

IV RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

ACCESSO AL MERCATO,
SPESA E INNOVATIVITÀ
DEI FARMACI ORFANI

IV RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

ACCESSO AL MERCATO, SPESA E INNOVATIVITÀ DEI FARMACI ORFANI



Il presente documento, finito di stampare nel mese di Novembre 2020, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta da inviare a collet@osservatoriofarmaciorfani.it e citazione della fonte.

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

OSSFOR

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

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

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

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

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

 ALEXION®

 Amicus
Therapeutics

 B:OMARIN®

 Chiesi
Global Rare Diseases

 KYOWA KIRIN

 PTC
THERAPEUTICS

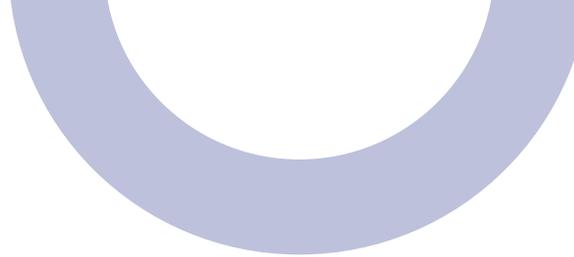
 Roche

 SANOFI GENZYME

 sobi
rare strength

 Takeda

 VERTEX
THE SCIENCE OF POSSIBILITY



Ringraziamenti

L'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR, come centro studi e think tank, per sua natura si arricchisce di ogni apporto e contributo proveniente da tutti i soggetti con cui collabora e accoglie ogni spunto di riflessione, individuando in esso il punto di partenza per una nuova attività di ricerca.

Nell'ambito delle attività istituzionali di OSSFOR c'è l'elaborazione del **Rapporto Annuale** realizzato dai ricercatori di C.R.E.A. Sanità e di Osservatorio Malattie Rare - OMAR. Per questa quarta edizione vogliamo ringraziare per la disponibilità e per l'inestimabile collaborazione nella messa a disposizione dei dati e delle informazioni:

- **Giulio D'Alfonso**, sperimentazioncliniche.it
- **Michele Marangi**, AIFA
- **Ilaria Vacca**, Osservatorio Malattie Rare
- **Roberta Venturi**, Osservatorio Malattie Rare

Un ringraziamento particolare, alla Dottoressa **Marina Davoli**, Direttore del Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio e a tutti i suoi collaboratori.

Quattro anni di OSSFOR

Uno degli obiettivi dell'Osservatorio Farmaci Orfani è quello di giungere alla proposizione di soluzioni organizzative ed iniziative normative o legislative finalizzati alla ottimizzazione della gestione del settore dei farmaci orfani e delle malattie rare.

A questo scopo vengono organizzati i **Tavoli Tecnici OSSFOR** dedicati ad alcune tematiche che vengono scelte ad inizio anno a seguito di un confronto con diversi stakeholders. Nel primo anno di attività i Tavoli erano dedicati alle normative volte a facilitare e velocizzare l'accesso al mercato delle terapie, gli Early Access Programmes (EAPs); nel 2018 all'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie (in primis i farmaci orfani) per le malattie rare; nel 2019 si è sviluppata un'analisi sui PDTA a livello regionale e locale per le malattie rare; nel 2020 si è sviluppata un'analisi sull'innovatività dei Farmaci Orfani. Frutto di tale attività è stata la produzione periodica de **I Quaderni OSSFOR** che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani.

Il 1° *Quaderno "La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani"*, pubblicato nel mese di Giugno 2017, è una raccolta di tutte le normative che regolano il settore, accompagnate da alcune informazioni che consentono di fornire una più ampia panoramica del settore.

Il 2° *Quaderno "Gli Early Acces Programmes (EAPs)"*, pubblicato nel mese di Settembre 2017, è una raccolta dei programmi che garantiscono meccanismi etici, conformi e controllati di accesso ai farmaci sperimentali, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima del lancio commerciale del farmaco, a pazienti con gravi malattie per cui non sono disponibili altre opzioni di trattamento.

Il 3° *Quaderno "L'HTA dei piccoli numeri"*, pubblicato nel mese di Novembre 2018, è un'analisi dell'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie per le malattie rare a partire da una revisione della letteratura scientifica nel periodo compreso fra gennaio 1990 e maggio 2018. In particolare, si concentra su alcune delle dimensioni dell'HTA previste nel Core Model dal network europeo per l'HTA (EUneHTA).

Il 4° Quaderno “*Proposte per la strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle Malattie Rare*”, pubblicato nel mese di Novembre 2019, nasce con la finalità di suggerire linee di indirizzo a quanti sono impegnati nella progettazione e attuazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) a livello regionale e locale per le malattie rare (MR).

Il 5° Quaderno “*Il riconoscimento dell’innovatività per i Farmaci Orfani*”, pubblicato nel mese di Novembre 2020, nasce con la finalità di analizzare quanti dei farmaci orfani che hanno richiesto l’innovatività la hanno ottenuta e quanti no oltre che le motivazioni legate al riconoscimento o al non riconoscimento della stessa.

La pubblicazione raccoglie le informazioni elaborate dal Tavolo Tecnico organizzato da OSSFOR nel 2020 al quale hanno partecipato:

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

La finalità ultima, della sistematizzazione dei dati e delle informazioni raccolte durante i Tavoli Tecnici, è quella di racchiudere in un **Position Paper** le raccomandazioni OSSFOR per il settore al fine di indicare una base di riferimento certa e il quanto più chiara possibile. Il 1° Position Paper “Gli Early Acces Programmes (EAPs). Le nostre proposte di miglioramento nell’applicazione della normativa” è stato pubblicato nel mese di Febbraio 2018. Il 2° Position Paper “HTA dei piccoli numeri” è stato pubblicato nel mese di Maggio 2019.

Tra le iniziative di maggior rilievo legate ad OSSFOR e sviluppate in questi anni, c’è l’**Alleanza Malattie Rare** (AMR) promossa dalla Senatrice Paola Binetti, presidente dell’Intergruppo Parlamentare per le malattie rare. Composta da Associazioni di pazienti, ricercatori, tecnici e rappresentanti del mondo istituzionale, ha come obiettivo quello di favorire la collaborazione tra la Società civile ed il mondo politico istituzionale, con il fine ultimo di perseguire una migliore organizzazione dell’intero settore delle malattie rare e dei farmaci orfani, garantendo il rispetto dei principi di uguaglianza, parità fra generi, reciprocità e mutuo beneficio.

INDICE

EXECUTIVE SUMMARY

CAPITOLO 1

LA DOMANDA. MALATTIE RARE: LE EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE PAG. 21

CAPITOLO 2

L'OFFERTA PAG. 33

2A - DISPONIBILITÀ DEI FARMACI ORFANI E LORO ACCESSIBILITÀ

2B - PROCESSI E TEMPISTICHE DEL PERCORSO AUTORIZZATIVO DEI FARMACI ORFANI

2C - I FARMACI ORFANI IN ITALIA: CONSUMO E SPESA

2D - FARMACI ORFANI E RICONOSCIMENTO DELL'INNOVAZIONE

CAPITOLO 3

I COSTI PAG. 88

DISPONIBILITÀ DEI FARMACI ORFANI E LORO ACCESSIBILITÀ

CAPITOLO 4

LA GOVERNANCE PAG. 102

4A - LA NUOVA "GOVERNANCE" DEL SETTORE FARMACEUTICO

4B - LA NORMATIVA SUI FARMACI ORFANI

4C - FOCUS SU NORMATIVE REGIONALI

CAPITOLO 5

APPROFONDIMENTI PAG. 124

5A L'HORIZON SCANNING NEI FARMACI ORFANI

5B ANALISI SPERIMENTAZIONI CLINICHE: AGGIORNAMENTO ED ESTENSIONE

5C L'IMPATTO DELL'EMERGENZA COVID SULLE MALATTIE RARE: UNA OVERVIEW

GLOSSARIO, SITOGRAFIA PAG. 154

EXECUTIVE SUMMARY

L'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR), è nato nel 2016, da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare (O.Ma.R.), con l'obiettivo di supportare le politiche sanitarie che riguardano le malattie rare (MR) e, in particolare, le tecnologie per esse specificatamente sviluppate, quali i farmaci orfani (FO).

La *mission* di OSSFOR è promuovere la definizione di una efficace ed efficiente *governance* del settore, orientata a garantire insieme l'accesso dei pazienti alle terapie e la sostenibilità del sistema.

OSSFOR sviluppa attività di ricerca, sistematizzando le informazioni disponibili sulla gestione dei pazienti portatori di MR, nel campo dell'epidemiologia, dell'economia, del diritto; inoltre, promuove occasioni di incontro tra le istituzioni e i principali *stakeholder* del sistema.

Quello che viene presentato è il IV Rapporto OSSFOR (2020): il Rapporto è pubblicato annualmente e si focalizza sulla raccolta ed elaborazione di dati originali sull'impatto epidemiologico ed economico delle malattie rare, sulle problematiche di accesso al mercato e, in generale, sulle opportunità e criticità della regolamentazione del sistema.

Ad oggi sono stati sviluppati 5 Quaderni OSSFOR, che approfondiscono tematiche quali: le definizioni che attengono al mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani (Quaderno n. 1), la regolamentazione degli *early access programs* (Quaderno n. 2), l'HTA dei piccoli numeri (Quaderno n. 3), i PDTA per le malattie rare (Quaderno n. 4) e Il riconoscimento per l'innovatività dei Farmaci Orfani (Quaderno n. 5).

Il IV Rapporto OSSFOR (2020), contiene un approfondimento dell'epidemiologia delle malattie rare in Italia (capitolo 1) e relativi costi per il SSN (capitolo 3). Questi capitoli sono stati sviluppati in *partnership* con la Regione Lazio, che ha messo a disposizione i propri *database* amministrativi, elaborando la mappatura dell'impegno regionale verso i pazienti con MR. Il

Rapporto, inoltre, analizza, le problematiche di accesso ai farmaci orfani in Italia, anche in comparazione con l'esperienza degli altri Paesi (capitolo 2a); grazie alla banca dati appositamente sviluppata da OSSFOR, (capitolo 2b) analizza l'andamento delle traiettorie di accesso al mercato dei FO e le dimensioni del relativo consumo e spesa (capitolo 2c) e nel capitolo 2d effettua un focus sui FO che hanno ottenuto il riconoscimento dell'innovatività. Nel capitolo 4 viene, poi, specificamente affrontato il tema della *governance* delle malattie rare.

Il capitolo 5 è dedicato al tema dell'Horizon Scanning e delle sperimentazioni cliniche per i farmaci orfani. Infine, una particolare attenzione è stata riservata al tema COVID in relazione alle problematiche che i malati rari hanno dovuto affrontare durante la prima fase dell'emergenza.

Entrando nello specifico dei principali risultati del Rapporto, segnaliamo come nel primo capitolo sono state analizzate le evidenze relative alla presa in carico dei MR nella Regione Lazio, resa possibile dalla *partnership* con la Regione, che ha messo a disposizione l'interconnessione e la possibilità di analisi dei propri *database* amministrativi.

La metodica utilizzata segue quella già implementata nelle indagini svolte negli anni scorsi in Regione Lombardia (2012), Puglia (2017), Campania (2018) e Toscana (2019).

Ad oggi, OSSFOR ha, quindi, analizzato i dati relativi a 5 Regioni, che sommano circa il 49% della popolazione nazionale; per tre Regioni (Lazio, Toscana e Campania, che assommano a circa il 26% della popolazione nazionale, e per le quali sono quindi possibili confronti) i dati elaborati si riferiscono ai soggetti con MR con esenzione riconosciuta ai sensi del DPCM del 12.1.2017 con il quale sono stati definiti i nuovi LEA. Ricordiamo come l'aggiornamento ha esitato nell'inserimento di 134 nuovi codici di esenzione, corrispondenti a oltre 200 diverse patologie. Per la Regione Lazio e per la Toscana, i flussi si riferiscono all'anno 2018 (i flussi 2019 non sono ancora disponibili in quanto il Ministero

della Salute non ha ancora consolidato il dato di mobilità relativo all'anno 2019), mentre per la Regione Campania si dispone dell'anno 2017.

L'universo analizzato è, sia per le analisi epidemiologiche, sia per i costi, quello dei soggetti viventi in possesso di almeno una esenzione per patologia rara, disaggregato per residenza regionale.

Con i *caveat* espressi, osserviamo come la prevalenza nella popolazione di pazienti affetti da MR si può stimare sia compresa tra lo 0,65% e lo 0,72% (tralasciando il dato Campania che appare sottostimato come sopra argomentato).

Nel Lazio e nella Toscana, si osserva una maggiore prevalenza femminile; in Campania (valgono anche in questo caso i *caveat* espressi per la sottostima) si è riscontrata invece una maggiore prevalenza maschile.

Estrapolando i dati raccolti all'universo nazionale, si può presumere che i MR esenti in Italia siano all'incirca 400 mila pari allo 0,7% della popolazione nazionale. L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara mostra con buona regolarità l'esistenza di un picco di prevalenza nell'età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade: tali picchi sembra possano essere associati a una maggiore incidenza di diagnosi in quelle fasce di età.

Tra i soggetti portatori di MR meritano particolare attenzione quelli con condizioni ultra rare, che rappresentano una quota intorno al 16% dell'universo considerato, distribuiti su un numero elevatissimo di condizioni patologiche: fenomeno che esaspera la complessità organizzativa della relativa presa in carico. Le condizioni ultra rare, si distinguono anche perché si concentrano nelle età giovanili: insorgenza giovanile e esiti spesso infausti sembrano poter spiegare il fenomeno.

Anche le forti differenze di prevalenza, e quindi di "carico" per la presa in carico, a livello di singole ASL è un dato che si conferma in tutte le Regioni analizzate; il problema, come suggerito dal dato di Lazio e Toscana, potrebbe però essere in via di superamento, per effetto degli accorpamenti delle Aziende territoriali, che aumentando la dimensione media della popolazione assistita, riducono la variabilità delle prevalenze.

Mantenendo l'attenzione sui pazienti, la spesa media sanitaria diretta per malato raro (Capitolo 3), intendendo quella per farmaci, esami diagnostici, esami di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e in day hospital (DH), risulta ammontare a € 6.247,3 nel Lazio, € 4.788,7 in Toscana e a € 5.469,2 in Campania. La spesa

media per paziente eccede la quota capitaria media di finanziamento: nel Lazio del 3,4 volte, in Toscana di 2,4 volte e in Campania di 3,1 volte (ricordando che i dati riferiti alle popolazioni generali sono una media di spesa che considera cittadini consumatori e non).

In definitiva, partendo dai dati di costo delle Regioni Lazio e Toscana, la spesa complessivamente sostenuta dal SSN per i MR, sempre con riferimento a quelli a cui è stata riconosciuta almeno una esenzione per patologia, risulterebbe stimabile nel *range* € 2-2,5 mld. pari all'1,7-2,1% del totale della spesa nazionale, a fronte di una prevalenza dell'ordine del 0,65%-0,72%. Quindi l'impatto economico dei malati rari sul *budget* regionale risulta complessivamente limitato.

Le analisi sulla spesa replicate negli anni in diversi contesti regionali, rilevano inoltre alcune importanti regolarità, tra cui segnaliamo:

- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quella per l'assistenza farmaceutica e quella per i ricoveri
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco dopo i 75 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità
- le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile, malgrado la prevalenza si stimi minore
 - tale fenomeno è legato alla spesa farmaceutica e, quindi, presumibilmente alle maggiori opportunità terapeutiche di cui dispone attualmente il genere maschile
- la variabilità della spesa media è importante a livello di singole Aziende Sanitarie, anche se sembra attenuarsi per il crescente accorpamento delle ASL, e la conseguente maggiore suddivisione dei rischi
- sebbene con importanti divergenze regionali, ancora da approfondire, la spesa media pro-capite è inversamente correlata con la classe di prevalenza delle patologie. Come anticipato, il capitolo 2 è invece interamente dedicato ai Farmaci Orfani (FO). Segnaliamo la disamina dell'accessibilità dei FO al mercato in diversi Paesi europei (capitolo 2a), condotta mediante una revisione di letteratura: lo studio ha permesso di apprezzare come l'Italia si collochi seconda solo alla Germania in termini di numero di FO autorizzati e di tempi di accesso al mercato. Sempre con riferimento ai FO, il capitolo 2b approfondisce il tema analizzando le traiettorie temporali di accesso al mercato, sfruttando una apposita banca dati implementata da OSSFOR.

Un primo elemento di riflessione è che, a livello Europeo, sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; da 28 mesi (valore medio e mediano), per l'unico farmaco orfano autorizzato dall'EMA fra il 2003 ed il 2004 e ancora incluso nella lista AIFA, a 76 mesi (72 valore mediano) nel 2017/2018. Per i farmaci oncologici si passa da 24 mesi (valore medio e mediano), per l'unico farmaco orfano oncologico autorizzato dall'EMA fra il 2005 ed il 2006 e ancora incluso nella lista AIFA (nel campione non sono presenti farmaci relativi a periodi antecedenti), a 85 mesi (81 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018. Anche per i farmaci non oncologici il valore misura una crescita passando da 28 mesi (valore medio e mediano) fra il 2003 ed il 2004, a 61 mesi (63 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018.

La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è, però, imputabile alla presentazione della richiesta di designazione in una fase sempre più precoce dello sviluppo del farmaco e al conseguente maggior tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende, rimanendo invece sostanzialmente costante il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione. A livello nazionale, poi, si registra una tendenza alla riduzione della durata del processo di accesso tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si passa, infatti, da 26 mesi per i farmaci autorizzati EMA nel periodo 2009/2011 (valore medio e mediano), a 10 mesi (9 il valore mediano) nel 2018/2019. Per i Farmaci Oncologici si registra una riduzione consistente passando da 36 mesi (28 il valore mediano) tra il 2009/2011, a 11 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2019; per i farmaci Non Oncologici si osserva un aumento dal triennio 2009/2011 (21 mesi il valore medio e mediano) al 2012/2014 (26 mesi il valore medio, 27 il valore mediano), seguito però da una riduzione nel periodo 2018/2019 (8 il valore medio e mediano).

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono dalla valutazione i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996 e quelli in Classe Cnn. In definitiva, considerando i farmaci "direttamente negoziati", il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso risulta minore di 1 mese rispetto al campione completo, considerando la media, e di 3 mesi, considerando il valore mediano. Se si considera invece l'intero campione escludendo solo i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996, il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso risulta inferiore di 1 mese considerando il valore medio e di 2 mesi considerando il valore mediano rispetto a quello rilevato per il totale dei farmaci orfani.

Non è possibile monitorare il processo dalla data di presentazione della domanda (o comunque dall'avvio del procedimento da parte di AIFA), dato che questa data non è pubblicamente disponibile; non è quindi possibile verificare puntualmente il rispetto della L. n. 98/2013, che aveva stabilito un termine per la conclusione della procedura negoziale di 100 giorni dalla data di presentazione della domanda; possiamo però misurare il processo "interno", ovvero il tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA a partire dalla prima apparizione negli ordini del giorno CTS come "Apertura CTS", sino all'ultima apparizione negli ordini del giorno CPR con esito "CDA". Pur con i limiti del campione e con l'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, possiamo osservare come, il processo "interno", ovvero del tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA mostri un aumento delle tempistiche di negoziazione dal periodo 2013/2014 al 2015/2016, passando da 263 giorni (210 valore mediano) a 291 giorni (202 valore mediano); quindi una successiva inversione di tendenza per il 2017/2019, con una durata media che risulta ridursi a 204 giorni (173 valore mediano).

Di fatto solo il 15% dei farmaci orfani termina il processo "interno" di negoziazione entro 100 giorni.

In definitiva, seppure l'analisi effettuata sembri dimostrare che, in media, aumenta l'efficienza dei processi regolatori, rimane da valutare l'impatto sociale relativo ai farmaci che si trovano nella coda destra della distribuzione cumulata, ovvero quelli che ancora scontano tempi esageratamente lunghi per il completamente del loro percorso autorizzativo. I tempi lunghi possono peraltro dipendere da vari fattori: ad esempio dalla possibilità di una sospensione dei lavori delle Commissioni, promossa sia da AIFA (per richiesta documentazione aggiuntiva), sia dell'azienda stessa (per integrazione documentazione).

Va anche tenuto presente che, per calcolare i tempi in funzione dell'effettiva disponibilità per i pazienti, a tempi descritti dovrebbero essere aggiunti quelli che intercorrono tra l'avvio del procedimento presso AIFA e l'apertura CTS, ed anche il tempo necessario per la validazione dell'accordo da parte del CdA AIFA, la preparazione e firma della Determina e la sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Quindi tenuto conto che il dato è sottostimato in quanto non si dispone, come sopra esplicitato, dei tempi di presentazione della domanda da parte della azienda o comunque dall'avvio del procedimento da parte di

AIFA) si segnala che a 180 giorni ancora solo il 47% dei FO hanno terminato l'iter delle commissioni. L'impatto negativo per i pazienti è certamente mitigato dal fatto che alcuni farmaci possono essere resi disponibili grazie all'uso compassionevole, all'inserimento nell'elenco dei farmaci erogati ai sensi della L. n. 648/1996 o al rimborso tramite i fondi di cui alla Legge 326/2003; non di meno, le approvazioni che richiedono tempi molto lunghi implicano comunque costi sociali: la questione merita, quindi, una maggiore attenzione da parte delle Istituzioni, e una approfondita disamina caso per caso.

L'analisi della spesa e dei consumi relativi ai farmaci orfani (Capitolo 2c), fa emergere una riduzione di entrambe le voci: riduzione in larga parte conseguente all'entrata in vigore della L. n. 145/2018 (Legge di Stabilità 2019- art. 1 commi 574-585) che, a partire dall'anno 2019, ha modificato i criteri utilizzati per l'inserimento delle molecole nella lista dei farmaci orfani AIFA; infatti, la lista è stata ridotta ai soli autorizzati dall'EMA, di classe A e H in commercio in Italia e che non abbiano ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato. In pratica, con la norma citata fuoriescono dalla lista dei FO riconosciuti come tali, 39 farmaci.

Quindi, se negli anni precedenti, a sostanziale parità di molecole considerate, abbiamo assistito ad una espansione di spesa attribuibile, in larga misura, all'immissione in commercio di nuovi FO (vedi II e III Rapporto OSSFOR), e al loro progressivo *uptake* nei primi anni di entrata sul mercato, nel 2019 la spesa per i FO ufficialmente si contrae. Nell'anno 2019, la spesa complessiva per i FO risulta pari a € 1,6 mld., in riduzione rispetto all'anno precedente quando era pari a € 1,8 mld.; il 16,3% della spesa è relativa a FO innovativi (oncologici e non): pertanto, la spesa che effettivamente va a incidere sul fondo "ordinario" della farmaceutica è pari a € 1,3 mld.

Sempre nel 2019, il 58,4% della spesa, pari a 916,1 mln., è relativa a FO oncologici, mentre il restante 41,6%, pari a € 653,8 mln., è per FO non oncologici.

Se dallo scorso Rapporto OSSFOR era emersa una riduzione del costo medio per UMF, nel 2019 la fuoriuscita dalla lista AIFA di alcune molecole di "vecchia generazione" (ex Legge n. 145/2018) ha invertito la tendenza. Il costo medio per UMF dei FO innovativi, nel 2019, risulta nettamente più elevato (oltre 28 volte) rispetto a quello dei farmaci non innovativi: sul dato impatta significativamente l'arrivo di terapie avanzate; anche distinguendo i FO oncologici e non si riscontrano differenze in termini di spesa per UMF ma più contenute (1,1 volte). La distribuzione dei fatturati

dei FO non sembra modificarsi negli anni; il 54,4% dei FO fattura meno di € 10 mil. e l'89,9% meno di 30 mln. annui, confermando la loro minore redditività.

Complessivamente, l'onere per i FO (ex lista AIFA), è pari al 5,5% della spesa farmaceutica sostenuta dal SSN, confermando un moderato impatto totale dei FO sulla sostenibilità della spesa.

Nel capitolo 2d viene sintetizzato il V Quaderno OSSFOR, relativo al riconoscimento dell'innovatività per i FO. Nel caso particolare di farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, la Determina AIFA prevede deroghe al criterio generale, riconoscendo loro l'esistenza di elementi di criticità, come l'oggettiva difficoltà di condurre studi clinici di adeguata potenza. Per i FO orfani la Determina prevede, quindi, che l'innovatività possa essere riconosciuta anche se le prove presentate a supporto siano state giudicate di livello basso, purché sia stato evidenziato un elevato bisogno terapeutico ed esistano forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiuntivo.

Analizzando i dati presentati nell'ultimo report AIFA (23.6.2020), registriamo che da maggio 2017 a giugno 2020, la CTS di AIFA ha formulato valutazioni di innovatività su 76 combinazioni farmaco-indicazione. Dai giudizi reperiti nei *report* di valutazione dell'innovatività della CTS, relativamente alle 29 combinazioni FO-indicazione considerate, emerge come l'innovatività sia stata riconosciuta in 12 casi (41%); in altri 9 casi (31%) è stata riconosciuta l'innovatività condizionata, mentre in 8 casi (28%) l'innovatività non è stata riconosciuta.

Per confronto si segnala che, delle 47 combinazioni farmaco-indicazione (non orfane) che hanno richiesto l'innovazione, l'innovatività è stata riconosciuta in 15 casi (32%), l'innovatività condizionata in 14 casi (30%) mentre non è stata riconosciuta in 18 casi (38%). In definitiva l'innovatività, piena o potenziale, è stata riconosciuta nel 72% dei casi di molecole farmaco-indicazione orfane e nel 62% dei casi in cui è stata richiesta per molecole farmaco-indicazione non orfane.

In sintesi, nel 72% dei casi in cui è stata richiesta l'innovatività per FO questa è stata riconosciuta (piena o potenziale), di fatto superando le problematiche connesse alla valutazione della qualità delle evidenze.

Infine, al fine di analizzare le prospettive future in termini di ipotetica entrata in commercio dei FO, nel capitolo 5a viene definita l'attività di Horizon Scanning di AIFA. L'analisi si riferisce al periodo luglio 2018-giugno 2020:

i medicinali identificati dal Sistema di Horizon Scanning sono stati in totale 594. Di questi, 345 medicinali, pari al 58% del totale, sono nuovi medicinali mentre 249 sono nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già in commercio (42%).

Dei 345 nuovi medicinali, 167 (pari al 48% dei nuovi medicinali) sono nuove sostanze attive, di cui 67 sono farmaci orfani (pari al 40% di tutte le nuove sostanze attive).

Tutti i farmaci orfani identificati nel periodo di riferimento, sono stati suddivisi come segue:

- il 52% sono farmaci orfani che hanno ricevuto un parere positivo di EMA. Tra questi sono compresi anche i farmaci orfani che hanno già chiuso l'iter negoziale.
- Il 39% sono farmaci orfani in valutazione e che riceveranno un parere di EMA presumibilmente entro giugno 2021.
- Il 9% sono farmaci orfani che hanno avuto un parere negativo di EMA oppure sono stati ritirati nel corso della procedura di autorizzazione.

Seppur per tutti i farmaci orfani analizzati siano emerse caratteristiche particolarmente interessanti, solo il 26% di questi sono risultati al momento dell'analisi potenzialmente rilevanti (pari al 17% di tutti i farmaci orfani identificati nel periodo di riferimento). Nello specifico, nel capitolo 5b è stata realizzata un'analisi sullo stato della ricerca in corso sui farmaci orfani presentati nel rapporto AIFA "Orizzonte Farmaci 2020" concentrandosi sia sull'attività globale della ricerca clinica mondiale che sul coinvolgimento dell'Italia. Gli studi considerati nell'analisi sono quelli che risultano attivi ai primi giorni di novembre 2020.

L'analisi degli studi clinici è stata svolta con una specifica attenzione alla quantità (numero totale di studi), qualità (fasi di studio e pazienti coinvolti) e sostenibilità (fonti di finanziamento). In relazione a queste analisi è stato poi valutato il coinvolgimento complessivo dell'Italia che risulta essere apparentemente marginale nel complesso, ma che evidenzia spunti di miglioramento evidenti nell'analisi comparativa con la situazione mondiale.

A completamento delle analisi quantitative, nei capitoli 4 e 5 vengono affrontate tematiche di rilievo per la *governance* del settore.

La consapevolezza che sia necessaria una nuova governance del settore farmaceutico è da tempo ampiamente condivisa. Nel capitolo 4a è stato realizzato

un focus ai passi intrapresi in questo senso negli ultimi anni, a partire dalla Legge di bilancio 2019 fino al DM 2 agosto 2019 – pubblicato lo scorso luglio - che intende innovare i criteri di determinazione dei prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), superando la Delibera CIPE del 1° febbraio 2001. Sono state confrontate le due normative e analizzato le principali differenze, pur consapevoli che, in assenza delle Linee Guida attuative di AIFA, l'analisi non può considerarsi definitiva. Sembra però delinearsi un *trend* in cui il FO potrebbe essere penalizzato proprio a causa delle sue caratteristiche intrinseche (rarietà della patologia, impossibilità di completare studi clinici randomizzati su larga scala, mancanza di un comparatore).

Complessivamente, le nuove norme, pur certamente rilevanti, ancora non riescono a configurare compiutamente una "nuova governance" del settore. Manca un intervento "quadro" capace di dare il senso strategico della direzione verso cui ci si vuole muovere, e che tenga in considerazione le peculiarità dei farmaci orfani.

Nei capitoli 4b e 4c viene fatta una analisi del quadro normativo di riferimento per i FO; punto di riferimento rimane il Regolamento (CE) n. 141/2000, nel quale sono definiti i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano. Con il Regolamento sopra citato è, inoltre, istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali il Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) e viene attribuito, alle aziende produttrici dei medesimi farmaci, un periodo di esclusiva di mercato. Ulteriore incentivo è poi previsto dalla normativa nazionale, modificata con la Legge di Bilancio 2019 (Legge n. 145/2018), per tutti i FO contenuti nel Registro Europeo dei farmaci orfani istituito dal Reg. (CE) n. 141/2000.

In termini di approfondimento normativo, sono state analizzate le varie normative regionali, concernenti l'esenzione per i farmaci in fascia C necessari al trattamento delle patologie rare.

Il capitolo 5c offre una *overview* generale sui rapidi cambiamenti intercorsi nell'ambito delle malattie rare durante l'emergenza Covid-19 in Italia, con l'obiettivo di contestualizzare una complessa situazione per la quale i dati disponibili sono ancora relativamente scarsi. Sono stati analizzati il Rapporto ISS COVID.19 N.39/2020 realizzato dall'ISS in collaborazione con UNIAMO FIMR Onlus e il Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità 2020 redatto da Cittadinanzattiva, che denunciano le principali difficoltà vissute dai pazienti con malattie rare e tumori rari. Sono state altresì analizzate le principali strategie messe in campo a

diversi livelli, attraverso le interviste alla Sen. Paola Binetti, presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, al Dr. Armando Magrelli, Vice Chair Committee Orphan Medicinal Product dell'EMA e al Prof Giuseppe Limongelli, Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare Regione Campania.

Sintetizzando, le principali evidenze del IV Rapporto OSSFOR, sono:

- si può ragionevolmente ipotizzare che la prevalenza di pazienti portatori di MR, a cui sia stata riconosciuta l'esenzione, sia compresa tra lo 0,65% e lo 0,72%, che estrapolando i dati raccolti a livello nazionale, porta ad una stima di circa 400.000 pazienti esenti
- l'onere pro-capite per i pazienti con MR, riportato al 2018, è compreso nel *range* € 4.788,7-6.247,3, che estrapolato a livello nazionale risulterebbe stimabile nel range € 2-2,5 mld. pari all'1,7-2,1% del totale della spesa nazionale
- l'impatto economico complessivo dei malati rari sui *budget* regionali è limitato, sebbene la spesa media ecceda la quota capitaria media di finanziamento, di circa 3 volte
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco tra i 40 e i 50 anni
- i pazienti con MR sono in prevalenza donne, anche se le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile
- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica e per i ricoveri
- la variabilità a livello di singole Aziende Sanitarie della prevalenza e della spesa dei soggetti esenti per malattia rara è notevole, ma si sta attenuando per effetto del crescente accorpamento delle ASL, che di fatto implica una maggiore suddivisione dei rischi
- da un punto di vista regolatorio, i tempi di accesso al mercato dei FO tendono a ridursi
- la spesa e i consumi dei farmaci orfani si riducono nell'ultimo anno, ma per effetto dell'entrata in vigore della Legge 145/2018 (Legge di Stabilità 2019-art. 1 commi 574-585) che ha modificato, a partire dall'anno 2019 il numero di farmaci da inserire nella lista AIFA, estromettendone 39; con i *caveat* espressi, nell'anno 2019 la spesa complessiva per i FO risulta pari a € 1,6 mld., in riduzione rispetto all'anno precedente quando era pari a € 1,8 mld.; il 16,3% della spesa è relativa a FO innovativi (oncologici e non); pertanto, la spesa che effettivamente va a incidere sul fondo "ordinario" della farmaceutica è pari a € 1,3 mld
- sempre nel 2019, il 58,4% della spesa, pari a 916,1 mln., è relativa a FO oncologici, mentre il restante 41,6%, pari a € 653,8 mln., è per FO non oncologici
- entro la fine del 2020 si affacceranno sul mercato 345 nuovi medicinali, di cui il 48% sono nuove sostanze attive e 67 sono farmaci orfani (pari al 40% di tutte le nuove sostanze attive). Seppur per tutti i farmaci orfani analizzati siano emerse caratteristiche particolarmente interessanti, solo il 26% di questi sono risultati al momento dell'analisi potenzialmente rilevanti secondo AIFA (pari al 17% di tutti i farmaci orfani identificati nel periodo di riferimento).
- l'analisi della ricerca clinica sulle molecole orfane di prossima approvazione è attiva a livello mondiale. Abbiamo registrato 155 studi clinici attivi, distribuiti su 11 aree terapeutiche e 19 patologie, con il coinvolgimento complessivo di oltre 30.000 pazienti. Rispetto allo scorso anno si conferma il ruolo predominante della ricerca sulle malattie ematologiche ma si amplia lo spettro di patologie interessate.
- l'Italia partecipa a questa ricerca clinica in maniera disomogenea. Riscontriamo un 50% circa di partecipazione agli studi di fase III, ma anche un 6% e 11% per gli studi di Fase I e II, rispettivamente. Il numero di potenziali pazienti coinvolgibili risulta così il 23% del totale complessivo.
- comparando le fonti di finanziamento degli studi clinici emerge che la ricerca in Italia è per il 90% a carico dell'industria farmaceutica, mentre a livello mondiale si evidenzia un forte ruolo di realtà diverse dall'industria, soprattutto per gli studi di Fase I e II. Questa diversificazione manca in Italia, sarebbe quindi auspicabile lo sviluppo ed il sostegno di modelli collaborativi più estesi tra l'industria e l'accademia, anche con il ricorso ad ulteriori risorse di investimento istituzionale
- le nuove norme emanate negli ultimi anni sulla *governance* farmaceutica, pur certamente rilevanti, ancora non riescono a configurare compiutamente una "nuova *governance*" del settore: manca un intervento "quadro" capace di dare il senso strategico della direzione verso cui ci si vuole muovere, e che tenga in considerazione le peculiarità dei farmaci orfani.

EXECUTIVE SUMMARY

The Orphan Drugs Observatory (OSSFOR), was born in 2016, from a joint initiative of the CREA Sanità research center (Center for Economic Research Applied in Healthcare) and of the Rare Diseases Observatory (O.Ma.R.), with the objective of supporting health policies concerning rare diseases (rare diseases) and, in particular, technologies specifically developed for them, such as orphan drugs (FO).

The *mission* of OSSFOR is to promote the establishment of an effective and efficient *governance* of the sector, aimed at ensuring patient access to therapies and sustainability of the whole system.

OSSFOR develops research activities, systematizing the information available on the management of patients with rare diseases, in the field of epidemiology, economics, law; also it promotes opportunities for meetings between the institutions and the main *stakeholders* of the system.

The IV OSSFOR Report (2020) is presented: the Report is published annually and focuses on the collection and processing of original data on the epidemiological and economic impact of rare diseases, on the problems of access to the market and, in general, on the opportunities and criticalities of system regulation.

To date 5 OSSFOR Booklets have been developed that deepen issues such as “the definitions that relate to the world of rare diseases and orphan drugs” (Booklet n. 1), “the regulation of *early access programs*” (Booklet n. 2), “the HTA of small numbers” (Booklet n. 3), “the PDTA for rare diseases” (Booklet n. 4) and “The recognition for the innovativeness of Orphan Drugs” (Booklet n. 5).

The IV OSSFOR Report (2020) contains an in-depth analysis of the epidemiology of rare diseases in Italy (Chapter 1) and related costs for the NHS (chapter 3). These chapters were developed in *partnership* with the Region of Lazio, which has made available its *database* administration, working out regional mapping commitment to patients with rare disease (MR). The Report also analyzes the problems of access to orphan

drugs in Italy, also in comparison with the experience of other countries (Chapter 2a); thanks to the database specially developed by OSSFOR, (Chapter 2b) analyzes the trend of the trajectories of access to the Orphan Drugs (FO) market and the dimensions of the related consumption and expenditure (Chapter 2c) and in chapter 2d focuses on the Orphan Drugs (FOs) that have obtained the recognition of innovativeness. Chapter 4 specifically addresses the issue of *governance* of rare diseases.

Chapter 5 is dedicated to the topic of Horizon Scanning and clinical trials for orphan drugs. Finally, particular attention has been paid to the COVID issue in relation to the problems that rare disease patients have had to face during the first phase of the emergency.

Entering the specific of the main findings of the report, as we point out in the first chapter we have analyzed the evidence related to taking charge of rare disease (MR) in the Lazio Region, made possible by *partnerships* with the region, which has provided the interconnection and the possibility to analyse its *database* administration.

The method used follows that already implemented in the surveys carried out in recent years in the Lombardy Region (2012), Puglia (2017), Campania (2018) and Tuscany (2019).

To date, OSSFOR has therefore analyzed the data relating to 5 Regions, which add up to approximately 49% of the national population; for three Regions (Lazio, Tuscany and Campania, which amount to about 26% of the national population, and for which there are therefore possible comparisons) the data processed refer to subjects with rare diseases with an exemption recognized pursuant to the Prime Minister's Decree of 12.1.2017 with which the new LEA were defined. We recall how the update hesitated in the inclusion of 134 new exemption codes, corresponding to over 200 different pathologies.

For the Lazio Region and Tuscany, the flows refer to the year 2018 (the 2019 flows are not yet available as the

Ministry of Health has not yet consolidated the mobility data for the year 2019), while for the Region Campania has the year 2017.

The universe analyzed, both epidemiological and cost analysis, that of living subjects in possession of at least one exemption for rare pathology, disaggregated by regional residence.

With the *caveats* expressed, we observe how the prevalence in the population of patients suffering from rare diseases can be estimated to be between 0.65% and 0.72% (leaving out the Campania data which appears underestimated as discussed above).

In Lazio and Tuscany, a higher prevalence of women is observed; in Campania (the caveats expressed for underestimation also apply in this case), on the other hand, there was a greater male prevalence.

Extrapolating the data collected to the national universe, it can be assumed that the exempt rare diseases in Italy are approximately 400,000, equal to 0.7% of the national population.

The analysis of the distribution by age of subjects with rare disease shows with good regularity the existence of a prevalence peak in adolescence (10-19 years) and another in the fifth decade: these peaks seem to be associated with a higher incidence of diagnoses in those age groups.

Among the subjects with rare diseases, those with ultra-rare conditions deserve particular attention, which represent a share of around 16% of the universe considered, distributed over a very high number of pathological conditions: a phenomenon that exacerbates the organizational complexity of the related management.

Ultra rare conditions are also distinguished because they are concentrated in the young age: juvenile onset and often inauspicious outcomes seem to be able to explain the phenomenon.

The strong differences in prevalence, and therefore in the “load” for taking charge, at the level of individual ASLs is a fact that is confirmed in all the Regions analyzed; the problem, as suggested by the data for Lazio and Tuscany, could however be exceeding, due to the unification of the territorial agencies, which by increasing the average size of the assisted population, reduce the variability of prevalences.

Maintaining attention to patients, the average direct healthcare expenditure per rare patient (Chapter 3),

meaning that for drugs, diagnostic tests, laboratory tests, visits, ordinary and day hospital (DH) hospitalizations, amounts to €6,247.3 in Lazio, € 4,788.7 in Tuscany and € 5,469.2 in Campania.

The average expenditure per patient exceeds the average capital share of funding: in Lazio by 3.4 times, in Tuscany by 2.4 times and in Campania by times (noting that the data referring to general populations are an average of which considers consumers and non-consumers).

Ultimately, starting from the cost data of the Lazio and Tuscany Regions, the overall expenditure incurred by the NHS for rare diseases, again with reference to those who have been granted at least one exemption for pathology, would be estimated in the *range of* € 2-2.5 billion equal to 1.7-2.1% of total national expenditure, resulting in a prevalence of the order of 0.65% -0.72%. So the economic impact of the rare patients on *budget* regional total is limited.

The analyzes on expenditure replicated over the years in various regional contexts also reveal some important regularities, including:

- the predominant cost items are, as was to be expected, that for pharmaceutical assistance and that for hospitalizations
- the average per capita expenditure is higher in the first years of age (0-5, a period in which many rare diseases are diagnosed) and in adolescence and then registers a new peak after the age of 75, a period in which the disease is likely rare, other comorbidities are associated
- the resources absorbed by the male gender are greater than those absorbed by the female gender, although the prevalence is estimated to be lower
 - o this phenomenon is linked to pharmaceutical expenditure and, therefore, presumably to the greater therapeutic opportunities currently available to the male gender
- the variability of the average expenditure is important at the level of individual Health Authorities, even if it seems to be attenuating due to the increasing unification of the ASLs, and the consequent greater division of risks
- although with important regional divergences, still to be investigated, the average per capita expenditure is inversely correlated with the prevalence class of the diseases.

As anticipated, Chapter 2 is instead entirely dedicated to Orphan Drugs (FO). We point out the examination of the accessibility of FOs to the market in various European countries (Chapter 2a), conducted through a literature review: the study made it possible to appreciate how

Italy ranks second only to Germany in terms of the number of authorized FOs and market access times.

Again with reference to FOs, Chapter 2b explores the issue by analyzing the temporal trajectories of market access, using a special database implemented by OSSFOR.

A first element of reflection is that, at European level, the time that elapses between the orphan designation and the request for authorization seems to increase, through a centralized procedure at the EMA; for 28 months (mean and median value), for the only orphan drug authorized by the EMA between 2003 and 2004 and again included in the AIFA list, at 76 months (72 median value) in 2017/2018. For oncological drugs it goes from 24 months (average and median value), for the only oncological orphan drug authorized by the EMA between 2005 and 2006 and still included in the AIFA list (in the sample there are no drugs related to previous periods), at 85 months (81 median value) between 2017 and 2018. Also for non-oncological drugs the value measures a growth passing from 28 months (average and median value) between 2003 and 2004, to 61 months (63 median value) between 2017 and 2018.

The overall expansion of this phase of the procedure is, however, attributable to the presentation of the request for designation at an increasingly early stage of drug development and the consequent longer time between designation and request for authorization by the Companies, while remaining substantially constant. the time required for EMA to grant the authorization. At the national level, then, there is a trend towards a reduction in the duration of the access process between EMA authorization and price and reimbursement determination, in fact, from 26 months for EMA authorized drugs in the period 2009/2011 (average and median value), at 10 months (9 the median value) in 2018/2019. For Oncological Drugs there is a significant reduction going from 36 months (28 the median value) between 2009/2011, to 11 months (12 median value) in 2018/2019; for Non- Oncological drugs there is an increase from the three-year period 2009/2011 (21 months the average and median value) to 2012/2014 (26 months the average value, 27 the median value), followed however by a reduction in the period 2018/2019 (8 the mean and median value).

The times are further reduced if the drugs in the list of Law no. 648/1996 and those in Class Cnn are included. Ultimately, considering the drugs “directly traded”, the period between the EMA authorization and the first determination of price and reimbursement is less than

1 month compared to the complete sample, considering the average, and 3 months, considering the median value.

If, on the other hand, the entire sample is considered excluding only the drugs included in the list of Law no. 648/1996, the period between EMA authorization and first determination of price and reimbursement is less than 1 month considering the average value and 2 months considering the median value compared to that recorded for the total of orphan drugs.

It is not possible to monitor the process from the date of submission of the application (or in any case from the start of the procedure by AIFA), since this date is not publicly available; it is therefore not possible to check compliance with Law no. 98/2013, which had established a deadline for the conclusion of the negotiation procedure of 100 days from the date of submission of the application; however, we can measure the “internal” process, that is the time of definition of the evaluation / negotiation by the AIFA Commissions starting from the first appearance on the CTS agendas as “CTS Opening”, up to the last appearance on the CPR agendas with “CDA” outcome. Even with the limits of the sample and with the absence of precise information on the suspension of the work of the Commissions, we can observe how, the “internal” process, that is the time of definition of the evaluation / negotiation by the AIFA Commissions, shows an increase in negotiations time from the period 2013/2014 to 2015/2016, from 263 days (210 median value) to 291 days (202 median value); then a subsequent trend reversal for 2017/2019, with an average duration that is reduced to 204 days (173 median value).

In fact, only 15% of orphan drugs finish the “internal” negotiation process within 100 days.

Ultimately, even if the analysis carried out seems to show that, on average, the efficiency of regulatory processes increases, it remains to be evaluated the social impact relative to the drugs that are on the right queue of the cumulative distribution, i.e. those that still serve overly long times for the completion of their authorization process. However, the long time may depend on various factors: for example, the possibility of a suspension of the work of the Commissions, promoted both by AIFA (for additional documentation request), and by the company itself (for documentation integration). It should also be borne in mind that, to calculate the times according to the actual availability for patients, the times that elapse between the start of the procedure at AIFA and the opening of CTS should be added to the times described, and also the time

necessary for the validation of the agreement by the AIFA Board of Directors, the preparation and signature of the Resolution and its publication in the Official Gazette.

Therefore, taking into account that the data is underestimated since, as explained above, there is no time for submitting the application by the company or in any case from the start of the procedure by AIFA) it should be noted that at 180 days still only 47 % of the FO have completed the commission process.

The negative impact for patients is certainly mitigated by the fact that some drugs can be made available thanks to compassionate use, by being included in the list of drugs provided pursuant to Law no. 648/1996 or repayment through the funds referred to in Law 326/2003; nevertheless, the approvals which require a very long time, in any case involve social costs: the question therefore deserves greater attention by the institutions, and an in-depth examination case by case. The analysis of expenditure and consumption relating to orphan drugs (Chapter 2c) reveals a reduction in both items: a reduction largely due to the entry into force of Law no. 145/2018 (Stability Law 2019 - art.1 paragraphs 574-585) which, starting from 2019, modified the criteria used for the inclusion of molecules in the AIFA list of orphan drugs; in fact, the list has been reduced to those authorized by the EMA, class A and H on the market in Italy and which have not yet exhausted the benefit of market exclusivity.

In practice, with the aforementioned standard, 39 drugs are excluded from the list of FOs recognized as such.

So, if in previous years, a substantial equality of molecules considered, have witnessed a growing expenditure attributable to a large extent to the marketing of new FO (see II and III OSSFOR Report), and to increasing the *uptake* in the first years of entry on the market, however, in 2019 the expenditure for FO officially contracted.

In 2019, the total expenditure for FOs was € 1.6 billion, down on the previous year of € 1.8 billion; 16.3% of the expenditure relates to innovative FO (oncological and not): therefore, the expenditure that actually affects the “ordinary” pharmaceutical fund is equal to € 1.3 billion.

Also in 2019, 58.4% of expenditure, equal to 916.1 million, relates to oncological FO, while the remaining 41.6%, equal to € 653.8 million, is for non-oncological FO. If a reduction in the average cost per UMF had emerged from the last OSSFOR Report, in 2019 the exit from the AIFA list of some “old generation” molecules

(pursuant to Law no. 145/2018) reversed the trend. The average cost per UMF of innovative FOs, in 2019, is significantly higher (over 28 times) than that of non-innovative drugs: the arrival of advanced therapies has a significant impact on this figure; also distinguishing the oncological and other FOs there are differences in terms of expenditure for UMF but more contained (1.1 times).

The distribution of FO turnover does not seem to change over the years; 54.4% of FOs invoiced less than € 10 mil. and 89.9% less than 30 million. year, confirming their lower profitability.

Overall, the burden for FOs (former AIFA list) is equal to 5.5% of the pharmaceutical expenditure incurred by the NHS, confirming a moderate total impact of FOs on the sustainability of expenditure.

Chapter 2d summarizes the 5th OSSFOR Booklet, relating to the recognition of innovation for FOs. In the particular case of drugs with indication for rare diseases, or in any case with prevalence rates similar to them, the AIFA Determination provides for exceptions to the general criterion, recognizing the existence of critical issues, such as the objective difficulty of conducting clinical studies of adequate force. For orphan drugs (FOs), the Determination therefore provides that the innovativeness can be recognized even if the evidence presented in support has been judged at a low level, provided that a high therapeutic need has been highlighted and there are strong indications of an additional therapeutic benefit.

Analyzing the data presented in the latest AIFA report (23.6.2020), we note that from May 2017 to June 2020, AIFA's CTS formulated innovativeness assessments on 76 drug-indication combinations.

From the judgments retrieved in the *report* innovativeness evaluation of CTS, relative to the 29 combinations FO-indication considered, it emerges that the innovation has been recognized in 12 cases (41%); in another 9 cases (31%) the conditional innovativeness has been recognized, while in 8 cases (28%) the innovativeness has not been recognized.

For comparison, it should be noted that, of the 47 drug-indication combinations (not orphans) that required innovation, the innovativeness has been recognized in 15 cases (32%), the conditioned innovativeness in 14 cases (30%) while it has not been recognized in 18 cases (38%). Ultimately, the innovativeness, full or potential, has been recognized in 72% of the cases of orphan drug-indication molecules and in 62% of the cases in

which it was required for non-orphan drug-indication molecules. In summary, in 72% of the cases in which innovativeness has been requested for FO, it has been recognized (full or potential), effectively overcoming the problems related to the evaluation of the quality of the evidence.

Finally, in order to analyze the future prospects in terms of hypothetical entry into the market of FOs, chapter 5a defines AIFA's Horizon Scanning activity. The analysis refers to the period July 2018-June 2020: the medicines identified by the Horizon Scanning System were in total 594. Of these, 345 medicines, equal to 58% of the total, are new medicines while 249 are new therapeutic indications of medicines already on the market (42%).

Of the 345 new medicines, 167 (48% of new medicines) are new active substances, of which 67 are orphan drugs (40% of all new active substances). All orphan drugs identified in the reporting period were divided as follows:

- 52% are orphan drugs that have received a positive EMA opinion. These also include orphan drugs that have already closed the negotiation process.
- 39% are orphan drugs under evaluation and expected to receive an EMA opinion by June 2021
- 9% are orphan drugs that have had a negative opinion from EMA or were withdrawn during the authorization procedure.

Although particularly interesting characteristics emerged for all the orphan drugs analyzed, only 26% of these were potentially relevant at the time of the analysis (equal to 17% of all orphan drugs identified in the reference period).

Specifically, in Chapter 5b an analysis was carried out on the state of research in progress on orphan drugs presented in the AIFA report "Horizon Drugs 2020" focusing both on the global activity of world clinical research and on the involvement of Italy. The studies considered in the analysis are those that are active at the beginning of November 2020.

The analysis of clinical studies was carried out with specific attention to quantity (total number of studies), quality (study phases and patients involved) and sustainability (sources of funding). In relation to these analyzes, the overall involvement of Italy was then assessed, which appears to be apparently marginal overall, but which highlights points for improvement evident in the comparative analysis with the world situation. Upon completion of the quantitative analysis, in Chapters 4 and 5 important issues for the *governance*

of the sector are addressed. The awareness that new governance of the pharmaceutical sector is needed has long been widely shared. In Chapter 4a, a focus has been made on the steps taken in this sense in recent years, starting from the 2019 Budget Law up to the Ministerial Decree of 2 August 2019 - published last July - which intends to innovate the criteria for determining the prices of drugs reimbursed by the National Health Service (SSN), overcoming the CIPE Resolution of 1 February 2001. The two regulations have been compared and the main differences have been analyzed, although we are aware that, in the absence of the AIFA implementing guidelines, the analysis cannot be considered definitive. But it seems to delineate a *trend* in which the FO could be penalized precisely because of its intrinsic characteristics (rarity of the disease, inability to complete large-scale randomized clinical trials, the absence of a comparator).

Overall, the new regulations, while certainly relevant, still fail to fully configure a "new governance" of the sector. What is missing is a "framework" intervention capable of giving a strategic sense of the direction in which we want to move, and which takes into account the peculiarities of orphan drugs.

In Chapter 4b and 4c an analysis of the reference regulatory framework for FOs has been made; the reference point remains the Regulation (EC) n. 141/2000, which defines the criteria for the assignment of the status of orphan drug. With the aforementioned Regulation, the Committee for Orphan Medicines (COMP) is also established at the European Medicines Agency and a period of market exclusivity is attributed to companies producing the same medicines. An additional incentive is then provided by the national legislation, amended with the 2019 Budget Law (Law n.145 / 2018), for all FOs contained in the European Register of Orphan Drugs established by Reg. (EC) n. 141/2000.

In terms of regulatory analysis, the various regional regulations have been analyzed, concerning the exemption for drugs in band C necessary for the treatment of rare diseases.

Chapter 5c provides a *General overview* on the rapid changes that have occurred in the field of rare diseases during the emergency Covid-19 in Italy, with the aim to contextualize a complex situation for which the available data are still relatively scarce. The ISS COVID.19 Report N.39 / 2020 produced by the ISS in collaboration with UNIAMO FIMR Onlus and the National Report on chronicity policies 2020 prepared by Cittadinanzattiva have been analyzed, which denounce

the main difficulties experienced by patients with rare diseases and rare tumors.

The main strategies implemented at different levels have also been analyzed, through interviews with Sen. Paola Binetti, president of the Parliamentary Intergroup for Rare Diseases, Dr. Armando Magrelli, Vice Chair Committee Orphan Medicinal Product of the EMA and the Prof Giuseppe Limongelli, Director of the Coordination Center for Rare Diseases of the Campania Region.

In summary, the main evidences of the IV OSSFOR Report are:

- it can reasonably be assumed that the prevalence of patients with rare diseases, to whom the exemption has been granted, is between 0.65% and 0.72%, which extrapolating the data collected at national level, leads to a estimated about 400,000 exempt patients
- the per capita burden for patients with rare diseases, reported to 2018, is included in the *range of* € 4,788.7-6,247.3, which extrapolated at national level would be estimated in the range of € 2-2.5 billion. equal to 1.7-2.1% of the total national expenditure
- the overall economic impact of the rare patients on *budget* regional is limited, although average expenditure exceeds the average capita share of funding, about 3 times
- the average per capita expenditure is higher in the first years of age (0-5, the period in which many rare diseases are diagnosed) and in adolescence and then records a new peak between the ages of 40 and 50
- patients with rare diseases are mainly women, even if the resources absorbed by the male gender are greater than those absorbed by the female
- the predominant cost items are, as was to be expected, those for pharmaceutical assistance and hospitalizations
- the variability at the level of individual Health Authorities in the prevalence and expenditure of subjects exempt for rare disease is considerable, but is attenuating due to the increasing unification of the ASLs, which in fact implies a greater division of risks
- from a regulatory point of view, access times to the FO market tend to be shorter
- the expenditure and consumption of orphan drugs decreased in the last year, but due to the entry into force of Law 145/2018 (Stability Law 2019 - art. 1 paragraphs 574-585) which amended, starting from year 2019 the number of drugs to be included in the AIFA list, ousting 39; WITH EXPRESS CAVEATS, in 2019 the total expenditure for FO is €
- 1.6 billion, down compared to the previous year when it was € 1.8 billion; 16.3% of the expenditure relates to innovative FO (oncological and not); therefore, the expenditure that actually affects the “ordinary” pharmaceutical fund is equal to € 1.3 billion
- again in 2019, 58.4% of expenditure, equal to 916.1 million, relates to oncological FO, while the remaining 41.6%, equal to € 653.8 million, is for non-oncological FO
- By the end of 2020, 345 new medicines will enter the market, of which 48% are new active substances and 67 are orphan drugs (equal to 40% of all new active substances). However, for all the orphan drugs analyzed, particularly interesting characteristics emerged, only 26% of these were potentially relevant at the time of the analysis according to AIFA (equal to 17% of all orphan drugs identified in the reference period).
- The analysis of clinical research on orphan molecules of forthcoming approval is active worldwide. We recorded 155 active clinical trials, spread over 11 therapeutic areas and 19 pathologies, with the overall involvement of over 30,000 patients. Compared to last year, the predominant role of research on haematological diseases is confirmed but the spectrum of pathologies involved is broadening.
- Italy participates in this clinical research in an uneven manner. We find about 50% participation in phase III studies, but also 6% and 11% for phase I and II studies, respectively. The number of potential patients that can be involved is thus 23% of the overall total.
- comparing the sources of funding for clinical studies, it emerges that 90% of research in Italy is borne by the pharmaceutical industry, while at a global level there is a strong role of entities other than industry, especially for Phase I studies and II. This diversification is lacking in Italy, it would therefore be desirable to develop and support more extensive collaborative models between industry and academia, also with the use of additional institutional investment resources.
- New regulations issued in recent years on *governance* of pharmaceutical industry, while certainly relevant, still fail to fully configure a “new *governance* “ in the industry: and lacks a “framework” capable of action to give the strategic sense of the direction in which to move, and that take into account the peculiarities of orphan drugs.

CAPITOLO 1

LA DOMANDA

Malattie rare: le evidenze epidemiologiche

Polistena B.¹, d'Angela D.², Carrieri C.³

1.1 - Premessa

A seguire sono descritte le analisi condotte grazie alla collaborazione della Regione Lazio che, in continuità con le analoghe collaborazioni messe in atto negli anni precedenti con la Regione Toscana, Campania, Puglia e Lombardia, ha messo a disposizione i propri *database* amministrativi, per elaborare informazioni sull'assistenza prestata ai malati rari in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. del Lazio.

Conseguentemente, alla Regione Lazio e al Dipartimento di Epidemiologia va il ringraziamento di OSSFOR per l'attenzione dimostrata al tema oggetto del Rapporto, e per la preziosa e competente disponibilità a sviluppare l'attività di ricerca e le analisi statistiche.

Le elaborazioni descritte in seguito permettono di ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti con malattia rara: nello specifico si fa riferimento al ricorso all'assistenza ospedaliera, a quella specialistica ambulatoriale (nelle strutture pubbliche, che in quelle private accreditate), ai consumi farmaceutici territoriali e a quelli registrati nel File F. Non è stato invece possibile analizzare il consumo dei farmaci dispensati in ospedale, come anche non sono disponibili le prestazioni residenziali (ricoveri nelle residenze, etc.) e domiciliari (ADI) e, in generale, quelle afferenti all'integrazione socio-sanitaria.

Per le analisi è stato necessario interconnettere vari *database* amministrativi regionali, potendo così effettuare una disamina abbastanza esaustiva della tutela pubblica.

Non sono, invece, incluse nelle analisi le prestazioni sanitarie effettuate privatamente dai cittadini, che pure è noto siano rilevanti (cfr. Rapporto Monitorare Uniamo).

L'universo analizzato è quello dei soggetti viventi in possesso di almeno una esenzione per patologia rara, disaggregato per residenza regionale. Si è fatto riferimento ai soggetti con MR con esenzione riconosciuta ai sensi del DPCM del 12.1.2017, con il quale sono stati definiti i nuovi LEA e, fra l'altro, aggiornato l'elenco delle malattie rare esenti. L'aggiornamento ha esitato nell'inserimento di 134 nuovi codici di esenzione, corrispondenti a oltre 200 diverse patologie. Le nuove analisi sul Lazio permettono confronti con quelle già effettuate su Toscana e Campania.

¹ C.R.E.A. Sanità, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

² C.R.E.A. Sanità, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

³ Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

Per la Regione Lazio e Toscana i flussi si riferiscono all'anno 2018 (i flussi 2019 non sono ancora disponibili in quanto il Ministero della Salute non ha ancora consolidato il dato di mobilità relativo all'anno 2019), mentre per la Regione Campania si dispone dell'anno 2017.

Rimandando per gli approfondimenti metodologici alla I edizione del Rapporto OSSFOR, ci limitiamo qui a ricordare che, con le informazioni desumibili dai *database* amministrativi regionali, non è possibile individuare tutti i pazienti con patologia rara: l'universo di riferimento, quello dei pazienti esenti, ne rappresenta un sottoinsieme, ragione per cui le elaborazioni fatte certamente sottostimano le reali dimensioni del fenomeno.

Tra i motivi di sottostima, ricordiamo che un paziente con malattia rara (MR) può non richiedere l'esenzione per motivi personali, di tipo culturale o sociale, o perché già titolare di una esenzione per reddito (più "conveniente" in quanto copre il totale delle prestazioni effettuate e non solo quelle legate alla MR); altro motivo è quello della presenza di malattie non diagnosticate e/o non ancora riconosciute esenti da un punto di vista amministrativo. Vale la pena di sottolineare che l'esenzione configura una istituzione di tipo economico, essendo riconosciuta non tanto in funzione della natura rara della patologia, quanto in ragione del suo impatto economico.

Questa ultima nota ci permette di affermare che, sebbene l'universo considerato appaia, da un punto di vista "epidemiologico", sottostimato, la valutazione dell'impatto economico sulle Regioni, di cui ci occuperemo nel Capitolo 3 del presente Rapporto, può essere considerata essenzialmente corretta (o sottostimata in modo non significativo).

1.2 Il contesto epidemiologico

Ricordiamo che l'Unione Europea (e l'Italia con essa) ha definito malattie rare quelle patologie la cui prevalenza è sotto la soglia dello 0,05% della popolazione (ovvero meno di 5 casi ogni 10.000 abitanti, o un caso ogni 2.000 abitanti).

Sulla base del criterio citato, sono definite le condizioni di esenzione. Ad oggi, OSSFOR ha analizzato i dati relativi a 5 Regioni, che sommano circa il 49% della popolazione nazionale; le tre Regioni per le quali sono possibili confronti, assommano circa il 26% della popolazione nazionale: 5,9 milioni di abitanti del Lazio, 3,7 milioni di abitanti della Toscana e 5,8 milioni di abitanti della Campania.

I malati rari (come detto con riferimento a quelli esenti ai sensi del DPCM del 12.1.2017) risultano essere nel Lazio (2018) 38.458, in Toscana 26.731 e in Campania (2017) 17.292.

Nella Regione Lazio la prevalenza dei soggetti con MR è pari allo 0,65%: 0,69% per le femmine e 0,61% per i maschi. Nella Regione Toscana la prevalenza era risultata pari allo 0,72%: 0,78% per le femmine e 0,65% per i maschi; mentre nella Regione Campania la prevalenza dei pazienti con MR è pari allo 0,30% della popolazione residente: 0,28% per le femmine e 0,33% per i maschi (per una analisi che analizzi la possibile sottostima del dato, far riferimento al Rapporto OSSFOR 2018).

Le prevalenze di Lazio e Toscana risultano comprese in un *range* relativamente ristretto (0,65-0,72%). Con l'esclusione della Campania, la prevalenza risulta maggiore per il genere femminile, nonostante la composizione per genere delle popolazioni regionali sia sostanzialmente sovrapponibile: 51,7% di donne nel Lazio ed in Toscana, 51,2% Campania.

L'analisi per ASL di residenza

Dall'analisi della distribuzione infra-regionale dei malati rari (ovvero per ASL di residenza) emerge come nella Regione Lazio la prevalenza massima, nel 2018, si riscontra nella ASL Roma 3, e la minima nella ASL di Viterbo (0,76% e 0,46% rispettivamente con uno scarto di 0,3 punti percentuali).

In Toscana (rimandando al III Rapporto OSSFOR per i dettagli) la prevalenza massima, si era riscontrata nelle ASL Nord-Ovest e Centro (0,75% e 0,74% rispettivamente); la prevalenza nella ASL Sud-Est risultava invece più bassa e pari allo 0,61% (con uno scarto di circa 0,14 punti percentuali) (Tabella 1.1). Anche in Campania, la prevalenza tra le ASL varia in un range compreso tra 0,34% nel complesso delle 3 ASL di Napoli e 0,23% nella ASL di Salerno (con uno scarto di 0,11 punti percentuali).

La minore differenza fra le ASL registrata nel Lazio e in Toscana, si può attribuire alla maggiore dimensione media delle ASL.

Tabella 1.1
Prevalenza malati rari per ASL e genere

ASL	Totale	Femmine	Maschi
Lazio 2018			
ASL Frosinone	0,55%	0,56%	0,54%
ASL Latina	0,54%	0,57%	0,51%
ASL Rieti	0,54%	0,56%	0,51%
ASL Roma 1	0,67%	0,71%	0,63%
ASL Roma 2	0,70%	0,73%	0,66%
ASL Roma 3	0,76%	0,82%	0,69%
ASL Roma 4	0,58%	0,62%	0,55%
ASL Roma 5	0,69%	0,73%	0,64%
ASL Roma 6	0,76%	0,81%	0,71%
ASL Viterbo	0,46%	0,50%	0,42%
Toscana 2018			
Centro	0,74%	0,42%	0,32%
Nord-Ovest	0,75%	0,42%	0,33%
Sud-Est	0,61%	0,34%	0,27%
Campania 2017			
ASL della Provincia di Avellino	0,28%	0,26%	0,31%
ASL della Provincia di Benevento	0,23%	0,21%	0,26%
ASL della Provincia di Caserta	0,26%	0,24%	0,28%
ASL della Provincia di Napoli	0,34%	0,11%	0,12%
ASL della Provincia di Salerno	0,25%	0,23%	0,28%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regioni Lazio, Campania e Toscana - © OSSFOR

La complessità del dare una risposta organizzata ed efficace ai pazienti è, quindi, tanto connaturata ai piccoli numeri che riguardano le patologie rare, quanto alla forte variabilità tra ASL, che è stato possibile riscontrare in tutte le Regioni ad oggi analizzate. Appare ragionevole supporre che, tali differenze, siano funzione di fattori ereditari, ma anche delle diverse concentrazioni dei Centri di riferimento, che attirano i pazienti in alcune zone. In sintesi, si conferma la complessità della gestione dei pazienti con MR in termini di dimensionamento dell'offerta, ovvero di presenza di presidi della rete per la diagnosi e terapia.

L'analisi per classi di prevalenza

I pazienti sono stati stratificati in 4 gruppi di prevalenza: il primo gruppo sulla base della definizione europea di patologia ultra rara e i successivi 3 in classi scelte arbitrariamente ai fini del presente lavoro.

Nella classe delle patologie ultra rare, nel Lazio afferiscono 300 condizioni morbose, 303 condizioni in Toscana e 281 condizioni in Campania e vi afferiscono rispettivamente il 13,9%, 15,5% e il 30,9% dei malati rari residenti nelle Regioni considerate.

Nella seconda fascia, che comprende le patologie con prevalenza di 20-50 persone per milione di abitanti, si hanno 36 condizioni distinte nel Lazio, 34 in Toscana e 16 in Campania, e vi afferiscono rispettivamente il 17,4% del totale degli esenti per MR nel Lazio, il 15,5% in Toscana e il 14,9% in Campania.

La terza fascia, relativa al *range* di prevalenza 50-100 soggetti colpiti per milione di abitanti, comprende 27 condizioni rare nel Lazio, 21 in Toscana e 3 in Campania (rispettivamente il 29,5%, 20,6% e 6,7% dei pazienti con MR).

Infine, nell'ultima fascia, corrispondente ad una prevalenza di oltre 100 persone colpite per milione di abitanti, si concentra la quota maggiore dei soggetti identificati: il 39,2% dei pazienti laziali, il 48,4% dei toscani, e il 48,0% dei campani; in particolare, per quest'ultima fascia sono state individuate 7 condizioni distinte nel Lazio, 17 in Toscana e 10 in Campania (**Tabella 1.2**).

