evolutiva studi clinici (2018–2024 e 2025–2027) e impatto negoziale dell'estensione di indicazione.
Campione e Dati	88 farmaci rimborsati (di cui 39 orfani) analizzati in un periodo di 42 mesi.	154 molecole identificate tramite Horizon Scanning (periodo 2024–2026).	416 farmaci rimborsati (analisi storica 2018–2024) e 137 nuovi lanci attesi (2025–2027).
Metodologia Analitica	Analisi statistica dei database AIFA (2016–2022) basata sulla mediana dei tempi.	Modello predittivo della spesa a 3 anni + Survey qualitativa a esperti e stakeholder.	Analisi EPAR (EMA), Schede Innovatività (AIFA) e simulazione di spesa.
Tematiche Tecniche	Incertezza negli studi delle MR; efficacia dei MEA (Managed Entry Agreements).	Definizione di soglie di costo-efficacia specifiche; criteri per la rinegoziazione dei prezzi.	Uso e impatto dei PROMs (Patient Reported Outcomes) sul riconoscimento dell'innovatività; Blended Price.
Risultati Chiave: Tempi	Mediana di accesso: 438 giorni. I farmaci per MR impiegano il 18% in più rispetto ai non rari.	Identificato un "gap informativo" negli studi clinici che rallenta la valutazione del valore.	I farmaci con PROMs negli endpoint hanno una maggiore incidenza di riconoscimento dell'innovatività.
Risultati Chiave: Spesa	Focus sulla variabilità dei prezzi e sull'incertezza economica post-lancio.	Incremento spesa stimato: +217 milioni € in 3 anni (+10%). Risparmi potenziali: -72 mln € (biosimilari).	Il 58% delle indicazioni rare ha richiesto lo status di innovatività (2018–2024). Dei 73 farmaci, il 47% ha ricevuto innovatività piena e il 53% innovatività condizionata. Crescita lanci annuali: +29% tra il 2025 e il 2027 (da 35 a 45).
Proposte Principali	Percorsi di Early Access semplificati; regole chiare e condivise per ridurre i tempi negoziali.	Definizione di un valore soglia ICER più elevato per le MR; maggiore trasparenza nei criteri di rinegoziazione.	Inclusione dei PROMs nella valutazione AIFA; modelli di finanziamento regionali basati sui dati reali.

Tabella 1: Confronto tra i rapporti ExploRare 1.0, 2.0 e 3.0

Il Report 1.0 ha operato inizialmente come una presentazione statica dello scenario regolatorio nazionale, fornendo una diagnosi puntuale delle inefficienze procedurali. È emerso come il sistema italiano presenti tempistiche negoziali più lunghe per i farmaci orfani, a causa delle difficoltà nel gestire l'incertezza del dato clinico, caratteristica tipica delle patologie rare (59).

Con il Report 2.0, il progetto ExploRare ha ampliato il proprio raggio d'azione introducendo una duplice linea di ricerca volta a mitigare l'incertezza nel settore dei farmaci orfani (60). Da un lato, la prospettiva si è spostata verso la predittività dei costi tramite strumenti di Horizon Scanning⁵, offrendo alle Istituzioni un supporto strategico per la pianificazione finanziaria basata sull'impatto economico atteso dei farmaci in *pipeline*. Dall'altro, è stata introdotta una fondamentale direttrice di analisi dedicata alla valutazione critica del disegno degli studi sperimentali. Quest'ultima area di ricerca mira a mappare i potenziali *gap* informativi dei trial regolativi, come il frequente ricorso a studi a braccio singolo o l'uso di endpoint surrogati, per identificare soluzioni operative che garantiscano una valutazione tecnico-scientifica più robusta e una negoziazione del prezzo coerente con il reale valore terapeutico aggiunto (60).

Il Report 3.0 introduce la dimensione del valore percepito attraverso l'integrazione dei PROMs. L'analisi ha evidenziato una differenza: se l'EMA integra dati di qualità della vita nel 95% dei processi autorizzativi, le schede AIFA riportano tali evidenze solo nel 29% dei farmaci per MR autorizzati nello stesso periodo, evidenziando un disallineamento tra valutazione regolatoria europea e negoziazione nazionale (58).

In particolare, il Workstream 1 si focalizza sulla valorizzazione dei PROMs, analizzando l'evoluzione del disegno clinico per i farmaci orfani e l'impatto degli approcci innovativi sulle decisioni regolatorie. L'analisi si basa su due database: uno 'retrospettivo' (2018-2024) e uno 'prospettico' (2025-2027). Per quanto riguarda i trend metodologici, lo studio evidenzia una progressiva riduzione della robustezza dei trial. Si osserva una progressiva riduzione della robustezza dei trial: la quota di RCT scende dal 74% del periodo retrospettivo (2018-2024) al 64% previsto per il triennio futuro (2025-2027), mentre l'uso di comparatori attivi si ridurrà dal 47% al 36% (58). Parallelamente a questa tendenza, i PROMs assumono una rilevanza qualitativa crescente. Sebbene sia prevista una riduzione quantitativa nel loro impiego come endpoint (dal 66% rilevato nel database retrospettivo al 49% del database prospettico), la loro importanza strategica emerge nel deciso incremento d'uso della categoria dei PROMs specifici

⁵ *Horizon Scanning*: processo sistematico di identificazione precoce di tecnologie, farmaci o interventi sanitari emergenti che potrebbero avere un impatto significativo sul sistema salute nel prossimo futuro (62).

(passati dal 18% al 45%) a scapito di quelli generici. Tuttavia, il loro ruolo rimane perlopiù confinato a endpoint secondari o esplorativi (58).

Sotto il profilo regolatorio, l'inclusione dei PROMs risulta positivamente associata al riconoscimento dello status di innovatività (con una probabilità superiore rispetto ai farmaci che ne sono privi), pur non comportando una riduzione significativa dei tempi di negoziazione, dato che questi dipendono da fattori strutturali che vanno oltre la disponibilità di dati sulla qualità della vita. Nel periodo di riferimento, l'uso dei PROMs risulta più frequente nei farmaci senza designazione orfana (61%) rispetto agli orfani (59%); per questi ultimi si prevede un ulteriore calo (47%) negli studi clinici a supporto dei farmaci attesi in lancio nel triennio 2025-2027 (58).

1.4 Gap di conoscenza e formulazione della domanda di ricerca

Il punto di partenza della presente analisi si basa sui risultati emersi dal progetto ExploRare 3.0 (58), i quali confermano un'evoluzione nel disegno degli studi clinici pivotali⁶ per i farmaci destinati alle MR rispetto al passato, evidenziando al contempo una crescente integrazione dei PROMs nel processo valutativo a supporto del valore terapeutico aggiunto.

Tali tendenze potrebbero essere attribuite a molteplici fattori: una risposta adattiva alla limitata numerosità dei pazienti e all'urgenza di colmare un elevato bisogno terapeutico insoddisfatto; specificità cliniche delle aree terapeutiche in valutazione; un mutamento del quadro regolatorio che richieda standard di prova più elevati rispetto al passato. Tuttavia, non è ancora chiaro se i trend metodologici, l'integrazione dei PROMs e la valorizzazione delle loro evidenze siano una prerogativa esclusiva dei FMR o se riflettano, invece, un mutamento a livelli più ampi delle evidenze richieste dalle agenzie regolatorie (EMA, AIFA) per l'accesso al mercato.

Alcuni studi hanno analizzato il disegno dei trial per FMR (63-65), evidenziando tuttavia una lacuna significativa: nessuno di questi dispone di un gruppo di confronto con i FnMR. Manca in particolare una comparazione diretta tra i dossier regolativi di FMR e FnMR approvati nel medesimo arco temporale e sotto il medesimo *framework* regolatorio. A partire da questa lacuna, il presente studio si propone di indagare se le caratteristiche metodologiche dei trial per FMR costituiscano una specificità di questo settore o riflettano tendenze più ampie, analizzando

⁶ Ai fini del presente studio, per studio pivotale si intende lo studio registrativo su cui l'EMA ha fondato la propria valutazione di efficacia nell'ambito dell'AIC, come identificati nell'European Public Assessment Report (EPAR) di riferimento.

il disegno degli studi, gli endpoint e l'utilizzo dei PROMs nei farmaci per MR e FnMR approvati nel medesimo periodo regolatorio.

2. SCOPO DEL LAVORO

Il presente progetto di ricerca si propone di indagare la natura delle prove cliniche a supporto dell'AIC e del rimborso dei FMR, con un focus comparativo tra l'area delle MR e quella delle patologie non rare.

Nello specifico lo studio intende confrontare il disegno degli studi dei FMR per comprendere se le particolarità riscontrate negli studi dei FMR riflettano eccezioni metodologiche o siano parte di una più ampia tendenza nel panorama regolatorio e identificare i pattern di divergenza nei disegni degli studi pivotali.

L'ipotesi da testare è che le caratteristiche strutturali e metodologiche del disegno degli studi clinici registrativi per i FMR, rimborsati in Italia, differiscono significativamente da quelle degli studi condotti per i FnMR in termini di robustezza e completezza.

Sulla base della letteratura presa in considerazione in precedenza, si ipotizza che gli studi sui FMR rispetto ai FnMR

- Adottino disegni meno robusti.
- Si basino maggiormente su endpoint surrogati e meno validati.
- Presentino un uso meno strutturato dei PROMs nei dossier regolatori (EPAR⁷, Schede Innovatività AIFA⁸).
- I FMR presentino tempi negoziali più brevi

I risultati dell'edizione 3.0 di ExploRare (58) hanno fatto emergere come, nei FMR, i disegni degli studi registrativi presentino specificità metodologiche significative che hanno un impatto diretto sulla robustezza dell'evidenza clinica, sul livello di incertezza nelle valutazioni regolatorie e HTA, e di conseguenza, sull'accesso.

⁷ EPAR: European Public Assessment Report): è il documento ufficiale e completo pubblicato dall'EMA per ogni farmaco che riceve un'autorizzazione all'immissione in commercio attraverso la procedura centralizzata (66)

⁸ Schede innovatività AIFA: Queste schede, basate su rigorosi criteri scientifici definiti dalla Commissione Scientifica ed Economica (CSE) dell'AIFA, servono a riconoscere lo "status" di farmaco innovativo (pieno o condizionato) (67).

Per comprendere appieno la natura di queste scelte metodologiche, è necessario analizzarle nel loro contesto, confrontando i FMR con un campione di FnMR approvati nello stesso periodo. Solo attraverso un confronto è possibile distinguere:

- Quali caratteristiche metodologiche sono realmente “intrinseche” alle popolazioni rare (es. difficoltà di reclutamento, eterogeneità clinica, endpoint poco standardizzabili)
- Quali rappresentano invece un’evoluzione generalizzata del panorama regolatorio (es. maggiore accettazione di endpoint surrogati o disegni non RCT per accelerare i tempi di sviluppo).

3. MATERIALI E METODI

L'architettura metodologica del presente lavoro si struttura attraverso un processo sequenziale articolato in due fasi, volte a garantire la tracciabilità e la riproducibilità dell'analisi: la costruzione di un database robusto e le analisi statistica descrittiva e comparativa dei dati raccolti.

3.1 Struttura del *database*

Il database, sviluppato in Microsoft Excel®, è finalizzato a mappare il panorama regolatorio e degli studi clinici dei farmaci in esame. Per avere una visione completa, ogni registrazione è stata classificata secondo due macrocategorie di variabili: caratterizzazione della molecola e del disegno dello studio.

In un primo momento è stata eseguita l'identificazione dei farmaci da includere. Sono state censite le caratteristiche della molecola, il principio attivo, l'azienda produttrice, l'area terapeutica e la classificazione ATC IV livello.

Successivamente è stato messo sotto esame il profilo di Innovatività riconosciuto da AIFA (richiesta: Sì/No; ottenimento: Sì/No), distinguendo tra il tipo (piena/condizionata) e le motivazioni dell'eventuale mancato riconoscimento (non richiesta/non ottenuta).

Il *database* include inoltre i dettagli degli studi registrativi presenti sull'EPAR di riferimento), specificandone il titolo, la fase (I/I-II/II/II-III/III), il disegno (RCT/*Single Arm*). Nell'ambito degli RCT viene indagata la tipologia di mascheramento (*Double Blind/ Open- Label/ Single Blind*), il tipo di conduzione dello studio (*Cross-Over/ a bracci paralleli*) e la tipologia del comparatore utilizzato (Farmaco Attivo/*Best supportive Care/ Placebo/ Altro*).

Un'ulteriore sessione del *database* è dedicata all'analisi degli endpoint. Sono stati analizzati la tipologia degli endpoint primari (Clinici, Endpoint surrogati, PROM, Strumentali/clinimetrici⁹, Composti, Sicurezza), la presenza di PROMs, distinguendo tra tipologia (specifici/generici/entrambi), in presenza di PROMs il loro posizionamento nel disegno dello studio (Primario/Secondario/Terziario/Esplorativo) e il loro numero medio. È stato osservato, inoltre, se i PROM venissero citati nell'EPAR e, in caso di citazione, nelle Schede di

⁹ Endpoint clinimetrici = Consistono in misuratori clinici standardizzati, come questionari o test funzionali, volti a rilevare e quantificare sintomi, disabilità e qualità della vita del paziente (68)

Innovatività di AIFA per valutare se abbiano influenzato l'acquisizione dello *status* di Innovatività.

A questi si aggiungono dati relativi all'iter negoziale e di rimborsabilità:

- Identificazione delle commissioni valutative coinvolte nel processo (CTS/CPR o la nuova configurazione CSE);
- Tracciamento delle date di sottomissione del dossier e la data di pubblicazione della determina in Gazzetta Ufficiale (GU).

