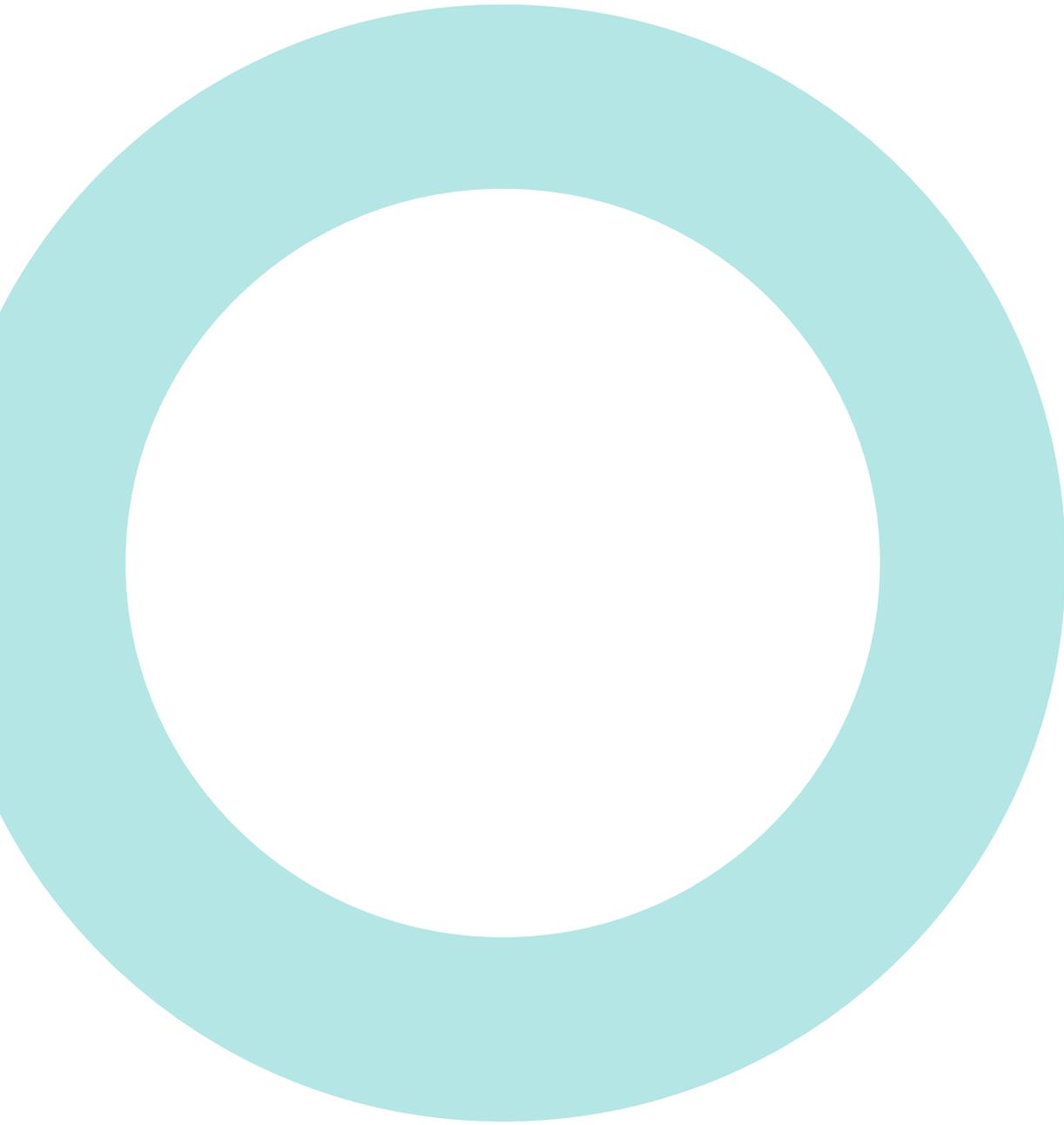


# I RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

## IMPATTO E GOVERNANCE DELLE MALATTIE RARE E DEI FARMACI ORFANI



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Novembre 2017, 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 citazione della fonte.

©Osservatorio Farmaci Orfani.

# OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Nasce nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare 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 alla terapie e alla assistenza per i malati rari, favorendo una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un libero confronto utile ad identificare le migliori strategie da mettere in atto. A tal fine, svolge una continuativa attività di ricerca e monitoraggio che esita in un Rapporto Annuale e in una serie di pubblicazioni utili a diffondere, ad un ampio pubblico, alcune tematiche di rilevante importanza.

Le pubblicazioni di OSSFOR - rapporti, quaderni, analisi, documenti preparatori, proposte organizzative e normative ed ogni altro documento elaborato - sono resi pubblici attraverso la pubblicazione sul sito [www.osservatoriofarmaciorfani.it](http://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:**



## 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 prima edizione vogliamo ringraziare per la disponibilità e per l'inestimabile collaborazione nella messa a disposizione dei dati e delle informazioni:

- Simona Bellagambi, EURORDIS - Rare Diseases Europe
- Laura Fregonese, EMA - European Medicines Agency
- Immacolata Pagano, AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco
- Sandra Petraglia, AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco

Un ringraziamento particolare va all'ARESS Puglia nelle figure del Commissario Straordinario dr. G. Gorgoni, del dr. E. Attolini, ed il Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia, l'A.Re.SS Puglia nella figure della coordinatrice dr.ssa G. Annicchiarico.

Ulteriori ringraziamenti vanno a Paolo Bonaretti - ASTER S. Cons.p.a, Tiberio Corona - Regione Toscana, Andrea Mandelli - Senato della Repubblica, Paolo Francesco M. Saccà - AGENAS e Andrea Urbani - Ministero della Salute, per averci offerto l'opportunità di confronto sui contenuti del Rapporto prima della presentazione pubblica.

## Un anno 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 sono stati organizzati i **Tavoli Tecnici OSSFOR** dedicati, così come raccomandato dai partecipanti al I Incontro Pubblico di OSSFOR svoltosi il 16 novembre 2016, alle normative volte a facilitare e velocizzare l'accesso al mercato delle terapie, gli Early Access Programmes (EAPs). Frutto di tale attività è 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*, dal titolo *“La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani”* e 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.

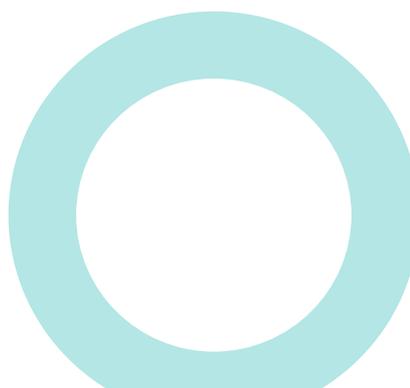
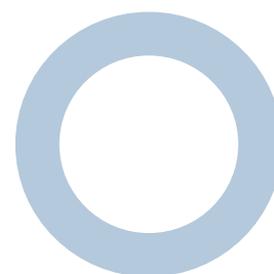
Il 2° *Quaderno*, dal titolo *“Gli Early Acces Programmes (EAPs)”*, è una raccolta dei programmi che garantiscono meccanismi etici, conformi e controllati di accesso ai farmaci sperimentali, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima del lancio commerciale del farmaco, a pazienti con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

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.

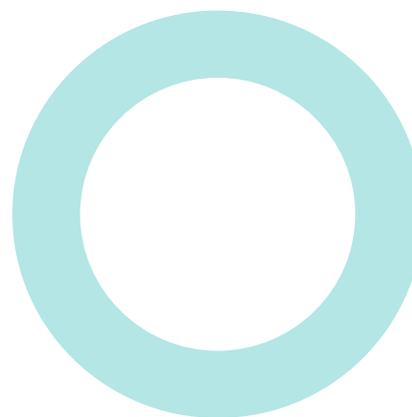
A questo proposito, appare opportuno e, soprattutto sentito, ringraziare il Professor Mario Melazzini, direttore generale di AIFA che si dall'inizio ha sostenuto l'impegno di OSSFOR e i rappresentanti di tutte le Istituzioni, Enti e Soggetti che hanno partecipato agli incontri e ai Tavoli di lavoro:

- Fabiola Anitori, Senato della Repubblica
- Eugenio Aringhieri, Farmindustria
- Laura Bianconi, Senato della Repubblica
- Paola Binetti, Camera dei Deputati
- Filippo Buccella, Accademia dei pazienti EUPATI Italia
- Maria Grazia Chimenti, Farmindustria
- Laura Crippa, Farmindustria
- Paola Facchin, Tavolo Tecnico Conferenza delle Regioni
- Armando Genazzani, SIF
- Tommasina Iorno, UNIAMO
- Armando Magrelli, COMP EMA
- Monica Mazzucato Tavolo Tecnico Conferenza delle Regioni
- Giovanni Monchiero, Camera dei Deputati
- Immacolata Pagano, AIFA
- Sandra Petraglia, AIFA
- Patrizia Popoli, CTS AIFA - ISS
- Barbara Rebesco, SIFO
- Carlo Riccini, Farmindustria

Tra le iniziative di maggior rilievo, realizzate in questo primo anno di attività, c'è la nascita dell'**Alleanza Malattie Rare** (AMR) promossa dall'Onorevole Paola Binetti, presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare. Composta da Associazioni di pazienti, ricercatori, tecnici e rappresentanti del mondo istituzionale, l'Alleanza 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**

IL REGOLATORIO. LA NORMATIVA SUI FARMACI ORFANI

PAG. 13

---

### **CAPITOLO 2**

LA DOMANDA. ANALISI EPIDEMIOLOGICA DEI PAZIENTI CON MALATTIA RARA

PAG. 28

---

### **CAPITOLO 3**

L'OFFERTA

PAG. 47

---

3A - PROCESSI E TEMPISTICHE DEL PERCORSO AUTORIZZATIVO DEI FARMACI ORFANI

3B - FARMACI ORFANI IN ITALIA

### **CAPITOLO 4**

LA GOVERNANCE

PAG. 80

---

4A - ANALISI DEI COSTI SANITARI DIRETTI DEI PAZIENTI CON MALATTIA RARA

4B - PROCESSI DECISIONALI PER LE TECNOLOGIE DEDICATE ALLE MALATTIE RARE

### **APPENDICE**

PROCESSI DECISIONALI PER LE TECNOLOGIE DEDICATE ALLE MALATTIE RARE

PAG. 101

---

GLOSSARIO

PAG. 106

---

SITOGRAFIA

PAG. 107

---

# EXECUTIVE SUMMARY

## Premessa

L'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) è il primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Nasce nel 2016 da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare 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 di OSSFOR 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.

Fra i suoi obiettivi OSSFOR ha quello di pubblicare annualmente un Rapporto per diffondere l'evoluzione delle conoscenze in tema di impatto economico e sociale, nonché monitorare l'evoluzione delle politiche sanitarie, della regolazione e gestione delle malattie rare e delle tecnologie per esse sviluppate, in *primis* i farmaci orfani. Questo rapporto si articola in 4 parti: la prima analizza gli aspetti regolatori del settore malattie rare e farmaci orfani, la seconda parte è dedicata all'analisi della "domanda", segue poi l'analisi dell'offerta in termini di tecnologie ed infine un focus sulla *governance* del settore.

Il primo Rapporto si è concentrato essenzialmente su tre aspetti: il primo, propedeutico alla razionale formulazione di qualsiasi ipotesi di intervento, concerne la conoscenza del fenomeno malattie rare, sia essa intesa in termini epidemiologici, sia di impatto economico sul servizio sanitario; il secondo aspetto affrontato è quello regolatorio, che nel settore vede esprimersi peculiarità che necessitano di un approfondimento dedicato; il terzo aspetto è quello delle tecnologie per le malattie rare, ed in particolare dei farmaci orfani, che è al centro delle politiche tanto assistenziali, quanto industriali: l'approfondimento è reso evidentemente opportuno in ossequio alla complessità del settore, e all'impatto dell'innovazione sulle opportunità e sulla qualità di vita dei pazienti. Ovviamente, avendo il progetto un afflato pluriennale, i vari aspetti citati saranno oggetto di integrazioni, approfondimenti e aggiornamenti nelle edizioni successive, dovendosi considerare questa prima annualità come un primo tentativo di sistematizzazione della materia.

Osserviamo, altresì, che gli aspetti citati sono caratterizzati da una strettissima interrelazione, così che vengono trattati, sotto diverse angolature, in più capitoli del Rapporto.

## Sintesi del I Rapporto 2017

Il Rapporto è composto da quattro parti: il primo capitolo, dedicato al Regolatorio, descrive la normativa italiana, europea e gli Early Access Programmes; il secondo capitolo, dedicato alla Domanda, contiene un'analisi epidemiologica dei pazienti con malattia rara; il terzo capitolo, dedicato all'Offerta, esamina i processi del percorso autorizzativo dei farmaci orfani; il quarto capitolo, dedicato alla Governance, contiene un'analisi dei costi sanitari diretti e i processi decisionali per le tecnologie dedicate alle malattie rare. In conclusione un contributo elaborato da EURORDIS che offre un punto di vista europeo sul tema dell'accesso alle terapie.

Di seguito si sintetizzano le principali evidenze contenute nel Rapporto, rimandando alla lettura completa per il loro approfondimento.

Iniziamo con l'osservare che, sulla base di una indagine originale, condotta sui databases amministrativi della Regione Lombardia e della Regione Puglia, la prevalenza di pazienti portatori di MR, a cui viene riconosciuta l'esenzione dal SSN, ad oggi possiamo stimarla nel range 0,46%-0,53% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,53%-0,55% per le femmine e 0,39%-0,51% per i maschi.

Estrapolando il dato, si può presumere che i MR esenti in Italia siano compresi nel range 270.027-322.763.

Per i pazienti esenti il SSN sostiene una spesa media pro-capite annua compresa nel range € 4.217-5.003, comprendente farmaceutica convenzionata e in File F, diagnostica, analisi di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e diurni. Non si considera l'assistenza residenziale e domiciliare per carenza di informazione ma, essendo ancora poco sviluppata, l'attesa è che incida per ora in modo marginale.

Estrapolando, anche in questo caso, il dato, la spesa sostenuta complessivamente dal SSN risulterebbe pari a € 1,35 mld. pari quindi al 1,2% della spesa pubblica totale.

Si consideri che i dati rilevati sottostimano i fenomeni analizzati, principalmente perché prendono in considerazione solo i pazienti a cui il SSN riconosce una esenzione: osserviamo, però, che mentre sul versante

epidemiologico la sottostima è certamente rilevante (si consideri che stime EMA parlano del 6-8% della popolazione EU) sul lato economico lo è molto meno, in quanto l'esenzione è legata proprio alla rilevanza dell'assorbimento di risorse. Da un punto di vista economico rimane però esclusa la quota di onere per l'assistenza sostenuto direttamente dai pazienti e dai loro *care giver*, che sappiamo essere certamente rilevante.

Con i *caveat* espressi, si può rilevare come la quota capitaria di spesa per i malati rari, in media, non si discosta significativamente da quella dei pazienti cronici con due co-morbilità.

Entrando più nel dettaglio, possiamo segnalare come l'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara, ci ritorna un picco di prevalenza nell'età adolescenziale (10 19 anni) ed un altro nella quinta decade (40 49 anni).

Le condizioni ultra rare, invece, si concentrano maggiormente in età giovanili e fanno osservare un *trend* epidemiologico difforme rispetto all'universo.

Analizzando la sotto-popolazione dei pazienti ultra-rari, emerge come essi rappresentino la vera sfida in termini organizzativi: intanto perché ammontano ad una quota compresa tra il 15,9% e il 16,5% dell'universo dei pazienti portatori di MR, ma sono frazionati in oltre 215 malattie o gruppi che accedono all'esenzione.

Inoltre, la complessità è acuita dal fatto che la variabilità nella concentrazione dei soggetti tra le diverse ASL appare estremamente rilevante, arrivando ad una variazione tra quella con prevalenza massima e quella con prevalenza minima dell'ordine del 100,0%.

Il dato si riverbera sull'aspetto dell'impatto economico: almeno in Lombardia anche la spesa media per i pazienti ultra-rari risulta significativamente superiore alla media, con una variazione tra quella con spesa pro-capite massima e quella minima dell'ordine del 220%.

A ben vedere, definendo, in qualche modo arbitrariamente, pazienti ad "alto costo" quelli con una spesa media annua pro-capite maggiore di € 50.000, essi risultano pari allo 0,5% dei malati rari della Regione Lombardia e 0,005% della Regione Puglia, assorbendo rispettivamente l'11,1% e lo 0,3% del totale delle risorse: la differenza andrà approfondita e può riguardare barriere all'accesso, fenomeni di mobilità, ma anche essere frutto di pura casualità: evidentemente, essendo la popolazione pugliese dell'ordine del 50% di quella lombarda, va da sé che la variabilità delle stime è maggiore.

Questa concentrazione mette in luce come ci sia evidenza di una forte concentrazione dei rischi finanziari, che dovrebbe far riflettere sull'attuale sistema di finanziamento delle Aziende Sanitarie che, in alcunavv Re-

gione, ci risulta preveda correttivi *ad hoc* per i pazienti alto-spendenti, con il rischio di generare barriere all'accesso di prestazioni essenziali.

Le analisi, condotte in due regioni popolate, una settentrionale e una meridionale, evidenziano importanti regolarità: ad esempio le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica (oltre il 60% del costo totale) e per i ricoveri (circa il 20% del costo totale).

La spesa media annua pro-capite dei malati rari è più alta al momento della certificazione dell'esenzione, si riduce in età adulta per poi incrementarsi nuovamente in età anziana, quando alla patologia o rara si affiancano, presumibilmente, altre problematiche di salute.

Le risorse assorbite dal genere maschile sono decisamente maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile (oltre il 60%), malgrado l'epidemiologia abbia "segno" inverso.

Per quanto concerne l'aspetto regolatorio si è fatto riferimento alle normative, europee e nazionali, a partire dal 2000, anno in cui le Istituzioni Europee hanno emesso il primo Regolamento, il n. 141/2000, recante norme per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano. In particolare, si è voluto approfondire argomenti quali i requisiti per la designazione di farmaco orfano e il relativo procedimento, e la procedura di autorizzazione centralizzata disciplinata dal Regolamento (CE) n. 726/2004, obbligatoria per alcune tipologie di farmaci, tra cui i farmaci orfani. Dall'analisi normativa condotta, si evince l'intento, da parte delle Istituzioni Europee, di incoraggiare lo sviluppo e la produzione dei farmaci orfani, al fine di dare risposta ad una serie di bisogni di salute non ancora soddisfatti. Nel 2017 l'Agenzia Europea per i Medicinali ha autorizzato, complessivamente, 73 nuovi farmaci di cui 10 con designazione orfana.

Questo stesso obiettivo appare perseguito dal legislatore nazionale, il quale con la legge n. 95/2012 prima e con la legge n. 189/2012 (successivamente modificata dalla legge n. 98/2013) poi, ha contribuito ad incoraggiare lo sviluppo e la produzione dei farmaci orfani con la concessione agli sponsor della possibilità di presentare domanda di prezzo/rimborso ancor prima del rilascio, da parte della Commissione Europea, dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con l'esclusione dei farmaci orfani dal pay-back e, infine, con la previsione di un fast-track autorizzativo per i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica.

Ulteriore regolamentazione oggetto di analisi è quella relativa ai c.d. Early Access Programmes, ossia quei programmi, rivolti ai pazienti affetti da patologie rare, gravi o altamente invalidanti, atti a garantire un acces-

so precoce al farmaco, prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio o durante la fase di sperimentazione dello stesso, qualora non vi sia valida alternativa terapeutica. A tal proposito, si fa riferimento alla legge n. 648/1996, al Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 e alla legge n. 326/2003. Con riferimento specifico alle malattie rare, il numero di farmaci destinato alla loro cura inserito nella lista istituita a norma della legge n. 648/96 è pari a 28.

Lo studio della normativa in questione ha evidenziato la particolare attenzione che il Nostro Paese rivolge ai pazienti affetti, tra le altre, da patologie rare fornendo agli stessi una molteplicità di strumenti, caratterizzati da peculiari requisiti, al fine di garantire il loro bisogno di salute non sempre soddisfatto.

Si consideri che la legislazione europea e quella italiana, sono orientate, negli ultimi anni, sempre nell'ottica di garantire un accesso rapido alle opportunità terapeutiche ai MR, a ridurre le tempistiche delle procedure amministrative per l'immissione in commercio dei farmaci orfani.

Per monitorare la questione, OSSFOR ha effettuato una analisi approfondita dei processi di *market access*, a livello internazionale e nazionale, costruendo una propria banca dati, che verrà aggiornata annualmente.

Le prime evidenze raccolte, suggeriscono che a livello Europeo aumenta il tempo che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA: da 34 mesi (valore mediano 31) per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 74 mesi (valore mediano 77), tra il 2015 ed il 2016.

Tale aumento si associa ad una riduzione della durata del processo di autorizzazione EMA, evidenziando quindi come il primo fenomeno sia effetto di una sempre più precoce "designazione".

Anche a livello nazionale (AIFA), si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo: tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso, si passa, infatti, da 29 mesi (valore mediano 26) nel triennio 2011/2013 a 13 mesi (valore mediano 12) nel triennio 2014/2016.

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96 e quelli in Classe Cnn: da 27 mesi (valore mediano 26) nel triennio 2011/2013 a 10 mesi (valore medio e mediano) nel triennio 2014/2016.

La riduzione appare correlata all'evoluzione normativa e in particolare con l'approvazione della L. N. 189/2012 ("Decreto Balduzzi") e della L. 98/2013, che da ultimo ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda.

Il processo "interno", ovvero il tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA, mostra anch'essa una inversione di tendenza nel periodo considerato, passando da 218 giorni (206 valore mediano) nel 2012/2014 a 197 giorni (165 valore mediano) nel triennio 2015/2017.

Rimanendo nel campo dei farmaci orfani, per i quali OSSFOR si è munito, anche in questo caso, di una banca dati per il monitoraggio dell'evoluzione del mercato, osserviamo che fra il 2015 e il 2016 la spesa (per 74 farmaci su 86 monitorati, presenti sul mercato italiano) è aumentata di € 244 mil. ovvero del 22%, come anche le quantità vendute, passate da 22,4 milioni di Unità Minime Frazionabili (UMF), a 25,8, con un aumento del 16%. Gli incrementi di spesa e di quantità vendute sono, peraltro, legati all'accesso al mercato di nuovi farmaci e al loro naturale *uptake*: è interessante notare come i farmaci commercializzati per la prima volta dopo il 2013 registrano un aumento di spesa del 132% e in quantità del 70%, mentre per quelli precedenti, l'incremento di spesa è di circa il 10% e quello in quantità del 5%.

Il costo per UMF, di conseguenza, cresce del 35% per i farmaci recentemente immessi in commercio, mentre si ferma al 7% ca. per quelli più "vecchi".

La spesa per farmaci orfani sulla spesa farmaceutica pubblica e privata totale, pur rimanendo limitato, è cresciuto in modo significativo nel biennio considerato: in termini percentuali passa, infatti, dal 3,9% al 4,6% (5,0% e 5,9% rispettivamente considerando la sola spesa farmaceutica pubblica).

Tale incremento di incidenza della spesa per farmaci orfani sulla spesa farmaceutica pubblica appare, ovviamente a fronte di un incremento delle opportunità terapeutiche, un elemento positivo; i pazienti trovano maggiori risposte ai loro bisogni e le aziende, nonostante le difficoltà connesse ai "piccoli numeri" sembra investano in questo settore.

La tematica dell'impatto economico porta "naturalmente" all'aspetto dei processi di rimborso e *pricing*. Analizzando la letteratura esistente si evidenzia che la quota degli oneri per i farmaci orfani tenda ad assestarsi intorno al 5% a livello internazionale (Schey et al.).

Il costo annuo della terapia con farmaci orfani (in 7 Paesi europei fra cui l'Italia) varia da poco più di € 750 a oltre € 1.000.000, con un costo medio di € 10.000 e un costo mediano di circa € 39.000 (Medic et al).

In tema di efficienza Vegter rileva che il 57% dei farmaci analizzati aveva un costo per QALY guadagnato sotto la soglia delle £ 30.000; più recentemente, Picavet et al rilevano un costo incrementale per QALY guadagnato pari a circa € 40.000, variabile (approssimativamente)

nel range € 6.000-1.000.000. Secondo questo studio, sebbene gli autori abbiano potuto raccogliere evidenze farmaco-economiche per soli 19 farmaci, buona parte di essi rispondono ai requisiti di costo-efficacia comunemente adottati: per circa il 50% il costo per QALY risulta inferiore a £ 30.000 e per l'80% a € 80.000.

L'elemento chiave rimane quindi la variabilità dei risultati, che però deve essere contestualizzata. In altri termini, il rapporto fra il costo incrementale per QALY guadagnato più alto e più basso, secondo lo studio citato è pari a 167 volte, valore che può apparire in effetti inspiegabile, ma che invece è strettamente legato alla variabilità della prevalenza delle condizioni rare: fra la prevalenza di una malattia rara al limite superiore della soglia e una ultra rara il rapporto è, infatti, pari a 25 volte.

Il recente lavoro di Medic dimostra l'esistenza di una correlazione inversa, statisticamente significativa, fra i costi anni di trattamento e la prevalenza delle patologie rare a cui sono dedicati in complesso 120 farmaci orfani commercializzati in 7 Paesi europei (Francia, Germania, Italia, Norvegia, Regno Unito, Spagna e Svezia).

E le correlazioni, in tutti i Paesi considerati, sono ancora più nette per le malattie ultra rare.

In altri termini, esiste chiara evidenza della relazione che di fatto esiste fra prevalenza e prezzi/costi: e questa risulta facilmente giustificabile osservando che al diminuire della prevalenza, e quindi dei pazienti eleggibili, in generale deve aumentare il prezzo/costo per mantenere costante la profittabilità.

Concentrandoci sull'Italia, osserviamo che ha un numero di farmaci orfani considerati secondo solo a UK, ed il costo annuo di trattamento mediano più basso fra i Paesi considerati, come anche il costo medio più basso, escluso quello della Svezia (il cui dato non è però da considerarsi del tutto confrontabile).

Si conferma, in definitiva, che le Agenzie regolatorie sembrano riconoscere e gestire in modo relativamente omogeneo e razionale le questioni di profittabilità, e quindi gli incentivi all'investimento nel settore delle malattie rare / farmaci orfani; e, per l'Italia, Messori et al hanno tentato di stimare la relazione fra costi di trattamento e prevalenza sul mercato italiano, esplicitando quindi la "regola" di negoziazione implicitamente adottata da AIFA.

Secondo tale studio, per una patologia con una prevalenza di 2 casi su 10.000 il costo annuo di trattamento, ritenuto implicitamente accettabile da AIFA, sarebbe pari a € 10.000, salirebbe a ca. € 26.500 per una prevalenza di 0,2 casi su 10.000 (ultra-rara) e sfiorerebbe € 2.000.000 per una patologia con 10 casi in Italia.

Si osservi che il fatturato potenziale nei tre casi esemplificativi citati, varia fra € 120 mil. (prevalenza di 2 su 10.000), € 32 mil. (prevalenza di 0,2 su 10.000), e € 20 mil. (prevalenza di 10 casi in Italia).

Va da sé che, per quanto la "progressività" dei prezzi/costi possa sembrare enorme, come anche il costo per singolo paziente, è largamente presumibile che la profittabilità per le patologie rimanga inferiore e molto bassa, al limite che da non essere remunerative.

In conclusione, malgrado negli ultimi anni si osservi un crescente interesse per il settore, l'equilibrio del settore rimane "fragile": tale fragilità è, in primo luogo, spiegata dalla fortissima variabilità delle prevalenze, genera concentrazioni di rischi con un potenziale forte impatto organizzativo e economico per le aziende sanitarie.

La variabilità delle prevalenze, spiega anche gli scostamenti rilevanti che si osservano dal principio di efficienza (costo-efficacia) per le tecnologie, e malgrado ciò rimane fragile anche da un punto di vista industriale, sebbene gli incentivi messi in campo negli ultimi anni si siano dimostrati efficaci.

Anche le tempistiche di accesso migliorano, sebbene i processi di *market access* ancora richiedano tempi significativi.