Tabella 1.2

Malati rari (esenti ai sensi del DPCM del 12.1.2017) per fasce di prevalenza

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuz. % dei casi
Lazio (2018)			
1 - Minore di 0,002%	5.354	300	13,9%
2 - Tra 0,002% e 0,005%	6.686	36	17,4%
3 - Tra 0,005% e 0,01%	11.358	27	29,5%
4 - Maggiore di 0,01%	15.060	7	39,2%
Toscana (2018)			
1 - Minore di 0,002%	4.146	303	15,5%
2 - Tra 0,002% e 0,005%	4.138	34	15,5%
3 - Tra 0,005% e 0,01%	5.501	21	20,6%
4 - Maggiore di 0,01%	12.946	17	48,4%
Campania (2017)			
1 Minore di 0,002%	5.406	281	30,3%
2 Tra 0,002% e 0,005%	2.654	16	14,9%
3 Tra 0,005% e 0,01%	1.205	3	6,7%
4 Maggiore di 0,01%	8.560	10	48,0%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

Il "frazionamento" delle condizioni e dei casi cresce, quindi, esponenzialmente al diminuire della prevalenza: in media, nella classe relativa ad una prevalenza superiore allo 0,01%, afferiscono oltre il 39% dei pazienti, distribuiti in meno di 17 condizioni rare (codici di esenzione); all'altro estremo (malattie ultra rare) meno del 30% (16%, non considerando il dato campano che come anticipato presenta dei limiti), dei soggetti si distribuiscono su più di 281 diverse condizioni rare.

La gestione delle patologie ultra rare implica, conseguentemente, una difficoltà di organizzazione della risposta evidentemente molto maggiore. La prevalenza delle patologie ultra rare è pari allo 0,09% nel Lazio, 0,11% in Toscana e 0,05% in Campania. Analizzando la prevalenza dei pazienti ultra rari per ASL, nella Regione Lazio è minima nella ASL di Viterbo (0,06%) e massima nella ASL Roma 3 (0,11%). Per confronto, si osserva come la prevalenza per ASL

di afferenza dei pazienti ultra rari, in Toscana era risultata pari allo 0,12% nella ASL Nord-Ovest, 0,11% nella ASL Centro e 0,10% nella ASL Sud-Est; in Campania variava in un *range* tra lo 0,12% nella ASL di Benevento e lo 0,19% nel complesso delle 3 ASL di Napoli.

I malati ultra rari, nel Lazio, rappresentano una quota del 12,8% (valore minimo) dei MR nella ASL Roma 2, del 15,0% (valore massimo) dei MR nella ASL Roma 3, con una differenza di 2,2 punti percentuali (**Tabella 1.3**).

In Toscana, i malati ultra rari raggiungevano una quota del 17,2% dei MR nella ASL Sud-Est, del 15,5% nella ASL Nord-Ovest e del 14,8% nella ASL Centro, con una differenza tra il valore massimo e quello minimo di 2,3 punti percentuali.

In Campania il 32,5% dei MR sono ultra rari nella ASL di Avellino e il 25,9% nella ASL di Caserta con una differenza di 6,6 punti percentuali.

Tabella 1.3

Quota di malati rari (esenti ai sensi del DPCM del 12.1.2017) con condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL

ASL	%
Lazio (2018)	
ASL Frosinone	13,5%
ASL Latina	14,5%
ASL Rieti	14,9%
ASL Roma 1	14,6%
ASL Roma 2	12,8%
ASL Roma 3	15,0%
ASL Roma 4	13,7%
ASL Roma 5	14,4%
ASL Roma 6	13,3%
ASL Viterbo	13,9%
Toscana (2018)	
ASL Centro	14,8%
ASL Nord-Ovest	15,5%
ASL Sud-Est	17,2%
Campania (2017)	
ASL della Provincia di Avellino	32,5%
ASL della Provincia di Benevento	28,1%
ASL della Provincia di Caserta	25,9%
ASL della Provincia di Napoli 1 Centro	28,9%
ASL della Provincia di Napoli 2 Nord	29,6%
ASL della Provincia di Napoli 3 Sud	29,3%
ASL della Provincia di Salerno	32,5%

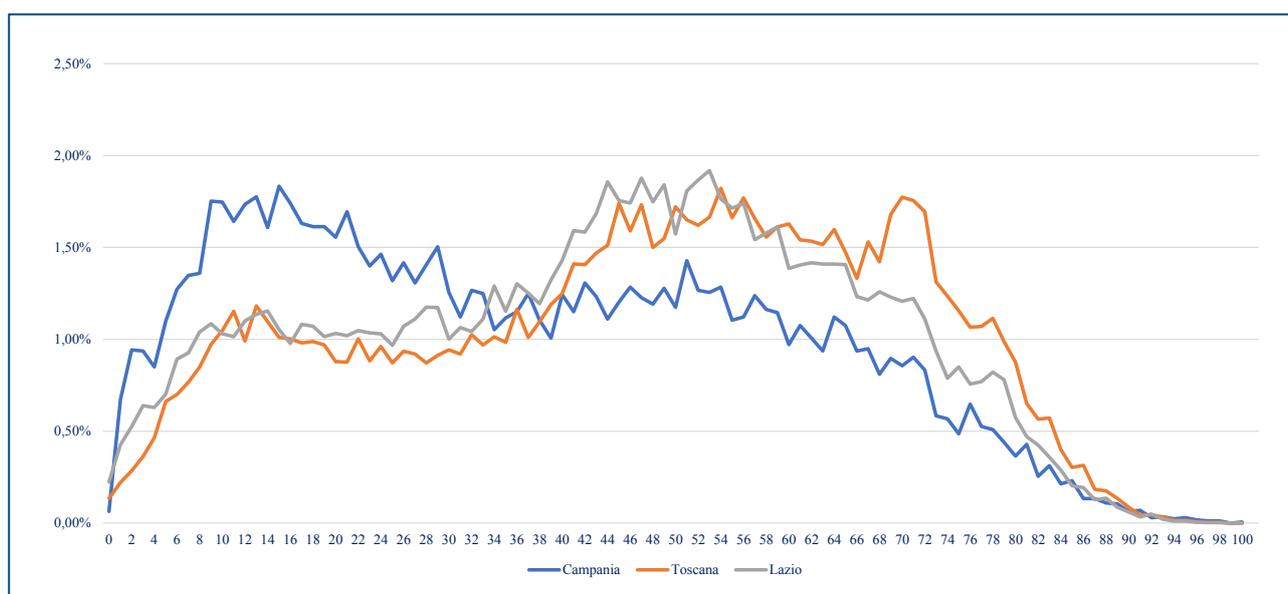
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

In sintesi, si conferma che i fenomeni di concentrazione sono inversamente proporzionali alla prevalenza, sebbene le dimensioni degli scarti fra ASL siano differenti nelle Regioni analizzate (si veda quanto argomentato nel paragrafo precedente).

L'analisi per età

Per quanto attiene alla distribuzione per età dei casi, le analisi condotte negli anni confermano la presenza di una doppia concentrazione: si rileva un primo picco di prevalenza nell'età adolescenziale (età 10-19) e, quindi, uno nella quinta decade. Si nota come la distribuzione per età delle Regioni Lazio e Toscana seguano il medesimo andamento (**Figura 1.1**).

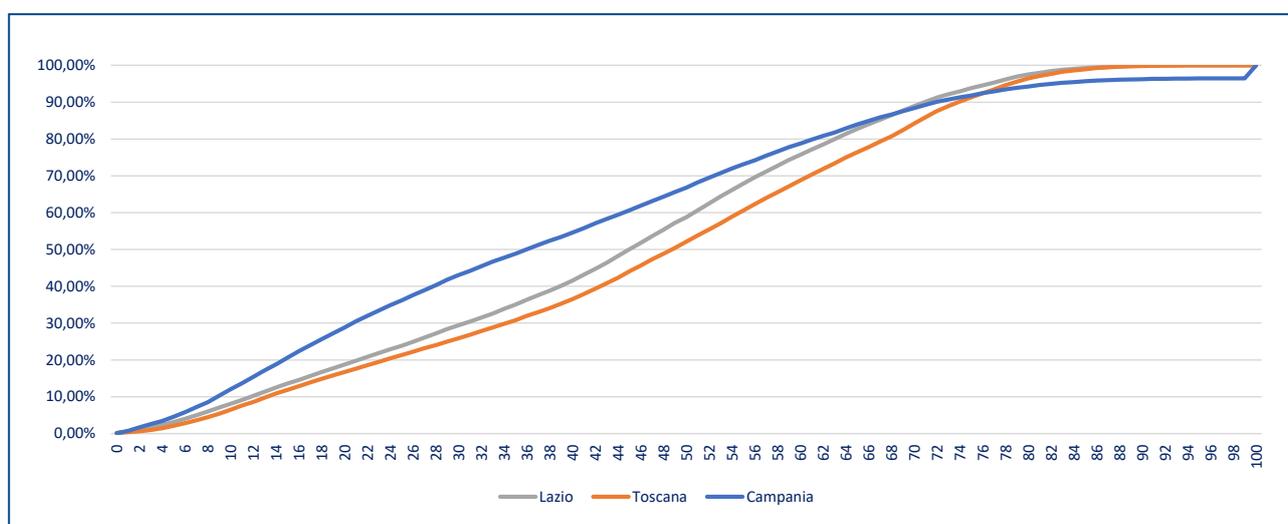
Figura 1.1
Distribuzione dei malati rari (esenti ai sensi del DPCM del 12.1.2017) per età



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

Dalla **Figura 1.2** emerge come, in Campania, i MR (analizzando il dato con i cavet sopra espressi) si concentrino in età inferiori rispetto a Lazio e Toscana.

Figura 1.2
Distribuzione cumulata dei malati rari (esenti ai sensi del DPCM del 12.1.2017) per età

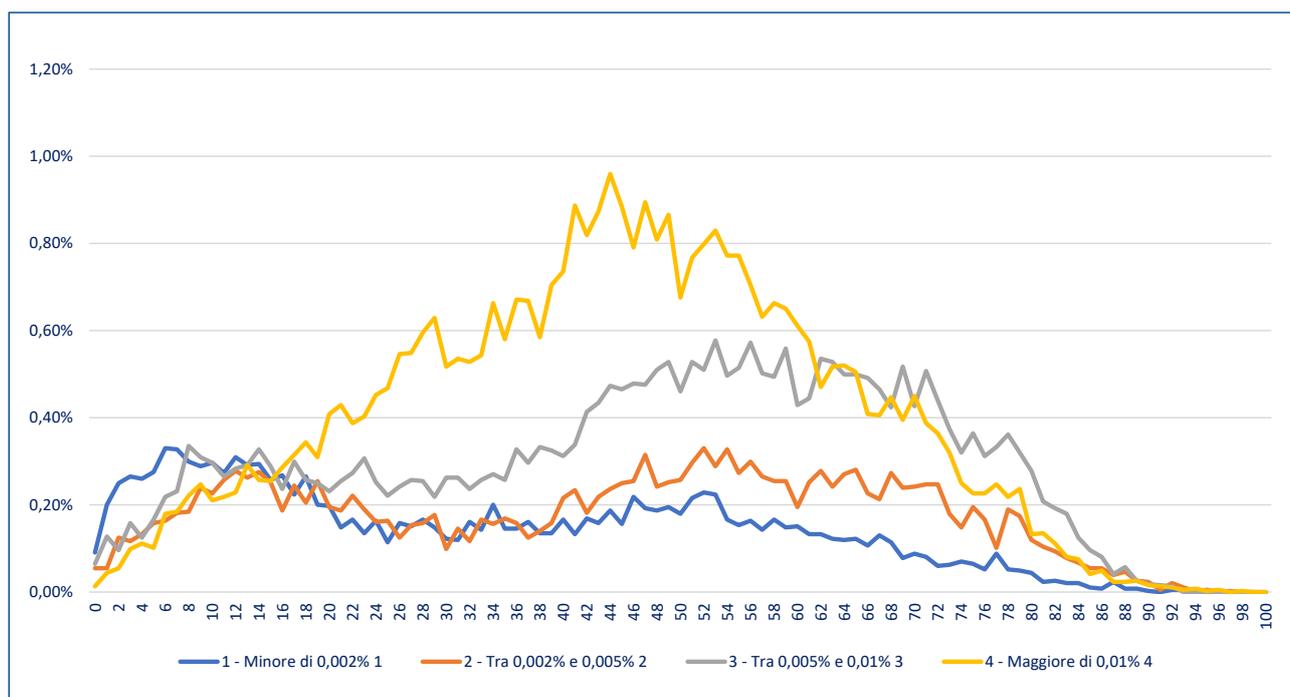


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

La distribuzione per età e classe di prevalenza, conferma per il Lazio il diverso *trend* delle condizioni “ultra rare”, concentrandosi soprattutto nelle età più giovani; dato che, nelle precedenti edizioni del Rapporto, abbiamo associato alla insorgenza maggiormente giovanile delle patologie ultra-rare e alla loro prognosi che è spesso infausta (**Figura 1.3**). Inoltre, si osserva un *trend* difforme per la categoria diagnostica con prevalenza maggiore dello 0,01: infatti, i pazienti si concentrano principalmente tra i 25-65 anni, mentre hanno un andamento conforme alle classi di prevalenza tra 0,002 e 0,005 e tra 0,005 e 0,01 nelle classi di età giovanili e anziane.

Figura 1.3

Distribuzione dei malati rari (esenti ai sensi del DPCM del 12.1.2017) per età e fasce di prevalenza nel Lazio - Anno 2018

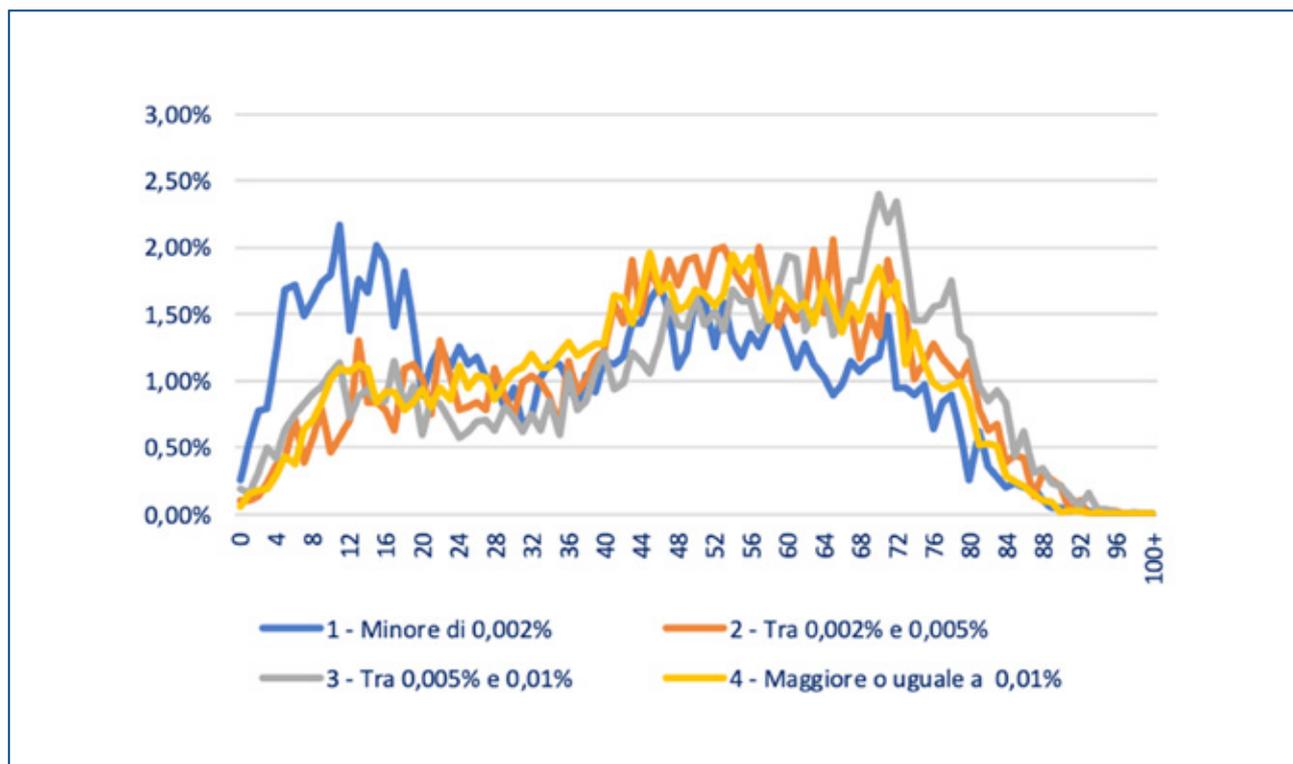


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio - © OSSFOR

Per i MR ultra rari anche in Toscana (**Figura 1.4**) e in Campania (**Figura 1.5**) si osserva una maggiore prevalenza nelle classi di età giovanili.

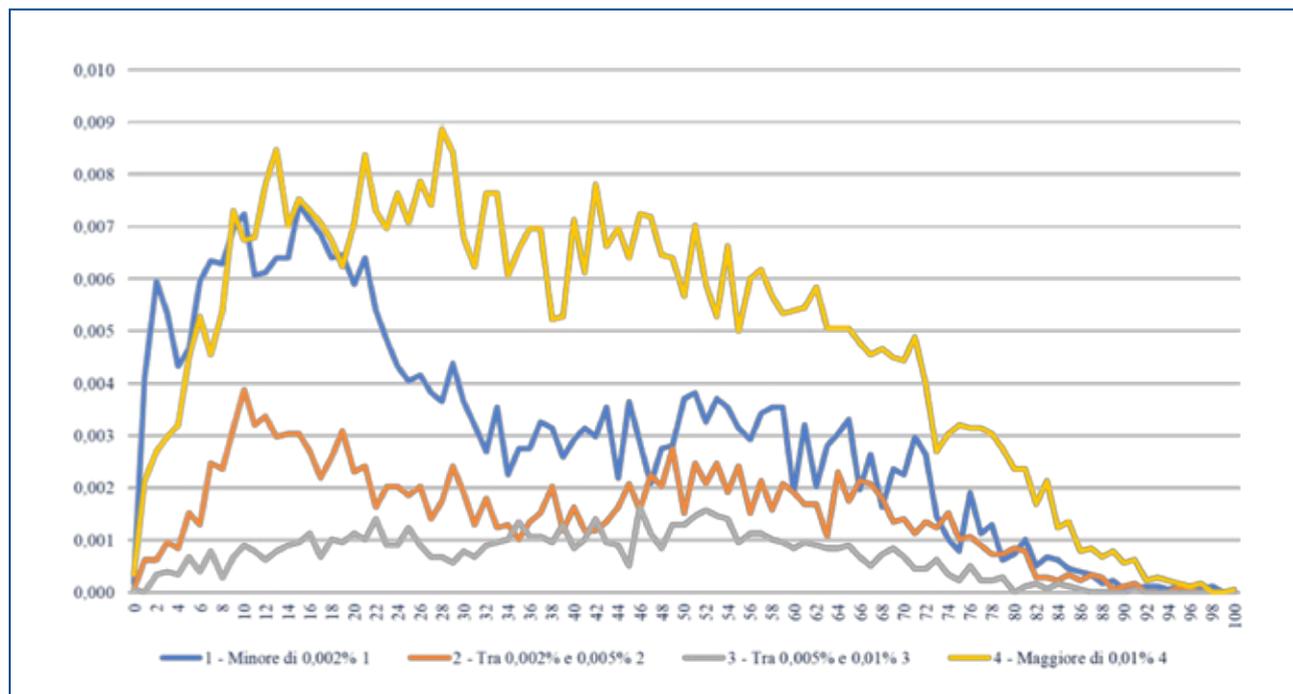
Per la categoria di pazienti con prevalenza maggiore di 0,01% in Toscana, a differenza del Lazio, l'andamento epidemiologico appare analogo a quello dei soggetti con prevalenza compresa tra 0,002 e 0,005 e tra 0,005 e 0,01.

Figura 1.4
Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Toscana - Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

Figura 1.5
Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Campania - Anno 2017

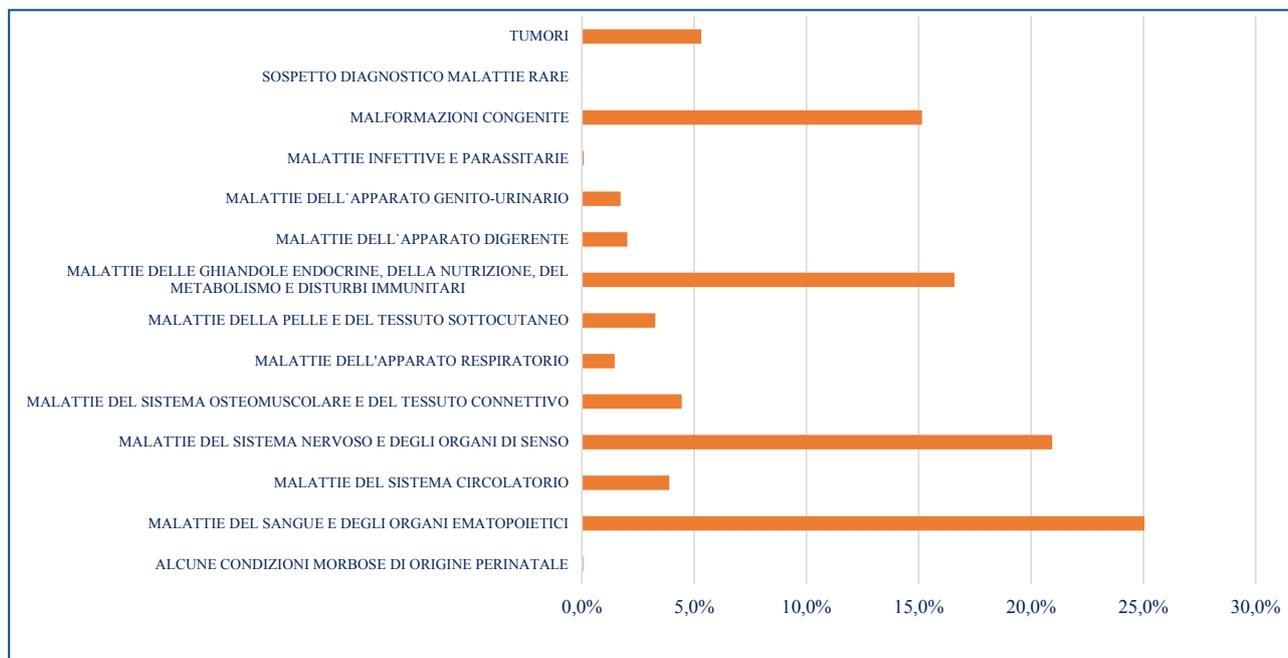


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - © OSSFOR

L'analisi per categoria diagnostica

I MR, nel Lazio, e secondo il nuovo sistema di classificazione, si concentrano prevalentemente nella categoria “Malattie del sangue e degli organi ematopoietici” (25,1% dei pazienti con 16 condizioni rare) e “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” (20,9% dei pazienti in 53 condizioni rare) (**Figura 1.6**).

Figura 1.6
Malati rari per categoria diagnostica nel Lazio - Anno 2018

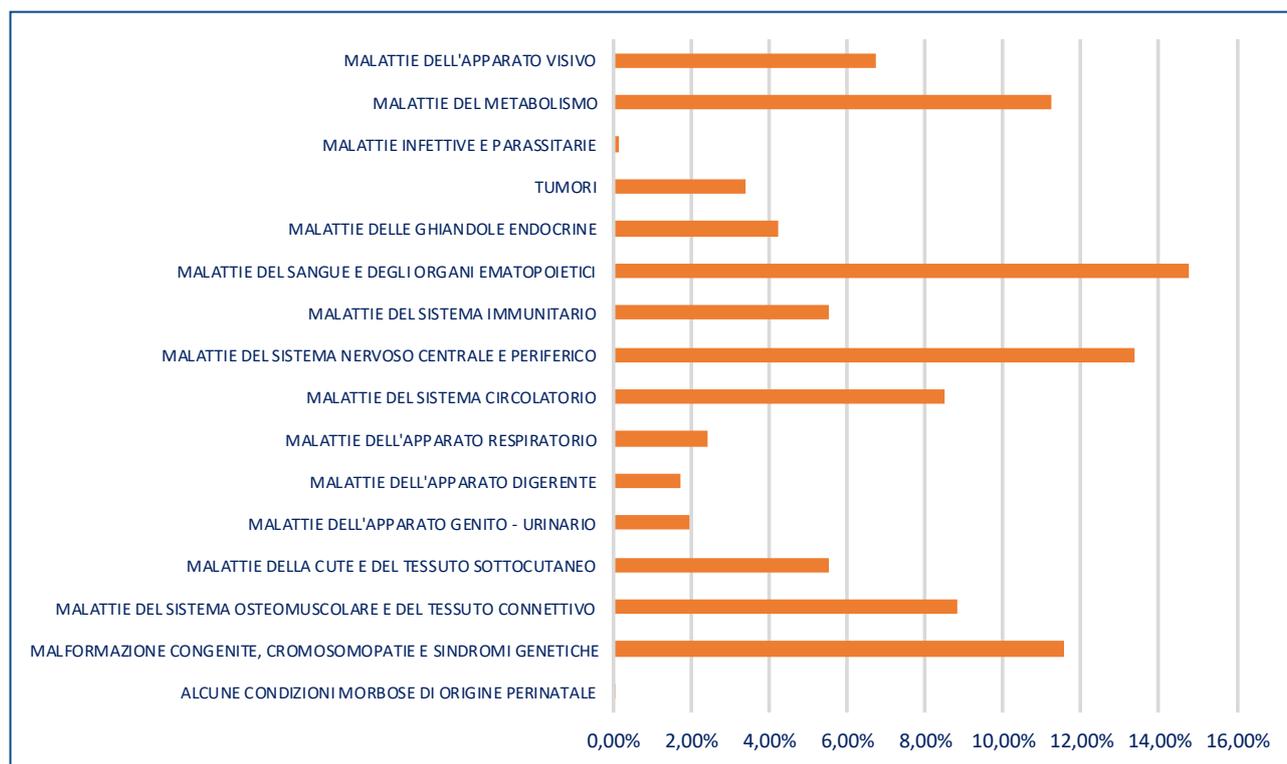


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio - © OSSFOR

I MR toscani si concentrano nelle categorie “Malattie del sangue e degli organi ematopoietici” (14,7% dei pazienti con 15 condizioni rare), “Malattie del sistema nervoso centrale e periferico” (13,4% dei pazienti con 15 condizioni rare), “Malformazione congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche” (11,5% con 145 condizioni rare), “Malattie del metabolismo” (11,2% dei pazienti con 41 condizioni rare) (**Figura 1.7**).

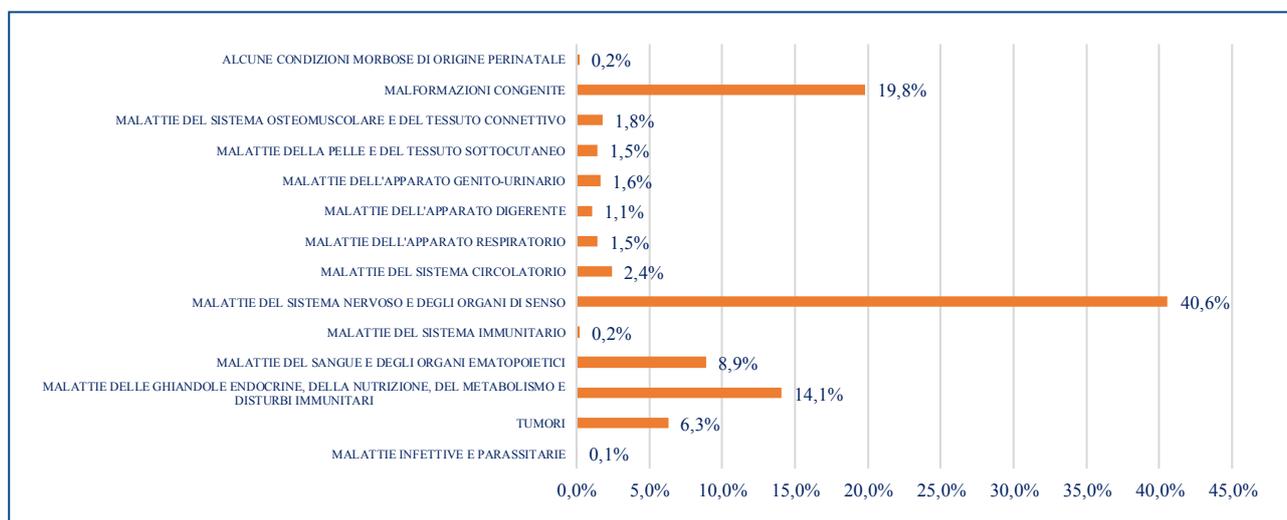
In Campania i malati rari si concentrano nelle categorie “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” (40,6% dei pazienti con 47 condizioni rare), “Malformazioni congenite” (19,8% dei pazienti con 138 condizioni rare) e “Malattie delle ghiandole endocrine della nutrizione, del metabolismo e dei disturbi immunitari” (14,1% dei pazienti con 43 condizioni rare) (**Figura 1.8**).

Figura 1.7
Malati rari per categoria diagnostica in Toscana - Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - © OSSFOR

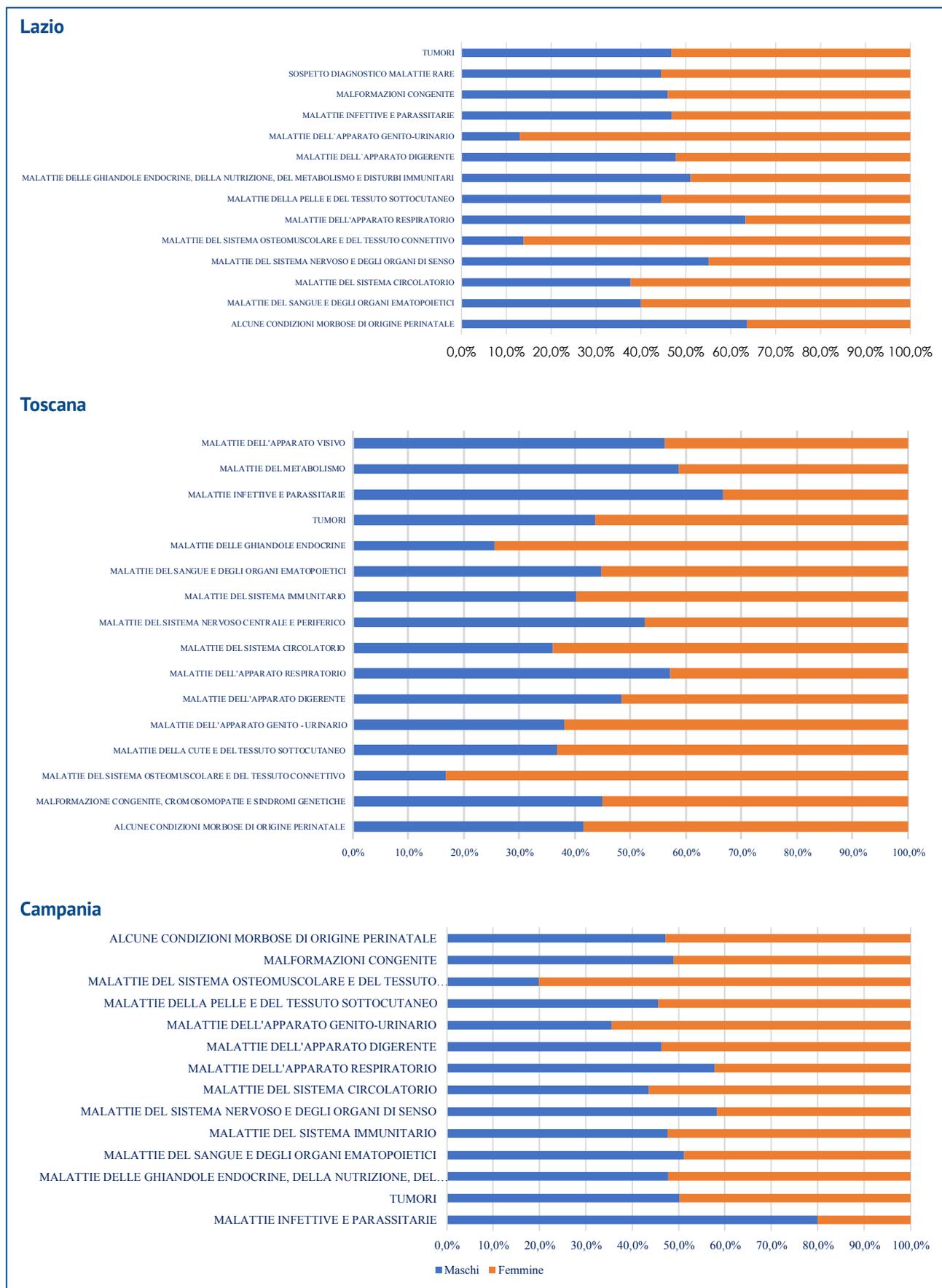
Figura 1.8
Malati rari per categoria diagnostica in Campania - Anno 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania © OSSFOR

Nel Lazio si osserva una netta prevalenza maschile nelle categorie diagnostiche: “Alcune condizioni morbose di origine perinatale” (63,6%), “Malattie dell’apparato respiratorio” (63,3%); si ha una maggiore prevalenza femminile nella categoria diagnostica “Malattie dell’apparato genito-urinario” (87,0%), “Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo” (86,1%), “Malattie del sistema circolatorio” (62,3%) e “Malattie del sangue e degli organo ematopoietici” (60,0%) (Figura 1.9).

Figura 1.9
Malati rari per categoria diagnostica e genere - Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania © OSSFOR

In Toscana si ha una netta prevalenza maschile nelle categorie “Malattie infettive e parassitarie” (66,7%), “Malattie del metabolismo” (58,7%), “Malattie dell’apparato respiratorio” (57,3%); di contro si riscontra una maggiore prevalenza femminile nelle categorie “Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo” (83,1%), “Malattie delle ghiandole endocrine” (74,4%) e “Malattie del sistema circolatorio” (64,0%).

In Campania si registra una netta prevalenza maschile nelle categorie “Malattie infettive e parassitarie” (80,0%), analogamente al dato della Toscana; ma anche nelle categorie “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” (58,3%) e “Malattie dell’apparato respiratorio” (57,9%); si riscontra una maggior prevalenza femminile, in analogia con il Lazio e la Toscana, soprattutto nelle categorie “Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo” (80,1%) e “Malattie del sistema circolatorio” (56,3%) oltre che nella categoria “Malattie dell’apparato genito-urinario” (64,4%).

Sintesi

La prevalenza nella popolazione di pazienti affetti da MR si stima sia compresa tra lo 0,65% e lo 0,72% (tralasciando il dato Campania che appare sottostimato come sopra argomentato)

Nel Lazio ed in Toscana si osserva una maggiore prevalenza femminile, in Campania (valgono anche in questo caso i *caveat* espressi per la sottostima) si è riscontrata una maggiore prevalenza maschile.

L’analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara, inoltre, ha evidenziato con buona regolarità l’esistenza di un picco di prevalenza nell’età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade.

Tra i soggetti portatori di MR meritano particolare attenzione quelli con condizioni ultra rare, che rappresentano una quota intorno al 16% dell’universo considerato, ma sono distribuiti su un numero elevatissimo di condizioni patologiche, esasperando in tal modo la complessità organizzativa della presa in carico.

Le condizioni ultra rare, si distinguono anche perché si concentrano nelle età giovanili: insorgenza giovanile e esiti spesso infausti sembrano spiegare il fenomeno.

Anche le forti differenze di prevalenza, e quindi di carico per la presa in carico, a livello di singole ASL è un dato che si conferma in tutte le Regioni analizzate; il problema, come suggerisce il dato di Lazio e Toscana, potrebbe essere in via di superamento per effetto degli accorpamenti delle Aziende territoriali.

La consistenza delle popolazioni ad oggi analizzate è la seguente: 5,9 milioni di abitanti nel Lazio, 3,7 milioni di abitanti in Toscana, 5,8 milioni di abitanti in Campania, 10,0 milioni di abitanti in Lombardia e 4,0 milioni di abitanti in Puglia: oggi, quindi, i dati raccolti e elaborati da OSSFOR, grazie alle collaborazioni regionali con i SSR del Lazio, Toscana, Campania, Lombardia e Puglia riguardano quasi il 49% della popolazione nazionale.

La prevalenza nella popolazione di pazienti portatori di MR, considerando una rivalutazione dei dati rilevati in Lombardia e Puglia per effetto delle nuove esenzioni pari a quella registrata in Toscana, si stima sia compresa tra lo 0,5% e lo 0,7%; il tasso cresce nelle successive rilevazioni, presumibilmente per effetto di una cresciuta capacità diagnostica e di un consolidamento dei database regionali, suggerendo che è presumibile il dato reale sia più verso il limite superiore.

Estrapolando i dati raccolti all’universo nazionale, si può presumere che i MR esenti in Italia siano all’incirca 400 mila pari allo 0,7% della popolazione nazionale.

CAPITOLO 2A

L'OFFERTA

Disponibilità dei farmaci orfani e loro accessibilità⁴

d'Angela D.⁵, Migliore A.⁶, Polistena B.⁷, Spandonaro F.⁸

A seguire si sintetizza un lavoro di ricerca bibliografica condotto con lo scopo di approfondire le evidenze disponibili in tema di dinamiche di accesso al mercato dei farmaci orfani, di qualità delle evidenze dei processi decisionali autorizzativi, nonché di relazione tra autorizzazione condizionata o in circostanze eccezionali EMA e rimborso nei diversi Paesi.

2a.1 - Disponibilità dei farmaci orfani e loro accessibilità

Esistono una serie di barriere all'accesso dei farmaci orfani che si ritiene importante approfondire mediante confronti internazionali. Senza pretesa di esaustività si riporta la sintesi di alcuni articoli rilevati in letteratura che si ritiene possano essere utili per comprendere le dinamiche italiane e degli altri Paesi.

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

La base di partenza del lavoro è rappresentata dalle singole combinazioni farmaco-indicazione approvate da EMA fino al 13 giugno 2016, pari ad un totale di 143 combinazioni. L'analisi comparativa ha fatto emergere che è la Germania ad avere il più alto numero di combinazioni accessibili (cioè rimborsate) con un totale di 133/143 (93%). Gli autori riportano che la Francia sarebbe in seconda posizione con un totale di 116/143 (81,1%) combinazioni

⁴ Si ringraziano componenti tavolo tecnico per aver contribuito alla realizzazione del lavoro

⁵ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

⁶ C.R.E.A Sanità

⁷ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

⁸ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

accessibili, seguita dall'Italia con 84/143 (58,7%). Tassi decisamente più bassi sono stati osservati per la Spagna che concede il rimborso solo a 75/143 (52,4%) combinazioni. I dati relativi al Regno Unito vengono presentati disaggregati per Galles, Inghilterra e Scozia e chiudono questa sorta di classifica relativa all'accesso dei FO nei Paesi analizzati (Galles 47/143, 32,9%; Inghilterra 68/143; 46,9%; Scozia 55/143, 38,5%).

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

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

Gli autori hanno inoltre osservato che solo Francia e Italia hanno dei percorsi di accesso precoce che hanno permesso (in 3 casi per la Francia e in 1 caso per l'Italia) di giungere ad una decisione nazionale sul rimborso ancor prima che il FO fosse stato autorizzato a livello europeo. In particolare, il caso in questione al quale si fa riferimento per l'Italia è OBIZUR, approvato dalla FDA americana ad ottobre 2014, ammesso a rimborso in Italia ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 con la determinazione AIFA del 6 agosto 2015 ma per il quale EMA si è espressa nel novembre 2015 (data pubblicazione dell'EPAR) – in realtà, già a luglio 2015, il CHMP di EMA aveva fornito opinione positiva per l'autorizzazione all'immissione in commercio sotto circostanze eccezionali.

2a.2 - Qualità dell'evidenza a supporto dei farmaci orfani

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

L'analisi descrittiva, che ha avuto come oggetto le singole combinazioni farmaco orfano-indicazione, mirata ad identificare le aree in cui il processo decisionale regolatorio si discosta dagli *standard* tipicamente accettati, ovvero la dimostrazione di una efficacia statisticamente significativa e clinicamente rilevante, ottenuta tramite studi clinici replicati e ben disegnati, e dati sulla sicurezza raccolti secondo *standard* specifici, è stata svolta con il coinvolgimento di un *panel* di esperti esterni.

Nello specifico, l'analisi ha riguardato solo gli studi identificati o indicati all'interno dell'EPAR come *pivotal* (generalmente studi di fase III o fase II) poiché proprio questi ultimi sono deputati alla valutazione del rischio/beneficio.

In totale, gli autori dello studio hanno analizzato 125 valutazioni, che giungevano a pareri positivi per 98 diversi principi attivi, autorizzati per 84 diverse indicazioni orfane. In particolare, 14 principi attivi avevano più di una indicazione orfana autorizzata (con un massimo di 4) e 20 indicazioni orfane hanno ricevuto pareri positivi per più di un farmaco (con un massimo di 7).

In 15/125 (12%) valutazioni, gli autori riportano che non erano disponibili prove da studi clinici; tra queste, in 9 (7,2%) casi, la valutazione era basata su revisioni di letteratura che sintetizzavano esperienze cliniche sull'utilizzo

di prodotti disponibili da diversi anni o usati *off-label*; in 4 (3,2%) casi sono stati valutati studi osservazionali retrospettivi sull'utilizzo clinico del farmaco; in 2 (1,6%) casi sono stati considerati dati provenienti da programmi di uso compassionevole. Le restanti 110/125 (88%) valutazioni risultavano basate su studi clinici e includevano un totale di 159 studi *pivotal* con una media di 1,4 studi *pivotal* per ciascuna indicazione; 38 (35%) erano basate su più di 2 studi *pivotal*. Inoltre, le valutazioni avevano una mediana di 3 studi di supporto, in aggiunta agli studi *pivotal*. Per quanto riguarda i 159 studi *pivotal*, Ponte et al. (2018) rilevano che 53/159 (33%) non prevedevano un braccio di controllo, 50/159 (31%) non prevedevano randomizzazione, 75/159 (47%) erano *open-label* e in 119/159 (75%) venivano usati indicatori di esito intermedi o surrogati come misure primarie. La popolazione esposta era in media di 190.5 (SD 202,5) soggetti.

Pontes et al. (2018) hanno messo in evidenza una serie di criticità legate alla base di evidenza con la quale vengono prese le decisioni regolatorie sui farmaci orfani, ovvero una non adeguata protezione contro gli errori, l'utilizzo di disegni di studio non adatti a conclusioni sulla causalità, l'uso di indicatori intermedi, la mancanza di pianificazione a priori, l'insufficienza di dati per quantificare rischi di entità rilevante sulla sicurezza.

Ad esempio, solo un terzo delle valutazioni era conforme al consueto *standard* normativo che prevede più di 2 studi *pivotal* replicati; inoltre, la dimensione complessiva della popolazione esposta era generalmente inferiore a quella richiesta per la qualificazione delle reazioni avverse clinicamente rilevanti. Pontes et al. (2018) sottolineano come queste caratteristiche differiscano sostanzialmente dagli *standard* raccomandati ed evidenziano inoltre che, sebbene gli studi *pivotal* includessero generalmente un numero limitato di pazienti, l'EPAR includeva una mediana di tre ulteriori studi di supporto per indicazione autorizzata, suggerendo che il numero di pazienti reclutati negli studi *pivotal* sarebbe potuto essere più elevato; in altri termini, si sarebbero potuti realizzare studi *pivotal* con popolazioni di fatto più numerose e ciò avrebbe permesso di rilevare effetti di minore entità e aumentare la potenza statistica. Secondo gli autori dello studio, per affrontare queste criticità bisognerebbe rivedere le linee guida metodologiche definite ai fini regolatori sulla base delle caratteristiche specifiche delle condizioni cliniche di interesse. Secondo tale ragionevole, essi propongono una clusterizzazione delle condizioni cliniche sulla base di parametri come la frequenza di episodi acuti (singoli o ripetuti), le caratteristiche evolutive della condizione non progressiva, progressiva singolo organo, progressiva multi-organo, stadiativa), la cronicità, in rapporto con la prevalenza (condizione rara o ultrarara), ritenendo che un tale approccio potrebbe permettere di avere linee guida metodologiche specifiche per condizioni con caratteristiche similari.

2a.3 - Relazione tra autorizzazione e rimborso

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

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

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

stata condotta per tutti i farmaci con designazione orfana autorizzati da EMA entro gennaio 2017; in particolare è stato analizzato il rimborso in 12 Paesi: Belgio, Danimarca, Francia, Galles, Germania, Inghilterra, Italia, Polonia, Paesi Bassi, Regno Unito, Scozia, Spagna e Svezia. Su un totale di 95 farmaci orfani, la percentuale di rimborso variava tra il 27% in Polonia e l'88% in Danimarca. La concordanza tra le decisioni di rimborso di due Paesi è stata espressa mediante un coefficiente (k). Tale coefficiente viene calcolato in modo da avere valori compresi tra 0 e 1, dove il completo accordo tra le due decisioni verrebbe espresso da un k prossimo a 1 (concordanza quasi perfetta) mentre l'accordo "casuale" tra le due decisioni verrebbe indicato da valori prossimi a 0 (concordanza scarsa). Nel caso specifico, la concordanza tra le decisioni di rimborso si è mostrata massima tra Italia e Spagna ($k=0,64$) e minima tra Germania e Inghilterra ($k=0,01$). Vale a dire che la prima coppia di Paesi ha espresso decisioni concordi molto più frequentemente della seconda coppia, che si è mostrata in sostanziale disaccordo sulle decisioni espresse.

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

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

2a.4 - Discussione e conclusioni

Dalle evidenze di letteratura emerge come, in tema di accesso ai farmaci orfani, complessivamente, l'Italia si collochi al secondo posto dopo la Germania nel confronto fra i Paesi europei.

Entrando, però, nel particolare degli aspetti regolatori, emerge una forte discrasia di giudizio fra le diverse agenzie. Queste differenze non devono stupire (si veda anche il capitolo 2d), in quanto una rivalutazione e reinterpretazione a livello nazionale, di quanto espresso da EMA, è certamente necessaria per effetto dei diversi obiettivi di politica farmaceutica nei singoli Paesi. Malgrado ciò, si pone, e rimane irrisolto, il tema del coordinamento delle decisioni nazionali a livello europeo, nonché quello della trasparenza dei diversi criteri utilizzati.

Analizzando alcuni punti specifici, possiamo osservare come, per quel che concerne la qualità delle prove, per i farmaci orfani la "richiesta" appare generalmente inferiore rispetto a quella dei farmaci non orfani (dimensione popolazione, studi randomizzati etc.). Pontes et al., suggeriscono che bisognerebbe rivedere le linee guida metodologiche utilizzate nei processi regolatori, adattandole alle caratteristiche specifiche delle condizioni cliniche di interesse. In particolare, propongono di effettuare una clusterizzazione delle condizioni cliniche sulla base di parametri come la frequenza di episodi acuti, il grado di cronicità della condizione e la prevalenza (condizione rara o ultra rara), ritenendo che in tal modo le linee guida metodologiche potrebbero proporre specifiche diverse in funzione delle diverse condizioni.

Per quel che concerne l'analisi della misura in cui le decisioni di rimborso sono influenzate da un'approvazione EMA di tipo condizionato o concessa in circostanze eccezionali, un recente studio condotto da Malinowski et al. ha dimostrato che, su un totale di 95 farmaci orfani, la percentuale di accesso al rimborso pubblico variava tra il 27% in Polonia e l'88% in Danimarca. La concordanza tra le decisioni di rimborso dei Paesi si è mostrata massima tra Italia e Spagna e minima tra Germania e Inghilterra. In 3 Paesi l'autorizzazione condizionata da parte di EMA è risultata associata ad una riduzione della probabilità di accesso al rimborso: in Francia (riduzione dell'80%), Spagna (78%) e Italia (77%); mentre l'autorizzazione concessa in circostanze eccezionali è risultata essere associata alla riduzione della probabilità di ottenere il rimborso solo in Germania (riduzione dell'85%). Questo fenomeno potrebbe suggerire che i Paesi citati attendono ulteriori dati che l'autorizzazione condizionata dovrebbe incentivare a generare.

2a.5 - Bibliografia

- Zamora B, Maignen F, O'Neill P, Mestre-Ferrandiz J, Garau M. Comparing access to orphan medicinal products in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):95.
- Pontes C, Fontanet JM, Vives R, et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):206.
- Malinowski KP, Kawalec P, Trabka W, Sowada C, Pilc A. Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment. *Front Pharmacol.* 2018;9:1263.

CAPITOLO 2B

L'OFFERTA

Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Bernardini A.C.⁹, Crippa L.¹⁰, Polistena B.¹¹, Spandonaro F.¹²

2b.1 - Premessa

La legislazione vigente sui farmaci orfani trae origine dagli Stati Uniti; nel 1983 l'amministrazione Reagan promulgò l'*Orphan Drug Act*, una legge federale che ha definito lo status dei Farmaci Orfani e gli incentivi a favore dei produttori in termini di proprietà intellettuale e commercializzazione. Nell'Unione Europea, invece, i Farmaci Orfani vengono disciplinati dal Regolamento (CE) 141/2000 del 16 dicembre 1999, entrato in vigore a gennaio 2000. Successivamente, l'*European Medicines Agency* (EMA) ha raggiunto nel 2007 un accordo con la FDA per un formato comune della modulistica di richiesta dello status di farmaco orfano e del rapporto annuale.

In Italia la disponibilità dei farmaci orfani è regolata da normative di carattere europeo (emanate dall'EMA) e da normative nazionali applicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'immissione in commercio dei farmaci orfani nei tempi più brevi possibili, essendo caratterizzati da un elevato *unmet need*, rimane uno degli obiettivi prioritari delle politiche del settore.

In questa ottica, negli ultimi anni sono stati introdotti vincoli alle tempistiche delle procedure amministrative, sia da parte della legislazione europea che da quella italiana.

La seguente analisi, in continuità con le precedenti edizioni dell'Osservatorio Farmaci Orfani, analizza le effettive dinamiche dei tempi dei diversi *steps* del percorso autorizzativo: in particolare, dalla designazione orfana alla commercializzazione in Italia.

Fonte delle informazioni è una apposita banca dati sviluppata da OSSFOR, che raccoglie le informazioni rilevanti per i 71 farmaci orfani attualmente rimborsati in Italia (AIFA - Lista Farmaci Orfani al 31.12.2019).

⁹ C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

¹⁰ Rareg Srl

¹¹ C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

¹² C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Tabella 2b.1

Normative europee e nazionali rilevanti per i Farmaci Orfani

<p>Regolamento CE 141/2000</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilisce i criteri per la designazione dei medicinali orfani per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle affezioni rare. • Prevede incentivi per l'attività di ricerca, sviluppo e commercializzazione degli stessi.
<p>Regolamento CE 726/2004</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dichiara l'obbligatorietà della procedura centralizzata per i medicinali orfani
<p>L. n. 648/1996</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità di erogare a carico del S.S.N, qualora non esista valida alternativa terapeutica, previo parere della CUF (ora Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA - CTS): <ul style="list-style-type: none"> • medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non in Italia; • medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica, di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda; • medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia, di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda; • medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza, anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati.
<p>L. n. 189/2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Per i farmaci orfani, l'art. 12, comma 3 prevede un'eccezione alla regola per cui la domanda di contrattazione del prezzo può essere presentata dall'Azienda soltanto dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC): l'Azienda farmaceutica può, infatti, presentare la sua proposta di prezzo anche prima della conclusione dell'iter autorizzativo del medicinale, in modo tale che le due procedure (autorizzativa e di contrattazione del prezzo) siano definite contemporaneamente. In particolare, per i farmaci orfani la domanda di prezzo e rimborso può essere presentata dopo il parere favorevole del CHMP (Comitato per i Medicinali per Uso Umano).
<p>L. n. 98/2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Istituisce, per i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e i farmaci ospedalieri un procedimento negoziale accelerato (cd. "procedura 100 giorni").

In particolare, la banca dati è alimentata dalle informazioni presenti sul sito ufficiale dell'EMA, dal portale AIFA e dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana e contiene:

- la data di designazione di farmaco orfano
- la data di richiesta di accesso alla procedura centralizzata europea depositata dalle aziende
- la data del parere del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)
- la data di autorizzazione europea, intesa come data della decisione della Commissione Europea che attribuisce l'AIC al medicinale (di seguito, Autorizzazione EMA)
- tutti i provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale (GU) relativi ai farmaci orfani autorizzati e in commercio a dicembre 2019 (sempre secondo l'elenco dei medicinali orfani aggiornato al 31.12.2019 da AIFA).

2b.2 - Dalla designazione di orfano alla autorizzazione

Il primo passo nello sviluppo del processo di *market access* dei farmaci orfani è la designazione del farmaco quale "orfano". La richiesta di designazione viene depositata da uno "Sponsor" (spesso un'azienda farmaceutica, ma talvolta persone fisiche o Associazioni di Pazienti); l'assegnazione di tale qualifica spetta al *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) della *European Medicines Agency* (EMA); si noti che la Commissione Europea adotta il parere definitivo sulla domanda di medicinale orfano entro 30 giorni dal ricevimento del parere del Comitato (Regolamento CE n. 141/2000). I farmaci che ottengono la designazione vengono quindi inseriti nel Registro Comunitario dei Farmaci Orfani.

L'inserimento nel Registro non comporta l'autorizzazione all'immissione in commercio. La richiesta di riconoscimento della qualifica di Farmaco Orfano, e l'inserimento nel succitato registro, può essere avanzata dall'Azienda detentrica del brevetto in qualunque fase di sviluppo del Farmaco: pertanto anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (art. 3, Regolamento CE 141/2000), purché l'Azienda sia in grado di dimostrare:

- che esso sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità Europea, nel momento in cui è presentata la domanda
- che sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità Europea di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario
- che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione

La designazione di medicinale orfano non implica, quindi, un'approvazione per l'uso del farmaco per la condizione designata, per la quale devono essere soddisfatti ulteriori criteri di efficacia, sicurezza e qualità.

La successiva autorizzazione è riferita esclusivamente alle indicazioni terapeutiche per le quali è stata effettuata la richiesta, che continuano a soddisfare i criteri per l'assegnazione della qualifica (art. 3, Regolamento CE n. 141/2000). Il Regolamento CE n. 726/2004, che istituisce procedure per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, stabilisce che i farmaci orfani devono obbligatoriamente essere valutati e autorizzati tramite procedura centralizzata, quindi con la sottomissione del dossier scientifico del medicinale alla valutazione del CHMP dell'EMA; quest'ultimo, entro 210 giorni, deve esprimere un parere sulla base del quale la Commissione adotta la decisione in merito all'immissione (o meno) in commercio del medicinale.

L'autorizzazione viene pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (GUUE) e ha validità su tutto il territorio dell'EU/EEA.

Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA

La lista dei Farmaci Orfani al 31.12.2019 pubblicata da AIFA, contiene 71 FO di cui il 42% oncologici e il 58% non oncologici. I farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA tra l'anno 2003 e l'anno 2018.

Il 49% appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 17% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed il 6% alla Classe "C" (Sistema cardiovascolare) e J (Antimicrobici generali per uso sistemico, percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 2b.3) Il tempo medio che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione in commercio da parte di EMA, risulta essere di 64 mesi (valore mediano 58), con un valore massimo di 213 mesi ed un valore minimo di 3 mesi.

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici (30 farmaci della lista) e non oncologici (41 farmaci della lista) emerge come questi risultati essere inferiori per i primi: 58 mesi (valore mediano 51), con un valore massimo di 213 mesi ed un valore minimo di 3 mesi; per i farmaci non oncologici, invece, il valore medio è pari a 68 mesi (valore mediano 66) con un massimo di 131 ed un minimo di 3 mesi. (Tabella 2b.2)

Tabella 2b.2

Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Lista AIFA al 31.12.19	71	64	58	213	3
di cui oncologici (42%)	30	58	51	213	13
di cui non oncologici (58%)	41	68	66	131	3

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

I tempi medi risultano inferiori per le ATC N, D e M, (rispettivamente 33, 30 e 27 mesi il valore medio e mediano), più elevata la tempistica per le Classi V, S e B dove il valore medio risulta essere di 103, 88 e 88 mesi (103, 88 e 77 il relativo valore mediano) pur tenendo conto della differente numerosità del campione (Tabella 2b.3).

Tabella 2b.3

Tempi medi da designazione orfana ad autorizzazione EMA - per ATC

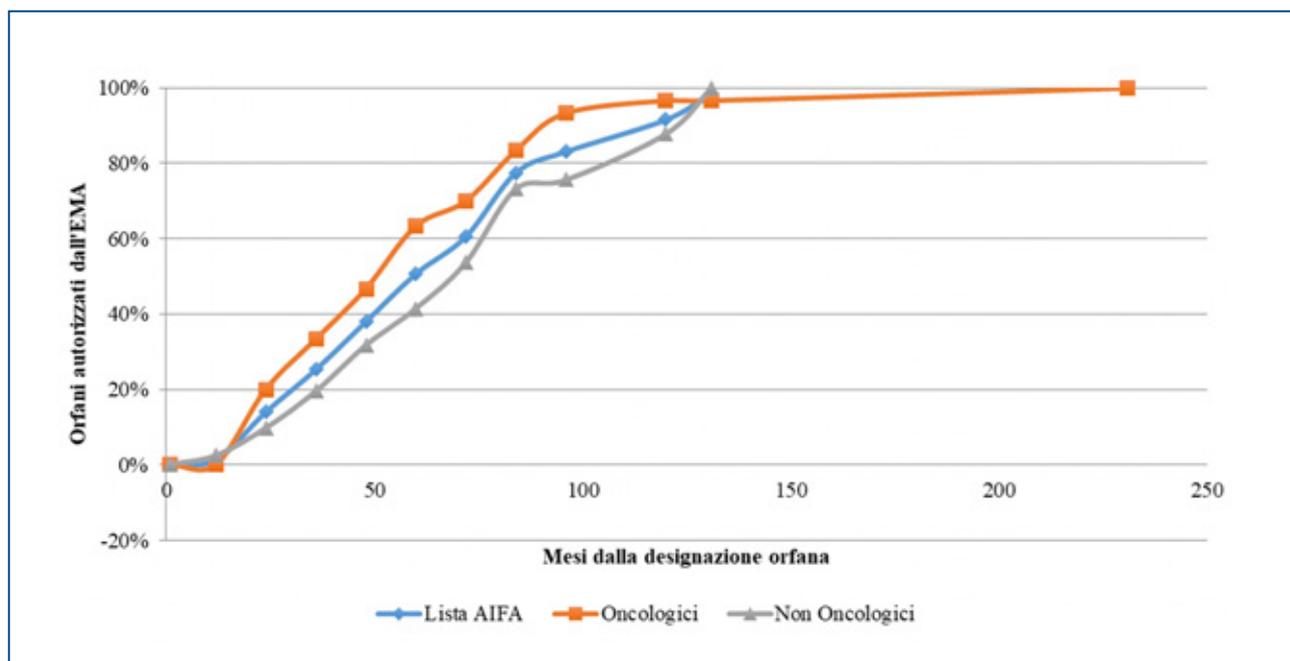
ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	12	58	63	109	17
B	3	88	77	122	66
C	4	54	59	76	22
D	1	30	30	30	30
G	1	47	47	47	47
H	2	53	53	57	49
J	4	54	47	90	31
L	35	69	62	213	18
M	2	27	27	41	13
N	2	33	33	64	3
R	1	35	35	35	35
S	2	88	88	100	77
V	2	103	103	118	89

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Dall'andamento della frequenza cumulata (**Figura 2b.1**) si osserva come solo l'1% dei farmaci è autorizzato dall'EMA entro il primo anno dal riconoscimento di farmaco orfano; entro i 2 anni si arriva al 14%, in 5 anni al 51%; l'83% dei farmaci risultano autorizzati entro l'ottavo anno.

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici e non oncologici, si osserva come per i farmaci oncologici si raggiunge il 20% delle autorizzazioni entro i due anni, il 47% entro i 4 anni e l'83% entro il settimo anno, per i non oncologici, invece, entro i due anni si arriva al 10%, al 41% entro i 5 e al 76% entro l'ottavo anno.

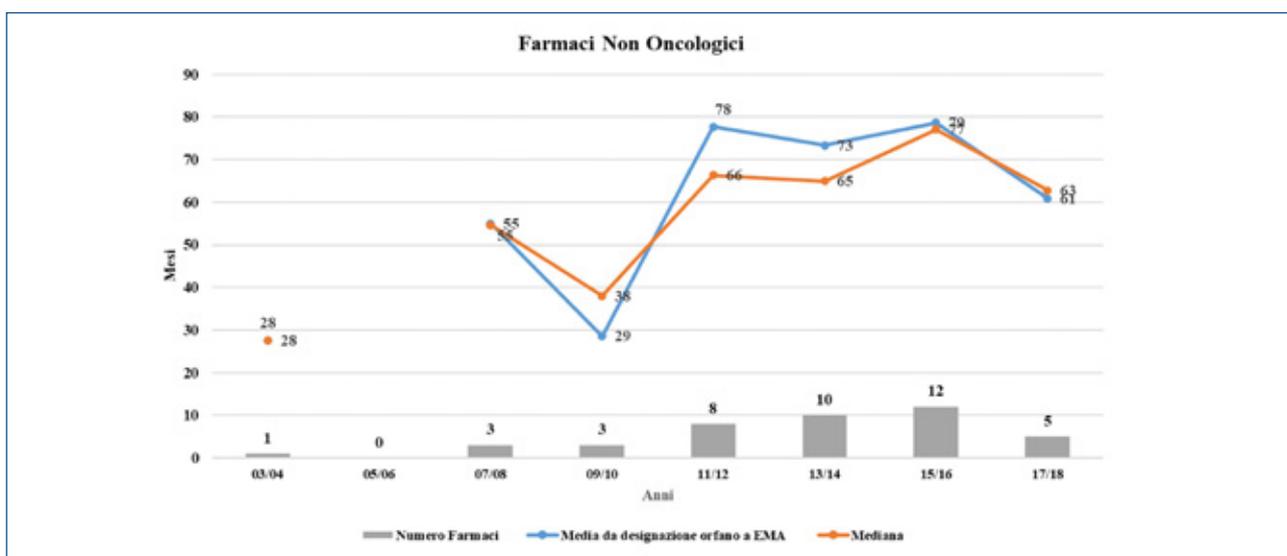
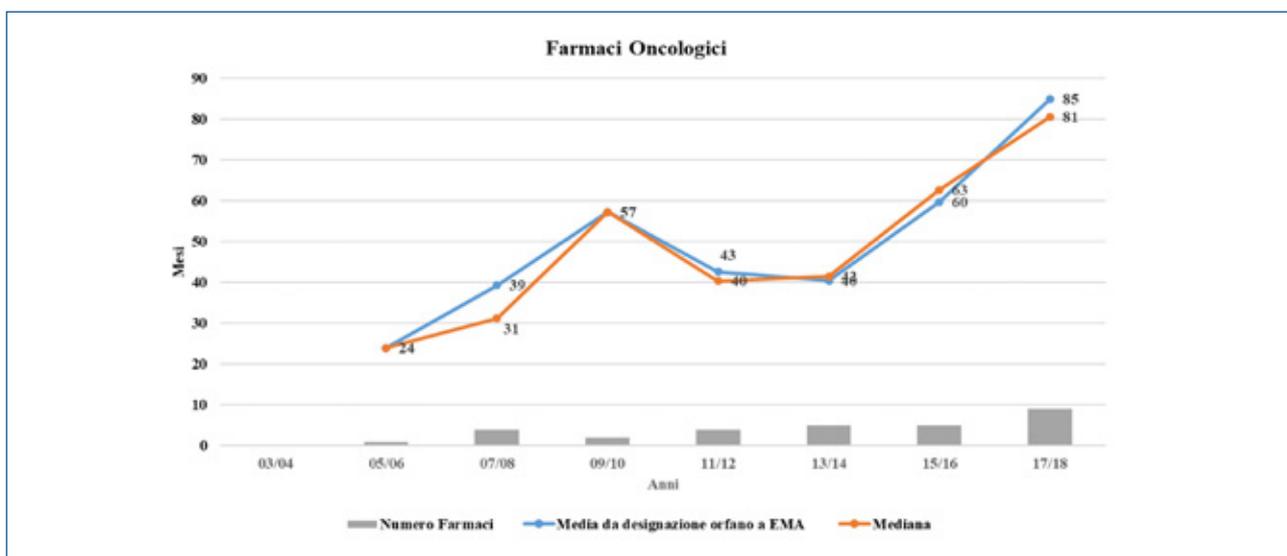
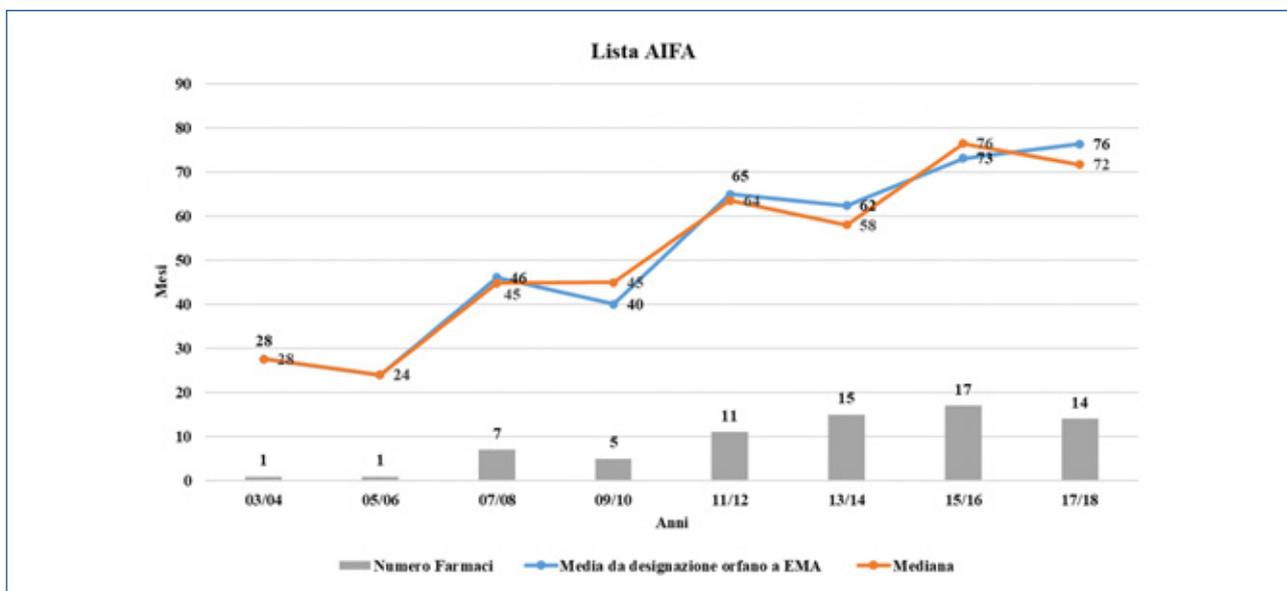
Figura 2b.1
Tempi da designazione orfano ad autorizzazione EMA - Frequenza cumulata



Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Esaminando l'evoluzione negli anni (**Figura 2b.2**) delle tempistiche analizzate, si osserva un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di orfano all'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Agenzia Europea; si passa da 28 mesi (valore medio e mediano), per l'unico farmaco orfano autorizzato dall'EMA fra il 2003 ed il 2004 e ancora incluso nella lista AIFA, 73 mesi (76 valore mediano) tra il 2015 ed il 2016, a 76 mesi (72 valore mediano) nel 2017/2018. Per i farmaci oncologici si passa da 24 mesi (valore medio e mediano), per l'unico farmaco orfano oncologico autorizzato dall'EMA fra il 2005 ed il 2006 e ancora incluso nella lista AIFA (nel campione non sono presenti farmaci relativi a periodi antecedenti) a 85 mesi (81 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018, per i farmaci non oncologici il valore misura una crescita passando da 28 mesi (valore medio e mediano) fra il 2003 ed il 2004 a 61 mesi (63 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018.