La tempistica di rimborso è stata calcolata come differenza in giorni tra la data di sottomissione del dossier e la data di pubblicazione della relativa determina in Gazzetta Ufficiale, entrambe estratte dai testi ufficiali pubblicati sul portale della Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

3.1.1 Fonti dei dati

Elenco dei farmaci

La costruzione del *database* ha seguito un processo di *data retrieval* e affinamento strutturato in due fasi, volto a garantire la massima coerenza con la metodologia già validata nelle diverse edizioni di ExploRare.

Fase 1: Estrazione dal *database* primario. La base dati iniziale è stata generata a partire dal *database* proprietario di Cencora PharmaLex Italy S.p.A., che raccoglie le informazioni relative ai farmaci di nuova registrazione, consentendo di mappare l'intero panorama dei farmaci che hanno concluso l'*iter* negoziale in Italia.

Fase 2: Sviluppo del *database* specifico per lo studio. A partire dal *database* primario, è stato derivato un secondo *database* dedicato, focalizzato sui FnMR.

Fonti documentali

Per la caratterizzazione analitica dei farmaci inclusi nel campione e dei relativi studi clinici, è stata effettuata una ricerca incrociando i dati provenienti da fonti istituzionali e *database* specifici. Il processo di *data-retrieval* si è diviso in due macro step:

- Iter Regolatorio e profilo di Innovatività:
 - La classificazione del farmaco è stata desunta dal sito della Gazzetta Ufficiale; (69)

- Le informazioni relative ai requisiti di innovatività e alla tipologia di indicazione sono state estratte dalla sezione dedicata (40);
 - Il dettaglio sulla richiesta di innovatività presentata dalle aziende e l'esito finale della valutazione (innovatività piena, condizionata o non riconosciuta) è stato acquisito tramite il *database* proprietario di Cencora-PharmaLex;
 - Per un riscontro oggettivo sui parametri di valutazione, sono state consultate le Schede di Innovatività ufficiali e gli elenchi dei farmaci innovativi pubblicati periodicamente sul portale AIFA, con particolare riferimento ai database aggiornati al 2023-2024 (70).
- Dati relativi agli Studi Clinici Pivotali.

L'analisi della "qualità" regolatoria delle prove cliniche a supporto dei farmaci non orfani ha previsto la consultazione sia dell'EPAR (66) sia dei principali registri internazionali di sperimentazione clinica: l'*EU Clinical Trials Register*¹⁰ (71) per i dati di area europea e *ClinicalTrials.gov*¹¹ (72) per il dettaglio dei protocolli e dei risultati a livello globale).

Dai *database* sono stati estratti i seguenti dati:

- Studi pivotali di riferimento per l'autorizzazione del farmaco;
- Disegno dello studio;
- Endpoint e PROMs;

La citazione dei PROMs all'interno delle Schede di Innovatività è stata invece verificata dal sito AIFA dedicato ai farmaci innovativi (40).

3.1.2 Criteri di inclusione ed esclusione dei farmaci e degli studi

Il *database* retrospettivo è stato costruito selezionando i farmaci (sia nuove entità chimiche sia estensioni di indicazione) secondo i seguenti criteri:

- Fonte regolatoria: farmaci di nuova registrazione o nuove indicazioni terapeutiche presenti negli esiti ufficiali di AIFA;

¹⁰ EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database* è il database europeo che raccoglie tutte le informazioni sui trial clinici di farmaci (71)

¹¹ *ClinicalTrials.gov*: database al mondo dedicato alla registrazione degli studi clinici (trial) condotti su esseri umani. È gestito dalla National Library of Medicine (NLM) (72)

- Ambito terapeutico: trattamenti destinati alle malattie non rare. Per i farmaci destinati alle MR, un database dedicato era già disponibile ha costituito la base del lavoro precedentemente sviluppato nell'ambito del progetto ExploRare;
- Stato dell'iter: i farmaci che hanno concluso l'intero processo di P&R e ottenuto l'approvazione al rimborso in Italia, con la relativa determina pubblicata in Gazzetta tra ottobre 2018 e il 31 dicembre 2024.

Sono stati esclusi farmaci biosimilari e farmaci privi di pubblicazione in Gazzetta Ufficiale al 31/12/2024. Sono inoltre stati esclusi alcuni studi presenti sull'EPAR ma non pivotali e, nel caso in cui l'autorizzazione di un farmaco si basasse su più studi pivotali sovrapponibili per disegno e obiettivi, è stato selezionato ai fini dell'analisi un unico studio di riferimento, individuato come il più rappresentativo delle evidenze.

Infine, non è stato preso in considerazione un farmaco che risulta essere in *Withdraw* (1 farmaco).

3.2 Analisi dei dati

Il secondo step ha previsto un'analisi descrittiva dei dati, per poi eseguire una comparazione con i risultati delle analisi pubblicate nel report di ExploRare 3 (58) relativamente al disegno degli studi dei FMR.

L'Analisi descrittiva (Frequenze, Medie e Mediane) ha interessato i seguenti item.

- Caratteristiche metodologiche dello studio clinico:
 - Fase I + I-II/Fase II/Fase II-III + III;
 - RCT/*Single Arm*;
 - RCT: *Double blind/Open-label*; *Cross-over/Parallels*; tipologia di Comparatore (Farmaco attivo/Placebo/); Farmaco vs. *Best Supportive Care* vs. Altro (solo in presenza di comparatore non placebo).
- Analisi degli endpoint e integrazione dei PROMs:
 - *Clinical Outcome* vs. Altri endpoint primary;
 - No PROMs vs. Sì PROMs;
 - PROMs specifici vs. PROMs generici vs. ENTRAMBI;
 - Numero medio di PROMs.

- Valutazione dell'innovatività (AIFA):
 - richiesta innovatività (Si/No);
 - ottenimento innovatività (Si/No);
 - tipologia di innovatività (Piena/Condizionata);
 - specifica della motivazione di non innovatività (Innovatività non richiesta/Innovatività non ottenuta).

- Focus su citazione PROMs in EPAR e Scheda di Innovatività:
 - in presenza di PROMs nello studio clinico, tipologia di PROMs (Secondario, Esplorativo, Terziario);
 - in presenza di PROMs nello studio clinico, citazione in EPAR (Si/No);
 - in presenza di PROMs nello studio clinico, citazione in Scheda di Innovatività (Si/No).

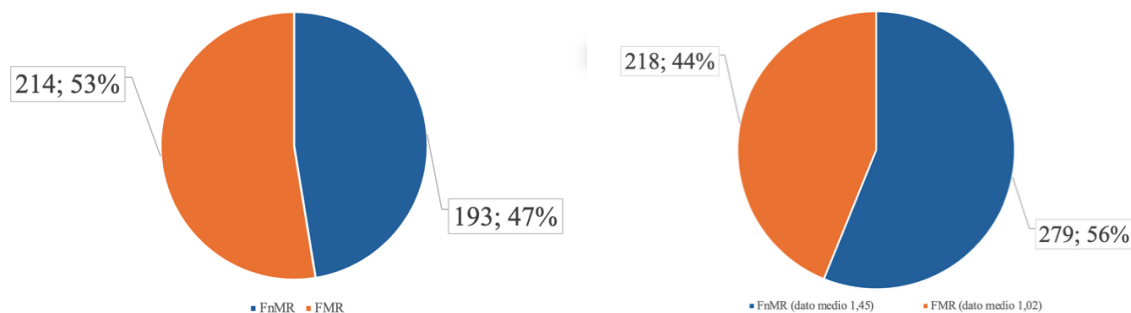
L'ultima fase della ricerca è stata dedicata alla verifica dell'ipotesi sperimentale attraverso un'analisi comparativa tra il *database* dei FnMR, oggetto del presente lavoro, e i risultati del Report ExploRare 3.0 (58) relativi ai FMR. La comparazione mira a identificare divergenze statisticamente nelle strategie di sviluppo del disegno clinico e dell'aspetto regolatorio tra i due gruppi, focalizzandosi sui seguenti livelli di confronto:

- Robustezza del disegno sperimentale: confronto della qualità metodologica dei *trial* attraverso la distribuzione delle fasi cliniche, la prevalenza di studi RCT rispetto ai *Single Arm* e l'utilizzo di tecniche di mascheramento e gruppi di controllo esterni;
- Gerarchia degli Endpoint: valutazione della natura degli endpoint primari, distinguendo tra outcome clinici diretti (es. *Overall Survival*) ed endpoint surrogati, al fine di mappare il livello di evidenza accettato per l'autorizzazione nei due sottogruppi;
- Integrazione e valore dei PROMs: analisi comparativa della rilevanza quantitativa e qualitativa dei PROMs. È stato indagato se l'utilizzo dei PROMs sia una specificità del settore delle MR o se rappresenti un trend consolidato anche nei FnMR, valutandone il peso specifico nel riconoscimento dello status di innovatività da parte di AIFA.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche generali del campione (farmaci e studi inclusi)

La Figura 1 illustra la numerosità del campione, per il periodo preso in considerazione (Fig. 1).

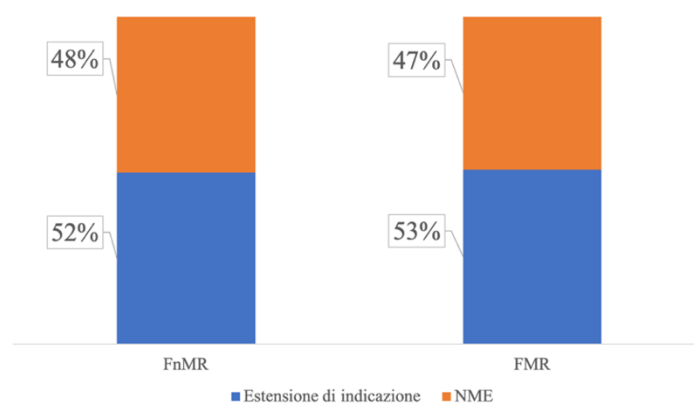


FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 1: Farmaci approvati al rimborso (ottobre 2014 - dicembre 2024).

I FnMR sono 193 (47% dei farmaci) per un totale di 279 studi registrativi (56%; per un numero medio di 1,45 studi per farmaco). La discrepanza tra il numero di farmaci e quello degli studi è riconducibile alla presenza di più studi pivotali di uno stesso farmaco. Dall'analisi sono stati esclusi HIZENTRA® e TEYSUNO®, poiché la loro approvazione non si è fondata su studi registrativi dedicati, bensì su evidenze preesistenti nella letteratura scientifica. I FMR, già individuati nel progetto ExploRare 3 (58), sono complessivamente 214 (53%) per 218 studi registrativi (44% degli studi; dato medio 1,02) (Fig. 1).

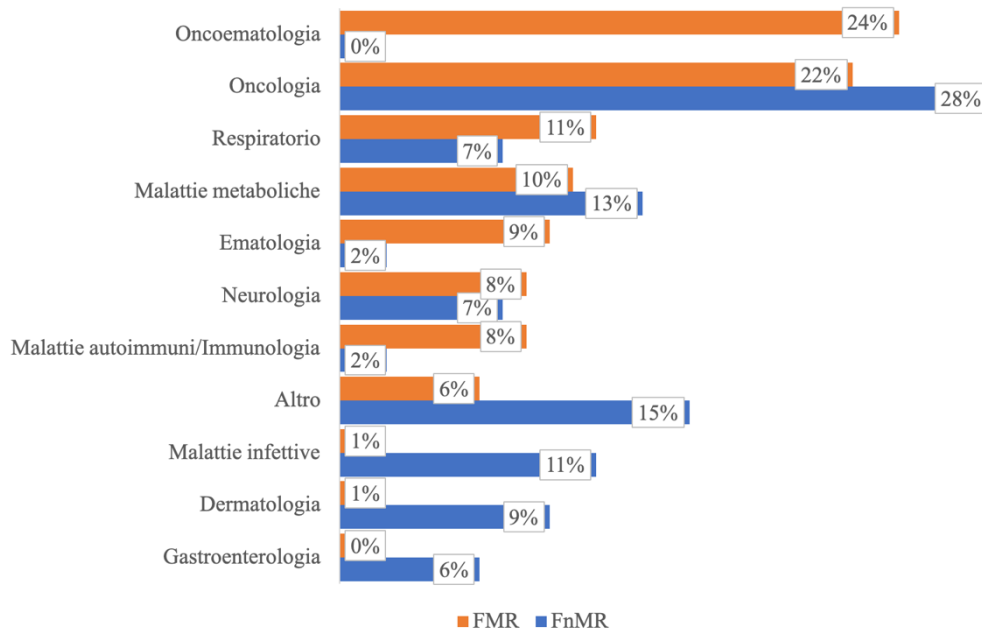
Le estensioni d'indicazione rappresentano il 52% del campione FnMR e il 53% dei FMR rispettivamente, e le nuove molecole (NME), il 48% e il 47% dei due sottogruppi (Fig. 2).



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 2: Nuove molecole (NME) ed estensioni di indicazione.

I FnMR si concentrano prevalentemente su oncologia solida (28%) e malattie metaboliche (13%), ambiti caratterizzati da metodologie sperimentali consolidate, endpoint validati e ampia disponibilità di comparatori attivi. I FMR sono maggiormente concentrati in ambito oncoematologico (24%), oncologia (22%) ed ematologico (9%) (Fig.3).