In ultima istanza, la vera peculiarità, in termini di politiche sanitarie, rimane la concentrazione di risorse molto elevate su gruppi molto piccoli di popolazione, che può provocare, e di fatto provoca, reazioni tendenzialmente contrastanti.

A questa, che è una problematica sociale, si può rispondere con le indicazioni contenute nel documento del Comitato Nazionale per la Bioetica del 25 novembre 2011 "Farmaci Orfani per le persone affette dalle Malattie Rare": «... il paziente affetto da una malattia rara è innanzitutto una persona che ha il diritto alla cura della salute: diritto che, in questo caso, si esplica come diritto ad ottenere trattamenti di provata efficacia, ma anche come diritto alla speranza nello sviluppo di nuovi possibili trattamenti, grazie ai progressi della ricerca farmacologica.» ... perché ... «il possesso del migliore stato di salute che si è capaci di raggiungere costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano» e dato che il «... criterio di efficienza quale quello basato sul costo/efficacia degli interventi, pur garantendo un'efficace distribuzione delle risorse in vista dell'acquisto della maggior quantità possibile di salute pubblica, non promette di garantire sufficientemente i diritti individuali e i bisogni dei pazienti 'marginali', sarà necessario individuare strumenti di policy, aggiuntivi o alternativi, in grado di soddisfarli. L'obiettivo (ideale) primario da raggiungere deve essere, infatti, il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita di ogni paziente, senza discriminazioni basate sulla natura della malattia o sui costi della terapia.».

# EXECUTIVE SUMMARY

## Premise

The Orphan Drugs Osservatory (OSSFOR) is the first research center and think tank dedicated to developing policies for governance and sustainability in the field of rare diseases. Born in 2016 by a joint initiative of the Research Center C.R.E.A. Sanità (Research Consortium for Applied Economics in Healthcare) and the journal Osservatory of Rare Diseases OMAR with the aim of systematizing existing information, filling the gap in knowledge and information on the sector, facilitating an open and direct confrontation between institutions and key stakeholders.

The goal of OSSFOR is to help ensure rapid access to therapies and assistance to rare patients by promoting synergies between the institutional, political, academic and business worlds through a free exchange in order to identify the best strategies to be implemented. Among its objectives OSSFOR is to publish annually a Report on the dissemination of the evolution of knowledge related to an economic and social impact and to monitor the evolution of health policies, regulation and management of rare diseases and their technologies, primarily orphan drugs.

This report is divided into 4 parts: the first analyzes the regulatory aspects of the rare diseases sector and orphan drugs; the second part is devoted to the analysis of “demand”; thirdly, then analyzes the supply in terms of technology; fourthly, a focus on governance in the industry.

The first report focused essentially on three aspects: the first, a preliminary to the rational formulation of any hypothesis of intervention, concerns the knowledge of the rare disease phenomenon, both in terms of epidemiological and economic impact on the health service; the second aspect is the regulatory one, which observes in the sector peculiarities that require a thorough study; the third aspect is the technology for rare diseases, and in particular of orphan drugs, which is at the heart of both welfare and industrial policies: in-depth analysis is obviously appropriate in the light of the complexity of the sector and the impact of innovation on patients’ opportunities and quality of life.

Obviously, with the project having a multi-year approach, the various aspects mentioned will be the subject of integration, in-depth analysis and updating in subsequent editions, having to consider this first edition as an initial attempt to systematize the materials.

We also note that the aspects mentioned are characterized by a close interrelation, so that they are dealt with accordingly under different aspects in several chapters of the Report.

## Summary of I Report 2017

The Report consists of four parts: the first chapter, dedicated to the Regulatory, describes the Italian and European regulations and Early Access Programs; the second chapter, dedicated to the Demand, contains an epidemiological analysis of patients with rare disease; the third chapter, dedicated to the Supply, examines the processes of the authorization path of orphan drugs; The fourth chapter, dedicated to Governance, contains an analysis of direct health costs and decision making processes for rare disease technologies. In conclusion, a contribution made by EURORDIS that offers a European perspective on access to therapies.

Below is a summary of the main evidence contained in the Report, referring to the full reading for their in-depth study.

We begin with the observation that on the basis of an original survey conducted on the administrative databases of the Lombardy Region and the Puglia Region, the prevalence of rare disease patients, who are recognized with exemption by the NHS can now be estimated in the range 0.46% -0.53% of the resident population, with a significant gender difference: 0.53% -0.55% for females and 0.39% -0.51% for males.

By extrapolating the data, it can be assumed that rare diseases in Italy are within range 270.027-322.763. For exempt patients, the NHS supports an average annual per capita spending in the range of € 4.217-5.003, including contracted pharmaceuticals and in File F, diagnostics, laboratory analysis, visits, ordinary and day-time hospitalizations. Housing and home care are not considered for the scarcity of information, but being still underdeveloped, the expectation is that it has a marginal impact for now.

Even in this case by extrapolating the data, the overall expenditure incurred by the NHS would amount to € 1.35 billion. equal to 1.2% of total public expenditure.

Consider that the underlying data underestimates the phenomena analyzed, mainly because only the patients to whom the SSN recognizes an exemption are considered; however, we observe that while on the epidemiological side the underestimation is certainly relevant (consider that EMA estimates describe 6 -8% of the EU population) on the economic side it is much less, as the exemption is linked to the relevance of absorbing resources. From a financial point of view, however, the burden of the care provided directly by the patients and their care providers is excluded, which we know is certainly significant.

With the caveats expressed, it can be seen how the share of spending on rare patients on average does not differ significantly from that of chronic patients with two co-morbidity.

Entering in more detail, we can point out that age distribution of subjects with rare disease returns a peak of prevalence in adolescent age (10-19 years) and another in the fifth decade (40-49 years).

Ultra rare conditions, however, are more concentrated in younger ages and show a different epidemiological trend than the universal.

Analyzing the sub-population of ultra-rare patients, it emerges that they represent the true challenge in organizational terms: while they amount to between 15.9% and 16.5% of the universe of rare disease patients, they are divided into over 215 illnesses or groups that access the exemption.

In addition, the complexity is heightened by the fact that variability in the concentration of subjects between the various local health agencies appears extremely significant, reaching a variation between the one with the highest prevalence and the one with the lowest prevalence of 100%.

The data reverberates on the aspect of economic impact: at least in Lombardy, the average expenditure for ultra-rare patients is significantly higher than the average, with a variation between the one with the highest per capita spending and the lowest of 220%.

Observing, by arbitrary definition, "high cost" patients with average annual expenditure per capita greater than € 50,000, are equal to 0.5% of the rare patients in the Lombardy Region and 0.005% of the Apulia Region, absorbing 11.1% and 0.3% respectively of the total resources; the difference should be analyzed more profoundly and may concern access barriers, mobility phenomena, but also the result of pure casualty; evidently, since the population Apulia is 50% of Lombardy, it goes without saying that the variability of the estimates is greater.

This concentration shows that there is evidence of a high level of financial risks, which should cause reflection on the current funding system for healthcare providers, which in some regions provide us with ad hoc corrections for high-paying patients, with the risk of generating barriers to accessing essential services.

The analysis, conducted in two populous regions, one northern and one southern, highlights regularity: for example, the predominant cost items areas were expected, those for pharmaceutical assistance (over 60% of the total cost) and for admissions (about 20% of the total cost).

The average annual per capita expenditure of rare patients is higher at the time of the certification of the exemption, it is reduced in adulthood and then increased again in the elderly when other pathologies or presumably other health problems concur with the disease.

The resources absorbed by the male gender are far greater than those absorbed by the female (over 60%), despite the epidemiology having an "inverse sign".

Regarding regulatory aspects, reference has been made to European and national regulations, starting from the year 2000, when the European Institutions issued the first Regulation, No. 141/2000, setting rules for the assignment of the status of orphan drugs. In particular, it sought to explore topics such as the requirements for the designation of orphan drugs and the related procedure, and the centralized authorization procedure governed by Regulation (EC) No. 726/2004, mandatory for certain types of drugs, including orphan drugs.

From the analysis of the regulations, the intention of the European Institutions is to encourage the development and production of orphan drugs in order to respond to a series of unmet medical needs. In 2017, the European Medicines Agency authorized, altogether, 73 new drugs, of which 10 with orphan designation.

This same objective appears to be pursued by the nation's legislature, which firstly by Law No. 95/2012 and then with Law No. 189/2012 (subsequently amended by Law No. 98/2013), contributed to the development and production of orphan drugs by granting sponsors the possibility to apply for price / redemption even before the release of the marketing authorization by the European Commission, excluding orphan drugs from pay-back, and finally with the anticipation of a fast-track authorization for orphan drugs and those of exceptional therapeutic relevance.

Further regulation subject to analysis is that related to c.d. Early Access Programs, i.e. those programs

aimed at patients with rare, serious or highly disabling illnesses, designed to ensure early access to the medication prior to the marketing authorization or during the testing phase, if there is no valid therapeutic alternative. In this regard, reference is made to Law No. 648/1996, the Ministerial Decree of 8 May 2003 and Law No. 326/2003. With specific reference to rare diseases, the number of medicines for their care included in the list set up under Article 1 648/96 is 28.

The study of the legislation in question has highlighted the special attention that our country addresses to patients suffering, among other things, from rare diseases, providing them with a multitude of tools characterized by peculiar requirements in order to guarantee their health needs not always satisfied.

Consider that European and Italian legislation have been oriented in recent years, always with a view to ensuring rapid access to therapeutic opportunities for rare diseases, reducing the time of administrative procedures for the marketing of orphan drugs.

To monitor the issue, OSSFOR has conducted an in-depth analysis of market access processes, both internationally and nationally, by building its own database, which will be updated annually.

The first evidence gathered suggests that the time between the designation of orphan drug and the authorization request has increased at a European level through a central EMEA procedure: 34 months (median value 31) for EMEA-authorized medicines between 2003 and 2004, at 74 months (median value 77), between 2015 and 2016.

This increase is associated with a reduction in the duration of the EMA authorization process, thus highlighting how the first phenomenon is the effect of an increasingly early “designation”.

Even at the national level (AIFA), there has been a tendency in the last few years to reduce the length of the process: between EMA authorization and price and redemption, in fact, it goes from 29 months (median value 26) to the three-year period 2011/2013 to 13 months (median 12) in the three-year period 2014/2016.

Times are further reduced if the drugs included in the list of L. 648/96 and those in Cnn Class are excluded: for 27 months (median value 26) in the three-year period 2011/2013 at 10 months (average and median value) over the three-year period 2014/2016.

The reduction appears to be related to regulatory developments and, in particular, with the approval of LN 189/2012 (“Balduzzi Decree”) and Law 98/2013, which ultimately reduced the time allowed for the con-

clusion of the negotiating procedure in 100 days from the date of submission of the application.

The “internal” process, i.e. the time for evaluation/negotiation of the AIFA Commission also shows a trend reversal over the period considered, ranging from 218 days (206 median) to 2012/2014 to 197 days (165 median) in the three-year period 2015/2017.

While remaining in the field of orphan drugs, for which OSSFOR has also provided a database for the monitoring of market developments, we note that spending between 2015 and 2016 (for 74 drugs out of 86 monitored on the Italian market) increased by € 244 mil. or 22%, as well as the quantities sold, ranging from 22.4 million minimum fractional units (UMF) to 25.8, an increase of 16%.

Increases in spending and quantities sold are, however, linked to the market access of new drugs and their natural uptake: it is interesting to note that the drugs marketed for the first time since 2013 show a 132% increase in expenditure and in quantity of 70%, while for the previous ones, the increase in spending is about 10% and that in quantity of 5%.

The cost for UMF, therefore, grows by 35% for newly marketed medicines, while it stops at 7% approx. for those “older” ones.

Orphan drug spending on total public and private pharmaceutical spending, while remaining limited, grew significantly in the two-year period considered: in percentage terms, it went from 3.9% to 4.6% (5.0% and 5.9% respectively considering only public pharmaceutical expenditure).

Such an increase in the incidence of orphan drug expenditure on public pharmaceutical expenditure appears, of course, as an increase in therapeutic opportunities, a positive element; patients have found greater responses to their needs and companies seem to be investing in this area despite the difficulties associated with “small numbers”.

The issue of economic impact leads “naturally” to the aspect of redemption and pricing processes.

Examining existing literature shows how the share of charges for orphan drugs tends to settle at 5% internationally (Schey et al.).

The annual cost of orphan drug therapy (in 7 European countries including Italy) varies from just over € 750 to over € 1,000, with an average cost of € 10,000 and a median cost of around € 39,000 (Medic et al).

In terms of Vegter efficacy finds that 57% of the drugs analyzed had a cost per QALY (quality-adjusted life year) gained below the threshold of £ 30,000; more recently, Picavet et al found an incremental cost for QALY gained about € 40,000, varying (approximately) in the range of € 6,000-1,000,000.

According to this study, although the authors have been able to collect pharmaceutical-economic evidence for only 19 drugs, most of them meet the commonly-accepted cost-effectiveness requirements: for about 50%, the cost per QALY is less than £ 30,000 and per 80% to € 80,000.

The key element therefore remains the variability of the results, but it must be contextualized. In other words, the ratio of incremental cost to QALY gained higher and lower, according to the study quoted is 167 times, which may appear in fact inexplicable but which is, however, closely linked to the variability of the prevalence of rare conditions: Among the prevalence of a rare disease at the upper limit of the threshold and an ultra rare disease the ratio is, in fact, 25 times.

Medic's recent work demonstrates the existence of a statistically significant inverse correlation between the cost of years of treatment and the prevalence of rare diseases to which 120 orphan drugs are marketed in 7 European countries (France, Germany, Italy, Norway, United Kingdom, Spain and Sweden).

And correlations, in all countries considered, are even more common for ultra rare diseases.

In other words, there is a clear evidence of the relationship between prevalence and price /cost, and this is easily justified by the fact that the decline in prevalence, and therefore of eligible patients, generally has to increase the price / cost to maintain a constant profitability.

By focusing on Italy, we note that it has a number of orphan drugs considered second only to the UK, with the lowest median annual treatment costs among the countries considered, as well as the lowest average costs, excluding that of Sweden (whose data however can not be considered completely comparable).

Ultimately, it is confirmed that the Regulatory Agencies seem to recognize and manage in a relatively homogeneous and rational manner the issues of profitability, and therefore incentives for investment in the field of rare diseases / orphan drugs; and, for Italy, Messori et al attempted to estimate the relationship between treatment costs and prevalence on the Italian market, thus explaining the "negotiation rule" implicitly adopted by AIFA.

According to this study, for a disease with a prevalence of 2 cases per 10,000, the annual cost of treatment, considered implicitly acceptable by AIFA, would be € 10,000, would go up to approximately € 26,500 for a prevalence of 0.2 cases on 10,000 (ultra-rare) and would be about € 2,000,000 for a pathology with 10 cases in Italy.

It should be noted that the potential turnover in the three mentioned cases varies from € 120m. (prevalence of 2 out

of 10,000), € 32 mil. (prevalence of 0.2 to 10.000), and € 20mil. (prevalence of 10 cases in Italy).

It goes without saying that although the "price / cost" progressiveness may seem enormous, as does the cost per single patient, it is widely assumed that profitability for illnesses remains lower and very low, to the extent that it is not profitable.

In conclusion, despite the increasing interests in the sector in recent years, the equilibrium of the sector remains "fragile": this fragility is primarily due to the strong variability in prevalence, generating risk concentrations with a potentially strong organizational and economic impact for healthcare agencies.

The variability of prevalence, also explains the significant deviations from the cost-effectiveness principle for technology, and in spite of this, remains fragile even from an industrial point of view, although the incentives put in place in recent years have proved effective. Access times have also improved, although market access processes still require significant times. Ultimately, the real peculiarities in terms of health policies remain the concentration of very high resources on very small groups of people, which can, and in fact, provoke conflicting reactions.

To this, which is a social problem, one can respond with the indications in the document of the National Committee for Bioethics of 25 November 2011 "Orphan Drugs for People with Rare Diseases": "... a patient suffering from a rare disease is first of all a person who has the right to health care: in this case, he is entitled to obtain proven efficacy, but also as a right to hope for the development of new treatments, thanks to advances in pharmacological research. "... because ..." the possession of the best state of health that one is capable of achieving constitutes a fundamental right of every human being "and given that" ... the criterion of efficiency such as that based on the cost / effectiveness of the interventions, effective distribution of resources with a view to purchasing as much public health as possible, does not promise to ensure enough namely the individual rights and the needs of 'marginal' patients, it will be necessary to identify additional or alternative policy tools that can satisfy them. In fact, the primary goal (ideal) to be achieved is to improve the condition and quality of life of each patient, without discrimination based on the nature of the disease or the cost of therapy. "

# CAPITOLO 1

## IL REGOLATORIO

### La normativa sui farmaci orfani.

Venturi R.<sup>1</sup>

#### Premessa

Alcune patologie si verificano con una rarità tale da non consentire, in assenza di specifici incentivi, alle aziende produttrici, il recupero dei costi legati allo sviluppo e alla commercializzazione dei medicinali destinati alla loro cura; per questo motivo tali farmaci vengono definiti “orfani”.

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 mondo.<sup>2</sup>

Il primo intervento in tema di farmaci orfani risale al 1983 quando in America, con la legge federale, veniva emanato l'*Orphan Drug Act*, con il quale, per la prima volta, è stata identificata una definizione di farmaco orfano (FO) facendo riferimento alla prevalenza della patologia alla cui cura è rivolto.

L'esempio americano di prevedere una norma concernente i medicinali orfani, ha condotto prima il Giappone nel 1993 e poi l'Australia nel 1997 ad elaborare normative analoghe.

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 (EU) 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.

#### INTERVENTI NORMATIVI EUROPEI

Il primo programma di azione comunitaria, contenuto nella Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile del 1999, del Parlamento Europeo e del Consiglio, pone quale obiettivo fondamentale, per l'Unione Europea e per gli Stati Membri, quello di garantire un livello elevato di protezione sanitaria contro le malattie rare migliorando le conoscenze, in particolare incentivando la creazione di una rete europea di informazioni coerente e complementare sulle malattie rare e facilitando l'accesso alle informazioni su tali malattie, specialmente da parte dei professionisti della sanità, dei ricercatori e delle persone direttamente o indirettamente colpite da tali malattie.

In particolare, l'allegato alla Decisione 1295/99/CE indica quattro azioni volte a:

- promuovere l'istituzione di una rete europea coerente e complementare di informazioni sulle malattie rare e l'accesso alla medesima utilizzando tra l'altro le banche dati esistenti;
- contribuire all'aggiornamento delle conoscenze dei professionisti nel campo della sanità al fine di migliorare, nel campo delle malattie rare, la diagnosi precoce, l'identificazione, l'intervento e la prevenzione;
- promuovere la collaborazione internazionale e il collegamento in rete di gruppi di persone direttamente o indirettamente colpite dalle stesse malattie rare o di volontari e di professionisti della sanità coinvolti, nonché il coordinamento a livello comunitario al fine di favorire la continuità del lavoro e la cooperazione transnazionale.
- sostenere a livello comunitario il monitoraggio delle malattie rare negli Stati membri.

<sup>1</sup> OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

<sup>2</sup> Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization*, WHO) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.

Appare evidente, già con questo primo intervento, come l'intento l'Unione Europea sia quello di sensibilizzare gli Stati membri alla cooperazione e alla condivisione delle informazioni con l'obiettivo di migliorare le conoscenze in tema di malattie rare e farmaci orfani.

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 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'UE.<sup>3</sup>

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.

A tal proposito, il Regolamento (CE) n. 141/2000 prevede:

- 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 anni<sup>4</sup>, 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. (*si veda Approfondimento. I requisiti necessari per la designazione di farmaco orfano*)

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.

Ad oggi, i farmaci contenuti nel registro autorizzati da EMA sono pari a 1221, di cui 112 sono farmaci orfani.  
Nel 2017 sono stati autorizzati 73 nuovi farmaci, di cui 10 con designazione orfana.

Fonte EMA. Dato aggiornato al 23 ottobre 2017.

<sup>3</sup> Art. 4 Reg. (CE) n. 141/2000.

<sup>4</sup> 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.

## **Approfondimento.**

### **I REQUISITI NECESSARI PER LA DESIGNAZIONE DI FARMACO ORFANO.**

*Come in precedenza indicato, i requisiti in presenza dei quali può essere rilasciata la designazione di farmaco orfano sono previsti dal Regolamento (CE) n. 141/2000. Tali requisiti sono stati successivamente, ripresi ed interpretati dal Regolamento (CE) n. 847/2000, con il quale la Commissione ha specificato la documentazione che deve necessariamente essere presentata dallo sponsor al fine di attribuire ad un medicinale la designazione di cui sopra.*

*In particolare, l'Art. 3 del Reg. (CE) n. 141/2000 richiede, affinché un farmaco possa essere definito orfano:*

- *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 5 individui su 10.000 nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda,*

*oppure*

- *che esso sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, ed 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 esistano 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.*

*Il richiedente sarà tenuto a presentare una documentazione dettagliata al fine di dimostrare l'incidenza della patologia nella popolazione, la quale ovviamente dovrà rientrare nel limite previsto dello stesso articolo 3. In particolare, il richiedente dovrà far pervenire una descrizione dettagliata della patologia da curare, supportata da letteratura scientifica comprovante la minaccia per la vita o la debilitazione cronica.*

*La documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere o fare riferimento ad un'analisi della letteratura scientifica in materia e fornire informazioni tratte dalle specifiche banche dati della Comunità; è ammesso il rinvio a banche dati di altri paesi extraeuropei.*

*Per quanto riguarda l'assenza di incentivi, lo sponsor sarà tenuto a presentare dati sulla totalità dei costi sostenuti per lo sviluppo del medicinale, a fornire l'elenco degli eventuali finanziamenti e incentivi fiscali.*

*Per quanto riguarda poi la necessità di dimostrare che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione, lo sponsor sarà tenuto a presentare dei dati dettagliati sui metodi di diagnosi, profilassi o terapia esistenti ed autorizzati nella Comunità, facendo riferimento alla letteratura medico-scientifica.<sup>5</sup>*

*Un medicinale che ha ottenuto la qualifica di medicinale orfano può essere cancellato dal Registro comunitario dei medicinali orfani, qualora si verifichi una delle situazioni indicate dall'articolo 5 del Reg. (CE) n. 141/2000; a tal proposito, si fa riferimento alla richiesta dello sponsor, all'eventualità in cui non risponde più ai criteri enunciati all'articolo 3 oppure alla scadenza del periodo di esclusiva di mercato.*

<sup>5</sup> Art. 2 Reg. (CE) n. 847/2000

## **Approfondimento.**

### **IL PROCEDIMENTO PER L'ASSEGNAZIONE DELLA QUALIFICA DI FARMACO ORFANO.**

*Come precedentemente riportato, l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano viene prevista e disciplinata dal Regolamento (CE) n. 141/2000.*

*Tale regolamento, oltre a contenere i requisiti necessari per il riconoscimento e l'attribuzione di tale qualifica, disciplina il relativo procedimento.*

*In particolare, l'art. 5 rubricato "Procedura di assegnazione della qualifica e di cancellazione dal Registro" prevede che lo sponsor invii domanda presso l'EMA in qualunque fase del processo di sviluppo del medicinale, prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.*

*L'Agenzia verifica la validità di ciascuna domanda ed elabora una relazione sintetica destinata al Comitato per i Medicinali Orfani (COMP), può invitare lo sponsor a integrare le informazioni e i documenti allegati alla domanda. Il COMP è tenuto ad emettere un parere entro 90 giorni dal ricevimento di una domanda validamente presentata.*

*Qualora il COMP riscontri che la domanda di assegnazione della qualifica non corrisponda ai criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, l'Agenzia informa immediatamente lo sponsor. Entro 90 giorni dal ricevimento di tale parere, lo sponsor può presentare dettagliate motivazioni che potranno servire da base per un ricorso e che l'Agenzia trasmette al comitato. Il Comitato giudica se sia necessario rivedere il proprio parere in occasione della riunione successiva.*

*L'Agenzia trasmette immediatamente il parere definitivo del COMP alla Commissione, la quale adotta una decisione entro 30 giorni dalla data di ricevimento del parere.*

*La decisione è notificata allo sponsor e comunicata all'Agenzia e alle autorità competenti degli Stati membri. Il medicinale in questione è iscritto nel Registro comunitario dei medicinali orfani.*

*Lo sponsor è tenuto a presentare ogni anno all'Agenzia una relazione sullo stato di sviluppo del medicinale qualificato come orfano, in particolare, sarà tenuto a presentare un riepilogo dello sviluppo e dei progressi raggiunti dal medicinale.*

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".

*(si veda Approfondimento. Il procedimento per l'autorizzazione all'immissione in commercio 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 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, consiste nella 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 dei medicinali basate su un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, occorre subordinare ad obblighi specifici tali autorizzazioni all'immissione in commercio. 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.

Nel 2016, il 18,75% dei farmaci orfani autorizzati sono stati sottoposti a procedura accelerata (3 farmaci), sei sono i medicinali orfani che hanno, invece, ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, il 37,5%. Dei 16 farmaci orfani autorizzati, solo 2, entrambi oncologici, sono stati sottoposti sia alla procedura accelerata che all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata. Per 1 dei farmaci orfani autorizzati, è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, relativo a patologia metabolica.

Fonte EMA. Dato aggiornato al 23 ottobre 2017.

## **Approfondimento.**

### **IL PROCEDIMENTO PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CENTRALIZZATA.**

*Con il Regolamento (CE) N. 726/2004, "che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce L'agenzia Europea per i Medicinali" il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno disciplinato, tra le altre, la procedura comunitaria di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata. I farmaci orfani rientrano tra quelle tipologie di medicinali che devono, necessariamente, essere autorizzati mediante tale procedura.*

*La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere presentata all'EMA, alla quale, attraverso il Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), viene attribuito il compito di formulare un parere in merito all'ammissibilità dei fascicoli presentati, per il rilascio, la modificazione, la sospensione o la revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale. Il parere del CHMP viene rilasciato entro i 210 giorni successivi al ricevimento di una domanda valida.*

*Qualora il CHMP riscontri la difformità della domanda ai criteri di autorizzazione fissati dal regolamento o qualora la documentazione prodotta necessiti di modifiche, l'Agenzia ne dà immediata comunicazione al richiedente, >*

> il quale, entro i 15 giorni successivi al ricevimento del parere, può comunicare la propria intenzione di presentare domanda di riesame del parere. In tal caso, entro 60 giorni dal ricevimento del parere, egli trasmette all'agenzia le motivazioni dettagliate della sua domanda. Il Comitato è tenuto, entro i 60 giorni successivi al ricevimento delle motivazioni a riesaminare il suo parere.

L'agenzia trasmette alla Commissione, agli Stati membri e al richiedente il parere definitivo di tale comitato, entro 15 giorni dalla sua adozione. Il parere è accompagnato da una relazione che descrive la valutazione del medicinale da parte del CHMP ed espone le ragioni che motivano le sue conclusioni.

Se il parere è favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale interessato, entro 15 giorni dalla ricezione del parere la Commissione elabora un progetto di decisione riguardante la domanda.

Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'agenzia può imporre al titolare della stessa l'obbligo di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione, circa gli eventuali rischi del medicinale autorizzato e uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze sulla malattia o sulla metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni circa l'efficacia potrebbero essere riviste in misura considerevole.

Il titolare dell'AIC può, entro 30 giorni dal ricevimento della notifica dell'obbligo l'opportunità di presentare osservazioni in risposta all'imposizione di tale obbligo entro il termine da essa stabilito.

Sulla base delle osservazioni scritte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del parere dell'Agenzia, la Commissione ritira o conferma l'obbligo. Se la Commissione conferma l'obbligo, l'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata per inserire detto obbligo quale condizione per l'autorizzazione stessa e il sistema di gestione dei rischi è aggiornato di conseguenza.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata se, verificate le informazioni e i documenti presentati, emerge che il richiedente non ha dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale.

L'autorizzazione è altresì rifiutata se le informazioni o i documenti forniti dal richiedente non sono corretti o se l'etichettatura o i foglietti illustrativi proposti dal richiedente non sono conformi a quanto previsto dalla direttiva 2001/83/CE.