Figura 2b.2
 Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA



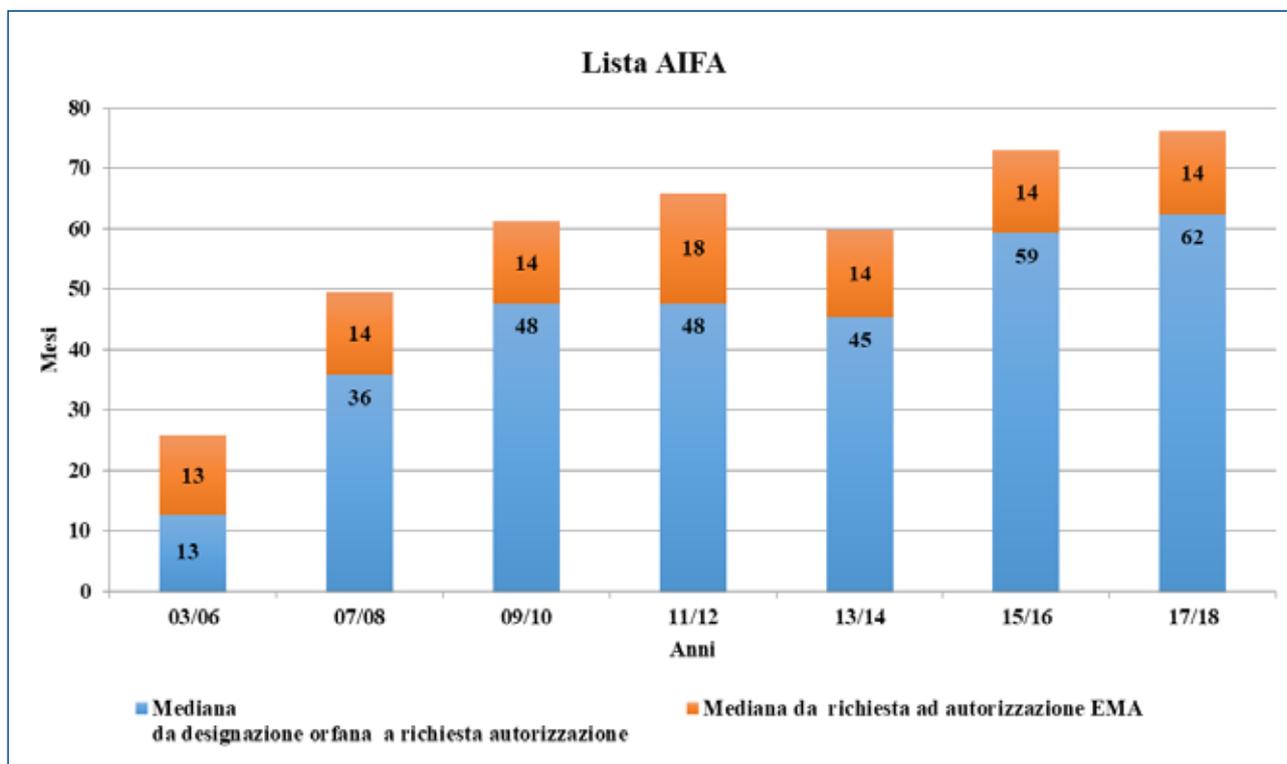
Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

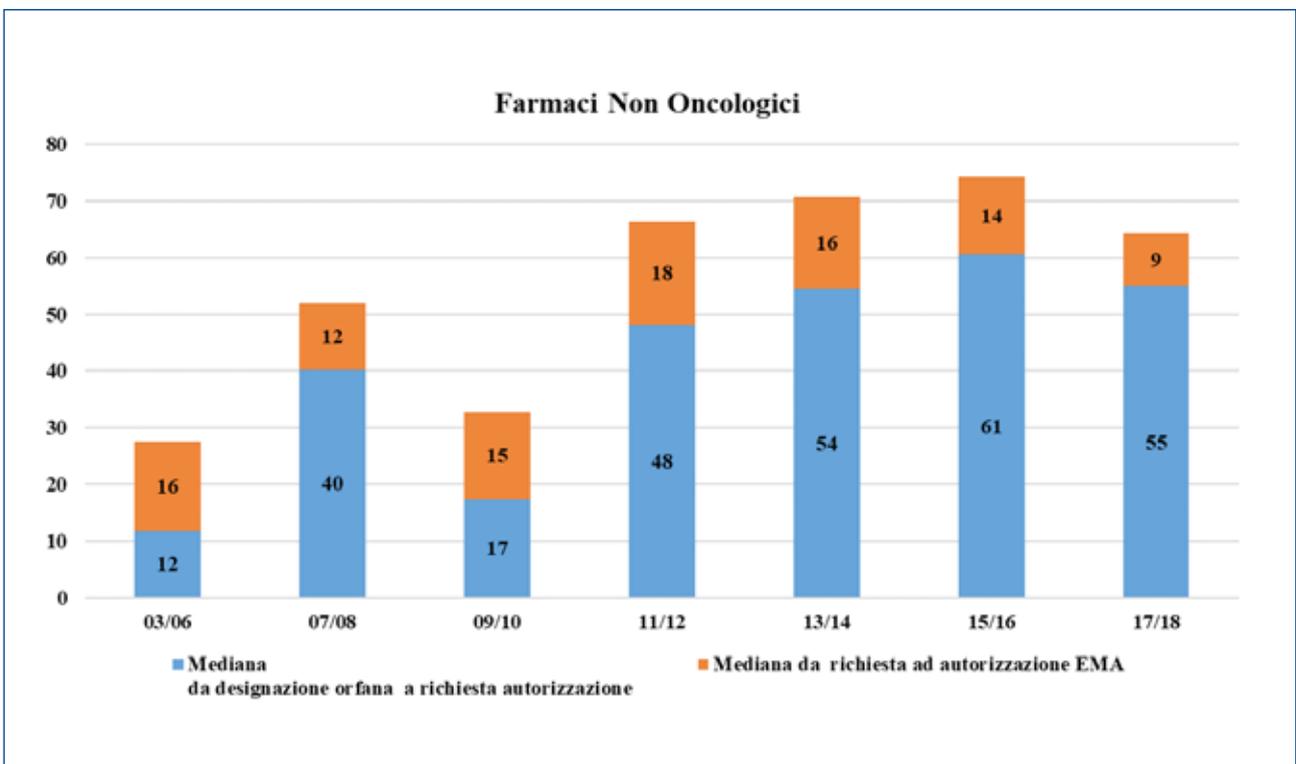
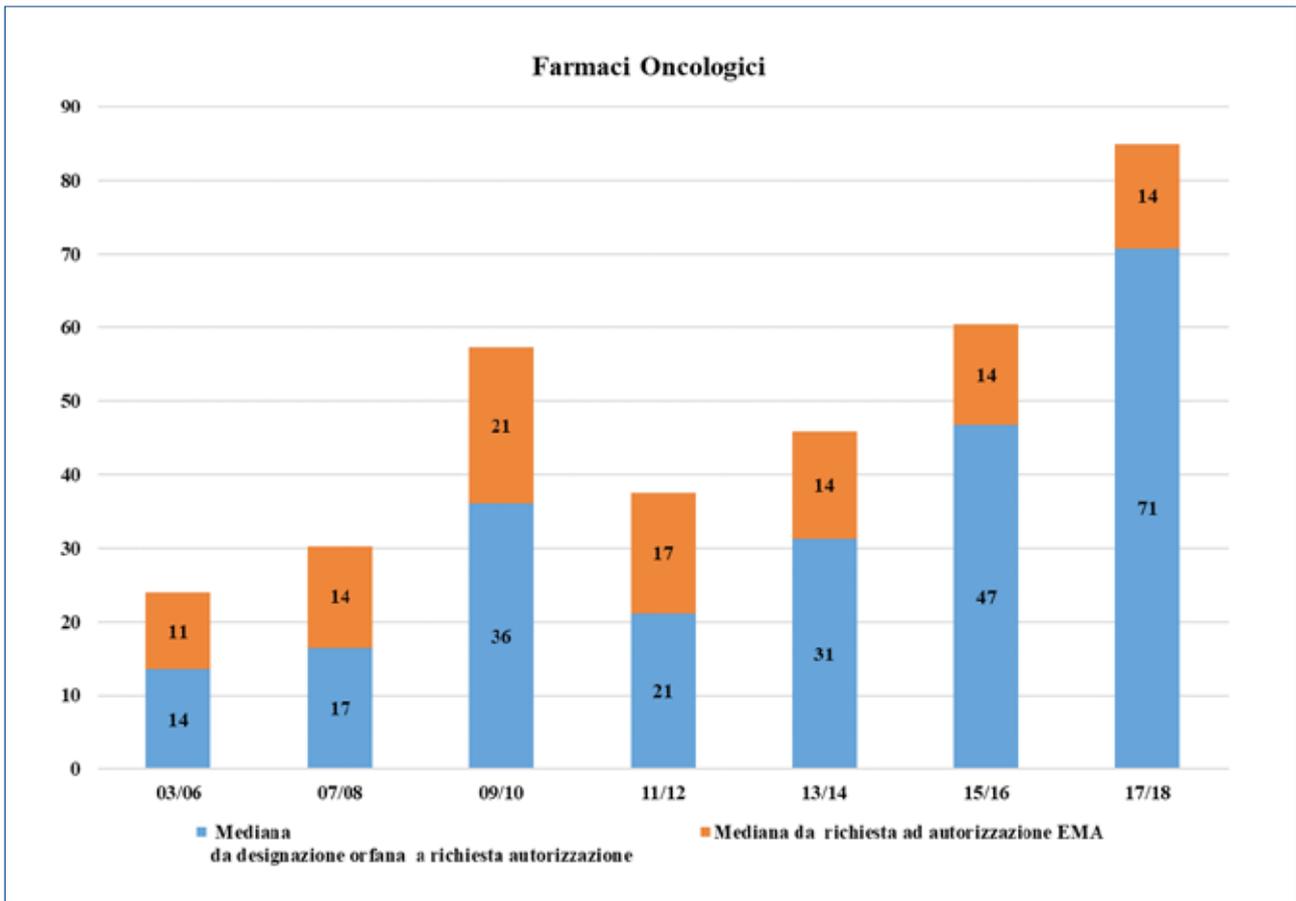
Osservando, per gli stessi anni, il dettaglio della tempistica che intercorre tra la designazione di orfano e la richiesta di autorizzazione da parte dell'Azienda e fra quest'ultima e l'autorizzazione EMA (**Figura 2b.3**) si può dedurre che la dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è imputabile all'aumento del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende, restando pressoché costante il tempo richiesto da EMA per concedere l'autorizzazione:

- la richiesta risulta successiva alla designazione orfana, mediamente di 13 mesi (valore medio e mediano) nel 2003/2006 - è di rispettivamente 14 e 12 mesi il valore medio e mediano per i farmaci oncologici e non oncologici; arriva a 60 mesi (valore mediano 59) nel 2015/2016, ed è rispettivamente 47 e 65 mesi il valore medio per i farmaci oncologici e non oncologici (47 e 61 i rispettivi valori mediani); e a 62 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018 (70 il valore medio e 71 il valore mediano per i farmaci oncologici e 47 il valore medio e 55 il rispettivo mediano per i non oncologici).
- l'autorizzazione EMA risulta accordata 13 mesi dopo la richiesta da parte dell'Azienda (valore medio e mediano) nel 2003/2006, ed è rispettivamente 11 e 16 mesi il valore medio e mediano per i farmaci oncologici e non oncologici; arriva a 18 mesi (14 valore mediano) nel 2013/2014, con media 13 mesi per i farmaci oncologici e 14 per i non oncologici (14 il valore mediano per entrambe le categorie); scendendo a 14 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018.

Sembra opportuno sottolineare che le analisi stratificate per categoria di Farmaci (Oncologici e non Oncologici), potrebbero essere poco significative per alcuni periodi, a causa della bassa numerosità dei farmaci del campione iscrivibili al periodo considerato. L'allungamento della tempistica può essere ragionevolmente attribuito alla maggiore precocità della fase di sviluppo durante la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano; ricordiamo che questa può essere avanzata in ogni momento della fase di sviluppo del farmaco, anche quando non sono ancora disponibili dati clinici.

Figura 2b.3
Tempi mediani da designazione orfano ad autorizzazione EMA





Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Note: l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA dei farmaci presenti nella Lista AIFA al 31.12.2019

2b.3 - Dall'autorizzazione al rimborso

L'effettiva disponibilità di un FO nei Paesi dell'Unione Europea è subordinata alla procedura locale di recepimento della decisione EMA, cioè quella che definisce il *pricing* e la rimborsabilità, queste ultime specifiche per ciascun Paese membro.

L'Autorizzazione EMA di fatto rappresenta solo il primo *step* del processo autorizzativo: in Italia la definizione del prezzo e della classe di rimborso è gestito a livello centrale dall'AIFA attraverso un meccanismo di negoziazione tra Azienda e commissioni AIFA (CTS- Commissione Tecnico Scientifica e CPR – Comitato Prezzo e Rimborso).

Il processo ha inizio al ricevimento della notizia dell'autorizzazione centralizzata all'immissione in commercio di un farmaco orfano e a seguito della richiesta dell'Azienda di poter commercializzare il farmaco sul territorio italiano.

Tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

L'ulteriore *step* della procedura di accesso al mercato dei farmaci orfani è quello che intercorre tra l'autorizzazione EMA e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso.

Le informazioni di seguito presentate sono il frutto dell'analisi degli atti normativi relativi alla negoziazione dei FO reperiti dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (gli atti analizzati sono raccolti in una banca dati OSSFOR). Nella seguente analisi la data delle Determinine AIFA si riferisce alla prima definizione di prezzo e rimborso (sono inclusi nell'analisi anche i farmaci inseriti in precedenza in Classe Cnn, come anche quelli inseriti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge (L.) n. 648/1996).

L'analisi è stata eseguita su tutti i 71 farmaci orfani autorizzati dall'EMA nel periodo 2003/2018 contenuti nella citata lista AIFA; nello specifico si noti che, prima della determina di prezzo e rimborso:

- il 39% (28 farmaci) sono stati inseriti in Classe Cnn
- il 17% (12 farmaci) sono stati inseriti nell'elenco dei farmaci erogabili dal SSN ai sensi della L. n. 648/1996.

Tabella 2b.4

Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Lista AIFA al 31.12.19	71	18	14	69	2
di cui oncologici (42%)	30	17	13	58	4
di cui non oncologici (58%)	41	19	17	69	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: il periodo si riferisce all'autorizzazione EMA, La determina AIFA si riferisce al prezzo e rimborso o la collocazione in classe C (non alla determina di inserimento in Cnn o nella Lista L. n 648).

La durata media del processo, per i farmaci esaminati (**Tabella 2b.4**), risulta essere di 18 mesi (valore mediano 14) con un tempo massimo di 69 mesi ed un valore minimo di 2 mesi; 17 mesi per i farmaci oncologici (valore mediano 13) con un valore massimo di 58 ed un valore minimo di 4; 19 mesi per i farmaci non oncologici (valore mediano 17) con un valore massimo di 69 e minimo di 2 mesi (considerando l'intero periodo 2003/2018).

Il campione analizzato è composto per il 49% (35 farmaci) da farmaci appartenenti all'ATC "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori); segue il Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 15% (11 farmaci); percentuali più ridotte si registrano per le altre ATC.

Anche se la numerosità dei farmaci del campione per ATC non permette un confronto robusto, possiamo comunque osservare, per alcune ATC, una sostanziale riduzione dei tempi fra quelli autorizzati prima e dopo il 2012 (**Tabella 2b.5**); in particolare per i farmaci antineoplastici ed immunosoppressori (L) si passa da un valore medio di 24 mesi (21 valore mediano) ad un valore medio di 14 mesi (13 valore mediano) e per i farmaci del Gruppo B (Classe Sangue ed organi emopoietici) da 11 a 9 mesi (valore medio e mediano).

Tabella 2b.5
Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA per ATC

ATC	2003/2012					2013/2018				
	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val max	Val min	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val max	Val min
A	4	26	14	69	6	7	21	18	41	8
B	2	11	11	11	11	2	9	9	9	8
C	0	0	0	0	0	2	8	8	11	6
D	1	42	42	42	42	0	0	0	0	0
H	2	27	27	29	26	0	0	0	0	0
J	0	0	0	0	0	6	13	8	35	5
L	14	24	21	58	4	21	14	13	26	2
M	0	0	0	0	0	3	14	7	30	4
N	1	17	17	17	17	1	23	23	23	23
R	1	34	34	34	34	0	0	0	0	0
S	0	0	0	0	0	3	19	24	25	7
V	0	0	0	0	0	1	18	18	18	18

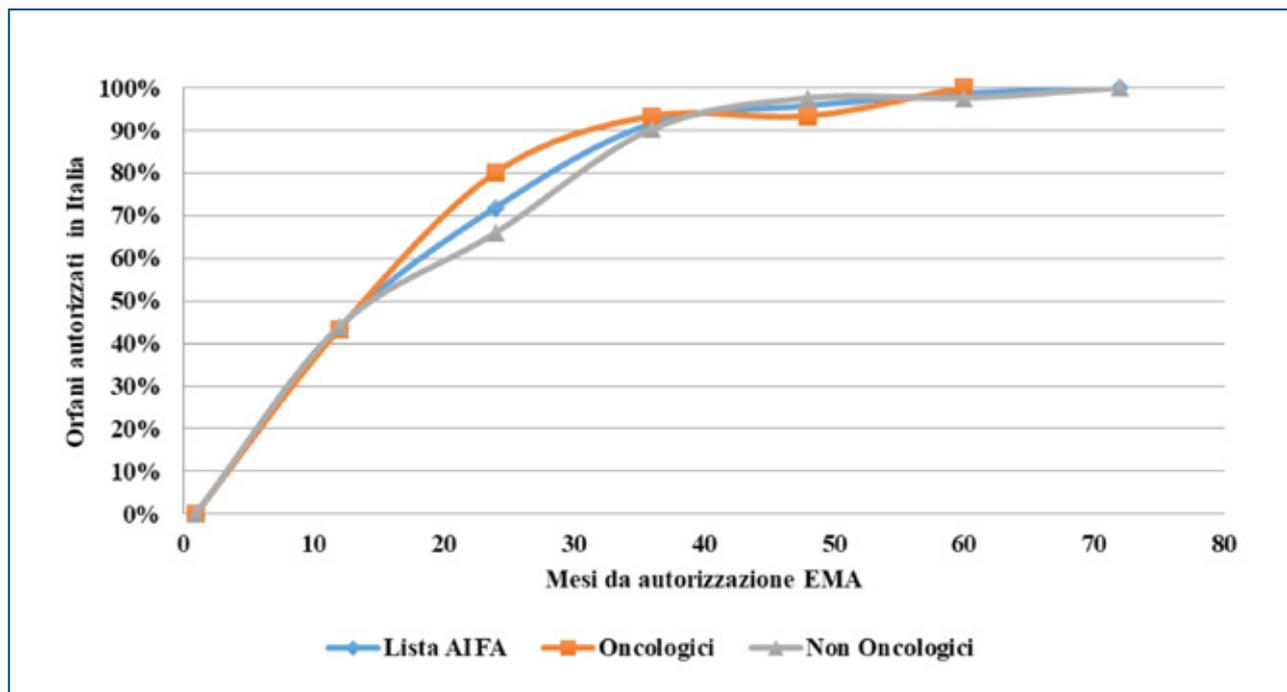
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: le tempistiche fanno riferimento alla data AIC EMA

Dall'andamento della frequenza cumulata (**Figura 2b.4**), si osserva come, per il 44% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 72% entro i 2 anni e il 92% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici e non oncologici si osserva come per i farmaci oncologici viene concluso il processo di prezzo e rimborso entro il primo anno nel 43%, entro i 2 anni nell' 80% e entro il terzo anno nel 93%; per i non oncologici, invece, entro il primo anno si arriva al 44%, al 66% entro i 2 anni e al 90% entro il terzo anno.

Figura 2b.4
Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA. Frequenza cumulata



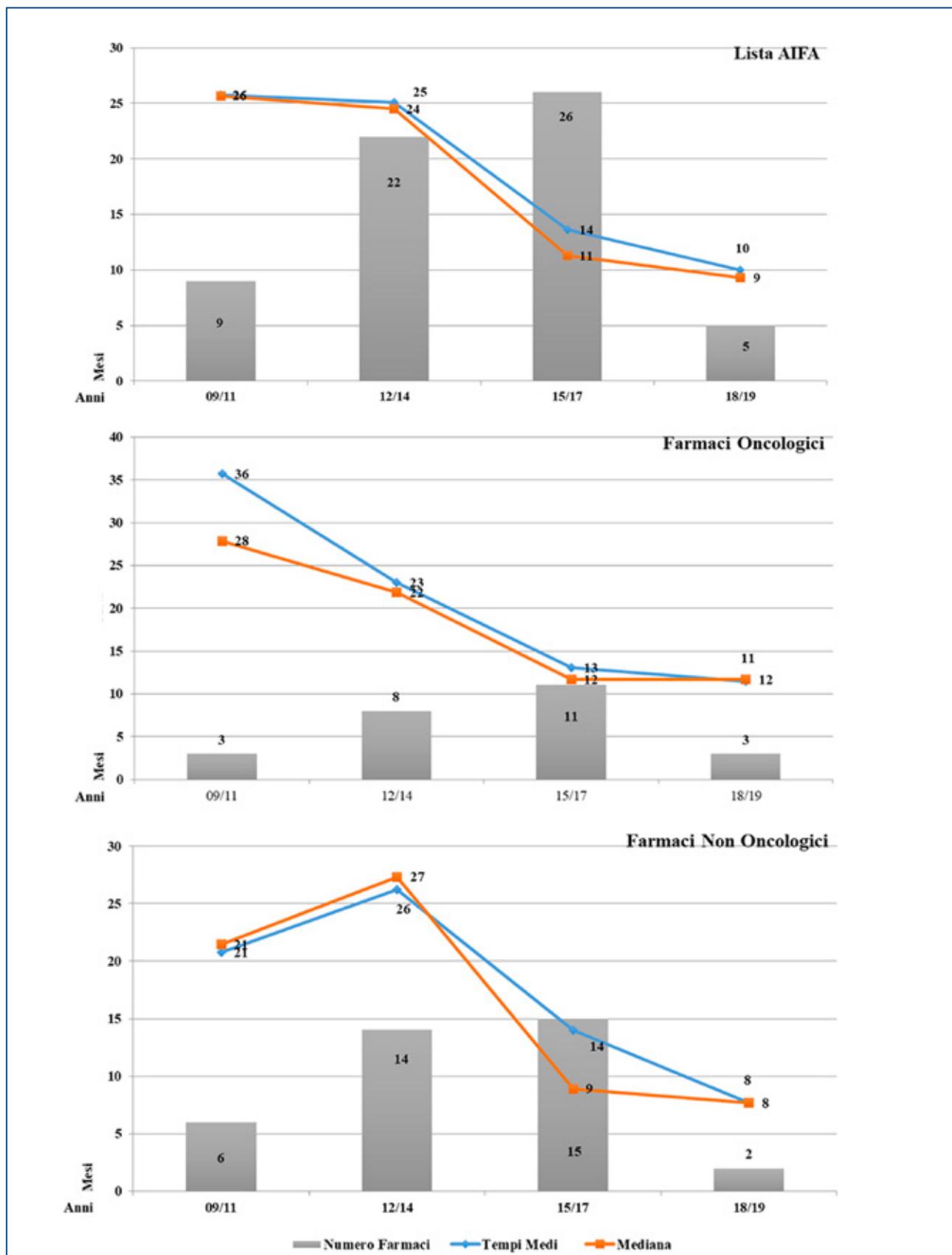
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: La "data Det. AIFA" si riferisce alla prima Determina con la quale viene definito il prezzo ed il regime di rimborso del farmaco, sono compresi i medicinali precedentemente inseriti in Cnn o nell'elenco L. n. 648/1996.

Esaminando l'andamento delle tempistiche negli anni (**Figura 2b.5**), si osserva una riduzione da 26 mesi per i farmaci autorizzati EMA nel periodo 2009/2011 (valore medio e mediano), a 14 mesi (11 il valore mediano) nel 2015/2017, fino a 10 mesi (9 il valore mediano) nel 2018/2019.

Seppur nei limiti della numerosità dei farmaci analizzati, è possibile osservare l'andamento medio delle tempistiche per i Farmaci Oncologici e Non Oncologici presenti nella Lista AIFA; per i primi si registra una riduzione consistente passando da 36 mesi (28 il valore mediano) tra il 2009/2011 a 13 mesi (12 il valore mediano) nel 2015/2017, scendendo a 11 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2019; per i farmaci Non Oncologici si osserva un aumento dal triennio 2009/2011 (21 mesi il valore medio e mediano) al 2012/2014 (26 mesi il valore medio, 27 il valore mediano) seguito da una riduzione nel periodo 2015/2018 (14 mesi il valore medio, 9 il valore mediano) e nel 2018/2019 (8 il valore medio e mediano).

Figura 2b.5
Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Nota: Analisi effettuata su 62 farmaci, la tempistica si riferisce alla data AIC EMA, La Determina AIFA si riferisce alla definizione del prezzo ed il regime di rimborso del farmaco.

La riduzione della tempistica può essere messa in relazione con i cambiamenti introdotti con la L. n. 189/2012 (Decreto Balduzzi), successivamente modificata dalla L. n. 98/2013 (“Decreto del Fare”), riguardanti le procedure per la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani.

In particolare, rileva l’istituzione della classe Cnn: è, quindi, apparso opportuno analizzare le eventuali peculiarità ascrivibili ai farmaci inseriti in questa Classe e nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della L. n. 648/1996.

Farmaci in Cnn: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

Il Decreto Balduzzi (D.L. (Decreto Legge) n. 158/2012 convertito con modificazioni dalla L. n. 189/2012), ha previsto, per i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione, l’inserimento in un’apposita sezione della classe C, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (definita dall’AIFA come classe Cnn, ovvero classe C non negoziata). La prima conseguenza di questa procedura è la possibilità di immediata immissione sul mercato del medicinale, al prezzo definito dall’Azienda. Va tenuto presente però che, se il medicinale classificato C(nn) può essere commercializzato in Italia, la spesa per l’acquisto non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale. Pertanto questa opportunità di commercializzazione solo in alcuni casi si tramuta in una reale disponibilità del farmaco per il paziente.

Parallelamente e indipendentemente dalla classificazione C(nn), il titolare dell’AIC centralizzata può presentare all’AIFA la domanda di rimborsabilità e di contrattazione del prezzo.

Il “Decreto del Fare” (D.L. n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con L. n. 98/2013) ha poi provveduto a stabilire che, per i farmaci orfani, nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di rimborsabilità e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell’AIC, l’AIFA sollecita l’Azienda a presentare la domanda entro un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nella classe Cnn, rendendo così di fatto impossibile la commercializzazione del medicinale.

Infine, il titolare AIC può anche richiedere, al momento della presentazione della domanda di prezzo e rimborso, la riunificazione delle procedure, evitando quindi la classificazione in classe Cnn. Questa accade più frequentemente se per il medicinale è in corso un accesso precoce (ai sensi delle Leggi 648/96 o 326/03, oppure del DM 7 settembre 2017).

Come anticipato, nell’analisi delle tempistiche di autorizzazione AIFA, fra i 71 farmaci considerati, 28 (39%) erano stati inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità, fra questi 12 Farmaci Oncologici (43%) e 16 Non Oncologici (57%).

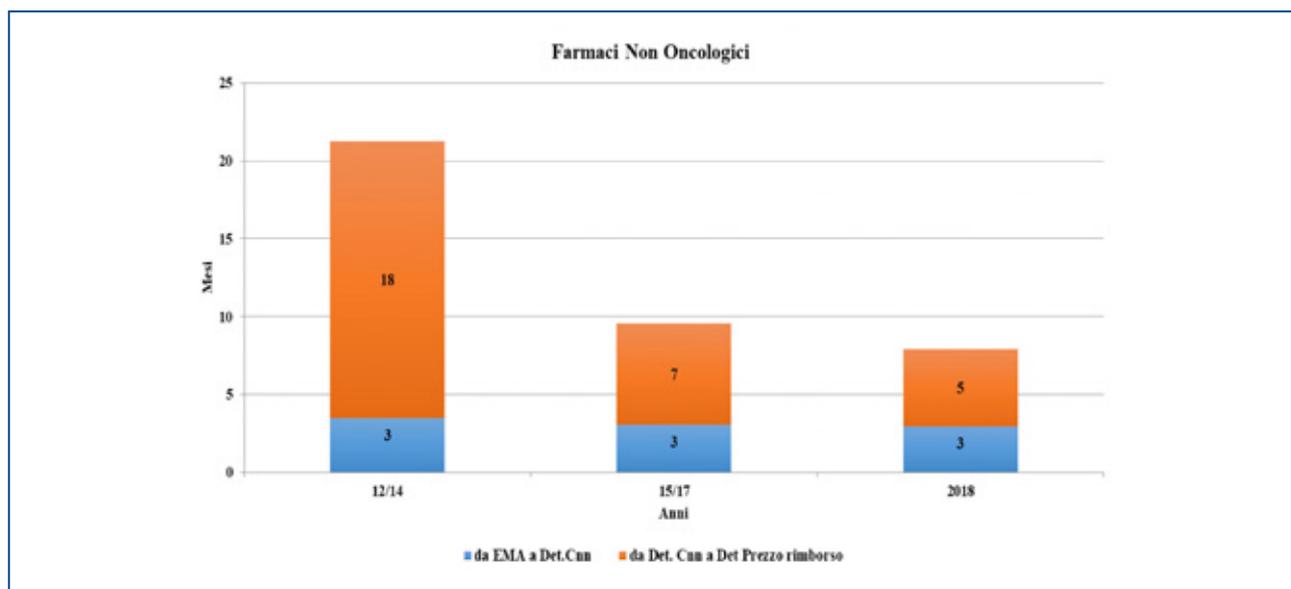
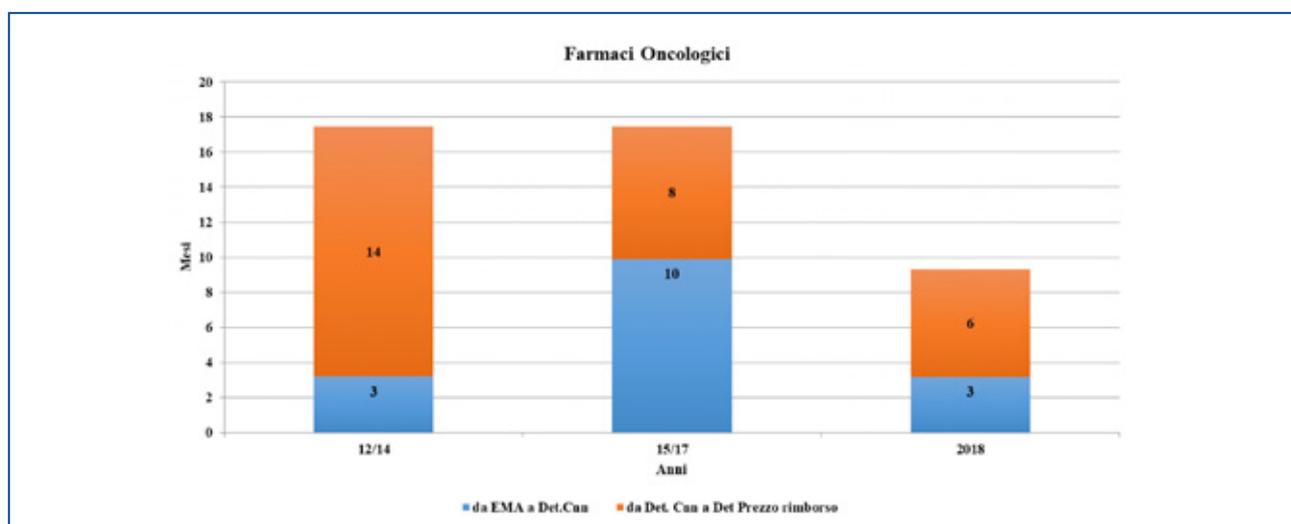
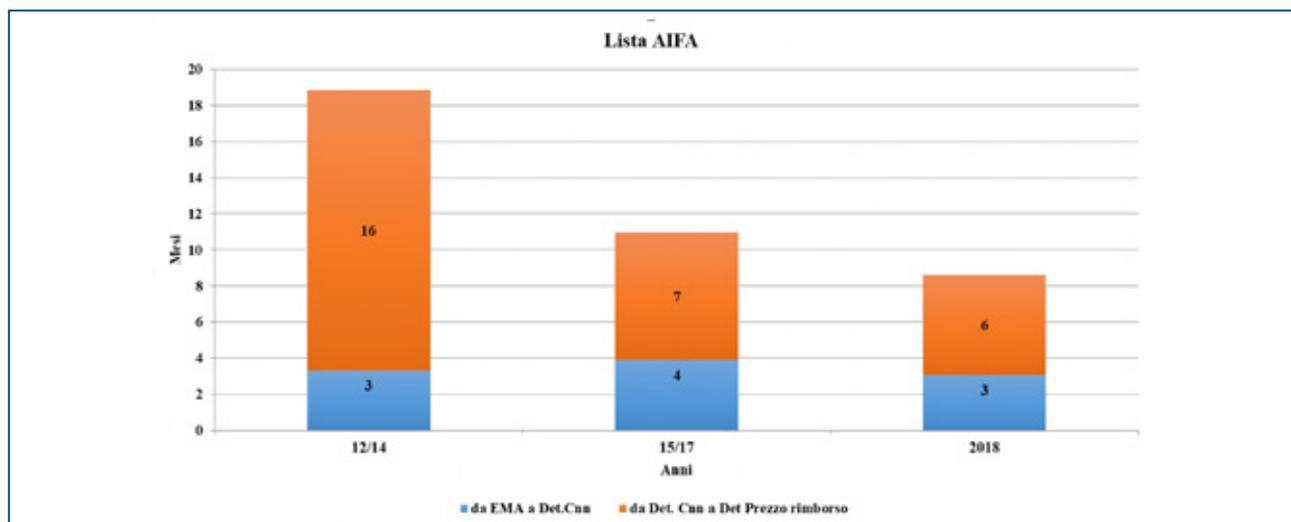
Per questi, la durata media del processo che porta dall’autorizzazione EMA alla Determina AIFA che ne definisce l’inserimento in classe Cnn, è di 5 mesi (3 valore mediano) con un tempo massimo di 17 mesi ed uno minimo di 2 mesi. Valori simili si riscontrano analizzando separatamente i farmaci Oncologici e non Oncologici, con una durata media di 6 mesi (4 valore mediano) per i primi e 4 mesi (3 il valore mediano) per i secondi.

Dopo l’inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è di 12 mesi (9 valore mediano), con un valore massimo di 38 mesi ed un minimo di 2, di 10 mesi per i Farmaci Oncologici (9 valore mediano) e di 14 mesi per i Non Oncologici (10 valore mediano).

Il periodo che intercorre dalla Determina con la quale si classifica il medicinale in Cnn e la Determina di definizione di prezzo e rimborso ha registrato una riduzione significativa (da 16 mesi fra il 2012/2014 a 10 tra il 2015/2017 a 6 nel 2018 nei valori medi, (da 16 mesi a 7 tra il 2015/2017 e 6 nel 2018 analizzando i valori mediani), portando una riduzione complessiva della tempistica (**Figura 2b.6**).

Figura 2b.6

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione - per farmaci inseriti in Cnn



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 28 farmaci orfani inseriti in Cnn (12 Farmaci Oncologici e 16 Farmaci Non Oncologici), il periodo si riferisce agli anni di autorizzazione EMA

In definitiva per questo sottogruppo di farmaci si ha una tempistica media, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e la prima determina di prezzo e rimborso, pari a 17 mesi (valore mediano 13) che risulta maggiore di 1 mese alla media, e pari al valore mediano, rispetto alla totalità dei farmaci analizzati (71 farmaci Lista AIFA: di cui 28 in Cnn, 12 in lista L. n. 648/1996).

Farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

La L. n. 648/1996 ha istituito un elenco, periodicamente aggiornato, di farmaci che possono essere erogati a carico del SSN qualora non esista un'alternativa terapeutica valida:

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Nella casistica sopra analizzata erano 12 i farmaci già inseriti nel succitato elenco (di cui 4 Farmaci Oncologici); tra questi, 5 sono stati inseriti prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 9 mesi prima), i restanti 7 farmaci sono stati inclusi nella lista della L. n. 648/1996 in media 7 mesi dopo l'autorizzazione (4 mesi il valore mediano)¹³.

Il tempo medio che intercorre tra inserimento nella lista e Determina AIFA di rimborsabilità (esclusi i 5 farmaci che hanno ottenuto l'inserimento prima dell'autorizzazione EMA) è stato di 16 mesi (19 valore mediano) con un valore massimo di 26 mesi ed un tempo minimo di -11, 13 i mesi per i quattro Farmaci Oncologici (17 valore mediano), 21 mesi (22 valore mediano) se si escludono questi ultimi.

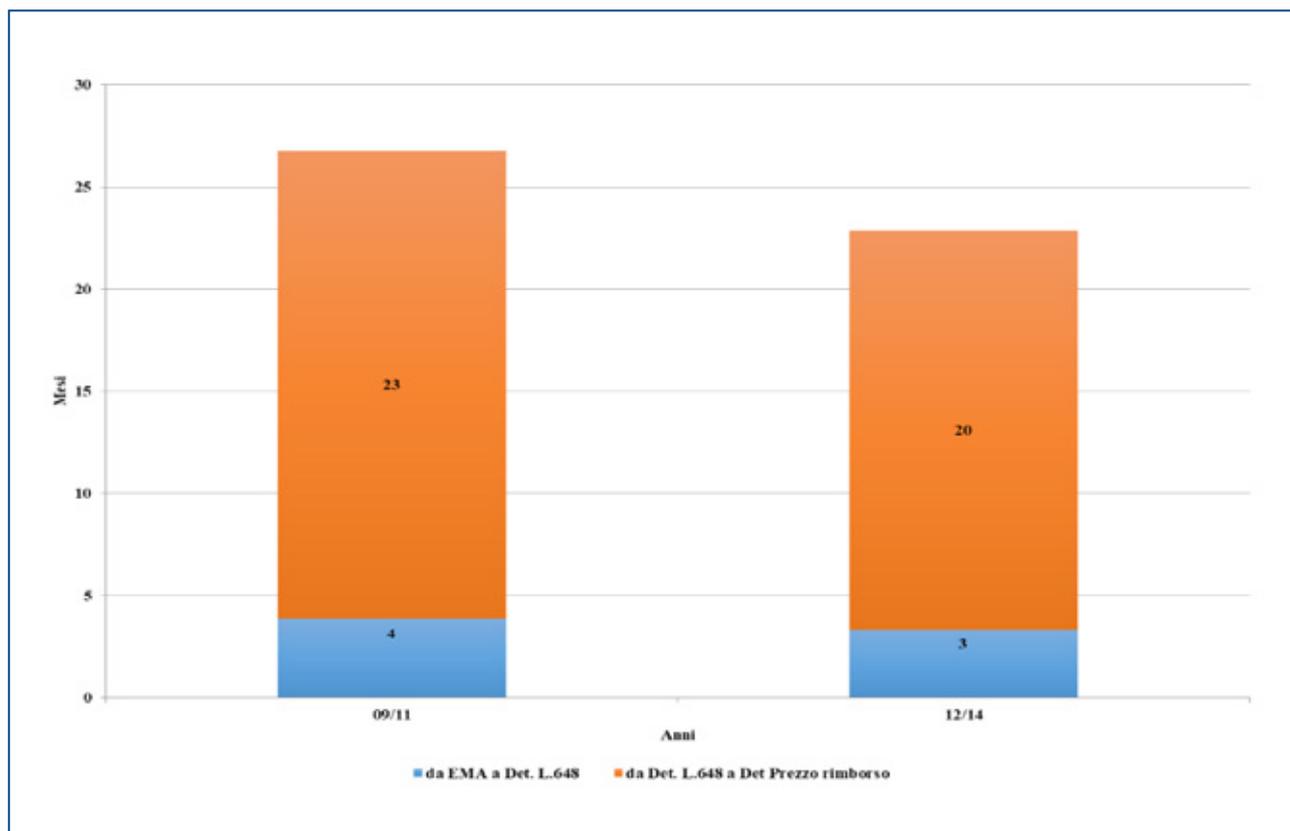
L'analisi per sottoperiodi mostra stabilità nel triennio 2009/2011 e 2012/2014; bisogna considerare che l'analisi riguarda un solo farmaco inserito nella lista L. n. 648/1996 prima dell'autorizzazione EMA (Figura 2b.7). È degno di nota il fatto che l'ultimo inserimento nell'elenco della L. n. 648/1996 di un farmaco orfano della Lista AIFA risale al dicembre 2014.

Nello specifico, per i farmaci "ex 648" si ha una durata media del processo, sempre considerando il periodo tra autorizzazione EMA e prima Determina di prezzo e rimborso, pari a 21 mesi (valore mediano 19), che risulta maggiore rispetto alla media della totalità dei farmaci analizzati di 3 mesi, e maggiore di 5 mesi, considerando il valore mediano.

¹³ Il tempo medio complessivo risulta essere (-3) considerando i 5 farmaci inseriti prima dell'autorizzazione EMA

Figura 2b.7

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione per farmaci inseriti in Lista L. n. 648/1996



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 7 farmaci orfani inseriti in Lista L. n. 648/1996 prima dell'autorizzazione EMA

Farmaci “direttamente negoziati”: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

Se si considerano, quindi, solo i farmaci “direttamente negoziati”, escludendo dalle elaborazioni sia i farmaci inseriti nell’elenco della L. n. 648/1996, sia quelli in Classe Cnn¹⁴, i tempi medi dall’autorizzazione EMA alla prima determina AIFA di prezzo e rimborso risultano minori (**Tabella 2b.6**).

Tabella 2b.6

Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione - Farmaci “direttamente negoziati”

Farmaci	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Direttamente negoziati ()	32	18	11	69	2
di cui Oncologici (44% farmaci)	14	18	10	58	4
Di cui Non Oncologici (56% farmaci)	18	18	11	69	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 32 farmaci

¹⁴ Dai farmaci direttamente negoziati andrebbero esclusi anche i farmaci che sono stati utilizzati ad uso compassionevole e che hanno avuto accesso al Fondo previsto dalla L. n. 326/2003. Future analisi terranno presenti anche di questi farmaci.

Risultano 18 mesi (valore mediano 11) fra l'autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso (con un tempo massimo di 69 mesi ed un valore minimo di 2 mesi); 18 mesi la tempistica per i farmaci oncologici (valore mediano 10) con un valore massimo di 58 ed un valore minimo di 4; 18 mesi per i farmaci non oncologici (valore mediano 11) con un valore massimo di 69 e minimo di 2 mesi.

Nella casistica esaminata, il 56% dei farmaci appartiene alla ATC "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 22% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), percentuali minori si registrano per le altre Classi (**Tabella 2b.7**).

Tabella 2b.7

Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione - per ATC Farmaci direttamente negoziati

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	7	23	18	69	6
B	2	11	11	11	11
C	1	6	6	6	6
J	1	5	5	5	5
L	18	19	11	58	2
M	2	6	6	7	4
R	1	34	34	34	34

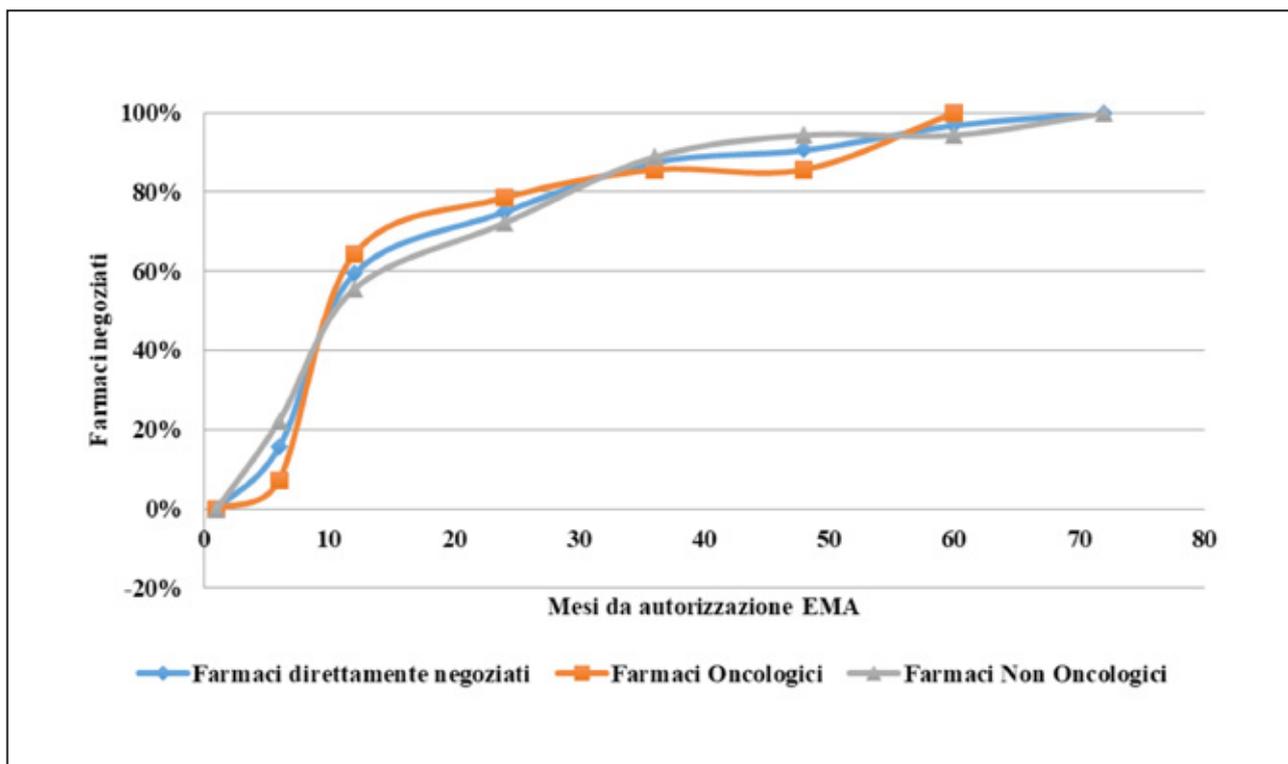
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 32 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2b.8), si osserva come, per il 16% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 59% entro il primo anno ed l'88% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici (14 farmaci fra i direttamente negoziati) e non oncologici (18 farmaci fra i direttamente negoziati), si osserva come per i farmaci oncologici si raggiunge il 7% entro i 6 mesi, il 64% entro il primo anno e l'86% entro il terzo anno; per i non oncologici, invece, entro i primi 6 mesi si arriva al 22%, al 56% entro il primo anno e all'86% entro il terzo anno.

**Figura 2b.8 - Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione
Frequenza cumulata Farmaci direttamente negoziati**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 32 farmaci

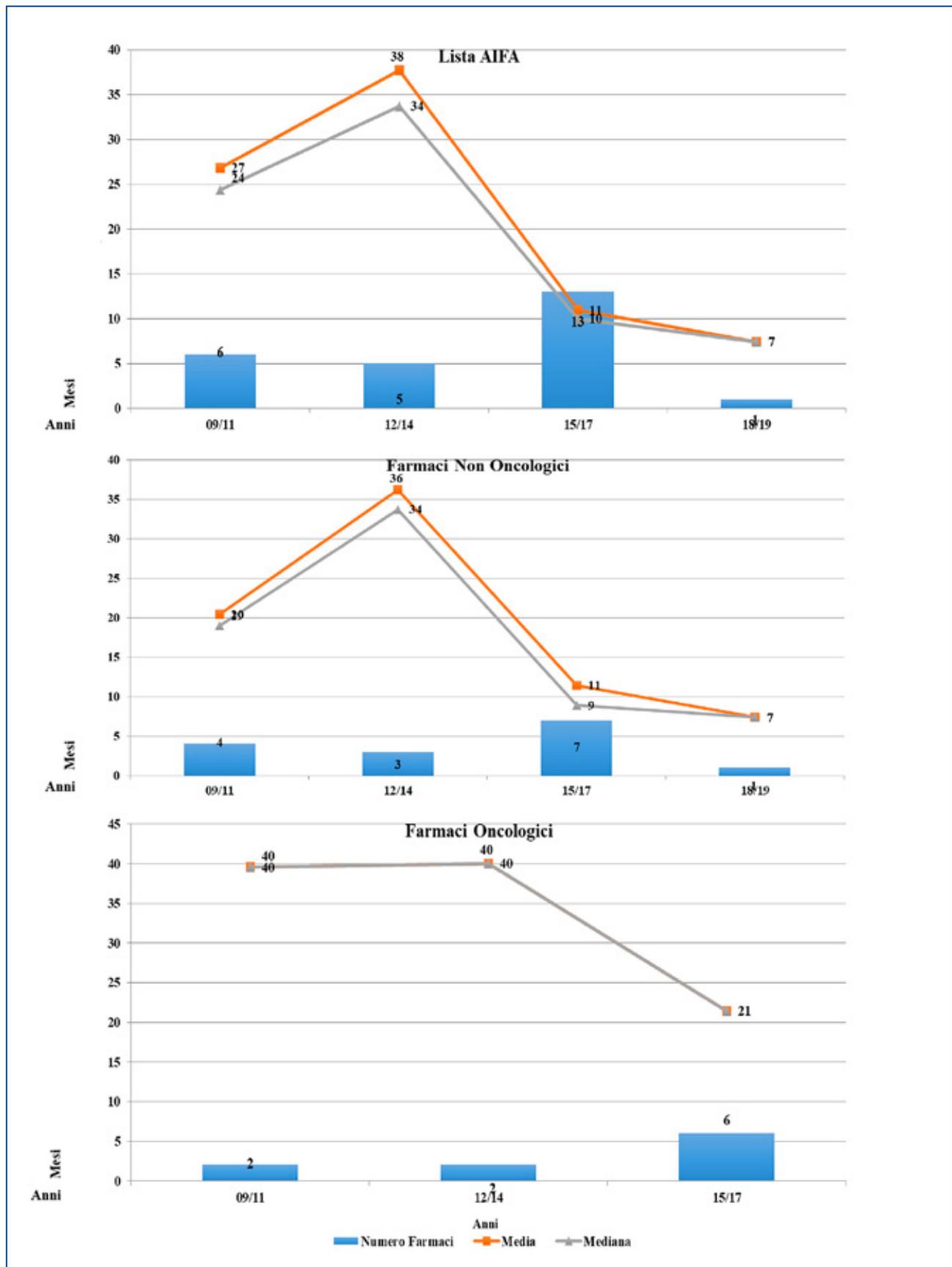
L'analisi per trienni dei farmaci direttamente negoziati mostra un sostanziale aumento della durata del processo fino al triennio 2012/2014: si passa, infatti, da 27 mesi (24 il valore mediano) nel periodo 2009/2011 a 38 mesi (34 valore mediano) nel triennio 2012/2014. Nel triennio 2015/2017 si registra, invece, una marcata riduzione, arrivando a 11 mesi (valore mediano 10) per poi scendere a 9 mesi (valore medio e mediano) nel 2018/2019¹⁵ (Figura 2b.9).

In definitiva, per i farmaci "direttamente negoziati", il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso risulta minore di 1 mese rispetto al campione completo, considerando la media, e di 3 mesi, considerando il valore mediano.

¹⁵ Si riferisce ad un solo farmaco del campione analizzato autorizzato dall'EMA nel 2019 e presente nella Lista AIFA

Figura 2b.9

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione - Farmaci direttamente negoziati



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 25 farmaci

Tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione - farmaci “direttamente negoziati” e farmaci inseriti in Cnn (esclusi i farmaci inseriti nell’elenco della L. n. 648/1996)

Tenuto conto che l’inserimento in classe Cnn nella maggioranza dei casi non porta ad un accesso precoce ai farmaci, diventa utile valutare i tempi di accesso per tutti quei farmaci che sono stati negoziati in assenza di un accesso precoce. In questa sede abbiamo potuto escludere unicamente i farmaci inseriti nell’elenco della L. n. 648/1996¹⁶. Così facendo i tempi medi dall’autorizzazione EMA alla prima determina AIFA di prezzo e rimborso risultano essere di 17 mesi (valore mediano 12) fra l’autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso (con un tempo massimo di 69 mesi ed un valore minimo di 2 mesi); 17 mesi la tempistica per i farmaci oncologici (valore mediano 13) con un valore massimo di 58 ed un valore minimo di 4; 18 mesi per i farmaci non oncologici (valore mediano 11) con un valore massimo di 69 e minimo di 2 mesi (**Tabella 2b.8**).

Tabella 2b.8 - Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione
Farmaci direttamente negoziati inclusi quelli in Cnn

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Direttamente negoziati (compresi i farmaci inseriti in Cnn)	60	17	12	69	2
Oncologici (43%)	26	17	13	58	4
Non oncologici (57%)	34	18	11	69	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 60 farmaci

¹⁶ Dai farmaci direttamente negoziati andrebbero esclusi anche i farmaci che sono stati utilizzati ad uso compassionevole e che hanno avuto accesso al Fondo previsto dalla L. n. 326/2003. Future analisi terranno presenti anche di questi farmaci.

Nella casistica esaminata, il 50% dei farmaci appartiene alla ATC “L” (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 17% alla Classe “A” (apparato gastrointestinale e metabolismo), percentuali minori si registrano per le altre Classi (**Tabella 2b.9**)

**Tabella 2b.9 - Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione - per ATC
Farmaci direttamente negoziati e Farmaci inseriti in Cnn**

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	10	18	11	69	6
B	4	10	10	11	8
C	2	8	8	11	6
D	1	42	42	42	42
J	6	13	8	33	5
L	30	17	13	58	2
M	2	6	6	7	4
N	1	23	23	23	23
R	1	34	34	34	34
S	2	15	15	24	7
V	1	18	18	18	18

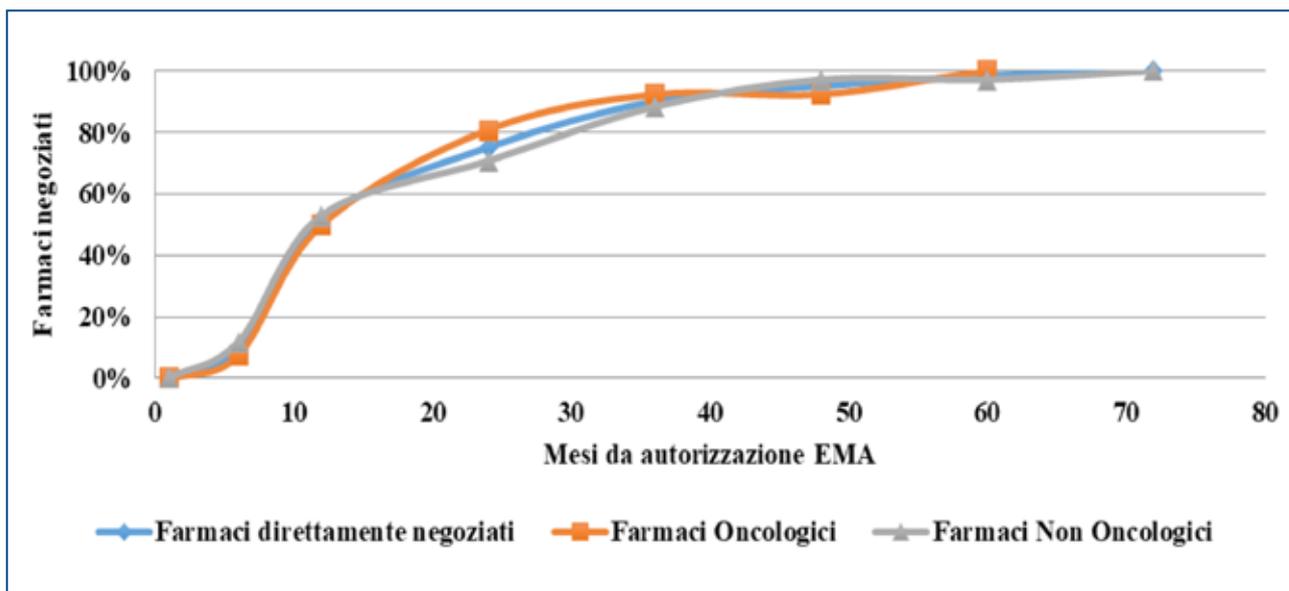
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 60 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (**Figura 2b.10**), si osserva come, per il 10% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 52% entro il primo anno ed il 90% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici (26 farmaci fra i direttamente negoziati) e non oncologici (34 farmaci del campione esaminato), si osserva come per i farmaci oncologici si raggiunge l'8% entro i 6 mesi, il 50% entro il primo anno e il 92% entro il terzo anno; per i non oncologici, invece, entro i primi 6 mesi si arriva all'12%, al 53% entro il primo anno e all' 88% entro il terzo anno.

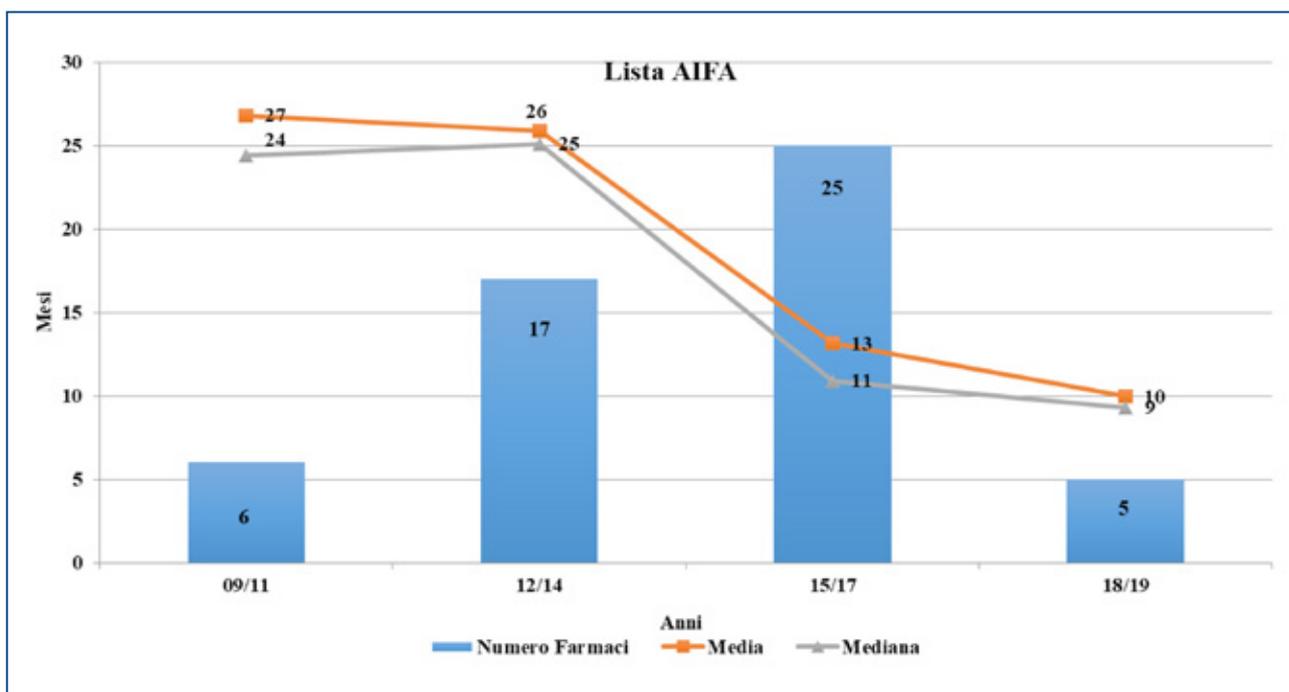
Figura 2b.10 - Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione - Frequenza cumulata Farmaci direttamente negoziati e Farmaci inseriti in Cnn

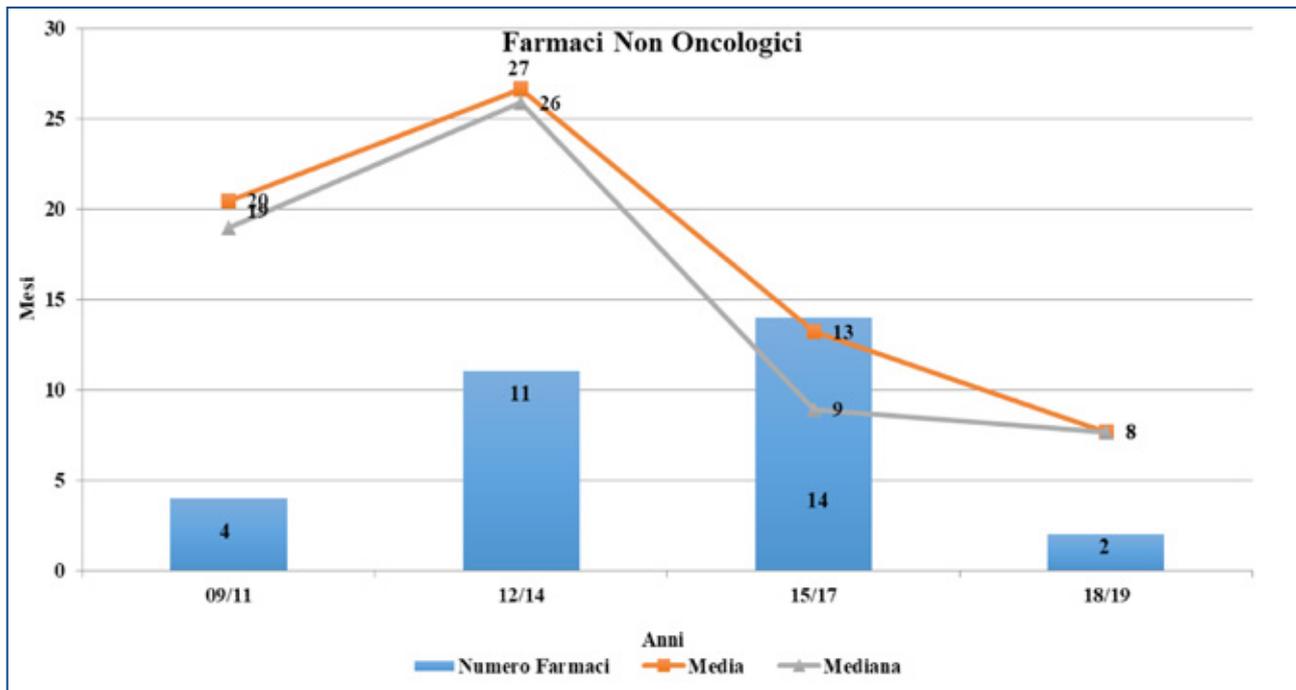
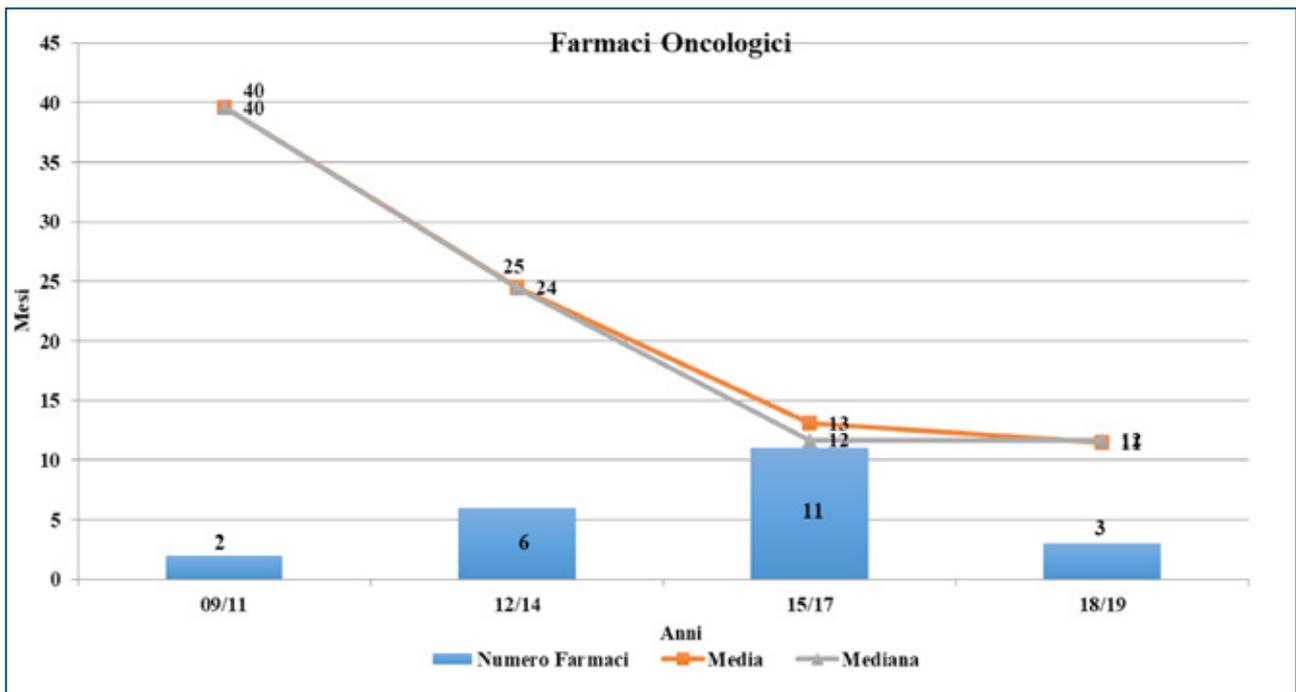


Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR
 Note: analisi effettuata su 60 farmaci

L'analisi per trienni mostra una marcata riduzione nel corso degli anni: si passa da 27 mesi (24 valore mediano) nel periodo 2009/2011 a 13 mesi (valore mediano 11) nel 2015/2017 per poi scendere a 10 mesi (valore mediano 9) nel 2018/2019 (Figura 2b.11).

Figura 2b.11 - Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione Farmaci direttamente negoziati e Farmaci inseriti in CNN





Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 53 farmaci

In definitiva, per questi farmaci (direttamente negoziati inclusi quelli in Cnn), il periodo che intercorre tra autorizzazione EMA e prima determina AIFA di prezzo e rimborso, risulta inferiore di 1 mese considerando il valore medio e di 2 mesi considerando il valore mediano rispetto a quello rilevato per il totale dei farmaci orfani.

2b. 4 - Il processo di negoziazione presso le Commissioni AIFA

L'ultimo *step* del processo autorizzativo nel nostro Paese, necessario per la effettiva disponibilità e accessibilità del farmaco, è rappresentato dalla negoziazione presso le Commissioni AIFA (CTS e CPR).

In seguito all'esito positivo il provvedimento autorizzativo, che definisce il regime di prezzo e rimborso del Farmaco, viene pubblicato sulla GU ed acquista efficacia, normalmente, dal giorno successivo o entro 15 giorni dalla pubblicazione.

Un aspetto rilevante, di seguito analizzato, è quello relativo alle tempistiche di negoziazione presso le succitate Commissioni.

Per analizzare tali tempistiche, le informazioni sono state desunte dagli ordini del giorno e dagli esiti delle riunioni delle commissioni AIFA¹⁷ e dai riferimenti presenti nelle determinate AIFA pubblicate sulla GU: in tal modo sono stati analizzati 55 farmaci orfani autorizzati dall'EMA tra il 2009 ed il 2018, e per cui la Determina di Prezzo e Rimborso è stata pubblicata entro il 31/12/2019.

Tempi tra apertura CTS e definizione da parte del CPR

Nella seguente analisi si considerano le tempistiche che intercorrono tra apertura CTS e raggiungimento di un accordo negoziale con il CPR (chiusura CPR) per 55 farmaci per i quali sono disponibili tutti i dati (a partire cioè dalla pubblicazione sul sito AIFA degli Ordini del Giorno e degli esiti delle riunioni di CTS e CPR).

Nell'analisi sono compresi anche i farmaci inseriti in Classe Cnn e nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della L. n. 648/1996.