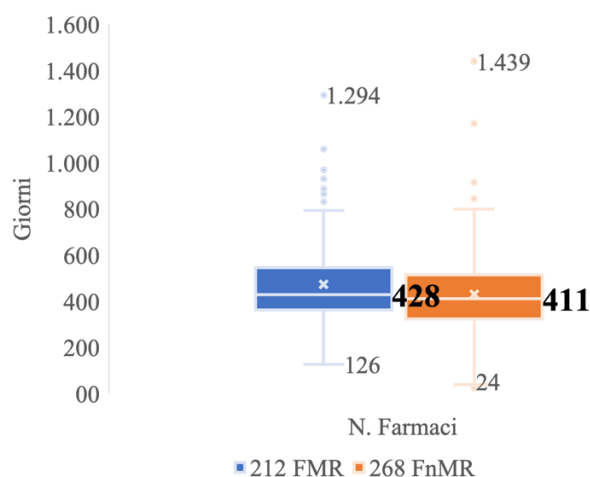


FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

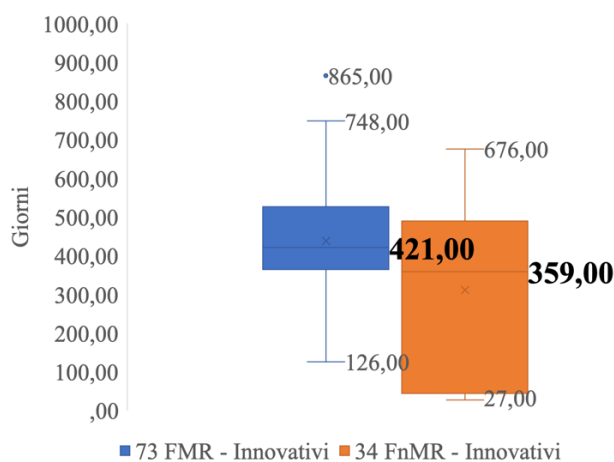
Figura 3: Distribuzione dei farmaci per area terapeutica.

I FMR richiedono tempi di rimborso più lunghi rispetto ai FnMR: il tempo mediano è pari a 428 giorni per i FMR contro 411 giorni per i FnMR, a riflesso della maggiore complessità che caratterizza il loro percorso valutativo e negoziale di prezzo (Fig. 4a). Un'analisi sui farmaci ai quali è stato riconosciuto lo status di innovatività rivela una differenza ancora più marcata rispetto al dato complessivo. Per i FMR innovativi (n=73), la mediana dei tempi di negoziazione si attesta a 421 giorni, contro i 359 giorni dei FnMR innovativi (n=34), con uno scarto di 62 giorni. Tale differenza è più ampia rispetto a quella osservata sul totale del campione, suggerendo che il percorso verso l'innovatività comporti per i FMR un approfondimento valutativo più lungo (Fig. 4b).

(a)



(b)



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 4: Tempistica di rimborso dei farmaci. (a) tutti i farmaci; (b) farmaci innovativi.

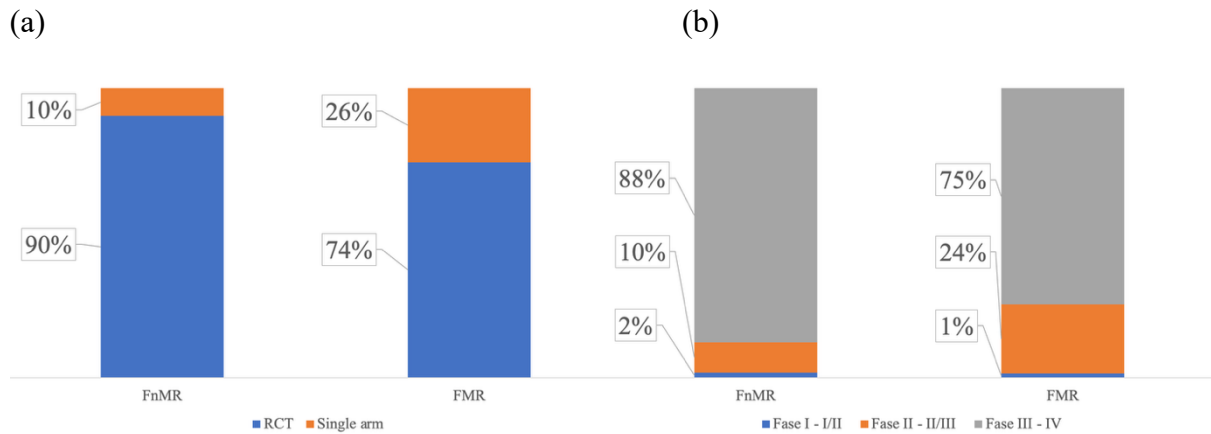
4.2 Disegno degli studi clinici

Il disegno degli studi clinici è stato analizzato su molteplici dimensioni, al fine di caratterizzare il profilo complessivo delle evidenze a supporto della rimborsabilità dei FnMR e di confrontarlo con quello dei FMR.

I FnMR ricorrono a RCT in misura superiore rispetto ai FMR (90% vs. 74%) (Fig. 5a). La netta prevalenza di studi di fase III/IV¹², pari all'88% per i FnMR e al 75% per i FMR, dimostra come

¹² Nel database sono stati inclusi due studi di Fase IV in quanto identificati come pivotali nei rispettivi EPAR: per i FnMR, lo studio NCT02790138 relativo a vedolizumab (Entyvio), valutante efficacia e sicurezza nel trattamento della pouchite cronica (EPAR Entyvio, INN-vedolizumab, p. 13); per i FMR, lo studio NCT02246218 relativo a glicerolo fenilbutirrato (Ravicti), valutante sicurezza, efficacia e farmacocinetica in pazienti pediatrici di età

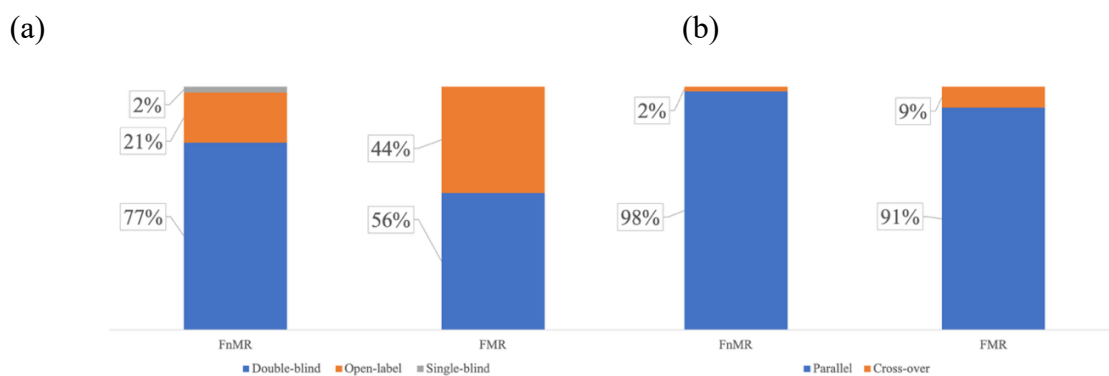
i FnMR giungono tipicamente alla valutazione regolatoria con un corpo di evidenze costruito su popolazioni più ampie anche nell'ambito delle MR, la quota di studi di fase III è comunque considerevole, smentendo l'ipotesi che l'evidenza disponibile sia strutturalmente meno solida. (Fig. 5b).



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare; RCT: Randomized Controlled Trial.

Figura 5: Disegno degli studi clinici pivotali in analisi. (a) Tipologia di disegno dello studio RCT/ single arm; (b) Distribuzione delle fasi degli studi pivotali analizzati nei due sottogruppi (FnMR e FMR).

I FnMR ricorrono al disegno *open-label* nel 21% dei casi, una quota nettamente inferiore rispetto a quella rilevata per i FMR (44%) (Fig. 6a). Lo schema *crossover* è adottato nel 2% degli studi FnMR, rispetto al 9% dei FMR, mentre gli schemi paralleli rappresentano la modalità prevalente in entrambi i sottogruppi (Fig. 6b).

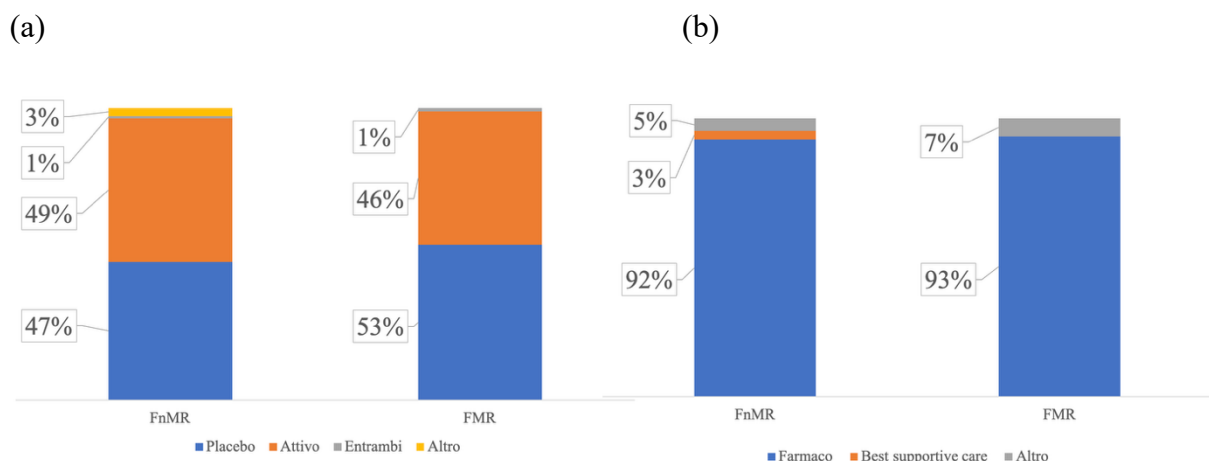


FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 6: Disegno degli studi clinici in analisi. (a) tipo di mascheramento (b) schemi di conduzione dello studio.

inferiore a 2 anni con difetti del ciclo dell'urea (EPAR Ravicti, INN-glycerol phenylbutyrate, p. 12). Gli URL completi dei trial sono disponibili su ClinicalTrials.gov (72).

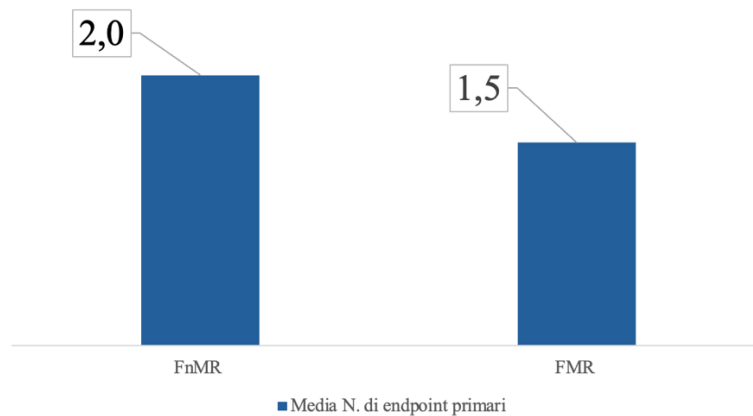
In merito al comparatore, su 252 studi per FnMR e 162 per FMR che ne prevedono un braccio di confronto, il placebo è stato adottato rispettivamente nel 47% e nel 53% dei casi. Negli studi con comparatore attivo (133 per i FnMR e 81 per i FMR), la tipologia di confronto prevalente è in entrambi i casi un farmaco autorizzato: il 92% per i FnMR e il 93% per i FMR (*Fig. 7a*). L'uso della *Best Supportive Care* (BSC) come comparatore rimane marginale in entrambi i sottogruppi, a riprova di una sostanziale omogeneità nelle scelte di disegno comparativo tra i due contesti (*Fig. 7b*). Si tratta comunque di un dato sorprendente per i FMR: ci si sarebbe aspettati una maggiore assenza di un comparatore attivo. Studi precedenti (4) e ExploRare 3.0 (58) avevano documentato come il comparatore attivo fosse adottato rispettivamente nel 46% e nel 49% degli studi randomizzati per FMR, una quota già superiore alle attese dato il frequente contesto di assenza di alternative terapeutiche consolidate. Il presente studio conferma questa tendenza.



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 7: Caratterizzazione del braccio di controllo negli studi registrativi per farmaci non rari (FnMR) e farmaci per malattie rare (FMR). (a) Distribuzione percentuale per tipologia di comparatore (placebo, comparatore attivo, *Best Supportive Care*, assente); (b) Natura del comparatore attivo adottato negli studi comparativi (farmaco già autorizzato, *Best Supportive Care* o altro).

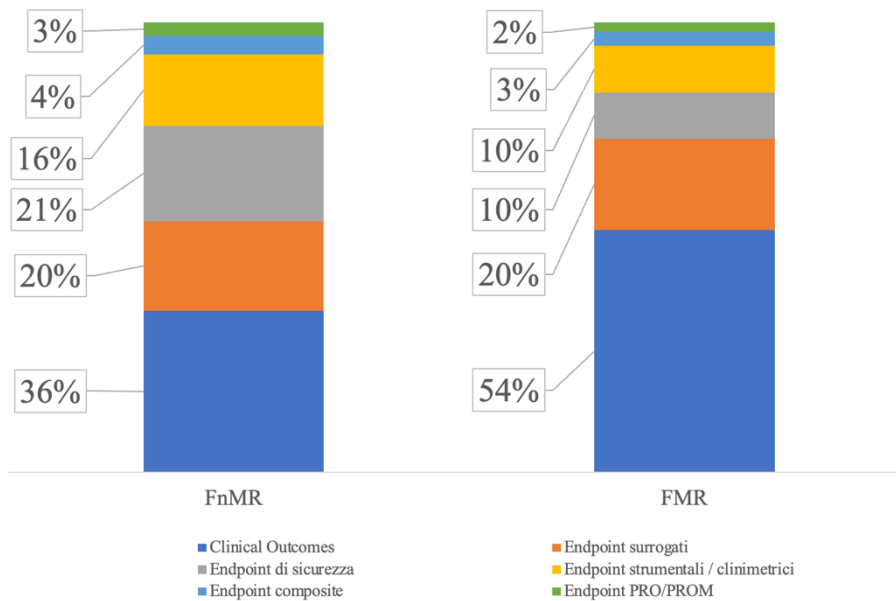
I FnMR presentano un numero medio di endpoint primari superiore (1,96) rispetto ai FMR (1,49) (*Fig. 8*).



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 8: Numero medio di endpoint primari: FnMR vs FMR.