Le notifiche delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono pubblicate nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea, e indicano in particolare la data di autorizzazione e il numero d'iscrizione nel registro comunitario, nonché la denominazione comune internazionale (DCI) della sostanza attiva del medicinale, la forma farmaceutica e il codice anatomico, terapeutico e chimico (ATC).

Generalmente, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha una validità di 5 anni e può essere rinnovata sulla base di una nuova valutazione, da parte dell'Agenzia, del rapporto rischio/beneficio.

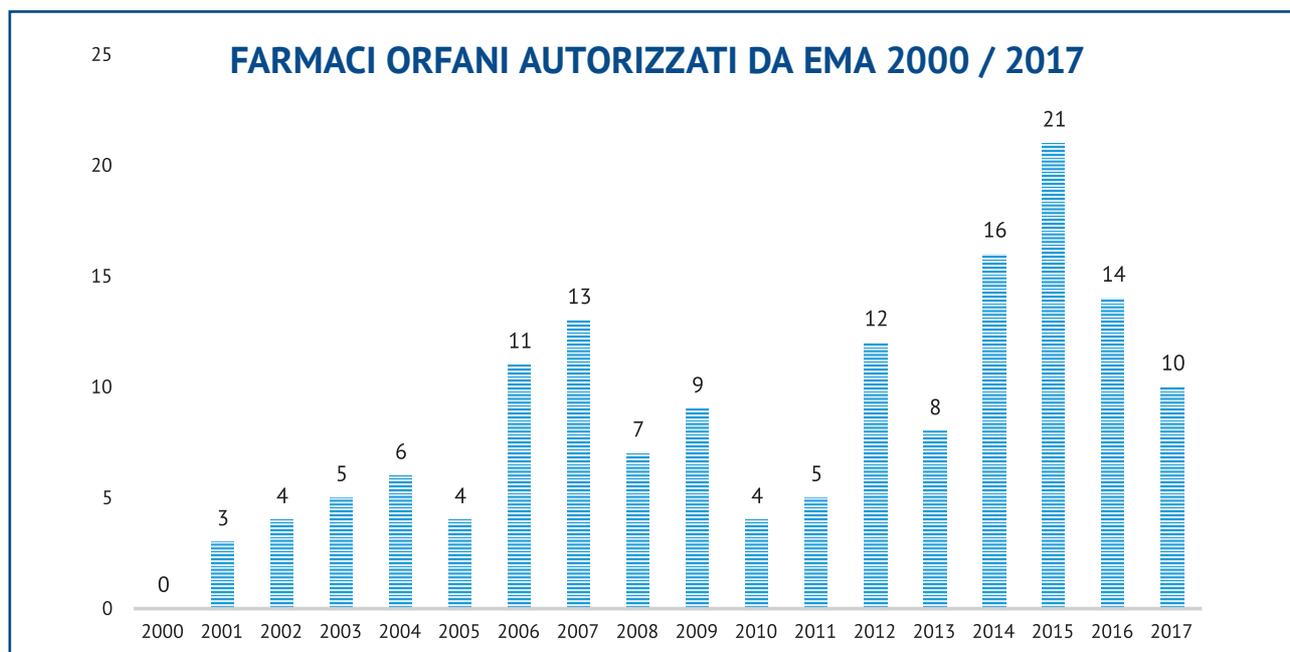
A tal fine il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce all'Agenzia, almeno 9 mesi prima della scadenza del periodo di validità dell'autorizzazione, una versione consolidata del documento relativo al profilo di qualità, di sicurezza e di efficacia, comprensiva della valutazione dei dati sui sospetti effetti collaterali negativi, e le informazioni su tutte le variazioni introdotte dopo il rilascio dell'AIC.

Dopo il rinnovo, l'autorizzazione all'immissione in commercio ha validità illimitata, salvo che la Commissione decida, per motivi giustificati connessi con la farmacovigilanza di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale. Qualsiasi AIC non seguita dall'effettiva immissione in commercio nella Comunità del medicinale per uso umano nei 3 anni successivi al rilascio decade.

All'atto della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali per uso umano di elevato interesse per la salute pubblica e in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica, il richiedente può chiedere una procedura di valutazione accelerata. La domanda è debitamente motivata.

Se il comitato per i medicinali per uso umano accoglie la domanda, il termine di cui è ridotto a 150 giorni.

Il grafico che segue, illustra il numero dei farmaci autorizzati da EMA a partire dall'istituzione del Regolamento n. 141/2000 concernente i medicinali orfani.



*I dati, forniti da EMA, sono aggiornati al 23 ottobre 2017.*

Delle 81 raccomandazioni emesse da Ema nel 2016 per l'approvazione di farmaci, 16 sono i farmaci che hanno ottenuto la designazione di orfani, il 19,7%.

Sette di questi medicinali, il 43,75%, sono farmaci oncologici, area tra quelle a maggior sviluppo, seguita dall'area ematologica con il 25% dei farmaci (4 farmaci), da quella metabolica con il 18,75% (3 farmaci) e dalle aree epatologica ed immunologica con il 6,25% (1 farmaco approvato per ciascuna).

Il 18,75% dei farmaci orfani autorizzati sono stati sottoposti a procedura accelerata (3 farmaci), sei sono i medicinali orfani che hanno, invece, ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, il 37,5%.

Dei 16 farmaci orfani autorizzati, solo 2, entrambi oncologici, sono stati sottoposti sia alla procedura accelerata che all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata. Per 1 dei farmaci orfani autorizzati, è stata rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, relativo a patologia metabolica.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_gb/document\\_library/leaflet/2017/01/wc500219736.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_gb/document_library/leaflet/2017/01/wc500219736.pdf)

### 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, dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio mediante la procedura centralizzata, l'Ufficio Assessment Europeo dell'Agenzia Italiana del Farmaco, il quale 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.

A livello nazionale il trattamento teso a facilitare un rapido accesso ai farmaci orfani, al fine di accelerare la disponibilità degli stessi nel nostro paese, è confermato dalla stessa Legge n. 189/2012, anche conosciuta come Legge Balduzzi. Essa, infatti, 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 terapeutica.<sup>6</sup>

Ulteriore incentivo rivolto alla ricerca e alla produzione di farmaci orfani è rappresentato dal Decreto Legge n. 95/2012, il quale ha previsto 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 fatturati.<sup>7</sup>

Ancora, 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).<sup>8</sup>

Una serie di obiettivi, in merito ai farmaci orfani, vengono indicati anche all'interno del Piano nazionale per le Malattie rare 2013/2016; in particolare, tali obiettivi sono rivolti alla riduzione dei tempi d'attesa per la disponibilità e l'effettivo utilizzo dei farmaci destinati alla cura delle patologie rare.

Nello specifico, si fa riferimento alla necessità di:

- semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti;
- favorire il continuo confronto e collaborazione tra il Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e AIFA per la manutenzione dell'elenco della legge n. 648/1996 e per la gestione e l'accesso al fondo AIFA per i farmaci orfani (legge n. 326/2003) e le modalità di monitoraggio dei prodotti innovativi;
- potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le MR.

Il PNMR prevede, inoltre, l'individuazione di indicatori per il monitoraggio, al fine di misurare:

- il numero dei farmaci orfani autorizzati in ambito europeo disponibili nel territorio nazionale
- il numero dei farmaci introdotti nell'elenco allegato alla Legge n. 648/1996.<sup>9</sup>

---

<sup>6</sup> Art. 12 comma 3 L. 189/2012.

<sup>7</sup> 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).

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute

## 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 una molteplicità di 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 prescrittici, 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 prescrittici 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. Complessivamente, il numero di farmaci utilizzati a titolo di legge n. 648/96 è pari a 387. Tali farmaci, sono suddivisi in diverse liste a seconda del diverso impiego. A tal proposito, 94 sono i medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale e i medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica; la restante parte è riferibile a quei medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, i c.d. farmaci per uso consolidato, i quali sono suddivisi in diverse liste a seconda dell'area terapeutica di intervento.

**Il numero dei farmaci innovativi in commercio in altri stati ma non sul territorio nazionale e i medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica inseriti nell'elenco istituito a norma della legge n. 648/96 è pari a 94, di cui 28 sono relativi a malattie rare.**

*Fonte AIFA. Aggiornamento della lista al 20 settembre 2017*

Le tabelle<sup>10</sup> che seguono indicano il numero dei farmaci per uso consolidato inseriti nell'elenco istituito a norma della legge n. 648/96 in relazione alle diverse aree di intervento terapeutico.

<b>NUMERO FARMACI AD USO CONSOLIDATO INSERITI NELL'ELENCO ISTITUITO A NORMA DELLA LEGGE N. 648/96.</b>	
Lista Oncologia adulti	43
Lista Ematologia	36
Lista Neurologia	12
Lista Trapiantologia	16
Lista Radiofarmaci e diagnostici	3
Lista Antivirali	3
Lista Patologie Cardiache	5

<b>NUMERO FARMACI PEDIATRICI AD USO CONSOLIDATO INSERITI NELL'ELENCO ISTITUITO A NORMA DELLA LEGGE N. 648/96.</b>	
Lista Farmaci Oncologia Pediatrica	34
Lista farmaci Pediatrici Cardiovascolari	29
Lista Farmaci Pediatrici Antiinfettivi	19
Lista Farmaci Pediatrici Anestetici	12
Lista Farmaci Pediatrici Gastrointestinali	8
Lista Farmaci Pediatrici Sangue e Organi	12
Lista Farmaci Pediatrici Dermatologici	3
Lista Farmaci Pediatrici Apparato genito-urinario e ormoni sessuali	4
Lista Farmaci Pediatrici sistema Nervoso e apparato muscolo scheletrico	22
Lista Farmaci Pediatrici Apparato Respiratorio	5

<sup>10</sup> Fonte AIFA.

L'impiego della legge n. 648/96 e, dunque, l'impiego a carico del SSN dei farmaci in essa indicata, non rappresenta un istituto riferibile alle sole malattie rare, infatti dei 94 farmaci inclusi nell'elenco, non tenendo conto del numero dei farmaci per uso consolidato, quelli impiegati per malattie rare è pari a 28 nel 2017.

NUMERO DI FARMACI PRESENTI NELL' ELENCO ISTITUITO CON LEGGE N. 648/96 PER MALATTIE RARE (DAL 2012/1017) <sup>1</sup>					
2012	2013	2014	2015	2016	2017*
13	21	22	27	27	28

\* Aggiornamento al 20 settembre 2017.

### Decreto Ministeriale 8 maggio 2003.

Con il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 è stata disciplinata la possibilità di richiedere all'impresa produttrice, con erogazione a proprio carico, un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico e sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano o in Paese estero (e pertanto privo di autorizzazione), per uso al di fuori della sperimentazione clinica qualora non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

NUMERO DI PROGRAMMI CONCESSI A NORMA DEL D.M. 8 MAGGIO 2003.*						
2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017*
1		1	2	9	10	5

\* Aggiornamento al 20 settembre 2017.

L'autorizzazione all'erogazione del farmaco, può essere rilasciata solo in presenza di una serie di requisiti:

- se il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II;
- se tali dati siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

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 e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, di fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

La documentazione deve essere trasmessa ad AIFA. L'impresa produttrice fornirà il farmaco in seguito alla valutazione dei seguenti elementi:

- la motivazione
- i dati relativi all'efficacia e alla tollerabilità
- le modalità di informazione del paziente
- le modalità di raccolta dei dati.

Il medicinale è fornito gratuitamente dall'impresa.

Attualmente, le malattie rare per le quali sono stati condotti programmi di uso compassionevole sono: tumore del rene, leucemia linfoblastica acuta, mastocisti, linfoma di Hodgkin, atrofia muscolare spinale, neuroblastoma, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Leucodistrofia Metacromatica, sindrome dell'intestino corto.

Fonte AIFA.

<sup>11</sup> Fonte AIFA.

**Approfondimento.  
L'USO COMPASSIONEVOLLE IN EUROPA.**

*Il Regolamento (Ce) N. 726/2004, all'art. 83, statuisce che gli Stati membri possono mettere a disposizione, per uso compassionevole, un medicinale per uso umano per motivi umanitari, ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato.*

*Affinché possa essere concesso per uso compassionevole, il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione clinica. Inoltre, è prevista la possibilità per il CHMP, sentito il fabbricante o il richiedente, di adottare pareri sulle condizioni di impiego, di distribuzione e sui pazienti destinatari.*

*Nel caso di avvio di un programma per 'uso compassionevole, il richiedente sarà tenuto ad assicurare ai pazienti che vi prendono parte, l'accesso al nuovo medicinale anche durante il periodo che intercorre tra l'autorizzazione e l'immissione in commercio.*

Nella tabella che segue, sono riportati, in maniera schematica, gli elementi caratterizzanti i programmi di uso compassionevole (PUC) adottati da alcuni stati Europei.

PAESE	PERMESSO DI IMPORTAZIONE	A CARICO DI	TIPO DI PUC	RIFERIMENTI NORMATIVI
Francia	Autorizzazione ATU nominativa considerata come permesso di importazione. Richiesto il permesso ATU per coorte	100% coperto dall'assicurazione nazionale o dall'ospedale o tramite donazione delle aziende	Coorte o singolo paziente	Code de la Santé Publique (Art. L.5121-12 and R.5121-68 to 76)
Germania	Richiesto permesso di importazione	Azienda farmaceutica	Coorte o singolo paziente	14 and 15 ArzneimittelGesetz Novelle
Italia	Richiesta approvazione scritta del comitato etico	SSN	Coorte o singolo paziente	Decreto 8 maggio 2003; Legge 648/1996
Spagna	Necessario inoltrare richiesta per l'importazione all'agenzia nazionale	Azienda farmaceutica	Coorte o singolo paziente	Real Decreto 1015/2009; Ley 29/2006 (Art. 24) and Real Decreto 223/2004 (Art. 28)
Uk	Richiesto permesso di importazione	Rimborso caso per caso. Può essere distribuito gratuitamente	Singolo paziente	Decreto 223/2004 (Art.28) SII 1994 no. 3144

### 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 autocertificate al netto di quelle per il personale addetto. Il 50% di queste risorse, è destinato alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, 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.

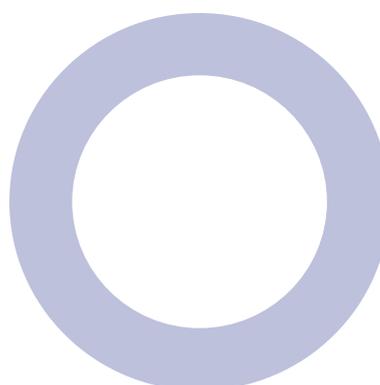
Per accedere al fondo sopra indicato è necessario inviare una richiesta ad AIFA riportando:

- una relazione a supporto del trattamento proposto
- una relazione clinica del paziente
- il piano terapeutico proposto
- la spesa relativa al trattamento proposto.

Come precedentemente esposto, il 50% delle risorse che confluiscono nel fondo sono impiegate per l'erogazione 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.

I dati relativi all'ammontare del fondo e al pertinente impiego sono forniti da AIFA attraverso il rapporto prodotto dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed). Nella tabella<sup>12</sup> che segue, sono riportati i dati concernenti l'ammontare del fondo e l'effettivo utilizzo dello stesso, a partire dal 2012.

AMMONTARE COMPLESSIVO DEL FONDO AIFA 5% (legge 326/03)			
	FONDO 326/03 DISPONIBILE	SPESO	AVANZO
2012	32.000.000	901.129	31.098.871
2013	17.000.000	166.711	16.833.289
2014	15.500.000	173.086	15.326.914
2015	17.800.000	1.108.530	16.619.470
2016	32.000.000	7.410.210	24.589.790



<sup>12</sup> Fonte AIFA.

## 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;

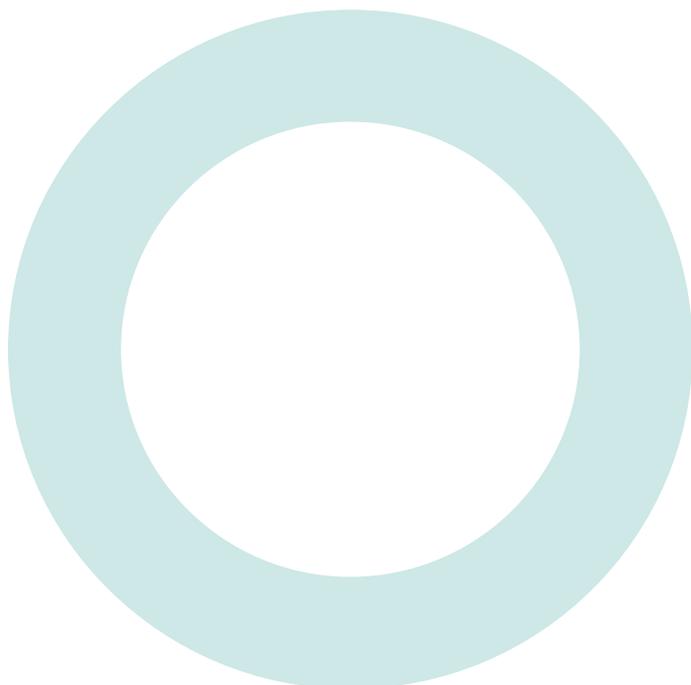
- grado di compatibilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le malattie rare e i tumori rari, la sussistenza di elementi che rendano prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il farmaco;
- dati relativi 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. Per questo motivo, ai fini di una chiarezza espositiva, si è ritenuto opportuno riportare anche quanto contenuto e disciplinato dal D.M. 8 maggio 2003.



## CAPITOLO 2

### LA DOMANDA

# Analisi epidemiologica dei pazienti con malattia rara

Carrieri C.<sup>1</sup>, d'Angela D.<sup>1</sup>, Polistena B.<sup>2</sup>, Spandonaro F.<sup>3</sup>

#### Premessa

Le analisi originali che seguono sono state possibili grazie ai dati amministrativi regionali forniti da Lombardia<sup>4</sup> e Puglia<sup>5</sup>, nel rispetto della *privacy* (anonimizzazione del dato), opportunamente integrati dai ricercatori di C.R.E.A. Sanità per ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti, con riferimento agli eventuali ricoveri ospedalieri, le prestazioni specialistiche ambulatoriali effettuate nelle strutture pubbliche e private accreditate, i consumi farmaceutici territoriali e ascrivibili al File F (non è possibile, invece, attribuire gli altri farmaci dispensati in ospedale in quanto non riconducibili al singolo paziente).

Prima di passare alla descrizione metodologica dello studio si fa presente che la Puglia, avendo effettuato nel 2007 una analisi sui malati rari avvalendosi dei dati amministrativi<sup>6</sup>, dalla quale era emersa una prevalenza di malati rari decisamente anomala, al di sopra del dato previsto dalla letteratura (oltre 50.000 esenti a fronte dei circa 18.000 previsti), ha deciso di avviare un percorso che consentisse a regime di avere sia un dato di prevalenza reale dei malati rari pugliesi, ma anche di poter effettuare delle analisi *real-time* su appropriatezza diagnostica e prescrittiva, monitoraggio in termini di efficacia del piano diagnostico terapeutico personalizzato prescritto a questa tipologia di pazienti, nonché dei costi sostenuti. I dati amministrativi erano e sono fruibili in tempo differito e organizzati secondo diverse unità statistiche (paziente, episodio di cura, unità posologica erogata).

In particolare, nel 2012, la Regione ha individuato i nodi dell'assistenza ospedaliera e territoriale (180 nodi circa) e li ha connessi ad una infrastruttura logica, consorziandosi con altre otto Regioni (Veneto, Emilia Romagna, Liguria, Province autonome di Trento e Bolzano, Umbria, Campania, Sardegna), entrando così in una rete multiregionale (Area Vasta) con una popolazione di circa 25 milioni di abitanti. Nell'ambito di tale percorso è stato introdotto il Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP) - incentrato sul percorso dell'ammalato - la cui alimentazione ha previsto una rivalutazione di tutte le 52.000 persone risultanti esenti per malattia rara (ce-liachia inclusa) nei sistemi amministrativi.

Tale sistema informativo (SIMaRRP), testato recentemente anche con la banca dati nazionale francese, messo a punto dalla Regione Veneto e ivi implementato a partire dal 2001, consente anche una classificazione automatica secondo il sistema degli orphan code ed allineamento di questi e degli ICD. Questa doppia codifica dà il vantaggio di poter definire secondo le più fini e specifiche entità nosologiche comprese dall'unico strumento disponibile

---

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità

<sup>3</sup> Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Si ringrazia l'AReSS Puglia nelle figure del Commissario Straordinario dr. G. Gorgoni, del dr. E. Attolini, ed il Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia, l'AReSS Puglia nella figura della coordinatrice dr.ssa G. Annicchiarico.

<sup>6</sup> Tali sistemi sono precedenti al S.I.R.P. Edotto attualmente in uso.

alla classificazione dei malati rari, ma anche consente di poter comprendere tutte le forme e sottoforme nosologiche di malattia rara che sono riferibili a gruppi e sottogruppi aperti del nuovo elenco di malattie rare esentabili del DPCM nuovi LEA del gennaio 2017. Questa flessibilità, adattabilità, scalabilità dello strumento permette il suo uso in centri di malattie rare, ma anche nell'intero comparto dei servizi territoriali costituendo lo strumento basilare per poter descrivere realmente in futuro percorso e impatto sulle strutture dei sistemi sanitari regionali.

Il SIMaRRP non viene popolato dai dati amministrativi dell'attuale sistema informativo sanitario regionale (EDOTTO) ma dalle diagnosi effettuate nei nodi ospedalieri della rete pugliese e dell'Area Vasta, alle quali segue il rilascio automatico dell'esenzione per patologia presso i Distretti Socio Sanitari di afferenza dei pazienti. Nel caso di diagnosi effettuate in Centri ospedalieri non appartenenti all'Area Vasta, il SIMaRRP viene alimentato manualmente dagli operatori dei Distretti Socio Sanitari di competenza.

L'alimentazione del SIMaRRP con i dati precedenti all'anno di introduzione dello stesso è in corso e avanza rapidamente: già nel 2° Report pubblicato nel 2016 dal Coordinamento Regionale Malattie Rare (CoReMaR) dell'ARESS Puglia è riportato un progressivo incremento dei pazienti con malattia rara con diagnosi validata, che nel Dicembre 2016 conta circa 12.000 casi (<https://www.sanita.puglia.it/web/ares/coordinamento-malattie-rare>).

Ad oggi il SIMaRRP conta circa 16.000 pazienti rari, mentre EDOTTO ne registra circa 21.000, valore di poco superiore a quello previsto dalla letteratura scientifica (circa 18.000 pazienti), grazie all'azione di verifica e controllo puntuale dei malati reali condotta dai centri e dalle ASL, che ha consentito una riduzione progressiva del *gap* SIMaRRP/EDOTTO. La Puglia ha altresì avviato l'implementazione del 2° modulo del SIMaRRP, che consentirà la disponibilità in linea dei Piani Terapeutici Personalizzati (PTP) e che sarà interconnesso ad EDOTTO.

Nel presente studio sono stati utilizzati i dati amministrativi (Edotto) resi disponibili dall'Agenzia Strategica Regionale per la Salute e il Sociale (ARESS) della Regione Puglia. I dati studiati si riferiscono all'anno 2016.

Per ogni singolo paziente è stato, quindi, definito il profilo complessivo di consumo. Sono escluse dalle analisi, in quanto non disponibili nei flussi informativi regionali forniti, le attività socio-sanitarie (ricoveri nelle residenze, etc.), l'assistenza domiciliare (ADI) e gli ausili.

Trattandosi di dati amministrativi dei SSR, non sono registrate, e quindi non incluse nelle analisi, le prestazioni sanitarie acquistate privatamente dai cittadini e gli eventuali costi non sanitari o indiretti (trasporti, perdite di produttività dei pazienti e del loro *caregiver*, etc.).

L'analisi, in particolare, è stata condotta selezionando i soggetti viventi in possesso di almeno una esenzione per patologia rara presente nell'allegato 1 al DM 279/2001.

Nel prossimo futuro tali analisi dovranno essere aggiornate a seguito dell'entrata in vigore, il 15 settembre 2017, dei nuovi LEA definiti dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, che ha aggiornato l'elenco delle malattie rare esentabili.

Con le informazioni disponibili non è comunque possibile intercettare tutti i pazienti con patologie rare: in particolare, è presumibile che il fenomeno sia sottostimato, poiché alcuni pazienti decidono di non richiedere l'esenzione, per motivi personali, di tipo culturale o sociale, o perché già supportati da una forma di tutela più forte (quale ad esempio l'esenzione per reddito): con buona probabilità, la sottostima dovrebbe quindi riguardare prevalentemente i soggetti giovani e i cittadini con basso reddito.

Si è ritenuto di non esperire il tentativo di determinare i soggetti affetti da MR non in possesso di esenzione, ad esempio tramite l'identificazione di diagnosi specifiche o farmaci indicati per le MR, in quanto si è evidenziata non solo una notevole difficoltà nell'individuare un algoritmo corretto di intercettazione dei casi, ma è anche emerso grazie all'ausilio di analisi esplorative che il numero di soggetti in tal modo recuperabili era presumibilmente non significativo.

Inoltre, va premesso che l'universo considerato è, in ogni caso, quello rilevante ai fini economici per gli effetti che produce sul SSN, ovvero quello per il quale la malattia rara è stata associata ad un diritto di esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni; in altri termini sfuggono alla rilevazione le malattie non diagnosticate o quelle non ancora riconosciute da un punto di vista amministrativo: entrambe, pur generando costi sociali, non preludono a oneri finanziari.

Appare, dunque, doveroso ribadire che l'analisi non si riferisce all'universo strettamente epidemiologico delle MR, il cui numero è, quasi certamente, assai più elevato di quello che è possibile intercettare nella presente analisi. Con i *caveat* di cui sopra, possiamo apprezzare la consistenza del campione analizzato: 44.548 in Lombardia (2012) e 21.693 in Puglia (2016).

Tale stima non considera i soggetti affetti da celiachia, esclusi in quanto caratterizzati da una prevalenza largamente maggiore ai 5 casi ogni 10.000 abitanti, né coloro che nel corso dell'anno di analisi sono deceduti. La ragione che ha portato ad escludere questi ultimi risiede nella loro limitata consistenza numerica, congiuntamente alla necessità di non distorcere le analisi con i costi legati ai decessi che, notoriamente, sono ingenti e non necessariamente legati alla specifica patologia.

## Il contesto epidemiologico

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).

Un primo obiettivo di OSSFOR è fornire una stima di prevalenza del complesso delle MR, ovvero generare l'informazione sull'impatto totale delle malattie rare, quantificandone la consistenza totale che somma i "piccoli numeri" che caratterizzano le singole patologie.

I dati, desunti dai database amministrativi del SSR lombardo e pugliese, ovviamente non sono immediatamente trasferibili alla popolazione italiana, ma data la numerosità delle due popolazioni, pari a poco meno di un quarto (circa il 23,2%) di quella nazionale, riteniamo possa fornire un'utile e generalizzabile indicazione a supporto delle decisioni di politica sanitaria in questa delicata materia.

Le MR a cui fa riferimento l'analisi sono quelle tutelate con l'esenzione indicate nell'allegato 1 al DM 279/2001. L'elenco comprendeva, nello specifico, 284 MR specifiche e 47 gruppi comprendenti più MR accomunate da simile meccanismo patogenetico. Come noto questo numero sembra rappresentare solo una piccola frazione di tutte le MR: in realtà le condizioni riconosciute includono la maggioranza dei malati rari e, considerando le malattie comprese in tutti i gruppi, si può stimare che vengano attualmente tutelate e sorvegliate almeno il 50% delle condizioni censite in *Orphanet*, database di riferimento a livello europeo.

Il numero delle diverse condizioni rare (malattie distinte o gruppi di MR con un proprio codice di esenzione) identificate nella popolazione lombarda ammonta a 282; sono invece 270 quelle identificate nella popolazione pugliese.

Nel seguito, quindi, utilizzeremo il termine "condizioni rare", per distinguerle dalle singole patologie. La sottostima della prevalenza derivante dall'universo indagato non è evidentemente ed esattamente valutabile; ad ogni

buon conto, appare plausibile ipotizzare che si tratti di una sottostima trascurabile almeno da un punto di vista economico, dati i criteri sottostanti il diritto all'esenzione.