Il campione è composto per il 45% da farmaci appartenenti alla ATC "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 15% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), per l'11% alla Classe J (anti-infettivi ad uso sistemico) mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC (**Tabella 2b.10**). Nello specifico dei 55 farmaci:

- il 51% (28 farmaci) sono stati inseriti in Cnn
- il 15% (8 farmaci) sono stati inseriti nell'elenco dei farmaci ai sensi della L. n. 648/1996
- il 36% (20 farmaci) sono stati direttamente negoziati.

¹⁷ Gli ordini del giorno delle riunioni della CTS sono disponibili dal 2009 ma soltanto da ottobre 2012 sono presenti i documenti relativi agli esiti dei lavori

Tabella 2b.10
Tempi da apertura CTS a chiusura CPR - Anni 2013-2019

Farmaci	N. Farmaci	Media (giorni)	Mediana(giorni)	Val. max	Val. min
Farmaci del campione	55	256	196	806	12
di cui 42% farmaci oncologici	23	235	197	798	42
di cui 58% farmaci non oncologici	32	262	164	806	12
Farmaci direttamente negoziati	20	212	173	806	12
di cui 45% farmaci oncologici	9	215	196	379	42
di cui 55% farmaci non oncologici	11	210	131	806	12

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 55 farmaci

I tempi medi dall'apertura CTS alla chiusura CPR, per il campione analizzato, risultano pari a 256 giorni (196 valore mediano). Escludendo i farmaci inseriti in Cnn e nell'elenco della L. n. 648/1996 (20 farmaci direttamente negoziati) i tempi si riducono: 212 giorni (173 valore mediano) tra apertura CTS e chiusura CPR; la tempistica è lievemente superiore se si considerano i farmaci oncologici (9 farmaci dei 20 direttamente negoziati) con una media di 215 giorni (196 il valore mediano), mentre sono 210 i giorni per i farmaci non oncologici (11 farmaci dei 20 direttamente negoziati). Non sembrano sussistere differenze rilevanti nel processo nei tempi delle commissioni fra le due categorie analizzate (**Tabella 2b.11**).

È importante indicare che la procedura negoziale può essere interrotta in caso di richiesta di integrazioni da parte di AIFA (una sola volta) e una volta anche da parte dell'Azienda, per fornire elementi utili alla negoziazione. Queste tempistiche non possono essere prese in considerazione nell'analisi.

Tabella 2b.11

Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR Per ATC - Anni 2013/2019

ATC	N. farmaci	Media (giorni)	Mediana (giorni)	Val.max	Val.min
A	8	309	179	806	83
B	2	125	125	142	108
C	2	122	122	210	34
D	1	372	372	372	372
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	6	280	133	618	104
L	25	252	197	798	42
M	3	201	12	580	12
N	1	560	560	560	560
R	1	131	131	131	131
S	3	248	246	434	64
V	1	321	321	321	321

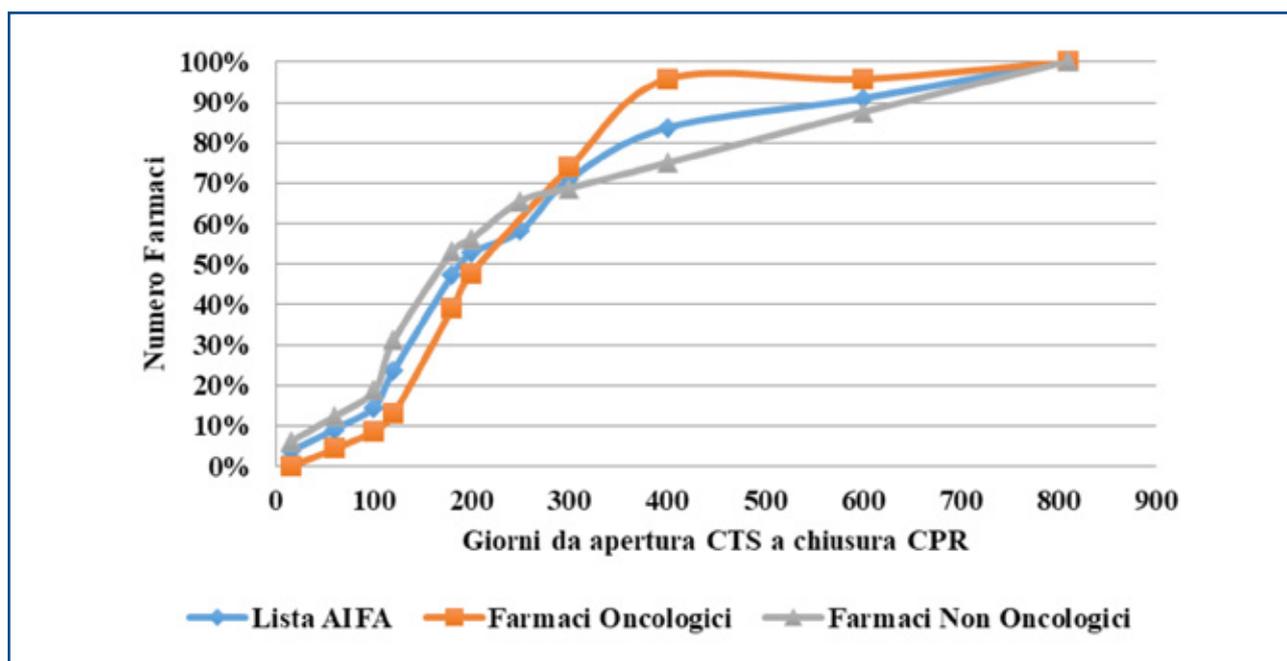
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 55 farmaci

Dall'andamento della distribuzione cumulata (**Figura 2b.12**), si osserva come, per il 15% dei farmaci in analisi, la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni risulta concluso entro 100 giorni, per il 47% dei farmaci entro 180 giorni e per il 71% entro i 300 giorni; per i farmaci oncologici (23 farmaci del campione complessivamente considerato) il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 9%, per il 39% entro i 180 giorni e per il 74% entro i 300 giorni; per i farmaci non oncologici (32 farmaci del campione complessivamente considerato) il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 19%, per il 53% entro i 180 giorni e per il 69% entro i 300 giorni.

Figura 2b.12

Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR - Frequenza cumulata



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

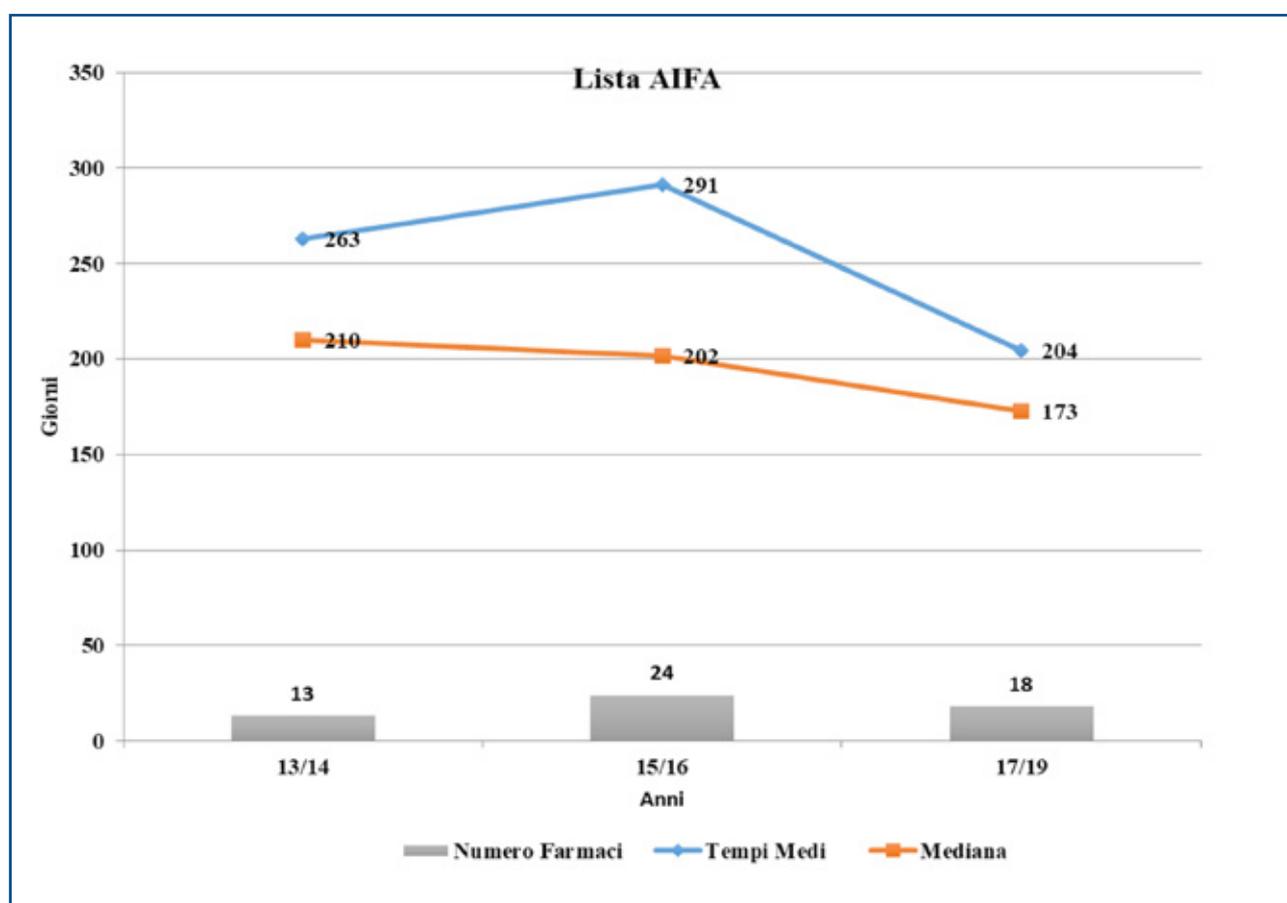
Note: analisi effettuata su 55 farmaci

Analizzando l'andamento temporale (pur essendo disponibili un numero limitato di dati in termini di anni e di farmaci per questa parte dell'analisi) si può osservare un aumento delle tempistiche di negoziazione dal periodo 2013/2014 al 2015/2016 (**Figura 2.b13**), che passano da 263 giorni (210 valore mediano) a 291 giorni (202 valore mediano); quindi una successiva inversione di tendenza per il 2017/2019¹⁸, con una durata media che risulta ridursi a 204 giorni (173 valore mediano).

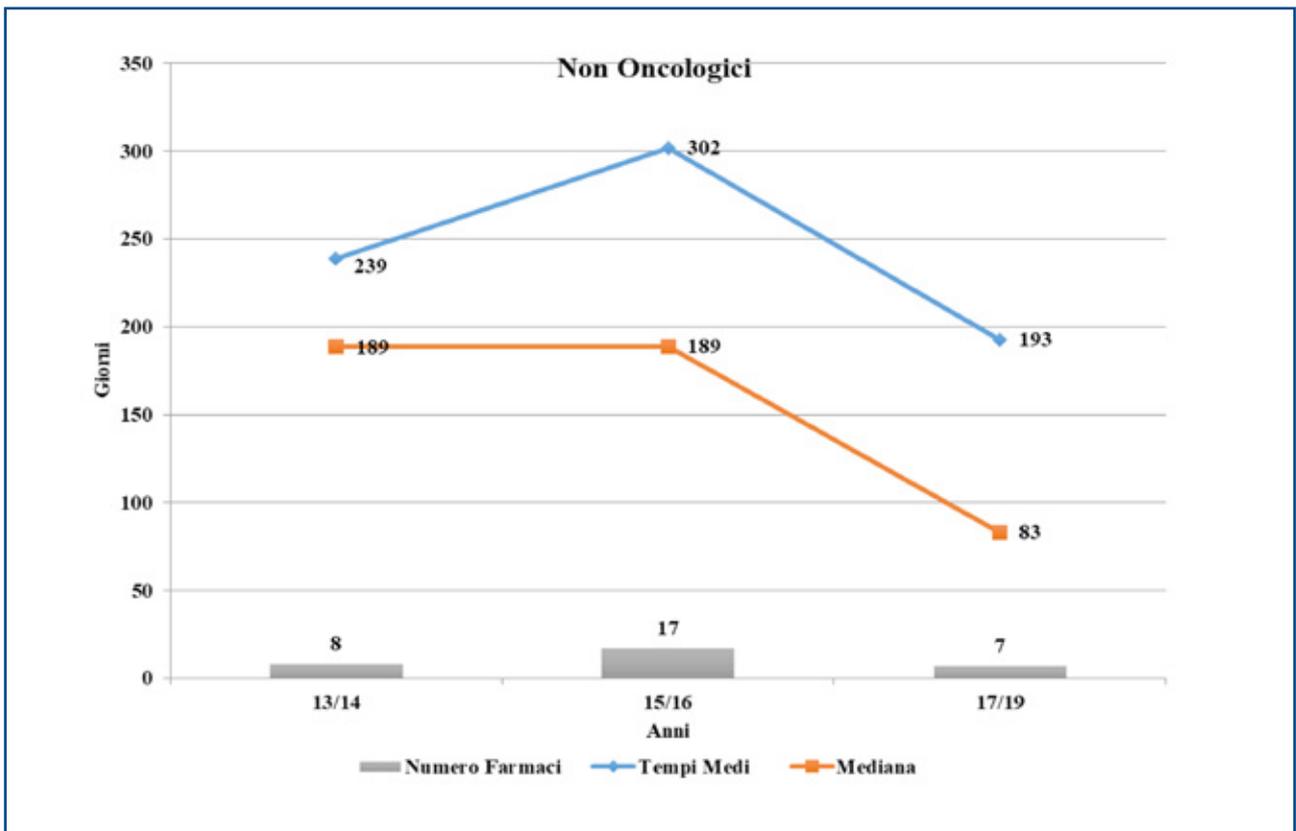
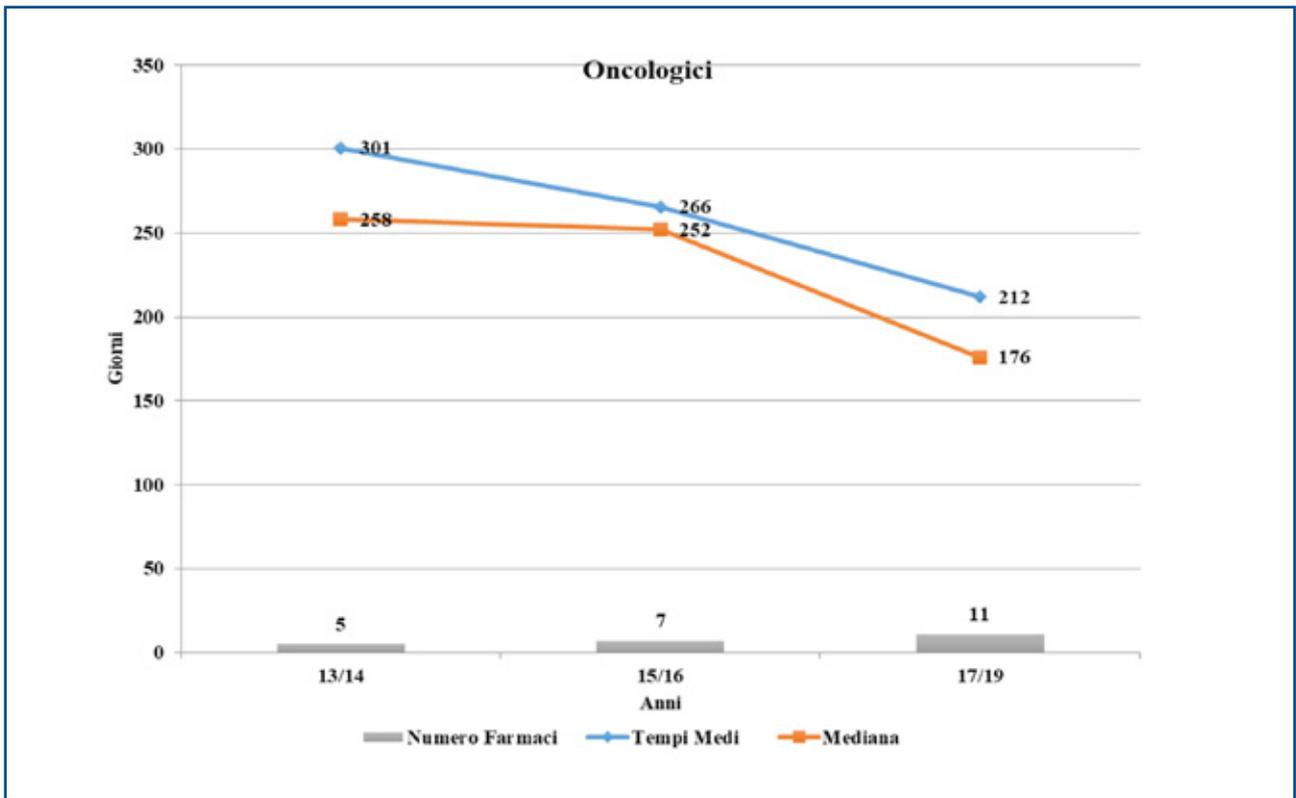
Per i farmaci oncologici si passa da 301 giorni (258 valore mediano) nel 2013/2014 a 266 giorni (252 il valore mediano) nel 2015/2016 fino a ad arrivare a 212 giorni (176 valore mediano) nel periodo 2017/2019.

Per i farmaci non oncologici si passa da 239 giorni (189 valore mediano) nel 2013/2014 a 302 giorni (189 valore mediano), con una successiva inversione di tendenza per il 2017/2019, quando la durata media diventa di 193 giorni (83 valore mediano).

Figura 2b.13
Tempistica da apertura CTS a chiusura CPR



¹⁸ Per il 2019 il campione considerato presenta solo 2 farmaci



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR
 Note: analisi effettuata su 55 farmaci

Si consideri che l'analisi non tiene conto dalle interruzioni dei lavori delle commissioni. In particolare, rileva che, con DM 7.8.2015, il Ministro della Salute ha formalizzato le nomine dei Componenti della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) operanti presso l'Agenzia, con mandato triennale; quindi, le tempistiche osservate nel 2015 sono sovrastimate per effetto della sospensione dei lavori della Commissioni.

2b.5 - Focus sui tempi di autorizzazione dei farmaci innovativi

L'AIFA con la Determina n. 1535/2017 "Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232" individua i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi e ne definisce le modalità di richiesta (All. 2 "Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività"). Al termine del processo previsto, la CTS predispone una breve relazione, nella quale vengono descritte le valutazioni relative a ciascuno dei tre ambiti considerati (bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto e la qualità delle prove) ed esprime il relativo giudizio finale.

Al fine di analizzare le tempistiche del processo autorizzativo e verificare come la richiesta del requisito di innovatività possa influenzare la durata del processo di negoziazione una ulteriore analisi è stata quella di verificare le tempistiche dei FO che chiedono la valutazione della loro innovatività.

L'analisi è stata condotta per i farmaci autorizzati dal 2017; il confronto è stato operato considerando il report di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività pubblicato dall'AIFA (ultimo aggiornamento disponibile al 15/9/2020) e la Lista dei Farmaci Orfani (ultimo aggiornamento disponibile al 31/12/2019).

Il campione analizzato è composto da 30 farmaci presenti sulla Lista AIFA al 31/12/2019 ed entrati in commercio dal 2017. Per analizzare le tempistiche sono stati presi in considerazione tutti i farmaci che hanno effettuato la richiesta di innovatività indipendentemente dall'esito ottenuto (**Tabella 2b.12**).

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

I tempi medi da autorizzazione EMA alla Determina che stabilisce prezzo e rimborso sul territorio nazionale, per l'intero campione analizzato, risultano essere di 18 mesi (23 il valore mediano), ma le tempistiche per i farmaci che hanno avanzato richiesta di innovatività risultano considerevolmente inferiori: 11 mesi (valore medio e mediano) rispetto ai 24 mesi (valore medio e mediano) dei farmaci che non hanno presentato all'AIFA la richiesta per il riconoscimento dell'innovatività.

Tabella 2b.12

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA

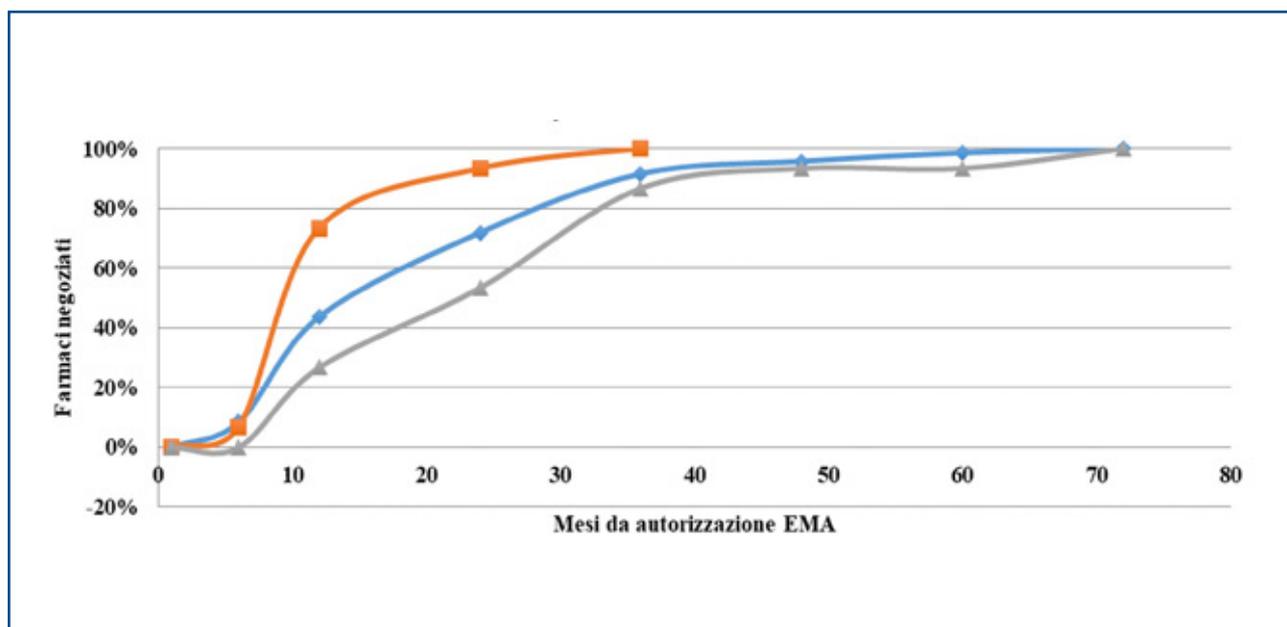
Farmaci	N. Farmaci	Tempi medi (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Lista AIFA (Farmaci autorizzati dal 2017)	30	18	13	69	4
Farmaci che hanno richiesto l'innovatività (50%)	15	11	11	25	4
Farmaci che non hanno fatto richiesta (50%)	15	24	24	69	7

Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

Se il 44% dei farmaci è stato autorizzato dall'AIFA entro il primo anno dall'autorizzazione EMA (entro i 2 anni si arriva al 72% e in 3 anni al 92%), dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2b.14), si evince che i farmaci che hanno avanzato richiesta di innovatività (15 farmaci del campione) si raggiunge il 73% delle autorizzazioni entro un anno e il 93% entro il secondo anno; per i non richiedenti, invece, entro il primo anno si arriva al 27%, entro il secondo anno si arriva al 53% e al 93% entro il quarto anno.

Figura 2b.14

Tempi da autorizzazione EMA a Determina AIFA. - Frequenza cumulata



Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

Analizzando per le stesse categorie i farmaci direttamente negoziati (10 farmaci del campione) i tempi medi da autorizzazione EMA a Determina di prezzo e rimborso risultano essere di 17 mesi (10 il valore mediano), ma per i farmaci che hanno richiesto l'innovatività (5 farmaci del campione) risultano considerevolmente inferiori con 8 mesi (9 valore mediano), rispetto ai 25 mesi (15 valore mediano) dei farmaci che non hanno presentato all'AIFA la richiesta dell'innovatività (5 farmaci del campione) (**Tabella 2b.13**).

Tabella 2b.13

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA – Farmaci direttamente negoziati

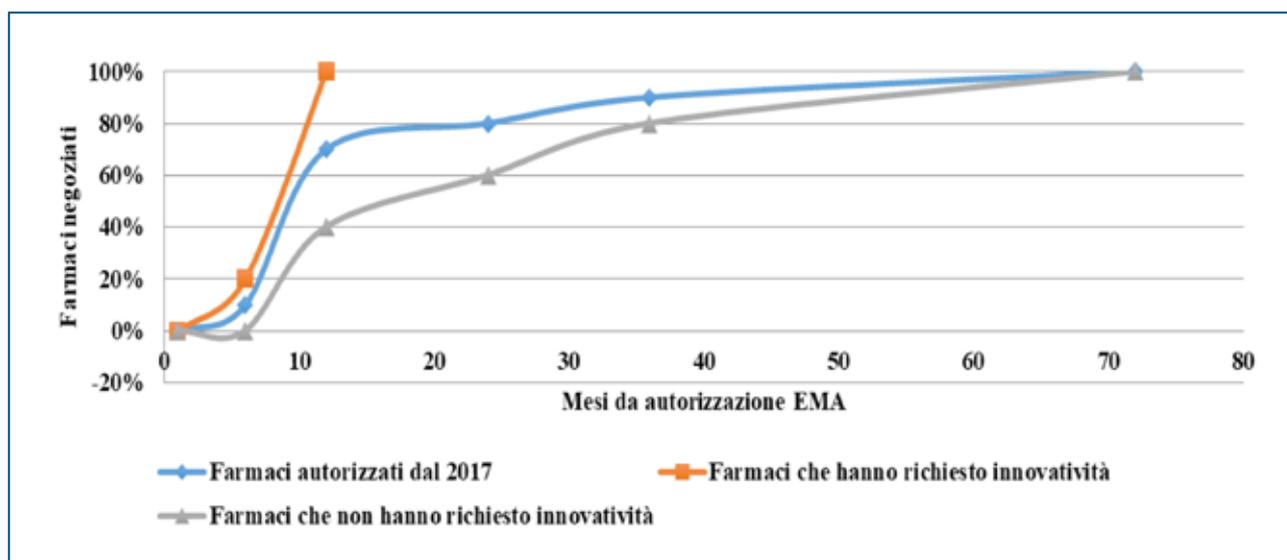
Farmaci	N. Farmaci	Tempi medi (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Lista AIFA (Farmaci autorizzati dal 2017)	10	17	10	69	4
Farmaci che hanno richiesto l'innovatività (50%)	5	8	9	11	4
Farmaci che non hanno fatto richiesta (50%)	5	25	15	69	7

Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

Anche in questo caso, se per il 70% dei farmaci direttamente negoziati l'iter si conclude entro il primo anno dall'autorizzazione EMA (entro i 2 anni si arriva all' 80% e in 3 anni al 90%), dall'andamento della frequenza cumulata (**Figura 2b.15**), si evince che quelli che hanno richiesto il requisito di innovatività raggiungono il 20% delle autorizzazioni entro 6 mesi ed il 100% entro il primo anno; per i "non richiedenti", invece, entro il primo anno si arriva al 40%, entro il secondo anno si arriva al 60% e all'80% entro il terzo anno.

Figura 2b.15

Tempi da autorizzazione EMA a Determina AIFA - Farmaci direttamente negoziati Frequenza cumulata



Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

Considerando le tempistiche per i farmaci inseriti in Cnn (18 farmaci del campione) è possibile osservare come il tempo medio dalla autorizzazione EMA alla Determina di prezzo e rimborso sul territorio nazionale risulta essere in media di 17 mesi (13 il valore mediano), mentre le tempistiche per i farmaci che hanno richiesto l'innovatività risultano inferiori di 6 mesi (11 mesi, con 12 valore mediano); anche in questo caso sono molti di più (23 mesi, 24 valore mediano) i tempi dei farmaci che non hanno presentato all'AIFA la richiesta dell'innovatività (**Tabella 2b.14**).

Tabella 2b.14

Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA – Farmaci inseriti in Cnn

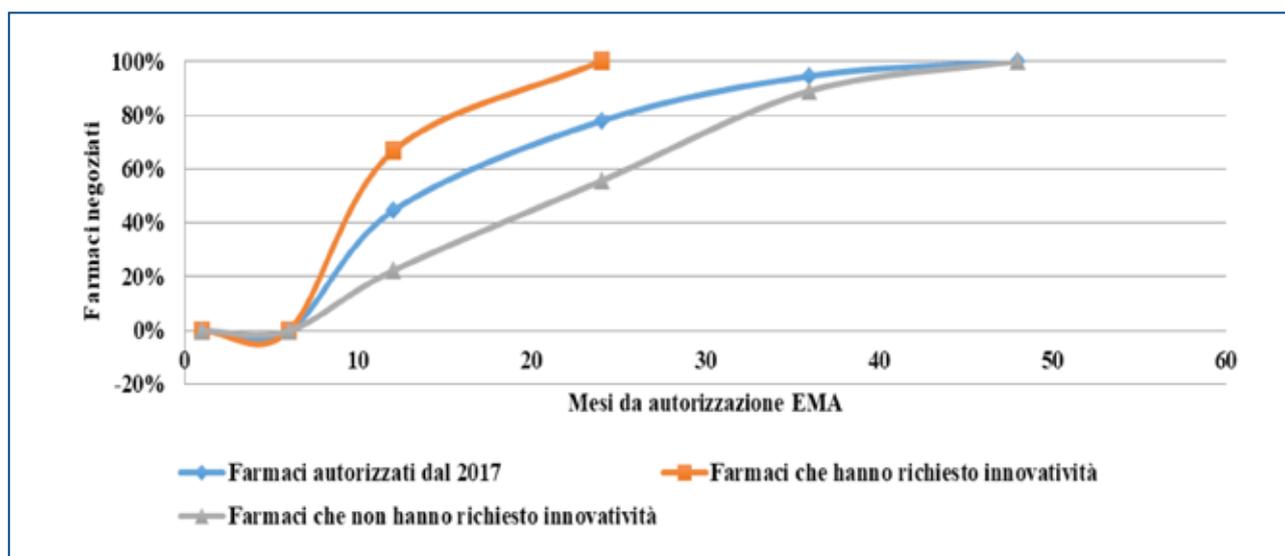
Farmaci	N. Farmaci	Tempi medi (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Lista AIFA (Farmaci autorizzati dal 2017)	18	17	13	31	7
Farmaci che hanno richiesto l'innovatività (50%)	9	11	12	11	7
Farmaci che non hanno fatto richiesta (50%)	9	23	24	31	8

Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

Se per il 44% dei farmaci inseriti in classe Cnn l'iter si conclude entro il primo anno dall'autorizzazione EMA, entro i 2 anni si arriva al 78% e in 3 anni al 94%, dall'andamento della frequenza cumulata (**Figura 2b.16**), si evincono tempi inferiori per i farmaci che hanno presentato richiesta di innovatività: il 67% delle autorizzazioni avviene entro il primo anno ed il 100% entro 2 anni; per i non richiedenti, invece, entro il primo anno si arriva al 40%, entro il secondo anno si arriva al 22%, al 56% entro il secondo anno e all'89% entro il terzo anno.

Figura 2b.16

Tempi da autorizzazione EMA a Determina AIFA - Farmaci inseriti in Cnn. Frequenza cumulata

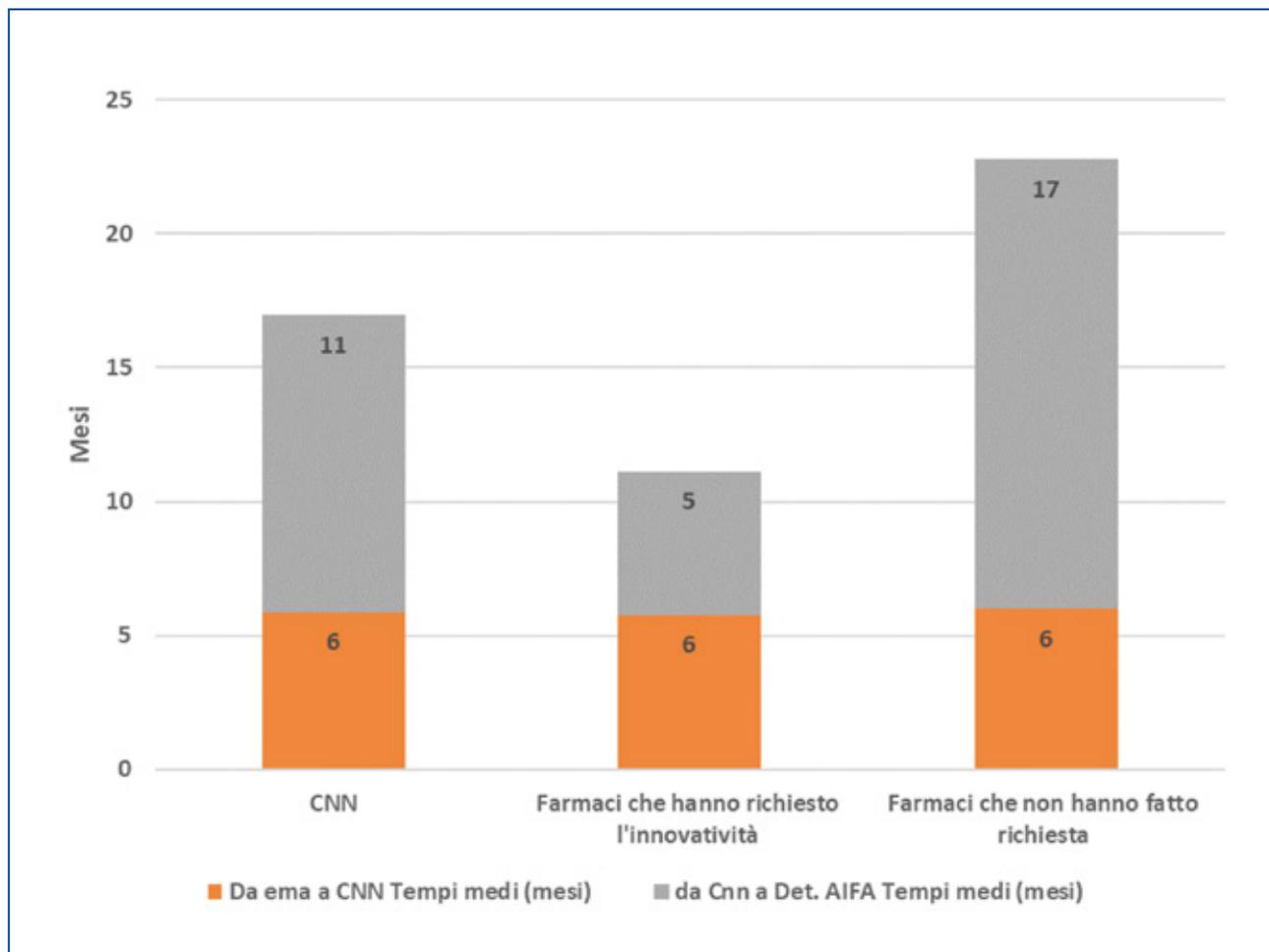


Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

Analizzando separatamente il tempo che intercorre dall'autorizzazione EMA alla determina di introduzione in Classe Cnn e, poi, tra la Determina di introduzione in Cnn e quella di prezzo e rimborso, emerge come le differenze evidenziate siano imputabili al secondo step: infatti sono necessari 5 mesi in media (4 il valore mediano) per i farmaci che hanno fatto richiesta, e 17 in media (14 il valore mediano) per i farmaci che non hanno avanzato richiesta di innovatività.

Il tempo che intercorre dall'autorizzazione EMA alla determina di introduzione in Classe Cnn risulta invece uniforme tra le categorie (6 mesi il valore medio, 4 il valore mediano).

Figura 2b.17
Tempi da autorizzazione EMA a Determina AIFA - Farmaci inseriti in Cnn



Fonte: elaborazione su dati EMA©OSSFOR

2b.6 - Conclusioni

La legislazione europea e quella italiana si sono orientate, negli ultimi anni, a ridurre le tempistiche delle procedure amministrative per garantire una rapida immissione in commercio dei farmaci orfani e pertanto una tempestiva disponibilità dei farmaci per i pazienti.

Il monitoraggio annuale OSSFOR descrive le dinamiche dei diversi steps del percorso autorizzativo, misurando le tempistiche associate al processo.

A livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e l'autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; si passa da 28 mesi (valore medio e mediano), per l'unico farmaco orfano autorizzato dall'EMA fra il 2003 ed il 2004 e ancora incluso nella lista AIFA, a 73 mesi (76 valore mediano) tra il 2015 ed il 2016, a 76 mesi (72 valore mediano) nel 2017/2018. Per i farmaci oncologici si passa da 24 mesi (valore medio e mediano), per l'unico farmaco orfano oncologico autorizzato dall'EMA fra il 2005 ed il 2006 e ancora incluso nella lista AIFA (nel campione non sono presenti farmaci relativi a periodi antecedenti), a 85 mesi (81 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018. Anche per i farmaci non oncologici il valore misura una crescita passando da 28 mesi (valore medio e mediano) fra il 2003 ed il 2004 a 61 mesi (63 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018.

La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è, però, imputabile alla presentazione della richiesta di designazione in una fase più precoce dello sviluppo del farmaco e al conseguente maggior tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende, rimanendo sostanzialmente costante il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione.

A livello nazionale, si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo, che correla ai cambiamenti legislativi introdotti; tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si passa, infatti, da 26 mesi per i farmaci autorizzati EMA nel periodo 2009/2011 (valore medio e mediano), a 14 mesi (11 il valore mediano) nel 2015/2017, fino a 10 mesi (9 il valore mediano) nel 2018/2019. Per i Farmaci Oncologici si registra una riduzione consistente passando da 36 mesi (28 il valore mediano) tra il 2009/2011, a 13 mesi (12 il valore mediano) nel 2015/2017, scendendo a 11 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2019; per i farmaci Non Oncologici si osserva un aumento dal triennio 2009/2011 (21 mesi il valore medio e mediano) al 2012/2014 (26 mesi il valore medio, 27 il valore mediano) seguito da una riduzione nel periodo 2015/2018 (14 mesi il valore medio, 9 il valore mediano) e nel 2018/2019 (8 il valore medio e mediano).

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996 e quelli in Classe Cnn. In definitiva, considerando i farmaci "direttamente negoziati", il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso risulta minore di 1 mese rispetto al campione completo, considerando la media, e di 3 mesi, considerando il valore mediano.

Se si considera invece l'intero campione escludendo solo i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996, il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso risulta inferiore di 1 mese considerando il valore medio e di 2 mesi considerando il valore mediano rispetto a quello rilevato per il totale dei farmaci orfani. L'inserimento nell'elenco di cui alla L. n. 648/96 non sembrerebbe avere un impatto significativo sulla durata delle procedure di prezzo e rimborso.

Si consideri che la L. n. 98/2013, ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. Non è possibile monitorare il processo dalla data di presentazione della domanda (o comunque dall'avvio del procedimento da parte di AIFA, dato che questa data non è pubblicamente disponibile; possiamo però misurare il processo "interno", ovvero il tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA a partire dalla prima apparizione negli ordini del giorno CTS come "Apertura CTS", sino all'ultima apparizione negli ordini del giorno CPR con esito "CDA".

Pur con i limiti del campione e con l'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, possiamo osservare come, il processo "interno", ovvero del tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA mostri un aumento delle tempistiche di negoziazione dal periodo

2013/2014 al 2015/2016, passando da 263 giorni (210 valore mediano) a 291 giorni (202 valore mediano); quindi una successiva inversione di tendenza per il 2017/2019, con una durata media che risulta ridursi a 204 giorni (173 valore mediano)¹⁹.

In definitiva, seppure l'analisi effettuata sembri dimostrare che, in media, aumenta l'efficienza dei processi regolatori, rimane da valutare l'impatto sociale relativo ai farmaci che si trovano nella coda destra della distribuzione cumulata, ovvero che ancora scontano tempi molto lunghi per il completamento del loro percorso autorizzativo; solo il 15% dei farmaci orfani termina il processo "interno" di negoziazione entro 100 giorni. I tempi lunghi possono in determinati casi dipendere dal fatto che è prevista la possibilità di una sospensione dei lavori delle Commissioni, promossa sia da AIFA (per richiesta documentazione aggiuntiva), sia dell'azienda stessa (per integrazione documentazione). Va tenuto presente che, per calcolare i tempi dell'effettiva disponibilità per i pazienti, a questi tempi dovrebbero essere aggiunti non solo quelli che intercorrono tra l'avvio del procedimento presso AIFA e l'apertura CTS, ma anche il tempo necessario per la validazione dell'accordo da parte del CdA AIFA, la preparazione e firma della Determina e la sua pubblicazione in Gazzetta Ufficiale; i quali aggiungono diversi mesi al percorso negoziale.

Con i *caveat* segnalati, si segnala che a 120 giorni i farmaci orfani che hanno terminato l'iter delle commissioni sono il 24%, a 150 il 33% e a 180 giorni ancora solo il 47%.

Ribadendo che le ragioni possono essere di varia natura, e non necessariamente imputabili ad inefficienze di processo, e che alcuni farmaci possono essere comunque disponibili grazie all'uso compassionevole, all'inserimento nell'elenco dei farmaci erogati ai sensi della L. n. 648/1996 o al rimborso tramite i fondi di cui alla Legge 326/2003, approvazioni che richiedono tempi molto lunghi implicano comunque costi sociali: la questione merita, quindi, una più approfondita disamina da parte delle Istituzioni.

¹⁹ La tempistica si riferisce alla definizione del prezzo e rimborso del farmaco e non alla disponibilità del farmaco per i pazienti

Disponibilità dei farmaci orfani e loro accessibilità

Polistena B.²⁰, Spandonaro F.²⁰

2c.1 - Introduzione

Il capitolo analizza il consumo e la spesa per i farmaci orfani (FO) inseriti nella apposita lista AIFA. L'analisi prende in considerazione il quinquennio 2015-2019. Per l'anno 2019 sono stati svolti alcuni focus specifici, disaggregando tra FO oncologici e non, e tra FO innovativi e non. Le analisi sui consumi si basano sulle quantità vendute espresse in Unità Minime Frazionabili (UMF).

2c.2 - Consumi

Nel 2019 sono state consumate 22,3 mln. UMF di farmaci orfani. Il *trend* mostra una riduzione nell'ultimo anno del 35,7% (-11,9 mln. di UMF); si era registrato un aumento del 15,1% (+4,4 mln. UMF) tra il 2017 e il 2018, del 12,4% (3,2 mln. di UMF) tra il 2016 e il 2017 e del 16,0% (3,6 mln. di UMF) tra il 2015 e il 2016 (**Figura 2c.1**).

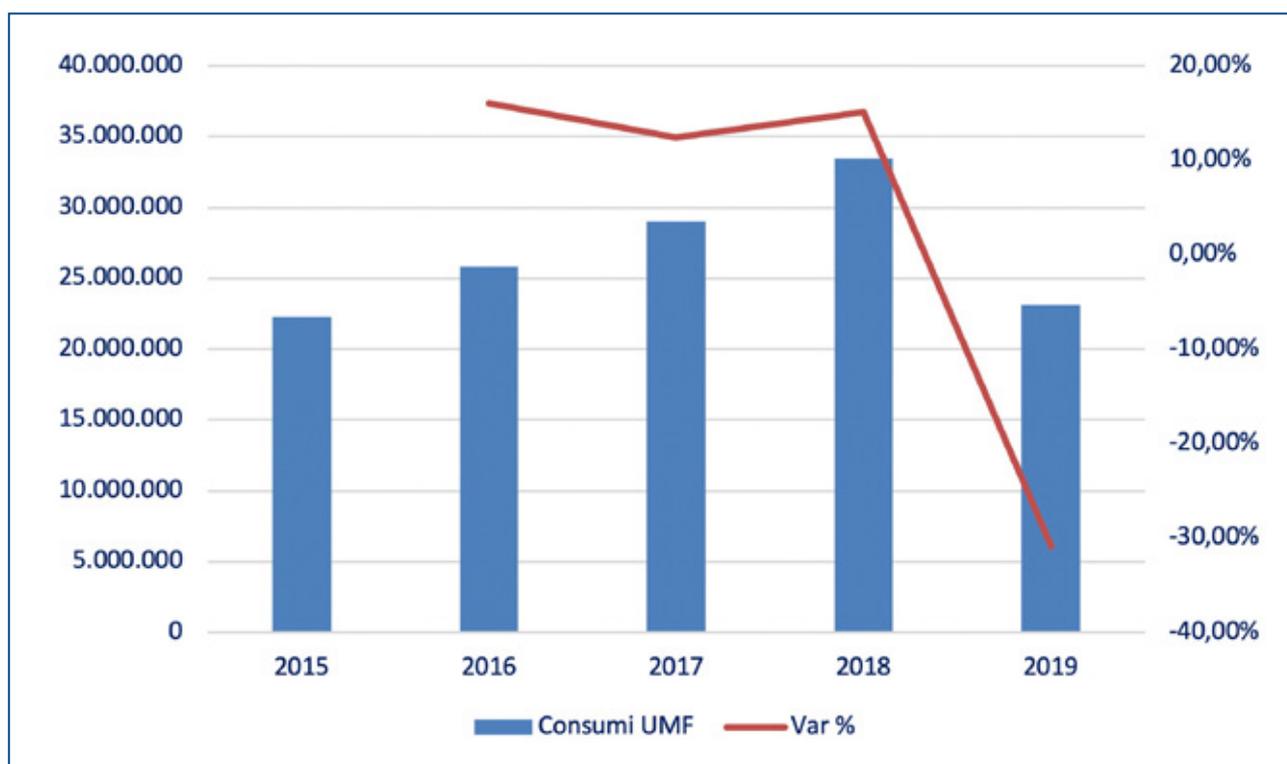
Le riduzioni delle quantità sono, peraltro, attribuibili all'entrata in vigore della legge 145/2018 (Legge di Stabilità 2019- art. 1 commi 574-585) che, a partire dall'anno 2019, ha modificato i criteri per l'inserimento nella lista dei farmaci orfani AIFA, estromettendone di fatto alcuni: prevede, infatti, l'inserimento solo di quelli autorizzati dall'EMA di classe A e H in commercio in Italia, e che non abbiano ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato.

La crescita negli anni precedenti, in costanza dei criteri di inserimento, invece, è, in larga misura, attribuibile all'immissione in commercio di nuovi FO, e dal loro progressivo *uptake* nei primi anni che seguono la loro entrata sul mercato.

Per la stima dei consumi dei FO Innovativi oncologici e non, nel caso di farmaci con più indicazioni alcune innovative e altre no, si è ricorso ad una stima delle UMF prendendo come riferimento la quota di spesa per indicazioni innovative.

²⁰ C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

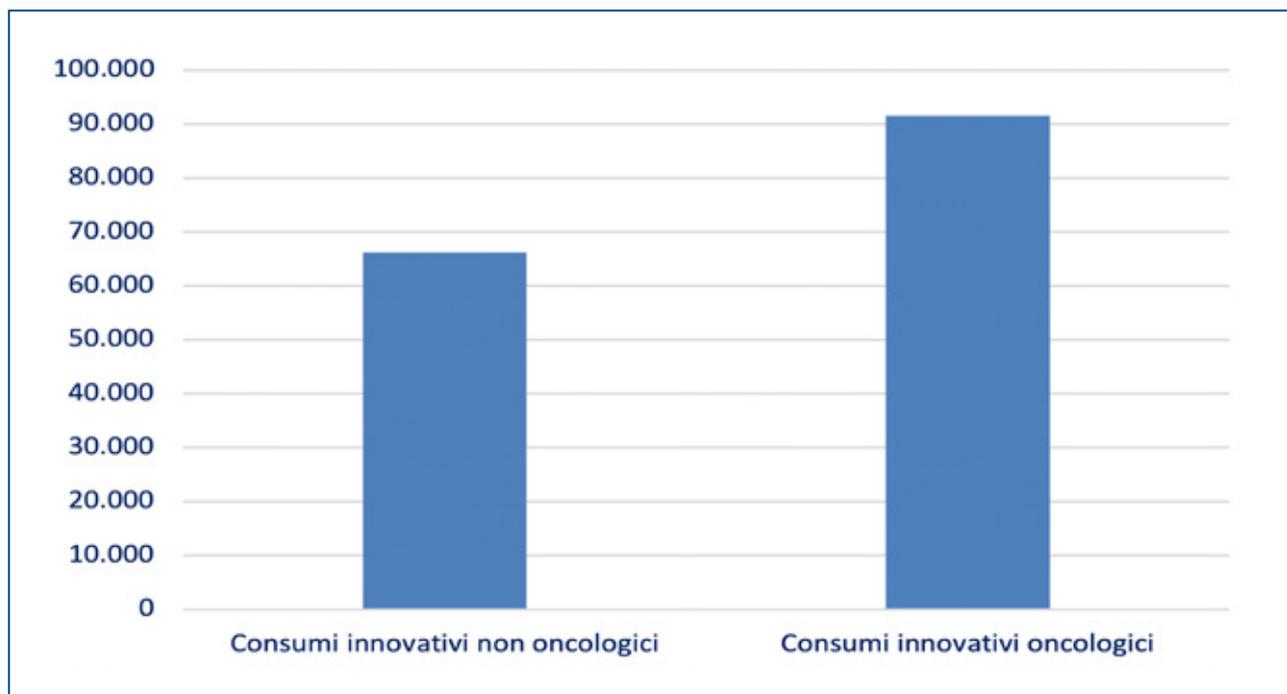
Figura 2c.1
Livello e dinamica dei consumi di farmaci orfani UMF e %*



**Rispetto alla lista AIFA non si dispone del dato di XALUPRINE per l'anno 2016, del dato di HOLOCLAR STRIMVELIS e XALUPRINE per l'anno 2017, del dato di HOLOCLAR e REVOLADE per l'anno 2018 e del dato di FARYDAK e STRIMVELIS per l'anno 2019
 Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR*

Con il *caveat* sopra espresso, si stima che, nel 2019, lo 0,7% dei consumi, 157.804 UMF, sia relativa a Farmaci Innovativi: di questi 66.253 a UMF Innovativi non oncologici (0,3% del totale consumi FO) e 91.551 a UMF Innovativi oncologici (0,4% del totale consumo FO) (**Figura 2c.2**).

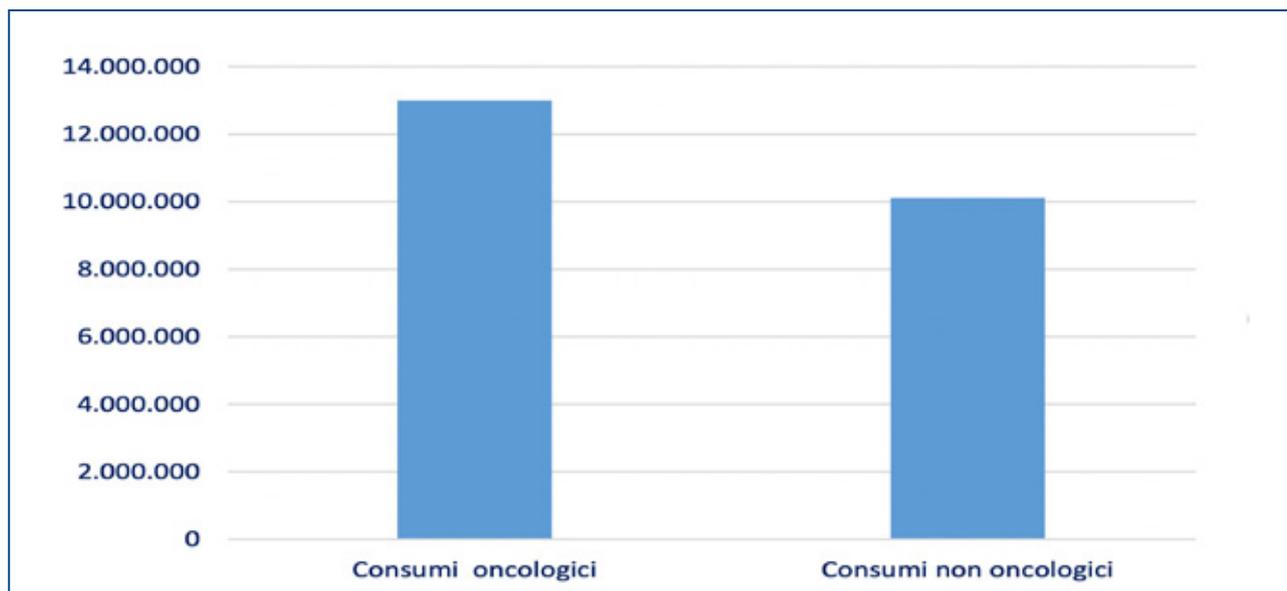
Figura 2c.2
Consumi per farmaci Orfani Innovativi e non - UMF*



*Rispetto alla lista AIFA non si dispone del dato di XALUPRINE per l'anno 2016, del dato di HOLOCLAR STRIMVELIS e XALUPRINE per l'anno 2017, del dato di HOLOCLAR e REVOLADE per l'anno 2018 e del dato di FARYDAK e STRIMVELIS per l'anno 2019
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Nel 2019 il 56,2% dei consumi, 13,0 mln. di UMF, è relativa ai FO oncologici; 10,1 mln. di UMF sono relativi ai restanti FO non oncologici (**Figura 2c.3**).

Figura 2c.3
Consumi per farmaci Orfani Oncologici e non - UMF*



*Rispetto alla lista AIFA non si dispone del dato di XALUPRINE per l'anno 2016, del dato di HOLOCLAR STRIMVELIS e XALUPRINE per l'anno 2017, del dato di HOLOCLAR e REVOLADE per l'anno 2018 e del dato di FARYDAK e STRIMVELIS per l'anno 2019
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

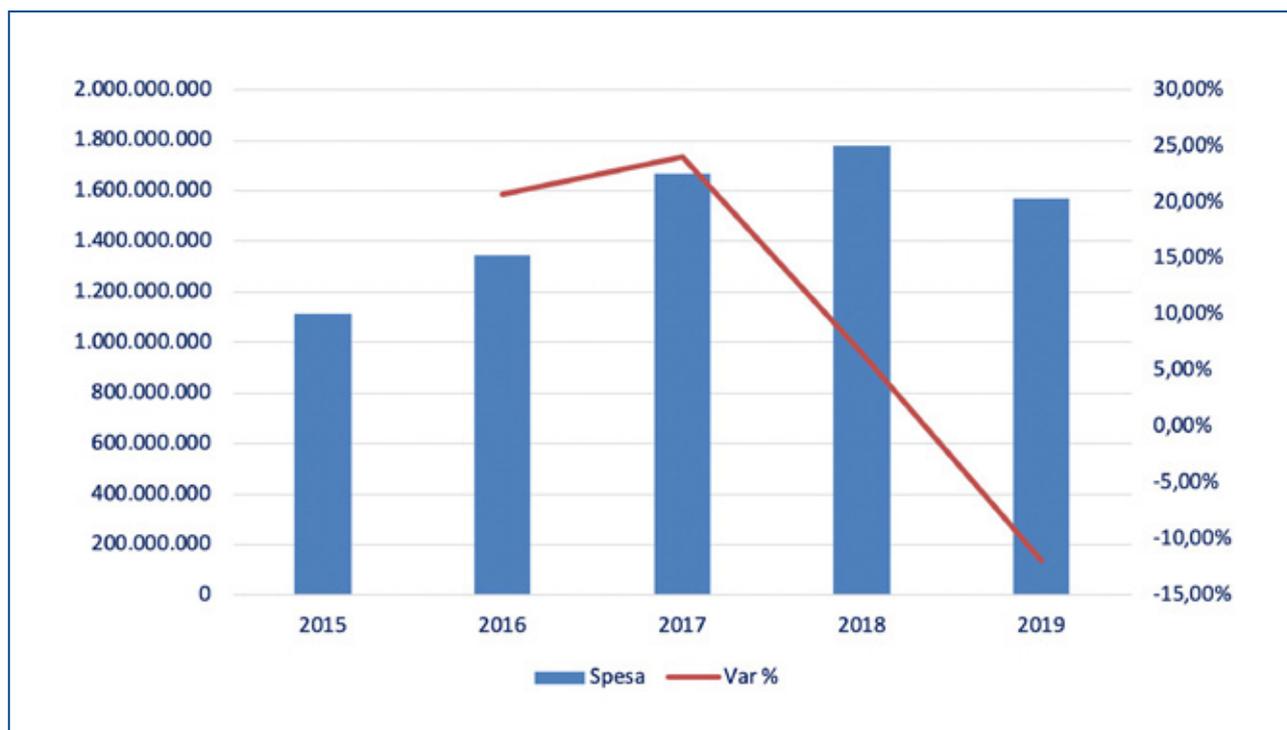
2c.3 - Spesa

La spesa per FO (sempre con riferimento alla Lista AIFA) è pari a € 1,6 mld., anch'essa in riduzione rispetto all'anno precedente, quando era pari a € 1,8 mld.

In particolare, analizzando il *trend* della spesa, osserviamo che essa si è ridotta dell'11,9% (- € 211,1 mln.) tra il 2018 e il 2019 mentre era aumentata del 6,7% (+ € 111,2 mln) tra il 2017 e il 2018, del 24,0% tra il 2016 e il 2017 (+ € 323,2 mln) e del 20,7% (+ € 230,7 mln.) tra il 2016 e il 2017 (**Figura 2c.4**).

Figura 2c.4

Livello e dinamica della spesa per farmaci orfani € e %*



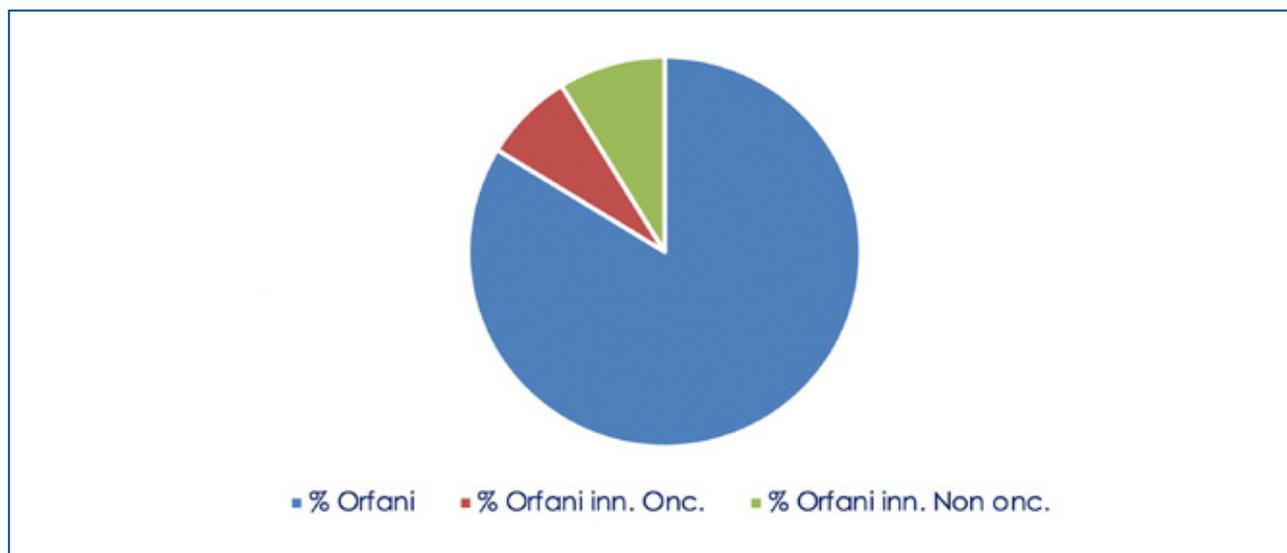
*Rispetto alla lista AIFA non si dispone del dato di XALUPRINE per l'anno 2016, del dato di HOLOCLAR STRIMVELIS e XALUPRINE per l'anno 2017, del dato di HOLOCLAR e REVOLADE per l'anno 2018 e del dato di FARYDAK e STRIMVELIS per l'anno 2019
Fonte: elaborazione su dati di mercato e dati AIFA © OSSFOR

Anche per la spesa, le variazioni tra l'anno 2015 e l'anno 2018, sono legate all'entrata sul mercato di nuove molecole (vedi Rapporto OSSFOR 2018 e 2019), mentre la riduzione dell'ultimo anno è da leggersi in relazione all'entrata in vigore della legge 145/2018 (Legge di Stabilità 2019- art. 1 commi 574-585), e alla conseguente modificazione, dall'anno 2019, della lista dei farmaci orfani AIFA.

Nell'anno 2019 il 16,3% della spesa è relativa a FO innovativi (oncologici e non): tale spesa incide sul Fondo Innovativi per un totale di € 255,4 mln. di cui il 54,2% sul Fondo Farmaci Innovativi Oncologici e il 45,8% sul Fondo Farmaci Innovativi non oncologici (**Figura 2c.5**).

Nel 2019, pertanto, al netto del finanziamento dei Fondi innovativi, la spesa a carico del fondo "ordinario" farmaceutica è pari a € 1,3 mld. L'innovatività ha, però, una durata massima di 36 mesi (18 in caso di innovatività condizionata): pertanto l'onere per tali farmaci rientrerà, progressivamente, nel fondo farmaceutica "ordinario".

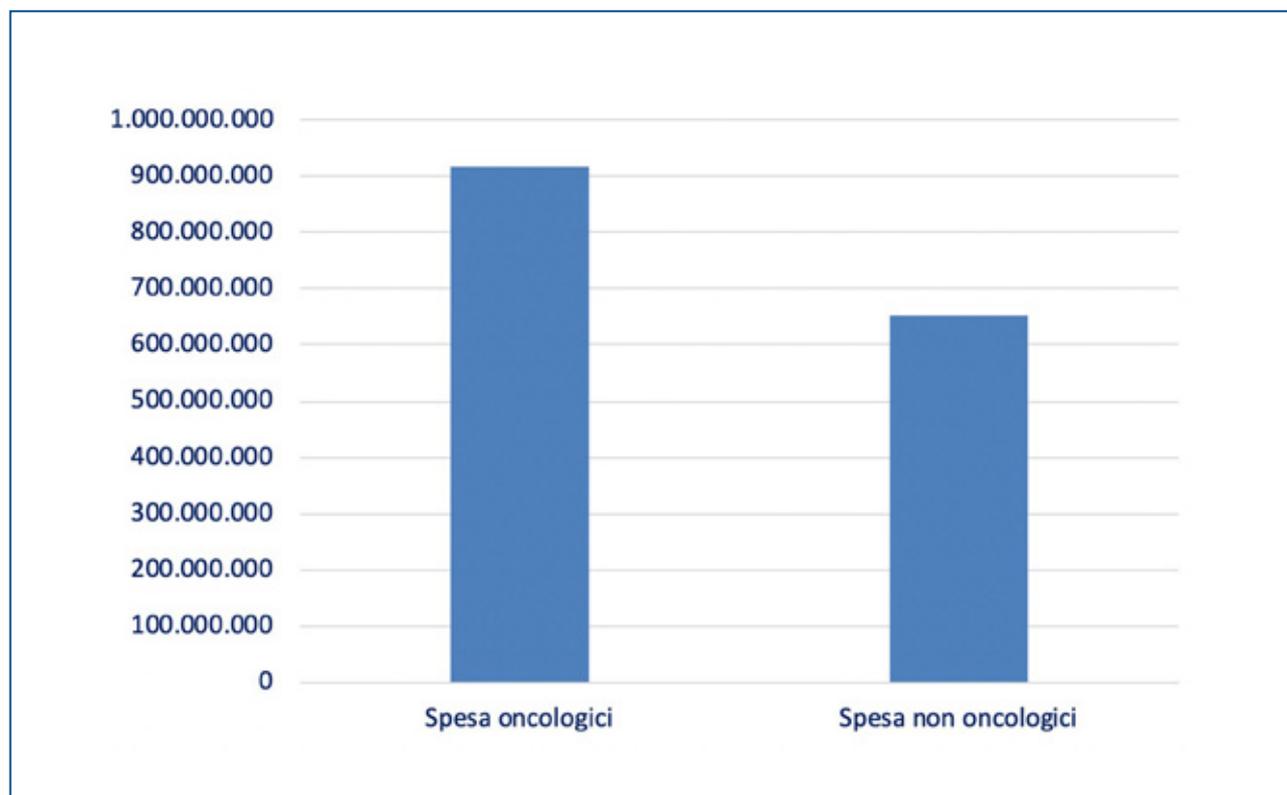
Figura 2c.5
Composizione spesa Farmaci Orfani



Fonte: elaborazione su dati di mercato e dati AIFA © OSSFOR

Sempre nel 2019, il 58,4% della spesa, pari a 916,1 mln., è per FO oncologici, mentre il restante 41,6%, pari a € 653,8 mln., è per FO non oncologici (Figura 2c.6).

Figura 2c.6
Spesa per Farmaci Orfani oncologici e non



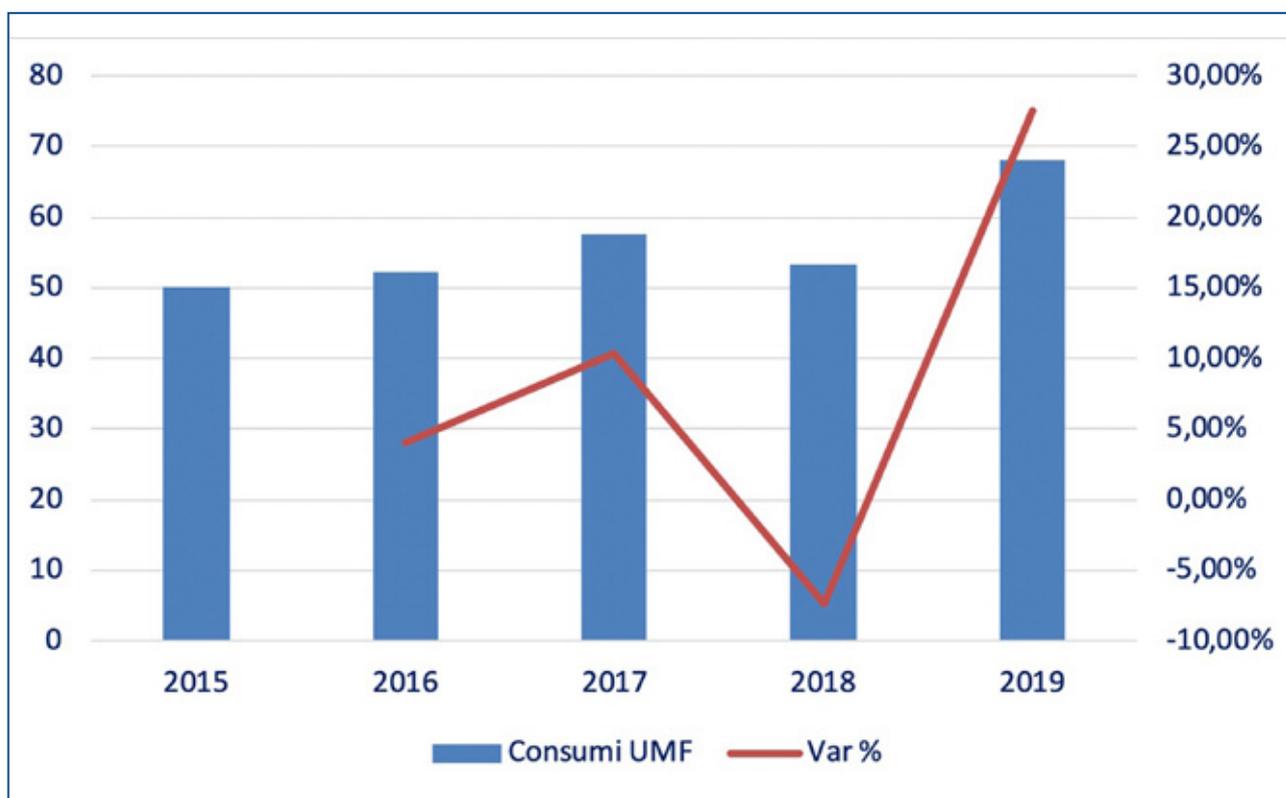
Fonte: elaborazione su dati di mercato e dati AIFA © OSSFOR

2c.4 - Costo per UMF

Il costo medio per UMF, nel 2019, è pari a € 68, in aumento del 27,6% rispetto al 2018, quando era pari a € 53. In termini di *trend*, tra il 2015 e il 2017 si osserva (Figura 2c.7) una crescita del costo per UMF, con valori che passano da € 50 a € 57 per UMF (+14,0%); quindi una successiva riduzione nel 2018 e un nuovo significativo aumento nell'ultimo anno.