Si osserva poi una quota inferiore di indicatori di esito clinico come misura principale di efficacia dei FnMR rispetto ai FMR. Gli endpoint surrogati costituiscono il 20% degli endpoint primari in entrambi i sottogruppi (Fig. 9).



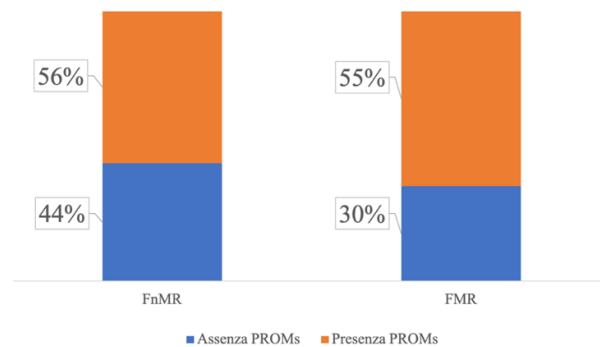
FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare; PRO/PROM: Patient-Reported Outcome/ Patient-Reported Outcome Measure.

Figura 9: Tipologia di endpoint primari negli studi pivotali analizzati (%).

4.3 Presenza e caratteristiche dei PROMs

I PROMs risultano inclusi con frequenza simile nei due sottogruppi: nel 56% degli studi per FnMR (n = 157 studi) e nel 55% degli studi per FMR (n = 143 studi) (Fig. 10a). Il numero

medio degli strumenti impiegati per studio è pari a 2,66 per i FnMR e a 2,43 per i FMR (Fig. 10b).

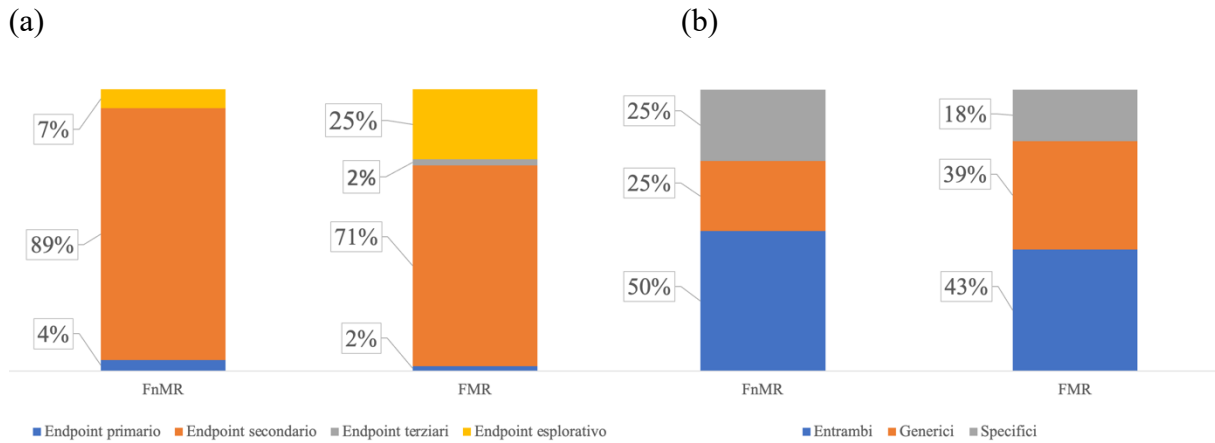


FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 10: Presenza di PROMs. negli studi.

In entrambi i gruppi, i PROMs vengono utilizzati prevalentemente come endpoint secondari o esplorativi; il loro impiego come endpoint primario risulta episodico (Fig. 11a).

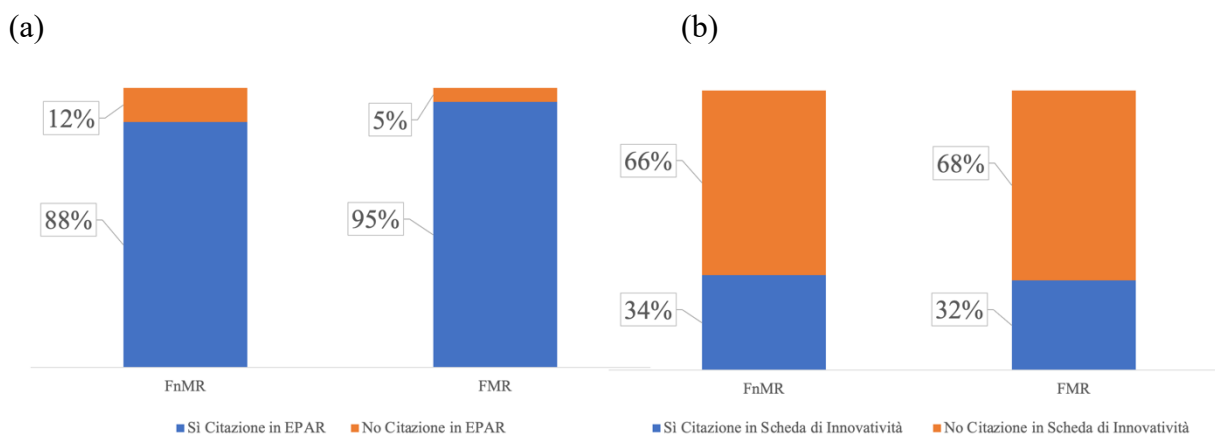
Sul piano della tipologia, emergono differenze rilevanti tra i due sottogruppi. Nei FnMR la distribuzione risulta equilibrata tra PROMs specifici per patologia (25%), generici (25%) e una combinazione di entrambe le categorie (50%). Nei FMR, al contrario, prevale l'utilizzo di strumenti generici (39%), dalla combinazione di specifici e generici (43%) e dalla sola misurazione specifica (18%) (Fig. 11b). Questa differenza riflette la maggiore disponibilità, nel contesto delle malattie non rare, di PROMs specificamente sviluppati per le condizioni terapeutiche di interesse, mentre per le MR è maggiore la probabilità che non esistano scale *disease-specific* validate al momento dell'avvio dello studio e questo può giustificare il maggiore ricorso a misure più generali di qualità della vita.



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 11: Caratterizzazione dei PROMs negli studi registrativi per FnM e farmaci per FMR.. (a) Distribuzione per tipologia di impiego nel disegno dello studio; (b) Distribuzione per natura degli strumenti adottati. I valori sono espressi in percentuale sul totale degli studi che includono almeno un PROM.

In coerenza con quanto già documentato per i FMR nell'ambito di ExploRare 3 (58), la valorizzazione dei PROMs tende a ridursi progressivamente lungo il percorso di HTA. Pur essendo citati nell'88% dei casi per i FnMR e nel 95% per i FMR nelle fasi di valutazione regolatoria, la loro rilevanza decresce nelle fasi successive (Fig. 12a). Con riferimento specifico alla valutazione dell'innovatività, i PROMs sono presenti nelle schede AIFA nel 34% dei casi per i FnMR e nel 32% per i FMR (Fi. 12b).

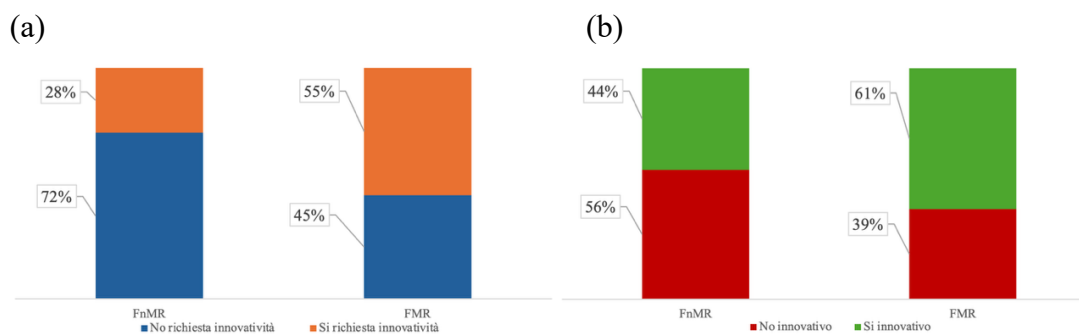


FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 12: Citazione dei PROMs nel percorso regolatorio e HTA. (a) Frequenza di citazione negli EPAR; (b) Frequenza di citazione nelle Schede di Innovatività AIFA.

4.4 Richiesta e ottenimento dell'innovatività

La richiesta di riconoscimento dell'innovatività risulta nettamente meno frequente nei FnMR rispetto ai FMR: il 28% dei farmaci nel campione FnMR contro il 55% dei FMR ha avanzato tale richiesta ad AIFA (Fig. 13a). Il dato riflette un contesto in cui il bisogno clinico insoddisfatto è mediamente meno critico rispetto alle MR, e in cui la presenza di alternative terapeutiche consolidate rende più difficile argomentare un valore terapeutico aggiunto.



FnMR: farmaci per malattie non rare; FMR: farmaci per malattie rare.

Figura 13: riconoscimento dell'innovatività terapeutica da parte di AIFA FnMR e FMR. (a) Frequenza di presentazione della richiesta di innovatività sul totale dei farmaci analizzati; (b) Proporzione di riconoscimenti ottenuti sul totale delle richieste presentate.

Tra i farmaci per i quali l'innovatività è stata richiesta, il riconoscimento è stato ottenuto nel 44% dei casi per i FnMR, contro il 61% per i FMR (Fig. 13b). Si configurano pertanto due risultati: una minore propensione a richiedere l'innovatività nei FnMR ed un tasso di successo minore.

4.5 Sintesi dei principali risultati

I dati di dettaglio relativi al disegno degli studi, all'utilizzo dei PROMs e alla valutazione dell'innovatività per entrambi i sottogruppi (FnMR e FMR) sono riportati in *Allegato I*.

5. DISCUSSIONE

5.1 Sintesi dei dati ottenuti

Il presente studio si è proposto di analizzare le caratteristiche degli studi registrativi dei FnMR approvati e ammessi alla rimborsabilità nel contesto italiano nel periodo compreso tra ottobre 2018 e dicembre 2024 ed il ruolo dei PROMs nel percorso regolatorio e di HTA, con riferimento alla valutazione di innovatività, per comprendere se le evidenze di ExploRare 3 (58) sui FMR siano specifiche per tali farmaci o riflettano un trend più complessivo che caratterizza anche i FnMR.

Il primo elemento che emerge con chiarezza è la superiorità metodologica strutturale degli studi registrativi dei FnMR rispetto a quelli dei FMR. Il ricorso a RCT (90% vs 74%) e a studi di fase III/IV (88% vs 75%), dato che riflette la difficoltà intrinseca nelle MR di raggiungere la dimensione campionaria necessaria per un RCT tradizionale adeguatamente potenziato (44), unita al più contenuto ricorso al disegno *open-label* (21% vs 44%), indicatore di una minore possibilità di mascheramento, e allo schema *crossover* (2% vs 9%), non è semplicemente il riflesso di una maggiore qualità nella ricerca clinica per le patologie non rare, ma riflette due fattori concorrenti: da un lato, le condizioni in cui la ricerca si svolge, dove la maggiore numerosità dei pazienti rende applicabili standard metodologici più elevati; dall'altro, il contesto regolatorio, che per i farmaci orfani prevede esplicitamente la possibilità di ottenere l'AIC sulla base di studi di Fase II, abbassando la soglia di evidenza richiesta rispetto ai FnMR. Come già discusso nel paragrafo 1.2.1, l'RCT rimane il *gold standard* ma la sua applicabilità nelle MR è strutturalmente limitata (44). Come emerge dai dati, non è tanto l'impiego della BSC (il cui uso come comparatore rimane marginale) a ostacolare il mascheramento, quanto piuttosto la ridotta numerosità campionaria, le difficoltà organizzative e la complessità intrinseca della conduzione dei trial in queste popolazioni, che costringono frequentemente al ricorso a disegni in aperto (*open-label*). Per i FMR, quegli stessi *standard* sono quindi spesso strutturalmente irraggiungibili: leggere la differenza tra FnMR e FMR come un semplice indicatore di qualità sarebbe riduttivo, poiché si tratta invece di un indicatore delle diverse condizioni di contesto in cui i due sottogruppi operano (4, 25, 31)

Un secondo elemento di rilievo, che emerge dalla presente analisi e che permette di sfatare una convinzione metodologica radicata, riguarda la scelta degli endpoint primari. La letteratura tradizionale descrive i trial per malattie rare come strutturalmente dipendenti da misure

surrogate: Come già discusso nel paragrafo 1.2.1, la dipendenza dagli endpoint surrogati nei trial per MR è strutturalmente motivata dalla lenta progressione clinica delle patologie e dalla scarsità di dati storici necessari per la loro validazione (46, 25).

Tuttavia, i dati della nostra analisi ribaltano questo assunto, dimostrando come nei FMR la quota di *clinical outcome*, ovvero gli endpoint clinicamente e scientificamente più robusti, sia nettamente superiore rispetto ai FnMR (54% contro 36%). A fronte di una quota di endpoint strettamente surrogati identica nei due gruppi (20%), emerge come la ricerca sui FMR compia un notevole sforzo per ancorare la valutazione ad esiti clinici, superando le difficoltà intrinseche di arruolamento. Al contrario, nei FnMR l'impiego di *clinical outcome* è inferiore: in questo sottogruppo, il ricorso a un numero medio di endpoint primari leggermente superiore e a una maggiore varietà della tipologia riflette il consolidamento scientifico delle aree terapeutiche prevalenti, in primo luogo l'oncologia solida (28%) e le malattie metaboliche (13%). In questi ambiti, la disponibilità di endpoint validati consente scelte guidate dall'efficienza regolatoria piuttosto che da vincoli imposti dalla patologia. I PROMs sono inclusi nel 56% degli studi FnMR, nell'88% degli EPAR, ma solo nel 34% delle schede di innovatività AIFA. Lo stesso risultato si osserva per i FMR: i PROMs sono inclusi nel 55% degli studi registrativi, nel 95% degli EPAR e nel 32% nelle schede di innovatività di AIFA. Il dato più significativo non è quindi la quota di PROMs inclusi negli studi bensì la riduzione del loro peso nel passaggio dalla valutazione regolatoria europea alla negoziazione nazionale. Si tratta di un fenomeno comune a entrambe le tipologie di farmaci, con uno scarto tra i due gruppi tutto sommato contenuto (13 punti percentuali). Il problema non risiede quindi in una caratteristica specifica dei FMR, ma in una tendenza sistemica del *framework* valutativo italiano che attraversa indipendentemente dalla rarità della patologia (47).