Passando, quindi, alla prevalenza sono stati individuati 44.548 soggetti portatori di esenzione per condizione rara; la prevalenza pertanto risulta pari allo 0,46% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi.

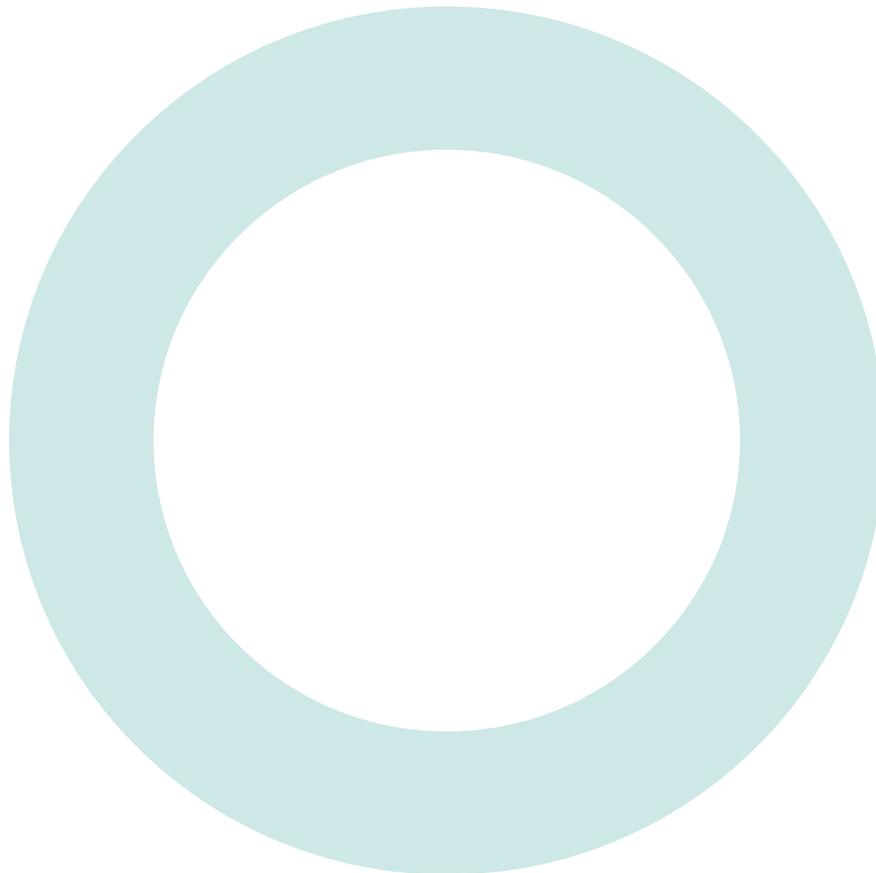
In Puglia, nel 2016, sono stati stimati 21.693 soggetti portatori di esenzione per condizione rara con una prevalenza pari allo 0,53% della popolazione residente: 0,55% per le femmine e 0,51% per i maschi.

Il dato sembra quindi allineato per il genere femminile, mentre si osserva una discrasia da approfondire per il genere maschile.

In Lombardia le condizioni rare analizzate colpiscono quindi soprattutto le donne, generando una discrasia di genere: considerando che la popolazione lombarda risulta composta per il 51,4% da femmine e per il restante 48,6% da maschi.

In Puglia, a fronte di una composizione per genere della popolazione (51,5% femmine e per il restante 48,5% maschi) sovrapponibile a quella lombarda, la prevalenza delle malattie rare per genere è molto simile (pur mantenendosi un maggiore impatto sulle donne).

La demografia, quindi, spiega evidentemente solo una parte della differenza di genere, essendo per il resto un fenomeno epidemiologico legato al genere stesso.



## Analisi per categoria

Le condizioni rare elencate nel DM 279/2001 sono raggruppate in categorie in base al sistema di classificazione ICD9-CM (*International Classification of Diseases - 9th revision - Clinical Modification*). Analizzando i casi per categoria, emerge come le *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*, le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* e le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* siano preponderanti in entrambe le realtà regionali prese in analisi. Tuttavia, è necessario evidenziare che, se è vero che in alcune categorie sono presenti più casi che in altre, è pur vero che alcune prevedono, al loro interno, più tipologie di malattie.

**Tabella 1**  
**Malati rari e condizioni distinte per categoria**  
**Valori assoluti**

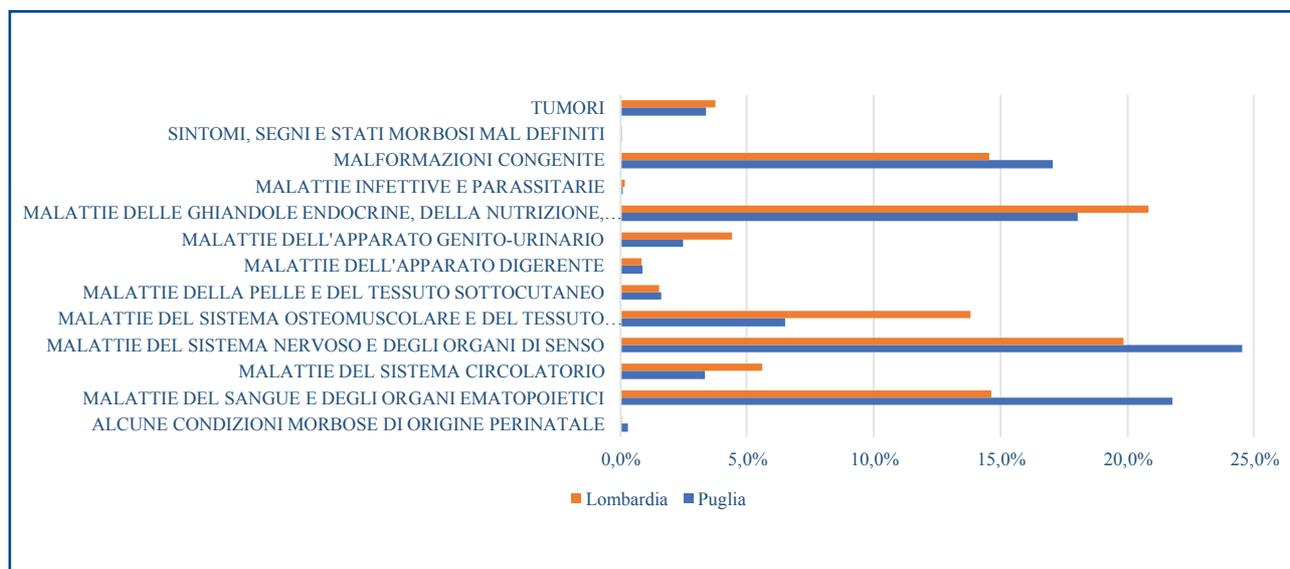
Categorie	Casi Lombardia	Condizioni rare Lombardia (malattie/gruppi)	Casi Puglia	Condizioni rare Puglia (malattie/gruppi)
<b>Totale</b>	<b>44.548</b>	<b>282</b>	<b>21.693</b>	<b>270</b>
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	28	4	64	5
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	6.516	10	4.730	9
Malattie del sistema circolatorio	2.488	12	721	12
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	8.836	40	5.326	41
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	6.160	7	1.407	7
Malattie dell'apparato digerente	677	7	348	7
Malattie dell'apparato genitourinario	371	3	192	3
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	1.965	5	538	5
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	9.275	37	3.913	33
Malattie infettive e parassitarie	77	3	18	3
Malformazioni congenite	6.476	146	3.699	138

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

In ogni caso, la distribuzione percentuale per categoria conferma come le condizioni rare più diffuse in Lombardia siano quelle appartenenti alle categorie delle *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari* e delle *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*: nella prima categoria si concentra il 20,8% dei pazienti affetti da MR (sono stati identificati 37 diversi codici di esenzione corrispondenti ad altrettante malattie rare o gruppi) e nella seconda il 19,8% (fanno parte di quest'ultima categoria 40 diverse malattie rare o gruppi). Seguono le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* da cui risulta affetto il 14,6% dei pazienti e le *Malformazioni congenite* con il 14,5% (si tenga presente che con la categoria *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* ci riferiamo a 10 diverse condizioni rare, mentre con quella *Malformazioni congenite* a ben 146 tipologie di malformazione).

In Puglia, invece, le condizioni più diffuse sono quelle appartenenti alle categorie delle *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*, *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* e delle *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*: nella prima categoria si concentra il 24,6% dei pazienti con MR (sono stati identificati 41 diversi codici di esenzione corrispondenti ad altrettante malattie rare o gruppi), nella seconda il 21,8% (fanno parte di quest'ultima categoria 9 diverse malattie rare o gruppi) e nella terza il 18,0% (fanno parte di questa categoria 33 diverse malattie rare o gruppi). Seguono le *Malformazioni congenite* da cui risulta affetto il 17,1% dei pazienti (si tenga presente che in tale categoria ci riferiamo a ben 138 tipologie di malformazione) (Figura 1).

**Figura 1**  
**Distribuzione dei malati rari per categoria**

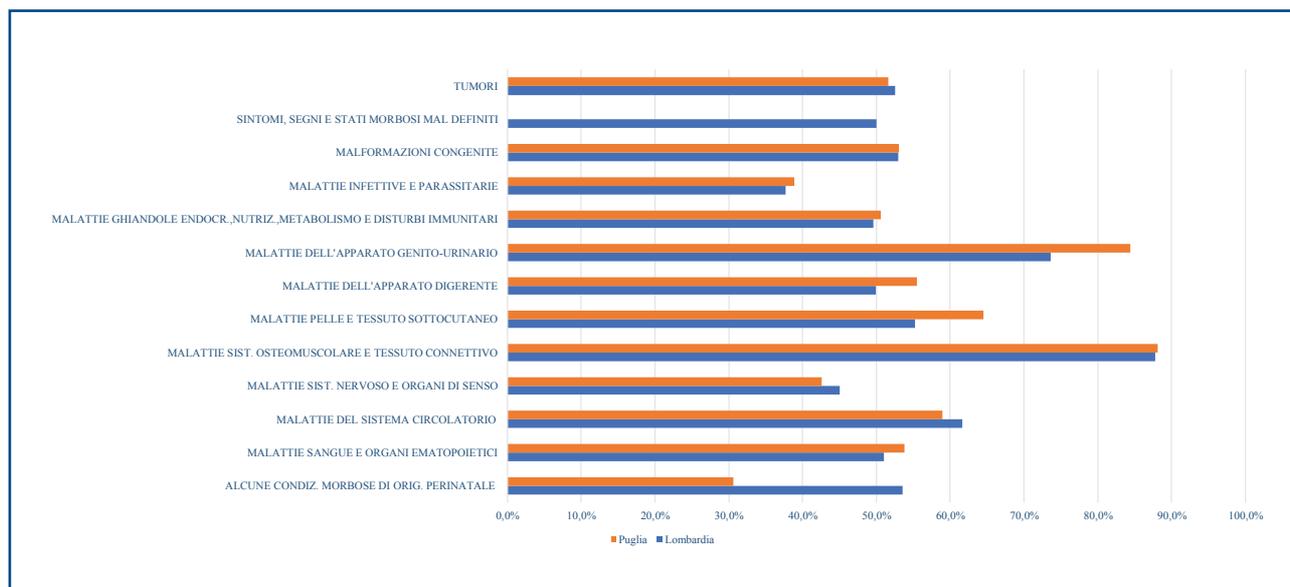


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

In Lombardia, per le categorie riguardanti le *Malattie del sistema circolatorio*, le *Malattie dell'apparato genito-urinario* e, soprattutto, per le *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo*, è osservabile una maggiore prevalenza nel genere femminile; infatti, il 61,6% di coloro che sono affetti da una malattia del sistema circolatorio appartiene a tale genere, così come vi appartiene il 73,6% di coloro che soffrono di una malattia dell'apparato genitourinario e, ben, l'87,8% dei soggetti che sono colpiti da una malattia del sistema osteomuscolare e del sistema connettivo.

Solo in quattro categorie la prevalenza del genere femminile è inferiore a quella del genere maschile e si tratta, nello specifico, delle *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*, delle *Malattie dell'apparato digerente*, delle *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari* ed, infine, delle *Malattie infettive e parassitarie*: nel primo gruppo di malattie, circa il 55,0% dei malati della categoria appartiene al genere maschile, nel secondo, nel terzo e nell'ultimo appartiene, rispettivamente, al genere maschile il 50,1%, il 50,5% ed il 62,3% del totale dei pazienti di ciascuna categoria.

**Figura 2**  
**Quota malati rari di genere femminile per categoria**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

Analogamente in Puglia per le categorie *Malattie del Sistema Osteomuscolare e del Tessuto Connettivo*, le *Malattie dell'Apparato Genito-Urinario*, le *Malattie della pelle e del Tessuto Sottocutaneo* e le *Malattie del Sistema Circolatorio* è osservabile un netto svantaggio del genere femminile; le donne affette da tali patologie sono rispettivamente l'88,1%, l'84,4%, il 64,5% e il 58,9%.

Le uniche categorie in cui la prevalenza del genere maschile è superiore a quella del genere femminile sono *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti*, *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*, *Malattie infettive e parassitarie*, *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*; in queste categorie appartengono al genere maschile rispettivamente il 100,0%, 69,4%, 61,1%, 57,4% del totale dei malati.

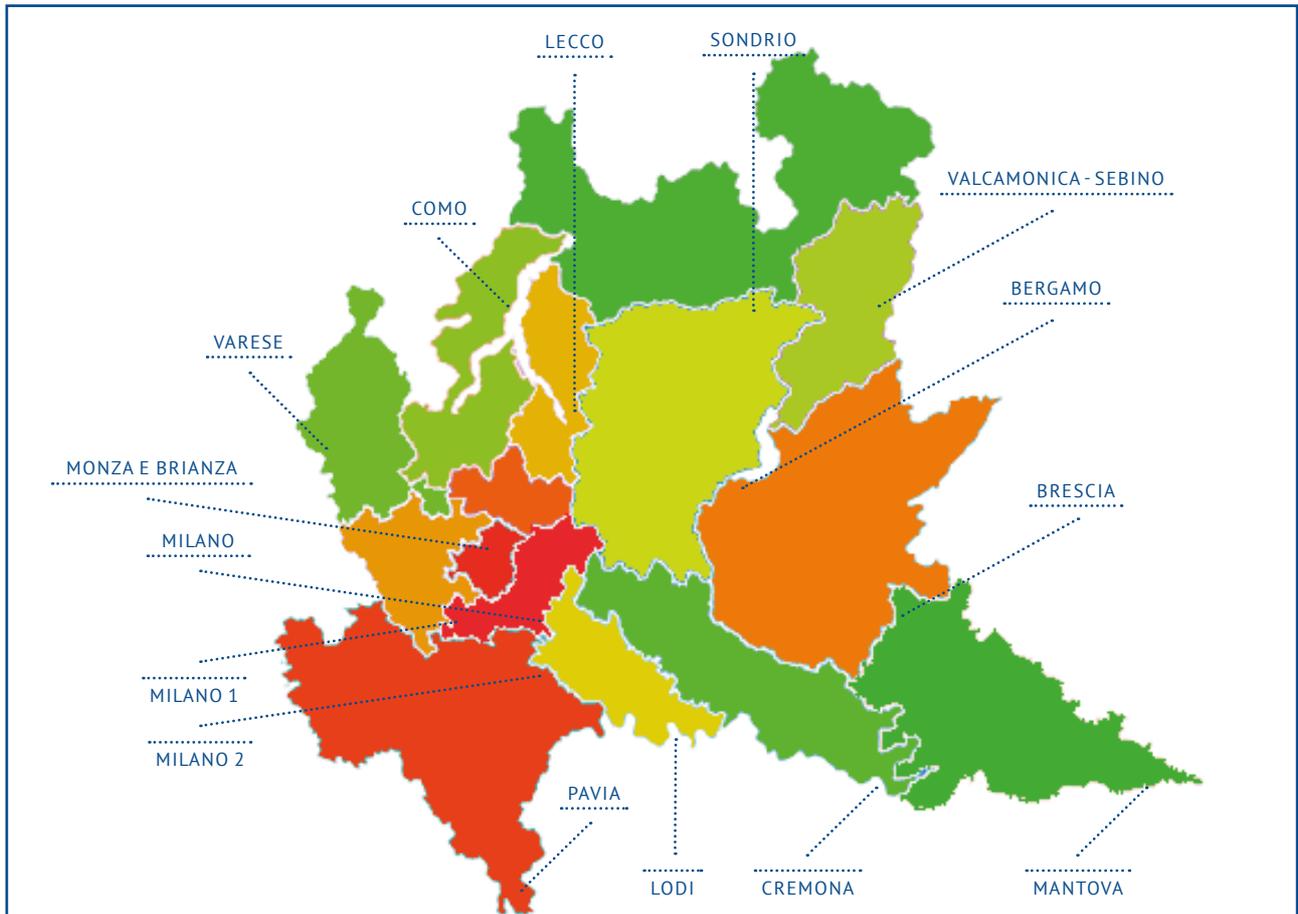
### L'analisi per ASL di residenza

Dall'analisi della distribuzione dei malati rari sul territorio (ovvero per ASL di residenza) emerge come la prevalenza massima, nell'anno considerato, in Lombardia si riscontri nell'ASL della Provincia di Milano 2 dove, su 604.354 assistiti, 3.366 sono in possesso di esenzione per MR, ovvero lo 0,56% degli assistiti; all'estremo opposto si colloca l'ASL della Provincia di Mantova con una prevalenza dello 0,30% (su un totale di 408.187 assistiti, 1.233 sono affetti da malattia rara). La variabilità è quindi rilevante, con uno scarto del 90% fra le ASL con i valori estremi.

In Puglia, la prevalenza massima si riporta nella ASL di Bari dove su 1.263.820 assistiti, 7.856 sono in possesso di esenzione per MR ovvero lo 0,62%; all'estremo opposto troviamo la ASL di Lecce con una prevalenza pari allo 0,41% (su un totale di 804.239 assistiti, 3.317 sono affetti da malattia rara), con uno scarto del 50% fra le ASL con i valori estremi. Data la dimensione della variabilità rilevata in entrambe le Regioni, sembra escluso possa essere un effetto dovuto al mero caso; osservando il fenomeno nel tempo sarà possibile capirne la persistenza e in prospettiva analizzare a quali fattori siano riconducibili: se fattori epidemiologici, sociali, o di disponibilità di servizi.

Le differenze rilevate sottolineano la complessità della gestione dei pazienti con MR, sia in termini di dimensionamento dell'offerta, ovvero di presenza di presidi della rete per la diagnosi e terapia, sia in termini finanziari; appare evidente come la difforme distribuzione sul territorio giustifichi la centralizzazione dell'offerta (di strutture e, principalmente, di competenze), ma indica l'esistenza di un problema di concentrazione del rischio finanziario, nella misura in cui le risorse alle ASL sono ripartite per quote capitarie medie, mentre i casi ad alto assorbimento delle risorse potrebbero concentrarsi in specifiche realtà e senza continuità temporale.

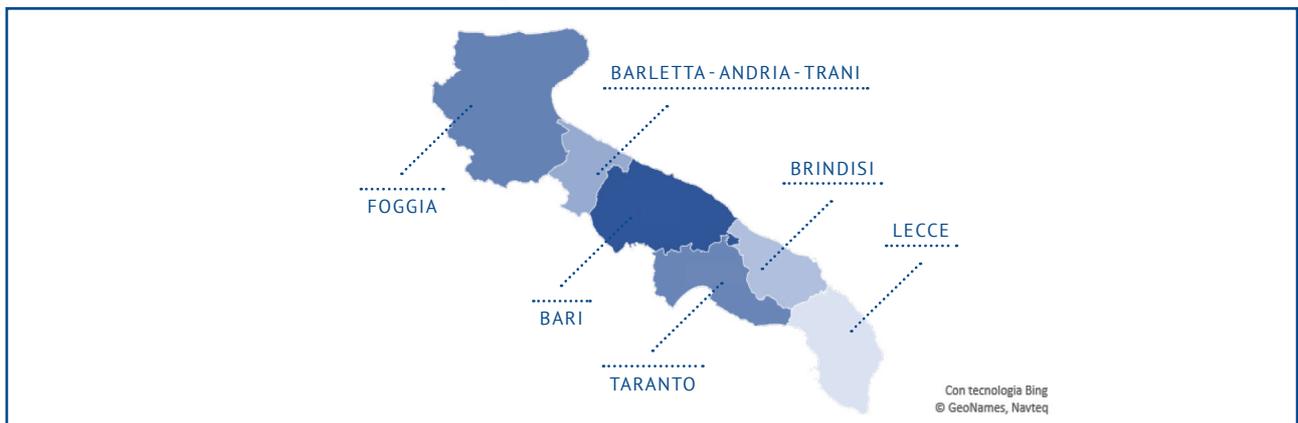
**Figura 3**  
**Prevalenza dei malati rari per ASL nella Regione Lombardia\***



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

\*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: rosso valore massimo, verde valore minimo

**Figura 4a**  
**Prevalenza dei malati rari per ASL nella Regione Puglia\***



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

\*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: blu scuro valore massimo

Replicando l'analisi per ASL, e distinguendo anche per genere, si osserva come la prevalenza massima, per il genere femminile, si riscontri nella ASL della Provincia di Milano 2 dove lo 0,61% delle assistite presenta una condizione rara e quella minima nella ASL di Sondrio con una prevalenza dello 0,30%; per i maschi si passa dallo 0,50% nella ASL della Provincia di Milano 2 allo 0,25% nella ASL della Provincia di Mantova. L'ASL Milano 2, quindi, nel periodo di osservazione, sconta le prevalenze più elevate, tanto con riferimento al genere maschile quanto con riferimento a quello femminile.

**Tabella 2**  
**Prevalenza dei malati rari per ASL e genere nella Regione Lombardia**

ASL	F	M
ASL della provincia di Bergamo	0,47%	0,36%
ASL della provincia di Brescia	0,53%	0,47%
ASL della provincia di Como	0,39%	0,38%
ASL della provincia di Cremona	0,39%	0,33%
ASL della provincia di Lecco	0,45%	0,46%
ASL della provincia di Lodi	0,46%	0,39%
ASL della provincia di Mantova	0,35%	0,25%
ASL di Milano	0,56%	0,47%
ASL della provincia di Milano 1	0,58%	0,42%
ASL della provincia di Milano 2	0,61%	0,50%
ASL provincia di Monza e Brianza	0,53%	0,48%
ASL della provincia di Pavia	0,60%	0,42%
ASL della provincia di Sondrio	0,30%	0,34%
ASL della provincia di Varese	0,39%	0,37%
ASL di Vallecamonica-Sebino	0,44%	0,38%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

In Puglia la prevalenza massima sia per il genere maschile che femminile si riscontra nella ASL della Provincia di Bari dove rispettivamente lo 0,61% e lo 0,63% degli assistiti presenta una condizione rara mentre quella minima si registra nella ASL della Provincia di Lecce: 0,40% per i maschi e 0,42% per le femmine.

**Tabella 5**  
**Prevalenza dei malati rari per ASL e genere nella Regione Puglia**  
**Valori %**

ASL	F	M
ASL della Provincia di Brindisi	0,49%	0,43%
ASL della Provincia di Taranto	0,56%	0,54%
ASL della Provincia di Barletta Andria Trani	0,48%	0,51%
ASL della Provincia di Bari	0,63%	0,61%
ASL della Provincia di Foggia	0,62%	0,49%
ASL della Provincia di Lecce	0,42%	0,40%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

La variabilità geografica evidenziata è certamente connotata ai piccoli numeri che riguardano le patologie rare, e ben rappresenta la complessità del dare una risposta organizzata e efficace ai pazienti. Non di meno, tali differenze sono, probabilmente, spiegabili anche con aspetti legati alla distribuzione dei Centri di riferimento, che attirano i pazienti in alcune zone.

### L'analisi per classi di prevalenza

Per analizzare il livello di "rarietà" delle condizioni morbose analizzate, queste ultime sono state stratificate 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, nella quale afferiscono 228 condizioni in Lombardia e 216 in Puglia, risultano rispettivamente 7.358 malati rari lombardi e 3.446 pugliesi, ossia rispettivamente il 16,5% e il 15,9% dei malati rari ivi residenti. Nella seconda fascia, relativa al *range* di prevalenza 20-50 persone per milione di abitanti, per 31 distinte condizioni in Lombardia e 30 in Puglia sono stati individuati rispettivamente 9.546 e 3.837 pazienti, ovvero il 21,4% del totale degli esenti per MR in Lombardia e il 17,7% in Puglia. La terza fascia, relativa al *range* di prevalenza 50-100 soggetti colpiti per milione di abitanti, comprende 15 condizioni rare in Lombardia e 14 in Puglia e rispettivamente 9.133 e 4.081 pazienti, ovvero il 20,5% e il 18,8% del totale dei MR delle Regioni analizzate. Infine, nell'ultima fascia, corrispondente ad una prevalenza di oltre 100 persone colpite per milione di abitanti, si concentra la maggioranza relativa dei soggetti identificati nelle Regioni in analisi, ovvero il 41,6% dei pazienti lombardi e il 47,6% dei pugliesi; in particolare, per quest'ultima fascia sono state individuate 8 distinte condizioni, per un totale di 18.551 pazienti, in Lombardia, e 10 distinte condizioni, per un totale di 10.329 pazienti, in Puglia.

**Tabella 6**  
**Malati rari per fasce di prevalenza**

FASCIA DI PREVALENZA	CASI	CONDIZIONI	DISTRIBUZIONE % DEI CASI
<b>LOMBARDIA</b>			
1 - Minore di 0,002%	7.358	228	16,52
2 - Tra 0,002% e 0,005%	9.546	31	21,43
3 - Tra 0,005% e 0,01%	9.133	15	20,5
4 - Maggiore di 0,01%	18.511	8	41,55
<b>PUGLIA</b>			
1 - Minore di 0,002%	3.446	216	15,89
2 - Tra 0,002% e 0,005%	3.837	30	17,69
3 - Tra 0,005% e 0,01%	4.081	14	18,81
4 - Maggiore di 0,01%	10.329	10	47,61

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

Appare evidente come il "frazionamento" delle condizioni e dei casi cresca esponenzialmente al diminuire della prevalenza: nella classe 4 (prevalenza superiore allo 0,01%) afferiscono oltre il 40% dei pazienti, distribuiti però in meno di 10 condizioni rare (codici di esenzione); all'altro estremo (malattie ultra rare) poco più del 15% dei soggetti si distribuiscono su più di 216 diverse condizioni rare, implicando una difficoltà di organizzazione della risposta evidentemente molto maggiore.

Si conferma, quindi, la insita difficoltà di gestione delle MR in termini di presa in carico del paziente e, in particolare, la necessità (all'interno del principio generale della risposta individualizzata) di riconoscere approcci differenziati in funzione della numerosità dei casi e delle patologie: per alcune, quelle relativamente più comuni, si può pensare alla definizione di PDTA formali, ma evidentemente per altre la risposta sembra necessariamente e strettamente legata al caso specifico.

Nel segmento delle condizioni con prevalenza pari alla definizione di patologia ultra rara, si è ulteriormente approfondita la stima della prevalenza registrata nella popolazione lombarda e pugliese. In particolare, come appena rilevato, le condizioni ultra rare ammontano a 228 in Lombardia e 216 in Puglia e riguardano rispettivamente 7.358 e 3.446 soggetti; la prevalenza è, complessivamente, pari allo 0,08% del totale degli assistiti in entrambe le Regioni analizzate; in particolare, per 30 delle 228 condizioni in Lombardia e per 35 patologie delle 216 in Puglia, è stato rilevato un unico caso all'interno del periodo di osservazione.