Quest'ultimo dato va letto ricordando l'uscita dalla lista AIFA dei FO non considerati tali da EMA: trattandosi, nella maggior parte dei casi (circa l'80%), di farmaci introdotti sul mercato prima del 2010, quindi con costi per UMF mediamente inferiori, la loro fuoriuscita ha naturalmente spinto verso l'alto il costo medio per UMF.

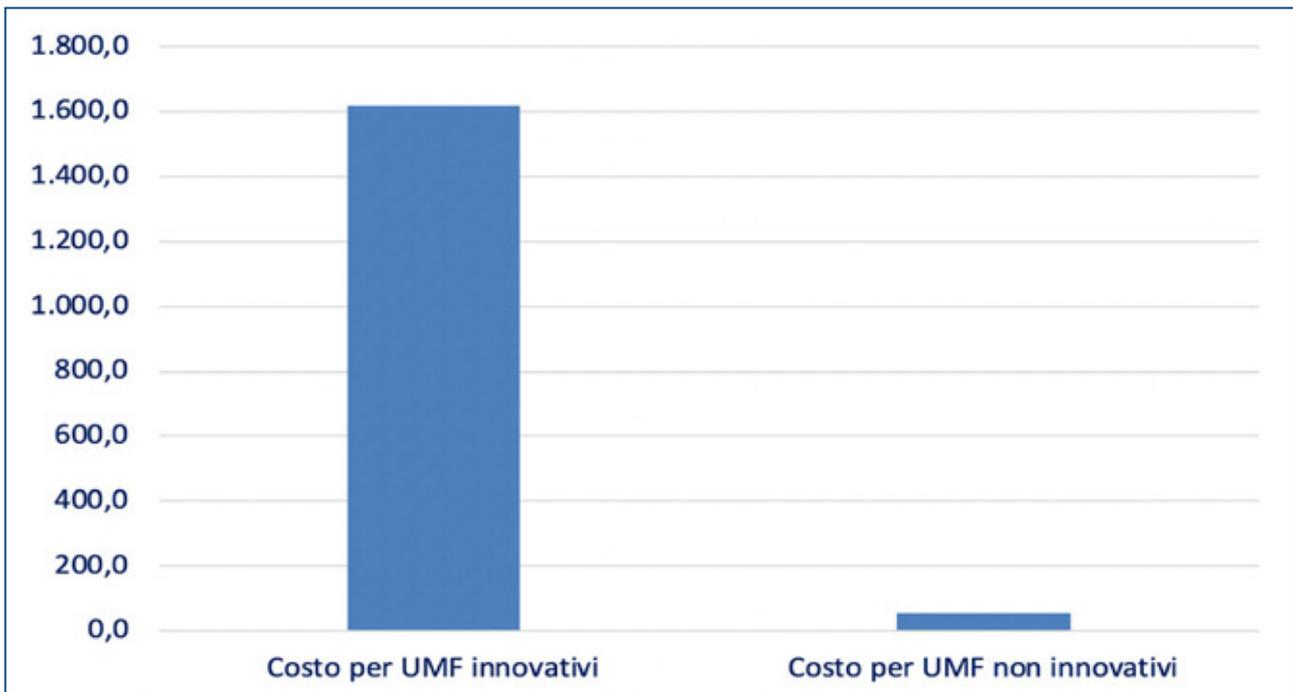
Figura 2c.7
Costo per UMF (€) e variazione %



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Il costo medio per UMF dei FO innovativi, nel 2019, appare considerevolmente più elevato rispetto a quello dei farmaci non innovativi: rispettivamente 1.618,4 vs 57,3 con una differenza di oltre 28 volte. Ovviamente, a parte l'eventuale riconoscimento dell'innovatività va considerato che incide la presenza di terapie avanzate e di terapie croniche estremamente costose (Figura 2c.8).

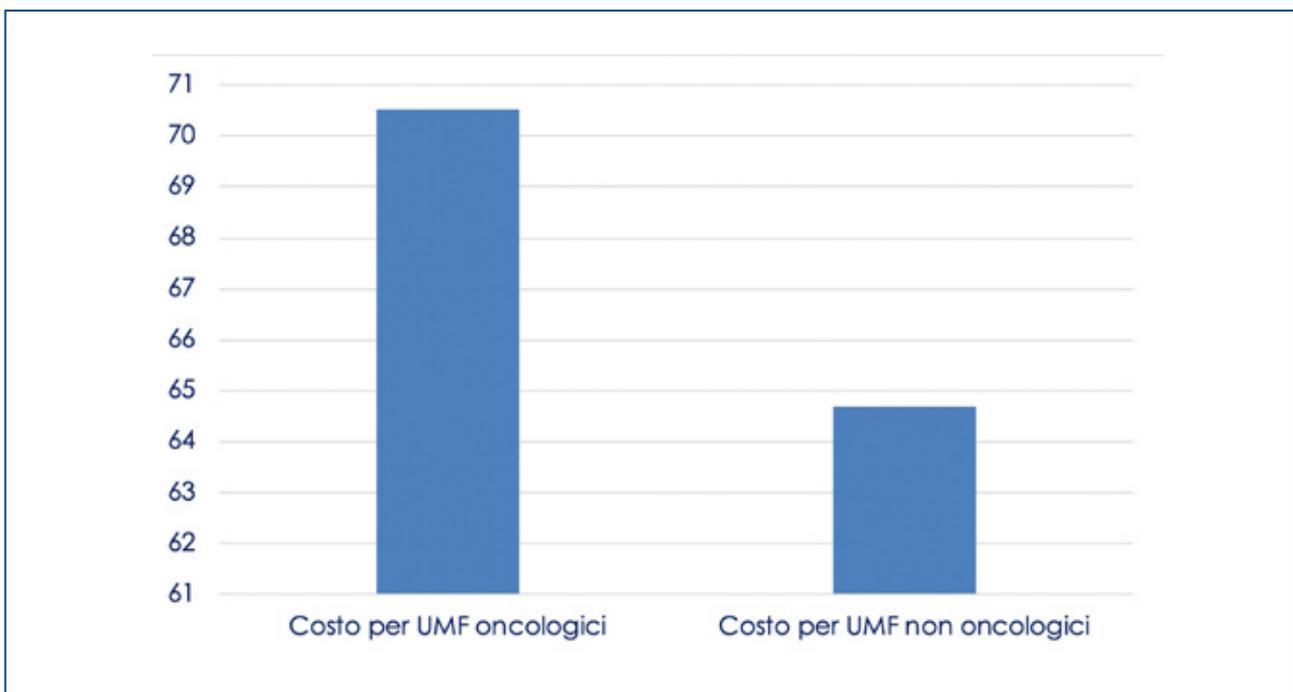
Figura 2c.8
Costo medio per UMF FO innovativi e non



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Il costo medio per UMF dei FO oncologici è pari a € 70,5; per i FO non oncologici è di € 64,7 con una differenza di € 5,8 pari all'8,3% (Figura 2c.9).

Figura 2c.9
Costo medio per UMF FO oncologici e non

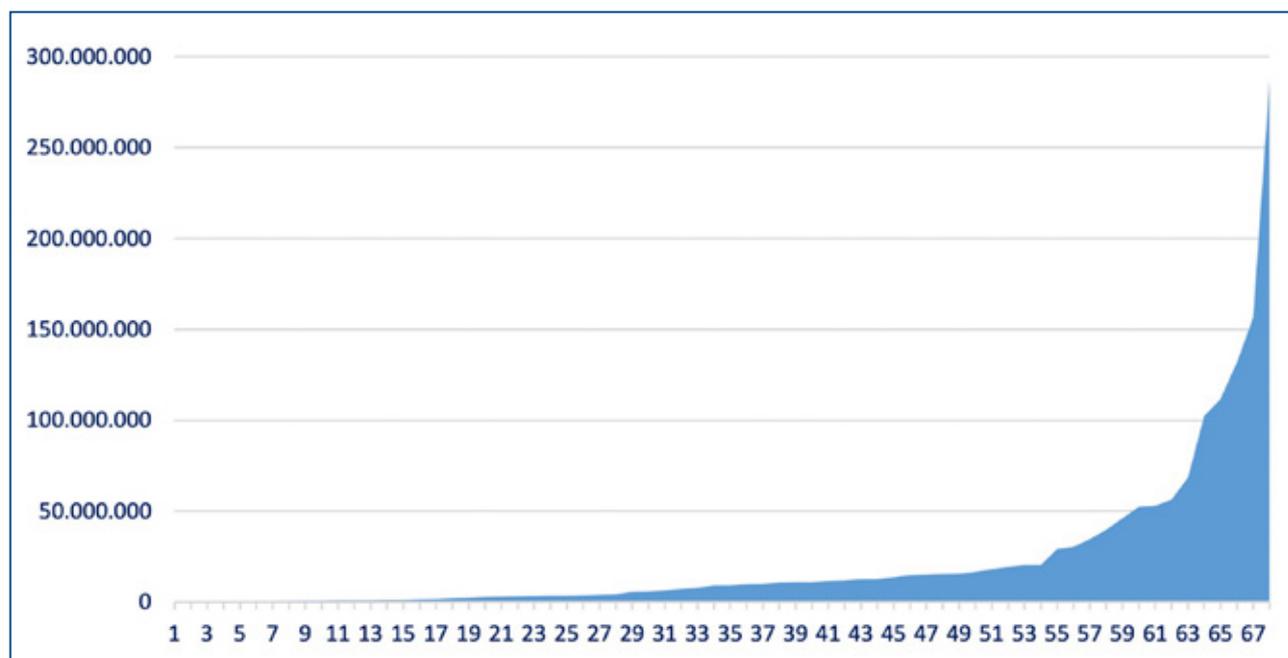


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

2c.5 - Fatturati

La **Figura 2c.10** mostra la distribuzione dei FO per fatturato nel 2019; il 41,2% delle molecole fattura meno di € 5 mln. annui, il 54,4% meno di € 10 mln., l'89,9% meno di € 30 mln. e il 92,6% meno di 70 mln. Solo 5 farmaci orfani (7,4% del totale) superano € 100 mln. di fatturato annuo.

Figura 2c.10
Distribuzione dei farmaci orfani per fatturato anno 2019 - Valori in €



Fonte: elaborazione su dati di mercato e dati AIFA © OSSFOR

La situazione appare sovrapponibile a quella registrata negli anni precedenti (per dettagli si rimanda al II e III Rapporto OSSFOR). Si fa notare, comunque che i FO che fatturano oltre 100 mln. annui sono passati da 3 nel 2017 a 4 nel 2018 a 5 nel 2019. Dei FO oncologici il 41,4% fattura meno di € 5 mln. annui, il 51,7% meno di € 10 mln., il 75,9% meno di 30 mln. e l'89,7% meno di 70 mln. Tre farmaci orfani (10,3% del totale) superano i € 100 mln. di fatturato annuo.

Dei FO innovativi nessun farmaco fattura meno di € 10 mln., il 44,4% fattura meno di € 30 mln., il 77,8% meno di € 70 mln. e il 22,2% superano i € 100 mln.

Dei farmaci non oncologici, invece, il 41,0% delle molecole fattura meno di € 5 mln. annui, il 56,4% meno di € 10 mln., l'84,6% meno di 30 mln. e il 94,9% meno di 70 mln. Due FO non oncologici (5,1% del totale) superano € 100 mln. di fatturato annuo.

2c.6 - Riflessioni finali

L'analisi mostra una riduzione dei consumi e della spesa nell'ultimo anno. Tale riduzione è in larga parte dovuta all'entrata in vigore della Legge 145/2018 (Legge di Stabilità 2019- art. 1 commi 574-585) che ha modificato, a partire dall'anno 2019, i criteri utilizzati per l'inserimento delle molecole nella lista dei farmaci orfani AIFA: infatti, essa contiene solo quelli autorizzati dall'EMA di classe A e H in commercio in Italia e che non hanno ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato.

Questo ha comportato la fuoriuscita di 39 farmaci rispetto alla lista aggiornata al 31/12/2018. Quindi, dopo una crescita negli anni precedenti attribuibile, in larga misura, all'immissione in commercio di nuovi FO (vedi II e III Rapporto OSSFOR), e dal loro progressivo *uptake* nei primi anni della loro entrata sul mercato, la spesa ufficiale per i FO si contrae.

Nell'anno 2019 la spesa complessiva per i FO risulta pari a € 1,6 mld., in riduzione rispetto all'anno precedente quando era pari a € 1,8 mld.; il 16,3% della spesa è relativa a FO innovativi (oncologici e non): pertanto, la spesa che effettivamente va a incidere sul fondo "ordinario" della farmaceutica è pari a € 1,3 mld.

Sempre nel 2019, il 58,4% della spesa, pari a 916,1 mln., è relativa a FO oncologici, mentre il restante 41,6%, pari a € 653,8 mln., è per FO non oncologici.

Se dallo scorso Rapporto OSSFOR era emersa una riduzione del costo medio per UMF, nel 2019 la fuoriuscita dalla lista AIFA di alcune molecole di "vecchia generazione" (ex Legge 145/2018) ha invertito la tendenza.

Il costo medio per UMF dei FO innovativi, nel 2019, risulta nettamente più elevato (oltre 28 volte) rispetto a quello dei farmaci non innovativi: sul dato impatta significativamente l'arrivo di terapie avanzate; anche distinguendo i FO oncologici e non si riscontrano differenze in termini di spesa per UMF ma più contenute (1,1 volte).

La distribuzione dei fatturati dei FO non sembra modificarsi radicalmente negli anni; il 54,4% dei FO fattura meno di € 10 mil. e l'89,9% meno di 30 mln. annui, confermando la loro minore redditività.

I FO innovativi sembrano avere mediamente una redditività maggiore: nessun farmaco fattura meno di € 10 mln. Complessivamente, l'onere per i FO, ex lista AIFA, è pari al 5,5% della spesa farmaceutica sostenuta dal SSN, confermando che l'impatto dei FO sulla sostenibilità della spesa è relativo.

CAPITOLO 2D

L'OFFERTA

Farmaci orfani e riconoscimento dell'innovazione

d'Angela D.²¹, Migliore A.²², Polistena B.²³, Spandonaro F.²⁴

Si ringraziano i componenti Tavolo Tecnico per aver contribuito alla realizzazione del lavoro

2d.1 - Introduzione

La valutazione e la sostenibilità dell'innovazione, e quindi il relativo finanziamento, rappresentano, in prospettiva, la parte più sfidante del nuovo disegno regolatorio in campo farmaceutico: la velocità dell'innovazione, e il derivante impatto economico, rischiano infatti di essere davvero dirimpenti.

Nella *governance* italiana (e non solo), finanziamento e valutazione risultano strettamente interrelati. Per il finanziamento dei farmaci innovativi è stata prevista, a partire dal 2015, una regolamentazione specifica, basata sulla istituzione di risorse/fondi vincolati.

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

L'istituzione del Fondo per l'innovazione ha, pertanto, incrementato le risorse per il settore di € 500 mln, sebbene solo il 20% per il 2015 provenienti da fondi statali aggiuntivi, e per il resto ri-orientando risorse già destinate agli obiettivi di Piano. Il vincolo delle risorse sull'innovazione farmaceutica, ha rappresentato una novità rilevante nell'ordinamento nazionale.

Con la Legge n. 232/2016, il finanziamento per il Fondo esplicitamente è entrato a far parte del Fabbisogno Sanitario Nazionale Standard (FSNS); è stato, inoltre, istituito un ulteriore Fondo per i Farmaci Innovativi Oncologici (FIO), anch'esso finanziato per € 500 mln. a partire dall'anno 2017. Obiettivo primario della norma rimane, senza dubbio, quello di favorire l'accesso ai farmaci innovativi, intesi come quelli ad elevato valore terapeutico aggiunto (Det. AIFA 1535/2017). Inoltre, i farmaci ai quali è stata riconosciuta l'innovatività per una determinata indicazione, come previsto dalla L. n. 232/2017, hanno diritto all'inserimento automatico nei Prontuari Terapeutici Regionali,

²¹ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

²² C.R.E.A Sanità

²³ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

²⁴ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

nei termini previsti dalla normativa vigente (L. n. 189/2012); ovviamente accedono al finanziamento a carico del Fondo Farmaci Innovativi, ovvero di quello per i Farmaci Innovativi Oncologici. Inoltre, per i farmaci a cui è stata riconosciuta innovatività piena, non è previsto il pagamento del *pay back* e godono di una deroga allo sconto obbligatorio del 5%+5% (Determina AIFA del 3 Luglio 2006 e del 27 Settembre 2006). A differenza di quanto avviene per l'innovatività piena, ai farmaci che hanno ottenuto l'innovatività condizionata viene applicato il *pay back* e la durata del beneficio è di 18 mesi (rivalutabile al termine del periodo ed estendibile fino ad un massimo di 36 mesi), inoltre non hanno accesso ai Fondi dedicati. In altri termini, qualora al farmaco venga riconosciuta la sola innovatività condizionata (o potenziale), esso ottiene unicamente l'inserimento nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente.

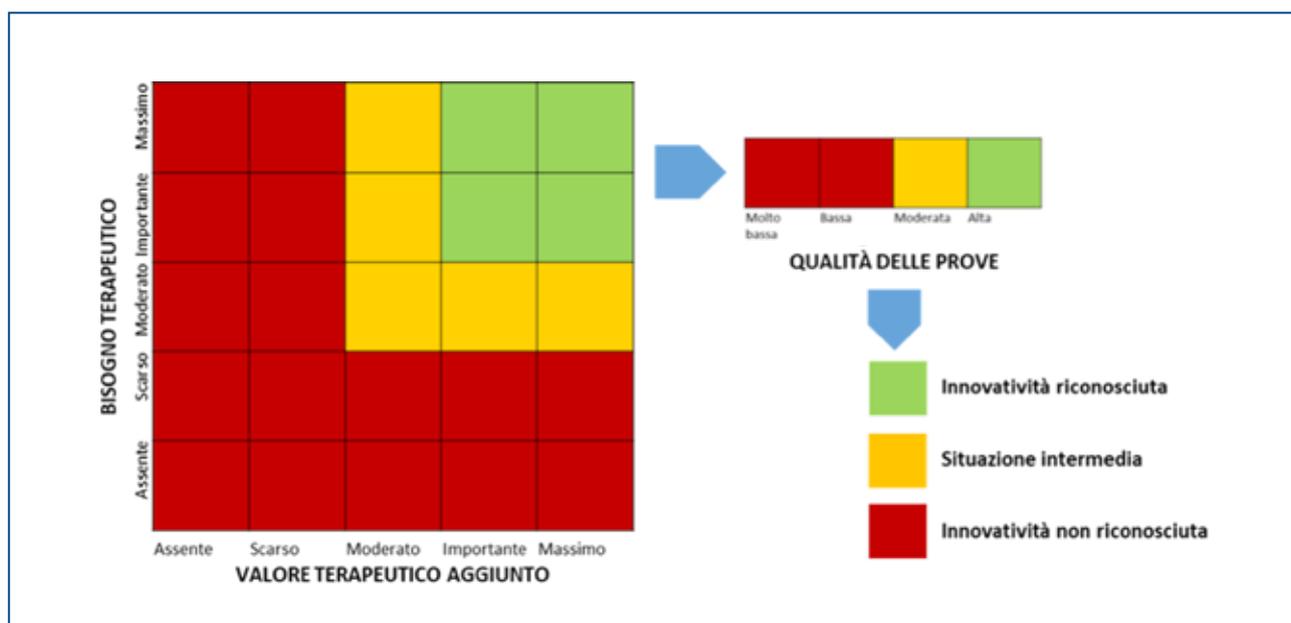
Per quanto riguarda la durata massima dei benefici, per i farmaci *first in class*, essa è di 36 mesi; i farmaci *follower*, ovvero per la stessa indicazione, godranno dei benefici solo per il periodo residuo rispetto alla data di ottenimento del riconoscimento del *first in class*. L'accesso ai Fondi è, quindi, subordinato all'ottenimento dell'innovatività, al qual proposito è stato sviluppato uno specifico approccio da parte di AIFA.

Il criterio utilizzato è descritto nella Determina AIFA 519/2017, successivamente aggiornata e sostituita dalla Determina AIFA 1535/2017. In sostanza, l'innovatività è funzione di tre elementi:

- bisogno terapeutico che può essere valutato: massimo, importante, moderato, scarso o assente
- valore terapeutico aggiunto che può essere valutato: massimo, importante, moderato, scarso o assente
- qualità delle prove che può essere valutata: alta, moderata, bassa o molto bassa.

Secondo la citata Determina AIFA 1535/2017, la regola generale è che potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello "massimo" o "importante" ed una qualità delle prove "alta" (Figura 2d.1). L'innovatività non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come "scarso" o "assente", oppure di una qualità delle prove giudicata "bassa" o "molto bassa". Le situazioni intermedie dovranno essere valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati.

Figura 2d.1
Algoritmo adottato da AIFA per la valutazione multidimensionale dei farmaci innovativi



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

La richiesta di riconoscimento dell'innovatività viene fatta dalle aziende produttrici sulla base di un modulo standardizzato. Qualora AIFA valuti dal *dossier* l'innovatività del farmaco può promuovere essa stessa la procedura di riconoscimento dell'innovatività.

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

- innovativo
- innovatività condizionata
- non innovativo.

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

2d.2 - Analisi sul riconoscimento dell'innovatività dei farmaci orfani

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

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

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

AIFA rende disponibili i report di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività, per indicazione terapeutica, in ottemperanza a quanto disposto dalla Determina AIFA n.1535/2017.

I dati analizzati sono quelli presentati sull'ultimo report AIFA pubblicato, aggiornato al 23.6.2020. Da maggio 2017 a giugno 2020, la CTS di AIFA ha formulato valutazioni di innovatività su 76 combinazioni farmaco-indicazione (per una ulteriore combinazione è stato confermato il requisito di innovatività successivamente alla valutazione iniziale, senza procedere ad una ulteriore valutazione). I principi attivi valutati sono stati 61. Tra questi, 10 sono stati proposti per indicazioni multiple e, in particolare, 8 sono stati proposti per 2 indicazioni, 1 per 4 indicazioni ed 1 per 5 indicazioni.

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

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

Per confronto si segnala che, delle 47 combinazioni farmaco-indicazione (non orfane) che hanno richiesto l'innovazione, innovatività è stata riconosciuta in 15 casi (32%), innovatività condizionata in 14 casi (30%) mentre non è stata riconosciuta in 18 casi (38%). In definitiva l'innovatività, piena o potenziale, è stata riconosciuta nel 72% dei casi di molecole farmaco-indicazione orfane e nel 62% dei casi in cui è stata richiesta per molecole farmaco-indicazione non orfane.

Farmaci orfani riconosciuti innovativi

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

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

Nei 4 casi in cui la qualità delle prove è stata ritenuta bassa, fermo restando i giudizi favorevoli relativamente al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto, la CTS ha specificato che il giudizio finale positivo era determinato dal fatto che il farmaco avesse la designazione orfana EMA, o in considerazione della rarità della patologia.

Nell'unico caso in cui la qualità delle prove è stata ritenuta molto bassa, fermo restando i giudizi favorevoli relativamente al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto, la CTS ha specificato di ritenere accettabile una qualità delle prove molto bassa nel contesto di una malattia che è ultra rara.

Al termine del periodo di innovatività (18/36 mesi a seconda del tipo di innovatività riconosciuta) rimane garantita la permanenza nei Prontuari Regionali, viene applicato al farmaco lo sconto obbligatorio del 5%+5% e, essendo reinserita la spesa del farmaco in quella "ordinaria", si applica il *pay back*.

Farmaci orfani con innovatività condizionata

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

Farmaci orfani non riconosciuti innovativi

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

Pur avendo a disposizione una casistica alquanto limitata (8 combinazioni FO-indicazione), si può ugualmente provare ad osservare quattro tipologie di casi:

- I. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati sia al bisogno terapeutico (scarso/assente) che al valore terapeutico aggiunto (scarso/assente);
 - a. 2 casi (25,0%)
- II. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati al bisogno terapeutico (moderato/scarso) o al valore terapeutico aggiunto (moderato/scarso);
 - a. 2 casi (25,0%)
- III. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati sia al valore terapeutico aggiunto (moderato/scarso), che alla qualità delle prove (bassa);
 - a. 3 casi (37,5%)
- IV. casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta principalmente a causa della qualità delle prove (molto bassa).
 - a. 1 caso (12,5%)

Tutti i farmaci orfani che non hanno ottenuto l'innovatività sono comunque stati autorizzati: 6 (75,0%) in classe H e 2 (25,0%) in classe A.

2d.3 - Discussione e conclusioni

In generale, dalle analisi condotte sui giudizi di AIFA, non è emersa una differenza in termini di importanza relativa tra i primi due criteri: vale a dire, appare evidente che il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto risultano criteri parimente considerati. Si osserva di fatto una sorta di azione filtro operata da parte dei primi due criteri, vale a dire il bisogno terapeutico ed in modo ancor più accentuato, il valore terapeutico aggiunto mentre, nel caso particolare dei FO, l'azione selettiva del giudizio sulla qualità delle prove è rimandata alla valutazione del singolo caso da parte della CTS. Solo in 1 caso è stata riconosciuta l'innovatività pur in presenza di una qualità delle prove ritenuta molto bassa, sottolineando l'estrema rarità della condizione trattata (malattia ultra rara).

Sono 4 i casi in cui alla combinazione FO-indicazione è stata riconosciuta l'innovatività pur in presenza di una qualità delle prove bassa. In tutti i casi, i giudizi ottenuti sui primi due criteri erano molto positivi (massimo/importante).

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

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

Comparando globalmente tutte le valutazioni, appare rilevante notare una sorta di tendenza che vede tutte le combinazioni FO-indicazione innovative essere caratterizzate da un valore terapeutico

aggiunto giudicato importante e tutte le combinazioni FO-indicazione che hanno ottenuto l'innovatività condizionata essere caratterizzate da un valore terapeutico aggiunto giudicato moderato, mentre le combinazioni giudicate non innovative presentano giudizi dispersi.

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

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

Ancora maggiore criticità sembra rappresentare l'ottenimento di giudizi favorevoli in termini di valore terapeutico aggiunto, che è stato giudicato scarso in 5 degli 8 casi esaminati e moderato in 2 di essi.

Per quanto riguarda la qualità delle prove, nei 3 casi in cui è stata ritenuta moderata, l'esito finale della valutazione è stato fortemente condizionato dai giudizi relativi agli altri due criteri che abbiamo definito "filtro" (giudicati scarsi o, al massimo, moderati).

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

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

Il terzo è ultimo dei criteri per il riconoscimento della designazione orfana da parte di EMA, mostra con evidenza una significativa sovrapposizione con la valutazione dei primi due criteri dell'algoritmo AIFA per il riconoscimento dell'innovatività. In particolare, la definizione di "effetti benefici significativi" (*significant benefit*) è descritta da EMA nel seguente modo: "Un beneficio significativo implica che un farmaco produca un vantaggio clinicamente rilevante o fornisca un contributo importante alla cura dei pazienti, rispetto ai metodi esistenti per trattare la condizione. Pertanto, la designazione orfana viene data ad un prodotto che migliorerà l'attuale trattamento dei pazienti, avendo considerato cos'altro è disponibile" (EMA/551338/2017). Questo criterio appare, quindi, teoricamente sovrapponibile a quello di concetto di "valore terapeutico aggiunto" definito da AIFA sulla base dell'entità del beneficio clinico del nuovo trattamento, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili, su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Pur tenendo conto dei diversi obiettivi delle valutazioni EMA (rischio-beneficio del farmaco, ai fini dell'accesso al mercato), e di quelle dell'AIFA (multidimensionali per l'eventuale rimborso da parte del SSN), la sovrapposizione tra i criteri di designazione orfana da parte di EMA e del riconoscimento dell'innovatività da parte di AIFA, è, peraltro, limitata: la valutazione multidimensionale della CTS appare essere stata più "approfondita", entrando nello specifico di valutazioni quali quelle sulle misure di esito su sottopopolazioni, la disponibilità del farmaco nel suo setting clinico di utilizzo, l'appropriatezza delle misure di esito, la generalizzabilità dei risultati, il disegno e la conduzione degli studi.

CAPITOLO 3

I COSTI

Analisi dei costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara

Polistena B.²⁵ · d'Angela D.²⁶,

3.1 - Premessa

A seguire viene stimato l'ammontare di risorse del Servizio Sanitario Regionale (SSR) destinate ai pazienti con esenzione per malattia rara (MR). In particolare, saranno analizzati i costi diretti sanitari dei pazienti esenti per MR, adottando la prospettiva dei SSR.

Come per il Capitolo 1, le analisi sono state possibili grazie alla collaborazione con la Regione Lazio e con il Dipartimento di Epidemiologia che, in continuità con le analoghe collaborazioni messe in atto negli anni precedenti con la Regione Toscana, Campania, Puglia e Lombardia, hanno messo a disposizione i propri *database* amministrativi, per elaborare informazioni sui costi dell'assistenza prestata ai malati rari.

I *database* amministrativi, per alcune voci contengono la spesa effettivamente sostenuta dalle Regioni (farmaci e servizi da strutture accreditate), mentre in altri casi si dispone solo delle tariffe pubbliche associate a tali prestazioni (in primis i ricoveri). Di conseguenza, i termini costo, spesa e risorse sono usati (a volte in modo non del tutto appropriato secondo i criteri dell'Economia) con riferimento al criterio di valutazione singolarmente descritto.

Le peculiarità Regionali (in primis i nomenclatori tariffari), nonché il fatto che le indagini sono state condotte in anni differenti e su universi di riferimento di numerosità differente, implicano che i dati regionali non sono perfettamente omogenei e, quindi, confrontabili.

Fra i costi diretti sanitari, infine, non è stato possibile includere quella relativa all'assistenza residenziale e domiciliare integrata, in quanto i *database* regionali non permettono ancora un collegamento con le attività sociosanitarie (RSA) e quelle relative all'assistenza domiciliare integrata (ADI) in alcuni casi, mentre in altri i *database* sono "giovani" e quindi in fase di popolamento. Peraltro, nell'ottica del SSR, si suppone che la sottostima sia contenuta, in quanto larga parte dei costi per l'assistenza territoriale sono certamente sostenuti direttamente dalle famiglie²⁷. L'analisi ha, quindi, un obiettivo limitato, ovvero realizzare una prima stima dell'impatto economico a livello regionale dei malati rari e verificare l'eventuale esistenza di "regolarità" del fenomeno.

²⁵ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

²⁶ Università degli studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

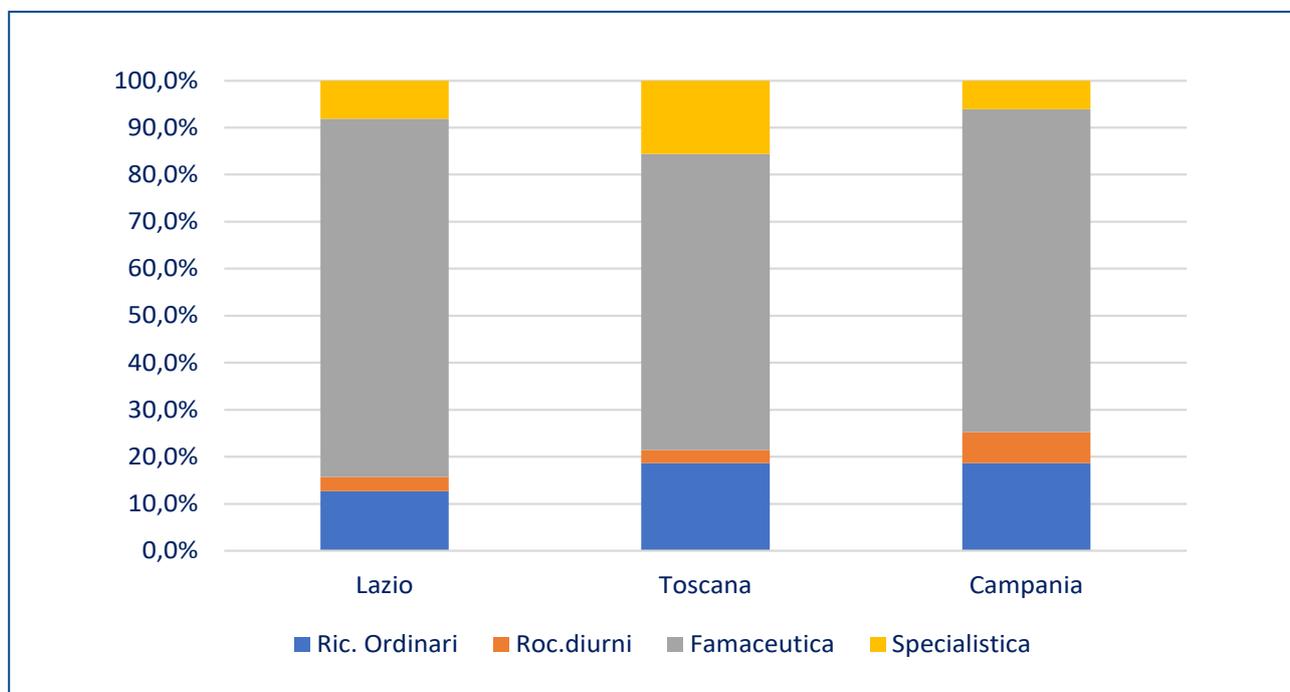
²⁷ Senza essere esaustivi citiamo *Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe (BURQOL-RD)* promosso dalla Canary Foundation of Investigation and Health; *Costo sociale e socio-sanitario e bisogno assistenziale nelle malattie rare – Studio pilota promosso dall'Istituto degli affari sociali; Diaspro Rosso* promosso da UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare Onlus.

3.2 - La spesa

Con i *caveat* sopra esplicitati, la spesa media sanitaria diretta per malato raro, intendendo quella per farmaci, esami diagnostici, esami di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e in *day hospital* (DH), risulta ammontare a € 6.247,3 nel Lazio, € 4.788,7 in Toscana e a € 5.469,2 in Campania.

Figura 3.1

Composizione della spesa per i malati rari - Lazio e Toscana 2018, Campania 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

La variabilità del costo è rilevante: il 30% fra la Toscana (che spende meno di tutte) e il Lazio (che spende di più). Le differenze dipendono principalmente da una maggiore spesa farmaceutica (incluso FILE F) che raggiunge il 58% tra la Regioni con minore e maggiore spesa pro-capite per MR; maggiore spesa che però è, almeno in parte, compensata da una minore spesa per ricoveri (ordinari e diurni) e per assistenza specialistica (rispettivamente -4,5% e -32,2%). Si potrebbe, quindi, ipotizzare che la maggiore spesa farmaceutica sia foriera di una riduzione della quota di ricoveri e delle necessità di assistenza specialistica (che, ricordiamo, include la diagnostica).

Comunque la spesa dominante è, in tutte le realtà considerate, quella per farmaci, che risulta pari al 76,2% nel Lazio, 63,0% in Toscana e 68,7% in Campania della spesa complessiva; segue la spesa per ricoveri ordinari (valorizzata con le relative tariffe DRG), pari al 12,7% nel Lazio e al 18,6% in Toscana e Campania; la spesa per i ricoveri diurni rappresenta il 3,0% nel Lazio, il 2,8% in Toscana e il 6,6% in Campania della spesa dei MR; mentre quella per l'assistenza specialistica ambulatoriale l'8,1% nel Lazio, il 15,6% in Toscana e il 6,1% in Campania (Figura 3.1).

In Campania (come anche in Puglia, l'altra Regione del Sud sinora analizzata), e così come avviene in generale nella gestione anche delle patologie non rare, la quota di spesa destinata alle prestazioni specialistiche è inferiore rispetto a quelle del Centro-Nord, mentre quella destinata ai ricoveri diurni è superiore (6,6% in Campania 2,8% in Toscana e 3,0% nel Lazio).

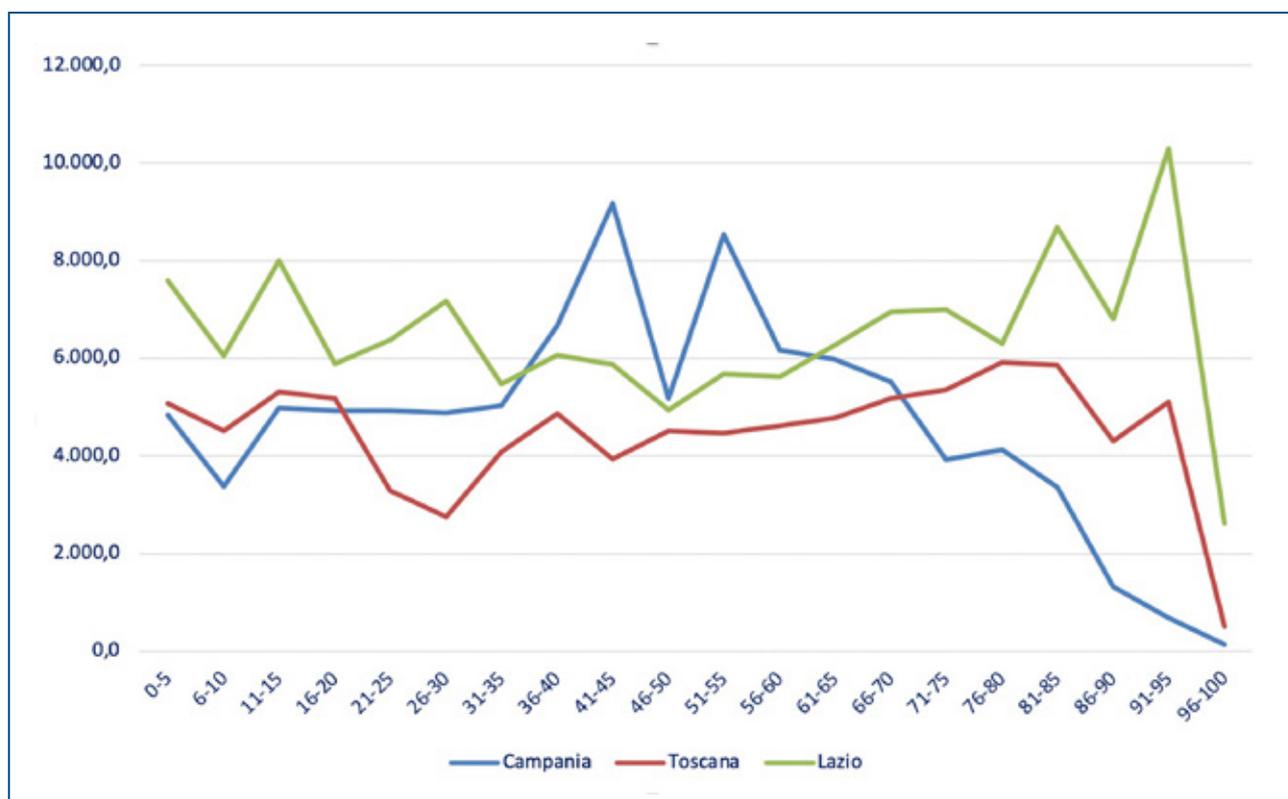
Complessivamente si stima una spesa pubblica (al netto di prestazioni residenziali e domiciliari) pari a € 240,3 mln. nel Lazio, pari all'1,7% della spesa sanitaria pubblica totale al netto della mobilità interregionale, € 124,5 mln. (2,2% della spesa) in Toscana, € 89,8 mln. (0,9%) in Campania (di cui si ricorda la sottostima argomentata nel Capitolo 1). L'impatto economico complessivo dei malati rari sul *budget* regionale risulta, quindi, limitato, anche se la spesa

media per paziente eccede la quota capitaria media di finanziamento: nel Lazio del 3,4 volte (il dato medio di finanziamento per la popolazione laziale è pari a € 1.825,1 nel 2018) in Toscana di 2,4 volte (il dato medio di finanziamento sostenuto per la popolazione toscana è pari a € 2.002,9 nel 2018), in Campania di 3,1 volte (€ 1.768,2 nel 2017 per la popolazione generale). Si ricordi che i dati riferiti alle popolazioni generali sono una media di spesa che considera cittadini consumatori e non.

Analisi per età

Nel Lazio e in Toscana, la spesa media pro-capite risulta più alta nei pazienti più giovani, in particolare quelli nei primi anni di vita (periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e quelli in età adolescenziale; un secondo picco di spesa si registra tra i 76 e gli 81 anni in Toscana e dopo gli 81 anni nel Lazio, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità. In Campania, invece, la spesa media pro-capite risulta più alta tra i 41 e i 45 anni e tra i 51-55 anni mentre risulta nettamente più bassa tra i 6 e i 10 anni (Figura 3.2).

Figura 3.2
Spesa media pro-capite malati rari per età – Lazio e Toscana 2018, Campania 2017



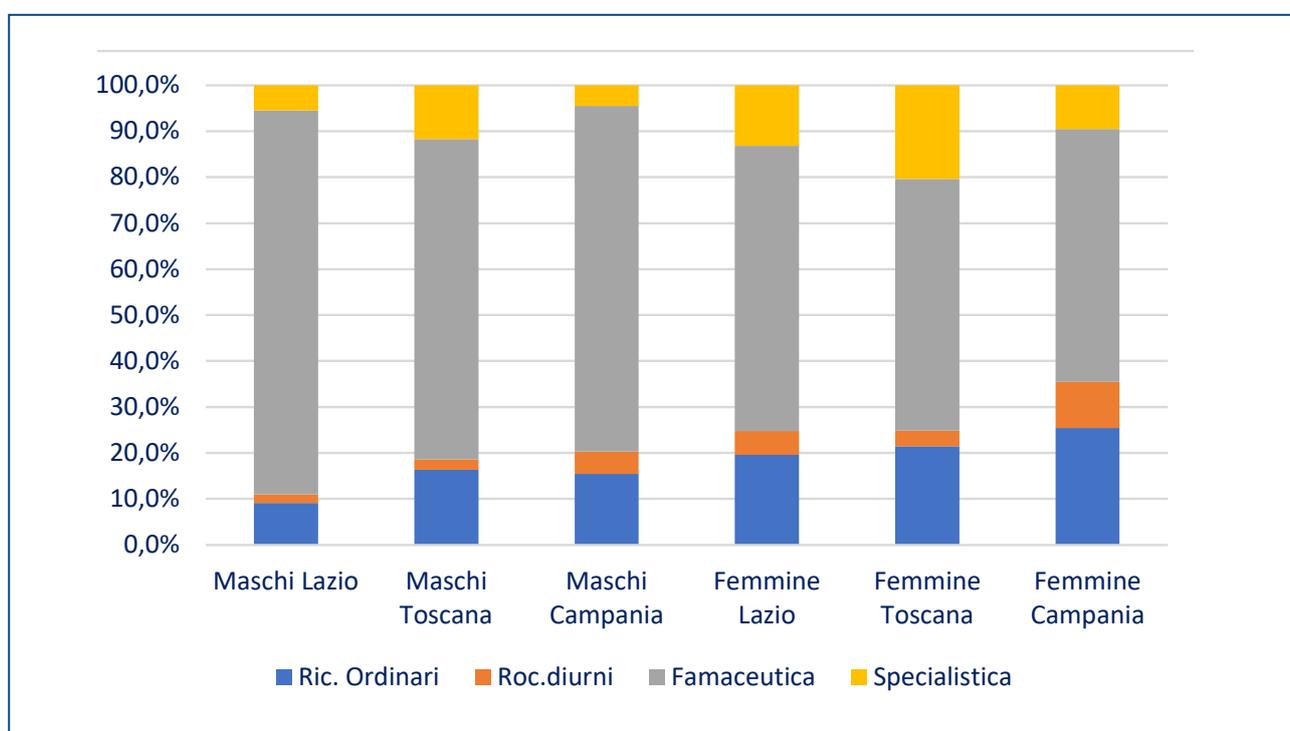
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

Analisi per genere

Si confermano le differenze di genere: i maschi assorbono il 65,8% del totale della spesa per MR nel Lazio, il 54,6% del totale spesa dei MR in Toscana e il 67,8% in Campania, pur rappresentando rispettivamente il 45,2%, il 48,3% e il 48,8% del MR regionali. La spesa pro-capite media dei maschi è 2,3 volte quella delle femmine nel Lazio, 1,5 volte in Toscana e 1,9 volte in Campania.

La differenza di genere potrebbe essere ricondotta alla maggiore disponibilità di trattamenti per malattie ad espressione fenotipica più severa nei maschi, come indirettamente si conferma dall'osservazione per cui per la differenza si concentra nella spesa farmaceutica. Quest'ultima, per i maschi (incluso il File F) assorbe l'83,6% della spesa totale nel Lazio, il 69,8% in Toscana e il 75,2% in Campania, mentre assorbe il 62,0% nel Lazio, il 54,8% in Toscana e il 55,0% in Campania nel genere femminile (**Figura 3.3**).

Figura 3.3.
Composizione della spesa media pro-capite malati rari per genere – Lazio e Toscana 2018, Campania 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio, Toscana e Campania - © OSSFOR

Analisi per ASL

Si osserva una forte variabilità della spesa media pro-capite per ASL, che varia da € 7.283 nella ASL Roma 5 a € 4.370 nella ASL di Viterbo nel Lazio, da € 5.345,8 nella ASL 1 a € 4.959,3 nella ASL 3 in Toscana e da € 4.562 nella ASL Napoli 2 Nord a € 6.873 nella ASL di Caserta in Campania; considerando le tre Regioni si osservano differenziali interni regionali che si situano nel *range* che va da 1,3 a 1,7.

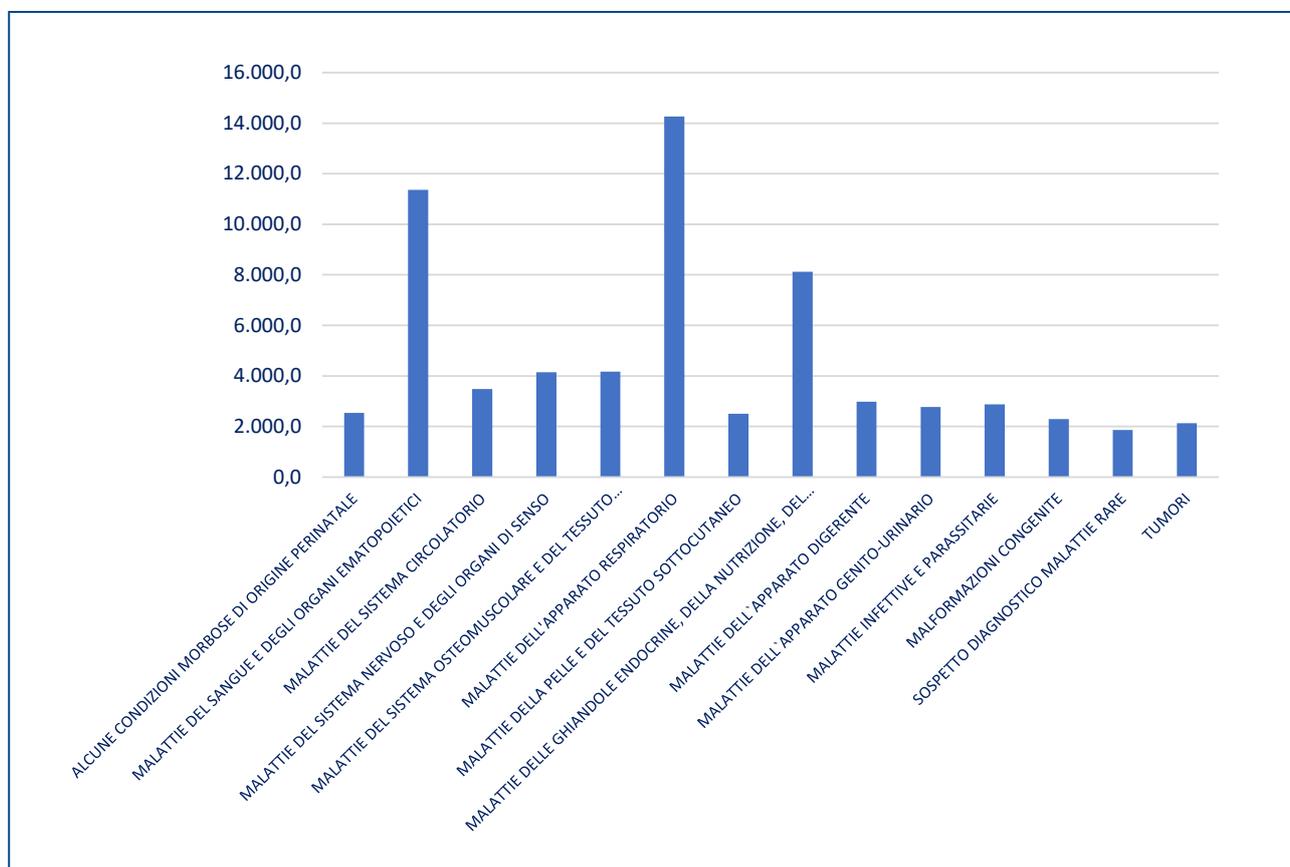
Considerando anche la forte variabilità nella concentrazione dei casi prevalenti, si conferma un impatto molto difforme sulle ASL, con una distribuzione non omogenea dei rischi di disequilibrio nei bilanci aziendali. Per inciso, la maggiore o minore spesa non risulta correlata alla prevalenza complessiva della ASL, allontanando il “sospetto” della presenza di razionamenti impliciti.

Si conferma quindi che, malgrado l’attenuarsi negli anni del fenomeno a seguito dell’accorpamento delle ASL, andrebbe valutata l’opportunità di prevedere finanziamenti ad hoc per i pazienti con MR, per limitare gli effetti della concentrazione di MR e dei relativi costi in un numero limitato di ASL, derivante tanto da ragioni epidemiologiche, quali malattie ereditarie, quanto da una maggiore attrattività di alcune ASL in termini di migliore offerta o presa in carico, nonché per la localizzazione dei Centri di riferimento.

Analisi per categoria diagnostica

Fra le diverse categorie diagnostiche si osserva, nel Lazio, un differenziale di spesa che arriva a 7,6 volte: in particolare fra la categoria diagnostica “Malattia dell’apparato respiratorio” e “Sospetto diagnostico malattia rara” (**Figura 3.4**).

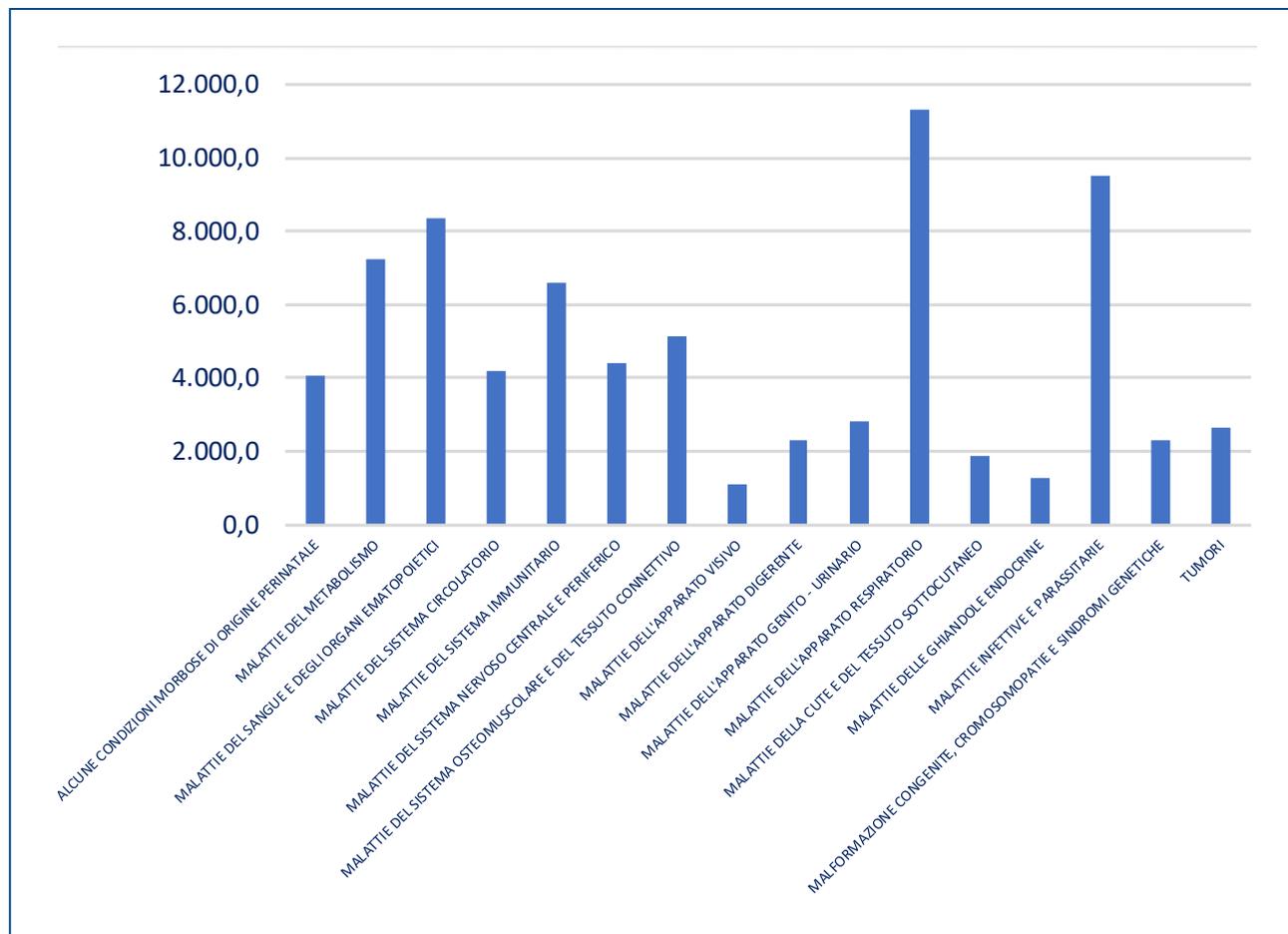
Figura 3.4
Spesa media pro-capite malati rari per categoria diagnostica – Lazio. Anno 2018



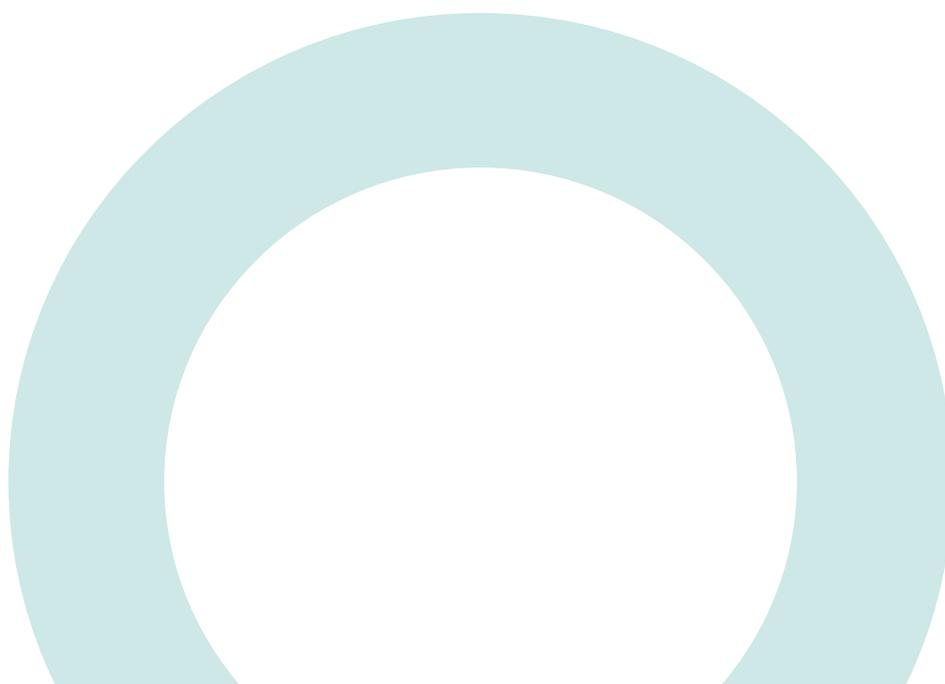
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio - © OSSFOR

Per confronto, in Toscana, si rileva un differenziale che arriva a 10,1 volte fra le “Malattie dell’apparato respiratorio” e le “Malattie dell’apparato visivo” (Figura 3.5).

Figura 3.5.
Spesa media pro-capite malati rari per categoria diagnostica – Toscana Anno 2018

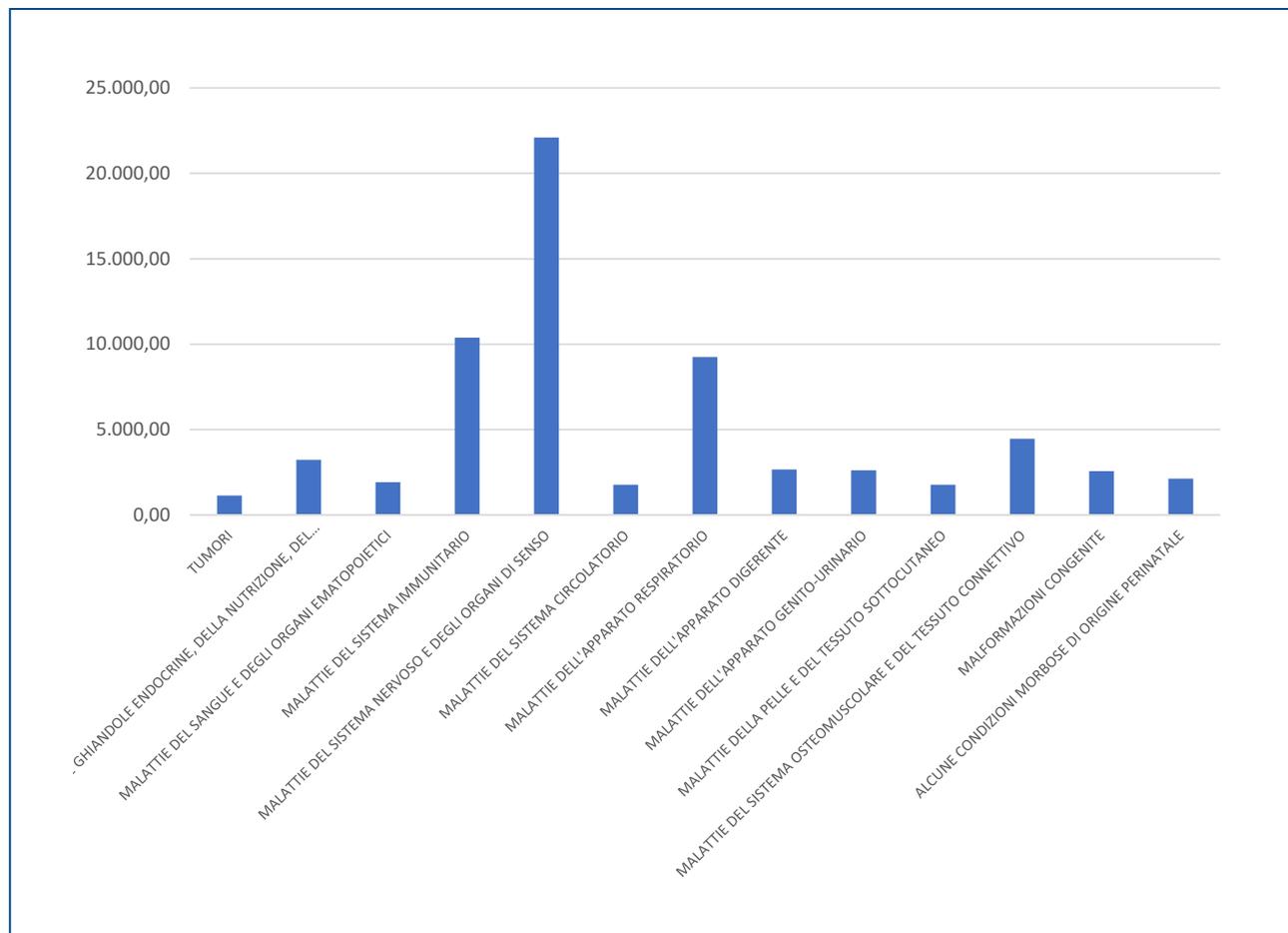


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana- © OSSFOR



In Campania il differenziale è di 19,2 fra le “Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso” e “Tumore” (Figura 3.6).

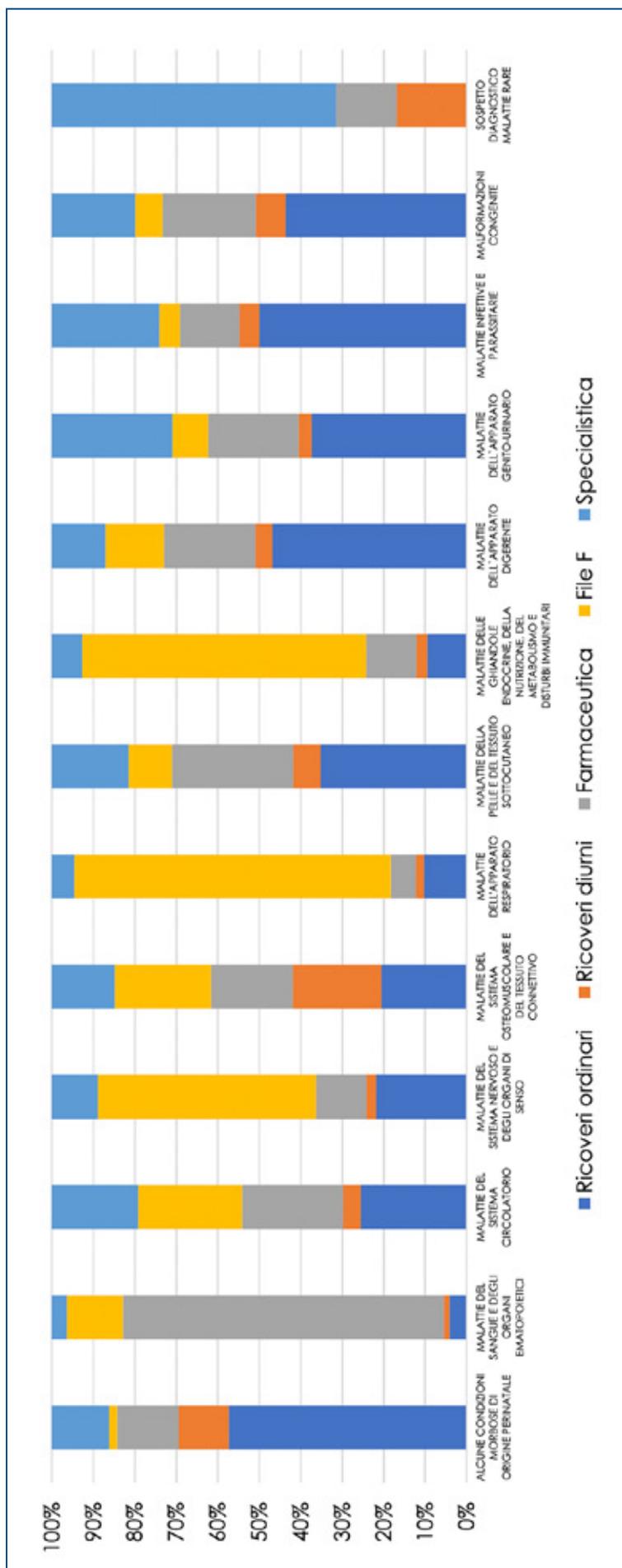
Figura 3.6
Spesa media pro-capite malati rari per categoria diagnostica – Campania. Anno 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - © OSSFOR

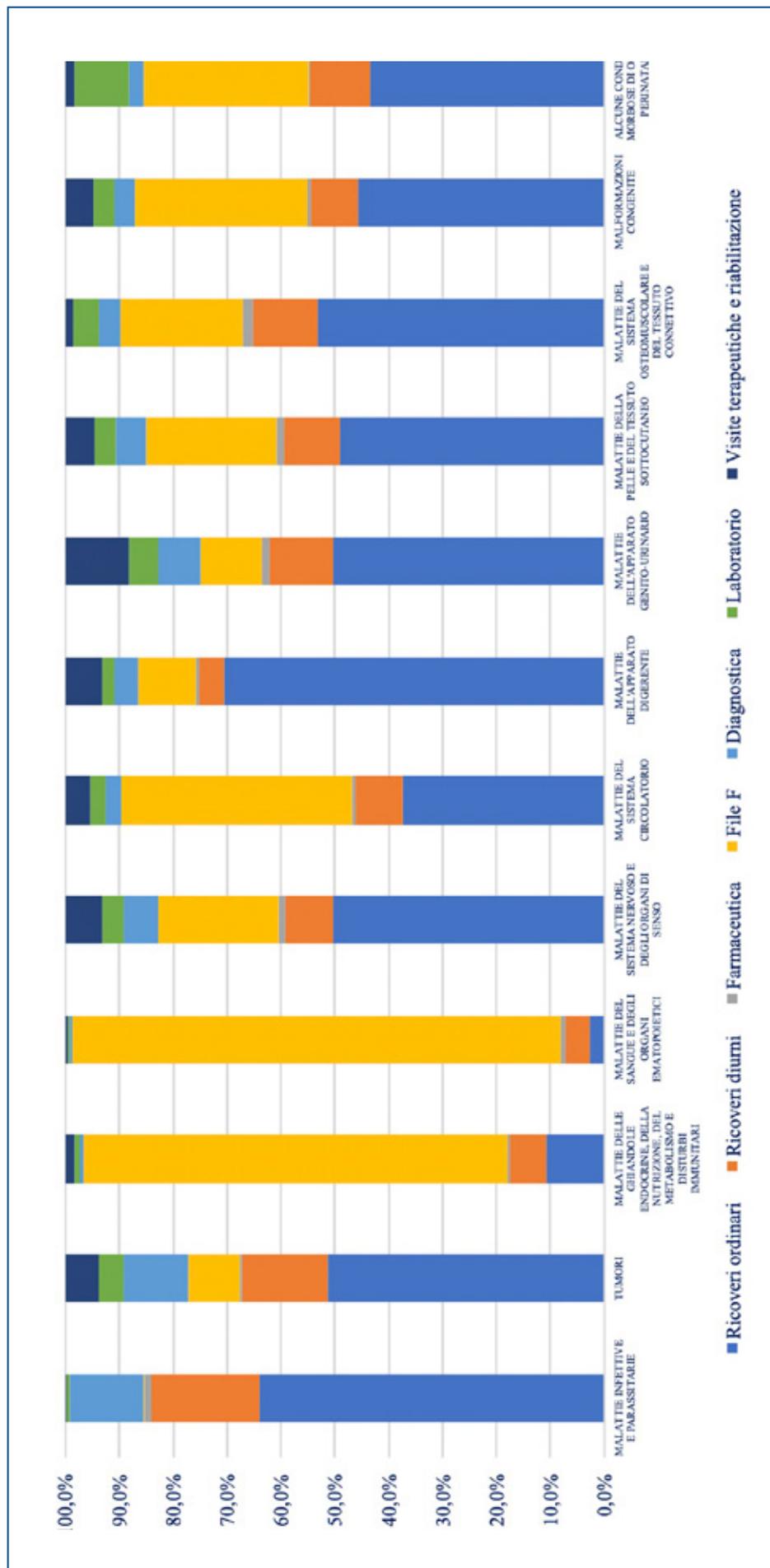
Nelle **Figura 3.7**, **Figura 3.8** e **Figura 3.9** è possibile apprezzare la composizione della spesa pro-capite per categoria diagnostica per branca.