Il terzo elemento interpretativo centrale riguarda il riconoscimento dell'innovatività, apparentemente controintuitivo. Nonostante evidenze più solide, i FnMR richiedono l'innovatività solo nel 28% dei casi (vs 55% FMR) e la ottengono nel 44% dei richiedenti (vs 61% FMR). Una prima spiegazione risiede nel contesto competitivo: nei FnMR, la presenza di comparatori già consolidati sul mercato impone una soglia di beneficio aggiunto molto più ardua da superare, mentre per i FMR l'elevato bisogno terapeutico insoddisfatto facilita la dimostrazione di un valore aggiunto. Una seconda ipotesi, non alternativa ma complementare, è che la maggiore frequenza di richiesta di innovatività tra i FMR sia in parte incentivata dalla flessibilità valutativa riconosciuta da AIFA per questi farmaci: sapendo che una qualità delle prove inferiore è esplicitamente ammessa per i farmaci orfani, le aziende potrebbero essere più

propense a richiedere lo status di innovatività, anticipando una valutazione meno penalizzante rispetto a quella applicata ai FnMR (4, 57).

5.2 Confronto con i risultati del progetto ExploRare 3 (WS1)

Profilo del campione e tendenze di composizione

I FnMR analizzati nel presente studio (193 farmaci; 279 studi) e i FMR del database retrospettivo di ExploRare 3 (214 farmaci; 218 studi) sono stati approvati per la rimborsabilità nel medesimo arco temporale, ottobre 2018 – dicembre 2024, garantendo la piena comparabilità delle condizioni regolatorie e di mercato in cui i rispettivi percorsi si sono svolti (58).

Disegno degli studi

Il confronto tra FnMR e FMR fa emergere alcuni pattern divergenti nell'architettura dei trial clinici. I FnMR ricorrono a RCT nel 90% dei casi, contro il 74% dei FMR, e presentano una netta prevalenza di studi di Fase III/IV (88% rispetto al 75% dei FMR). Tale divario si riflette anche sul piano del mascheramento, con i FnMR che adottano il disegno *open-label* solo nel 21% dei casi, contro il 44% dei FMR. Tale divergenza non è riconducibile unicamente a una scelta strategica delle aziende, ma riflette un vincolo strutturale: nelle MR le popolazioni ridotte e la storia naturale spesso poco conosciuta rendono la randomizzazione e la cecità frequentemente inapplicabili. La presenza di studi a braccio singolo rappresentano il 36% della *pipeline* dei FMR, e introduce un rischio sistematico di *performance bias e detection bias* (44) che il *framework* valutativo AIFA è chiamato a gestire, tollerando una maggiore incertezza in funzione dell' *unmet need* clinico (4).

L'analisi rivela anche pattern comuni tra i due gruppi, specialmente nella scelta del braccio di controllo. Negli studi comparativi, l'impiego del placebo si attesta su livelli pressoché identici (47% nei FnMR e 53% nei FMR storici). Un ulteriore pattern comune è lo scarso utilizzo di approcci alternativi per il rafforzamento delle evidenze. Il ricorso a un braccio di controllo esterno potrebbe contribuire a contenere l'incertezza negli studi non randomizzati per le MR; tuttavia, i trial a controllo esterno sono vulnerabili a *bias* di selezione difficili da gestire. Il loro scarso impiego segnala dunque che il *gap* metodologico tra FMR e FnMR non è ancora compensato da strategie alternative consolidate (25)

Scelta del comparatore

Inoltre, quando si ricorre a un comparatore attivo, entrambi i gruppi prediligono altamente il confronto con un farmaco già autorizzato (92% FnMR, 93% FMR), relegando la *Best Supportive Care* a un ruolo del tutto marginale. Questa analogia suggerisce che le pressioni regolatorie europee spingano uniformemente verso il confronto con lo *standard of care*: il ricorso a un controllo attivo risulta metodologicamente necessario per dimostrare la superiorità, la non-inferiorità o l'equivalenza del trattamento sperimentale (46).

Con riferimento alla dimensione prospettica, i dati disponibili riguardano esclusivamente i FMR. Secondo i risultati di ExploRare 3.0, per i farmaci orfani attesi in lancio nel triennio 2025-2027 si osserva un deterioramento nell'uso di comparatori attivi, che scendono al 36% degli studi randomizzati, con un corrispondente aumento del ricorso al placebo (58). Questo dato riflette la crescente specializzazione della *pipeline* orfana verso patologie ultra-rare o nicchie terapeutiche ancora prive di alternative consolidate, rendendo il confronto con un farmaco attivo clinicamente difficilmente applicabile (4, 73). Un'analisi prospettica analoga per i FnMR non è stata condotta nel presente studio e rappresenta una possibile direzione di ricerca futura.

Endpoint primari e utilizzo di misure surrogate

I risultati sono discussi anche alla luce del quadro regolatorio vigente e della letteratura metodologica, al fine di interpretarne le implicazioni. Nei FnMR, gli endpoint surrogati si attestano al 20%, con una media di 1,96 endpoint primari per studio, lasciando ampio spazio a *outcome* clinici di natura diversa. Nei FMR del database retrospettivo ExploRare 3 la quota di endpoint surrogati è identica, pari al 20%, con una media di 1,49 endpoint primari per studio. La sostanziale equivalenza nella proporzione di endpoint surrogati tra i due gruppi rappresenta un dato inatteso, che smentisce l'assunzione comunemente riportata in letteratura secondo cui i trial per FMR sarebbero strutturalmente più dipendenti da misure surrogate rispetto ai FnMR. La differenza emerge invece nella tipologia degli endpoint complementari: nei FnMR prevale una maggiore varietà, mentre nei FMR è più alta la quota di clinical outcome diretti (58).

A questa differenza metodologica si affianca una diversa prospettiva regolatoria nella gestione dell'incertezza: per i FMR, AIFA, in linea con l'approccio EMA, accetta esplicitamente evidenze strutturalmente meno robuste in ragione della gravità della patologia e dell'elevato bisogno terapeutico insoddisfatto (1, 31). Per i FnMR, invece, la disponibilità di evidenze cliniche più solide è una condizione necessaria ma non sufficiente al riconoscimento del valore terapeutico aggiunto, data una soglia valutativa più alta in un contesto terapeutico più popolato

(39). Sebbene il contesto metodologico dei due gruppi sia diverso, l'impiego di endpoint surrogati non pienamente validati amplifica in entrambi i casi l'incertezza sulla reale dimensione del beneficio clinico finale, ma questa incertezza condivisa viene ponderata in modo asimmetrico dal *framework* valutativo di AIFA, riflettendo una scelta normativa deliberata piuttosto che un pattern emergente dai dati.

Utilizzo e valorizzazione dei PROMs

L'analisi dei PROMs rivela forti pattern comuni legati alla frequenza e al posizionamento di tali strumenti. L'incidenza di studi che includono almeno una misurazione PROMs è simile: 56% nei FnMR e 55% nei FMR storici. Anche il numero medio di PROMs per studio risulta analogo (2,66 vs. 2,43). Questa similitudine suggerisce che la decisione di includere i PROMs risponda a logiche regolatorie, probabilmente legate alle aspettative EMA. Il posizionamento è marginale: i PROMs vengono impiegati quasi esclusivamente come endpoint secondari o esplorativi. Questo pattern comune segnala che la sottovalutazione della prospettiva del paziente non è una caratteristica dei soli FMR, ma una tendenza consolidata in entrambi i gruppi, con conseguenze dirette sulla capacità degli enti HTA di integrare tali misure nelle proprie valutazioni comparative (47).

Di contro, l'analisi rivela un chiaro pattern divergente nella natura degli strumenti adottati. Nei FnMR la distribuzione risulta equilibrata tra strumenti generici, specifici per patologia e combinazioni di entrambi. Nei FMR, invece, prevalgono nettamente i PROMs generici (39%) e le combinazioni (43%), mentre quelli specifici rappresentano solo il 18%. Questa asimmetria riflette la difficoltà già ampiamente discussa in precedenza, di sviluppare e validare standard specifici per patologie a prevalenza ridotta e spesso caratterizzate da assenza di valide alternative terapeutiche, e si traduce in una minore capacità di catturare dimensioni rilevanti per il paziente che siano al contempo interpretabili in sede HTA (74).

Sul piano della valorizzazione nel percorso HTA, il fenomeno di progressiva marginalizzazione dei PROMs si presenta in modo analogo in entrambi i sottogruppi. A fronte di una citazione elevata nelle valutazioni regolatorie europee, 95% per i FMR e 88% per i FnMR, la presenza nelle Schede di Innovatività AIFA scende rispettivamente al 32% e al 34% (58). La ricorrenza di questo scarto in entrambi i gruppi indica che tale perdita di informazione non è riconducibile alla qualità dei trial né alla rarità della patologia, ma è radicata nei criteri con cui AIFA pondera le diverse tipologie di evidenza nel proprio processo valutativo (47, 39).

Questo pattern segnala un disallineamento strutturale tra le priorità del regolatore europeo e le metriche valorizzate dal processo HTA italiano (47). Le implicazioni regolatorie sono rilevanti: se la prospettiva del paziente risulta sistematicamente sottorappresentata nelle valutazioni AIFA, indipendentemente dalla tipologia di farmaco e dalla solidità degli studi, il problema non risiede nel singolo dossier bensì nel *framework* valutativo stesso, che potrebbe beneficiare di un'integrazione più esplicita dei PROMs tra i criteri di accesso al rimborso (47, 54)

Richiesta e ottenimento dell'innovatività

Il pattern più rilevante riguarda il rapporto tra solidità metodologica e riconoscimento dell'innovatività da parte di AIFA. Nonostante i FnMR presentino trial clinici strutturalmente più robusti, le aziende richiedono lo status di innovatività solo nel 28% dei casi, contro il 55% per i FMR; e anche quando richiesta, l'innovatività viene concessa meno frequentemente ai FnMR (44% contro il 61% dei FMR). Il doppio divario osservato, nella propensione a richiedere l'innovatività e nel tasso di riconoscimento, è determinato da tre fattori. Il primo è l'entità del bisogno clinico insoddisfatto: nel contesto delle MR, l'assenza o la scarsità di alternative terapeutiche costituisce di per sé un elemento a sostegno del valore aggiunto, indipendentemente dalla forza delle prove (36). Il secondo è la maggiore flessibilità valutativa che AIFA riconosce ai FMR, giustificata dalle caratteristiche intrinseche di queste patologie, che favorisce il riconoscimento dell'innovatività anche in presenza di evidenze meno solide (38, 39). Il terzo fattore è strutturale: in un sistema in cui il riconoscimento dipende prevalentemente dal valore aggiunto rispetto allo standard of care esistente, disporre di evidenze clinicamente robuste non è condizione sufficiente (36, 38, 39). I FnMR partono dunque svantaggiati nel percorso verso l'innovatività indipendentemente dalla qualità formale dei loro studi, perché operano in un contesto terapeutico in cui il margine di miglioramento atteso è per definizione inferiore (39).

A supporto di questa interpretazione, i dati di ExploRare 3.0 (58) avevano identificato per i FMR alcuni fattori associati al riconoscimento dell'innovatività: designazione orfana, target ultra-raro, studi di Fase III/IV e utilizzo dei PROMs. Per i FnMR, l'assenza della designazione orfana e la minore criticità dell'*unmet need* eliminano due dei predittori più robusti, rendendo il percorso verso l'innovatività strutturalmente più difficile a parità di qualità delle evidenze. I risultati del presente studio sono coerenti con l'approccio HTA consolidato (31, 55), che riconosce esplicitamente la difficoltà strutturale di produrre evidenze di alta qualità per le malattie rare e calibra di conseguenza la soglia valutativa: nei FMR il contesto clinico e il

bisogno terapeutico insoddisfatto pesano più della robustezza delle prove, mentre nei FnMR evidenze più solide non si traducono automaticamente in un maggiore riconoscimento del valore aggiunto, data la maggiore competitività del contesto terapeutico.

Tempistiche di accesso

Le differenze nelle tempistiche di accesso al rimborso rilevate nel campione risultano contenute: 428 giorni mediano per i FMR vs. 411 per i FnMR. Questo dato evidenzia come nonostante le profonde asimmetrie metodologiche tra i due gruppi, maggiore complessità documentale, endpoint meno consolidati, frequente ricorso a studi non randomizzati per i FMR, i percorsi di accesso convergono a livello temporale. Una possibile interpretazione è che la flessibilità valutativa riconosciuta ai FMR da AIFA compensi, in termini di tempi procedurali, la maggiore complessità tecnica dei relativi dossier (39)

Sintesi dell'analisi comparativa

Nel complesso, il confronto tra FnMR e FMR (*Tabella 2*) delinea un quadro in cui la debolezza metodologica dei FMR non è casuale, ma strutturalmente connessa alle caratteristiche delle MR. I pattern divergenti riflettono vincoli reali di fattibilità più che scelte strategiche delle aziende (64). I pattern comuni segnalano invece criticità sistemiche che attraversano l'intero processo di sviluppo clinico e valutazione HTA, indipendentemente dalla rarità della patologia (44).