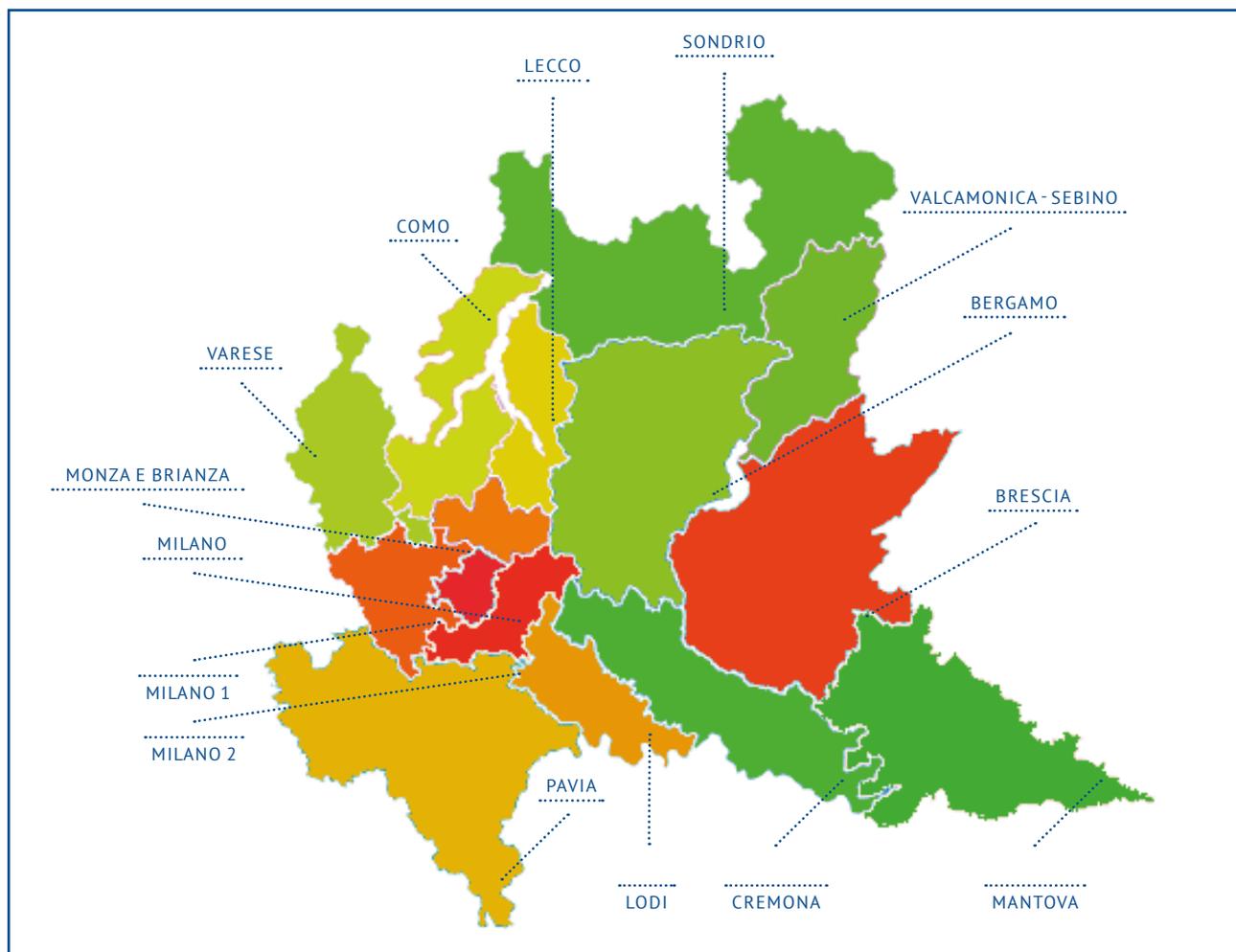
Analizzando la distribuzione per ASL di afferenza, si osserva che la prevalenza massima è pari allo 0,09%, e si raggiunge nelle ASL della Provincia di Milano (Milano 1 e Milano 2) e in quella di Brescia, mentre quella minima si riscontra nella ASL della Provincia di Mantova (0,05%).

In Puglia la prevalenza massima si registra, nelle AASSLL della provincia di Bari, Taranto e Foggia (0,09%) mentre quella minima nella ASL della Provincia di Brindisi (0,07%).

I malati afferenti alle condizioni più rare raggiungono, in Lombardia, il 14,1% del totale dei malati rari nella ASL della Provincia di Pavia, e il 19,4% nella ASL della Provincia di Sondrio, con, una elevata variabilità che raggiunge il 37,4%.

In Puglia raggiungono il 19,2% del totale dei malati rari nella ASL di Lecce ed il 14,6% nella ASL di Brindisi, con una variabilità dell'ordine del 31,2%.

**Figura 5**  
**Quota di malati afferenti a condizioni con prevalenza minore o uguale a 0,002% per ASL nella Regione Lombardia\***



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

\*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: rosso valore massimo, verde valore minimo

**Figura 6a**

**Quota di malati afferenti a condizioni con prevalenza minore o uguale a 0,002% per ASL nella Regione Puglia\***



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

\*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: blu scuro valore massimo

**Tabella 3**

**Quota di malati afferenti a condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL nella Regione Lombardia\***

ASL	%
ASL della provincia di Bergamo	15,17
ASL della provincia di Brescia	17,12
ASL della provincia di Como	18,22
ASL della provincia di Cremona	15,52
ASL della provincia di Lecco	15,89
ASL della provincia di Lodi	17,59
ASL della provincia di Mantova	15,33
ASL di Milano	18,18
ASL della provincia di Milano 1	16,13
ASL della provincia di Milano 2	16,07
ASL provincia di Monza e Brianza	15,79
ASL della provincia di Pavia	14,14
ASL della provincia di Sondrio	19,42
ASL della provincia di Varese	16,61
ASL di Vallecambonica-Sebino	15,24

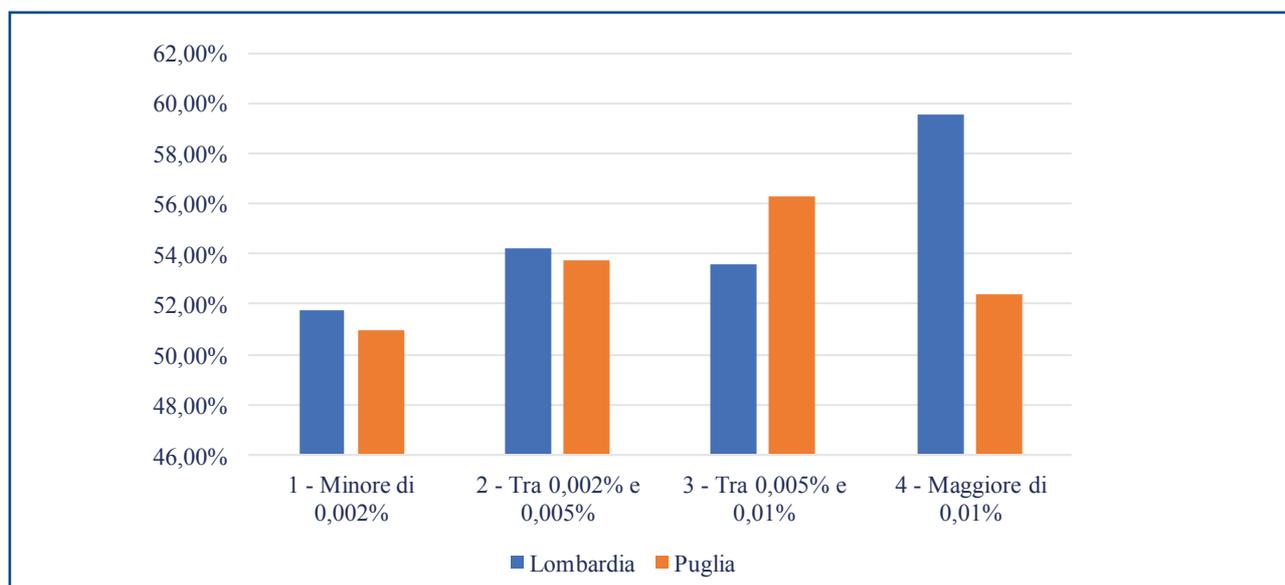
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Tabella 4a****Quota di malati rari con condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL nella Regione Puglia**

ASL	%
ASL della Provincia di Brindisi	14,62
ASL della Provincia di Taranto	15,93
ASL della Provincia di Barletta Andria Trani	15,26
ASL della Provincia di Bari	14,96
ASL della Provincia di Foggia	15,83
ASL della Provincia di Lecce	19,17

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

Infine, la distribuzione per genere e per fasce di prevalenza conferma che la prevalenza è maggiore per il genere femminile; sono donne, in Lombardia quasi il 60,0% dei pazienti appartenenti alla categoria delle condizioni rare caratterizzate da una prevalenza di oltre 100 soggetti malati per milione di abitanti appartiene a tale genere, ed in Puglia oltre il 52,0%; il 54,2% dei malati rari donne lombardi e il 53,7% di quelli pugliesi sono affetti da una condizione rara con prevalenza tra 20 e 50 per milione di abitanti; il 53,6% in Lombardia e il 56,3% in Puglia di quelli affetti da condizione con prevalenza tra 50 e 100 per milione sono donne. La differenza di genere si attenua significativamente per i pazienti con “condizione ultra rara” per i quali: il 48,3% sono maschi ed il 51,7% femmine in Lombardia e il 49,0% maschi e il 51,0% femmine in Puglia.

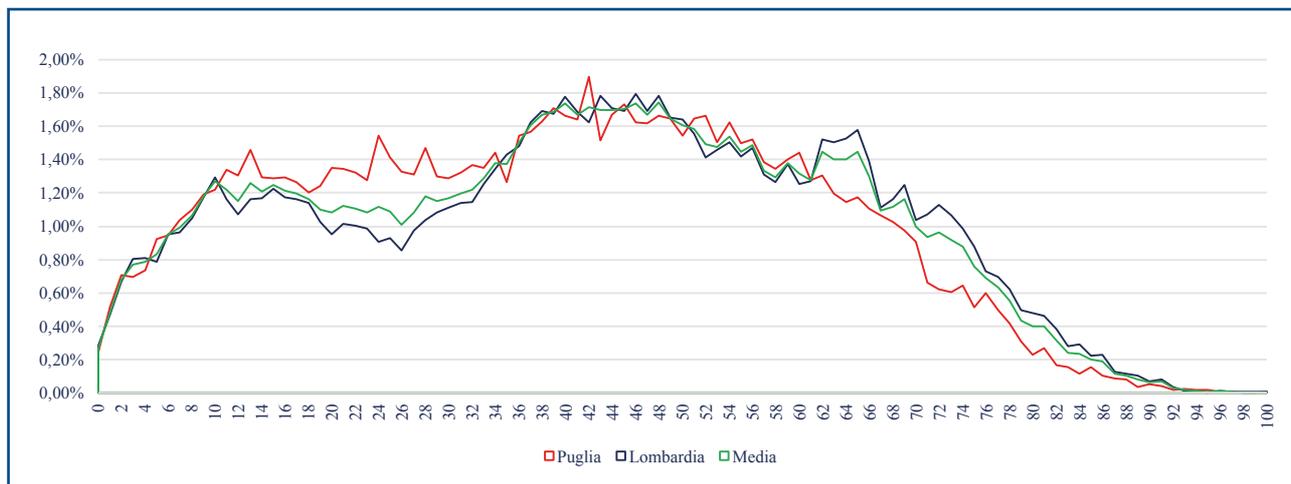
**Figura 7****Quota malati rari di genere femminile per fasce di prevalenza delle condizioni**

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

**L'analisi per età**

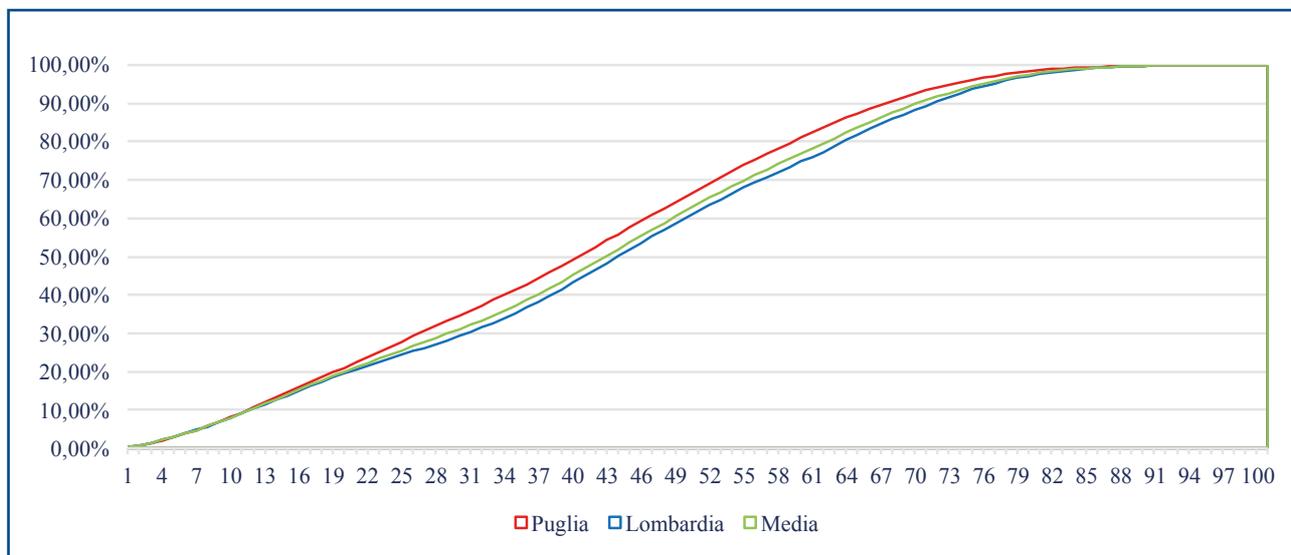
Per quanto attiene alla distribuzione per età dei casi prevalenti, è possibile osservare un primo picco nell'età adolescenziale (età 10 19) e uno più marcato nella quinta decade (40 49 anni), abbastanza sovrapponibile nelle due Regioni.

**Figura 8**  
**Distribuzione dei malati rari per età**



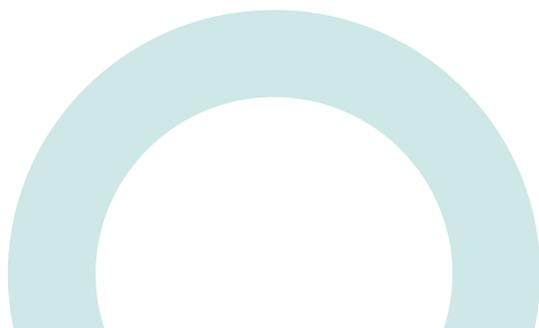
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

**Figura 9**  
**Distribuzione cumulata dei malati rari per età**



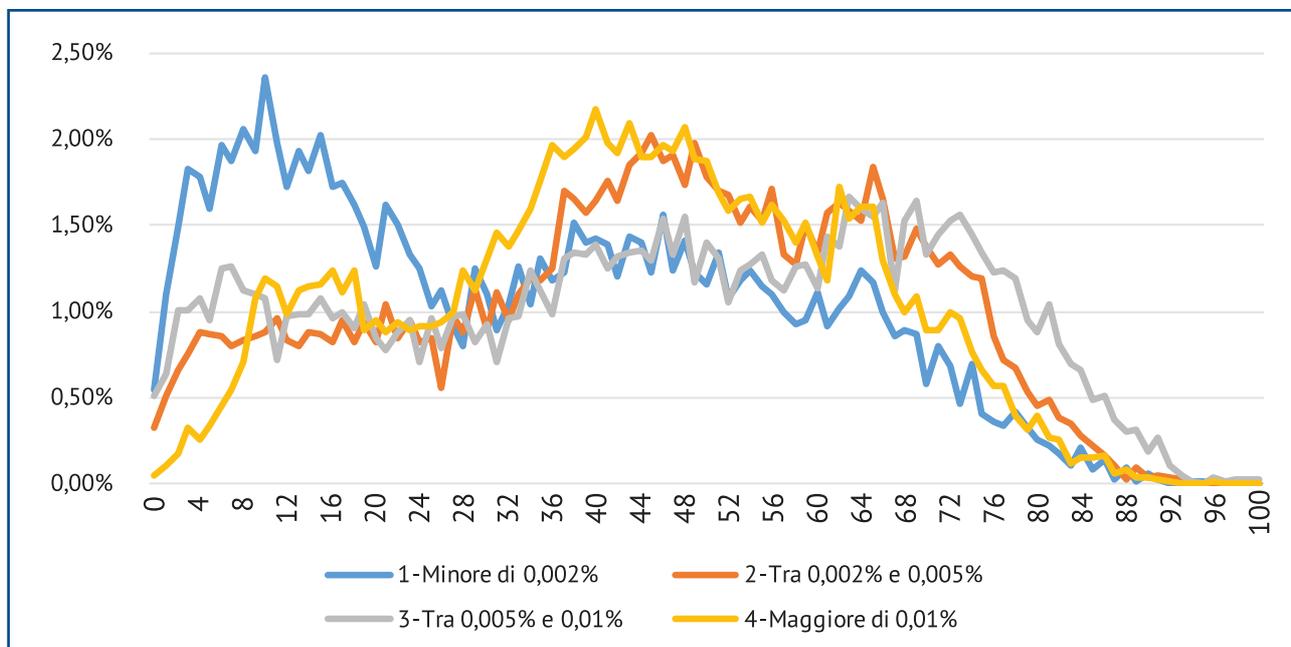
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

In Lombardia, analizzando la distribuzione per classi di prevalenza, l'unica significativa differenza che si riscontra è quella riferibile ai malati afferenti a condizioni "ultra rare", i quali hanno un *trend* difforme da quello dei pazienti delle altre fasce di prevalenza, soprattutto nei primi anni di vita.



Le “condizioni ultra rare”, infatti, risultano a insorgenza giovanile e presumibilmente, spesso a prognosi infausta; infatti è possibile riscontrare come i pazienti affetti da tali condizioni si concentrino soprattutto nella fascia di età più giovane.

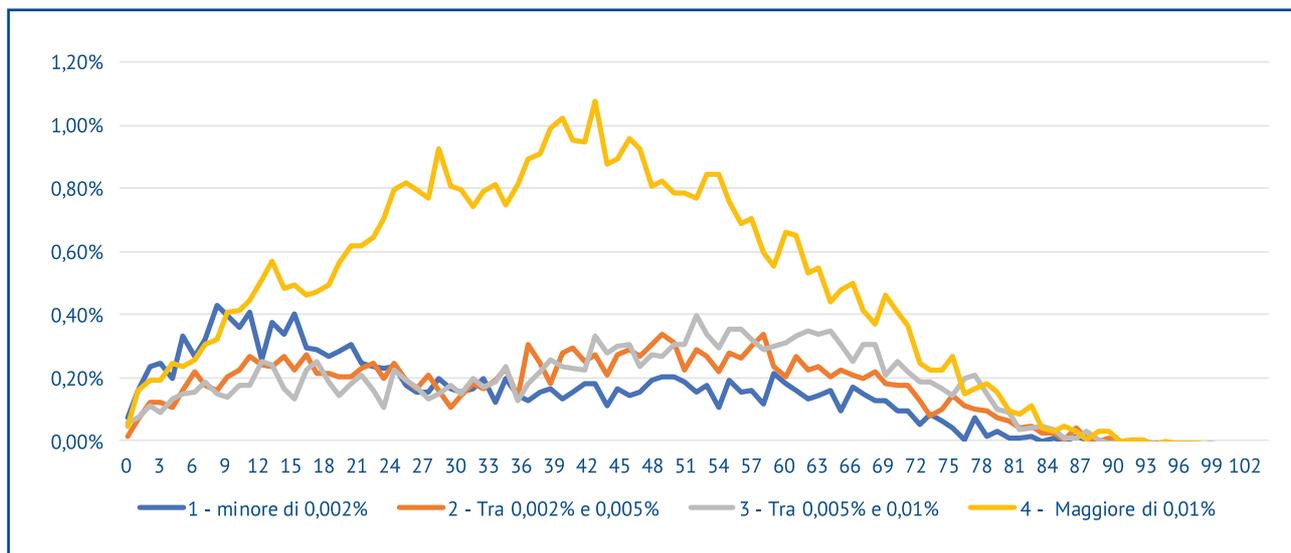
**Figura 10**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Lombardia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

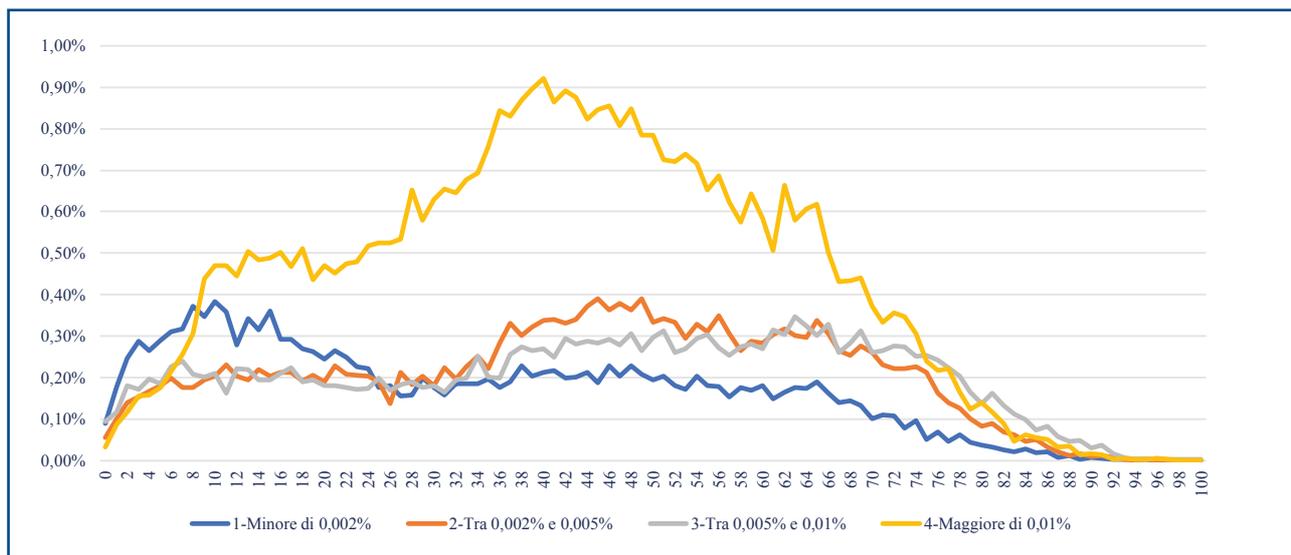
Tale peculiarità appare meno marcata nella Regione Puglia.

**Figura 11a**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Puglia**



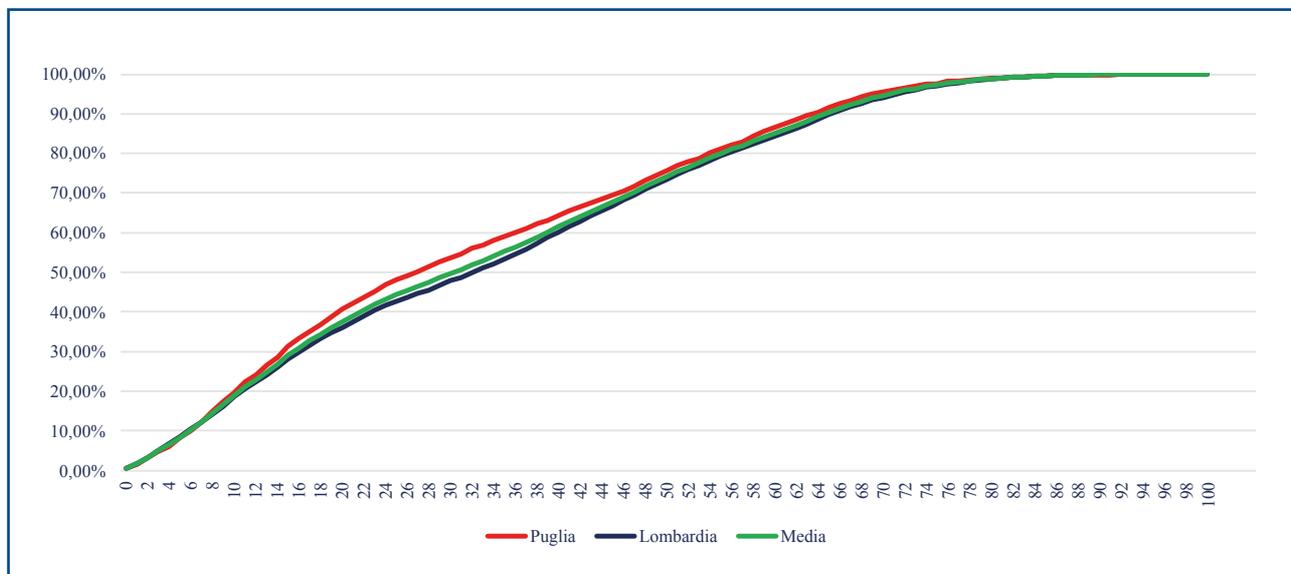
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

**Figura 12b**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza: media**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

**Figura 13**  
**Distribuzione cumulata dei malati rari a prevalenza inferiore a 0,002%**



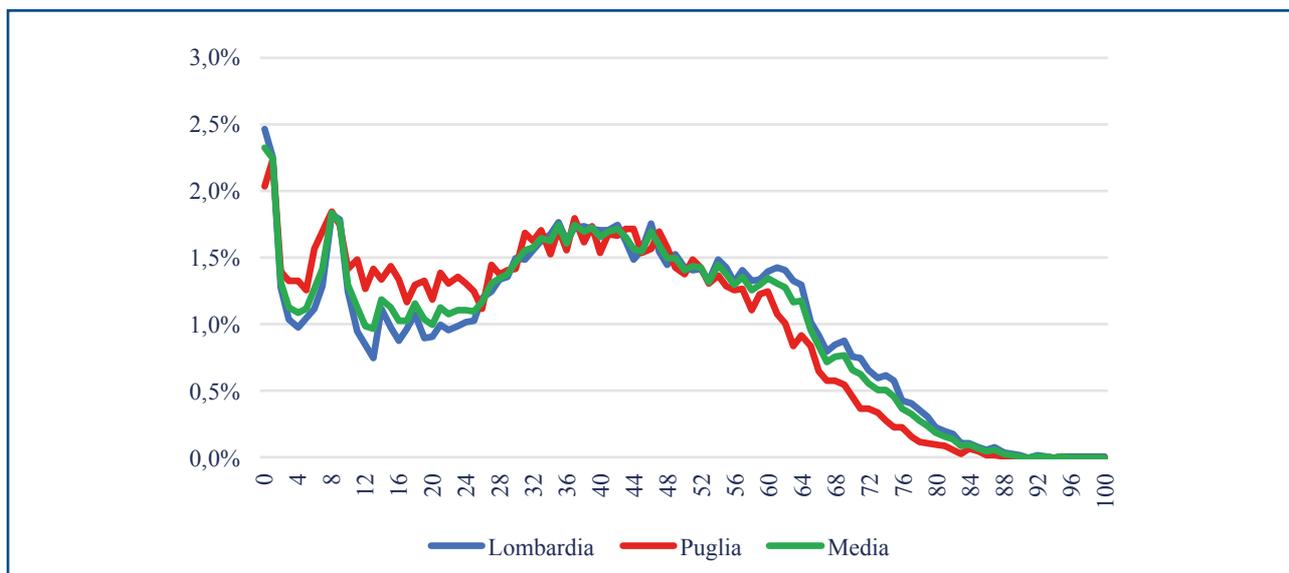
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

L'analisi della distribuzione dei pazienti per età al momento del riconoscimento dell'esenzione dalla compartecipazione al costo delle prestazioni sanitarie (collegate alla condizione rara) ha evidenziato che la quota maggiore di malati rari viene identificata nel primo anno di vita: al 2,5% dei malati rari in Lombardia e al 2,0% dei malati rari in Puglia è stata riconosciuta l'esenzione e dunque lo status di malato raro alla nascita, e ad un ulteriore 2,2% nel primo anno di vita in entrambe le Regioni. In particolare, il 15,1% dei pazienti con malattia rara viene identificato tra la nascita e i primi 9 anni di vita in Lombardia e al 16,4% in Puglia, mentre il 16,4% tra i 30 ed i 39 anni sempre in entrambe le Regioni.