Figura 3.7
Composizione della spesa media pro-capite malati rari per categoria diagnostica – Lazio - Anno 2018



*Non è disponibile il dato di dettaglio sulla specialistiche per branca in quanto non si dispone dei dati di mobilità passiva
 Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio - © OSSFOR

Figura 3.9
Composizione della spesa media pro-capite malati rari per categoria diagnostica – Campania - Anno 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - © OSSFOR

Analisi per classi di prevalenza

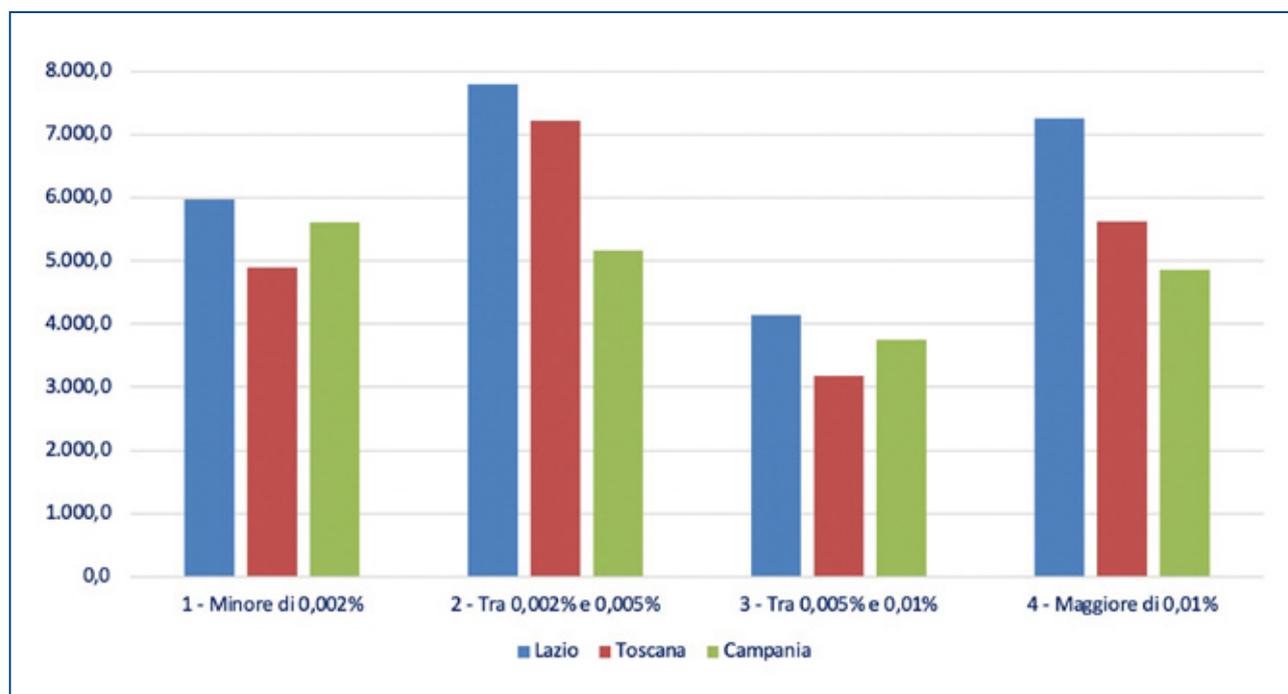
La spesa media pro-capite risulta fortemente legata alla classe di prevalenza della patologia. Nel Lazio, le condizioni ultra rare (ricordiamo quelle con una prevalenza minore dello 0,002%, ovvero meno di 600 pazienti totali in Italia) è associata una spesa pro-capite pari a € 5.975,3 minore di € 272,0 (4,4%) rispetto a quella media (sempre riferita ai MR); in Toscana nella categoria degli ultra rari la spesa media è pari a € 5.601,1 maggiore di € 812,4 rispetto alla media dei MR (ovvero del 17,0%) mentre in Campania a € 4.890,8 minore di € 587,4 (10,6%) rispetto a quella media dei MR.

Alla seconda classe di prevalenza, definita convenzionalmente come quella con una prevalenza compresa tra lo 0,002% e lo 0,005%, è associata, nel Lazio, una spesa media per paziente pari a € 7.787,5 superiore di oltre € 1.500 (24,7%) rispetto alla media dei MR, in Toscana è pari a € 5.159,5 (+€379,8 pari al 7,7% rispetto a quella media dei MR), mentre in Campania la spesa è pari a € 7.207,9 (+1.738,7 pari al + 24,1%).

Nel Lazio la spesa media per i pazienti con condizione rara compresa nelle fasce di prevalenza "0,005%-0,01%" è pari a € 4.139,3: per confronto quella della Toscana, per la stessa fascia di prevalenza, è inferiore del 10,4% mentre quella della Campania inferiore del 30,1%.

Infine la spesa per i MR inclusi nella fascia di prevalenza >0,01 è pari nel Lazio a € 7.250,1, valore maggiore di circa € 1.000 (16,1%) rispetto alla media dei MR; per confronto la spesa della Toscana, nella stessa classe di prevalenza, è minore di quasi € 2.400 pro-capite mentre quella della Campania di € 765,5 (Figura 3.10).

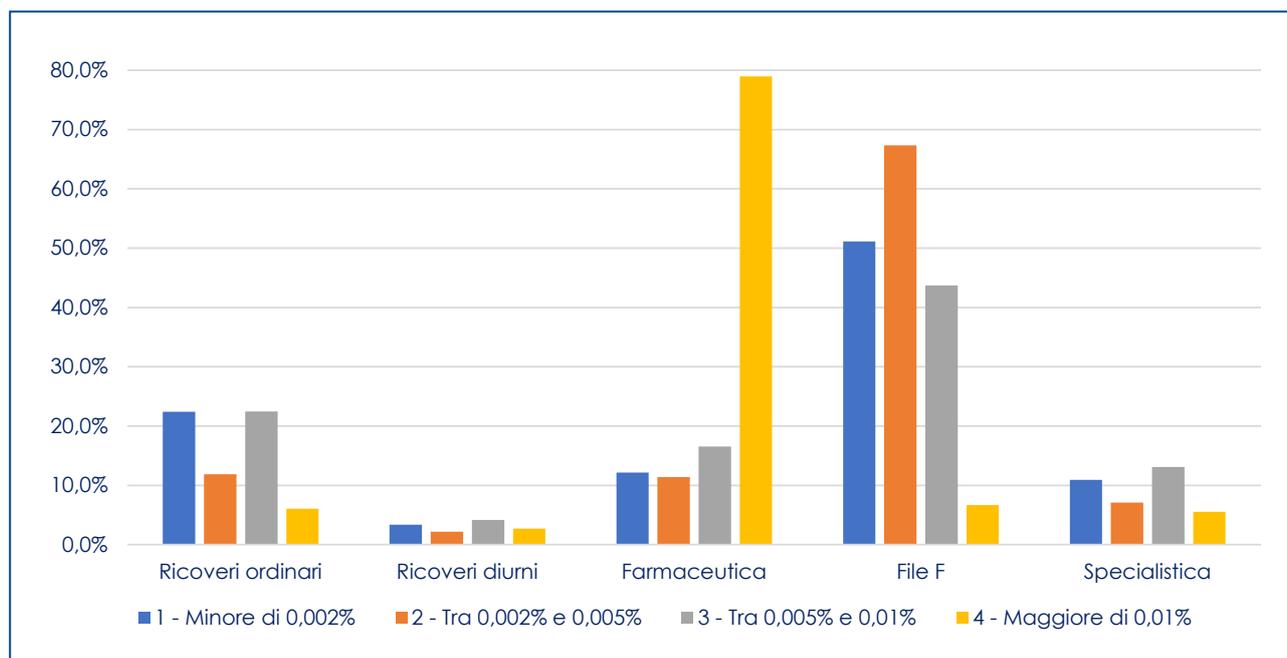
Figura 3.10
Spesa media annua pro-capite malati rari per fascia di prevalenza. Lazio e Toscana 2018, Campania 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - © OSSFOR

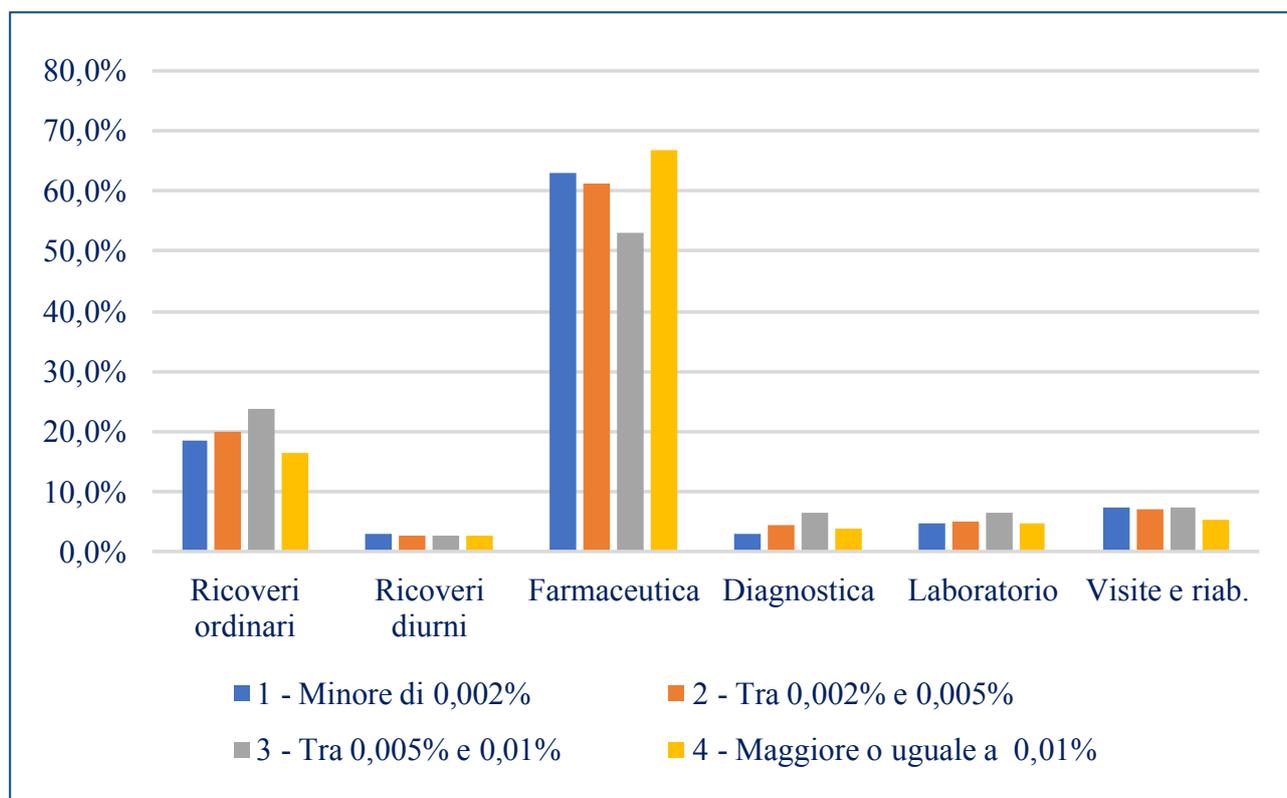
Nelle **Figure 3.11, 3.12 e 3.13** è possibile apprezzare come si compone la spesa media pro-capite per classe di prevalenza.

Figura 3.11
Composizione della spesa pro-capite malati rari per classi di prevalenza - Lazio. Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lazio - © OSSFOR

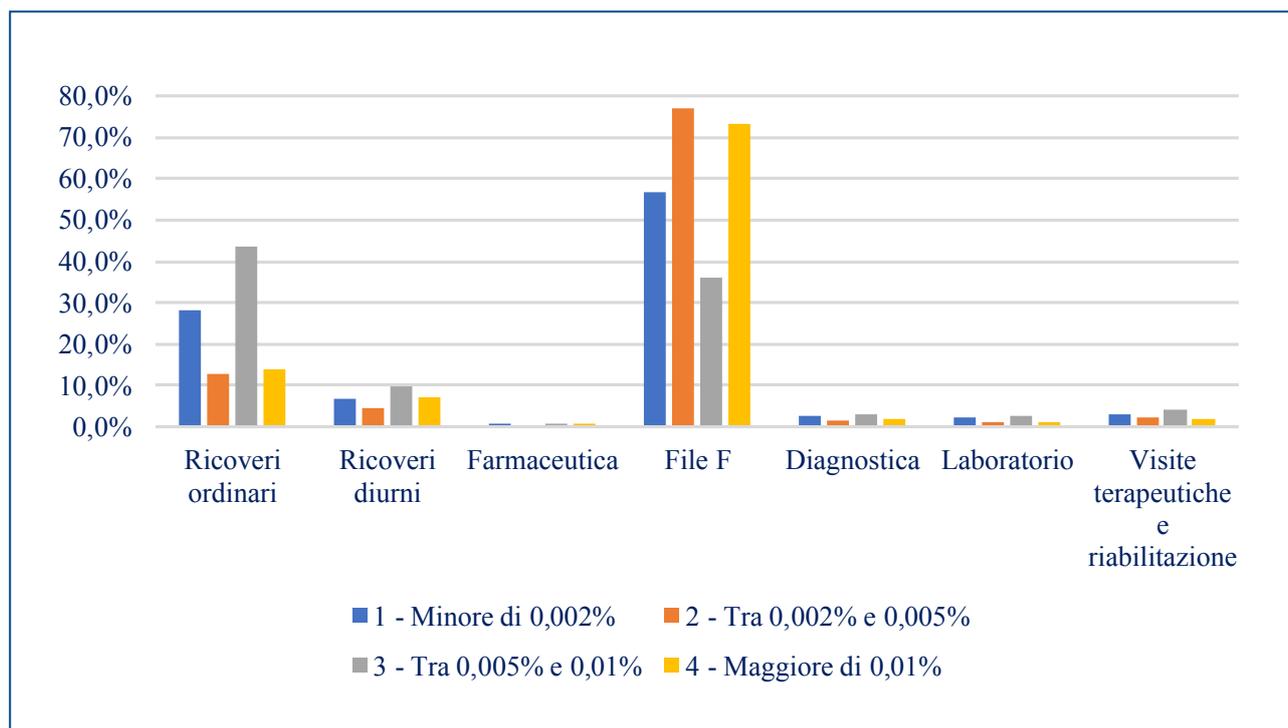
Figura 3.12
Composizione della spesa pro-capite malati rari per classi di prevalenza - Toscana. Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

Figura 3.13

Composizione della spesa pro-capite malati rari per classi di prevalenza - Campania. Anno 2017



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - © OSSFOR

Definendo, convenzionalmente, MR ad “alto costo” quelli che registrano una spesa media annua procapite maggiore di € 50.000, ovvero quei casi che maggiormente rilevano ai fini della gestione del rischio finanziario, osserviamo che sono l’1,8% dei casi con MR nelle Regione Lazio e l’1,3% dei casi con MR della Regione Toscana (rispettivamente 0,01% e 0,02% della popolazione regionale)²⁸.

²⁸ Il dato della Regione Campania non è disponibile.

3.3 - Conclusioni

La spesa pubblica media pro-capite annua sostenuta dai SSR per i malati rari, è compresa nel range € 4.788,7 - 6.247,3 (comprendendo farmaceutica, diagnostica, esami di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e DH).

Sebbene si tratti dei MR dotati di esenzione, che ovviamente sono una parte minoritaria dei casi complessivi di MR, la sottostima dell'impatto economico sui SSR dovrebbe essere limitata, in virtù del fatto che l'esenzione è (almeno in teoria) riconosciuta per le patologie che implicano un impatto economico rilevante per il cittadino.

Di contro, si ritiene ragionevolmente sottostimato l'onere per effetto della carenza di informazione su alcune voci di spesa (nello specifico ADI e riabilitazione): sebbene anche in questo caso le informazioni disponibili indicano come siano oneri largamente a carico diretto delle famiglie.

Le analisi replicate negli anni in diversi contesti regionali, rilevano alcune importanti regolarità, tra cui segnaliamo:

- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quella per l'assistenza farmaceutica e quella per i ricoveri
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco dopo i 75 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità
- le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile, malgrado la prevalenza sia minore
 - tale fenomeno è legato alla spesa farmaceutica e, quindi, presumibilmente alle maggiori opportunità terapeutiche di cui dispone attualmente il genere maschile
- la variabilità della spesa media è importante a livello di singole Aziende Sanitarie, anche se sembra attenuarsi per il crescente accorpamento delle ASL, e la conseguente maggiore suddivisione dei rischi
- sebbene con importanti divergenze regionali, ancora da approfondire, la spesa media pro-capite è fortemente correlata con la classe di prevalenza delle patologie.

In definitiva, partendo dai dati di costo delle Regioni Lazio e Toscana, la spesa complessivamente sostenuta dal SSN per i MR, sempre con riferimento a quelli a cui è stata riconosciuta almeno una esenzione per patologia, risulterebbe stimabile nel range € 2-2,5 mld. pari all'1,7-2,1% del totale della spesa nazionale, a fronte di una prevalenza dell'ordine del 0,65%-0,72%.

CAPITOLO 4A LA GOVERNANCE

La “nuova governance” del settore farmaceutico

Crippa L.²⁹; Polistena B.³⁰; Spandonaro F.³¹

La consapevolezza che sia necessaria una nuova governance del settore farmaceutico è da tempo ampiamente condivisa. Un primo passo in questa direzione è stato potenzialmente fatto con la Legge di bilancio 2019, che ha cambiato le regole di determinazione e di riparto del *payback* sulla spesa farmaceutica per acquisti diretti, quella dove cade la grandissima parte – se non addirittura tutta – la spesa relativa ai farmaci orfani.

Con la Legge di bilancio 2020, sono stati confermati i Fondi per farmaci Innovativi Oncologici e non Oncologici, passo cruciale per garantire un accesso rapido e uniforme sul territorio nazionale all'innovazione riconosciuta come tale da AIFA. Infine, con Gazzetta Ufficiale n. 185 del 24 luglio 2020 è stato pubblicato – dopo lunga gestazione – il Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 relativo ai Criteri e modalità con cui l'AIFA determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), e che aggiorna i criteri – vecchi di quasi vent'anni – a suo tempo stabiliti dalla Delibera CIPE del 1° febbraio 2001 per la negoziazione e la rimborsabilità dei farmaci. Il Decreto prevede la pubblicazione, da parte di AIFA, di Linee Guida riguardanti in particolare i contenuti della richiesta di rimborso e le procedure che devono essere seguite in alcuni casi particolari. Una prima bozza di tali Linee Guida è stata rilasciata da AIFA il 16 settembre u.s.; in tale sede, AIFA ha aperto una consultazione pubblica sul testo delle Linee Guida, che è ancora in corso al momento della stesura di questo Rapporto.

Complessivamente, la valutazione è che le norme citate, pur certamente rilevanti, ancora non riescono a configurare compiutamente una “nuova *governance*” del settore; e che sarebbe necessario un intervento “quadro” capace di dare il senso strategico della direzione verso cui ci si vuole muovere. Nell'attesa, può essere comunque utile formulare alcune osservazioni sui contenuti delle norme sinora concretizzatesi.

Desideriamo soffermarci in particolare sul Decreto 2 agosto 2019. In primis, ci sembra di poter affermare che la sua novità risieda in due “principi”.

Il primo riguarda l'ambito di applicazione, che non comprende solo i farmaci che richiedono di essere inclusi tra i medicinali rimborsati dal SSN (quindi in classe A/H), bensì tutti quei farmaci che impattano sulla spesa del SSN: ivi compresi, quindi, quelli che devono essere inseriti nell'elenco di cui alla Legge n. 648/1996, nonché alcune

²⁹ Rareg S.r.l.

³⁰ Università degli studi di Roma “Tor Vergata”; C.R.E.A. Sanità

³¹ Università degli studi di Roma “Tor Vergata”; C.R.E.A. Sanità

specifiche categorie di farmaci in classe C e Cnn acquistati dagli enti del SSN “per esigenze di salute pubblica”. La ratio del primo punto appare chiara, essendo certamente conseguenza della esigenza di controllo della spesa: non a caso si estende la regolamentazione sulla negoziazione a tutti i farmaci che comportano un onere per lo Stato.

Pur essendo del tutto condivisibile il fine, appare non del tutto ovvia la ratio di estendere norme che riguardano la negoziazione di prezzo a farmaci che nei fatti o non sono ancora stati negoziati ma ci si aspetta che lo saranno a breve (Cnn), o che lo sono già stati ma con esito negativo (C), o che – su indicazione di AIFA stessa - possano essere utilizzati in indicazioni non autorizzate o comunque non ancora rimborsate, per soddisfare esigenze/casi specifici che non hanno alternativa terapeutica e che sono ben definiti dalle norme (farmaci “in 648”).

Si potrebbe immaginare che la motivazione della specificazione sia da ricercarsi in comportamenti opportunistici (derivanti dalla potenziale convenienza delle Aziende a rimanere nel “limbo” della classe Cnn o della Legge n. 648/1996), che pure in alcuni casi si possono essere determinati. Ciò non toglie che, in via di principio, estendere, più o meno tout court, le regole di “ingaggio” generali sulla negoziazione a farmaci che accedono a modalità d’uso diverse e “speciali” ha risvolti non banali.

Prescindendo dai farmaci “in 648”, il cui impatto, per quanto potenzialmente significativo, dovrebbe per definizione rimanere circoscritto a casi specifici, di fatto la Cnn è a tempo determinato. Per quanto riguarda i farmaci in classe C, il fatto che essi non abbiano ottenuto la rimborsabilità dovrebbe essere indice di una carenza o di costo-efficacia o, peggio, di valore terapeutico aggiuntivo: e allora questa conclusione dovrebbe teoricamente escludere questi farmaci da un uso diffuso. La sensazione è che il legislatore abbia voluto “spostare” il fulcro, aumentando il potere negoziale del settore pubblico: andrebbe però valutato se esso debba derivare dalla possibilità di non rimborsare (per ragioni trasparentemente chiarite) un farmaco, o da tentativi tesi a obbligare le Aziende alla negoziazione, con il rischio che queste decidano di non commercializzare in Italia alcune molecole.

Per quel che concerne i farmaci che devono essere inseriti nell’elenco di cui alla Legge n. 648/1996 (e quindi medicinali non ancora in commercio, oppure con un’indicazione terapeutica autorizzata ma non rimborsata, oppure per cui l’indicazione terapeutica oggetto dell’inserimento non è autorizzata), il Decreto subordina l’inserimento in tale elenco alla negoziazione del prezzo, seppur con procedura semplificata e accelerata. Procedura che avrebbe dovuto essere esplicitata nelle Linee Guida: nella stesura sinora resa disponibile da AIFA non ve ne è però traccia, anzi, per l’inserimento, verrebbe richiesta una documentazione sostanzialmente identica a quella necessaria per la rimborsabilità “piena” di qualsiasi farmaco. Questo avrebbe un impatto estremamente rilevante sull’effettiva possibilità di ottenere per questi farmaci un accesso precoce, laddove invece la mancanza di un’alternativa terapeutica – peraltro riconosciuta dalla CTS - lo richiederebbe. Tutto ciò in un quadro dove, già da diversi anni, l’inclusione di farmaci orfani nella Legge n. 648/96 è estremamente limitata; da dati presentati altrove in questo rapporto, emerge come l’ultima inclusione di un farmaco orfano nell’elenco di cui alla Legge n. 648/96 risalirebbe addirittura al dicembre 2014.

Un altro elemento rilevante riguarda le modalità di svolgimento del processo, in particolare l’aver posto come onere delle Aziende che sottomettono un farmaco per la negoziazione, dimostrare l’eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale, corredandolo anche di informazioni di tipo economico e finanziario.

Questo in verità non sembra trattarsi di una vera novità: anche in precedenza i criteri sui quali AIFA doveva basare le proprie decisioni implicavano, nei fatti, l’onere o, quanto meno, l’interesse delle aziende a dimostrare nel dossier il valore del farmaco.

La principale novità sta forse nell’aver ribadito la volontà di valutare il valore terapeutico aggiuntivo e nell’aver espressamente specificato il suo valore “economico”, poiché il decreto stabilisce che – in sua assenza l’Azienda “... dovrà fornire ulteriori elementi di interesse ...” oppure fare una proposta “... che configuri un costo terapia uguale o inferiore rispetto a quello dei comparatori...”.

In sintesi, o c’è un beneficio incrementale, o per entrare l’Azienda deve proporre un vantaggio finanziario per il SSN. L’approccio è certamente condivisibile e, in qualche modo, risulta coerente con una logica di *value based pricing*; inoltre, almeno sulla carta, dovrebbe snellire le negoziazioni, essendo a priori chiaro il criterio “minimo” necessario per affrontare con probabilità di “successo” il processo stesso di negoziazione.

Il limite nel dispositivo è quello di non avere definito compiutamente cosa si intenda per valore, che rimane quindi un apprezzamento lasciato di volta in volta alla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA; inoltre, non viene trasparentemente dichiarato come tale valore si “leghi” poi al prezzo massimo riconoscibile dal SSN, aspetto questo lasciato di volta in volta al CPR (Comitato Prezzi e Rimborso) dell'AIFA.

Inoltre, il decreto prevede che il valore terapeutico aggiunto sia misurato rispetto ai “medicinali indicati quali medicinali comparatori di riferimento”: questi ultimi non includono – come potrebbe ritenersi opportuno – solo i medicinali autorizzati e rimborsati per la medesima indicazione; bensì comprende anche “i farmaci inseriti nell'elenco di cui ... alla legge 23 dicembre 1996, n. 648”; e le “strategie terapeutiche farmacologiche già consolidate”.

In aggiunta, non viene fatta alcuna menzione sul ruolo che il livello di evidenza disponibile dovrebbe avere nell'identificazione e nell'utilizzo dei comparatori all'interno del processo decisionale. La qualità delle prove è un punto chiave della valutazione, che dovrebbe essere applicato non solo al medicinale in valutazione, ma anche a tutti i comparatori.

Sul piano pratico, questo aspetto della norma rischia di penalizzare i farmaci (per primi quelli orfani) che danno risposte ad *unmet needs*, e per i quali di conseguenza spesso non c'è un “medicinale comparatore” autorizzato.

Un farmaco orfano, anche quando dispone di evidenze di efficacia limitate a causa della rarità della patologia, ha comunque affrontato un processo di sviluppo lungo e complesso, e una valutazione estesa e dettagliata da parte delle autorità regolatorie (che tra l'altro spesso porta con sé l'impegno a effettuare studi o registri post-autorizzativi di durata prolungata e grande impegno organizzativo). Non è chiaro come tutto ciò possa essere confrontato con farmaci il cui utilizzo è stato spesso dettato dalla necessità di “provare qualcosa” in assenza di alternative terapeutiche specificamente sviluppate per la patologia e che, pur con la dovuta considerazione del potenziale effetto benefico apportato ai singoli pazienti, basano la loro efficacia su osservazioni aneddotiche, studi di portata e robustezza estremamente limitata, spesso senza alcuna valutazione prospettica o comunque metodologicamente solida che supporti il profilo di efficacia e sicurezza del prodotto.

Ancora meno condivisibile, su un piano tecnico, appare poi la richiesta per cui “... nel caso non vi siano medicinali comparatori ...” bisogna “... motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca e sviluppo”.

La richiesta di fondare la valutazione sui costi di ricerca e sviluppo, oltre ad essere oltremodo discutibile, appare del tutto velleitaria, essendo nota la difficoltà di validare i costi dei processi di R&S (Ricerca e Sviluppo), e tenuto conto che non vi è processo di ricerca e sviluppo che non contempra costosissimi fallimenti. Infine, vi sono casi in cui l'azienda titolare non ha affrontato direttamente tali costi di ricerca (ad esempio in caso di acquisizioni) e può solo rintracciare i costi correlati all'acquisizione dei diritti di commercializzazione del farmaco stesso.

Si riporta in allegato 1 la tabella che sintetizza le principali differenze tra la Delibera CIPE del 1 Febbraio 2001 e il DM del 2 Agosto 2019.

Tornando indietro nel tempo, riteniamo utile anche commentare la decisione di passare ad un *payback* ripartito sulle quote di mercato delle Aziende. In questo caso la ratio della norma è stata ripetutamente dichiarata e risiede nel tentativo di “disinnescare” i contenziosi generatisi negli anni passati.

La sua efficacia da questo punto di vista (a meno di quanto argomentato oltre) potrà essere valutata solo ex post. Va ricordato, però, che il *payback* era stato impostato come deterrente alle cosiddette “pressioni commerciali”, si applicava al fatturato incrementale e pertanto si ipotizzava se ne facessero carico le Aziende che maggiormente “spingevano l'acceleratore” sulle vendite.

Per quanto basato su un eufemismo (le pressioni commerciali), il meccanismo di *payback* trovava una sua dignità di essere nell'osservazione che buona parte delle riduzioni di prezzo normativamente imposte, non esitavano in proporzionali risparmi, e questo per effetto dell'aumento delle quantità vendute, sganciato da ragionevoli motivazioni epidemiologiche. Scollegare da questo principio il *payback* lo rende quindi difficilmente difendibile su un piano logico, regredendolo a mero sconto (ex post!); e questo ci pare implichi che la sua “tollerabilità” da parte delle Aziende sia inversamente proporzionale alla sua dimensione.

In altri termini, nella forma attuale non solo non sembra avere più ragionevole significato economico, se non quello di un rigido controllo della spesa del silos farmaceutico; in più suggerisce che la “probabilità di contenzioso” non sarà annullata, essendo piuttosto legata alla dimensione del *payback*. Tra l'altro, con l'occasione è stato deciso di eliminare l'esenzione dal *payback* per una parte dei farmaci che fino ad allora avevano beneficiato dei vantaggi offerti ai farmaci orfani, perché ritenuti da AIFA meritevoli di tale protezione in quanto soddisfacevano ancora i criteri di “orfanità”.

Una informativa AIFA (“su farmaci orfani e relativi effetti della legge di bilancio 2019”) ha cercato di sostenere che non ci fosse documento rilevante per i farmaci orfani. Peraltro, la lista dei farmaci esclusi, pubblicata nella informativa citata, dimostra chiaramente come un certo numero di essi siano l'unico prodotto commercializzato dall'Azienda titolare e in alcuni altri casi rappresenti oltre il 50% del fatturato, confermando che si tratta con molta probabilità davvero di “farmaci economicamente orfani”, e quindi meritori di incentivazione.

Piuttosto, si veda nel III Rapporto OSSFOR come oltre l'82,1% dei farmaci della originaria lista AIFA fatturi meno di 30 mln., confermando nei fatti la sua natura “orfana”. Le eccezioni sono limitatissime. Sembra lampante che sarebbe, quindi, stato preferibile definire incentivi e disincentivi su una base razionale e non sull'appartenenza formale ad una o l'altra “lista” di farmaci orfani.

Un ulteriore elemento critico emerso dal “nuovo *payback*” riguarda i farmaci orfani che vengono considerati anche innovativi. La norma infatti prevede che, in presenza di entrambe le classificazioni, prevale quella di farmaco innovativo; la qual cosa è comprensibile in quanto permette di utilizzare al massimo i Fondi dedicati. La norma però prevede che, in caso di sfondamento dei Fondi, siano gli stessi farmaci innovativi a dover ripianare tale eccedenza. Questo porta i farmaci orfani innovativi ad essere meno tutelati dei farmaci orfani tout court, e ad essere esposti a un rischio di *payback* che non ha alcuna logica date le caratteristiche di questi farmaci.

Da ultimo, va riservata una nota all'auspicato e atteso rinnovo dei Fondi per i farmaci innovativi. Sebbene rappresentino un polmone finanziario non rinunciabile per l'accesso dei farmaci innovativi, i due Fondi hanno dimostrato vari limiti; il più eclatante è che di fatto non sono dimensionabili sugli effettivi bisogni, tanto che quello sui farmaci non oncologici risulta capiente ma quello sugli oncologici ci si attende non lo sarà più. Il dimensionamento dei Fondi richiederebbe una continua rivalutazione, almeno annuale, in funzione delle previsioni sulle molecole che escono dal Fondo e di quelle che invece vi accedono.

D'altra parte, una continua rivalutazione creerebbe non poche difficoltà di programmazione alle Regioni. Considerando poi che, nei fatti, i Fondi configurano un (doppio) silos all'interno del silos generale della farmaceutica, sarebbe auspicabile almeno una loro riunione o la definizione di regole di osmosi.

**Allegato 1 - Criteri e modalità di determinazione dei prezzi dei farmaci rimborsati dal SSN mediante negoziazione
Delibera CIPE 1 febbraio 2001 vs DM 2 agosto 2019**

	Delibera CIPE 1 febbraio 2001	Decreto Ministero della Salute 2 agosto 2019 (G.U. 185, 24 luglio 2020)
Ambito di applicazione	<ul style="list-style-type: none"> Contrattazione del prezzo di medicinali idonei all'inclusione degli elenchi dei medicinali rimborsati dal SSN, autorizzati all'immissione in commercio secondo le procedure centralizzata e di mutuo riconoscimento. 	<ul style="list-style-type: none"> Fase di negoziazione della rimborsabilità e prezzo, tra AIFA e aziende farmaceutiche, dei medicinali idonei a essere inseriti nella lista dei medicinali rimborsati dal SSN, autorizzati all'immissione in commercio secondo le procedure: centralizzata, di mutuo riconoscimento, decentrata e nazionale.
		<ul style="list-style-type: none"> Si applica anche per l'inserimento dei medicinali nell'elenco 648/96 e ad alcune categorie specifiche di medicinali in classe C e Cnn acquistati dagli enti del SSN. L'inserimento nell'elenco 648 di medicinali non ancora in commercio o la cui indicazione terapeutica non è ancora autorizzata è subordinato alla negoziazione di prezzo con procedura semplificata ed accelerata.
Modalità e documenti per la richiesta di contrattazione	La documentazione fornita dall'azienda deve presentare:	(Definita da Determinazione del DG di AIFA entro 30 giorni dal Decreto) L'azienda deve fornire:
	Rapporto costo-efficacia favorevole nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> Non esiste alcuna terapia efficace In presenza di medicinali già disponibili, ma che forniscono una risposta inadeguata Rischio/beneficio favorevole rispetto a medicinali presenti nel Prontuario per la stessa indicazione terapeutica Ovvero altri elementi di interesse per il SSN se: <ul style="list-style-type: none"> Il medicinale non presenti una superiorità clinica rispetto a prodotti già disponibili Sia ugualmente efficace e sicuro rispetto ad altri prodotti 	Documentazione scientifica che attesti il valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale, con schemi posologici e durata dei trattamenti per consentire la valutazione comparativa dei costi.
	Altri informazioni relative a: <ul style="list-style-type: none"> Commercializzazione in altri Paesi (prezzi, consumi, condizioni di rimborsabilità, ecc.) 	Elementi informativi autocertificati circa commercializzazione, consumo, rimborsabilità in altri Paesi (prezzo, rimborsabilità, ogni ulteriore accordo negoziale).
	<ul style="list-style-type: none"> Classe terapeutica e quote di mercato nei successivi 24 mesi (Ndr: 36 mesi in allegato 1 – schema Dossier P&R) 	Quote di mercato nei successivi 36 mesi
	<ul style="list-style-type: none"> Variazioni di spesa prevedibili del SSN nelle distinte componenti 	<ul style="list-style-type: none"> Previsioni e variazioni di spesa per il SSN derivante dai prezzi proposti, nelle distinte componenti
	<ul style="list-style-type: none"> Ogni altra informazione che possa risultare utile alle parti 	<ul style="list-style-type: none"> Valutazione economica (sarà indicata nella Determinazione) Autocertificazione che attesti capacità produttiva e di gestione imprevisti per l'adeguata fornitura del medicinale al SSN Quantificazione autocertificata di eventuali contributi e incentivi di natura pubblica finalizzati a programmi di ricerca e sviluppo del farmaco Quantificazione impatto economico derivante dall'eventuale inclusione negli EAP (648/1996, 326/2003) Impatto economico-finanziario e consumi derivati dalla commercializzazione Ogni altra informazione che possa risultare utile ai fini della negoziazione (incluso lo stato brevettuale) Se non è dimostrato, attraverso evidenze di comprovata qualità, alcun vantaggio terapeutico aggiuntivo rispetto a prodotti già disponibili (ovvero efficacia e sicurezza pari a prodotti già disponibili), l'azienda dovrà fornire elementi di interesse in termini di vantaggio economico per il SSN quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale.

	Delibera CIPE 1 febbraio 2001	Decreto Ministero della Salute 2 agosto 2019 (G.U. 185, 24 luglio 2020)
Iter procedurale e ruolo dell'amministrazione	<ul style="list-style-type: none"> L'azienda presenta apposita domanda, corredata dal dossier 	<ul style="list-style-type: none"> La procedura può essere avviata sia dall'azienda che dall'AIFA (in caso di significativo impatto in termini di spesa del SSN o di inapproprietezza prescrittiva, se non è mai stato oggetto di contrattazione o in caso di procedura conclusa senza accordo o con collocazione in fascia C)
	<ul style="list-style-type: none"> La procedura si conclude di norma nei successivi 90 giorni (Ndr: indicata a 180 giorni nel Decreto Balduzzi) 	<ul style="list-style-type: none"> La procedura si conclude nei successivi 180 giorni
	<ul style="list-style-type: none"> Può essere interrotta una sola volta per richiesta di ulteriori elementi istruttori. 	<ul style="list-style-type: none"> Può essere interrotta una sola volta da parte di AIFA volta per richiesta di ulteriori elementi istruttori.
	<ul style="list-style-type: none"> Può essere sospesa su richiesta dell'azienda 	<ul style="list-style-type: none"> Può essere sospesa una sola volta da parte dell'azienda al fine di fornire elementi utili alla negoziazione. La sospensione ha una durata massima di 90 giorni, terminato tale periodo senza alcun esito la procedura termina con la collocazione del farmaco in fascia C
	<ul style="list-style-type: none"> L'azienda è informata dell'avvio della procedura, dei tempi e modi del contraddittorio nonché delle condizioni sulla rimborsabilità e dispensazione del prodotto 	<ul style="list-style-type: none"> L'azienda viene informata dell'avvio del procedimento
	<ul style="list-style-type: none"> In caso di efficacia superiore, in fase di contrattazione l'amministrazione dovrà tener conto dei fondi della spesa farmaceutica In caso di efficacia equivalente ad altri prodotti, l'amministrazione dovrà tener conto del trend storico della classe terapeutica integrato con le previsioni epidemiologiche 	
	<ul style="list-style-type: none"> In assenza di alternativa terapeutica l'Osservatorio Nazionale informerà la CUF dell'andamento della spesa, per predisporre misure di compensazione della nuova spesa nell'ambito del FSN 	<ul style="list-style-type: none"> In assenza di comparatori l'azienda deve presentare valutazioni economiche e documentare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca, sviluppo e produzione del medicinale
	<ul style="list-style-type: none"> L'amministrazione ai fini del contenimento della spesa può proporre riduzione dei prezzi del listino dell'azienda farmaceutica a rimborso e che non sia stato oggetto di contrattazione 	
	<ul style="list-style-type: none"> In presenza di un prezzo medio europeo l'amministrazione può tendenzialmente tenerne conto Per la definizione del prezzo le aziende e l'amministrazione dovranno tenere in considerazione le valutazioni economiche del prodotto e del contesto industriale (investimenti ricerca, sviluppo e esportazioni) di mercato e di concorrenza 	

	Delibera CIPE 1 febbraio 2001	Decreto Ministero della Salute 2 agosto 2019 (G.U. 185, 24 luglio 2020)
Iter procedurale e ruolo dell'amministrazione	<p>Nel caso in cui il farmaco dimostri una superiore efficacia rispetto a prodotti che si collocano nella medesima area terapeutica l'amministrazione, in fase di contrattazione del prezzo, dovrà tenere conto, sulla base dei presumibili dati di consumo, anche della spesa per l'assistenza farmaceutica riconosciuta in fase di riparto dei fondi destinati al finanziamento del SSN.</p> <p>Per i prodotti di efficacia equivalente a quella dei prodotti già presenti sul mercato, la previsione di spesa per il SSN derivanti dai prezzi contrattati ponderati con i presumibili dati di consumo dovrà essere compatibile, tenuto conto dell'effetto di sostituzione sul mercato, con il trend storico della classe terapeutica di appartenenza integrato dagli effetti di stime e/o previsioni epidemiologiche.</p>	<p>Valutazione CTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • La CTS si esprime sul valore clinico del farmaco e sul valore terapeutico aggiunto rispetto a medicinali comparatori di riferimento, inclusi quelli inseriti negli elenchi 648 e/o strategie terapeutiche farmacologiche già consolidate. • La valutazione è condotta sulla base dell'istruttoria predisposta dall'AIFA tenendo conto delle valutazioni prodotte in sede europea, nonché sulla base di uno "scoping meeting", quando opportuno, tra i competenti uffici dell'AIFA e azienda, su richiesta delle parti, solo successivamente alla sottomissione del dossier. • Ove ricorrano condizioni di necessità (maggiore appropriatezza d'uso ovvero specifici ambiti di utilizzo), la CTS può introdurre limitazioni per la rimborsabilità. In caso di modifica significativa della popolazione trattabile attesa, l'azienda trasmette l'aggiornamento della documentazione sulla base delle limitazioni introdotte • All'esito della valutazione, la CTS trasmette la documentazione al CPR, che avvia l'iter per la negoziazione del prezzo con l'azienda <p>Negoziazione CPR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il CPR esamina le proposte avanzate tenendo conto delle valutazioni espresse dalla CTS, con particolare riferimento al giudizio sul valore aggiunto, posizionamento in terapia, costi terapia confrontati con le terapie farmacologiche già disponibili (tenuto conto anche dei prezzi applicati al SSN, e al numero di trattamenti attesi) • La procedura negoziale si intende conclusa negativamente, previa informativa all'azienda, se all'esito della valutazione del CTS non emerga una superiorità clinica rispetto ai comparatori identificati dalla CTS e l'azienda non riformula una nuova proposta con costo terapia uguale o inferiore rispetto ai comparatori • L'AIFA in fase di negoziazione del prezzo tiene conto, sulla base dei presumibili dati di consumo, anche dei vincoli finanziari della spesa farmaceutica.
		<ul style="list-style-type: none"> • La contrattazione per l'inclusione dei medicinali nelle liste 648 e per alcune categorie di farmaci in classe C e Cnn acquistati dal SSN si attiva previo parere favorevole della CTS, sulla base di un dossier semplificato presentato dall'azienda titolare. <p>Per i medicinali già inclusi nella lista 648 il prezzo massimo di cessione al SSN è quello già applicato e non può comunque superare il prezzo massimo di cessione al SSN per altre indicazioni terapeutiche già rimborsate</p>
Accordo negoziale	La procedura si conclude con un accordo tra le parti con la fissazione di un prezzo che tenga conto anche di:	La procedura si conclude con un accordo tra le parti con la fissazione di un prezzo che tenga conto anche di:
	<ul style="list-style-type: none"> • Volumi di vendita 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumi di vendita
	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilità del prodotto per il SSN 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilità del prodotto per il SSN
	<ul style="list-style-type: none"> • Sconti per ospedali e strutture pubbliche 	<ul style="list-style-type: none"> • Sconti per ospedali e strutture pubbliche
	<ul style="list-style-type: none"> • Volumi e prezzi di altri medicinali della stessa impresa 	<ul style="list-style-type: none"> • Contributi di natura pubblica ai programmi di sviluppo e ricerca del farmaco
	Il prezzo contrattato rappresenta per gli ospedali e le ASL il prezzo massimo di cessione al SSN: Su tale prezzo essi devono, in applicazione di proprie procedure, contrattare gli sconti commerciali. Relativamente al segmento di mercato che transita attraverso il canale della distribuzione intermedia e finale, al prezzo ex-fabbrica contrattato vanno aggiunte, per la definizione del prezzo al pubblico, l'IVA e le quote di spettanza per la distribuzione.	Il prezzo contrattato rappresenta per gli enti del SSN il prezzo massimo di acquisto al SSN. Per quanto attiene al segmento di mercato che transita attraverso il canale della distribuzione intermedia e finale, al prezzo ex-fabbrica contrattato vanno aggiunte, per la definizione del prezzo al pubblico, l'IVA e le quote di spettanza per la distribuzione.

	Delibera CIPE 1 febbraio 2001	Decreto Ministero della Salute 2 agosto 2019 (G.U. 185, 24 luglio 2020)
Accordo negoziale	In sede di definizione dell'accordo è previsto:	In sede di definizione dell'accordo è previsto:
	<ul style="list-style-type: none"> • Obbligo di monitorare annualmente vendite e fatturato e segnalare difformità 	Obbligo di comunicare ad AIFA annualmente vendite, fatturato, costi di marketing e lo status brevettuale in Italia e segnalare difformità
	<ul style="list-style-type: none"> • Definizione di una relazione funzionale tra prezzi e volumi di vendita 	
		<ul style="list-style-type: none"> • Possibilità di procedere ad un aumento di prezzo in casi eccezionali (es. difficoltà a reperire materie prime), esclusivamente per farmaci a basso costo e in presenza di documentate evidenze oggettive
	Possibilità di riapertura del processo di negoziazione in presenza di scostamento dall'accordo preso. In tal caso il processo si potrà concludere con: <ul style="list-style-type: none"> • Ridefinizione prezzo e elementi negoziali • Compensazione eccedenza • Esclusione rimborsabilità 	L'AIFA regolerà in presenza di scostamento dall'accordo preso il riavvio della procedura negoziale in corso. In tal caso il processo si potrà concludere con: <ul style="list-style-type: none"> • Ridefinizione prezzo e elementi negoziali • Compensazione eccedenza • Esclusione rimborsabilità
		L'AIFA può, ai fini della razionalizzazione e dello snellimento delle procedure negoziali, disciplinare meccanismi di automatismo a favore di medicinali generici e biosimilari. L'AIFA può indicare le condizioni per procedere al rinnovo automatico alla scadenza del contratto prevedendo i casi in cui poter riconoscere sconti progressivi. Possono essere concordati modelli negoziali innovativi, in aggiunta a schemi convenzionali quali, ad es., prezzo-volume, tetti di fatturato e payback, ecc.
Mancato accordo sul prezzo	Comporta la classificazione del medicinale in fascia C	Comporta la classificazione del medicinale in fascia C
	La CUF attraverso il Bollettino del Ministero della Sanità o con altre idonee modalità, comunica ad ASL, associazioni di categoria, ospedali pubblici, le motivazioni del mancato accordo includendo eventuali dichiarazioni formali da parte dell'azienda interessata.	L'AIFA attraverso determinazione di mancata rimborsabilità, o con altre idonee modalità, riporta le motivazioni della decisione assunta. Le Regioni e gli enti SSN, nell'attivare procedure di acquisto, tengono conto delle informazioni fornite da AIFA.
Durata del contratto e rinnovo	24 mesi salve clausole contrattuali	24 mesi salve clausole contrattuali
	In presenza di modifiche delle indicazioni terapeutiche e/o della posologia, tali da far prevedere una variazione del livello di utilizzazione del farmaco, ciascuna delle parti può riaprire la procedura anche prima della scadenza	In presenza di modifiche delle indicazioni terapeutiche e/o della posologia, tali da far prevedere una variazione del livello di utilizzazione del farmaco, ciascuna delle parti può riavviare la procedura negoziale anche prima della scadenza
	Il contratto si rinnova per altri 24 mesi alle medesime condizioni se non viene fatta pervenire una proposta di modifica almeno 90 giorni prima della scadenza	Il contratto si intende rinnovato per altri 24 mesi, alle condizioni previste per il rinnovo automatico già negoziate in sede di definizione del contratto , se non viene fatta pervenire proposta di modifica almeno 60 giorni prima della scadenza, e fino alla conclusione del procedimento resta operativo l'accordo precedente.
		L'AIFA può, prima della scadenza dell'accordo negoziale, riavviare una nuova procedura con l'azienda farmaceutica in presenza di cambiamenti di mercato che comportano un rapporto costo-terapia sfavorevole. L'AIFA può riavviare la procedura negoziale nel caso di nuove evidenze su efficacia e sicurezza.

CAPITOLO 4B

LA GOVERNANCE

La normativa sui farmaci orfani

Venturi R.³²

4b.1 - Premessa

Una patologia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi che si presentano su una determinata popolazione sia pari a 5 su 10.000 persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization*, WHO) ha indentificato dalle 6.000 alle 7.000 patologie rare, che affliggono un numero compreso tra i 27 e i 36 milioni di cittadini in Europa e circa 350 milioni di individui nel mondo³³.

In Europa, i primi interventi riguardanti i farmaci orfani risalgono agli anni 1999/2000. Con la Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999, del Parlamento Europeo e del Consiglio, l'Unione Europea (UE) ha adottato un primo programma di azione comunitaria 1999 - 2003 sulle Malattie rare (MR). Con il successivo Regolamento (CE) n. 141/2000, il Parlamento e il Consiglio, hanno provveduto a fornire una definizione di farmaco orfano valida sul tutto il territorio Europeo.

4b.2 - Interventi normativi europei

Nel 2000, l'UE ha emesso il Regolamento (CE) n. 141/2000, con il quale ha determinato i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano (*Orphan Drug Designation*, ODD). In particolare, il Regolamento, stabilisce che affinché un farmaco possa essere definito orfano, lo *sponsor* sarà tenuto a dimostrare:

- la prevalenza di un'affezione nella Comunità o la potenziale redditività dell'investimento
- che non esistano validi metodi di profilassi, oppure che se esistono, il medicinale avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dalla malattia.

Con il medesimo Regolamento, viene poi istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA), un Comitato per i Medicinali Orfani (*Committee for Orphan Medicinal Products* – COMP) con il compito

³² *Avvocato e ricercatore OSSFOR*

³³ *Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – World Health Organization, WHO) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.*

di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, assistere e consigliare la Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica in materia di medicinali orfani per l'UE³⁴. Al fine di incoraggiare la promozione e lo sviluppo, la ricerca e la commercializzazione di specialità medicinali orfane, l'UE attribuisce alle aziende produttrici (sponsor) una serie di incentivi. Nella specie:

- all'art. 6, la possibilità per le aziende produttrici che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di richiedere un parere preliminare all'Agenzia in merito ai diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale;
- all'art. 8, la concessione, al titolare di AIC di un medicinale orfano, di un'esclusiva di mercato pari a 10 anni³⁵, nel corso dei quali la Comunità e gli Stati membri si impegnano a non rilasciare ulteriori autorizzazioni per le medesime indicazioni a medicinali analoghi;
- all'art. 9, l'opportunità per i farmaci qualificati come orfani di beneficiare degli incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati Membri al fine di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi.

Sempre nel 2000, la Commissione ha adottato il Regolamento (CE) n. 847/2000, con il quale ha stabilito le norme di attuazione e di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale «simile» e di medicinale « clinicamente superiore ». In particolare, tale Regolamento, specifica cosa debba intendersi per criteri di prevalenza di un'affezione, di potenziale redditività dell'investimento, indica, inoltre, la documentazione necessaria per comprovare il possesso dei requisiti previsti per l'assegnazione della qualifica stessa.

Ai fini di una corretta interpretazione dei requisiti richiesti per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano, la Commissione Europea ha provveduto ad emanare la Comunicazione C 178 del 29.07.2003 attraverso la quale ha fornito e chiarito alcuni dei punti riportati nel Reg. (CE) n.141/2000.

In particolare, la Comunicazione, si pone quale guida per le aziende produttrici e per le autorità regolatorie coinvolte nel procedimento di assegnazione della qualifica e pone l'onere, a carico della Commissione, di elaborare linee guida periodiche con l'obiettivo di facilitare l'applicazione del suindicato regolamento. Tale atto è stato successivamente sostituito da una ulteriore Comunicazione della Commissione, 2016/C 424/03 del 18.11.2016, sull'applicazione degli articoli 3,5 e 7 del Reg. (CE) n. 141/2000.

Per quanto concerne l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) con il Regolamento (CE) n. 726/2004, il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno stabilito che alcune tipologie di farmaci, tra cui i farmaci orfani, debbano obbligatoriamente essere sottoposti ad una procedura definita "centralizzata".

Tale procedura è condotta da EMA, attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP).

Il Comitato, in seguito a valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente, esprime la propria opinione che viene successivamente trasmessa alla Commissione Europea. A sua volta, la Commissione, assume una decisione vincolante per tutti gli Stati membri.

Nello stesso Regolamento, le Istituzioni Europee hanno previsto, al fine di incentivare la produzione di medicinali orfani e per alcune categorie di medicinali che rispondono a necessità mediche insoddisfatte, la possibilità di concedere delle

³⁴ Art. 4 Reg. (CE) n. 141/2000.

³⁵ il periodo di esclusiva può anche essere ridotto a 6 anni se "alla scadenza del quinto anno risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'art. 3 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato", Art. 8, comma 2, Reg. (CE) n. 141/2000. Con il Regolamento (CE) n. 1901/2006 concernente i medicinali per uso pediatrico, è stata estesa l'esclusività di mercato per i farmaci orfani da dieci a dodici anni se al momento della presentazione di domanda di immissione in commercio vengono presentati tutti gli studi effettuati in ottemperanza ad un piano d'indagine pediatrica concordato, Art. 37 Reg. (CE) n. 1901/2006.

autorizzazioni all'immissione in commercio basate su dati più limitati rispetto a quelli normalmente richiesti. A tal proposito, si fa riferimento: all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata e all'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, disciplinata dal Regolamento (CE) n. 507/2006, consente la rapida approvazione di un farmaco sulla base di dati clinici meno completi rispetto a quelli generalmente richiesti. Tale forma di autorizzazione, può essere richiesta per un medicinale destinato a un bisogno medico non soddisfatto, per una malattia gravemente invalidante o pericolosa per la vita, per una malattia rara o per l'uso in situazioni di emergenza in risposta a una minaccia per la salute pubblica. Al fine di conseguire il giusto equilibrio tra la riduzione dei tempi di accesso ai medicinali e le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali basate su un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, è necessario che le stesse siano subordinate ad obblighi specifici. È opportuno, infatti, richiedere che il titolare completi o intraprenda determinati studi per confermare che il rapporto rischio/beneficio sia positivo e per risolvere qualsiasi dubbio in merito alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del prodotto.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata può essere rilasciata quando il comitato ritiene che sebbene non siano forniti dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale, sia rispettato il rapporto rischio/beneficio, quando è probabile che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi, quando il medicinale è volto a rispondere ad esigenze mediche insoddisfatte e, infine, quando i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superano il rischio inerente al fatto che occorranza ancora dati supplementari.

Tale autorizzazione ha valenza pari ad un anno e può, successivamente, essere rinnovata. L'azienda che sviluppa il farmaco ha l'obbligo di condurre altri studi per fornire dati completi, in modo da convertirla in un'autorizzazione standard.

L'autorizzazione rilasciata in circostanze eccezionali può essere concessa a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici sulla sicurezza del medicinale e informi le autorità competenti in merito a qualsiasi inconveniente connesso all'utilizzo del medicinale. Le AIC condizionate si differenziano dalle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in circostanze eccezionali, le quali, generalmente, si riferiscono a malattie molto rare. Entrambe le procedure sono previste dall'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 726/2004, rispettivamente ai commi 7 e 8.

Infine, con il Regolamento (CE) n. 2049/2005, recante norme per il pagamento delle tasse spettanti all'EMA per i medicinali da parte delle aziende produttrici, applicabile anche ai farmaci orfani, la Commissione ha provveduto ad adottare misure specifiche che consentano di pagare tasse ridotte, dilazionare il pagamento delle stesse o ricevere assistenza amministrativa.

Complessivamente, il numero di farmaci attualmente presenti nell'elenco istituito ai sensi della legge n. 648/96 è pari a 114, di cui 33 impiegati per il trattamento di malattie rare.

Fonte Aifa, Elenco farmaci erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge 648/96 e relative indicazioni terapeutiche.

4b.3 - Interventi normativi nazionali

Come precedentemente anticipato, il Regolamento (CE) n. 726/2004 stabilisce che alcune tipologie di farmaci, tra cui i farmaci orfani, per ricevere l'Autorizzazione all'immissione in commercio debbano obbligatoriamente essere sottoposti ad una procedura definita "centralizzata". Tale procedura è condotta da EMA, l'Agenzia Europea per i Medicinali, attraverso il suo Comitato per i Medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP).

A livello nazionale, in seguito al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio mediante la procedura centralizzata, interviene l'Ufficio Assessment Europeo dell'Agenzia Italiana del Farmaco, che effettua una valutazione scientifica dei dossier dei prodotti medicinali innovativi e ad alto valore tecnologico.

Per tali farmaci, l'Ufficio Assessment Europeo dell'AIFA, con una determina di recepimento, classifica il farmaco in apposita sezione dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (classe C-nn). La classe C-nn può essere considerata come una classe provvisoria, nella quale vengono inseriti i farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità; la stessa è stata istituita dalla legge n. 189/2012.

Al fine di consentire un rapido accesso ai farmaci orfani, la Legge n. 189/2012, anche conosciuta come Legge Balduzzi, prevede la possibilità per l'azienda produttrice di presentare domanda di prezzo/rimborso all'AIFA subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP e, dunque, ancora prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco. Tale deroga alla normale procedura è riferibile, oltre che ai farmaci orfani, ai medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e ai farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica³⁶.

Ulteriore incentivo rivolto alla ricerca e alla produzione di farmaci orfani è rappresentato dal Decreto Legge n. 95/2012, modificato con legge di stabilità 2014 (Legge 27 dicembre 2013, n. 147) con il quale si è stabilito che nel caso di superamento del budget attribuito all'azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani, questo, ai fini del ripiano, al lordo IVA, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC per medicinali non innovativi coperti da brevetto in proporzione ai rispettivi fatturati³⁷. Tale normativa, è stata parzialmente modificata dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145), che ha mantenuto l'incentivo per tutti i farmaci orfani contenuti nel Registro Europeo dei farmaci orfani, istituito dal Reg. (CE) n. 141/2000, nel quale sono inseriti i farmaci per i quali è ancora vigente l'incentivo dell'esclusività di mercato. Sono stati invece esclusi e, pertanto, non beneficiano più dell'incentivo tutti quei codici AIC relativi a farmaci che rispettano i requisiti previsti dal Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000 per la designazione a farmaco orfano e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia Europea per i Medicinali EMEA/7381/01/EN del 30 marzo 2001, nonché gli altri farmaci precedentemente individuati con apposita delibera dell'AIFA tra quelli già in possesso dell'autorizzazione in commercio destinati alla cura delle malattie rare che soddisfano i criteri dell'art. 3 del Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000.

Al fine di consentire ai pazienti affetti di patologia rara di poter ottenere i farmaci in tempi brevi, la Legge n. 98/2013, modificando la legge n. 189/2012, ha attribuito ad AIFA il compito di valutare in via prioritaria i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, disponendo di un tempo massimo di valutazione pari a 100 giorni. (cd. "fast track autorizzativo").

Nel caso di mancata presentazione entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione entro i successivi 30 giorni. Decorso inutilmente tale termine, ne viene data informativa sul sito istituzionale dell'AIFA e, di conseguenza, decade la collocazione presso la Fascia C non negoziata (C-nn)³⁸.

³⁶ Art. 12 comma 3 L. 189/2012

³⁷ Art. 15, comma 8, lettera i, D.L. n. 95 del 6 luglio 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, successivamente modificato dalla legge n. 147/2013 (legge di stabilità 2014)

³⁸ Art. 12 Decreto Legge n. 158/2012, convertito in legge n. 189/2012, (Decreto Balduzzi), modificato dalla Legge n. 98/2013 con la quale si è prevista l'introduzione dei commi 5bis e 5ter

4b.4 - Gli *Early Access Programmes* in Italia

Al fine di assicurare una tutela del diritto alla salute per quei pazienti affetti da patologie con limitate soluzioni terapeutiche, il Nostro Paese, come altri Paesi Europei, mette a disposizione dei pazienti una serie di programmi, gli *Early Access Programmes* (EAPs), che consentono loro di accedere ad un farmaco prima del rilascio dell'AIC o durante le fasi di sperimentazione dello stesso. Ciò che distingue il nostro Paese rispetto ad altri Paesi Europei è la presenza di una molteplicità di norme rivolte alla disciplina di tali programmi. Tale proliferazione di norme costituisce un valore aggiunto per il Nostro Paese, dal momento che mette a disposizione dei pazienti più istituti in grado di far fronte alle diverse situazioni che gli stessi, in particolare quelli affetti da patologia rara, si trovano ad affrontare. Gli EAPs sono contenuti in diverse disposizioni legislative che verranno di seguito analizzate.

Legge n. 648 del 1996

A tal proposito, la legge 648/96, fra l'altro, prevede che, qualora non vi sia una valida alternativa terapeutica, il SSN può erogare a proprie spese, previo parere della Commissione tecnico scientifica dell'AIFA (CTS) i medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e, i medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. Questi medicinali, in seguito alla pubblicazione del parere favorevole della CTS sulla Gazzetta Ufficiale (GU), vengono inseriti nell'elenco dall'AIFA su propria iniziativa oppure su proposta delle associazioni di malati, delle società scientifiche, delle aziende sanitarie, delle università, degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.

Per richiedere l'inserimento di un farmaco nell'apposito elenco previsto da questa legge è necessario inviare una richiesta ad AIFA riportando:

- relazione di carattere scientifico sulla patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica
- rationale e dati clinici (studi di fase I e II) a supporto del trattamento proposto
- descrizione del piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia, criteri inclusione ed esclusione)
- stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale
- stima di spesa per il trattamento proposto
- informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso (per indicazione proposta).

La richiesta viene sottoposta al controllo del Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre Autorizzazione e, in seguito, della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA che esprime il parere finale.

Una volta acquisito il parere favorevole da parte della CTS, i medicinali vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche.

La dispensazione dei farmaci inseriti nella Legge 648/1996 avviene tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

I Servizi di Farmacia hanno l'obbligo di trasmettere trimestralmente all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, cui compete l'invio ad AIFA, i dati concernenti la spesa sostenuta e al numero di pazienti trattati per ciascuna indicazione di impiego dei medicinali inseriti in elenco. Le strutture prescrittrici devono inserire in un apposito registro i dati clinici dei pazienti in trattamento e, comunicarli trimestralmente all'AIFA e all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, mediante la compilazione di una scheda di monitoraggio.

La legge n. 79/2014, modificando la legge n. 648/1996, ha statuito una deroga al generale requisito dell'assenza di una valida alternativa terapeutica. A tal proposito, con l'art. 3 si è statuito che qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA, possono essere inseriti nell'elenco previsto dalla legge n. 648/96, con conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, i medicinali utilizzabili per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico- scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Attualmente, nel Registro EMA dei Farmaci Orfani, sono presenti 110 farmaci orfani in possesso di AIC sul territorio Europeo, alcuni dei quali autorizzati per più indicazioni terapeutiche. Di questi, 13 autorizzati nel 2020.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a

Decreto Ministeriale 7 settembre 2017

Il Decreto legislativo n. 219/2006, all'art. 158, comma 10, statuisce che con Decreto Ministeriale siano stabiliti i criteri, tra gli altri, per l'Uso Compassionevole dei medicinali non ancora registrati. Con il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 si è data attuazione a quanto previsto dal suindicato D.Lgs., al fine di adottare delle procedure che garantiscano ai pazienti l'accesso rapido a terapie farmacologiche.

Il Decreto pone particolare attenzione alle malattie rare e ai tumori rari riconoscendo la difficoltà, in questi settori, di condurre studi adeguatamente potenziati secondo le metodologie convenzionali e sottolinea la necessità di garantire ai pazienti affetti da queste patologie di essere trattati in centri clinici che assicurino dei percorsi diagnostico terapeutici adeguati.

Oggetto del Decreto sono:

- i medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità e i requisiti previsti dalla normativa vigente;
- i medicinali provvisti di AIC per indicazione diversa rispetto a quella di cui si richiede l'utilizzo;
- i medicinali autorizzati non ancora disponibili sul territorio nazionale.

Tali medicinali possono essere richiesti all'azienda farmaceutica produttrice, la quale li fornisce a titolo gratuito, per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per i pazienti già trattati nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa che abbia generato per gli stessi un beneficio clinico.

Affinché un farmaco possa essere richiesto a titolo di "Uso Compassionevole" è necessario che:

- lo stesso sia già oggetto, nella medesima indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali in corso o conclusi di fase III e, solo in casi particolari, che pongano il paziente in pericolo di vita, studi clinici già conclusi di fase II;
- si abbiano dati disponibili sulle sperimentazioni, che consentano di formulare un parere favorevole sull'efficacia e la tollerabilità del farmaco richiesto;
- sia provvisto di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP).

Nel caso di richiesta di un farmaco per malattia rara o tumore raro devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi, in grado di documentare la sicurezza del medicinale; inoltre, la possibilità di ottenere un

beneficio clinico dal trattamento con il medicinale richiesto deve essere ragionevolmente fondata. L'autorizzazione al c.d. "uso compassionevole" può essere richiesta dal medico per uso nominale, per un singolo paziente non trattato nell'ambito studi clinici, da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici e, infine, dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che abbia dimostrato un profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, di fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

Nel caso di malattie rare e tumori rari, la richiesta di medicinali per i quali sono disponibili solo studi clinici di fase I, deve essere presentata dal medico che dirige il Centro Clinico individuato dalle Regioni per il trattamento di tali patologie.

La richiesta deve essere previamente sottoposta alla valutazione del Comitato Etico, corredata da una serie di documenti, tra i quali:

- motivazione clinica della richiesta;
- schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta;
- grado di compatibilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le malattie rare e i tumori rari, la sussistenza di elementi che rendano prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il farmaco;
- dati relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia del farmaco;
- modello di informazione del paziente e modalità di raccolta dei dati;
- dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale;
- dichiarazione di assunzione di responsabilità per il trattamento da parte del medico richiedente.

Il Comitato Etico, una volta valutata la documentazione, in caso di esito positivo trasmette ad AIFA il proprio parere. Le aziende farmaceutiche che intendono attivare questo tipo di programmi saranno tenute ad informare preventivamente AIFA sulla data di attivazione e di chiusura degli stessi, specificando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita e indicando, inoltre, il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita dello stesso.

Gli Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera e dei servizi territoriali di assistenza sanitaria al personale navigante e aeronavigante in Italia (USMAF-SASN) territorialmente competenti consentono l'ingresso del farmaco, sul territorio nazionale, proveniente dall'estero, dietro presentazione di apposita istanza corredata da una copia del parere favorevole emesso dal Comitato Etico.

L'entrata in vigore del suindicato decreto, abroga il D.M. 8 maggio 2003, il quale, tuttavia, continua ad essere applicato alle procedure in corso.

I programmi ad Uso Compassionevole attualmente in corso sono 38, di cui 19 avviati nel 2019 e 11 nel 2020.

Fonte AIFA, Lista programmi di uso terapeutico, aggiornata al 28 settembre 2020

Legge n. 326 del 2003 (Fondo AIFA 5%)

Con la legge 326/2003 si è stabilito che le aziende farmaceutiche sono tenute a versare, in un apposito fondo istituito presso AIFA, un contributo pari al 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche destinate ai medici, come seminari, workshop, ecc. Il 50% di queste è destinato all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione e per particolari e gravi patologie. Le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni. Tali istanze devono contenere la definizione della diagnosi e il piano terapeutico proposto. La richiesta formale di accesso al fondo deve essere, inoltre, corredata dall'eventuale letteratura scientifica a supporto, una breve relazione clinica con piano terapeutico per ciascun paziente.

L'istanza è sottoposta alla valutazione della Commissione consultiva Tecnico scientifica dell'AIFA, che esprime il proprio parere previa valutazione dei requisiti e condizioni previsti dalla legge. La spesa necessaria al trattamento del paziente è anticipata dall'Assessorato regionale della Sanità richiedente e AIFA provvede, poi al rimborso delle fatture già pagate.

CAPITOLO 4C

LA GOVERNANCE

Focus su normative regionali. L'erogazione dei farmaci classificati in fascia C per malattie rare

Venturi R.³⁹

4c.1 - Premessa

Nel 2001 viene disciplinata per la prima volta in Italia l'assistenza per le persone con malattia rara, riconoscendo il diritto all'esenzione dalla partecipazione dal costo, per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria. Secondo quanto stabilito dal Decreto del Ministero della Salute n. 279 del 18 maggio 2001⁴⁰, all'articolo 6, l'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ritenute efficaci ed appropriate in relazione alla patologia rara di cui è affetto. Oltre alle prestazioni di natura sanitaria, considerata l'onerosità e la complessità dell'iter diagnostico per le malattie rare, sono oggetto di esenzione anche le prestazioni finalizzate alla diagnosi, eseguite presso i Presidi della Rete nazionale sulla base di un sospetto diagnostico formulato da uno specialista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e le indagini genetiche sui familiari dell'assistito eventualmente necessarie per diagnosticare una malattia rara di origine genetica.