Questa doppia lettura porta a due indicazioni distinte. Per i FMR, l'incertezza metodologica è in larga parte inevitabile: la maggiore flessibilità valutativa di AIFA non è una concessione, ma una risposta razionale ai limiti strutturali della ricerca sulle malattie rare. Per entrambi i gruppi, invece, la sottovalutazione dei PROMs nel passaggio dall'EMA ad AIFA segnala un problema che non riguarda i singoli dossier, ma il processo HTA nel suo complesso e evidenzia la sfida per AIFA di integrare in modo più esplicito la prospettiva del paziente nei propri criteri valutativi, indipendentemente dalla tipologia di farmaco (47).

PATTERN DIVERGENTI	PATTERN COMUNI
Disegno degli studi <ul style="list-style-type: none"> • FnMR: RCT 90%, <i>open-label</i> 21% • FMR: RCT 74%, <i>open-label</i> 44% • Standard metodologico strutturalmente più elevato nei FnMR 	Valorizzazione dei PROMs <ul style="list-style-type: none"> • Alta citazione negli EPAR in entrambi i gruppi • Forte calo nelle Schede Innovatività AIFA in entrambi • Disallineamento EMA–AIFA indipendente dalla rarità
Endpoint primari <ul style="list-style-type: none"> • FnMR: endpoint surrogati al 20%, ampio mix di outcome clinici (media 1,96 endpoint per studio) • FMR: endpoint surrogati al 20%, identica quota rispetto ai FnMR (media 1,49 endpoint per studio) • La differenza emerge nella tipologia degli endpoint complementari: maggiore quota di clinical outcome diretti nei FMR 	Ruolo dei PROMs negli studi <ul style="list-style-type: none"> • PROMs quasi sempre endpoint secondari o esplorativi in entrambi • Uso come endpoint primario episodico (0–1%) in entrambi
Tipologia dei PROMs <ul style="list-style-type: none"> • FnMR: distribuzione equilibrata tra generici, specifici e combinati • FMR: netta prevalenza di PROMs generici; specifici solo al 18% 	Frequenza di inclusione dei PROMs <ul style="list-style-type: none"> • Quota di studi con almeno un PROM simile nei due gruppi (FnMR 56%; FMR 55%) • Numero medio di PROMs per studio analogo (FnMR 2,66; FMR 2,43)
Innovatività AIFA <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta di innovatività molto più frequente per i FMR (55% vs 28%) • Innovatività concessa più spesso ai FMR (61% vs 44%) • AIFA valorizza rarità e <i>unmet need</i> più della solidità del trial 	Scelta del comparatore <ul style="list-style-type: none"> • Uso del placebo proporzionalmente simile nei due gruppi • Comparatore attivo quasi sempre un farmaco autorizzato in entrambi • La <i>best supportive care</i> è marginale in entrambi i casi, segnalando una pressione regolatoria EMA verso il confronto con lo standard of care

Tabella 2: Confronto pattern comuni e pattern divergenti tra FMR e FnMR

5.3 Criticità e limiti dello studio

Lo studio presenta alcuni elementi critici:

La natura descrittiva dell'analisi non consente di stabilire relazioni causali tra le variabili studiate.

Sebbene ogni indicazione possa essere classificata in modo distinto come relativa a patologia rara o non rara, la forte presenza di estensioni d'indicazione (52% tra i FnMR e 53% tra i FMR) rende i due gruppi internamente meno omogenei. Le estensioni, infatti, tendono ad avvalersi di evidenze già parzialmente disponibili, il che potrebbe influenzare i risultati sulla robustezza degli studi e sulla propensione a richiedere l'innovatività.

Un ulteriore limite riguarda la finestra temporale considerata (ottobre 2018 - dicembre 2024). Questo criterio garantisce la comparabilità con il campione FMR di ExploRare 3 (58), ma riflettono un particolare momento dell'evoluzione del sistema regolatorio italiano, caratterizzato dalle modifiche introdotte dalla Determina AIFA del 2020. A differenza di ExploRare 3 (58), che ha integrato un'analisi prospettica sui farmaci attesi nel triennio 2025-2027, il presente studio adotta una prospettiva esclusivamente retrospettiva.

Lo studio non include una stratificazione sufficientemente dettagliata per area terapeutica, il che introduce un potenziale fattore di confondimento nelle analisi comparative. Poiché i FnMR sono concentrati prevalentemente in oncologia solida (28%) e malattie metaboliche (13%), mentre i FMR lo sono in ambito oncoematologico ed ematologico, e poiché i disegni metodologici variano sistematicamente tra aree terapeutiche, con un maggiore ricorso agli RCT in oncologia solida rispetto, ad esempio, alle malattie metaboliche, il confronto diretto tra i due gruppi rischia di riflettere differenze legate all'area terapeutica piuttosto che alla rarità della patologia, sovrastimando o sottostimando le differenze reali. Nelle malattie rare questa criticità è ulteriormente amplificata dalla ridotta numerosità dei sottogruppi, che rende difficile raggiungere la potenza statistica necessaria per trarre conclusioni robuste (24).

L'analisi della valorizzazione dei PROMs lungo il percorso HTA è stata condotta esclusivamente sulle fonti documentali pubblicamente disponibili (EPAR e schede di innovatività AIFA), senza accesso ai dossier di negoziazione completi né alle discussioni interne ai comitati tecnici di AIFA. Questo limita la capacità di comprendere le motivazioni per cui i PROMs tendono a perdere peso nelle fasi successive alla valutazione regolatoria.

Il presente studio non ha potuto rilevare in modo sistematico la citazione dei PROMs all'interno del GRADE per i FnMR, a differenza di ExploRare 3 (58) che aveva documentato questo dato per i FMR (4 casi su 90). La proporzione di schede di innovatività che richiamano i PROMs per i FnMR (34%) suggerisce un'analoga sottorappresentazione, ma questa rimane un'ipotesi che non può essere verificata con i dati disponibili nel presente database e che merita approfondimento in studi futuri.

Un limite di portata più contenuta riguarda l'esclusione di HIZENTRA® e TEYSUNO® dall'analisi. La loro autorizzazione non si è fondata su studi registrativi specifici, bensì su evidenze già disponibili in letteratura: questa scelta, coerente con l'obiettivo dello studio, introduce un potenziale *bias* di selezione e limita la rappresentatività del campione rispetto all'universo completo dei farmaci approvati nel periodo considerato.

5.4 Considerazioni sull'uso dei PROMs nella valutazione dell'innovatività

I dati della presente analisi, letti insieme ai risultati di ExploRare 3 (58), confermano e ampliano una tendenza già documentata in letteratura, sollevando interrogativi sul ruolo dei PROMs nella valutazione del valore terapeutico dei farmaci in Italia. Nonostante i PROMs siano inclusi in oltre la metà degli studi registrativi per i FnMR (56%) e per i FMR (55%), e pur essendo citati nella quasi totalità delle valutazioni regolatorie primarie (88% FnMR; 95% FMR), la loro incidenza effettiva nelle decisioni di riconoscimento dell'innovatività rimane limitata in entrambi i contesti. La progressiva riduzione del ruolo dei PROMs lungo il percorso di HTA evidenzia uno scarto tra le evidenze generate durante lo sviluppo clinico e quelle effettivamente considerate nelle decisioni di rimborso e innovatività, un fenomeno che in uno studio del 2025 viene attribuito al fatto che le agenzie HTA tendono a svalutare i dati dei PROMs quando non è stato stabilito in anticipo quale miglioramento nel punteggio del questionario possa essere considerato realmente significativo per il paziente (4).

Il fenomeno di progressiva marginalizzazione dei PROMs, documentato da ExploRare 3 (58) per i FMR e confermato dal presente studio per i FnMR, solleva interrogativi sulle ragioni di questo disallineamento. ExploRare 3.0 aveva ipotizzato che dipendesse da una maggiore propensione di AIFA a valorizzare gli endpoint clinici tradizionali rispetto alle evidenze riportate dai pazienti (58); i dati sui FnMR confermano questa interpretazione, dimostrando che il fenomeno non è specifico del contesto delle MR, ma si presenta anche in aree terapeutiche con popolazioni più ampie e strumenti di misura della qualità della vita più consolidati. Il problema, pertanto, non è nella qualità degli studi né nella disponibilità degli strumenti, ma nei meccanismi con cui le evidenze *patient-reported* vengono integrate, o escluse, dai percorsi valutativi (44, 58).

I nuovi criteri di innovatività terapeutica definiti da AIFA con la Determina n. 966/2025 potrebbero segnare un cambiamento di prospettiva in questo senso (38). Il documento introduce

esplicitamente i PROMs e i PREMs tra gli elementi considerati nella valutazione del vantaggio terapeutico aggiunto, subordinandone però il riconoscimento alla capacità di dimostrare un miglioramento significativo della qualità della vita e all'utilizzo di strumenti validati sulla popolazione italiana (40). Se da un lato questa formalizzazione rappresenta un passo verso una maggiore integrazione delle evidenze *patient-reported* nei percorsi valutativi (40, 56), dall'altro la doppia condizione posta dai nuovi criteri, rilevanza clinica significativa e validazione locale degli strumenti, rischia di replicare, in forma più esplicita, lo stesso filtro selettivo osservato nel periodo analizzato (58). Rimane quindi aperta la questione se il cambiamento normativo sarà sufficiente a modificare in modo sostanziale il peso attribuito alle evidenze *patient-reported* nelle decisioni di rimborsabilità, o se i nuovi criteri introdurranno semplicemente una soglia più formalizzata per la loro esclusione (46, 47).

Una delle principali cause risiede nella posizione subordinata dei PROMs nel disegno degli studi. In entrambi i gruppi, i PROMs vengono quasi esclusivamente impiegati come endpoint secondari o esplorativi. Sebbene un loro utilizzo sistematico come endpoint primario rimanga poco realistico, migliorarne la qualità metodologica e predefinire le soglie di rilevanza clinica rappresenta un obiettivo più concreto e perseguibile. ExploRare 3.0 (58) ha documentato che, nei casi in cui i PROMs compaiono nelle schede di innovatività dei FMR, nell'89% dei casi sono classificati come endpoint secondari e nel 15% come esplorativi; la citazione nel GRADE, lo strumento con cui AIFA definisce la qualità e la rilevanza delle evidenze a fini decisionali, si registra in soli 4 casi su 90, e come *outcome* critico in un unico caso. La quasi totale assenza dei PROMs all'interno del GRADE segnala che l'evidenza *patient-reported* viene collocata ai margini della valutazione clinica formale, indipendentemente dalla sua rilevanza per il paziente (47). Come indicato da uno studio sul tema (74) e confermato dalle linee guida ISPOR-COA, il valore informativo dei PROMs non dipende tanto dal loro posizionamento come endpoint primari o secondari, quanto dalla qualità con cui vengono integrati nel disegno dello studio: strumenti validati per la patologia specifica, ipotesi predefinite e soglie di rilevanza clinica stabilite a priori. Inserirli nel protocollo senza questi presupposti, quasi come misura precauzionale, produce dati difficilmente valorizzabili nelle valutazioni regolatorie e di HTA (74). In assenza di queste condizioni, la loro capacità di influenzare le decisioni regolatorie e di HTA si riduce considerevolmente, indipendentemente dalla rilevanza clinica delle differenze osservate (74, 75). Sul piano della tipologia degli strumenti, il confronto tra i due sottogruppi rivela differenze chiare. Nei FMR retrospettivi prevalgono gli strumenti generici. Nei FmMR la distribuzione è più equilibrata, coerente con la maggiore disponibilità di misure validate per

patologie ad alta prevalenza. Questa differenza riflette la maggiore disponibilità, nel contesto delle malattie non rare, di PROMs specificamente sviluppati per le condizioni terapeutiche di interesse, mentre per le MR la scarsità di strumenti *disease-specific* può orientare verso misure più generali di qualità della vita. Come sottolineato in uno studio del 2018, i questionari generici tendono a produrre risultati ad alta variabilità, riducendo la capacità di dimostrare un beneficio clinicamente significativo. Strumenti non specifici rischiano inoltre di non catturare i benefici più rilevanti per il paziente (46). Una possibile soluzione risiede nello sviluppo di *Core Outcome Sets* concordati con i pazienti, come proposto da uno studio del 2024 per standardizzare gli *outcome* da misurare e ridurre la dispersione delle evidenze (44). Tuttavia, la maggiore attenzione nella scelta degli strumenti nei FnMR non si traduce in una migliore valorizzazione nel percorso HTA. Utilizzare in media 2,66 PROMs per studio rischia anzi di complicare l'interpretazione dei risultati, rendendo difficile attribuire un significato clinico univoco alle evidenze prodotte (46). Il nodo centrale non è quindi quanti strumenti vengono usati, ma come vengono integrati nei processi di valutazione (47).

ExploRare 3.0 (58) aveva rilevato un'associazione positiva, non statisticamente significativa ma numericamente rilevante, tra citazione dei PROMs nelle Schede di Innovatività e ottenimento dell'innovatività, e aveva documentato come la citazione negli EPAR fosse associata a tempistiche di P&R più brevi (465 vs. 530 giorni). Al contrario, la citazione nelle Schede di Innovatività era associata a tempistiche più lunghe (497 vs. 447 giorni), dato interpretato come segnale che i farmaci con PROMs nelle schede siano quelli che richiedono un approfondimento valutativo maggiore. I dati del presente studio mostrano che le schede di innovatività AIFA integrano i PROMs nel 34% dei casi per i FnMR e nel 32% per i FMR (58). Il quadro complessivo che emerge è quello di un sistema che riconosce implicitamente il valore dei PROMs, ma non ha ancora sviluppato un metodo esplicito e condiviso per integrarli in modo strutturato e solido nel processo decisionale (4, 44).