In termini cumulati oltre il 50% è certificato entro i 40 anni.

**Figura 14**

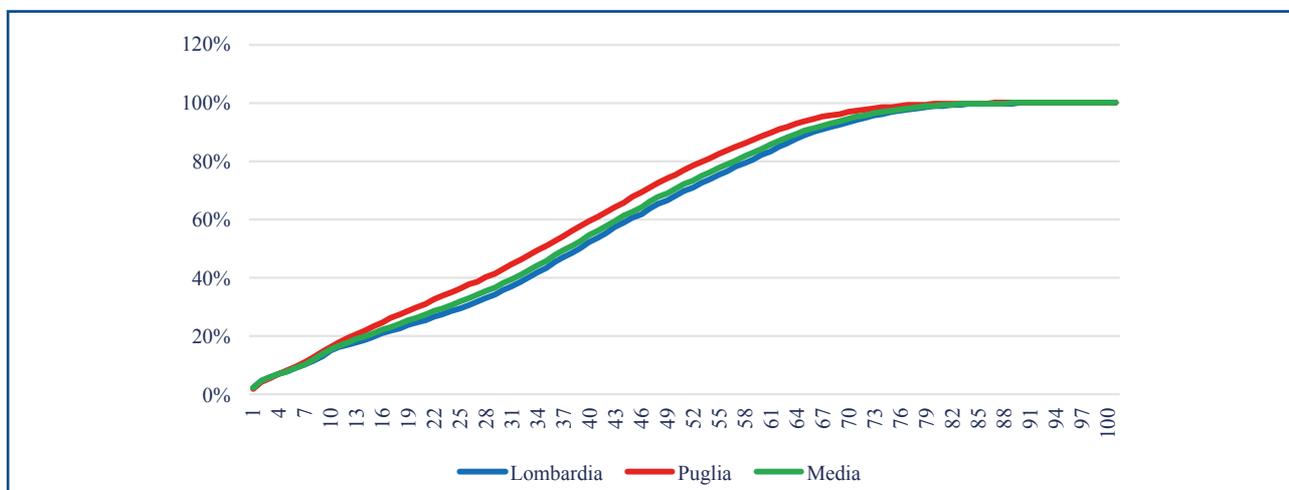
**Distribuzione dei malati rari per età al momento dell'esenzione in Lombardia, in Puglia e media**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

**Figura 15**

**Distribuzione cumulata dei malati rari per età al momento dell'esenzione in Lombardia, in Puglia e media**



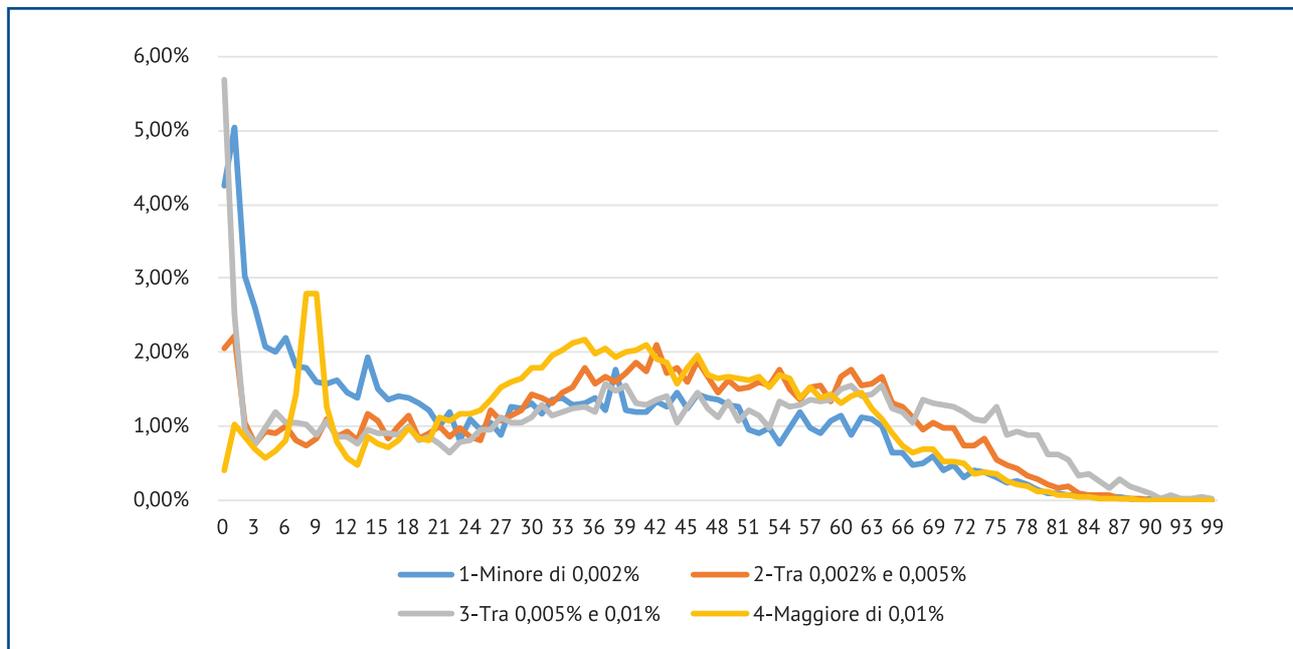
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

La distribuzione dei pazienti per età al momento del riconoscimento dell'esenzione in Lombardia, stratificata per fasce di prevalenza, evidenzia che a partire dall'età di 24 anni l'andamento è stato tendenzialmente omogeneo. Le differenze maggiori, invece, possono essere osservate con riferimento ai primi anni di vita: la maggior parte dei soggetti che sono colpiti da una condizione rara con prevalenza tra 50 e 100 soggetti per milione, ricevono l'esenzione alla nascita; allo stesso modo, la maggior parte dei malati ultra rari è identificata nel primo anno di vita e il 26,4% dei malati ultra rari riceve l'esenzione entro i primi dieci anni di vita.

Di contro, le condizioni più diffuse (più di 100 persone per milione) vengono identificate e diagnosticate principalmente tra i 30 ed i 39 anni (il 19,8%).

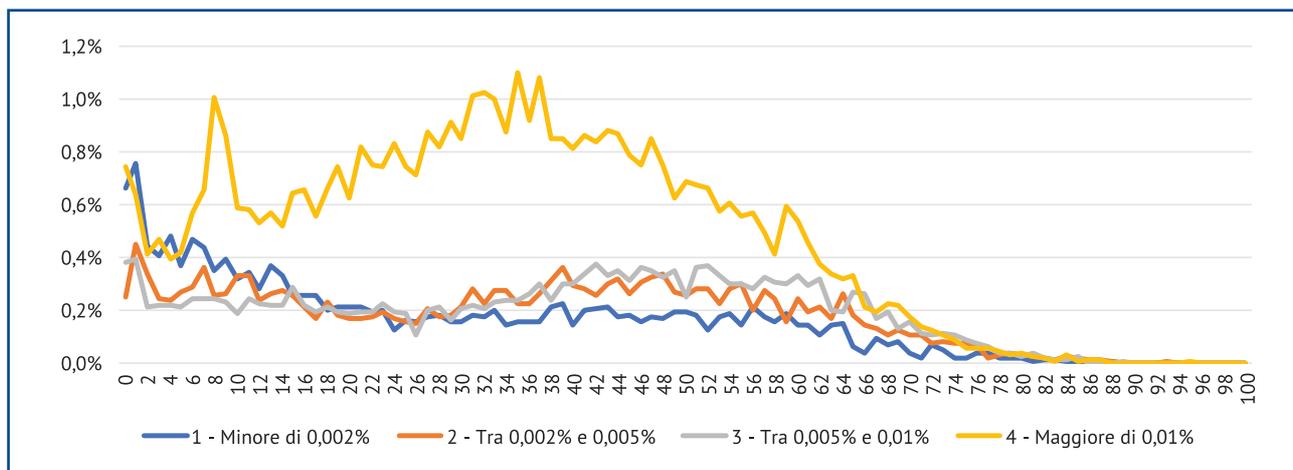
Infine, le condizioni rare con prevalenza tra 20 e 50 per milione vengono certificate prevalentemente tra i 40 ed i 49 anni (17,4%).

**Figura 16**  
**Distribuzione dei malati rari per età all'esenzione e per fasce di prevalenza della condizione in Lombardia**

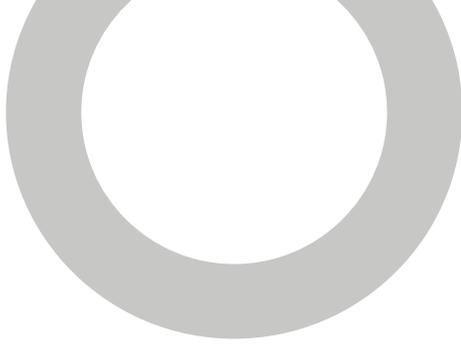


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 17a**  
**Distribuzione dei malati rari per età all'esenzione e per fasce di prevalenza della condizione in Puglia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR



L'andamento risulta analogo, anche se in modo meno marcato in Puglia, dove però si osserva una elevata quota di riconoscimento di esenzioni in età adolescenziale e adulta per le patologie con prevalenza maggiore di 0,01%. In termini cumulati il 50% dei soggetti identificati come ultra-rari è certificato entro i 30 anni (quindi circa 10 anni in meno rispetto all'universo delle MR) e il 75% entro 52 (quindi con circa 5 anni di anticipo rispetto all'universo delle MR).

### Stima del dato italiano

Partendo dall'analisi fatta sui database amministrativi della Regione Lombardia e della Regione Puglia si può tentare una stima della consistenza dei pazienti esenti per MR, e la loro caratterizzazione, sul territorio nazionale. Sembra doveroso preventivamente rimarcare come il dato di prevalenza sia sottostimato in quanto non include i malati rari a cui non è riconosciuto un codice di esenzione, come anche quelli non esenti (ad esempio perché possiedono una esenzione "più forte" come quella per reddito, o abbiano deciso di non chiederla).

Con i caveat espressi, estrapolando i dati della Regione Lombardia e della Regione Puglia alla popolazione italiana, con i limiti impliciti del non avere considerato eventuali specificità regionali, si può presumere che i MR esenti in Italia siano compresi tra 270.027 e 322.763.

Tale dato appare in linea con quanto pubblicato nel Rapporto Monitorare che, valorizzando i dati di più Regioni che hanno dimostrato di avere una Rete Regionale Malattie Rare (RRMR) di qualità in termini di copertura della popolazione e di attendibilità delle informazioni raccolte, ha stimato il numero complessivo dei malati rari in Italia con patologie comprese nella lista di cui all'Allegato 1 del DM 279/200110 nel range 300.000 – 334.000.

### RIFLESSIONI FINALI

Dalle analisi sopra presentate emerge che la prevalenza dei portatori di MR nella popolazione risulterebbe compresa tra lo 0,46% e lo 0,53% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,53%-0,55% per le femmine e 0,39%-0,51% per i maschi.

Tra i soggetti portatori di MR meritano particolare attenzione per la loro complessità assistenziale, e spesso per l'impatto finanziario, quelli con condizioni ultra rare (228 malattie o gruppi) che rappresentano una quota compresa tra il 15,9% e il 16,5% dell'universo considerato.

L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara, inoltre, ha evidenziato un picco nell'età adolescenziale (1019 anni) ed un altro nella quinta decade (4049 anni). Le condizioni ultra rare, invece, si concentrano maggiormente in età giovanili e fanno osservare un trend epidemiologico difforme rispetto all'universo. Per quanto riguarda gli ultra rari, inoltre, la variabilità nella concentrazione dei soggetti tra le diverse ASL appare rilevante, arrivando ad una variazione tra quella con prevalenza massima e quella con prevalenza minima dell'ordine del 100,0%; per le condizioni rare complessivamente considerate, invece, la variabilità fra le ASL è superiore al 90,0%.

Quanto sopra rende evidente come l'universo delle MR sia estremamente eterogeneo, richiedendo strategie e approcci differenziati: pur trattandosi sempre di MR, i tassi di prevalenza variano di un fattore che supera le 10 volte, e questo è presumibile che condizioni (o almeno debba condizionare) in modo rilevante i modelli di presa in carico.

Infine, estrapolando i dati della Regione Lombardia e della Regione Puglia alla popolazione italiana, si può presumere che i MR esenti in Italia siano compresi tra 270.027 e 322.763.

# CAPITOLO 3A

## L'OFFERTA

# Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Bernardini A.C.<sup>15</sup>, Polistena B.<sup>16</sup>, Spandonaro F.<sup>16</sup>

### Premesse

Il Parlamento e il Consiglio Europeo, ispirandosi alla regolamentazione presente negli Stati Uniti (*Orphan Drug Act*, 1983), il 16 dicembre 1999, hanno introdotto una normativa *ad hoc* per i farmaci orfani (Regolamento CE 141/2000) che incentiva lo sviluppo e la commercializzazione di questi farmaci e ne stabilisce i criteri di designazione.

Il Regolamento CE 726/2004, istituendo le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, prevede, con l'obiettivo di armonizzazione il mercato interno dei nuovi medicinali, l'obbligatorietà della procedura di autorizzazione centralizzata per i medicinali ufficialmente classificati come "medicinali orfani" (ossia impiegati per la cura delle malattie rare nell'uomo).

Anche la legislazione italiana è orientata, negli ultimi anni, a garantire l'immediata immissione dei farmaci sul mercato attraverso la riduzione delle tempistiche delle procedure amministrative.

La L. 189/2012<sup>17</sup> ha, in particolare, stabilito che la domanda di contrattazione del prezzo, potesse essere presentata dall'Azienda soltanto dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), separando così di fatto la procedura di autorizzazione da quella della contrattazione del prezzo e dell'inserimento del medicinale nella classe di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (art. 2, comma 5).

La nuova procedura prevede quindi che, all'atto dell'AIC, il medicinale sia classificato in un'apposita sezione della classe C dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, definita dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) come classe Cnn, (classe C non negoziata).

Per i farmaci orfani, l'art. 12, comma 3, della succitata legge, prevede un'eccezione: 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, riducendo i tempi per addivenire alla reale disponibilità per i pazienti del medicinale, con oneri a carico del SSN.

In seguito, il D.L. 69/2013 (cosiddetto "decreto del fare", convertito con modificazioni dalla L. 98/2013), ha introdotto due ulteriori e importanti novità per i farmaci orfani:

- art. 5-ter: nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di riclassificazione dalla classe Cnn e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell'AIC, l'AIFA concede un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nell'apposita sezione Cnn, rendendo così di fatto impossibile la commercializzazione del medicinale.
- art. 5-bis: l'AIFA deve valutare le domande di classificazione e prezzo in via prioritaria, dando a queste precedenza rispetto ad altri procedimenti pendenti, anche attraverso la fissazione di sedute straordinarie delle competenti Commissioni. Il termine di 180 giorni per la conclusione della procedura di contrattazione del prezzo, in precedenza stabilito dalla L. 189/2012, è ridotta per i farmaci orfani a 100 giorni.

<sup>15</sup> C.R.E.A. Sanità

<sup>16</sup> Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

<sup>17</sup> Prima dell'introduzione della L. 189/2012, un medicinale non poteva essere autorizzato all'immissione in commercio in Italia senza l'attribuzione del regime di fornitura e della classe di rimborsabilità con la definizione del relativo prezzo.

Obiettivo dell'analisi che segue è quello di analizzare le effettive tempistiche nei diversi *steps* del percorso autorizzativo; dalla designazione orfana alla commercializzazione in Italia. A tal fine, è stata predisposta una banca dati che raccoglie le informazioni necessarie per 86 farmaci orfani.

In particolare si è raccolta la data di designazione di farmaco orfano, quella di richiesta di accesso alla procedura centralizzata europea depositata dalle aziende, il parere del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), la data di autorizzazione della *European Medicines Agency* (EMA); inoltre, a livello nazionale, tutti i provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale (GU) relativi ai farmaci orfani autorizzati e in commercio a febbraio 2017.

## DESIGNAZIONE FARMACI ORFANI

La designazione di "orfano" può essere considerata il primo passo nello sviluppo del processo di *market access*: tale valutazione è affidata al Comitato per i medicinali orfani<sup>18</sup> (COMP), istituito presso l'EMA; a seguito di un parere positivo di COMP, la decisione finale passa poi alla Commissione Europea. Ottenuta la designazione, i farmaci, vengono inseriti nel Registro dei Farmaci Orfani: si noti che, tuttavia, l'inserimento non comporta l'autorizzazione in commercio da parte dell'EMA.

L'Azienda, che detiene il brevetto del farmaco, infatti, può richiedere ed ottenere la designazione di medicinale orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco 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 nel momento in cui è presentata la domanda;
- che sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità 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;
- a condizione che sia dimostrata un'esatta giustificazione scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta.

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.

I farmaci orfani devono obbligatoriamente (ai sensi del Regolamento CE 726/2004) essere valutati e autorizzati tramite procedura centralizzata attraverso la sottomissione del dossier scientifico del medicinale alla valutazione del CHMP dell'EMA che, 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; autorizzazione che viene pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (GUUE) e che ha validità su tutto il territorio dell'EU/EEA.

Di seguito si espongono i risultati dell'analisi effettuata su 76 farmaci orfani (su 86 autorizzati a febbraio 2017 in Italia) in tema di tempistica fra designazione e autorizzazione.

I farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana nel periodo 1993-2004.

Il tempo medio che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione in commercio da parte di EMA, risulta essere di 52 mesi (valore mediano 45), con un valore massimo di 131 mesi ed un valore minimo di 3 mesi.

### Tabella 1

#### Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA

Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
52	45	131	3

Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR Note: informazione complete disponibili per 76 farmaci

<sup>18</sup> Regolamento (CE) 141/2000

Nella casistica esaminata, il 46% dei farmaci appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 21% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed il 7% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi.

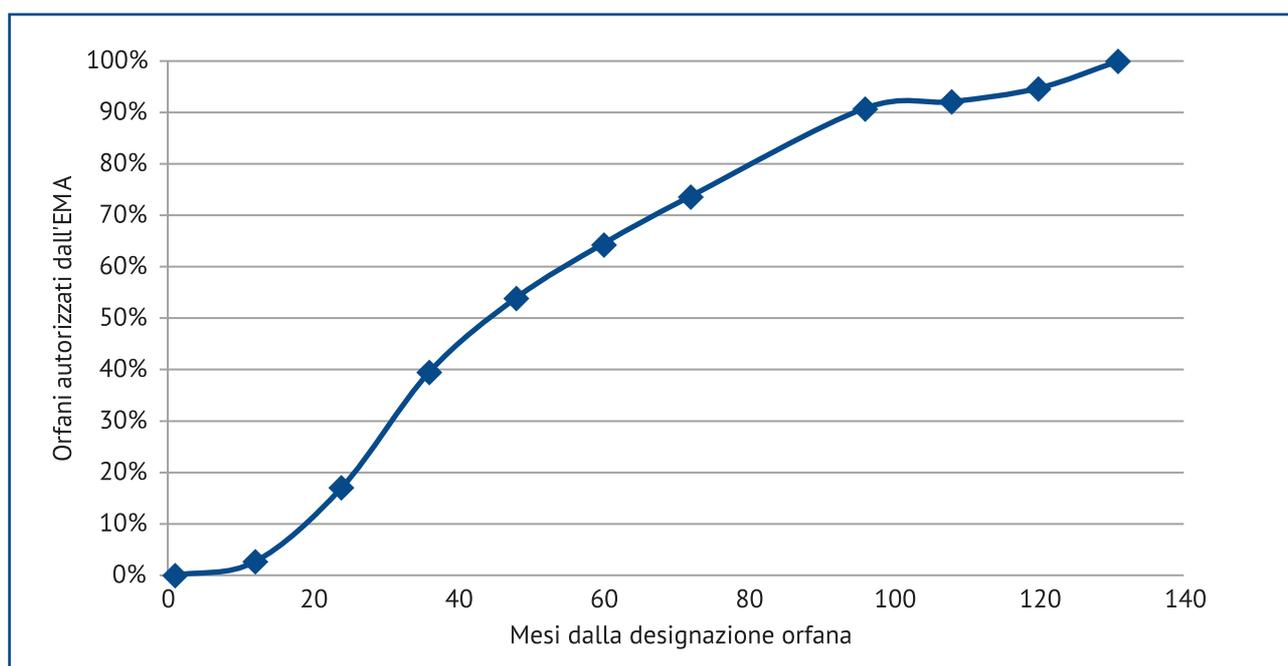
**Tabella 2**  
**Tempi medi da designazione orfana ad autorizzazione EMA per ATC**

ATC	N. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	16	56	56	131	3
B	5	66	66	109	33
C	4	39	32	76	15
D	1	126	126	126	126
G	1	23	23	23	23
H	4	36	27	66	21
J	3	51	31	104	17
L	35	48	43	131	11
M	1	112	112	112	112
N	3	45	44	64	27
R	1	49	49	49	49
S	1	76	76	76	76
V	1	54	54	54	54

Fonte: elaborazione su dati EMA ©OSSFOR Note: informazione complete disponibili per 76 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata, si osserva come, solo il 3% dei farmaci è autorizzato dall'EMA entro il primo anno dal riconoscimento di farmaco orfano; entro i 2 anni si arriva al 17%, in 4 anni al 54%; il 91% dei farmaci risultano autorizzati entro 8 anni.

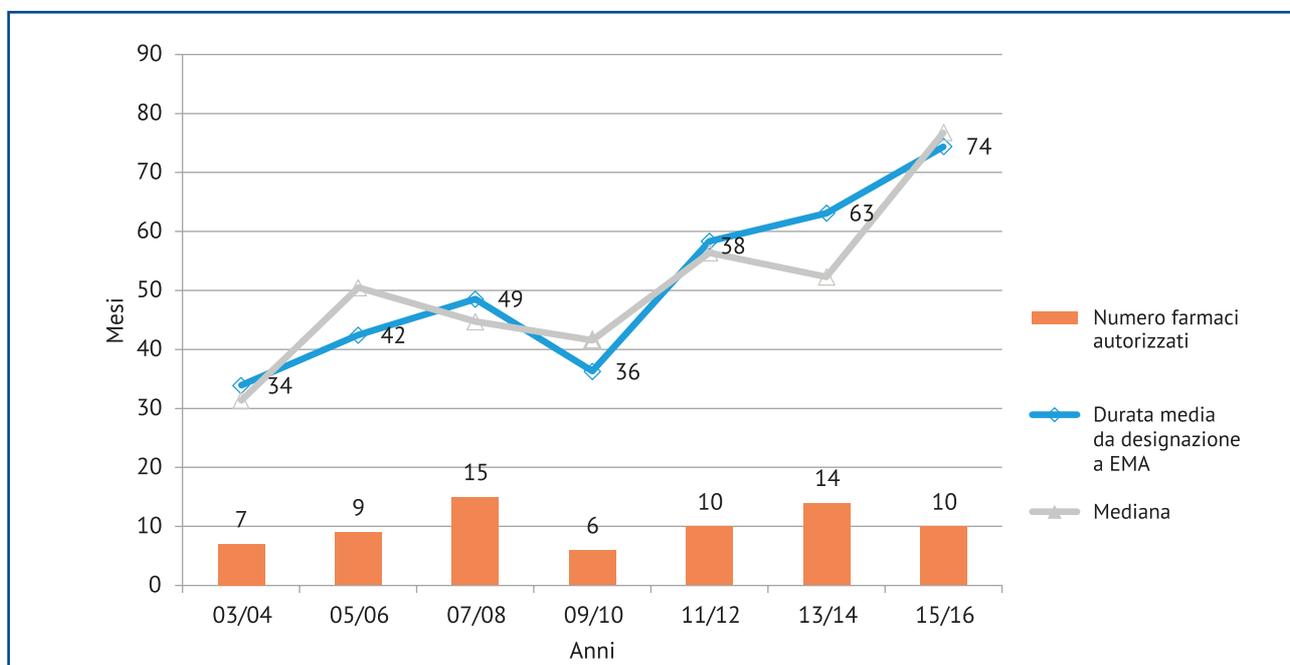
**Figura 1**  
**Tempi da designazione orfano ad autorizzazione EMA. Frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su dati EMA ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 76 farmaci

Esaminando l'evoluzione negli anni<sup>19</sup> delle tempistiche analizzate, si osserva un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione orfana all'ottenimento dell'autorizzazione in commercio da parte dell'agenzia europea; si passa da 34 mesi (31 valore mediano), per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 74 mesi (77 valore mediano) tra il 2015 ed il 2016.

**Figura 2**  
**Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA**



Fonte: elaborazione su dati EMA ©OSSFOR Note: analisi effettuata su settantasei farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA

L'allungamento della tempistica può dipendere:

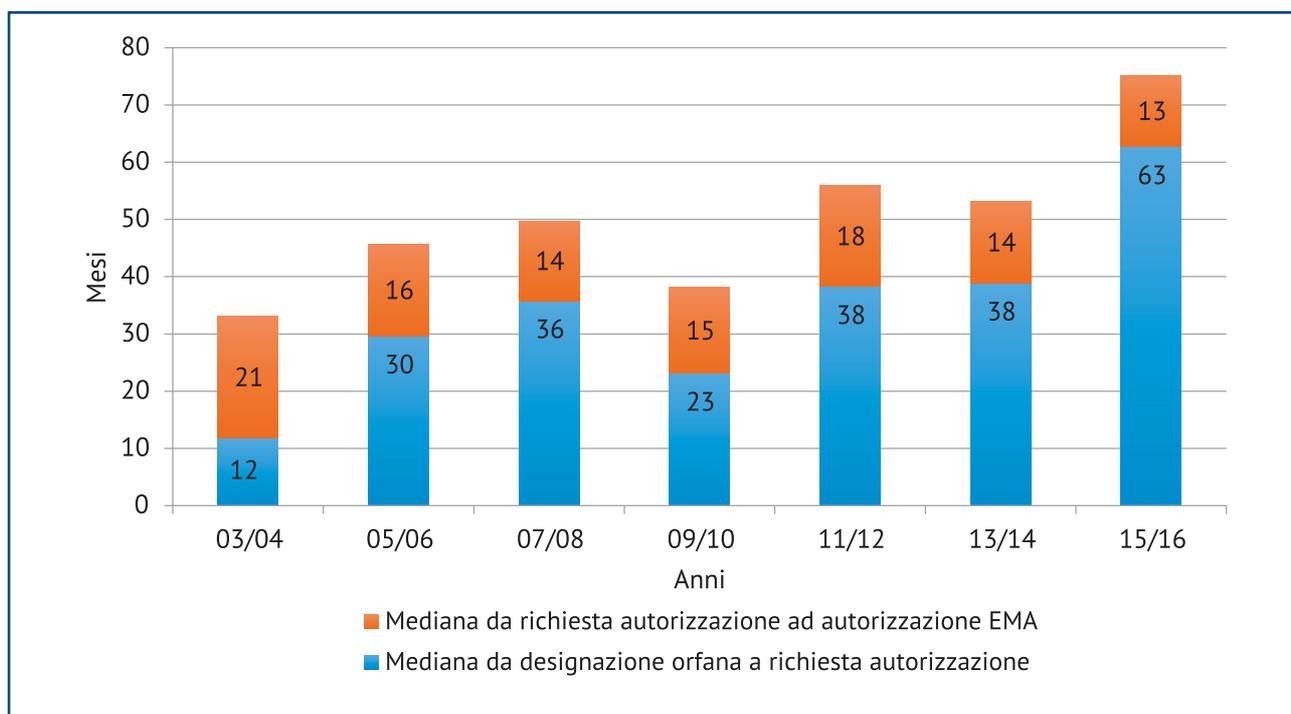
- dalla precocità della fase di sviluppo durante la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano infatti questa può essere avanzata in ogni momento, anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione (solo due farmaci nel campione esaminato, hanno ottenuto la designazione orfana dopo l'autorizzazione, rispettivamente 12 giorni nel primo caso, e 7 mesi nel secondo)
- dalla tempistica con la quale l'Azienda richiede l'autorizzazione dopo la designazione (valore medio 35 mesi, mediano 29)
- dalla tempistica EMA per concedere l'autorizzazione (17 mesi valore medio, 15 valore mediano).