Il diritto all'esenzione è stato successivamente ribadito dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, c.d. Decreto Nuovi LEA, con il quale è stato interamente sostituito il precedente. Secondo l'articolo 52, le persone affette da malattie rare indicate dall'Allegato al Decreto hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle correlate prestazioni di assistenza sanitaria. Tali servizi, dettagliati all'interno dell'allegato, si riferiscono a prestazioni di tipo specialistico, ambulatoriale ma anche la dispensazione dei farmaci necessari e autorizzati per il trattamento di una determinata patologia rara.

In linea generale, il titolare di esenzione per malattia rara ha diritto all'esenzione per tutti quei farmaci necessari al trattamento della propria malattia che, spesso, sono classificati in fascia A o in fascia H e pertanto erogati a titolo gratuito dal SSN. Non tutti i farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie rare sono, però, erogati a titolo gratuito; in alcuni casi, infatti, le specialità farmacologiche prescritte sono classificate in fascia C e, in quanto tali, a totale carico del cittadino.

A causa della frammentazione delle singole patologie e della bassa frequenza con cui le malattie rare si presentano nella popolazione, anche quando la fisiopatologia è ben conosciuta, nella maggior parte dei casi non esistono farmaci specifici per la loro terapia. Altre volte, pur essendoci un trattamento disponibile, i pazienti non vi hanno accesso in quanto il farmaco non è disponibile sul territorio nazionale o è escluso dalle liste di rimborsabilità,

³⁹ *Avvocato e ricercatore OSSFOR*

⁴⁰ *Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.*

perché generalmente impiegato nel trattamento di patologie di lieve entità e pertanto considerato non “essenziale” o “salvavita” e quindi classificato C ai fini della rimborsabilità o C-bis in caso di farmaci di automedicazione. In altri casi ancora, il farmaco, classificato in fascia A e quindi rimborsabile dal SSN, viene prescritto per patologie diverse da quelle per le quali ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) – in modalità cd. “*off label*” ed in quanto tale non rimborsabili dal SSN.

In riferimento a questa categoria di farmaci, la loro dispensazione per il trattamento di malattie rare, come anche per i prodotti galenici o dietoterapici e dispositivi medici, in molte regioni è assicurata in forma diretta e gratuita solo nel caso in cui il medico prescrittore del Centro Malattie Rare li abbia inseriti ed indicati nel Piano Terapeutico Personalizzato del paziente.

Secondo quanto stabilito dal Ministero della Salute, le terapie farmacologiche non rimborsate dal SSN, i trattamenti non farmacologici, integratori, prodotti dietetici ai fini speciali, indicati come servizi e prestazioni ulteriori rispetto a quelle incluse nei LEA possono essere garantiti ed erogati dalle Regioni attraverso l'utilizzo di risorse proprie. Tuttavia, secondo l'interpretazione della Direzione Generale della programmazione sanitaria del Ministero della Salute, livelli ulteriori di assistenza possono essere erogati gratuitamente ai propri residenti solo dalle Regioni che, trovandosi in condizioni di equilibrio economico-finanziario, non hanno sottoscritto un piano di rientro; pertanto, le Regioni che hanno sottoscritto un piano di rientro, seppur in possesso di risorse proprie da dedicare all'acquisto di prestazioni “extra LEA”, non sono autorizzate all'erogazione.

4c.2 - Orientamento e disposizioni delle Regioni

A questo proposito, si riportano di seguito gli orientamenti e le disposizioni seguite da ciascuna Regione in riferimento all'erogazione di prestazioni di assistenza ulteriori, con particolare riferimento ai farmaci di fascia C per le persone affette da patologia rara.

In **Regione Abruzzo**, con la Deliberazione del Commissario ad Acta n. 71 del 2014 è stata revocata la precedente deliberazione n. 21/2010 del 25.03.2010, con la quale si stabiliva, al fine di ottemperare a quanto richiesto dal Tavolo Tecnico per la verifica degli adempimenti regionali con il Comitato Permanente per la verifica dei Livelli Essenziali di Assistenza, la sospensione dell'erogazione gratuita dei farmaci di fascia C a soggetti affetti da malattie rare con imputazione della spesa sul Fondo Sanitario Regionale.

Con la deliberazione del 2014, la Regione ha affermato che l'assistenza farmaceutica destinata ai pazienti portatori di malattie rare oltre ai farmaci ricompresi nei LEA, il cui riconoscimento è di competenza della Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), comprende anche i farmaci che seppur non inseriti nei LEA, possono costituire una valida alternativa terapeutica per i pazienti affetti da malattie rare.

Ha, inoltre, precisato che considerato il contenuto del D.M. n.279/2001 che prevede che siano erogate gratuitamente per i pazienti tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti, alla luce dell'equilibrio economico assicurato dalla Regione, la stessa garantisce ai pazienti, residenti nel territorio regionale, affetti da malattie rare, inserite nell'elenco indicato dal Ministero della Salute ed in possesso di relativo codice di esenzione a seguito di diagnosi effettuata da un Presidio della Rete nazionale, l'erogazione gratuita di tutti i farmaci necessari alla cura delle predette patologie, ivi compresi i farmaci di fascia C e C-bis, nonché i farmaci prescritti in modalità “*off label*”.

In **Regione Basilicata**, possono essere prescritti tutti i farmaci registrati sul territorio nazionale, indicati per il trattamento della patologia. La terapia farmacologica deve essere prescritta dallo specialista che opera nel Presidio della Rete Malattie Rare accreditato per la specifica Malattia Rara per mezzo dell'apposita Scheda per la Prescrizione dei Farmaci. Ogni Programma Terapeutico ha validità massima di un anno ed è rinnovabile dal medico specialista del Presidio di Rete accreditato. Allo stesso modo, gli integratori, i presidi, gli alimenti ai fini speciali, gli ausili per disabili, se prescritti e dichiarati indispensabili ed infungibili dal clinico prescrittore che opera nel Presidio di Rete, per la cura della patologia rara, sono esenti per il paziente.

La **Regione Calabria**, con Deliberazione del Commissario ad Acta n. 201111 del 24.05.2019, successivamente rettificata ed integrata dalla Deliberazione n. 324217 del 18.09.2019, ha stabilito che in caso di espressa previsione e prescrizione, all'interno del Piano Terapeutico, del Centro di Riferimento della Rete Nazionale per le malattie rare, è riconosciuto ai pazienti affetti da patologie rare la fornitura in regime di esenzione di farmaci di fascia C o di presidi, integratori, unguenti, medicazioni, ausili e quanto altro ritenuto necessario, di cui sia attestato il carattere "salvavita" o comunque l'esclusività dello stesso, in un'ottica di miglioramento della vita del paziente.

In **Regione Campania**, con Delibera del 2015, si è stabilito che il cittadino non può essere esentato dall'onere posto a carico dello stesso per l'acquisto di farmaci classificati in fascia C, il medesimo principio si applica anche all'onere previsto per l'acquisto di parafarmaci. Per questa ragione, la fornitura gratuita di farmaci classificati in fascia C per gli assistiti affetti da patologia rara non può essere considerata legittima, neppure limitatamente a quei farmaci prescritti dalle strutture di riferimento della rete nazionale. Ciò significa che agli assistiti affetti da patologia rara non possono essere erogati né i farmaci in fascia C né, tantomeno, i prodotti non classificati come farmaci, anche se prescritti nei Piani Terapeutici; nella delibera si ribadisce inoltre, che la loro erogazione costituisce un livello di assistenza ulteriore che può essere garantito, con fondi propri, dalle Regioni che non si trovano in piano di rientro. Unica eccezione a questa procedura, poteva essere prevista su istanza specifica diretta alla ASL di appartenenza dell'assistito da parte della sua famiglia; in questo caso, in via del tutto eccezionale, poteva essere disposta l'erogazione di quanto richiesto, a seguito di una valutazione clinica attestante l'indispensabilità e insostituibilità degli stessi.

Con successiva nota del 2019, in Regione Campania, si è stabilito che l'erogazione dei farmaci classificati in fascia C ai pazienti con malattia rara, deve essere limitata alle condizioni disciplinate dal D.M. n. 279/2001, orientando gli interventi terapeutici secondo criteri di efficacia e appropriatezza. L'erogazione e la distribuzione diretta dei farmaci in fascia C, ai pazienti affetti da malattia rara, è a carico del SSR solo se inserita nel Piano Terapeutico e prescritta dal medico del Centro Prescrittore come trattamento indispensabile e insostituibile e che, in assenza dello stesso, il paziente è a rischio di un aggravamento della malattia o in pericolo di vita.

Con Circolare n. 18 del 24.11.2004, la Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della **Regione Emilia Romagna**, ha precisato alcuni aspetti relativi all'assistenza dell'assistito con malattia rara, ed ha previsto un percorso autorizzatorio di quanto è considerato indispensabile per il trattamento di una determinata patologia rara.

Nei casi in cui nel Piano Terapeutico personalizzato siano inserite delle prestazioni o farmaci non riconducibili ai LEA, le stesse vengono erogate all'assistito residente in regione attraverso l'inserimento nella tessera di esenzione. Per garantire la gratuità di tutte quelle prestazioni ritenute indispensabili per il trattamento della patologia è necessario un preventivo procedimento di autorizzazione; il medico del Presidio compila il "modulo per la richiesta di introduzione dei farmaci nei Livelli di Assistenza per Malattia Rara", il quale viene a sua volta inviato dalla ASL di residenza del paziente alla Direzione Generale sanità e politiche sociali, la quale attraverso il Gruppo Tecnico Regionale costituito da specialisti del settore, formula un parere.

Nella **Regione Lazio**, l'esenzione è valida solo per quelle prestazioni prescritte per la malattia rara e non per altre malattie o condizioni. Sono esentate dal ticket tutte le prestazioni specialistiche ambulatoriali e di diagnostica strumentale inserite nel nomenclatore regionale e ritenute dal clinico efficaci ed appropriate per il monitoraggio della malattia e delle complicanze e per la riabilitazione e prevenzione degli ulteriori aggravamenti. Rientrano nel diritto di esenzione, tutti quei farmaci necessari al trattamento della malattia rara ritenuti erogabili a carico del SSN quali i farmaci in classe A e quelli in classe H, utilizzati o prescritti in ambito ospedaliero, i farmaci inseriti nell'elenco predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) ai sensi della Legge 648/96. Per quanto riguarda i farmaci di fascia C, sono a completo carico dell'assistito salvo il caso in cui il medico prescrittore del Centro Malattie Rare

sul Piano Terapeutico dichiarati che il trattamento è “indispensabile e insostituibile e in assenza del quale il paziente è a rischio di aggravamento della malattia o di pericolo di vita”; in questo caso tali trattamenti farmacologici, ma anche i prodotti galenici, dietoterapici e i dispositivi medici sono assicurati in forma diretta e gratuita per il paziente affetto da patologia rara .

In **Regione Liguria**, per ottenere l'esenzione ticket per malattia rara, di cui al D.M. 279/2001, l'assistito deve presentare alla propria ASL di residenza una certificazione redatta da uno specialista del Centro di Riferimento o Presidio della rete regionale delle malattie rare. Anche in questo caso le prestazioni erogabili in esenzione sono definite dai Centri di Riferimento e dai Presidi della Rete secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali; in questo senso dunque i cittadini affetti da patologia rara hanno diritto all'esenzione anche per i farmaci in fascia C individuati nel protocollo terapeutico.

Secondo quanto stabilito dalla Delibera della Giunta Regionale n. 759/2011, la fornitura dei farmaci, compresi quelli di fascia C, rientra nelle attività di presa in carico del paziente e pertanto è soggetta ad erogazione diretta da parte dei Centri e dei presidi della rete sul territorio o delle farmacie aziendali della ASL.

In **Regione Lombardia**, con Delibera Regionale del 2019 è stato aggiornato il documento “Malattie Rare: definizione di un percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici”. Con Delibera della Giunta Regionale Lombarda, la n. VII/7328 del 2001, oltre all'istituzione della Rete Regionale delle malattie rare costituita dai Presidi delle Rete e da un Centro di Coordinamento per le malattie rare, si è stabilito il diritto all'esenzione per i pazienti affetti da patologie rare dalla partecipazione al costo per i farmaci necessari alla cura delle stesse. Tale principio è stato poi successivamente ribadito dalla Delibera del 2017 con la quale è stata data applicazione a quanto previsto dal D.P.C.M. 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA.

Dunque, per i pazienti lombardi affetti da malattie rare possono essere forniti gratuitamente tutti i farmaci registrati sul territorio nazionale, anche quelli classificati in classe C, previa autorizzazione della competente Struttura presso la Direzione Generale Welfare. Tale esenzione può essere riferita anche ai trattamenti non farmacologici e dunque dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad un'alimentazione particolare o prodotti da banco, se segnalati dallo specialista del Presidio Regionale per le malattie rare e presenti nel PDTA di patologia condiviso a livello regionale e concordati con il Centro di Coordinamento per le Malattie Rare.

Nel 2010 la **Regione Marche** ha approvato una sperimentazione finalizzata alla fornitura gratuita di farmaci in fascia C per i soggetti affetti da malattie rare. A partire dal 2014 è stato previsto un apposito capitolo nel bilancio regionale concernente “Spesa per la somministrazione gratuita di farmaci in fascia C ai soggetti con malattia rara”. Tale stanziamento è riferibile alla dispensazione di tali prodotti farmacologici tramite i Servizi di Farmaci Ospedaliera, i Servizi Farmaceutici Territoriali e le Farmacie Convenzionate e fa riferimento a quelle prestazioni o farmaci ritenuti necessari alla cura della specifica patologia, non rientranti nei LEA ma rientranti nei Protocolli Clinici e nei Piani Terapeutici personalizzati, autorizzate dalla Giunta Regionale, previo parere del Gruppo tecnico Regionale. Per quanto riguarda le altre tipologie di prodotto, potranno essere erogate con oneri a carico del SSR sulla base delle proposte elaborate dal Coordinamento Regionale Malattie Rare, che definiscono specifici protocolli di trattamento collegati a specifiche patologie rare, che prevedano l'impiego di dispositivi medici, integratori alimentari, preparazioni galeniche, ritenuti efficaci per il trattamento e la prevenzione di quella determinata patologia.

La fornitura gratuita di farmaci in fascia C a favore dei pazienti affetti da malattia rara, in **Regione Molise**, è stata prevista con Deliberazione della Giunta Regionale n. 0280 del 17.06.2013. In particolare, con la Deliberazione citata, la Regione ha stabilito e destinato delle risorse proprie del bilancio al fine di assicurare nei confronti dei pazienti affetti da malattia rara di poter essere utilmente trattati con tutto quanto ritenuto necessario per quella determinata patologia rara.

Con nota prot. n. 1253/UC/SAN del 13.6.2007, la **Regione Piemonte**, in considerazione della peculiarità e dell'atipicità dei trattamenti terapeutici per le malattie rare, ha riconosciuto ai pazienti l'erogazione in regime SSN dei farmaci di fascia C, dei medicinali innovativi, commercializzati in altri Stati, dei farmaci impiegabili per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, nonché di farmaci utilizzati a dosaggi non convenzionali (in entrambi i casi previa acquisizione di consenso informato) e dei preparati galenici con caratteristiche salvavita per determinate patologie. La fornitura dei farmaci deve avvenire con distribuzione diretta presso l'ASL di residenza dell'assistito ed

è subordinata alla stesura di un piano terapeutico da parte del medico specialista afferente ad un Centro della Rete nazionale per le malattie rare o ad un Presidio della stessa.

Anche nella **Regione Puglia**, è previsto il diritto all'esenzione per le prestazioni strettamente connesse al trattamento e alla cura delle patologie rare; tra le prestazioni è ricompresa anche la dispensazione dei farmaci, purché gli stessi risultino essere necessari per quella determinata patologia.

In **Regione Sardegna**, con Deliberazione della Giunta Regionale n. 26/15 del 06.05.2008, è stata ridefinita la Rete Regionale delle malattie rare, finalizzata a potenziare la risposta assistenziale e a migliorare la qualità di vita delle persone affette da patologia rara. Al fine di dare concreta attuazione a quanto previsto dalla DGR sopra indicata, con successiva Deliberazione n. 15449 del 14.07.2008, la Direzione Generale della Sanità ha stabilito che i Centri Regionali di Riferimento per la Patologia nel rilasciare i certificati di diagnosi della patologia rara, indichino l'elenco completo delle prestazioni erogabili in regime di esenzione, anche in funzione di quanto inserito all'interno dei Protocolli Terapeutici definiti dagli stessi Centri, cui il paziente ha diritto. Allo stesso modo, dovranno essere indicati i farmaci erogabili secondo criteri di efficacia e appropriatezza rispetto alla condizione clinica del paziente, correlati alla patologia rara; tra questi sono previsti anche i farmaci classificati in fascia C, ritenuti necessari per il trattamento della patologia rara.

Anche in **Regione Sicilia**, si è ritenuto di intervenire al fine di garantire ai pazienti affetti da malattie rare, in possesso di specifica esenzione per patologia rara, l'accesso senza oneri a trattamenti farmaceutici essenziali ed insostituibili favorendo procedure e percorsi omogenei all'interno della regione ed evitando così di dover intervenire in maniera frammentata per il singolo caso. A questo proposito, nel caso in cui farmaco classificato in fascia C si configura come trattamento indispensabile, in assenza del quale si potrebbe delineare un pericolo di vita per il paziente o un aggravamento dello stato di malattia, deve essere inviata espressa richiesta al Presidio regionale facente parte della Rete Nazionale per le malattie rare. Ottenuto parere favorevole da parte dello stesso circa la necessità di utilizzo di quel determinato farmaco rispetto ad una patologia rara, lo stesso potrà essere erogato in regime di esenzione.

In **Regione Toscana**, ai pazienti affetti da malattia rara possono essere prescritti: farmaci, integratori, alimenti speciali e dispositivi medici. Affinché tali prodotti possano essere erogati in regime di esenzione per i pazienti affetti da patologia rara, secondo quanto riportato dalla Delibera della Giunta Regionale n. 176/2017 con la quale si è provveduto a ridefinire le modalità di aggiornamento della Rete e della modulistica necessari ai fini dell'esenzione, se prescritti dallo specialista di riferimento della patologia e inseriti nel Piano Terapeutico del paziente.

A partire dal 2004, la **Provincia Autonoma di Bolzano, il Friuli Venezia Giulia, la Regione Veneto e la Provincia Autonoma di Trento**, operano in una dimensione di Area Vasta; in questa dimensione di collaborazione le Regioni e le Province si coordinano nel prendere decisioni comuni sul settore delle malattie rare.

Per i pazienti affetti da patologie rare sono previste visite, esami o prodotti dietetici e farmaci relativi alla malattia rara, anche di fascia C se indicato dai Protocolli regionali, che il Sistema Sanitario Nazionale eroga gratuitamente. Nel caso delle malattie metaboliche anche i prodotti dietetici.

Qualora i farmaci non siano espressamente erogati a titolo gratuito dal SSN (farmaci classificati in fascia C e H), possono essere prescritti solo tramite Piano Terapeutico Personalizzato redatto dallo specialista del Centro di Riferimento.

In **Friuli Venezia Giulia**, la regolamentazione dei percorsi prescrittivi per l'erogazione a carico a carico del SSR di medicinali utilizzati al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate e di trattamenti farmacologici a favore di pazienti affetti da patologie rare è prevista e disciplinata dalla Deliberazione della Giunta Regionale n. 1590 del 06.08.2008. Questa stabilisce che i farmaci utilizzati per indicazioni terapeutiche non autorizzate (c.d. uso "off label") e i farmaci di fascia C per singoli pazienti affetti da patologie rare possono essere prescritti con oneri a carico del SSR, garantendo l'erogazione a titolo gratuito per i pazienti nel caso in cui tali farmaci risultino essere necessari per il trattamento della loro patologia e in assenza dei quali il paziente potrebbe andare incontro a pericolo di vita o un aggravamento dello stato della patologia.

In **Regione Veneto**, per le malattie non inserite in protocolli regionali, è in vigore la circolare Ruscitti sull'erogazione

gratuita di medicinali, dispositivi e prodotti sanitari e dietetici, che prevede la possibilità di erogare in gratuità medicinali, anche se di classe C, dispositivi e prodotti sanitari, siringhe, misuratori di glicemia, garze e prodotti dietetici se ritenuti essenziali, non ritardabili nel tempo e il cui costo risulti gravoso per il soggetto malato. Tale richiesta deve essere formulata dallo specialista di un Centro per le malattie rare del Veneto, inserita in un piano terapeutico personalizzato e stilato dallo stesso specialista.

Allo stesso modo, anche la **Regione Valle d'Aosta**, ai sensi della Delibera della Giunta Regionale n. 1241/2019, allegato D, articolo 2, l'Azienda USL Valle d'Aosta è autorizzata a fornire senza oneri a carico dell'assistito, tramite la struttura aziendale competente, ai pazienti affetti da malattie rare: i farmaci di fascia C, i prodotti galenici, i farmaci off label e i farmaci esteri. L'erogazione di questi trattamenti farmacologici e non è vincolata a quanto prescritto nel Piano Terapeutico, avente validità massima di 12 mesi, dal medico specialista del Centro di riferimento.

In **Regione Umbria**, la Deliberazione n. 0125159 del 08.09.2011, ha stabilito l'esenzione per i soggetti affetti da patologie rare, limitatamente a quei farmaci correlati alla patologia di esenzione, la cui valutazione è rimessa al medico prescrittore.

CAPITOLO 5A

APPROFONDIMENTI

L'Horizon Scanning nei farmaci orfani

Marangi M.⁴¹

5a.1 - Introduzione

Le migliaia di medicinali in sviluppo clinico in tutto il mondo, molti dei quali potenziali “*first in class*”, rappresentano una grande opportunità, ma allo stesso tempo pongono nuove sfide in termini di accessibilità alle terapie e sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). L'innovazione in campo farmaceutico è un *driver* di spesa importante, insieme all'invecchiamento della popolazione.

Se consideriamo ad esempio il caso delle nuove terapie oncologiche, sappiamo che la maggiore conoscenza di alcune delle mutazioni correlate alla carcinogenesi sono alla base dell'aumento di tali terapie. Di conseguenza, diventa fondamentale la personalizzazione della terapia in base alle mutazioni del tumore al fine di ottimizzare gli outcome dei pazienti cercando, allo stesso tempo, di contenere i costi sempre crescenti.

Negli ultimi anni, diversi strumenti sono stati sviluppati nel contesto europeo e nazionale con l'obiettivo di promuovere l'accesso ai nuovi medicinali. Tuttavia, questi strumenti potrebbero non essere sufficienti per rispondere pienamente alle crescenti richieste di assistenza sanitaria. Occorre quindi che tutti gli attori coinvolti nei processi di implementazione dei medicinali in arrivo, a livello nazionale, regionale e locale, siano pronti a garantire l'accesso alle nuove cure a quei pazienti che ne potranno effettivamente beneficiare.

Risulta pertanto essenziale raccogliere precocemente, in forma strutturata e con una frequenza regolare, le informazioni sui medicinali emergenti al fine di sostenere la loro adozione da parte del SSN. Tale esigenza è diventata ancor più evidente durante il periodo emergenziale dovuto alla diffusione dell'infezione da coronavirus. In tale contesto, l'attività di *Horizon Scanning* rappresenta uno strumento complementare ed integrato ad altri strumenti di natura regolatoria, il cui scopo è quello di favorire l'accesso ai medicinali innovativi in arrivo nelle diverse aree terapeutiche garantendo la sostenibilità del sistema.

L'identificazione e la valutazione precoce dei medicinali che potrebbero avere un impatto significativo sul SSN, in termini di valore clinico e sostenibilità economica, offrono ai decisori informazioni potenzialmente utili a programmare gli interventi volti a rispondere ai bisogni di salute pubblica. In altri termini, l'attività di *Horizon Scanning* si pone l'obiettivo di supportare il processo decisionale e l'uso razionale delle risorse disponibili, riducendo indirettamente eventuali ostacoli per l'adozione dei nuovi medicinali in arrivo.

⁴¹ Agenzia Italiana del Farmaco AIFA

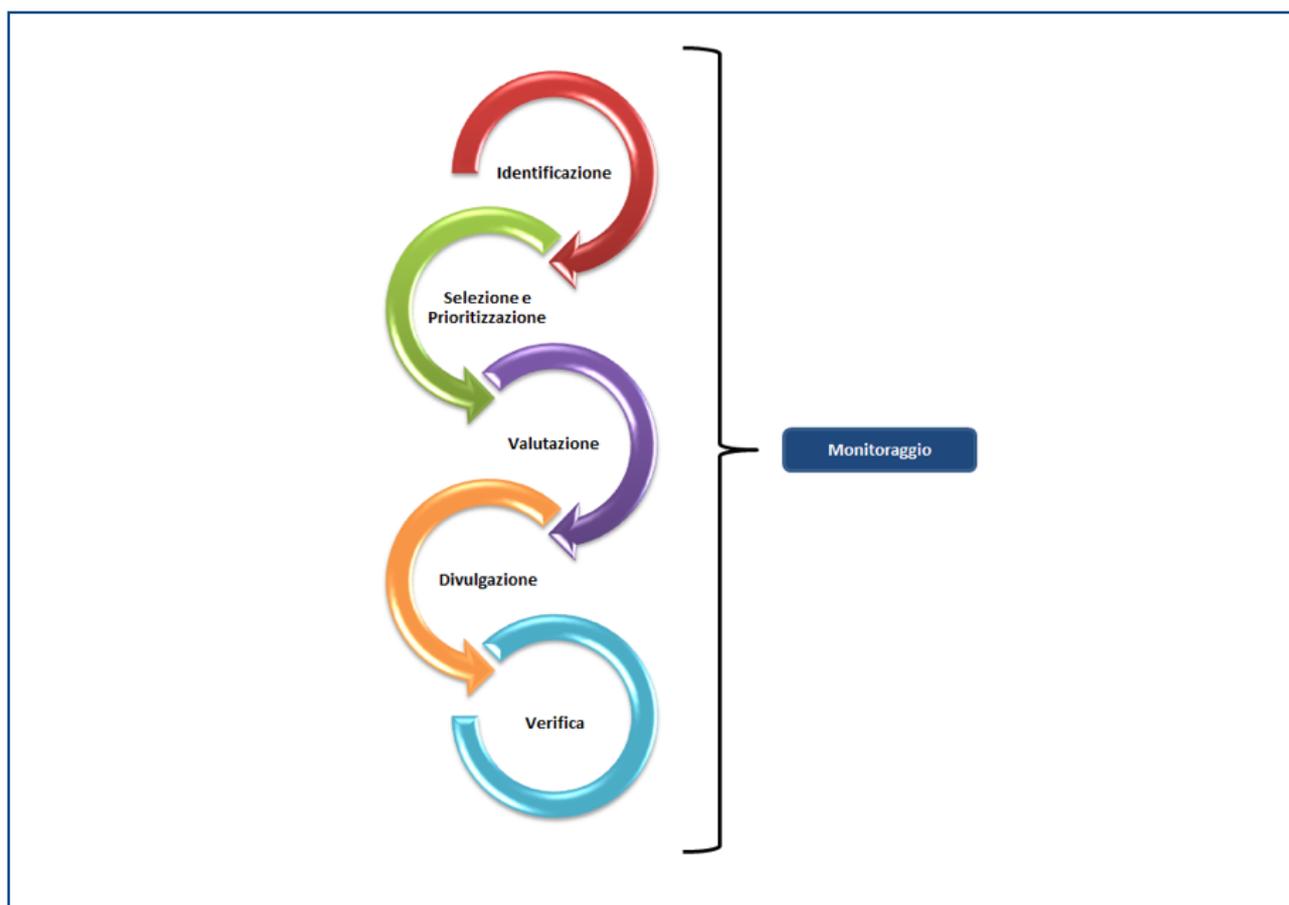
5a.2 - Horizon Scanning e farmaci orfani

L'attività di *Horizon Scanning* viene definita in generale come l'identificazione sistematica di tecnologie sanitarie nuove, emergenti o obsolete e potenzialmente in grado di produrre effetti sulla salute, sui servizi sanitari e/o sulla società. In campo farmaceutico, in base allo specifico obiettivo, l'attività di *Horizon Scanning* può riguardare varie fasi del ciclo di vita di un medicinale. L'attività di *Horizon Scanning* che mira a sostenere il processo di *Health Technology Assessment* è tipicamente eseguita a ridosso del momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale (2-3 anni prima della commercializzazione). In altri casi, tuttavia, l'attività di *Horizon Scanning* si può svolgere anche 5-10 anni prima della commercializzazione.

Questa attività permette di identificare e valutare precocemente nuovi medicinali che, una volta commercializzati, potrebbero avere un impatto clinico ed economico significativo sul SSN.

Il Sistema di *Horizon Scanning* di AIFA è costituito da 3 fasi consecutive: identificazione dei medicinali potenzialmente in arrivo entro 12-36 mesi; selezione e prioritizzazione; valutazione. A queste si aggiungono ulteriori 2 fasi con diversa periodicità: divulgazione ed integrazione nei processi decisionali delle informazioni generate; verifica periodica dei dati prodotti (Figura 1).

Figura 1
Sistema di Horizon Scanning di AIFA



Per la raccolta delle informazioni nelle varie fasi dell'attività di *Horizon Scanning* vengono consultate diverse fonti: Agenzie regolatorie (ad esempio FDA, EMA, AIFA), banche dati scientifiche, siti web utili allo scopo, esperti interni, altro. Inoltre, è in sviluppo una Piattaforma di *Horizon Scanning* che in aggiunta alla raccolta, classificazione, aggiornamento, archiviazione sicura, consultazione ed elaborazione dei dati e delle informazioni per tutte le fasi dell'attività, consentirà di integrare tali dati con quelli provenienti da ulteriori fonti. Tutte le fasi dell'attività

sono monitorate in modo continuativo mediante l'utilizzo di appropriati indicatori (*Key Performance Indicators*). I medicinali identificati vengono sottoposti a dei criteri di selezione al fine di escludere alcune categorie di medicinali non rientranti negli obiettivi dell'analisi.

I medicinali così selezionati vengono poi esaminati sulla base di predefiniti criteri di prioritizzazione utilizzando uno specifico strumento (PrioTool). I principali criteri considerati al momento dell'analisi sono i seguenti: impatto della malattia, bisogno terapeutico, valore terapeutico potenziale, presunto impatto organizzativo, potenziale numero di pazienti da trattare, potenziale costo del trattamento, designazione di farmaco orfano, disegno dello studio clinico, appartenenza alla categoria dei medicinali per terapie avanzate (ATMPs).

Per i medicinali di presunto maggior interesse, viene redatto un approfondito rapporto di valutazione focalizzato sul valore clinico-terapeutico atteso del singolo medicinale, le cui informazioni vengono successivamente condivise con i decisori ed integrate nei processi decisionali dell'Agenzia. Tali rapporti di valutazione vengono aggiornati man mano che si rendono disponibili nuovi dati.

Il processo sopra descritto viene applicato anche ai farmaci orfani i quali, come è noto, possono contare su diversi strumenti, a livello europeo e nazionale, finalizzati a supportare il processo regolatorio di autorizzazione all'immissione in commercio e a favorire l'accesso a tali farmaci. Ne sono un esempio il processo di designazione di farmaco orfano da parte di EMA, l'attribuzione di specifici incentivi nonché le diverse tipologie di approvazioni europee. Nello stesso modo, la normativa italiana prevede la valutazione in via prioritaria dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica da parte dell'Autorità regolatoria (legge n. 189/2012). Non meno importanti sono gli strumenti legislativi di accesso precoce ai farmaci orfani (Legge n. 648/1996, art. 48 della Legge n. 326/2003, D.M. 7 settembre 2017, Legge n. 94/1998).

In tale contesto, l'attività di *Horizon Scanning* rappresenta un ulteriore strumento che presta molta attenzione ai pazienti affetti da malattie rare e ai loro bisogni terapeutici non soddisfatti. Tale aspetto è valorizzato, ad esempio, nella previsione di un criterio di prioritizzazione specifico per i farmaci orfani, a conferma della loro rilevanza etica e sociale. Non meno importanti sono i criteri di prioritizzazione che prendono in esame il bisogno terapeutico e la gravità della malattia, che risultano spesso elevati per questa tipologia di farmaci.

In sostanza, il processo di *Horizon Scanning* permette di evidenziare precocemente i vantaggi e i possibili limiti delle nuove terapie e, nello stesso tempo, di richiamare l'attenzione dei decisori sugli eventuali ostacoli connessi alla loro ricezione ed implementazione. Tutto ciò per favorire l'accesso a farmaci sicuri ed efficaci, offrendo contemporaneamente una visione più completa ed un orientamento sulle cure potenzialmente disponibili nel prossimo futuro.

Tali informazioni, infine, non si limitano a supportare il processo decisionale interno, ma danno la possibilità a cittadini, pazienti, associazioni, operatori sanitari e chiunque altro sia interessato, di acquisire informazioni attraverso il rapporto "Orizzonte Farmaci. Scenario dei medicinali in arrivo" sulle strategie terapeutiche potenzialmente promettenti in arrivo che impegneranno l'Agenzia nel prossimo futuro.

5.3a - Analisi dei farmaci orfani

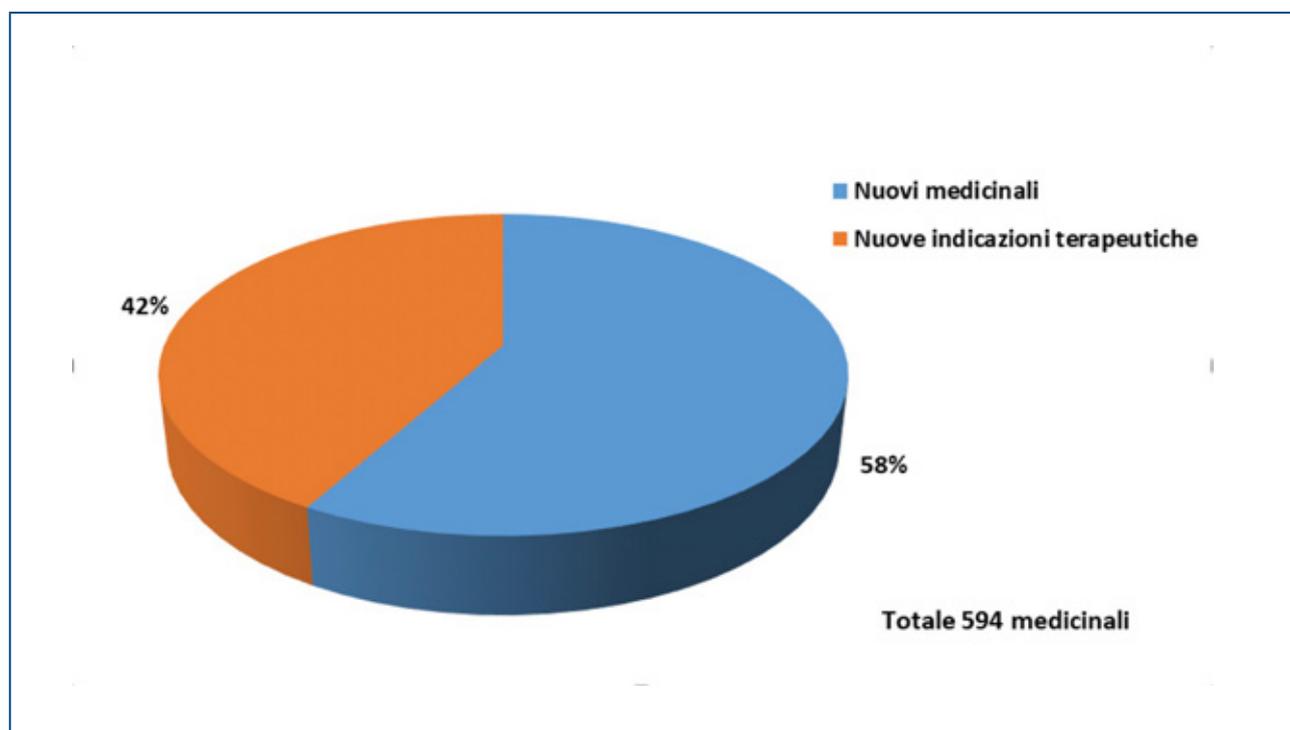
Metodologia dell'analisi

Per una maggiore comprensione del testo, tutte le nuove sostanze attive designate orfane da parte di EMA sono state denominate “farmaci orfani”, indipendentemente dal fatto che tali sostanze abbiano avuto o meno la conferma dello status di farmaco orfano. I medicinali orfani presi in considerazione per l'analisi sono stati quelli intercettati dal Sistema di *Horizon Scanning* nel periodo luglio 2018-giugno 2020 ed in valutazione EMA attraverso una procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio. L'analisi si è quindi focalizzata sia sui medicinali orfani che nel frattempo hanno ottenuto un parere di EMA, sia su quelli ancora in valutazione e per i quali è previsto un parere di EMA entro giugno 2021. Da considerare, ad ogni modo, che lo scenario dei medicinali orfani in arrivo è basato sulle informazioni disponibili al momento della raccolta dei dati, le quali sono indicative e suscettibili di variazioni nel corso della procedura autorizzativa. Occorre inoltre tener presente che l'analisi non ha tenuto conto di alcuni eventi, ad esempio dovuti a processi di natura regolatoria, che avrebbero potuto influenzare i risultati. Infine, a causa della natura confidenziale dei dati e delle informazioni, le analisi sono state elaborate in modo aggregato. Per la stessa motivazione, le indicazioni terapeutiche in valutazione sono state riportate come informazioni più generali relative alla malattia/condizione clinica.

Risultati dell'analisi

I medicinali totali identificati dal Sistema di *Horizon Scanning* nel periodo di riferimento luglio 2018-giugno 2020 sono stati in totale 594. Di questi, 345 medicinali, pari al 58% del totale, sono nuovi medicinali mentre 249 sono nuove indicazioni terapeutiche di medicinali già in commercio (42%) (**Figura 2**).

Figura 2
Medicinali identificati



Dei 345 nuovi medicinali, 167 (pari al 48% dei nuovi medicinali) sono nuove sostanze attive (**Figura 3**), di cui 67 sono farmaci orfani (pari al 40% di tutte le nuove sostanze attive) (**Figura 4**).

Figura 3
Nuove sostanze attive identificate

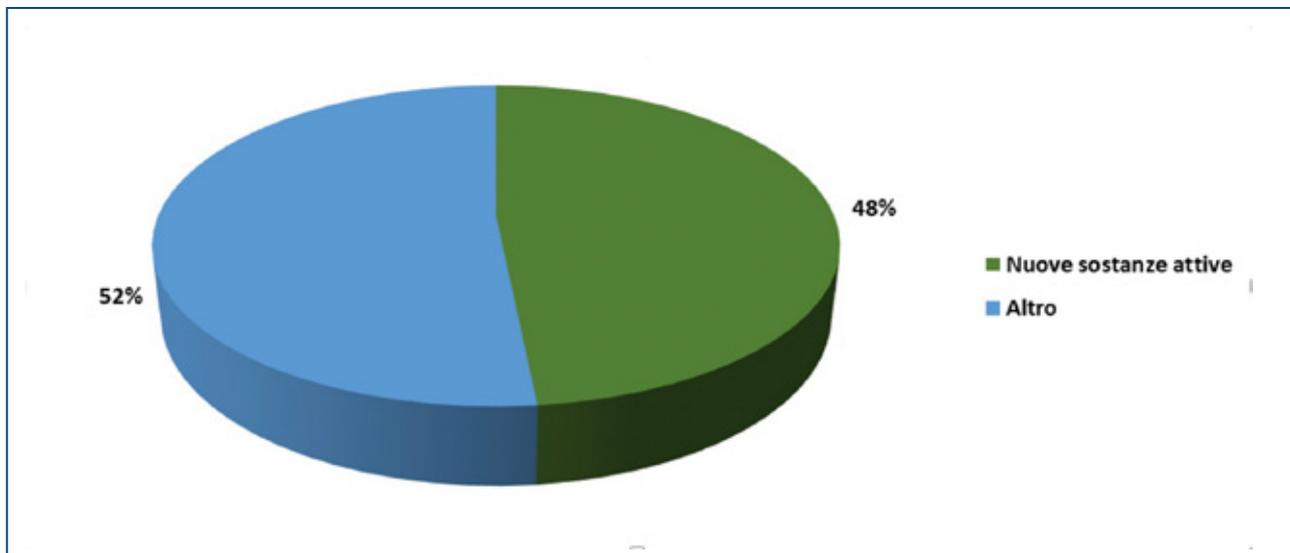
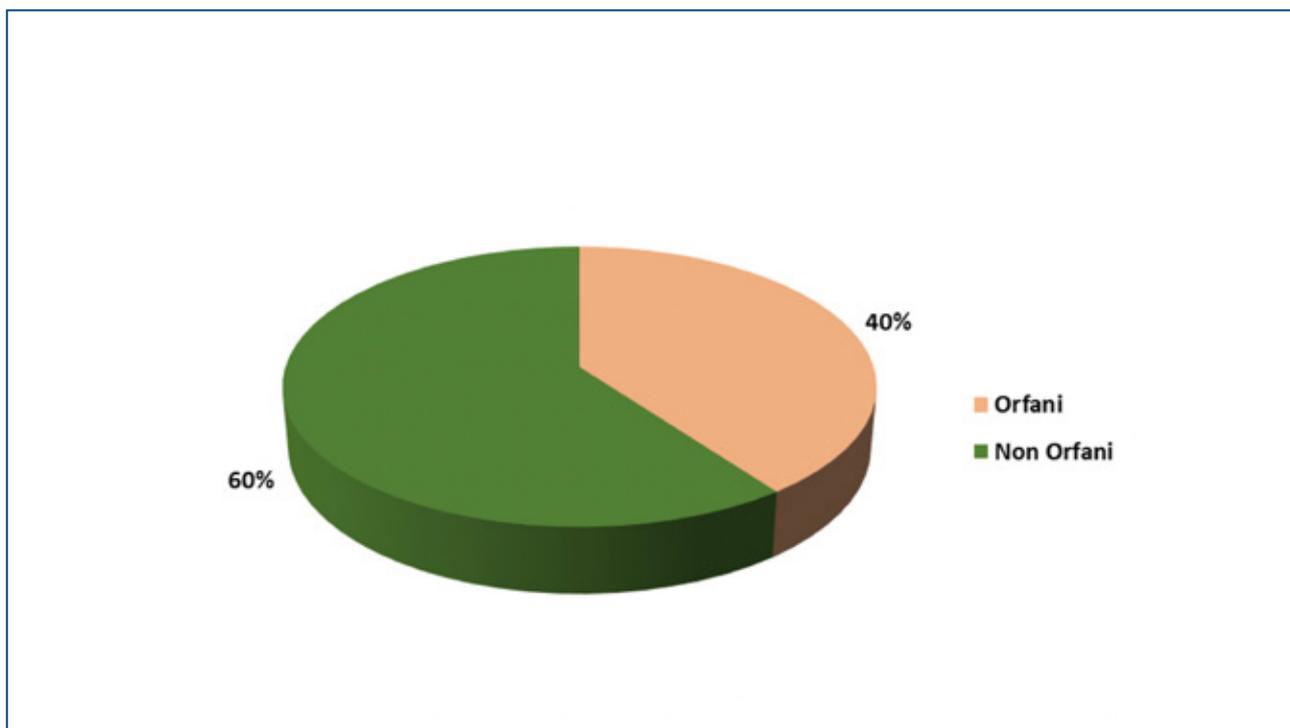
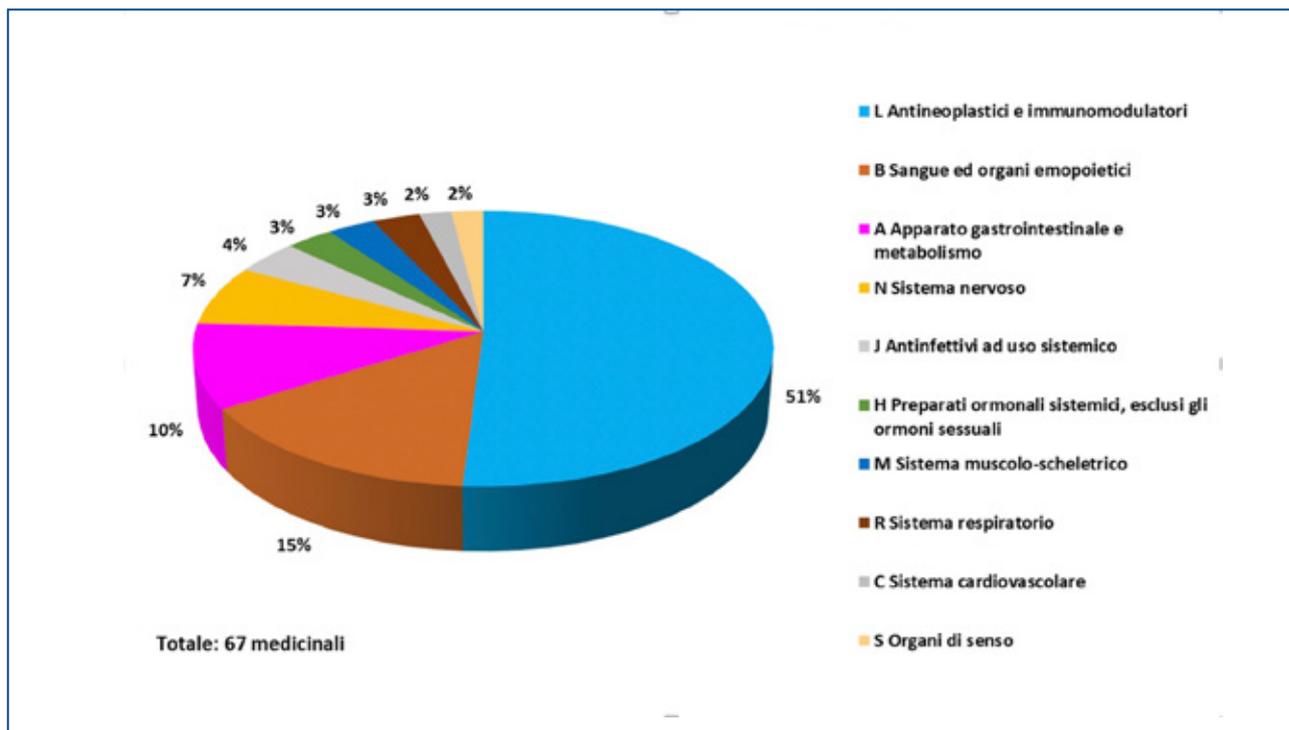


Figura 4
Nuove sostanze attive orfane identificate



Il 51% dei farmaci orfani identificati appartiene alla categoria ATC L "Farmaci antineoplastici e immunomodulatori". Seguono le categorie ATC B "Sangue ed organi emopoietici" e A "Apparato gastrointestinale e metabolismo" con il 15% e 10% rispettivamente. Il restante dei farmaci orfani identificati si riferisce ad altre categorie ATC con un percentuale che varia dal 7% al 2% (**Figura 5**).

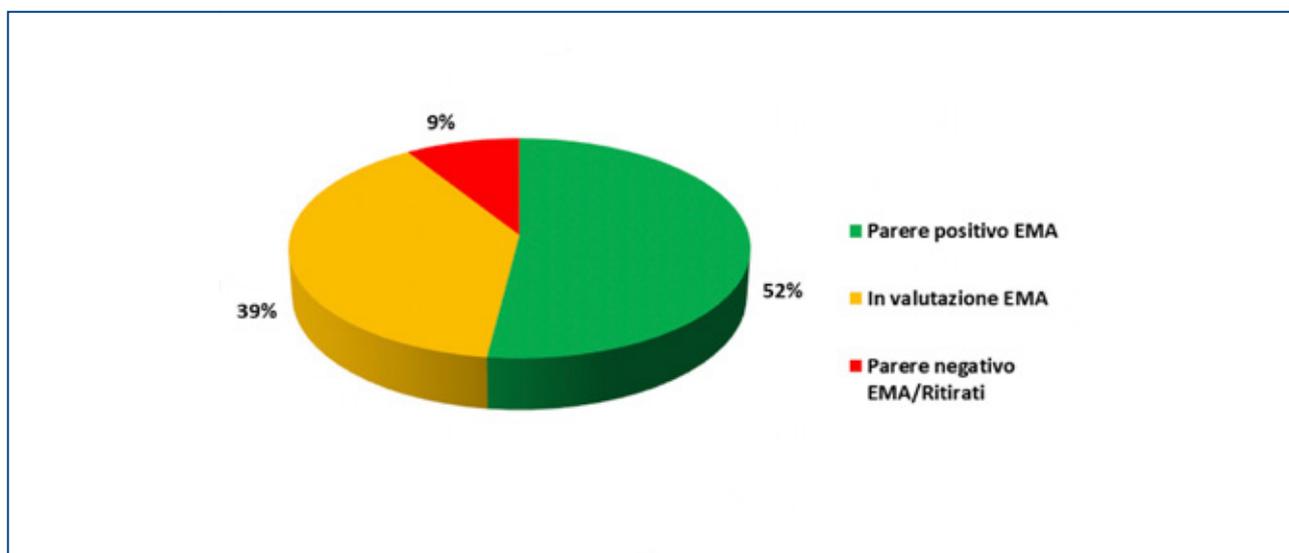
Figura 5
Farmaci orfani identificati divisi per ATC



Tutti i farmaci orfani identificati nel periodo di riferimento, sono stati suddivisi come segue (Figura 6):

- farmaci orfani che hanno ricevuto un parere positivo di EMA (52% di tutti i farmaci orfani identificati). Tra questi sono compresi anche i farmaci orfani che hanno già chiuso l'iter negoziale
- farmaci orfani in valutazione e che riceveranno un parere di EMA presumibilmente entro giugno 2021 (39% di tutti i farmaci orfani identificati)
- farmaci orfani che hanno avuto un parere negativo di EMA oppure sono stati ritirati nel corso della procedura di autorizzazione (9% di tutti i farmaci orfani identificati).

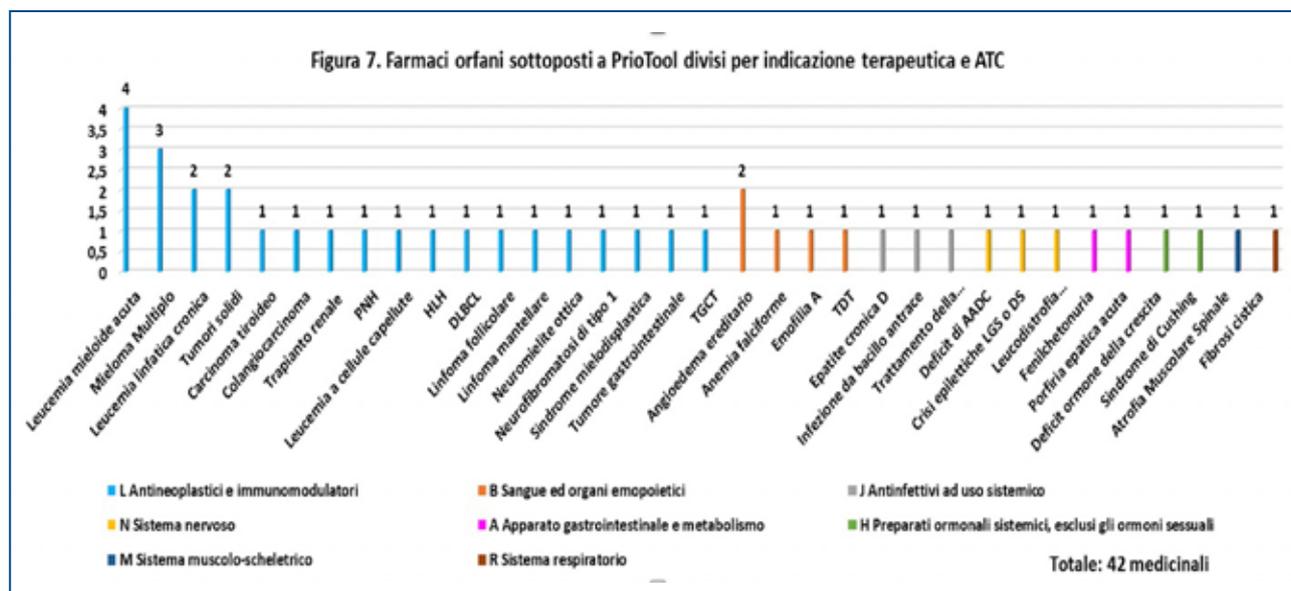
Figura 6
Status regolatorio dei farmaci orfani identificati



Il numero dei farmaci orfani sottoposti al processo di prioritizzazione (*PrioTool*) è stato di 42, pari al 63% di tutti i farmaci orfani identificati nel periodo di riferimento. Di questi, il 60% appartiene alla categoria ATC L “Farmaci antineoplastici e immunomodulatori” con un numero di 25 medicinali per malattie rare dell’area oncologica, oncoematologica o ad eziologia autoimmune. Seguono i farmaci orfani appartenenti alla categoria ATC B “Sangue ed organi emopoietici” con 5 medicinali e quelli relativi alle categorie ATC J “Antinfettivi ad uso sistemico” e N “Sistema nervoso”, entrambe con 3 medicinali. Infine, per le categorie ATC A “Apparato gastrointestinale e metabolismo” e H “Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali”, sono stati sottoposti al processo di prioritizzazione 2 farmaci orfani mentre per entrambe le categorie ATC M “Sistema muscolo-scheletrico” e R “Sistema respiratorio” solo uno.

Complessivamente i 42 farmaci orfani esaminati sono distribuiti all’interno di 34 diverse malattie/condizioni cliniche, alcune delle quali (leucemia mieloide acuta, mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica, tumori solidi e angioedema ereditario) presentano più di un farmaco orfano. Analizzando in dettaglio le malattie/condizioni cliniche all’interno di ogni categoria ATC, è possibile evidenziare che poco più della metà delle stesse (18 malattie/condizioni cliniche, pari al 53% del totale) è riferibile all’ATC L “Farmaci antineoplastici e immunomodulatori”, mentre le restanti 16 malattie/condizioni cliniche rientrano nelle altre categorie ATC con un range che va da un minimo di 1 ad un massimo di 4 malattie/condizioni cliniche per singola ATC. In generale, le malattie/condizioni cliniche prevalenti sembrerebbero essere quelle riferite al sistema ematopoietico nella componente eziopatogenetica eritropoietica, leucocitopoietica e trombopoietica (**Figura 7**). Tali esiti sembrerebbero coerenti con la distribuzione della spesa sanitaria in Italia per i farmaci orfani, con una più alta incidenza proprio per malattie rare quali linfomi, mielomi e leucemie.

Figura 7
Farmaci orfani sottoposti a PrioTool divisi per indicazione terapeutica e ATC



Seppur per tutti i farmaci orfani analizzati siano emerse caratteristiche particolarmente interessanti, solo il 26% di questi sono risultati al momento dell’analisi potenzialmente rilevanti (pari al 17% di tutti i farmaci orfani identificati nel periodo di riferimento). Analizzando in modo aggregato i dati ottenuti per tali medicinali, si può evincere che le malattie/condizioni cliniche considerate hanno fatto registrare in media un impatto maggiore per le categorie ATC L “Farmaci antineoplastici e immunomodulatori”, M “Sistema muscolo-scheletrico” e R “Sistema respiratorio”, essendo i farmaci orfani indicati per patologie potenzialmente gravi. In merito invece al bisogno terapeutico, in termini di alternative terapeutiche disponibili per la specifica patologia, si evidenzia che le ATC A “Apparato gastrointestinale e metabolismo”, L “Farmaci antineoplastici e immunomodulatori” e N “Sistema nervoso” sono state le categorie maggiormente rappresentative. Il valore terapeutico potenziale, in termini di benefici clinici attesi, ha influito principalmente per le categorie ATC A “Apparato gastrointestinale e metabolismo” e L “Farmaci antineoplastici

e immunomodulatori”. Da rilevare che l’impatto organizzativo, ovvero la necessità di strumenti aggiuntivi per la pratica clinica rispetto alla routine, ha pesato in media in modo importante solo per la categoria ATC B “Sangue ed organi emopoietici”, facendo emergere per le altre categorie ATC una distribuzione piuttosto omogenea senza sostanziali differenze. Il numero dei pazienti potenzialmente da trattare nel contesto nazionale ha inciso in media poco per tutte le categorie ATC con una lieve prevalenza solo per la categoria ATC B “Sangue ed organi emopoietici”. Tale andamento sembrerebbe direttamente correlato alla rarità delle malattie considerate. Infine, per quanto riguarda il potenziale costo del trattamento, tutte le categorie ATC considerate hanno fatto emergere, in media, un livello ipoteticamente alto con particolare riferimento alle categorie ATC B “Sangue ed organi emopoietici” e M “Sistema muscolo-scheletrico”.

Analizzando in modo cumulativo tutte le categorie ATC, è possibile osservare che la gravità della malattia e il bisogno terapeutico sono stati in media i parametri che hanno maggiormente influenzato l’analisi, mentre il potenziale numero dei pazienti da trattare ha rappresentato il parametro che l’ha influenzata meno. Tutto ciò sembrerebbe confermare che questa tipologia di medicinali riguarda perlopiù patologie gravi per le quali esistono poche alternative terapeutiche destinate ad un numero limitato di pazienti.

In conclusione, si può affermare che l’analisi dei farmaci orfani ha permesso di confrontare informazioni potenzialmente utili a ponderare ed orientare eventuali scelte operative vantaggiose per il SSN. A tal riguardo, è bene evidenziare che l’analisi dei fattori più vantaggiosi per la resilienza e lo sviluppo del SSN dovrebbe essere supportata da un sistema valutativo basato su criteri che favoriscano l’intercettazione reale ed oggettiva dei nuovi medicinali. Tale aspetto sembrerebbe altrettanto rilevante nell’ambito delle malattie rare.

5a.4 - Bibliografia

- Farmaci Orfani. AIFA. www.aifa.gov.it/farmaci-orfani
- L’uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2018 <https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed>
- Marangi, M. et al. The Horizon Scanning System at The Italian Medicines Agency. Drug Discov Today (2019). www.aifa.gov.it/horizon-scanning
- Orizzonte Farmaci. Scenario dei medicinali in arrivo. Rapporto 2019. www.aifa.gov.it/horizon-scanning1
- Orizzonte Farmaci. Scenario dei medicinali in arrivo. Rapporto 2020. www.aifa.gov.it/horizon-scanning1
- Report AIFA sui farmaci orfani. www.aifa.gov.it/-/report-aifa-sui-farmaci-orfani
- Sito istituzionale AIFA. www.aifa.gov.it
- Sito istituzionale EMA. www.ema.europa.eu

CAPITOLO 5B APPROFONDIMENTI

La ricerca clinica sui farmaci orfani in attesa di approvazione nel 2020

D'Alfonso G.⁴²

5b.1 - Premessa

L'analisi sullo stato della ricerca in corso sui farmaci orfani ha avuto come impulso, anche quest'anno, i dati del rapporto AIFA "Orizzonte Farmaci", alla sua seconda edizione nel 2020.

Osservatorio Trial ha analizzato lo stato della ricerca clinica attiva in queste molecole, concentrandosi sia sull'attività globale della ricerca mondiale che sul coinvolgimento dell'Italia. Gli studi che abbiamo considerato nell'analisi sono tutti quelli che risultano "aperti all'arruolamento" o "in attesa di apertura" all'arruolamento, quindi effettivamente attivi ai primi giorni di novembre 2020. I dati sono stati estratti dal nostro sito www.sperimentazioniconcliniche.it e dalla banca dati www.clinicaltrials.gov.

Dal rapporto abbiamo estrapolato i farmaci designati come orfani ed analizzato la ricerca clinica su queste molecole con una specifica attenzione alla quantità (numero totale di studi), qualità (fasi di studio e pazienti coinvolti) e sostenibilità (fonti di finanziamento). In relazione a queste analisi è stato poi valutato il coinvolgimento complessivo dell'Italia.

Il rapporto di AIFA "Orizzonte Farmaci" è stato pubblicato nella sua prima edizione lo scorso anno. A distanza di un anno, abbiamo innanzitutto valutato l'effettivo stato di approvazione delle molecole menzionate nel precedente rapporto.

5b.2 - La ricerca dei farmaci orfani

Nel 2019, AIFA prevedeva l'approvazione di 18 farmaci orfani nel corso dell'anno. Dalla nostra analisi su queste molecole solo 5 risultano essere state effettivamente approvate secondo le tempistiche previste. Per altre 9 l'approvazione è stata posticipata al 2020, mentre per le ultime 4 molecole non si hanno notizie più definite sullo stato di avanzamento del processo. La **tabella 5b.1** riporta uno schema dello stato complessivo delle molecole menzionate nel rapporto 2019.

⁴² Osservatorio Trial

Tabella 5b.1
Dettaglio delle molecole con approvazione prevista nel 2019

Farmaci con approvazione attesa nel 2019	Data di approvazione
Cellule T vitali	28/03/2019
Cannabidiolo	25/07/2019
Gilterinib	19/09/2019
Osilodrostat	14/11/2019
Polatuzumab vedotin	14/11/2019
Molecole rinviate	
Emapalumab	attesa 2020
Enasidenib	attesa 2020
Imlifidase	attesa 2020
Ivosidenib	attesa 2020
Onasemnogene abeparvovec	attesa 2020
Pexidartinib	attesa 2020
Pretomanid	attesa 2020
Selinexor	attesa 2020
Tagraxofusp	attesa 2020
Molecole senza ulteriori indicazioni	
Ravulizumab	CHMP EMA autorizza Aprile 2019
Turoctocog alfa pegol	CHMP EMA autorizza Aprile 2019
Quizartinib	nessuna notizia 2020 su sito AIFA
Larotrectinib	Ultimo odg CTS luglio 2020 - argomento rinviato

Oltre alle molecole riportate nella tabella si deve ricordare che il rapporto menzionava altre 4 molecole la cui approvazione era già avvenuta entro il primo trimestre del 2019. Per il 2020 è attesa l'approvazione di 22 molecole orfane di cui, come abbiamo già visto, per 9 di queste (**tabella 5b.1**) era già attesa l'approvazione nel corso del 2019. Nel complesso l'attesa per le nuove approvazioni interessa principalmente medicinali antineoplastici (con 10 molecole) seguiti da immunosoppressori (3 molecole), confermando lo stesso andamento già osservato lo scorso

anno. Però, rispetto allo scorso anno vediamo che le aree terapeutiche interessate sono più numerose (11 invece di 8) e che la varietà di malattie rappresentate è più ampia, arrivando a interessare 19 patologie differenti. A livello mondiale contiamo 155 studi clinici attivi per le 11 aree terapeutiche interessate (**tabella 5b.2**). La maggioranza degli studi clinici (oltre il 70%) sono concentrati sui medicinali antineoplastici e questo dato si riflette anche sul numero di pazienti coinvolti negli studi (76% del totale).

Tabella 5b.2

Studi clinici mondiali. Numero di studi per area terapeutica e relativo numero di pazienti previsti

Situazione studi clinici mondiali Area terapeutica	n° Trials	n° pazienti
Medicinali antineoplastici	113	23020
Antimicobatterici	9	1863
Altri medicinali per il sistema respiratorio	8	1629
Antianemici	8	1376
Immunosoppressori	5	185
Ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi	3	326
Altri medicinali per patologie del sangue	3	510
Altri medicinali del sistema muscolo-scheletrico	3	868
Sieri immuni e immunoglobuline	1	100
Medicinali per apparato gastrointestinale e le malattie del metabolismo	1	*
Antivirali per uso sistemico	1	400
Totale complessivo	155	30277

* *uso compassionevole*

Nell'analizzare la distribuzione degli studi clinici nelle diverse fasi di studio, quest'anno abbiamo voluto osservare anche la relazione con le fonti di finanziamento delle ricerche. Come si vede in **tabella 5b.3**, i dati mostrano una situazione relativamente inattesa, con un forte impegno di finanziamenti esterni all'industria farmaceutica soprattutto per quel che riguarda la fase 2 degli studi, mentre per la fase 3 si conferma il quasi esclusivo impegno dell'industria, peraltro come lecito attendersi.

Tabella 5b.3 – Globale - Finanziatori degli studi clinici per fase di studio. Gli studi di Fase I-II sono stati accorpati alla Fase I, gli studi di Fase II-III sono stati accorpati alla Fase II

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Non Applicabile	Osservazionale	Uso compassionevole	Totale complessivo
Industry	20	15	21	3		4	1	64
Other	7	17	4	1	1	3		33
Other Industry	10	17	1		1			29
Other NIH	8	16						24
Other NIH Industry	1	3		1				5
Totale	46	68	26	5	2	7	1	155

L'esame del contesto italiano non conferma però lo stesso andamento, poichè la ricerca clinica risulta quasi totalmente a carico dell'industria farmaceutica, come si evince dalla **tabella 5b.4**.

**Tabella 5b.4
Italia - Finanziatori degli studi clinici per fase di studio**

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Non applicabile	Totale complessivo
Industry	2	7	10	2		21
Other	1	1				2
Other Industry			1		1	2
Totale complessivo	3	8	11	2	1	25

Dall'analisi di questi due contesti emerge come l'Italia sia, almeno apparentemente, marginalmente utilizzata nella ricerca clinica. Solo 25 studi su 155 coinvolgono anche il nostro paese, circa il 16% del totale, un valore in linea con quello già registrato nel 2019. Nel 2020 si conferma anche la distribuzione disomogenea delle fasi di studio delle ricerche svolte in Italia. Infatti, nonostante i valori percentuali siano raddoppiati rispetto all'analisi dello scorso anno, il coinvolgimento dell'Italia rimane ancora marginale nelle fasi più precoci di studio, con solo il 6% degli studi di fase I e 11% di fase II.

Analizzando il numero dei potenziali pazienti, osserviamo che la percentuale di coinvolgimento dell'Italia risale fino al 23% del totale, come mostrato nella **tabella 5b.5** che riepiloga gli studi ed i pazienti previsti per ogni molecola in studio.

Infine, come visibile dalla **tabella 5b.6**, anche nel 2020 si conferma una ricerca concentrata primariamente su patologie ematologiche.

Tabella 5b.5 - Studi clinici e numero di pazienti coinvolti per molecola. A sinistra la situazione complessiva mondiale, a destra la situazione in Italia

Molecola	n° studi clinici	n° pazienti	Molecola	n° studi clinici	n° pazienti
Acalabrutinib	49	9073	Acalabrutinib	5	2816
Avapritinib	3	434	Avapritinib	2	347
Bulevirtide	1	400	Bulevirtide		
CD34+	1	50	CD34+		
Crizanlizumab	3	510	Crizanlizumab	3	510
Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor	8	1629	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor		
Emapalumab	3	109	Emapalumab	2	89
Enasidenib	18	4393	Enasidenib	1	397
Givosiran	1		Givosiran		
Glasdegib	7	1461	Glasdegib	1	720
Imlifidase	2	76	Imlifidase		
Isatuximab	10	2377	Isatuximab	1	300
Ivosidenib	11	3832	Ivosidenib	2	268
Luspatercept	8	1376	Luspatercept	4	1166
Obiltoxaximab	1	100	Obiltoxaximab		
Onasemnogene Apeparovvec	3	868	Onasemnogene Apeparovvec	1	308
Pexidartinib	2	70	Pexidartinib	1	35
Pretomanid	9	1863	Pretomanid		
Satralizumab			Satralizumab		
Selinexor	10	1270	Selinexor		
Somapacitan	3	326	Somapacitan	2	252
Tagraxofusp	2	60	Tagraxofusp		
Totale complessivo	155	30277	Totale complessivo	25	7208

**Tabella 5b.6
Patologie, studi clinici attivi e coinvolgimento pazienti**

Patologia	Trial totali	Pazienti totali	Pazienti Italia
Leucemia linfocitica cronica (LLC), Linfoma linfocitico piccolo (SLL)	49	9073	2816
Leucemia mieloide acuta	36	9686	1385
Mieloma multiplo	20	3647	300
Tubercolosi	9	1863	
Anemia associata a sindromi mielodisplastiche; anemia associata a beta-talassemia che richiede trasfusioni di globuli	8	1376	1166
Fibrosi cistica	8	1629	
Anemia falciforme	3	510	510
Atrofia muscolare spinale	3	868	308
Deficit dell'ormone della crescita (AGHD)	3	326	252
Linfoistocitosi emofagocitica pediatrica	3	109	89
Tumori stromali gastrointestinali (GIST)	3	434	347
Neoplasia delle cellule dendritiche plasmacitoidi blastiche	2	60	
Rischio rigetto nel trapianto del rene	2	76	
Tumore tenosinoviale a cellule giganti	2	70	35
Infezione da virus dell'epatite Delta (D) cronica (HDV)	1	400	
Leucodistrofia metacromatica	1	50	
Porfiria epatica acuta	1		
Trattamento dell'antrace per inalazione	1	100	
Disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)			

5b.3 - Conclusioni

L'analisi qui condotta evidenzia come la ricerca clinica sui farmaci orfani sia attiva e diffusa, mostrando la copertura di un ampio spettro di patologie, anche se con una evidente predominanza di alcune forme di malattie ematologiche. Dal punto di vista del coinvolgimento italiano misuriamo un dato complessivo in linea con quello dello scorso anno, anche se rileviamo un aumento del coinvolgimento nelle prime fasi degli studi clinici. In questo caso, pur rimanendo i numeri bassi in assoluto, uno spunto di miglioramento viene suggerito dall'analisi delle fonti di finanziamento delle sperimentazioni cliniche. Infatti, i dati evidenziano come nel nostro paese la ricerca su queste molecole sia sostenuta quasi esclusivamente dalle aziende farmaceutiche mentre nello scenario della ricerca mondiale è determinante anche l'apporto di altre realtà, soprattutto negli studi di Fase II.