Per superare queste criticità, la letteratura internazionale e i *framework* regolatori indicano tre direzioni prioritarie. La prima è l'integrazione precoce dei PROMs nel disegno degli studi con un ruolo metodologico definito, in alcuni contesti come endpoint co-primari, più frequentemente come endpoint secondari pianificati con rigore, accompagnata dalla definizione a priori della *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) e da analisi in grado di calcolare la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento considerato clinicamente significativo, superando la sola valutazione delle variazioni medie di punteggio (44). La seconda è la validazione di strumenti *disease-specific*, per interpretazioni clinicamente più

ancorate ai bisogni reali del paziente (44, 58). La terza, e forse più rilevante, è la revisione dei *framework* HTA nazionali per includere criteri espliciti su come i dati *patient-reported* vengano incorporati nella valutazione dell'innovatività, creando incentivi per le aziende a produrre questa evidenza in modo strutturato (4, 58). Un collegamento più stretto tra le fasi di valutazione regolatoria, nelle quali i PROMs mostrano già una presenza rilevante, e le fasi di HTA e negoziazione del prezzo permetterebbe inoltre di ridurre la perdita di informazione che caratterizza questa transizione (58). In tale direzione, un recente studio del 2025 suggerisce che l'adozione di nuove metodologie statistiche, come le analisi gerarchiche o i composite endpoints che includano i PROMs, potrebbe aumentarne ulteriormente il peso nelle valutazioni regolatorie (25).

ExploRare 3 (58) aveva indicato come obiettivo prioritario per le future edizioni proprio il confronto tra FMR e FnMR, per verificare se le tendenze osservate fossero specifiche del contesto MR o rappresentassero un'evoluzione più ampia. Il presente studio risponde a questo interrogativo: la marginalizzazione dei PROMs nel percorso HTA italiano non è un fenomeno limitato alle MR, ma una tendenza che si conferma nell'intero sistema di accesso al farmaco. Mentre la ricerca clinica, specie nei FMR, si muove verso una maggiore *patient-centricity* con strumenti sempre più specifici, il sistema regolatorio italiano sembra recepire questo cambiamento con lentezza, applicando criteri valutativi che penalizzano l'evidenza *patient-reported* indipendentemente dalla robustezza dello studio che la produce (75). In prospettiva, l'applicazione del Regolamento UE 2021/2282 sulla valutazione congiunta (76, 77) delle tecnologie sanitarie potrebbe rappresentare un'opportunità rilevante. La procedura HTA congiunta prevede espressamente la considerazione dei PROMs come elementi centrali della valutazione comparativa, e l'allineamento del sistema italiano potrebbe stimolare un'evoluzione delle procedure di valutazione che porti a una valorizzazione maggiore delle evidenze *patient-reported*, riducendo il divario oggi esistente tra produzione delle evidenze e loro utilizzo nelle decisioni di accesso al mercato (76, 77)

6. CONCLUSIONE

6.1 Implicazioni di policy

Le analisi condotte nei capitoli precedenti portano a due implicazioni principali. La prima implicazione riguarda il ruolo dei PROMs nel percorso HTA. I dati analizzati nei capitoli precedenti mostrano che la loro marginalizzazione nel passaggio dall'EMA ad AIFA è un fenomeno sistemico che coinvolge entrambe le tipologie di farmaci, non una specificità dei FMR. Questo segnala un problema nel *framework* valutativo italiano che richiede una revisione dei criteri con cui AIFA integra i PROMs nelle decisioni di innovatività e rimborso, indipendentemente dalla rarità della patologia. In particolare, la predefinita di soglie di rilevanza clinica e la validazione degli strumenti sulla popolazione italiana, già prevista dal nuovo sistema di valutazione dell'innovatività, rappresentano condizioni necessarie affinché le evidenze *patient-reported* possano effettivamente influenzare le decisioni di accesso. L'entrata a regime del Regolamento Europeo sull'HTA (UE 2021/2282), con le JCA estese ai farmaci orfani dal 2028, rappresenta un'opportunità concreta per armonizzare questi standard a livello europeo (77, 78). La seconda implicazione riguarda la distanza metodologica tra FMR e FnMR, che i dati del presente studio mostrano essere inferiore a quanto comunemente assunto. L'idea che le evidenze per i FMR siano strutturalmente molto più incerte rispetto ai FnMR non trova piena conferma: la quota di *clinical outcome* nei FMR è superiore a quella dei FnMR (53% vs 36%), la percentuale di RCT nei FMR (74%) è più alta di quanto atteso, e la presenza dei PROMs negli studi è comparabile nei due gruppi. Questo allineamento suggerisce che applicare ai FnMR criteri valutativi significativamente più stringenti rispetto ai FMR non trova piena giustificazione nei dati. Ne consegue che il percorso HTA per le due tipologie di farmaci potrebbe convergere verso standard più omogenei, riducendo l'asimmetria oggi esistente e rendendo più prevedibile e uniforme l'accesso al rimborso.

6.2 Prospettive future

Le prospettive future, con riferimento agli elementi evolutivi della costruzione delle evidenze, si muovono su tre direttrici. La prima riguarda l'evoluzione metodologica degli studi clinici: disegni adattativi, controlli sintetici basati su dati di registro e *biomarker* validati come endpoint primari potranno, nel medio periodo, colmare il divario tra la qualità delle evidenze attualmente disponibili al momento della rimborsabilità e le attese dei sistemi HTA (25, 47, 76, 77). La

seconda riguarda il rafforzamento dell'infrastruttura dei dati europea: registri di malattia, come quelli promossi dalle reti di riferimento europee (ERN), rappresentano la condizione abilitante per qualsiasi strategia di gestione dell'incertezza basata su RWE post-autorizzazione (25). La terza riguarda il coinvolgimento strutturato dei pazienti: le associazioni di rappresentanza dovranno essere formalmente integrate nei processi di definizione degli endpoint, di valutazione HTA e di *Horizon Scanning*, trasformando la prospettiva del paziente da elemento supplementare a componente centrale del processo decisionale (77).

Con riferimento invece alla presente analisi, sarebbe interessante applicare la stessa metodologia comparativa, per il 2025-2027, per verificare se i *pattern* divergenti e comuni identificati nel periodo retrospettivo trovino conferma anche tra i farmaci prossimi all'approvazione, o se i cambiamenti regolatori in corso stiano modificando le dinamiche già osservate per i FMR. Un rafforzamento della componente statistica, con l'introduzione di analisi multivariate, permetterebbe inoltre di superare i limiti descrittivi dell'analisi attuale e di identificare i predittori dell'innovatività e delle tempistiche di accesso.

I risultati dello studio, pur non essendo conclusivi, suggeriscono la necessità di una riflessione più approfondita sui criteri valutativi applicati in sede HTA alle due categorie di farmaci. L'entrata a regime del Regolamento UE 2021/2282 sulla valutazione congiunta potrebbe rappresentare un'occasione per verificare se un approccio più guidato dall'evidenza, anziché dalla categoria del farmaco, sia in grado di ridurre progressivamente le asimmetrie oggi esistenti. Tali approfondimenti appaiono necessari prima di trarre implicazioni di *policy* definitive: una convergenza nei criteri valutativi rimane subordinata alla disponibilità di dati più ampi e rappresentativi, nonché a una volontà istituzionale che, allo stato attuale, rimane ancora da consolidare.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Costa, E., and Magrini, N. (2022) Verso un modello integrato di sviluppo, approvazione e accesso dei farmaci per malattie rare in Europa. *Recenti Prog. Med.* **113**, 407–410
2. Austin, C. P., Cutillo, C. M., Lau, L. P. L., Jonker, A. H., Rath, A., Julkowska, D., Thomson, D., Terry, S. F., De Montleau, B., Ardigò, D., Hivert, V., Boycott, K. M., Baynam, G., Kaufmann, P., Taruscio, D., Lochmüller, H., Suematsu, M., Incerti, C., Draghia-Akli, R., Norstedt, I., Wang, L., Dawkins, H. J. S., and on behalf of the International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) (2018) Future of rare diseases research 2017–2027: an IRDiRC perspective. *Clin. Transl. Sci.* **11**, 21–27
3. Baek, H. J., Nam, Y., Rim, Y. A., and Ju, J. H. (2025) Advances in cell and gene therapy for rare disease treatment. *Int. J. Stem Cells* **18**, 324–337
4. Jommi, C., Bonfanti, M., Guardigni, M., Aiello, A., Marcellusi, A., Canonico, P. L., Luccini, F., and Lucchetti, C. (2025) Pivotal studies for drugs about to be launched for rare diseases: will they better support health technology assessment and market access than in the past? *J. Mark. Access Health Policy* **13**, 37
5. Griggs, R. C., Batshaw, M., Dunkle, M., Gopal-Srivastava, R., Kaye, E., Krischer, J., Nguyen, T., Paulus, K., and Merkel, P. A. (2009) Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol. Genet. Metab.* **96**, 20–26
6. European Medicines Agency (2026) Orphan designation: overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview> (accessed March 6, 2026)
7. World Economic Forum (2020) New framework to provide global approach to solving rare diseases. <https://www.weforum.org/press/2020/02/new-framework-to-provide-global-approach-to-solving-rare-diseases/> (accessed March 6, 2026)
8. European Commission (2026) Rare diseases. https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_en (accessed March 6, 2026)
9. Abozaid, G. M., Kerr, K., Alomary, H., Al-Omar, H. A., and McKnight, A. (2025) Global insight into rare disease and orphan drug definitions: a systematic literature review. *BMJ Open* **15**, e086527
10. Graf von der Schulenburg, J.-M., and Frank, M. (2015) Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems. *Eur. J. Health Econ.* **16**, 113–118
11. Millán, J. M., and García-García, G. (2022) Genetic testing for rare diseases. *Diagnostics* **12**, 809
12. Orphanet (2026) About rare diseases. <https://www.orpha.net/en/other-information/about-rare-diseases> (accessed March 6, 2026)

13. Adachi, T., El-Hattab, A. W., Jain, R., Nogales Crespo, K. A., Quirland Lazo, C. I., Scarpa, M., Summar, M., and Wattanasirichaigoon, D. (2023) Enhancing equitable access to rare disease diagnosis and treatment around the world: a review of evidence, policies, and challenges. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **20**, 4732
14. ERDERA (2026) Living with rare. <https://erdera.org/living-with-rare/> (accessed March 6, 2026)
15. Agenzia Italiana del Farmaco (2026) Farmaci orfani. <https://www.aifa.gov.it/farmaciorfani> (accessed March 7, 2026)
16. Ministero della Salute (2026) Portale delle malattie rare. <https://www.malattierare.gov.it/> (accessed March 6, 2026)
17. National Stem Cell Foundation (2026) Rare childhood diseases. <https://nationalstemcellfoundation.org/focus/rare-childhood-diseases/> (accessed March 6, 2026)
18. National Organization for Rare Disorders (2022) Rare disease facts and statistics. <https://rarediseases.org/understanding-rare-disease/rare-disease-facts-and-statistics/> (accessed March 6, 2026)
19. Malattie Rare al Centro (2024) La necessità della diagnosi precoce nelle malattie rare. <https://malattierarealcentro.it/la-necessita-della-diagnosi-precoce-nelle-malattie-rare/> (accessed March 24, 2026)
20. Contesse, M. G., Valentine, J. E., Wall, T. E., and Leffler, M. G. (2019) The case for the use of patient and caregiver perception of change assessments in rare disease clinical trials: a methodologic overview. *Adv. Ther.* **36**, 997–1010
21. Berdud, M., Drummond, M., and Towse, A. (2020) Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff. Resour. Alloc.* **18**, 31
22. Associazione Medici Endocrinologi (2022) Storia naturale di malattia (studi di). Glossario Statistico <https://www.associazionemediciendocrinologi.it/index.php/glossario-statistico/storia-naturale-di-malattia-studi-di> accessed March 24, 2026)
23. EURORDIS–Rare Diseases Europe (2026) What is a rare disease? <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/> (accessed March 7, 2026)
24. Mullard, A. (2025) 2024 FDA approvals. *Nat. Rev. Drug Discov.* **24**, 75–82
25. Chen, R., Liu, S., Han, J., Zhou, S., Liu, Y., Chen, X., and Zhang, S. (2024) Trends in rare disease drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **23**, 168–169

26. MSD Manuals (2026) Ematologia e oncologia. *Manuali MSD Edizione Professionisti*. <https://www.msmanuals.com/it/professionale/health-topics> (accessed March 7, 2026)
27. Bowen, A. E., and Nargundkar, S. (2024) Drug development for rare diseases: a case for patient-centricity, equity, and access to clinical trials. *Preprint*. 10.21203/rs.3.rs-5021167/v1
28. Mennini, F. S., Cicchetti, A., Sciattella, P., Rumi, F., Zanuzzi, M., Carletto, A., Sammarco, A., Romano, F., and Russo, P. (2025) Determinants of the financial impact of orphan drugs in Italy: differences between expected and observed pharmaceutical expenditure. *Drugs Real World Outcomes* **12**, 25–33
29. European Medicines Agency (2010) Orphan incentives. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/orphan-designation-research-development/orphan-incentives> (accessed March 7, 2026)
30. European Parliament (2025) Deal on comprehensive reform of EU pharmaceutical legislation. <https://www.europarl.europa.eu/news/it/press-room/20251209IPR32110/deal-on-comprehensive-reform-of-eu-pharmaceutical-legislation> (accessed March 7, 2026)
31. Mishra, S., and Venkatesh, M. (2024) Rare disease clinical trials in the European Union: navigating regulatory and clinical challenges. *Orphanet J. Rare Dis.* **19**, 285
32. European Medicines Agency (2026) Orphan medicines in the EU. Publications Office of the European Union, Luxembourg. 10.2809/7963598
33. European Commission (2026) Nuove norme dell'UE sulla valutazione delle tecnologie sanitarie. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/ip_25_226 (accessed March 7, 2026)
34. Yoo, H.-W. (2024) Development of orphan drugs for rare diseases. *Clin. Exp. Pediatr.* **67**, 315–327
35. Grand View Research (2026) Pharmaceutical market size & outlook, 2033. <https://www.grandviewresearch.com/horizon/outlook/pharmaceuticals-market-size/global> (accessed March 7, 2026)
36. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (2012) Legge 189/2012. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2012/11/10/012G0212/sg> (accessed March 7, 2026)
37. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (2022) Determina AIFA n. 320/2022. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-05-04&atto.codiceRedazionale=22A02675&elenco30giorni=true (accessed March 7, 2026)