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, si deduce 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, riducendosi di contro il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione:

- la richiesta, risulta successiva alla designazione orfana, mediamente di 13 mesi (valore mediano 12) nel 2003/2004 ed arriva a 61 mesi (valore mediano 63) nel 2015/2016
- l'autorizzazione EMA, risulta successiva alla richiesta da parte dell'Azienda, di 21 mesi (valore medio e mediano) nel 2003/2004 e scende a 13 mesi nel 2015/2016 (valore medio e mediano).

<sup>19</sup> Si prendono in considerazione i farmaci che hanno ottenuto l'autorizzazione dal 2003 per poter effettuare, nei limiti della numerosità del campione, un confronto (dal 97 al 2002 risultano autorizzati dall'EMA solo 5 farmaci orfani).

**Figura 3**  
**Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA**



Fonte: elaborazione su dati EMA ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 76 farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA

I dati disponibili non permettono tuttavia di apprezzare se e quanto il fenomeno sia da attribuirsi ad una maggiore precocità della richiesta di designazione come orfano.

### Autorizzazione

L'assegnazione dell'autorizzazione e l'inserimento nella lista dei farmaci orfani non implicano, tuttavia, l'immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi dell'Unione Europea<sup>20</sup>, in quanto l'Autorizzazione EMA rappresenta solo il primo *step* del processo autorizzativo: la disponibilità del farmaco, per i pazienti affetti da malattie rare, è largamente legata all'*iter* specifico di *pricing* e accesso alla rimborsabilità del farmaco definito dalla legislazione in ciascun Paese.

Il Parlamento Europeo ha espresso, nelle proposte di risoluzione sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali<sup>21</sup>, preoccupazione in merito a "procedure amministrative ingiustificate, lunghi intervalli tra le autorizzazioni all'immissione in commercio e le conseguenti decisioni in materia di fissazione dei prezzi e rimborsi".

La definizione del prezzo e della classe di rimborso, in Italia, è gestito a livello centrale dall'AIFA attraverso un meccanismo di negoziazione tra Azienda e commissioni AIFA (CTS – Commissione Tecnico Scientifica e CPR – Commissione Prezzo 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.

<sup>20</sup> Prima del 2004 non vi era una legislazione che armonizzasse i procedimenti autorizzativi per i farmaci orfani. Il Regolamento CE 726/2004 istituendo le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, prevede l'obbligatorietà, della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio per questa tipologia di farmaci; la presentazione delle domande di autorizzazione, corredate dalla relativa documentazione, deve essere presentata direttamente all'EMA (questa provvede affinché il parere del CHMP sia emanato entro 210 giorni dalla ricezione della domanda stessa). Il parere, insieme alla relazione di valutazione del prodotto ed al set d'informazione comprendente riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglietto illustrativo ed etichette, viene poi trasmesso agli stati membri, al richiedente e alla Commissione per essere convertito, entro 90 giorni, in un'autorizzazione all'immissione in commercio valida per tutti i paesi dell'Unione Europea.

<sup>21</sup> Relazione 14/02/2017: <http://www.europarl.europa.eu>.

Per quanto precede, è interessante analizzare le tempistiche che intercorrono tra l'autorizzazione EMA e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso dei farmaci orfani.

Le informazioni sono state reperite dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana (gli atti analizzati sono disponibili su richiesta).

La data di Determina 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 nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648).

L'analisi è stata eseguita su 83 farmaci orfani autorizzati dall'EMA nel periodo 1997/2016; nello specifico si noti che:

- il 19% (16 farmaci) sono stati inseriti, prima della Determina di prezzo rimborso, in Cnn
- l'11% (9 farmaci), sono stati inseriti, prima della Determina di prezzo e rimborso, nell'elenco dei farmaci ai sensi della L. 648/1996.

### Tabella 3

#### Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA

Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
20	15	92	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR Note: informazione complete disponibili per 83 farmaci

La durata media del processo, per i farmaci esaminati, risulta essere di 20 mesi (valore mediano 15) con un tempo massimo di 92 mesi ed un valore minimo di 2 mesi.

Il campione analizzato è composto per il 45% (37 farmaci) da farmaci appartenenti al Gruppo Anatomico Terapeutico "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 23% (19 farmaci) al Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo); percentuali più ridotte per le altre categorie ATC.

### Tabella 4

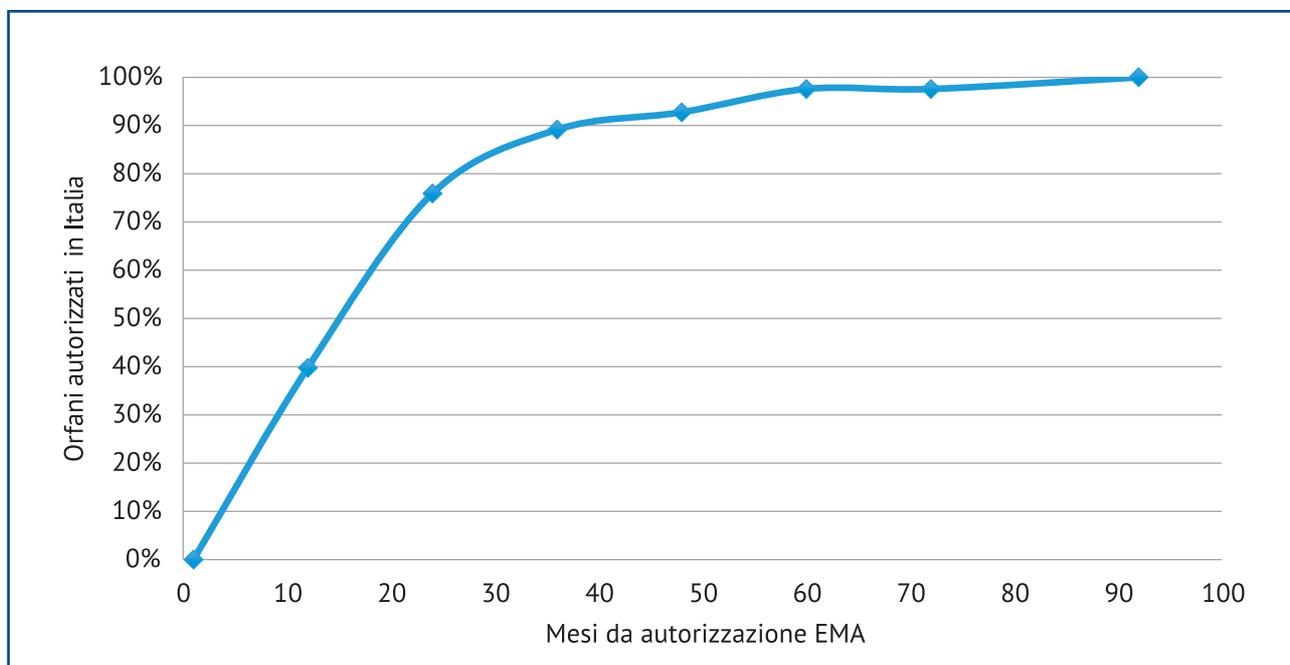
#### Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o DM per ATC

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana	Val max	Val min
<b>A</b>	19	21	14	89	6
<b>B</b>	6	13	11	23	8
<b>C</b>	4	8	8	11	4
<b>D</b>	1	42	42	42	42
<b>G</b>	1	9	9	9	9
<b>H</b>	4	22	25	29	9
<b>J</b>	3	9	6	16	5
<b>L</b>	37	21	16	92	2
<b>M</b>	1	30	30	30	30
<b>N</b>	3	22	21	27	17
<b>R</b>	1	34	34	34	34
<b>S</b>	1	24	24	24	24
<b>V</b>	2	8	8	9	7

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 83 farmaci orfani dal 1997 al 2016 (data AIC EMA)

Dall'andamento della frequenza cumulata, si osserva come, per il 40% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 76% entro i 2 anni e l'89% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

**Figura 4**  
**Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o DM.**  
**Frequenza cumulata**

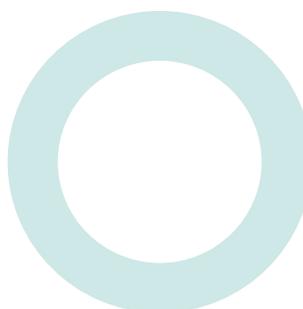


Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

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

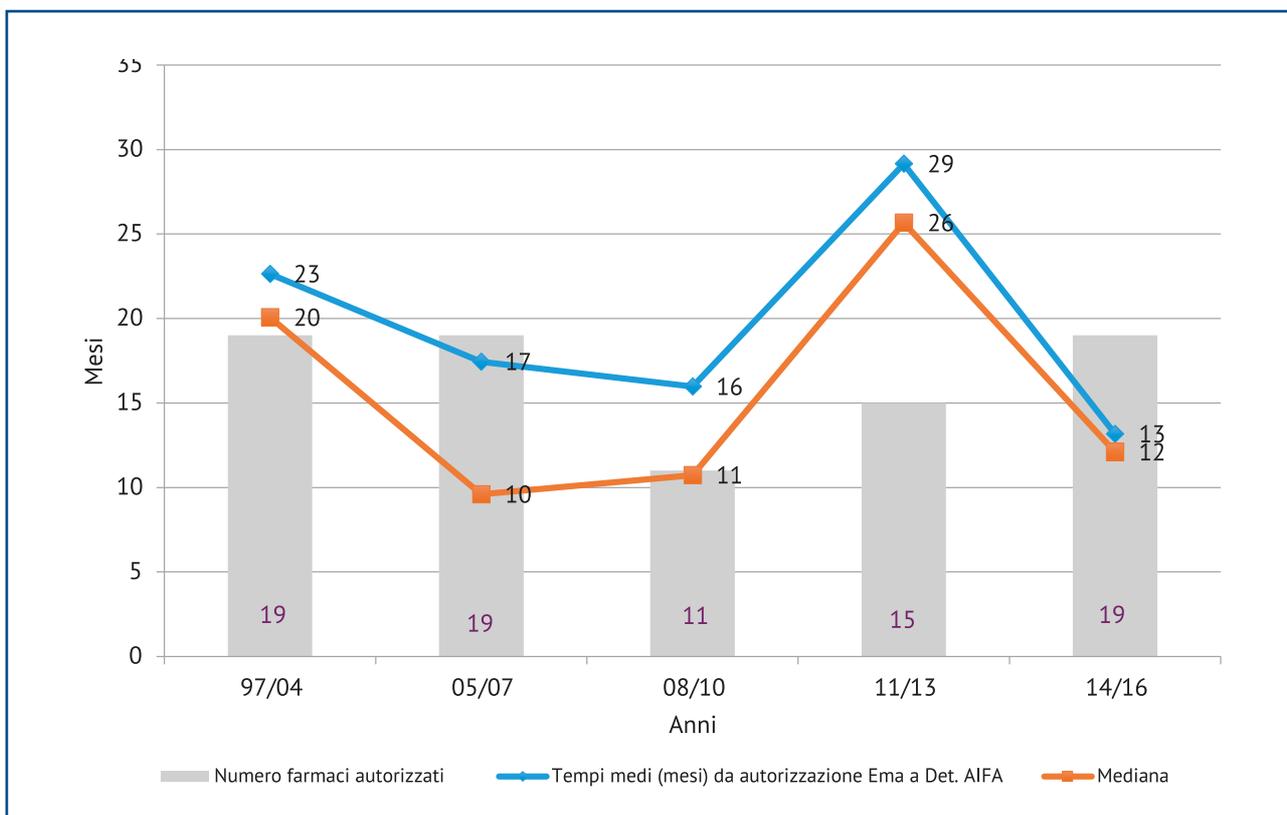
Esaminando l'andamento si osserva un'evoluzione difforme della durata del processo che porta dall'autorizzazione EMA alla Determina di prezzo e rimborso da parte dell'AIFA: si passa, infatti, da 23 mesi (20 valore mediano) fino al 2004<sup>22</sup>, a 13 mesi (12 valore mediano) nel triennio 2014/2016. Un'osservazione più dettagliata evidenzia una tendenza in diminuzione fino al triennio 2008/2010 (16 mesi il valore medio, 11 valore mediano), un aumento consistente tra il 2011/2013 (29 mesi il valore medio, 26 il valore mediano), seguito da una drastica riduzione nell'ultimo triennio (13 mesi il valore medio, 12 il valore mediano).

La "tempistica" non sembra influenzata dal numero dei farmaci autorizzati nei periodi considerati, essendo questi pressoché costanti.



<sup>22</sup> Si prendono in considerazione i farmaci fino al 2004 (inserimento dell'obbligo della procedura centralizzata) e nei trienni successivi fino al 2016.

**Figura 5**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a AIFA**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 83 farmaci orfani dal 1997 al 2016 (data AIC EMA)

La recente riduzione della tempistica può essere correlata ai cambiamenti introdotti con la L. N. 189/2012 (Decreto Balduzzi), successivamente modificata dalla L. N. 98/2013 (“Decreto del Fare”), nelle procedure riguardanti la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani.

È, quindi, apparso opportuno analizzare le eventuali peculiarità ascrivibili ai farmaci inseriti in precedenza in Classe Cnn e nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648.

### 3.1 Farmaci in Cnn

Il Decreto Balduzzi (DL 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189), ha previsto, per i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione, la possibilità di essere inseriti 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.

Il “Decreto del Fare” (DL 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 riclassificazione dalla classe Cnn e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell’AIC, l’AIFA concede un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nell’apposita sezione Cnn, rendendo così di fatto impossibile la commercializzazione del medicinale.

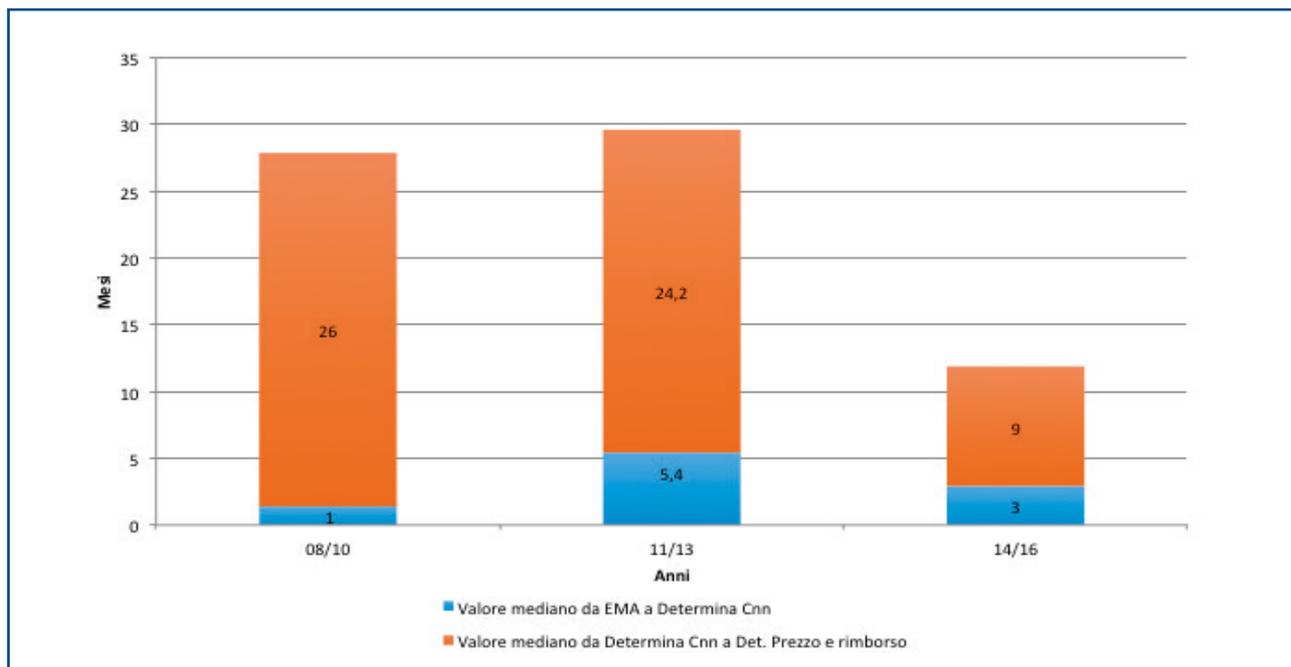
Come anticipato, le tempistiche di autorizzazione AIFA dei 83 farmaci analizzati, comprendevano anche la presenza di 16 farmaci inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità.

Per i 16 farmaci in Cnn, nello specifico, la durata media del processo che porta dall'autorizzazione EMA alla Determina AIFA che ne definisce l'inserimento in classe Cnn, è di 4 mesi (3 valore mediano) con un tempo massimo di 10 mesi ed uno minimo di 1 mese.

Dopo l'inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è 13 mesi (valore medio e mediano), con un valore massimo di 26 mesi ed uno minimo di 2.

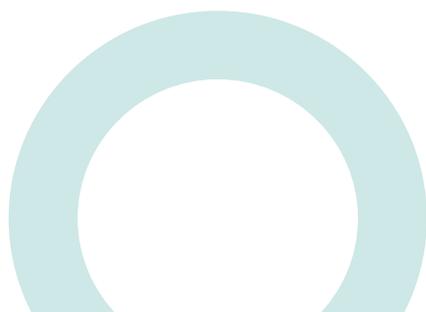
Risulta rilevante osservare che il periodo che intercorre dalla Determina con la quale si classifica il medicinale in Cnn e la Determina di definizione di prezzo e rimborso ha registrato una riduzione significativa (da 26 fra il 2008/2010 a 10 tra il 2014/2016 nei valori medi, e da 26 mesi a 9 nel medesimo periodo analizzando i valori mediani), portando una riduzione complessiva della tempistica.

**Figura 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 16 farmaci orfani inseriti in Cnn

In definitiva per questo sottogruppo di farmaci si ha una tempistica media, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e prima Determina di prezzo e rimborso, pari a 17 mesi (valore mediano 16) che risulta minore di 3 mesi, considerando la media, e maggiore di 1 mese, considerando il valore mediano, rispetto alla totalità dei farmaci analizzati (83: di cui 16 in Cnn, 9 in lista L. 648/96, 58 direttamente negoziati).



### 3.2 Farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96

La Legge n. 648/96 ha istituito un elenco, periodicamente aggiornato, di farmaci che possono essere erogati a carico del SSN qualora non esista un'alternativa terapeutica valida:

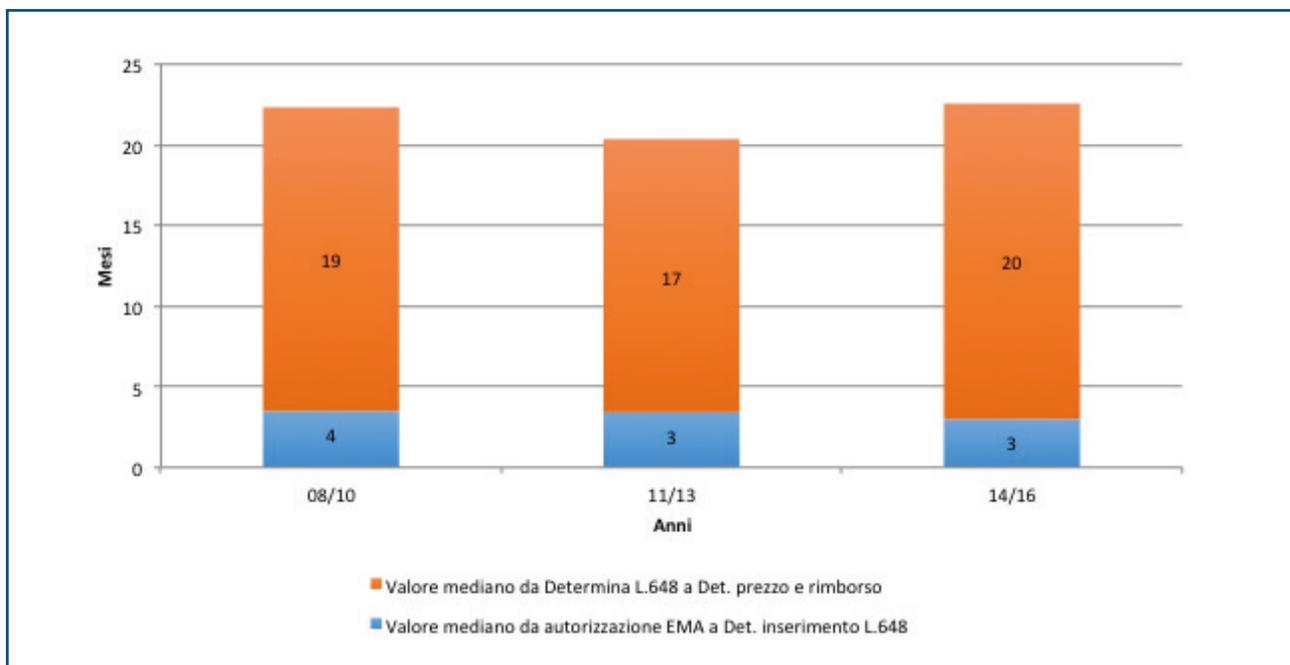
- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Nella casistica analizzata (di 83 farmaci orfani autorizzati dall'EMA dal 1997 al 2016), 9 sono stati inseriti nel succitato elenco e, tra questi, 3 sono stati inseriti prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 18 mesi prima, ovvero 7 mesi in valore mediano), i restanti 6 farmaci sono stati inclusi nella lista della L. 648/96 4 mesi dopo l'autorizzazione (valore sia medio che mediano).<sup>23</sup>

Il tempo medio che intercorre tra inserimento nella lista e Determina AIFA di rimborsabilità (inclusi i 3 farmaci che hanno ottenuto l'inserimento prima dell'autorizzazione EMA) è stato di 37 mesi (20 valore mediano) con un valore massimo di 138 mesi ed un tempo minimo di 13.

L'analisi per sottoperiodi, mostra una sostanziale stabilità negli ultimi 3 trienni disponibili.

**Figura 7**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione per farmaci inseriti in Lista L 648/96**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 9 farmaci orfani inseriti in Lista L.648/96

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 33 mesi (valore mediano 26), che risulta maggiore rispetto alla totalità dei farmaci analizzati in questa fase (83 farmaci: 16 in Cnn, 9 in lista L. 648/96, 58 direttamente negoziati) di 13 mesi, considerando la media, e maggiore di 11 mesi, considerando il valore mediano.

<sup>23</sup> Il tempo medio complessivo risulta essere (-5) considerando i 3 farmaci inseriti prima dell'autorizzazione EMA

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 33 mesi (valore mediano 26), che risulta maggiore rispetto alla totalità dei farmaci analizzati in questa fase (83 farmaci: 16 in Cnn, 9 in lista L. 648/96, 58 direttamente negoziati) di 13 mesi, considerando la media, e maggiore di 11 mesi, considerando il valore mediano.

### 3.3 Farmaci direttamente negoziati

Se si considerano quindi solo i farmaci direttamente negoziati, ovvero escludendo dalle elaborazioni sia i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96, sia quelli in Classe Cnn, per i quali come si è visto le tempistiche di negoziazione complessive si allungano, i tempi medi dall'autorizzazione EMA alla prima determina AIFA di prezzo e rimborso risultano significativamente ridotti.

**Tabella 5**

#### Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione

Media	Mediana	Val. max	Val. min
17	12	89	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 53 farmaci

Risultano 17 mesi (valore mediano 12) fra l'autorizzazione EMA e la Determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso (con un tempo massimo di 89 mesi ed un valore minimo di 2 mesi).

Nella casistica esaminata, il 43% dei farmaci appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 28% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed il 7% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi.

**Tabella 6**

#### Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione per ATC

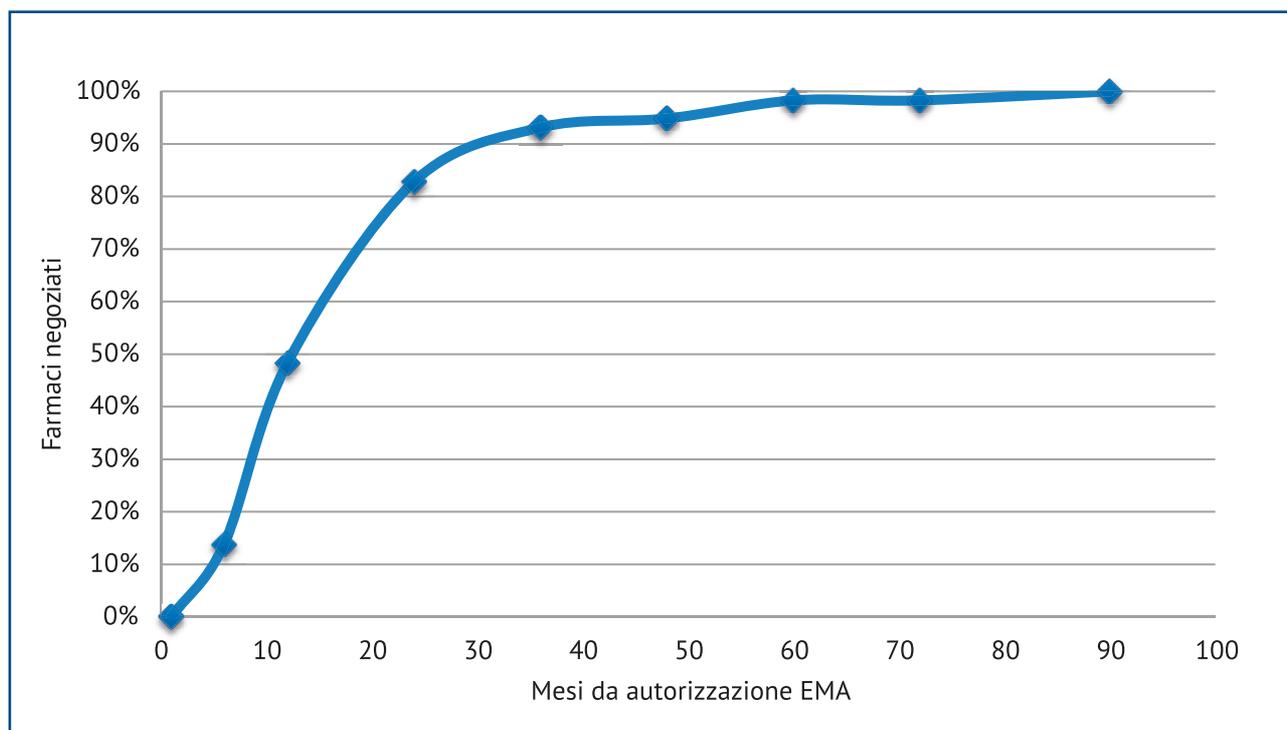
ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
A	16	18	12	89	6
B	4	15	12	23	11
C	3	6	6	9	4
D	0	0	0	0	0
G	1	9	9	9	9
H	2	16	16	24	9
J	1	5	5	5	5
L	25	18	14	60	2
M	0	0	0	0	0
N	3	22	21	27	17
R	1	34	34	34	34
S	0	0	0	0	0
V	2	8	34	34	34

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 53 farmaci

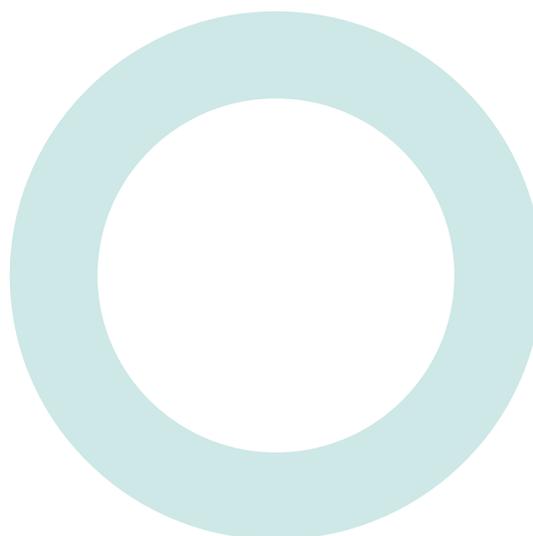
Dall'andamento della frequenza cumulata, si osserva come, per il 14% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 48% entro il primo anno ed il 93% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

**Figura 8**  
**Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione. Frequenza cumulata**



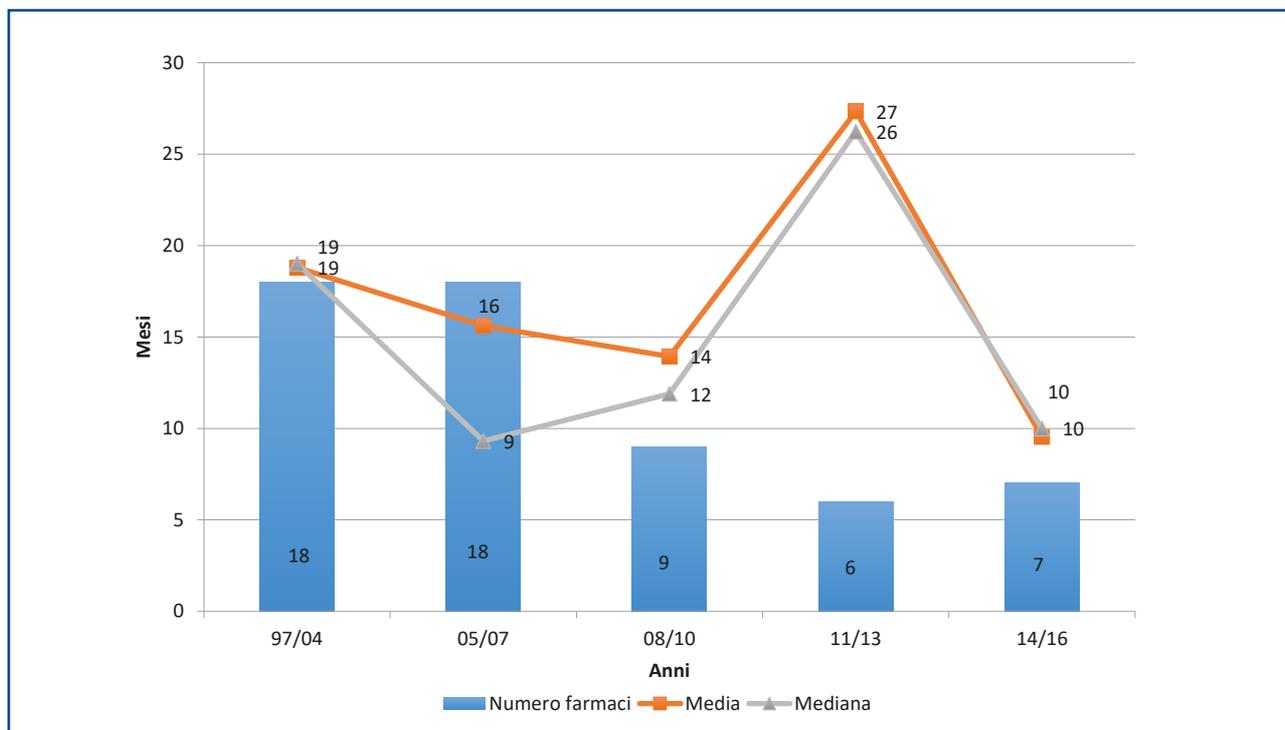
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 53 farmaci

L'analisi per trienni dei 58 farmaci direttamente negoziati, mostra una diminuzione della durata del processo fino al triennio 2008/2010: si passa, infatti, da 19 mesi (valore medio e mediano) fino al 2004<sup>24</sup> a 14 mesi (12 valore mediano) nel triennio 2008/2010. Nel triennio 2011/2013 si registra, invece, un visibile aumento, arrivando a 27 mesi (valore mediano 26) per poi scendere a 10 mesi (valore medio e mediano) nel triennio 2014/2016.