Enti o organizzazioni accademiche, sostenute da finanziamenti privati o governativi, potrebbero rappresentare una risorsa notevole anche per la ricerca italiana, così come già accade all'estero. Sarebbe quindi auspicabile lo sviluppo e sostegno di modelli collaborativi più estesi tra l'industria e l'accademia, anche con il ricorso ad ulteriori risorse di investimento istituzionale.

Nondimeno dovrebbero essere sostenute tutte le azioni in grado di rendere competitivo in ambito internazionale il sistema della ricerca clinica italiana, investendo fin d'ora sulle attività necessarie per l'adeguamento al nuovo regolamento europeo e su politiche che incentivino la massima condivisione di dati e informazioni in formati realmente "*machine readable*" e quindi facilmente utilizzabili dai ricercatori.

Questi impulsi potrebbe apportare un miglioramento generale della rete della ricerca italiana e consentire una maggiore valorizzazione anche dei promotori non profit che, ad oggi, non sembrerebbero utilizzati in modo ottimale nelle attività di ricerca nazionali.

CAPITOLO 5C

APPROFONDIMENTI

L'impatto dell'emergenza Covid sulle malattie rare: una overview

Vacca I.⁴³

5c.1 - Premessa

Con questo capitolo si è deciso di offrire una *overview* generale sui rapidi cambiamenti intercorsi nell'ambito delle malattie rare durante l'emergenza Covid-19 in Italia. La connotazione squisitamente narrativa del capitolo è stata scelta per riuscire a contestualizzare una situazione di estrema complessità, per la quale i dati disponibili sono ancora relativamente scarsi. Si è scelto dunque di raccontare le principali difficoltà vissute e denunciate dai pazienti affetti da malattie rare e tumori rari e le principali strategie messe in campo, a diversi livelli, per fronteggiare quella che è stata definita "un'emergenza nell'emergenza". Il tutto analizzando la documentazione pubblicata in questi mesi e le voci di alcuni degli attori dello scenario socio-politico nazionale e regionale (ISS, Cittadinanzattiva, Intergruppo Parlamentare Malattie Rare, Centro di Coordinamento Malattie Rare Regione Campania), con un focus dedicato al ruolo dell'EMA. Illustreremo inoltre alcune *good practices* attivate durante l'emergenza, valutando se possano essere esempi esportabili alla quotidianità.

5c.2 - L'emergenza COVID-19

Il 30 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato l'emergenza sanitaria di interesse nazionale legata al rischio di diffusione del Coronavirus proveniente dalla Cina. L'11 febbraio a questa emergenza è stato dato un nome: Covid-19. Di qui inizia una corsa alle notizie, che purtroppo sono pubblicate anche prima di essere verificate, tanto che l'OMS già a febbraio parla di "infodemia", neologismo con cui si intende il sovraccarico di informazioni, aggiornamenti, notizie, non sempre attendibili e soprattutto non sempre di pubblica utilità.

A marzo il contagio si è diffuso nel nostro paese, soprattutto in Lombardia e Veneto. Il 4 marzo il Governo ha chiuso scuole e Università, domenica 8 marzo la Lombardia è stata isolata e 14 province sono diventate zona rossa. L'11 marzo viene dichiarata ufficialmente dall'OMS la pandemia. Nessuno di noi ha dimenticato le immagini drammatiche, degne di uno scenario di guerra, diffuse dai media. Le limitazioni stringenti, l'impossibilità di uscire di casa se non per comprovate necessità. Per le persone in stato di fragilità, quale spesso i malati rari sono, le cose però si sono oltremodo complicate.

⁴³ Osservatorio Malattie Rare

I coronavirus sono virus a RNA noti da lungo tempo, una famiglia di virus respiratori in grado di provocare diversi tipi di malattie, dal comune raffreddore sino alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e alla sindrome respiratoria mediorientale (MERS). Una delle loro caratteristiche è quella di poter contagiare mammiferi di varia tipologia e, poiché i recettori a cui si adattano sono piuttosto simili a quelli dell'uomo, le piccole ma frequenti variazioni nel genoma del virus possono far sì che esso compia il salto di categoria e si trasmetta anche all'uomo. Così è accaduto per il nuovo coronavirus **Sars-CoV-2**. Si tratta dunque di un patogeno della famiglia dei virus influenzali, in grado di suscitare la malattia che è stata denominata **Covid-19: *co* e *vi* per indicare la famiglia dei coronavirus, *d* per indicare la malattia (*disease* in inglese) e infine **19** per sottolineare che sia stata scoperta nel 2019.**

I sintomi più comuni sono simili a quelli dell'influenza, ma si tratta un virus più impegnativo e che provoca una malattia di più lunga durata, con una sintomatologia comunque ad ampio spettro⁴⁴. Tra le manifestazioni più severe del virus vi è la polmonite virale interstiziale, patologia che colpisce l'interstizio, cioè lo spazio tra gli alveoli e i capillari: questa struttura anatomica è responsabile dell'efficienza degli scambi gassosi.

La Covid può dunque progredire verso una forma ben più grave di quella "simil influenzale" e tra i soggetti che hanno più probabilità di sviluppare una forma grave di patologia ci sono, oltre agli anziani, i pazienti con patologie preesistenti, in particolare i pazienti oncologici e gli immunodepressi⁴⁵. Ma anche la maggior parte dei malati rari e dei loro *caregiver* sono stati travolti dall'emergenza Covid.

5c.3 - Il ruolo dell'OMaR

OMaR, Osservatorio Malattie Rare, da molti anni ormai si fa portavoce e megafono delle associazioni di pazienti, soggetti sempre più fondamentali nel delicato equilibrio della salute e della sanità nazionale, per il loro ruolo assistenziale, propulsivo e di denuncia delle *malpractice* sul territorio. Le associazioni di pazienti spesso hanno anche trovato nel team di OMaR specializzato in *patient advocacy*, una cabina di regia per poter indirizzare al meglio i propri sforzi per mobilitare l'opinione pubblica e le istituzioni. Ancor più durante l'emergenza Covid dunque, l'Osservatorio ha ricoperto un ruolo essenziale.

Durante la pandemia, infatti, le segnalazioni delle paure e delle difficoltà oggettive riscontrate dai pazienti, sia sul fronte dell'accesso delle cure che della vita quotidiana (lavoro, scuola), non si sono fatte attendere.

I pazienti più fragili al primo sguardo sembrano facili da indentificare: chi soffre di patologie respiratorie gravi e croniche, le persone con immunodeficienza o immunocompromissione (anche secondaria all'uso di farmaci immunomodulatori), le persone affette da patologie oncologiche, i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido o a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Tutte le persone con queste patologie sono state considerate 'soggetti a rischio': per loro è stato un rischio recarsi in ospedale, effettuare le visite di routine, recarsi al lavoro o a scuola, fare la spesa, compiere le normali attività di tutti i giorni. Non sono però certamente gli unici ad aver vissuto pesanti disagi, in alcuni casi esitati in situazioni drammatiche.

⁴⁴ <https://www.osservatoriomalattie.it/news/attualita/15710-coronavirus-un-emergenza-che-tocca-anche-il-mondo-delle-malattie-rare>

⁴⁵ <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=234#2>

CASI ESEMPLARI: LE DENUNCE DELLE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

- I pazienti affetti dalle Cisti di Tarlov⁴⁶, patologia rara non ancora inclusa nell'elenco ministeriale delle malattie rare e quindi nei LEA, persone spesso costrette all'immobilità da un dolore continuo e severo e hanno a disposizione come unico trattamento la terapia del dolore. A loro durante il lockdown questo trattamento è stato negato perché durante il periodo di maggior congestione dei centri ospedalieri, infatti, algologi e anestesisti sono stati spesso dirottati verso i reparti di rianimazione, lasciando senza riferimento tanti pazienti affetti da patologie caratterizzate da dolore cronico.
- Bambini con patologie esitanti in disabilità gravi e gravissime come la Sindrome di Charge⁴⁷: centri diurni chiusi, terapie riabilitative sospese, didattica a distanza troppo spesso impossibile da seguire.
- Pazienti con malattie metaboliche da accumulo lisosomiale, che ogni 15 giorni devono recarsi in ospedale per le infusioni e in alcuni casi hanno dovuto interrompere le terapie.
- Pazienti, ma anche e soprattutto caregiver di persone con patologie neurodegenerative come la malattia di Huntington⁴⁸ o la malattia di Alzheimer: la chiusura dei luoghi di assistenza sanitaria e sociale ha fatto sì che l'accudimento dei pazienti gravi interamente sui propri familiari che, senza quelle poche ore di relax, non riescono a recuperare le energie fisiche ed emotive per sostenere i pazienti, con il rischio dell'aumento di disturbi comportamentali non solo nel paziente ma anche nel familiare stesso.

OMaR ha dunque prontamente deciso di agire su più fronti: dedicare uno spazio informativo alle notizie legate alla Covid-19 – provenienti da fonti attendibili e autorevoli e sempre verificate – e rafforzare il servizio di Esperto Risponde e Sportello Legale. Dare spazio e rilanciare, anche attraverso i social media, segnalazioni, appelli e comunicazioni da parte di associazioni di pazienti, ma anche le raccomandazioni da parte dei clinici e delle società scientifiche. I canali di OMaR, compresi i social media, hanno contribuito a diffondere informazioni essenziali per tutti coloro che si sono trovati in situazioni di isolamento e rischio. **Ad oggi Osservatorio Malattie Rare ha ricevuto e preso in carico più di 3500 richieste da parte di pazienti affetti da malattie rare, caregiver e, più in generale, lettori che necessitavano di informazioni.**

⁴⁶ <https://www.osservatoriomalattie.it/news/attualita/16326-cisti-di-tarlov-i-pazienti-ancora-piu-invisibili-durante-la-crisi-coronavirus>

⁴⁷ <https://www.osservatoriomalattie.it/news/attualita/16148-sindrome-charge-nasce-aria-per-i-bambini-a-cui-il-covid-19-ha-sottratto-servizi-essenziali>

⁴⁸ <https://www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare/malattia-di-huntington/16150-malattia-di-huntington-il-lockdown-visto-con-gli-occhi-dei-pazienti>

GLI STRUMENTI MESSI IN CAMPO DALL'OMaR

La sezione COVID del portale Osservatorio Malattie Rare – Gli articoli di approfondimento sono stati redatti tempestivamente e in numero sufficiente a coprire le necessità informative di pazienti e familiari, ma anche del pubblico generalista. Sono stati intervistati i principali virologi e immunologi di riferimento (tra i quali Crisanti, Viola, Pregliasco, Vella, Plebani, Rodeghiero, De Silvestro, Sotgiu) con i quali sono stati approfonditi i temi del contagio e trasmissione del virus, della sintomatologia, della diagnosi, delle terapie possibili (comprese quelle sperimentali) e delle norme igienico sanitarie e sociali da seguire per il contenimento dell'epidemia.

Il servizio “Esperto Risponde Covid” – Il servizio di consulto e orientamento medico online, già esistente da diversi anni, è stato potenziato per poter mettere in campo 25 professionisti (tra i quali Burioni, Cocito, Conversano, Della Porta, Esposito, Limongelli, Lopalco, Pregliasco, Viola) disponibili a fornire risposte legate all'emergenza sanitaria in atto. Gli esperti hanno risposto (e continuano a farlo) sui temi di patologia a rischio, ma anche sulle norme igienico sanitarie, sui percorsi di diagnosi e cura, sui possibili rischi di interazione tra farmaci in caso di terapia per Coronavirus e molto altro.

Il Servizio di Sportello Legale – Potenziata anche la rubrica di consulenza legale, affidata a un team di avvocati e giornalisti specializzati, che hanno erogato consulenze personalizzate e redatto approfondimenti legati ai temi del lavoro (assenza dei lavoratori in condizione di fragilità, assistenza a familiari con disabilità, etc) e della scuola (accesso, sostegno, didattica domiciliare integrata), ma anche all'approvvigionamento di farmaci, ai diritti assistenziali e alle terapie domiciliari. Lo Sportello Legale ha offerto anche una rubrica fissa su RAI Radio 1 GR 1 Economia, dedicata propriamente alle difficoltà dei lavoratori con disabilità e dei loro *caregiver*.

5c.4 - I dati sui bisogni dei malati rari: il Rapporto ISS COVID-19

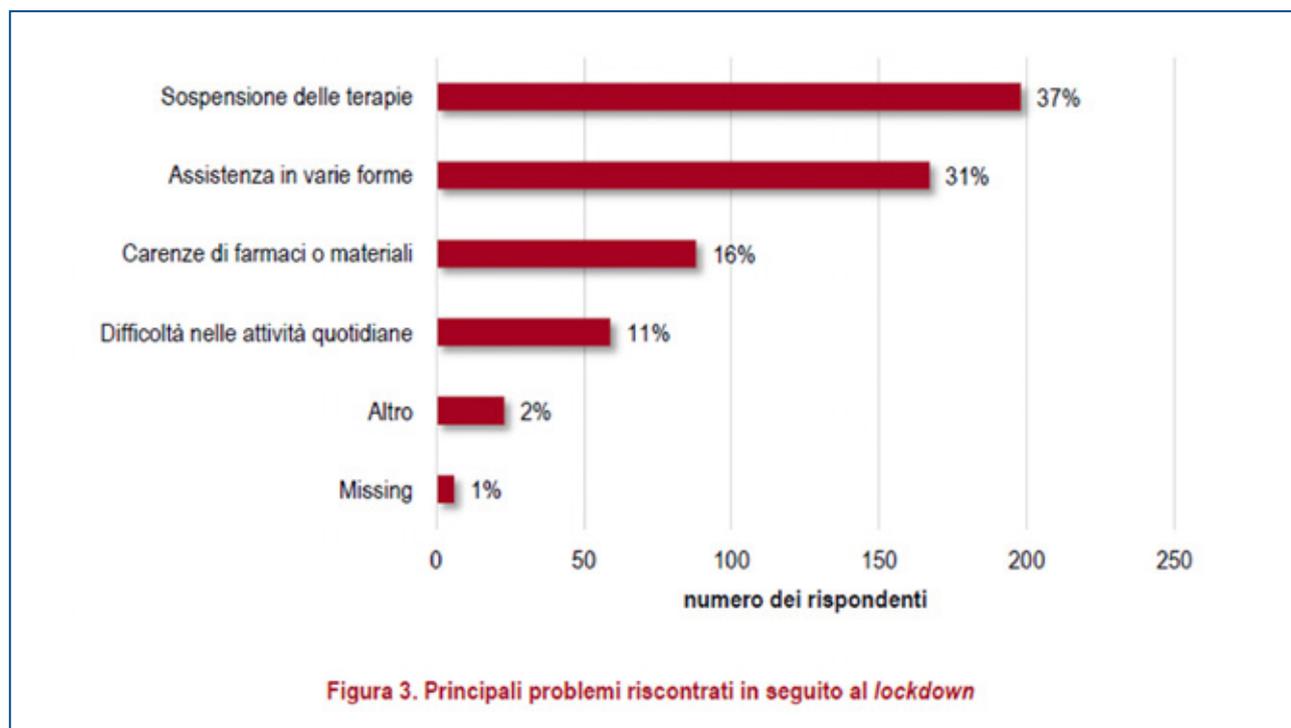
Il Rapporto ISS COVID-19 n. 39/2020 dell'Istituto Superiore di Sanità “**Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2**”⁴⁹ è stato pubblicato a fine maggio 2020. Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus hanno ideato e promosso una indagine conoscitiva con lo scopo di raccogliere i bisogni delle persone con patologie rare e dei loro *caregiver* ed evidenziarne le necessità più cogenti nel periodo iniziale dell'emergenza sanitaria da COVID-19. L'indagine è stata effettuata tramite questionario online, che ha raccolto **1174 risposte in 2 settimane (23 marzo - 5 aprile 2020)**: i risultati forniscono **una fotografia delle difficoltà e dei disagi di questa fascia di popolazione particolarmente fragile**, in un momento in cui si stavano elaborando le prime misure di supporto a livello nazionale e regionale. Il rapporto ha confermato i problemi legati all'assistenza sanitaria e al mancato sostegno socio-sanitario in conseguenza all'emergenza. È stato inoltre rilevato un considerevole bisogno di informazione non solo sull'impatto della pandemia relativamente alla propria condizione di salute, ma anche sull'accesso ai servizi socio-sanitari.

Dal rapporto è emerso che troppi malati rari hanno rinunciato alle terapie ospedaliere per non essere esposti al contagio: **il 52% degli intervistati** ha infatti dichiarato che su consiglio medico (55%) o per decisione personale (44%) **ha deciso di sospendere le terapie ospedaliere**. La rinuncia, quasi certamente correlata alla percezione della mancata sicurezza degli ospedali (ricordiamo che all'inizio della pandemia è stato difficoltoso reperire i dispositivi di protezione individuale; inoltre diversi ospedali che ospitano centri esperti per le malattie rare erano

⁴⁹ Gruppo di lavoro ISS Malattie Rare COVID-19. Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Versione del 30 maggio 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporto ISS COVID-19, n. 39/2020).

stati convertiti in ospedali COVID, con la conseguente necessità di trasferire o interrompere molte delle attività di routine) è certamente da considerarsi un fatto estremamente significativo, considerando che per molte patologie la sospensione della terapia - quando non si tratta di terapia salvavita - può comportare un netto abbassamento della qualità della vita.

Secondo lo stesso rapporto ISS **ben il 46% dei rispondenti ha riscontrato problemi nella continuità assistenziale o terapeutica legati al fatto che anche le strutture ambulatoriali erano state chiuse per Decreto governativo**, continuando a operare solo per interventi salvavita e urgenti. Le persone che afferivano a tali strutture sanitarie si sono pertanto trovate improvvisamente senza un punto di riferimento. Il dettaglio dei problemi riscontrati è riportato nella Figura 3 del Rapporto ISS COVID-19, dove si rileva che le difficoltà più sentite sono state quelle relative alla sospensione di terapie (sanitarie e riabilitative) e alla mancanza di assistenza, descritta in varie forme (non sufficiente o discontinua, psicologica, nessuna assistenza, controlli sospesi). Questo ha determinato in alcuni casi un peggioramento dei sintomi, un grande senso di abbandono e uno stato permanente di ansia.



L'accesso ai farmaci durante il lockdown

Sebbene il 52% (n. 607) dei rispondenti abbia dichiarato che nella propria zona fosse attiva la consegna di farmaci a domicilio, il 34% (n. 396) non era a conoscenza di questa possibilità.

Decisamente più preoccupante la situazione relativa alla consegna di farmaci ospedalieri, per i quali emerge che solo un quarto (n. 89, 26%) di quelli che ne avrebbero avuto bisogno (n. 345, 29%) ne ha potuto effettivamente usufruire. 829 persone (71%) fra quelle che hanno partecipato all'indagine, non sapevano cosa rispondere a tale quesito. Secondo gli autori del Rapporto ciò lascia presumere che non avessero avuto la necessità del servizio. È inoltre possibile che questo dato negativo sia da mettere in relazione con il fatto che la dematerializzazione delle ricette c.d. "rosse" non sia stata uniformemente attivata sul territorio nazionale. Dal rapporto sono emersi ulteriori dati interessanti al fine di una analisi dei bisogni dei malati rari durante il lockdown. **Il 66% degli intervistati ha dichiarato l'inesistenza, nella propria zona di residenza, di servizi di trasporto in sicurezza per il tragitto casa-ospedale o viceversa.** In merito alle iniziative regionali sulla sospensione delle terapie riabilitative senza perdita di diritto, solo 271 persone (23%) hanno dichiarato di essere informate su tale tematica, e di queste il 71% (n. 192) ha confermato che la propria Regione aveva previsto tale diritto. Anche nel caso della proroga dei piani terapeutici,

solo il 31% (n. 359) si è dichiarato a conoscenza di questa possibilità⁵⁰. In generale, più della metà dei rispondenti (n. 717, 53%) ha dichiarato di avere avuto difficoltà rilevanti durante il periodo di somministrazione del questionario. Tra queste, 208 persone (29%) hanno riportato la necessità di supporto di sollievo, riabilitazione domiciliare (n. 198, 28%), sostegno scolastico (n. 170, 24%), strumentazioni e connessione a Internet (n. 81, 11%), terapie e supporti a domicilio (n. 39, 5%) e informazioni (n. 17, 2%). Solo l'1% (n. 4) ha specificato altri bisogni.

Ancora carente l'informazione

Nello specifico, 487 (21%) persone hanno riferito la necessità di informazioni mediche sulla propria patologia (soprattutto in relazione alla eventuale maggiore suscettibilità al virus SARS-CoV-2) e 387 (17%) avrebbero voluto chiarimenti su permessi e certificati lavorativi; 310 (14%) persone hanno segnalato di non potersi recare al proprio centro di riferimento o spostarsi in sicurezza per accedere in ospedale o rimanere a casa per le terapie (n. 209, 9%); altre ancora non riuscivano a reperire i farmaci abituali (n. 113, 5%); 250 (11%) persone avrebbero voluto un supporto psicologico, 177 (8%) un sostegno dal medico curante, altre poter usufruire della distribuzione dei farmaci in fascia H a domicilio (n. 156, 7%) o accedere a una scorta adeguata di ausili (n. 103, 5%). È stata inoltre segnalata la difficoltà legata a un *caregiver* lontano o comunque impossibilitato a prestare l'usuale assistenza (n. 69, 3%).

5c.5 - I dati sui bisogni dei malati rari: il Rapporto Cittadinanzattiva, la narrazione di una pandemia

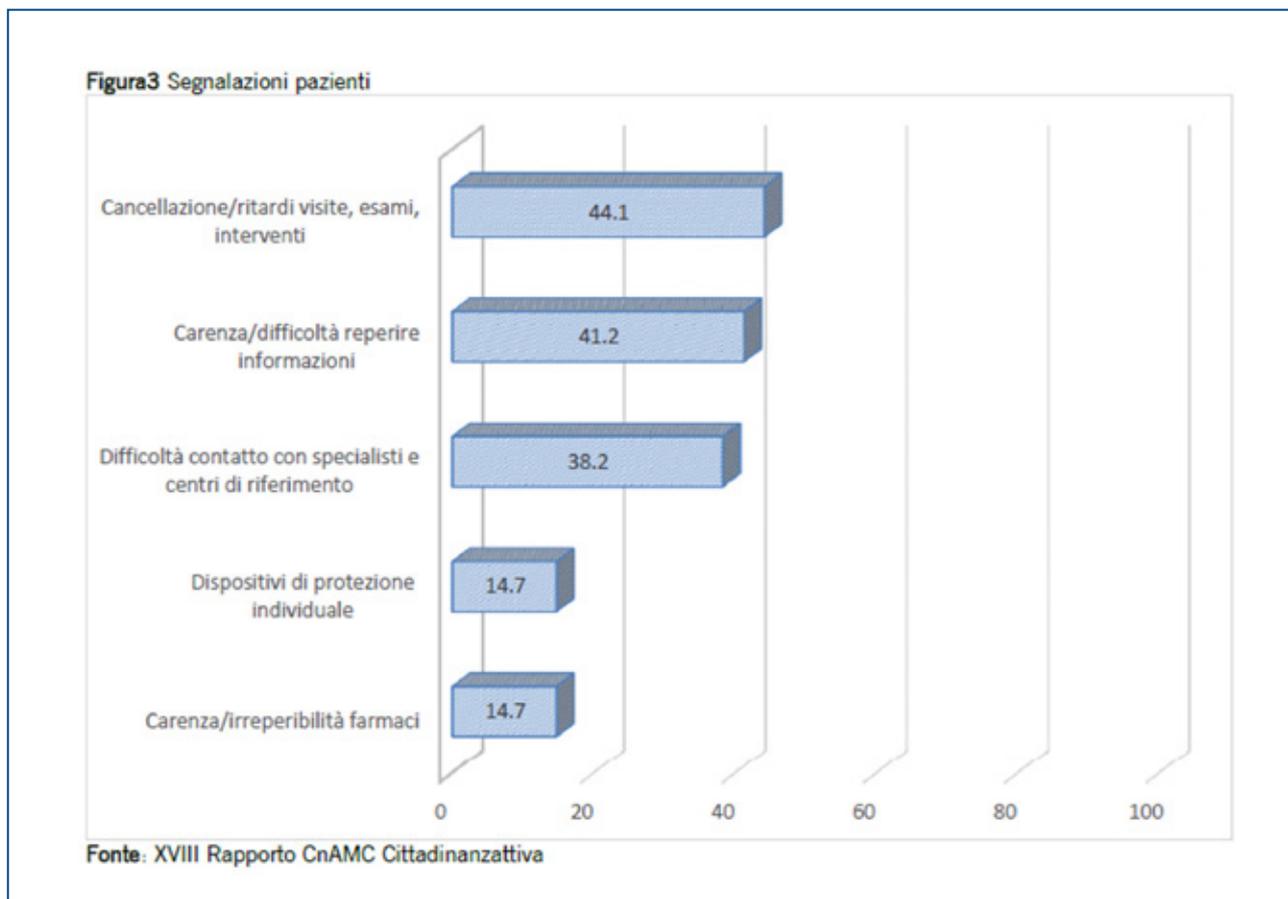
Altri dati importanti sui bisogni e le difficoltà vissute dai malati rari durante l'emergenza Covid provengono direttamente dalla XVIII edizione del Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità redatto da Cittadinanzattiva, divulgato all'inizio di ottobre 2020. Il rapporto, pubblicato con cadenza annuale, quest'anno è stato intitolato **"Isolati ma non soli. La risposta alla pandemia nel racconto delle associazioni"**. Magistralmente redatto utilizzando lo strumento della narrazione, grazie alla collaborazione della Società Italiana di Medicina Narrativa, si è rivelato un prezioso strumento per sottolineare come, pur nella drammaticità dell'esperienza di isolamento vissuta durante la difficile fase del *lockdown*, le associazioni abbiano rappresentato per milioni di persone affette da patologie croniche e rare un punto di riferimento imprescindibile. Ne emerge un racconto che restituisce il vissuto di pazienti con patologie rare e croniche, **persone che hanno vissuto un isolamento ancor più drammatico, che hanno affrontato problemi nel rapporto con un servizio sanitario totalmente assorto nell'arginare l'epidemia, ma che già in passato aveva dimostrato carenze strutturali sul fronte della gestione delle cronicità.**

Il Rapporto ha, d'altro canto, mostrato anche la grande forza riformatrice delle organizzazioni civiche, capaci di rispondere tempestivamente ai nuovi bisogni, organizzando servizi, costruendo alleanze, segnalando in modo puntuale cambiamenti normativi o procedurali necessari, mobilitando risorse (umane ed economiche), innovando le proprie modalità di funzionamento e introducendo e/o promuovendo pratiche dalle quali sarà difficile tornare indietro quando tutto sarà finito.

In questa sede ci limitiamo ad analizzare solo alcuni dei dati emersi, rimandando alla lettura del rapporto integrale, per una più ampia riflessione, caratterizzata da un'analisi squisitamente qualitativa.

⁵⁰ Si veda il paragrafo dedicato alle attività AIFA

Alla stesura del Rapporto hanno partecipato 112 organizzazioni di persone con patologie rare e croniche, distinte in Associazioni e Federazioni. Le principali segnalazioni sono riassunte nel grafico della figura 3 del Rapporto CnAMC Cittadinanzattiva.



Circa la metà delle associazioni (per l'esattezza il 44%) ha denunciato la cancellazione di esami, visite, interventi e trattamenti riabilitativi nella fase di *lockdown*.

“La cancellazione delle visite di controllo programmate per il blocco degli accessi negli ospedali”. “Le insormontabili difficoltà di ricevere la giusta e consueta assistenza sia ambulatoriale che riabilitativa, di fare controlli ed esami, di essere visitati dal proprio medico di famiglia o dallo specialista, di ricevere il trattamento fisioterapico o logopedico”.

Il Rapporto sottolinea che oltre alla sospensione delle visite è venuta a mancare la relazione umana, e soprattutto le persone si sono sentite discriminate e abbandonate:

“La sospensione delle visite sia di controllo che di prima visita e le terapie causa Covid-19. In questo periodo è mancato il contatto umano ma soprattutto ci siamo sentiti discriminati e abbandonati per mancanza di assistenza sul territorio molto carente o addirittura assente per accogliere le persone con la nostra patologia (sindrome di Sjögren n.d.r.) che è poco conosciuta”.

In questa situazione emergono ancora una volta disuguaglianze tra territori e tra regioni:

“Come pazienti è mancata la possibilità di contattare il proprio ginecologo o il Centro Specializzato, consultarsi in caso di dolori o problematiche legate alla terapia seguita o la possibilità di cambiare cura... Alcune donne ci hanno scritto, come di consueto, per avere indicazione di Centri Pubblici Specializzati ai quali rivolgersi e in questa fase è emerso ancor di più il divario tra le Regioni dal punto di vista sanitario e il blocco degli spostamenti ha costretto diverse donne a rivolgersi a strutture vicine, sacrificando così la qualità della prestazioni”.

I centri diurni sono stati chiusi e i servizi di riabilitazione sono stati sospesi:

“I nostri ragazzi con disabilità sono stati veramente abbandonati. Centri diurni chiusi. La fisioterapia e le altre forme di riabilitazione non sono giudicate fondamentali”.

[...] “Niente fisioterapia nei centri Asl, niente visite se non urgenti, in questo caso a pagamento (dentista, dermatologo...), nessun esame diagnostico (prenotazioni annullate), nessuna possibilità di fare massaggi anche a pagamento, neppure sedute con un osteopata, ecc. Tutto fermo per scarpe e plantari, consegnati anche con 5 mesi di ritardo e nessuna data certa per il collaudo. Sostegno psicologico telefonico sì, ma sospeso il servizio del centro salute mentale, per eventuale somministrazione di farmaci”.

Le associazioni hanno rilevato in molti associati immunodepressi il dubbio se rivolgersi al servizio sanitario, anche in caso di emergenza, sia per la paura di essere contagiati, sia per le conseguenze di una improvvisa interruzione di terapie o accertamenti senza sapere quali conseguenze avrebbe portato nel lungo periodo. Una difficoltà segnalata spesso (nel 38,2% dei casi) è stata **l'impossibilità di mettersi in contatto con gli specialisti e con i centri di riferimento**, sia perché improvvisamente chiusi e resi inaccessibili ai pazienti, sia per mancanza di informazioni chiare sulle modalità di accesso o indisponibilità delle figure di riferimento.

Nel difficile tempo del *lockdown* **sono mancate informazioni su beni fondamentali, quali dispositivi di protezione individuale e farmaci, come segnala il 14,7% delle associazioni**. L'improvvisa insorgenza della pandemia ha portato una carenza/assenza di dispositivi di protezione individuale e di informazioni sul corretto utilizzo. Molte sono state le segnalazioni:

“Tutti i pazienti ci hanno chiesto di fornire loro gli adeguati dispositivi di protezione”.

“Ci hanno segnalato che le mascherine gel e guanti continuano a mancare. La globalizzazione (e i bassi prezzi sempre voluti da tutti) hanno fatto delocalizzare le produzioni in mercati esteri e ora piangiamo. Certe miopie si pagano”.

Una gravissima denuncia da parte di alcuni malati è stata la difficoltà di reperire alcuni farmaci perché impiegati negli ospedali per curare le persone affette da Covid 19. Sebbene percentualmente questo tipo di segnalazioni abbiano interessato meno del 15% dei partecipanti, si tratta di segnalazioni estremamente rilevanti, decisamente drammatiche anche nei toni narrativi.

“Il farmaco Tocilizumab con protocollo sperimentale per la cura del Covid-19, cosa che ha comportato la requisizione del farmaco, nonostante il produttore ne avesse garantito la disponibilità, con conseguente ritardo delle terapie”.

“La difficoltà di reperire il Plaquenil, farmaco usato dal 50% dei nostri associati, perché usato per le sperimentazioni sui pazienti positivi del Covid-19”.

“Un problema serio quello di un farmaco introvabile in farmacia che i nostri malati prendono quotidianamente, e anche qui le informazioni erano le più disparate”.

5c.6 - Cosa è stato fatto, cosa rimane da fare

Per narrare al meglio le risposte messe in atto per ovviare alle evidenti difficoltà analizzate nella prima parte del capitolo, si è scelto di intervistare i rappresentanti di tre diversi attori protagonisti del panorama delle malattie rare. In rappresentanza delle Istituzioni la Sen. **Paola Binetti**, presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare. In rappresentanza dell'EMA il Dottor **Armando Magrelli**, Vice Chair Committee Orphan Medicinal Product dell'EMA. In rappresentanza delle Regioni il Prof. **Giuseppe Limongelli**, direttore del Centro di Coordinamento Malattie Rare Regione Campania. In chiusura in focus su alcune delle azioni intraprese da Aifa, considerabili a tutti gli effetti esempi di *good practices*.

L'IMPEGNO DI PAOLA BINETTI E DELL'INTERGRUPPO PARLAMENTARE MALATTIE RARE

La pandemia che quest'anno ha toccato il mondo intero, e dunque anche il nostro Paese, ha avuto da una parte l'effetto di riaccendere le luci sulla medicina e sul funzionamento del sistema sanitario, dall'altro però – concentrandosi sui grandi numeri – ha messo in ombra le già forti problematiche di chi viveva le condizioni di una patologia 'dai piccoli numeri'. Per queste persone i problemi sono aumentati in modo esponenziale e oggi, che si comincia a guardare allo scenario 'post Covid', pochissime attenzioni vengono rivolte al mondo delle malattie rare. Una mancanza che tanto il mondo scientifico quanto quello delle associazioni dei pazienti sentono molto forte sulla propria pelle: per loro non solo tutti i problemi pregressi sono rimasti immutati, in certi casi anche amplificati, ma ne sono anche sorti di nuovi. Il tutto in un contesto di minore attenzione rispetto al passato.

Si apre così la relazione programmatica **realizzata dall'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare presieduto dalla Sen. Paola Binetti**, promossa in collaborazione con l'**Osservatorio Malattie Rare (OMaR)**, **presentata a settembre 2020**. Ispirata e sottoscritta da più di 50 associazioni, riassume le attività svolte con perseveranza dall'Intergruppo in questi mesi e le richieste concrete avanzate dai malati rari del nostro Paese. "In questi mesi, caratterizzati da grande incertezza, abbiamo cercato di prestare massima attenzione proprio alle associazioni di malati rari – spiega la Sen. Binetti – e di supplire, con le nostre iniziative di ascolto, al senso di solitudine e abbandono da parte delle Istituzioni che molti malati hanno percepito e denunciato. Difficoltà di accesso alle cure, ritardi negli approvvigionamenti dei farmaci, fortissimi disagi a livello socio-assistenziale. Abbiamo tradotto questo ascolto in iniziative concrete: interrogazioni, emendamenti, richieste di calendarizzazione. Il nostro compito è stato quello di ricordare al governo che i malati rari esistono, Covid o meno. Abbiamo presentato una relazione programmatica durante il mese di settembre, offrendo al Governo uno strumento per agire concretamente in termini di pianificazione, per rispondere alle esigenze dei malati rari, al di là dell'emergenza Covid. Abbiamo ottenuto un impegno importante da parte del viceministro Pierpaolo Sileri e anche del Ministro Roberto Speranza. L'impegno è quello del rinnovo e finanziamento del Piano Nazionale per le Malattie Rare, che deve arrivare entro il 20 febbraio 2021."

La preesistenza di risorse dedicate alle malattie rare, intese come risorse economiche ma più in generale di pianificazione sanitaria, avrebbe probabilmente permesso di individuare dei percorsi preferenziali per i malati rari durante l'emergenza Covid. Sappiamo bene, invece, che in alcune regioni terapie e servizi assistenziali sono stati addirittura sospesi, mettendo a repentaglio la salute dei pazienti e il loro diritto alla Salute, sancito dall' Articolo 32 della nostra Costituzione. "È necessario iniziare a parlare seriamente di programmazione – spiega ancora Binetti – e per farlo correttamente servono risorse: economiche e intellettuali. Con la relazione programmatica abbiamo cercato di offrire al Governo una concreta ipotesi di programmazione, che però ora deve essere finanziata. La nostra proposta si basa su 5 punti, di cui il rinnovo e finanziamento del PNMR è solo il primo. Il secondo punto è rappresentato dalle **cure territoriali**: bisogna portare l'assistenza là dove c'è il paziente, non il contrario. In tempo di Covid ciò risulta massimamente evidente."

L'assistenza territoriale comprende attività e prestazioni di educazione sanitaria, medicina preventiva, diagnosi, cura e riabilitazione di primo livello e di pronto intervento. Garantisce la continuità assistenziale sia per la gestione dei pazienti dimessi dagli ospedali nelle fasi post acuzie, che nel trattamento della cronicità. L'implementazione del sistema può essere pensata anche attraverso la collaborazione tra il pubblico e il privato, incluso il privato - sociale, già attiva in molte regioni d'Italia. Il coinvolgimento di questi soggetti potrebbe infatti comportare una maggiore efficienza nella somministrazione di terapie e servizi, ma anche un ingente risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la conclusione di accordi a titolo gratuito, ad esempio con le aziende farmaceutiche.

Il terzo punto è rappresentato dal Testo Unico per le Malattie Rare: una nuova 'legge quadro' in grado di sistematizzare e conferire organicità all'intero settore. La Proposta di legge A.C. 1317, dal titolo "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare", presentata dall'On. Fabiola Bologna (prima firmataria), è stata illustrata alla Camera per la prima volta a marzo 2019. "Con l'arrivo della pandemia l'esame del Testo Unico si è interrotto – prosegue Binetti - ora è più che mai necessario determinare una nuova agenda delle priorità nella quale far rientrare anche le malattie rare, che in questo lungo periodo sono state tralasciate. Il Testo Unico è uno strumento in grado di dare una cornice normativa per rispondere alle esigenze dei pazienti e delle famiglie: dalla presa in carico personalizzata sia in termini di assistenza sanitaria sia sociale, alla revisione dei livelli essenziali di assistenza, alla riorganizzazione dei centri di riferimento e dei servizi di prossimità, alla velocizzazione dell'accesso ai farmaci anche innovativi, ai fondi per la ricerca, al sostegno del piano nazionale per le malattie rare."

“Il quarto punto è dedicato a telemedicina e teleassistenza: è fin troppo chiaro oggi quanto il potenziamento di questi strumenti sia necessario per garantire un immediato e duraturo miglioramento della vita dei pazienti e dei loro caregiver.”

“Infine c'è la ricerca – conclude Binetti – ma in particolare c'è l'organizzazione della ricerca: solo se ben organizzata e ben finanziata può offrire le risposte necessarie. Va superata la logica del finanziamento a pioggia su base regionale o erogato da soggetti differenti, è venuto il momento di individuare un unico soggetto erogatore dei finanziamenti pubblici per la ricerca e di individuare criteri stringenti di valutazione per il relativo assegnamento. Ricordiamo che stiamo sempre parlando dei diritti delle persone con malattie rare. Persone che hanno diritto ad ottenere risposte concrete: si tratta, in buona sostanza, di un fatto di stretta giustizia.”

Tra le tantissime attività istituzionali svolte dalla Sen. Paola Binetti segnaliamo solo le principali:

DISEGNI DI LEGGE

S. 227 Disposizioni in favore della ricerca sulle malattie rare, della loro prevenzione e cura, nonché istituzione dell'Agenzia nazionale per le malattie rare.

S. 1098 Disposizioni a sostegno delle famiglie con bambini affetti da malattie rare.

1. MOZIONE

Atto n. 1-00218, Pubblicato il 19 febbraio 2020, nella seduta n. 193 - Mozione su Assistenza domiciliare malati rari

2. EMENDAMENTI

Emendamento al Cura Italia sulla domiciliare (1 aprile 2020)

3. OdG

OdG sulla questione fibrosi cistica durante l'esame in Commissione del DDL 1741: decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6 (AS 1741), recante “Misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica del Covid-19”

4. INTERROGAZIONI

- Atto n. 3-01445 (con carattere d'urgenza) Pubblicato il 10 marzo 2020, nella seduta n. 199 Interrogazione a seguito del dibattito in Aula sul recente decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6 (AS 1741), recante “Misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica del Covid-19”, il Governo ha accolto con parere favorevole un ordine del giorno dell'interrogante a favore dei minori affetti da grave e documentata patologia respiratoria, per consentire loro di avvalersi di iniziative didattiche mirate a bisogni specifici, attraverso l'attivazione di forme di teledidattica, analoghe a quelle già sperimentate su larga scala e per tutti i bambini nelle zone rosse;
- Atto n. 3-01682 (con carattere d'urgenza) Pubblicato il 11 giugno 2020, nella seduta n.228 Svolto nella seduta n. 257 dell'Assemblea (10/09/2020) BINETTI - Al Ministro della salute. - per pazienti affetti da linfedemi primari cronici (malattie rare del sistema circolatorio linfatico, a cui è associato il codice di esenzione RGG020)
- Atto n. 4-03806- Pubblicato il 9 luglio 2020, nella seduta n. 238 - Al Ministro della salute. - su malati rari e lockdown
- Atto n. 3-01820 - Pubblicato il 23 luglio 2020, nella seduta n. 244 Al Ministro della salute. -Per sostenere con specifici aiuti economici spostamenti malati rari adulti
- Atto n. 4-03909 - Pubblicato il 28 luglio 2020, nella seduta n. 245- - Al Ministro della salute. - sul la fibrosi cistica & disponibilità farmaci
- Atto n. 3-01894 - Pubblicato il 8 settembre 2020, nella seduta n. 255, Al Ministro della salute. - Per chiedere Nuovo piano nazionale malattie rare
- Atto n. 3-01895 - Pubblicato il 8 settembre 2020, nella seduta n. 255. Interrogazione al Al Ministro dell'istruzione su inserimento a scuola di soggetti fragili.

IL GRANDE LAVORO DELL'EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

“EMA ha emesso immediatamente un *contingency plan* che ha permesso l'immediata ri-organizzazione del lavoro da remoto – ci spiega **Armando Magrelli, Vice Chair Committee Orphan Medicinal Product dell'EMA** - L'Agenzia disponeva già di una piattaforma condivisa, che è stata massimamente potenziata e ha permesso a tutti di continuare il proprio lavoro senza incontrarsi fisicamente. Pur con i disagi del caso siamo riusciti a portare avanti le nostre attività, rispettando tutte le nostre *timeline*.”

Come ogni grossa istituzione anche l'EMA aveva dei piani per le emergenze. Così come accadde con l'emergenza Zika virus ad esempio, o con la SARS, così anche per la Covid-19 quasi tutte le risorse, soprattutto umane, sono state dirottate sulla gestione dell'emergenza stessa.

“Per i farmaci destinati al potenziale trattamento della Covid, l'EMA ha istituito un **fast process** che garantisce una risposta in 20 giorni. Abbiamo valutato 39 potenziali vaccini e 163 potenziali trattamenti, inclusi immunomodulatori, antivirali e trattamenti a base di plasma iperimmune. EMA ha finalizzato 30 *scientific advice procedures* per i potenziali trattamenti anti-Covid-19 e 21 procedure sono tutt'ora in corso⁵¹.”

“Per i vaccini e i nuovi farmaci sono state istituite delle **rolling review** – prosegue Magrelli - procedure eccezionali grazie alle quali EMA può iniziare le valutazioni dei dati anche se lo sviluppo del trattamento è ancora in corso. Quando le evidenze sono sufficienti per una *marketing authorisation application* (MAA) la procedura formale può quindi procedere in un tempo decisamente più breve. Ogni ciclo di *rolling review* dura circa due settimane, in base al quantitativo di dati disponibile.”

Un lavoro enorme quello svolto dall'EMA, che ha garantito la massima efficienza per garantire la migliore risposta all'emergenza sanitaria in corso. **Tutto questo ha però rallentato il lavoro dedicato ai farmaci orfani, destinati al trattamento di persone con malattie rare?**

“Sul fronte farmaci orfani **posso dire che non c'è stata alcuna flessione delle attività legata alla pandemia** – risponde Magrelli - **A dimostrarlo sono i dati**, nel 2019 abbiamo valutato 336 *application* per farmaci orfani. Nel 2020 (fino al momento attuale) ne abbiamo valutate 314. Questo per continuare a garantire delle risposte tempestive soprattutto a chi, come i malati rari, è in attesa di un'opzione terapeutica.”

L'attività svolta (purtroppo tutt'ora in corso) per l'emergenza Covid-19 può senza dubbio essere considerata una *good practices* per l'approvazione di farmaci e vaccini, che potrebbe essere esportabile all'ambito dei farmaci orfani. “In realtà anche in ambito orfani possiamo affermare che le risposte di EMA sono veloci ed efficienti – prosegue l'esperto – se le evidenze scientifiche ci sono, i tempi sono davvero rapidi. Le criticità permangono quando si parla invece di accesso alla terapia, ambito in cui entrano in gioco molti altri fattori: le agenzie regolatorie nazionali, le *company* che spesso tardano a presentare i dossier di rimborso, e anche le associazioni di pazienti, che oggi più che mai devono strutturarsi per essere in grado di far valere i loro interessi, devono essere in grado di fare *advocacy*.”

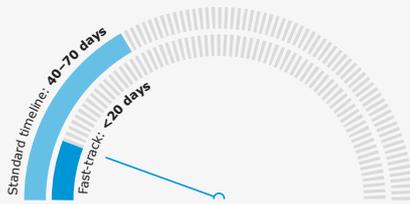
Le associazioni di pazienti, come abbiamo più volte visto in questo capitolo, hanno avuto un ruolo essenziale durante l'emergenza Covid-19. Anche quando si è trattato di segnalare le difficoltà di approvvigionamento di farmaci come la cloroquina, l'idrossicloroquina (indicata per il trattamento dell'artrite reumatoide e del lupus eritematoso) o il tocilizumab (indicato anch'esso per il trattamento dell'artrite reumatoide), farmaci per i quali è stato indagato un potenziale ruolo terapeutico in caso di Covid-19. Anche in questo caso EMA ha avuto un ruolo. “Il ruolo dell'EMA è di coordinamento e valutazione – prosegue ancora Magrelli – e in questo frangente abbiamo emesso delle raccomandazioni che gli Stati Membri sono tenuti a seguire. Certo non spetta a EMA agire sull'approvvigionamento dei farmaci a livello nazionale. Questo ruolo è delle agenzie nazionali. In Italia AIFA ha lavorato molto su questi temi, anche con il supporto dell'Istituto Superiore di Sanità.”

⁵¹ Si veda <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>



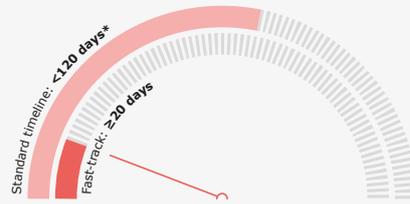
Fast-track procedures for treatments and vaccines for COVID-19

EMA is fully mobilised to support the development and marketing authorisation of safe, effective and high-quality therapeutics and vaccines against COVID-19. The Agency has put in place rapid review procedures related to COVID-19 to deliver assessments of high-quality applications from sponsors in the shortest possible timeframes while ensuring robust scientific opinions.



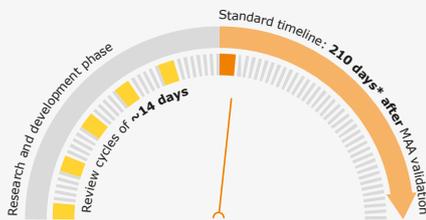
Rapid scientific advice

EMA provides developers with prompt advice to guide on the best methods and study designs to generate the scientifically robust evidence needed to determine the safety, efficacy and quality of treatments and vaccines against COVID-19 in the shortest time possible.



Rapid agreement of PIPs

The needs of children have to be considered in the development of every medicine through a paediatric investigation plan (PIP) that is agreed by EMA. During the COVID-19 pandemic EMA expedites the review of applications for agreement of a PIP (or deferrals or waivers as appropriate) for treatments and vaccines against COVID-19 to ensure that development programmes can progress swiftly.



Rolling review**

In a public health emergency, EMA assesses data for promising medicines or vaccines as they become available. Through rolling review, EMA can exceptionally start evaluating data while the development is still ongoing. When the medicine's development is progressed enough for a marketing authorisation application (MAA), the formal assessment procedure can take place in a very short timeframe, because the data have already been scrutinised during rolling review.

Each rolling review cycle requires around 2 weeks, depending on the amount of data



Accelerated assessment

This procedure allows EMA to review the marketing authorisation applications for products of major interest for public health in a shorter timeframe than usual to speed up their approval and availability. It is an option when rolling review is not applicable, where there is an urgent public health need. In practice, assessment timelines will be reduced to the absolute minimum.

* Excluding time given to companies to provide responses
** An ad hoc procedure used in the context of a public health emergency



Extension of indication and extension of marketing authorisation

Medicines that are already authorised for other diseases may also work against COVID-19. EMA is ready to apply further flexibility in shortening review times for applications to extend indications for already approved medicines, which are being developed or repurposed for treatment or prevention of COVID-19.



Compassionate use of potential treatments for COVID-19

Compassionate use programmes can be set up by individual EU Member States to give access to treatments under development that have not received a marketing authorisation. EMA gives recommendations on how these medicines should be used for treating COVID-19 to support a harmonised approach across Europe.



“Come ISS abbiamo lavorato intensamente sia sul tema della carenza dei farmaci che sull’interazione dei farmaci con le terapie per il Covid – conclude Magrelli, che oltre al suo ruolo in EMA continua ad adempiere al suo incarico di ricercatore presso l’Istituto Superiore di Sanità – abbiamo immediatamente costituito dei gruppi di lavoro dedicati alle malattie rare e ai farmaci per fornire ai pazienti risposte. Abbiamo redatto linee guida, FAQ e Rapporti informativi, Il tutto ovviamente collaborando attivamente con il Governo nell’ottica di informare e tutelare la cittadinanza.”

IL LAVORO DEL CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE DELLA REGIONE CAMPANIA

La Direzione Generale per la tutela della Salute e il Coordinamento del SSR, in stretta collaborazione con il Centro di Coordinamento Malattie Rare Regione Campania (CCMRC) diretto dal Prof. Giuseppe Limongelli e la Commissione Regionale Malattie Rare hanno messo in atto, durante la prima fase dell'emergenza Covid, una lunga serie di misure straordinarie.

“Ci siamo inevitabilmente trovati a fronteggiare una serie di problematiche importanti – spiega il Prof. Giuseppe Limongelli - che siamo riusciti a gestire grazie a un **enorme sforzo di centralizzazione da parte di tutti gli attori regionali del settore**. Abbiamo garantito **l'accesso alla diagnosi attraverso un sistema di screening e classificazione dei pazienti** gestito dal CCMR in collaborazione con la Commissione Regionale Malattie Rare. Il tutto **creando un database dedicato**, che ci ha permesso di attribuire ai singoli pazienti una priorità, per riuscire a farci carico delle situazioni più urgenti nonostante la chiusura della maggior parte delle strutture ambulatoriali.”

“Per quanto riguarda l'accesso alle cure la Regione Campania ha recepito le indicazioni di AIFA sulla validità dei Piani Terapeutici. In caso di evoluzione del quadro clinico e conseguente necessità di un follow up improrogabile il medico curante e/o lo specialista hanno avuto la possibilità, ove necessario, di coinvolgere il CCMRC per il monitoraggio della fluidità del percorso.”

La Regione Campania ha immediatamente recepito la Determinazione AIFA n.34/2020 in merito all'*home therapy*. “**Il ruolo del CCMR** - prosegue Limongelli - è stato quello di **analizzare e monitorare**, insieme ai referenti aziendali e ai certificatori dei presidi regionali identificati (*disease manager*) **il percorso dei pazienti ERT per malattie lisosomiali e/o con altre patologie che necessitano di home therapy affinché sia rispettato il principio della continuità terapeutica**. Il CCMRC **ha vigilato anche sulle attività riabilitative**, che nei casi indifferibili non sono state sospese. Ha inoltre **attivato una helpline** per i pazienti con malattie rare del sistema immunitario e con malattie rare autoimmuni, in collaborazione con l'Unità di immunologia clinica dall'AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona di Salerno. Il numero telefonico dedicato (347-9486093) è attivo tutti i giorni della settimana dalle 8:00 alle 20:00 per rispondere ai quesiti dei pazienti relativi allo stato di immunodepressione, utilizzabile anche dagli operatori sanitari dell'Emergenza-Urgenza (118 - Pronto Soccorso) per lo scambio di informazioni relative a condizioni di emergenza che possano verificarsi in questi pazienti.

“Ci siamo attivati anche per **tutelare i pazienti dichiarati fragili in ambito lavorativo** – prosegue l'esperto – e per rispondere ai molti dubbi sul tema ci siamo avvalsi della consulenza di specialisti in medicina del lavoro. Le richieste sono state davvero moltissime, abbiamo fatto del nostro meglio per offrire alle persone con malattie rare risposte concrete, che (purtroppo) ci saranno di grande utilità anche in questa seconda fase emergenziale.”

“Durante il mese di ottobre 2020 – conclude Limongelli – registrate un numero di richieste in significativo aumento, **abbiamo attivato un numero verde 800/957747 (lunedì-venerdì 9-18) e realizzato una indagine che ha prodotto 3 report** frutto della collaborazione tra gli stakeholder di settore: le associazioni di pazienti, i referenti regionali per le malattie rare e le Asl. Questi report sono stati trasmessi alla attenzione della UOD Ospedaliera, UOD del Farmaco, ed alla Direzione Generale e di Staff della Regione Campania, e su queste basi speriamo di realizzare un nuovo documento che possa offrire ai pazienti risposte al meglio delle nostre possibilità. Inoltre, è in corso di attivazione uno sportello “Mai più soli” dedicato a medici, associazioni e pazienti.”

Il Centro di Coordinamento Malattie Rare Campania ha condotto, in questi mesi, una indagine conoscitiva rivolta ai medici di medicina generale e agli specialisti, sulla gestione dei pazienti con malattie rare durante l'emergenza Covid. I dati della survey sono stati sottomessi alla prestigiosa rivista *Orphanet Journal of Rare Diseases* (in Figura 1 un estratto).

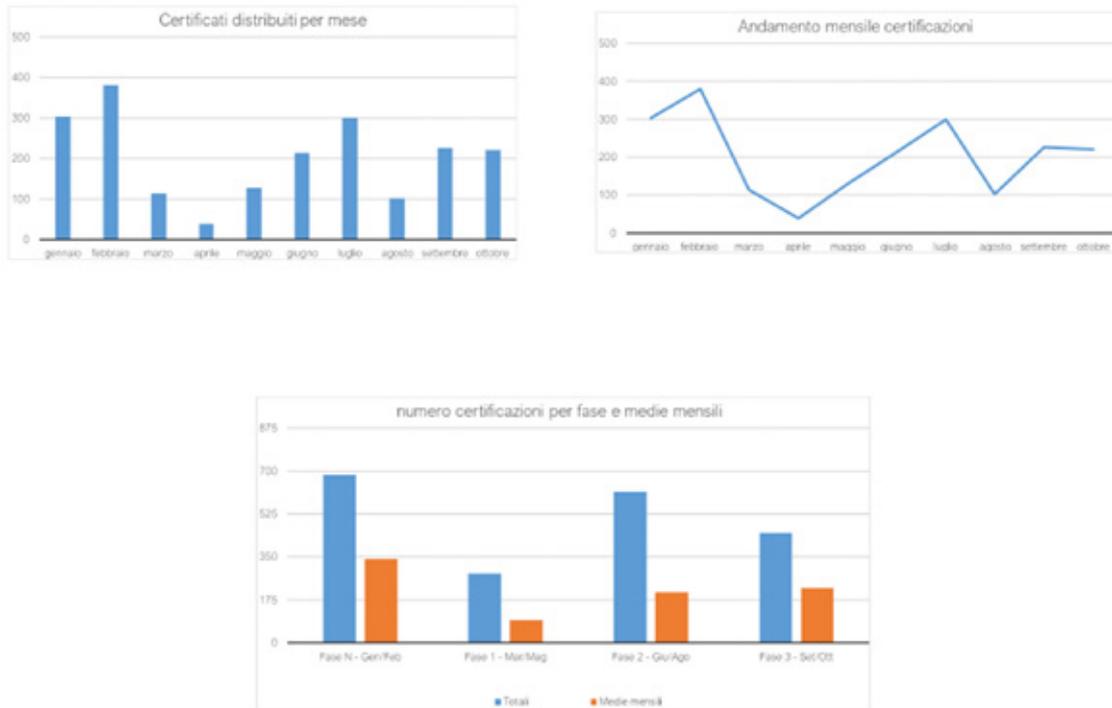


Figura 1: La figura riporta un estratti dell'indagine conoscitiva sulle certificazioni di malattie rare in fase N (pre-Covid), fase 1 (marzo-maggio), fase 2 (giugno-agosto), fase 3 (settembre-ottobre)

A cura di:

CCMR: Giuseppe Limongelli, Chiara De Stasio, Imma Lubrano, Stefano Iucolano, Martina Caiazza

UOD Ospedaliera: Mariarosaria Romano, Barbara Morgillo

UOD Farmaco: Ugo Trama, Mariella Galdo

PIANI TERAPEUTICI E TERAPIA DOMICILIARE, IL RUOLO DI AIFA DURANTE IL LOCKDOWN

I piani terapeutici, introdotti nel 1994 in seguito alla ridefinizione della lista di quei medicinali ritenuti essenziali e quindi rimborsabili da parte del Servizio Sanitario Nazionale, presentano in sé una duplice valenza. Consentono infatti, da un punto di vista regolatorio, di limitare la rimborsabilità di questi farmaci alle sole condizioni cliniche supportate da evidenze scientifiche, e da un punto di vista clinico di garantire al paziente la continuità terapeutica fra ospedale e territorio, assicurando allo stesso tempo l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, indirizzando le scelte terapeutiche del medico verso molecole più efficaci e sperimentate.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con una nota dell'11 marzo 2020, ha reso note le prime iniziative volte a ridurre il rischio di infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti anziani o con malattie croniche, e limitare l'affluenza negli ambulatori specialistici da parte dei pazienti che dovrebbero ottenere il rinnovo dei piani terapeutici per i medicinali soggetti a monitoraggio AIFA. Attraverso la nota stessa AIFA ha esteso a 90 giorni la **validità dei piani terapeutici web-based** o cartacei già sottoscritti dai medici specialisti e che risultano **in scadenza nei mesi di marzo e aprile 2020**. **“Nel caso in cui il paziente presenti un peggioramento della patologia di base o un'intolleranza al trattamento, l'estensione di validità non potrà essere automatica, ma dovrà essere contattato lo specialista di riferimento con modalità che saranno definite dalle singole Regioni”** ha chiarito l'AIFA. Queste misure transitorie erano intese come valide per il tempo strettamente necessario alla gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19.

La Lombardia e il Veneto, le Regioni più duramente colpite dall'epidemia di COVID-19, **sono state fra le prime a recepire queste indicazioni**. Il **Veneto** si è adeguato con due comunicazioni a tutti gli interessati, la prima il 14 marzo e la seconda il 17 marzo⁵².

La stessa logica è stata adottata in merito agli studi clinici: fra le misure adottate da Aifa c'è la possibilità di svolgere presso il domicilio del paziente o in una struttura diversa dal centro clinico alcune attività connesse alla sperimentazione, come le visite, gli esami e la gestione delle reazioni avverse. **L'obiettivo è quello di garantire la continuità terapeutica e di rendere disponibile il farmaco ai pazienti senza che debbano recarsi in ospedale**. Perciò gli enti promotori delle sperimentazioni cliniche avranno la possibilità di stipulare contratti diretti con aziende o agenzie specializzate di servizi (come quelli di “home nursing”) per condurre attività correlate alla gestione dei pazienti.

Il 1° settembre 2020 una nuova comunicazione ha confermato che per il restante periodo di emergenza, tutt'ora in corso, Aifa raccomanda di ricorrere per quanto possibile, a modalità di monitoraggio e rinnovo del PT AIFA a distanza, anche attraverso l'acquisizione in formato elettronico di documentazione sanitaria, o consultazione telefonica del paziente, o del suo *caregiver*. Ha raccomandato inoltre di estendere la validità dei piani terapeutici AIFA, eccezionalmente, per i casi in cui, per criticità locali legate alla pandemia, non sia ancora possibile seguire i percorsi di ordinario monitoraggio delle terapie soggette a PT.

La temporanea riorganizzazione prevista da AIFA ha prodotto, in alcune situazioni, un modello virtuoso anche sul fronte delle terapie domiciliari. Questo è sicuramente **il caso della terapia per i pazienti con malattie da accumulo lisosomiale, per i quali è stata prevista la terapia domiciliare in tutte le situazioni in cui lo specialista lo ritenga possibile**. Molti pazienti lisosomiali (ad es. malattia di Gaucher, malattia di Fabry, Mucopolisaccaridosi, glicogenosi) devono sottoporsi ad una **terapia ogni due settimane**, che consiste in un'infusione che dura fino a quattro ore di un enzima che il corpo non produce. Questa terapia, in base ai decreti autorizzativi per la messa in commercio, può essere somministrata in regime ospedaliero o al domicilio, ma non tutte le Regioni italiane hanno acconsentito alle cure in regime domiciliare.

⁵² Si veda <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>

Su questo tema infatti, durante l'emergenza sanitaria COVID-19, **AIFA, il 30 marzo 2020, ha pubblicato una determinazione**⁵³ valida per tutta la durata del periodo di emergenza contenente le "Raccomandazioni a carattere eccezionale per la somministrazione domiciliare dei farmaci per terapia enzimatica sostitutiva – ERT". **La direzione è stata quella di incentivare la terapia domiciliare** - pur nell'ambito di regole chiare - per un numero molto ampio di patologie, ricomprendendo anche i farmaci per la glicogenosi, fino a quel momento esclusi da questa possibilità, con indicazioni valide per tutte le Regioni, alle quali rimaneva comunque la competenza della scelta finale. Nelle raccomandazioni di AIFA sono state riprese alcune delle principali indicazioni che erano già state condivise dal "Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara" della Conferenza delle Regioni, approvato nel 2012, volte a tutelare la sicurezza dei pazienti.

La determina ha mobilitato numerosi attori del mondo associativo e sanitario in un'azione congiunta e rapida supportata dall'OMaR, che ha visto un susseguirsi di **appelli e lettere alle istituzioni nazionali e regionali**, per l'estensione della terapia domiciliare a tutte le regioni. La mobilitazione ha presto dato i primi frutti: in alcuni casi i pazienti si sono visti concedere una opportunità che chiedevano da anni. Per quanto concerne **la glicogenosi tipo 2** (malattia di Pompe) è stato ottenuto un risultato importante: prima dell'emergenza la terapia domiciliare non era applicata in nessuna regione italiana; ora, invece, **alcuni dei pazienti Pompe, con il supporto dei loro medici di riferimento e con un'azione informativa dell'Associazione, hanno avuto la possibilità di avviare l'iter necessario per effettuare la terapia a casa.**

Purtroppo questo non è stato possibile per tutti i pazienti lisosomiali, e non tutti quelli che l'hanno ottenuta hanno la sicurezza che si protrarrà nel tempo. **Inoltre la situazione nelle diverse regioni è molto eterogenea** ed in alcuni casi paradossale, come ad esempio in Lombardia, dove la terapia domiciliare è un'opzione concessa a macchia di leopardo e quindi in alcune zone i pazienti sono stati costretti a continuare a recarsi in ospedale, nonostante le preoccupazioni per l'allarmante emergenza sanitaria. Permangono poi le resistenze da parte di due Regioni in particolare: il Piemonte e l'Emilia Romagna. Qui in alcuni casi sono stati i pazienti a sospendere spontaneamente le infusioni, spinti dalla preoccupazione sulla sicurezza di effettuare le terapie in ambiente ospedaliero, mentre invece chi ha scelto di continuare a sottoporsi alle terapie in ospedale ha vissuto le cure con non poca apprensione e stress. Tutto ciò comporta non pochi **rischi di danni concreti sia in termini di aderenza terapeutica, sia di condizione di salute**. Le richieste di attivazione della terapia domiciliare da parte di pazienti e associazioni erano tutte supportate dal parere positivo dei clinici di riferimento dei pazienti, ma purtroppo, nonostante l'emergenza sanitaria, **la Regione non ha preso in considerazione il disagio psicologico dei pazienti e le conseguenti ripercussioni sulla loro qualità di vita**, rispondendo che i pazienti autosufficienti (come quasi sempre sono le persone con malattia di Fabry) non hanno diritto ad accedere all'Assistenza Domiciliare Integrata.

Decisamente diversa l'evoluzione della situazione in **Toscana**, che **si è prontamente attivata**, autorizzando la possibilità di accedere alla terapia domiciliare al fine di ridurre gli accessi in ospedale da parte dei pazienti con malattia lisosomiale, in questa regione, i primi a beneficiarne, a partire dalla fine del mese di marzo, sono stati i pazienti con **malattia di Gaucher**.

L'intervento di AIFA è stato dunque fondamentale ma **è auspicabile garantire la terapia domiciliare anche al termine dell'emergenza sanitaria**, ricordando che laddove non ci sia la possibilità di attivare il servizio tramite l'Assistenza Domiciliare Integrata, si potrebbero prendere in considerazione i servizi di somministrazione domiciliare erogati da società specializzate e supportati economicamente dalle aziende private con notevoli risparmi economici, come già avviene in moltissime regioni italiane.

⁵³ <https://www.aifa.gov.it/-/raccomandazioni-a-carattere-eccezionale-per-la-somministrazione-domiciliare-dei-farmaci-per-terapia-enzimatica-sostitutiva-ert>

GLOSSARIO

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

AIC

Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ATC

Gruppi Anatomici Principali

CE

Commissione Europea

CHMP

Committee for Medicinal Products for Human Use

CTS

Commissione Tecnico Scientifica

CPR

Commissione prezzo e rimborso

EMA

European Medicines Agency

GU

Gazzetta Ufficiale

GUUE

Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

SSN

Servizio Sanitario Nazionale

UE

Unione Europea

UMF

Unità Minime Frazionabili

SITOGRAFIA

https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en

www.salute.gov.it/portale/home.html

www.ema.europa.eu/ema

www.agenziafarmaco.gov.it

www.iss.it/cnmr

www.clinicaltrials.gov

www.eurordis.org/it

www.uniamo.org

www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage

www.telethon.it

www.fondazione-serono.org

<http://malattierare.marionegri.it>

www.osservatoriomalattierare.it

www.osservatoriofarmaciorfani.it

www.creasanita.it



Centro per la Ricerca Economica
Applicata in Sanità

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

C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità
www.creasanita.it
barbara.polistena@uniroma2.it



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

Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.
www.ossevatoriomalattierare.it
direttore@ossevatoriomalattierare.it



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT

ISBN 978-88-944042-4-1



9 788894 404241