38. Agenzia Italiana del Farmaco (2025) Determina del Presidente n. 966/2025: Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti, ai sensi della legge 30 dicembre 2024, n. 207, articolo 1, commi 281-292. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847382/Determina_Pres-966-2025.pdf (accessed March 7, 2026)
39. Drago, V., Mele, T., Patarnello, F., Randon, F., Teruzzi, C., and Drago, F. (2025) Assessment and value of drugs: report of the focus groups from the XXII National Conference on Pharmaceuticals. *Glob. Reg. Health Technol. Assess.* **12**, 43–48
40. Agenzia Italiana del Farmaco (2026) Farmaci innovativi. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi> (accessed March 7, 2026)
41. Agenzia Italiana del Farmaco (2026) Legge 648/1996 <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96> accessed March 7, 2026)
42. Agenzia Italiana del Farmaco (2025) Monitoraggio della spesa farmaceutica (gennaio–settembre 2025). <https://www.aifa.gov.it/-/monitoraggio-spesa-farmaceutica-gennaio-settembre-2025-> (accessed March 7, 2026)
43. Agenzia Italiana del Farmaco (2024) Rapporto OsMed 2024 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2024-uso-farmaci-italia> (accessed March 7, 2026)
44. Tudur Smith, C., Williamson, P. R., and Beresford, M. W. (2014) Methodology of clinical trials for rare diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **28**, 247–262
45. Ciani, O., Manyara, A. M., Davies, P., Stewart, D., Weir, C. J., Young, A. E., Blazeby, J., Butcher, N. J., Bujkiewicz, S., Chan, A. W., Dawoud, D., Offringa, M., Ouwens, M., Hróbjartsson, A., Amstutz, A., Bertolaccini, L., Bruno, V. D., Devane, D., Faria, C. D. C. M., Gilbert, P. B., Harris, R., Lassere, M., Marinelli, L., Markham, S., Powers, J. H., Rezaei, Y., Richert, L., Schwendicke, F., Tereshchenko, L. G., Thoma, A., Turan, A., Worrall, A., Christensen, R., Collins, G. S., Ross, J. S., and Taylor, R. S. (2023) A framework for the definition and interpretation of the use of surrogate endpoints in interventional trials. *eClinicalMedicine* **65**, 102283
46. Cox, G. F. (2018) The art and science of choosing efficacy endpoints for rare disease clinical trials. *Am. J. Med. Genet. A* **176**, 759–772
47. Malandrini, F., Borroni, C., Meregaglia, M., Sarra, M., and Ciani, O. (2023) The role of patient-reported outcomes in reimbursement decisions and drug innovation in Italy. *Glob. Reg. Health Technol. Assess.* **10**, 12–17
48. Krogsgaard, M. R., Brodersen, J., Christensen, K. B., Siersma, V., Kreiner, S., Jensen, J., Hansen, C. F., and Comins, J. D. (2021) What is a PROM and why do we need it? *Scand. J. Med. Sci. Sports* **31**, 967–971

49. U.S. Food and Drug Administration (2009) Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. FDA, Silver Spring, MD
50. Bottomley, A., Jones, D., and Claassens, L. (2009) Patient-reported outcomes: assessment and current perspectives of the guidelines of the Food and Drug Administration and the reflection paper of the European Medicines Agency. *Eur. J. Cancer* **45**, 347–353
51. European Medicines Agency (2005) Regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products-scientific-guideline> (accessed March 7, 2026)
52. Andreoni, M., Antinori, A., Apolone, G., Borgonovi, E., Brunelli, C., Ciani, O., Cingolani, A., Da Ros, L., Jommi, C., Marcotullio, S., Rizzini, P., and Vella, S. (2020) Core outcome set per la valutazione e la valorizzazione di nuove terapie e gli esiti riferiti dai pazienti: PROs e PROMs. *Tendenze Nuove* Numero Speciale, 37–42
53. Churruca, K., Pomare, C., Ellis, L. A., Long, J. C., Henderson, S. B., Murphy, L. E. D., Leahy, C. J., and Braithwaite, J. (2021) Patient-reported outcome measures (PROMs): a review of generic and condition-specific measures and a discussion of trends and issues. *Health Expect.* **24**, 1015–1024
54. ALTEMS Università Cattolica (2024) HTA europeo: più coinvolgimento dei pazienti. <https://altems.unicatt.it/news/2024/patient-involvement-una-nuova-opportunita-grazie-al-regolamento-ue-sull-hta.html> (accessed March 7, 2026)
55. European Parliament and Council of the European Union (2021) 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. *Off. J. Eur. Union* <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/2282/oj> (accessed March 7, 2026)
56. Agenzia Italiana del Farmaco (2025) Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e sulla gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti. Allegato 1 alla Determina del Presidente n. 966/2025. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1_alla_Det-Pres-966-2025.pdf (accessed March 25, 2026)
57. Agenzia Italiana del Farmaco (2017) Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi (18/09/2017). <https://www.aifa.gov.it/-/criteri-per-la-classificazione-dei-farmaci-innovativi-e-dei-farmaci-oncologici-innovativi-18-09-2017-> (accessed March 7, 2026)
58. Aiello, A., Bitonti, R., Bonfanti, M., Canonico, P. L., Jommi, C., Lucchetti, C., Luccini, F., and Marcellusi, A. (2025) ExploRare 3.0: Rare Disease Access Deep Dive & Proposals. ExploRare, Italy-Rome Chapter, May 2025. <https://www.explorare-rare.it/report/> (accessed March 7, 2026)

59. Canonico, P. L., Luccini, F., Marcellusi, A., and Viola, V. (2023) ExploRare: Rare Disease Access Deep Dive & Proposals. ExploRare, Italy-Rome Chapter, February 2023. <https://www.explorare-rare.it/report/> (accessed March 7, 2026)
60. Canonico, P. L., Jommi, C., Lucchetti, C., Luccini, F., and Marcellusi, A. (2024) ExploRare 2.0: Rare Disease Access Deep Dive & Proposals. ExploRare, Italy-Rome Chapter, April 2024. <https://www.explorare-rare.it/report/> (accessed March 7, 2026)
61. ISPOR Italy Rome Chapter (2024) *Prezzo e Rimborso in caso di Estensione di Indicazioni*. ISPOR Italy Rome Chapter, Roma. https://www.isporitaly.org/wp-content/uploads/2024/03/Report_ISPOR_PREZZO_E_RIMBORSO.pdf (accessed March 20, 2026)
62. Marangi, M., Ivanovic, J., and Pistritto, G. (2019) The horizon scanning system at the Italian Medicines Agency. *Drug Discov. Today* **24**, 1268–1280
63. Kudyar, P., Konwar, M., Khatri, Z., Gogtay, N. J., and Thatte, U. M. (2023) Evaluation of clinical trials done for orphan drugs versus nonorphan drugs in infectious diseases: an eleven year analysis (2010–2020). *Perspect. Clin. Res.* **14**, 56–60
64. Blin, O., Lefebvre, M.-N., Rascol, O., and Micallef, J. (2020) Orphan drug clinical development. *Therapies* **75**, 141–147
65. Jayasundara, K., Hollis, A., Krahn, M., Mamdani, M., Hoch, J. S., and Grootendorst, P. (2019) Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs. *Orphanet J. Rare Dis.* **14**, 12
66. European Medicines Agency (EMA) (2026) Homepage. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> (Accessed March 25, 2026)
67. Vitagliano, A., Bonfanti, M., Lucchetti, C., and Marcellusi, A. (2025) Gestione e utilizzo del Fondo Farmaci Innovativi: un'indagine qualitativa multistakeholder sulle pratiche regionali e locali. *Glob. Reg. Health Technol. Assess.* **12**, 89–97. <https://doi.org/10.33393/grhta.2025.3433>
68. Sonino, N., Soldani, L., Rafanelli, C., and Fava, G. A. (1998) Validazione di un nuovo indice clinico per la valutazione dello stress in ambito medico. *Medicina Psicosomatica* **43** (1) <https://www.psychomedia.it/simp/medpsic/articoli/fava.htm> (accessed March 24, 2026)
69. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (2026) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Roma. <https://www.gazzettaufficiale.it/home> (accessed March 25, 2026).

70. Agenzia Italiana del Farmaco (2023) Elenco farmaci innovativi aggiornato al 30 settembre 2023. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1819005/Farmaci_Innovativi_2023-30.09.2023.ods (accessed March 7, 2026)
71. EU Clinical Trials Register (2026) EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (accessed March 25, 2026)
72. ClinicalTrials.gov (2026) ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/> (accessed March 25, 2026)
73. Marcellusi, A., Cazzato, D., Guarnotta, G., Aiello, A., Bonfanti, M., Bitonti, R., Guardigni, M., Lucchetti, C., Luccini, F., Canonico, P. L., and Jommi, C. (2025) Horizon scanning and drug expenditure for rare diseases: three-year predictive model in Italy 2025–2027. *Health Econ. Rev.* **15**, 107
74. Benjamin, K., Vernon, M. K., Patrick, D. L., Perfetto, E., Nestler-Parr, S., and Burke, L. (2017) Patient-reported outcome and observer-reported outcome assessment in rare disease clinical trials: an ISPOR COA emerging good practices task force report. *Value Health* **20**, 838–855
75. Basch, E., and Bennett, A. V. (2014) Patient-reported outcomes in clinical trials of rare diseases. *J. Gen. Intern. Med.* **29**, 801–803
76. Li, Y., and Izem, R. (2022) Novel clinical trial design and analytic methods to tackle challenges in therapeutic development in rare diseases. *Ann. Transl. Med.* **10**, 1034
77. European Parliament and Council of the European Union (2021) 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. Official Journal of the European Union L 458, 1–32. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R2282> accessed March 25, 2026).
78. Popoli, P., Marrocco, W., Ponzianelli, A., Damele, F., and Medaglia, M. (2025) From regulatory framework to practice: the EU HTA Regulation 2021/2282, AIFA role and interactions with developers: processes, interfaces, expectations. *Glob. Reg. Health Technol. Assess.* **12**, 245–248

APPENDICE

Confronto dei principali indicatori tra farmaci per malattie non rare (FnMR) e farmaci per malattie rare (FMR).

Categoria	Caratteristica	FnMR (n)	FMR (n)	FnMR %	FMR %
Anagrafica					
	Numerosità Farmaci	193	214		
	Studi registrativi	279	218		
Tipologia Farmaco					
	NME	92	100	48%	47%
	Estensioni	101	114	52%	53%
Innovatività					
	Sì Richiesta Innovatività	78	119	28%	55%
	No Richiesta Innovatività	201	99	72%	42%
	Innovativo	34	73	44%	61%
	Non Innovativo	44	46	56%	39%
Area terapeutica					
	Oncologia	78	47	28%	22%
	Metabolica	37	21	13%	10%
	Oncoematologia	1	52	0%	24%
	Respiratorio	19	24	7%	11%
	Neurologia	20	17	7%	8%
	Malattie Infettive	30	3	11%	1%
	Dermatologia	25	2	9%	1%
	Ematologia	5	20	2%	9%
	Autoimmune/Immunologia	6	17	2%	8%
	Gastroenterologia	17	1	6%	0%
	Altre	41	14	15%	6%
Durata iter rimborsabilità					
	Media	430,97	473,21		
	Mediana	411,00	0,00		

Categoria	Caratteristica	FnMR (n)	FMR (n)	FnMR %	FMR %
Analisi studi clinici					
Tipologia studio					
	RCT	252	162	90%	74%
	Single arm	27	56	10%	26%
Fase					
	Fase I - I/II	5	3	2%	1%
	Fase II - II/III	29	52	10%	24%
	Fase III - Fase IV	245	163	88%	75%
Procedura cieco					
	Double-blind	194	91	77%	56%
	Open-label	52	75	21%	44%
	Single-blind	6	0	2%	0%
Tipologia schema struttura					
	Parallel	247	148	98%	91%
	Crossover	5	14	2%	9%
Tipologia comparatore					
	Placebo	7	0	3%	0%
	Attivo	124	74	49%	46%
	Entrambi	119	86	47%	53%
	Altro	2	2	1%	1%
Endpoint primari					
	Media di N. endpoint p.	1,96	1,47		
	Clinical Outcomes	196	172	36%	54%
	Endpoint surrogati	109	65	20%	20%
	Endpoint di sicurezza	116	33	21%	10%
	Endpoint strumentali/clinimetrici	87	33	16%	10%
	Endpoint compositi	22	10	4%	3%
	Endpoint PRO/PROM	17	7	3%	2%
PROMs					
PROMs negli studi clinici					
	Assenza PROMs	122	65	44%	30%
	Presenza PROMs	157	153	56%	70%
	Media di N. PROMs	2,66	2,42		

Categoria	Caratteristica	FnMR (n)	FMR (n)	FnMR %	FMR %
Tipologia di endpoint					
	Endpoint primario	16	6	4%	2%
	Endpoint secondario	373	256	89%	71%
	Endpoint terziario	0	8	0%	2%
	Endpoint esplorativo	28	92	7%	25%
Tipologia di PROMs					
	Entrambi	78	66	64%	43%
	Generici	39	59	32%	39%
	Specifici	40	28	33%	18%
Citazioni					
	No Citazione in EPAR	19	7	12%	5%
	Sì Citazione in EPAR	138	146	88%	95%
	No Citazione in Schede di Innovatività	33	59	66%	68%
	Sì Citazione in Schede di Innovatività	17	28	34%	32%

BSC: best supportive care; NME: nuova entità molecolare; PROMs: Patient-Reported Outcome Measures; n.r.: non rilevato.