<sup>24</sup> Si prendono in considerazione i farmaci fino al 2004 (inserimento dell'obbligo della procedura centralizzata) e nei trienni successivi fino al 2016.

**Figura 9**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 53 farmaci

In definitiva, considerando i farmaci direttamente negoziati, il periodo tra autorizzazione EMA e prima Determina di prezzo e rimborso, risulta minore di 3 mesi rispetto al campione completo, considerando la media, e di 2 mesi, considerando il valore mediano.

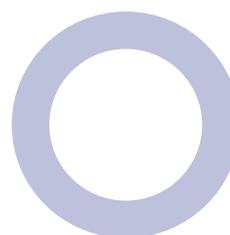
### Processo di negoziazione Commissioni AIFA

Nel processo autorizzativo che va dalla designazione orfana alla pubblicazione sulla GU del provvedimento che autorizza il commercio del farmaco nel nostro Paese (definendone il regime di prezzo e rimborso), una fase rilevante è rappresentata dalle tempistiche di negoziazione delle Commissioni AIFA (CTS e CPR).

Per analizzare tali tempistiche, le informazioni sono state recuperate dagli ordini del giorno delle commissioni AIFA (disponibili dal 2009) e dai riferimenti presenti nelle Determine AIFA pubblicate sulla GU, arrivando così a poter analizzare 41 farmaci orfani autorizzati tra il 2009 ed il 2017.

Si analizzano, di seguito, le tempistiche che intercorrono tra apertura CTS e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso rappresentata dalla definizione da parte della CPR.

Nell'analisi sono compresi anche i farmaci inseriti in Classe Cnn e nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648: si sottolinea che le tempistiche si riferiscono alla successiva negoziazione.



Nello specifico dei 41 farmaci:

- il 31% (16 farmaci) sono stati inseriti in Cnn;
- il 17% (7 farmaci) sono stati inseriti nell'elenco dei farmaci ai sensi della L. 648/1996.

I tempi medi dalla prima CTS alla chiusura della CPR, per il campione analizzato, risultano pari a 190 giorni (142 valore mediano).

**Tabella 7**  
**Tempi da apertura CTS a chiusura CPR**

Tempi medi giorni	Mediana	Val. max	Val. min
190	142	687	15

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR

Note: analisi effettuata su 41 farmaci

Il campione è composto per il 54% da farmaci appartenenti alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (Farmaci anti-neoplastici ed immunosoppressori), per il 12% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC.

**Tabella 8**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR per ATC**

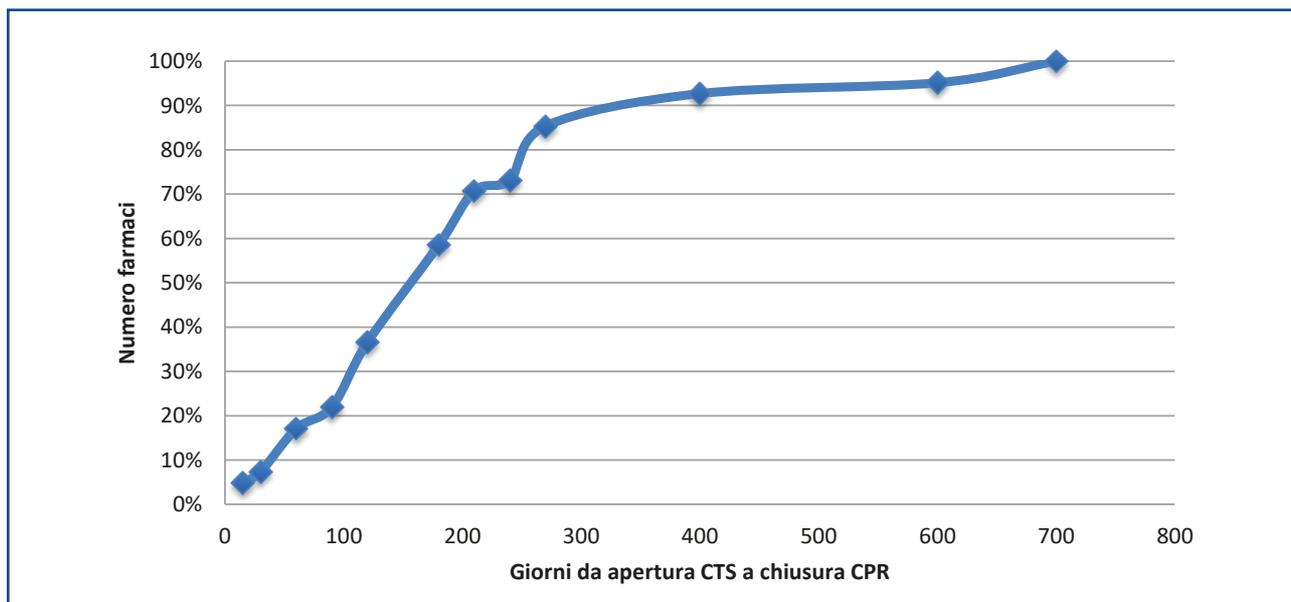
ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
A	5	129	134	321	15
B	3	88	108	142	15
C	2	122	122	210	34
D	1	372	372	372	372
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	3	105	106	106	104
L	22	207	178,5	687	29
M	1	580	580	580	580
N	0	0	0	0	0
R	1	131	131	131	131
S	1	246	246	246	246
V	0	0	0	0	0

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR

Note: analisi effettuata su 41 farmaci

Dall'andamento della distribuzione cumulata, si osserva come, per il 22% dei farmaci in analisi, la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni risulta concluso entro 90 giorni, per il 59% dei farmaci entro 180 giorni e per il 85% entro i 270 giorni.

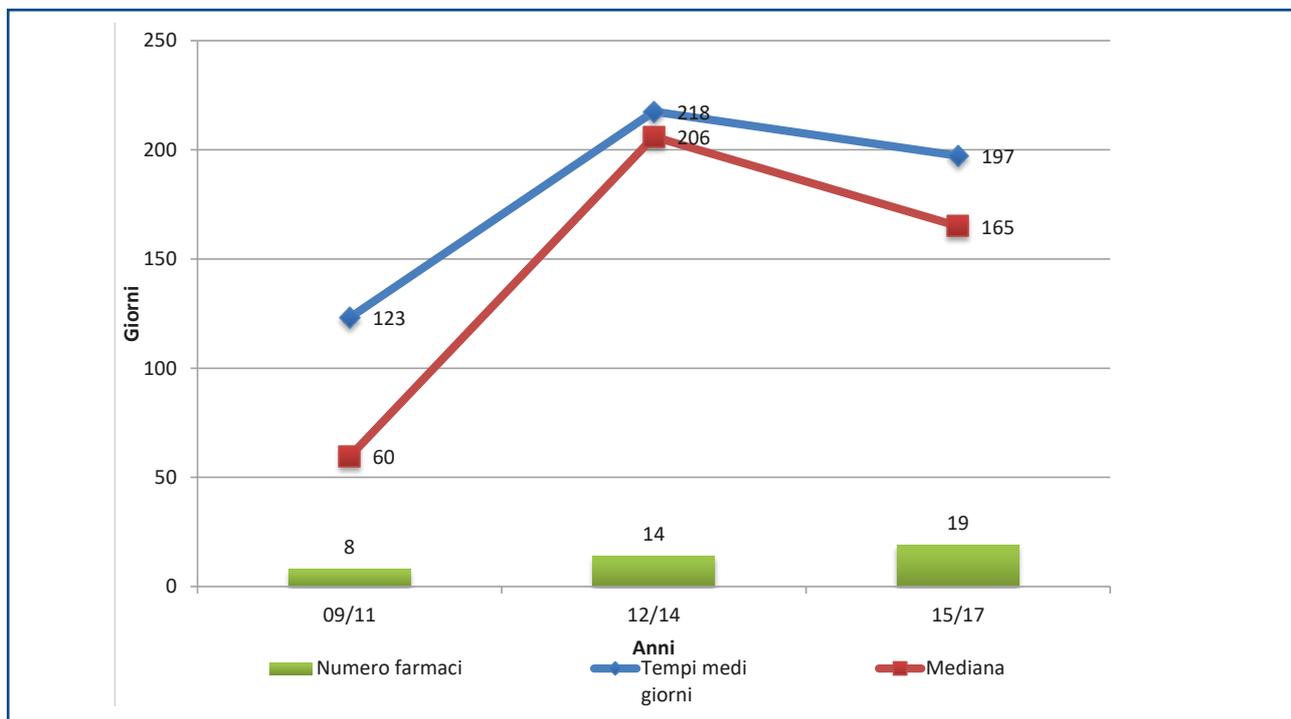
**Figura 10**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR (giorni) - frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU ©OSSFOR Note: analisi effettuata su 41 farmaci

Analizzando l'andamento temporale (pur avendo un numero di anni e di farmaci limitati per questa parte dell'analisi) si può osservare un aumento consistente delle tempistiche di negoziazione dal triennio 2009/2011 al 2012/2014, passando da 123 giorni (60 valore mediano) a 218 giorni (206 valore mediano), ed una successiva inversione di tendenza per il 2015/2017, con una durata media che risulta essere di 197 giorni (165 valore mediano).

**Figura 11**  
**Tempistica da apertura CTS a chiusura CPR**



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU©OSSFOR Note: analisi effettuata su 41 farmaci

Si consideri che l'analisi non ha tenuto conto delle interruzioni dei lavori delle commissioni. Con DM 7 agosto 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. Le tempistiche osservate nel periodo 2015 sono pertanto sovrastimate per effetto della sospensione dei lavori della Commissioni.

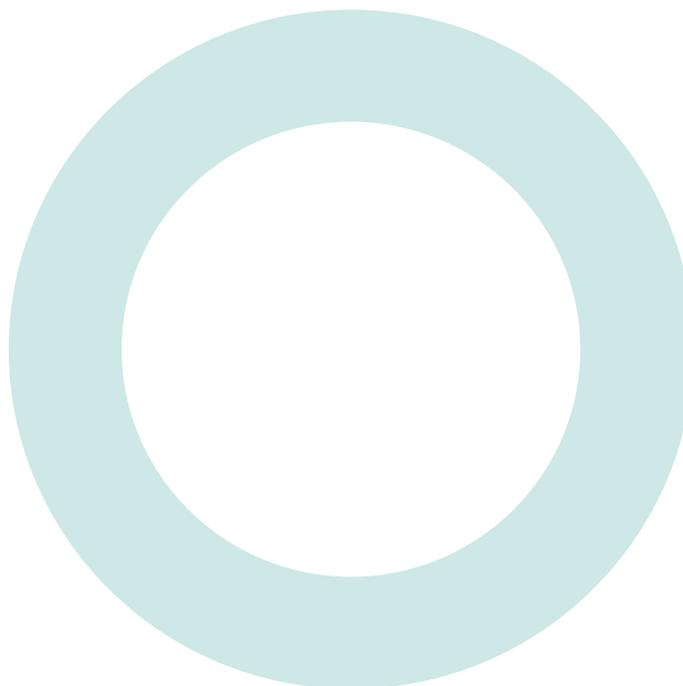
## Riflessioni finali

La legislazione europea e quella italiana, 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.

L'analisi ha descritto i 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 la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA (da 34 mesi – 31 valore mediano – per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 74 mesi – 77 valore mediano, tra il 2015 ed il 2016). Ma tale aumento si associa ad una riduzione della durata del processo di autorizzazione EMA, evidenziando una sempre più precoce designazione.

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 29 mesi (valore mediano 26) nel triennio 2011/2013 a 13 mesi (valore mediano 12) nel triennio 2014/2016. I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96 e quelli in Classe Cnn, si passa, infatti, da 27 mesi (valore mediano 26) nel triennio 2011/2013 a 10 mesi (valore medio e mediano) nel triennio 2014/2016.

La L. 98/2013, ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. Considerando i limiti del campione e l'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle commissioni, possiamo comunque osservare come, il processo "interno", ovvero del tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA, mostra una inversione di tendenza; passando da 218 giorni (206 valore mediano) nel 2012/2014 a 197 giorni (165 valore mediano) nel triennio 2015/2017.



# CAPITOLO 3B

## L'OFFERTA

# I farmaci orfani in Italia

Polistena B.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>1</sup>

### Introduzione

Il presente capitolo è dedicato ad una analisi del mercato dei farmaci orfani in Italia, svolta principalmente con riferimenti incrociati fra le seguenti variabili:

- Livelli di spesa
- Unità Minime Frazionabili (UMF)
- Categoria ATC
- Canale di distribuzione

L'analisi è stata svolta utilizzando dati di spesa e di quantità vendute (espresse in Unità Minime Frazionabili) relativi al biennio 2015-2016; in particolare, le analisi hanno preso in considerazione 86 farmaci orfani sul mercato in Italia. Di questi nelle elaborazioni ne sono stati considerati 74: i rimanenti 12 sono stati esclusi in quanto:

- per 5 non si dispone dei dati di vendita.
- 7 sono stati commercializzati solo dal 2017.

In tabella 1 vengono elencati i farmaci considerati nell'analisi, classificati per ATC.

**Tabella 1**

**Farmaci considerati nell'analisi**

	A	B	C	D	G	H
1998	Cerezyme					
1999	Cystagon	Benefix Normosang				
2001	Ammonaps					
2002	Replagal Fabrazyme		Tracleer			
2004	Carbaglu Aldurazyme Zavesca	Ventavis				Somavert
2005	Wilzin					
2006	Myozime	Remodulin			Revatio	
2007	Naglazyme					
2008	Cystadane					Increlex
2009	Kuvan	Nplate Firazyr	Volibris			
2010						
2011	Elaprase Vpriv					
2012	Orfadin					
2013						Plenadren
2014			Opsumit			Signifor
2015	Vimizim		Adempas			
2016				Nexobrid		
2017	Orphacol Galafold	Idelvion Alprolix				

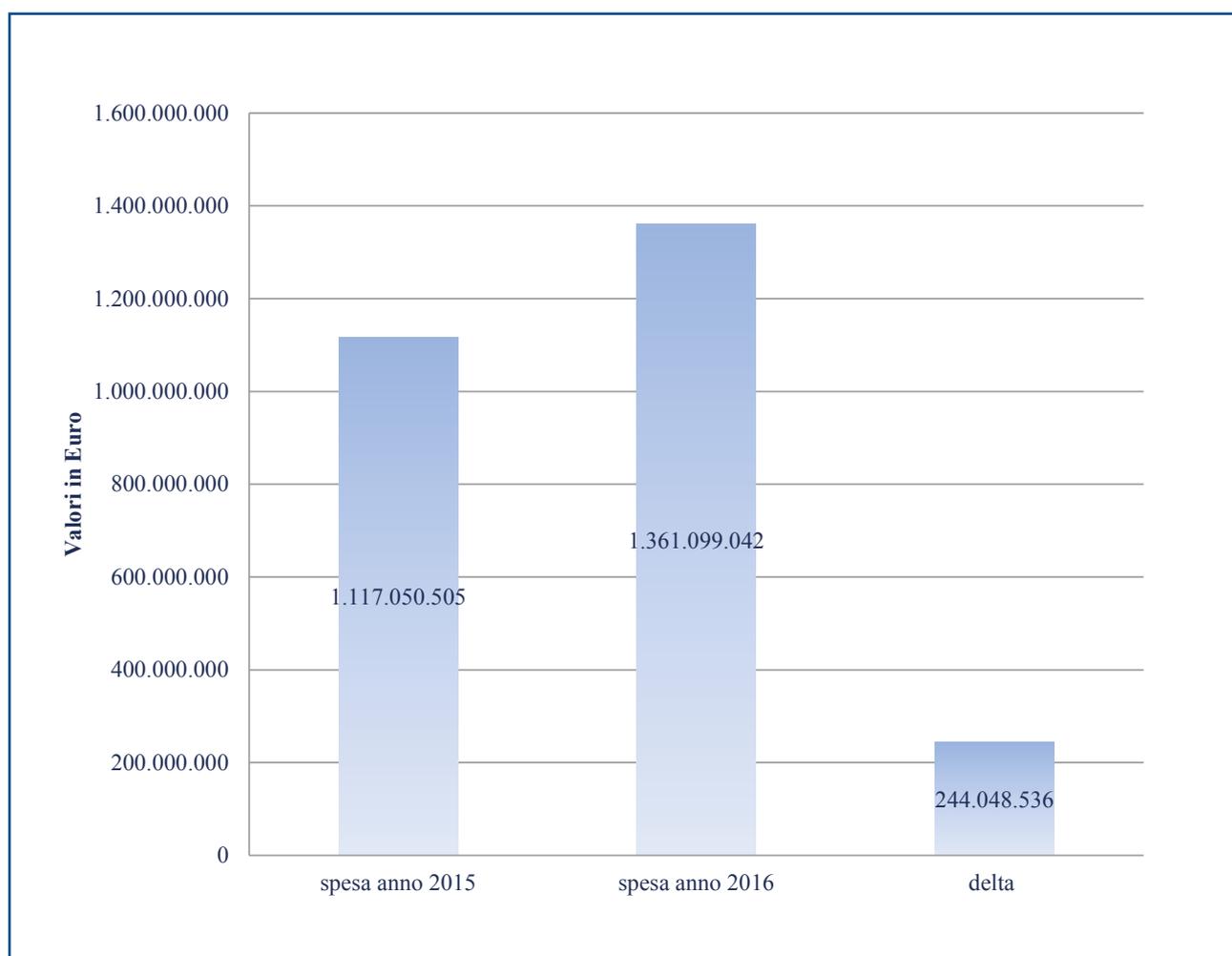
<sup>1</sup> Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

Analizzando i farmaci orfani in base all'anno di commercializzazione, si evince come quelli appartenenti alla categoria ATC A siano entrati nel prontuario soprattutto nel periodo 1998-2012, mentre i farmaci appartenenti alla categoria ATC L hanno avuto commercializzazione nel passato più recente, con un incremento ragguardevole concentrato nel triennio 2014-2016.

## Spesa

La figura 1 mostra la spesa totale riferita a tutti i farmaci considerati nell'analisi, relativa agli anni 2015-2016.

**Figura 1**  
**Confronto spesa anni 2015 – 2016**



Fonte: elaborazione su dati Farindustria e GU ©OSSFOR

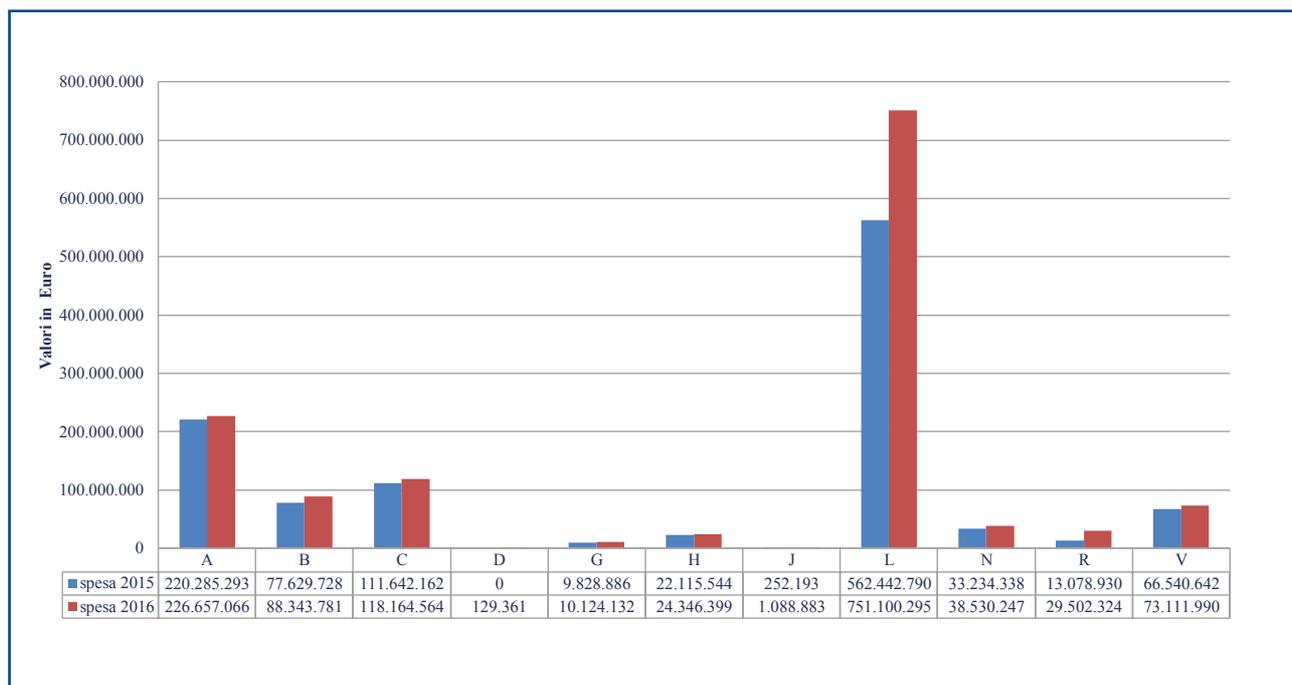
La spesa per farmaci orfani nei due anni considerati (2015 e 2016) risulta pari rispettivamente € 1,1 mln. e € 1,4 mln., pari al 3,9% della spesa farmaceutica totale nel primo anno (5,0% se calcolato sulla sola spesa farmaceutica pubblica) e al 4,6% nel secondo (5,9% se calcolato sulla sola spesa farmaceutica pubblica).

La spesa nominale annua è quindi cresciuta di circa € 244 mln., pari al 22%.

L'incidenza sulla spesa totale e pubblica dei farmaci orfani, negli anni considerati, è quindi aumentata di 0,7 punti percentuali.

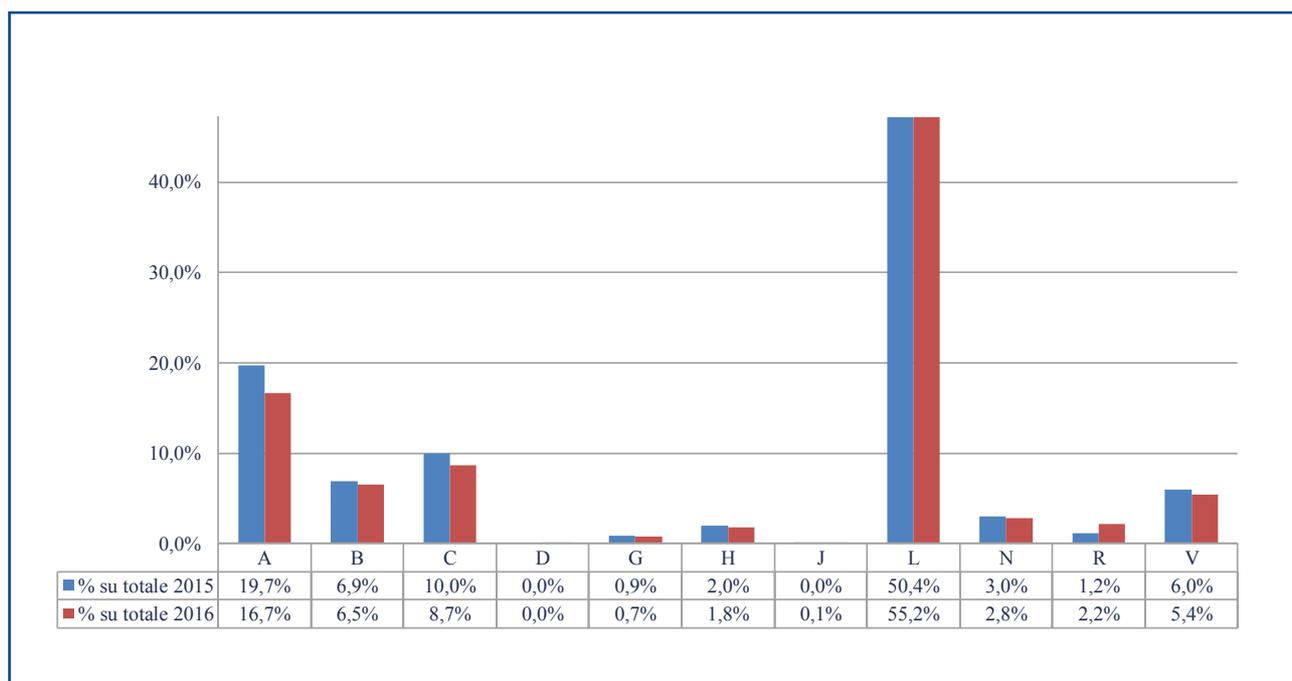
In figura 2 e 3 si riporta la composizione in termini assoluti e percentuali della spesa per classe ATC.

**Figura 2**  
Spesa annua per ATC



Fonte: elaborazione su dati Farindustria e GU ©OSSFOR

**Figura 3**  
Composizione della spesa totale anni 2015 - 2016



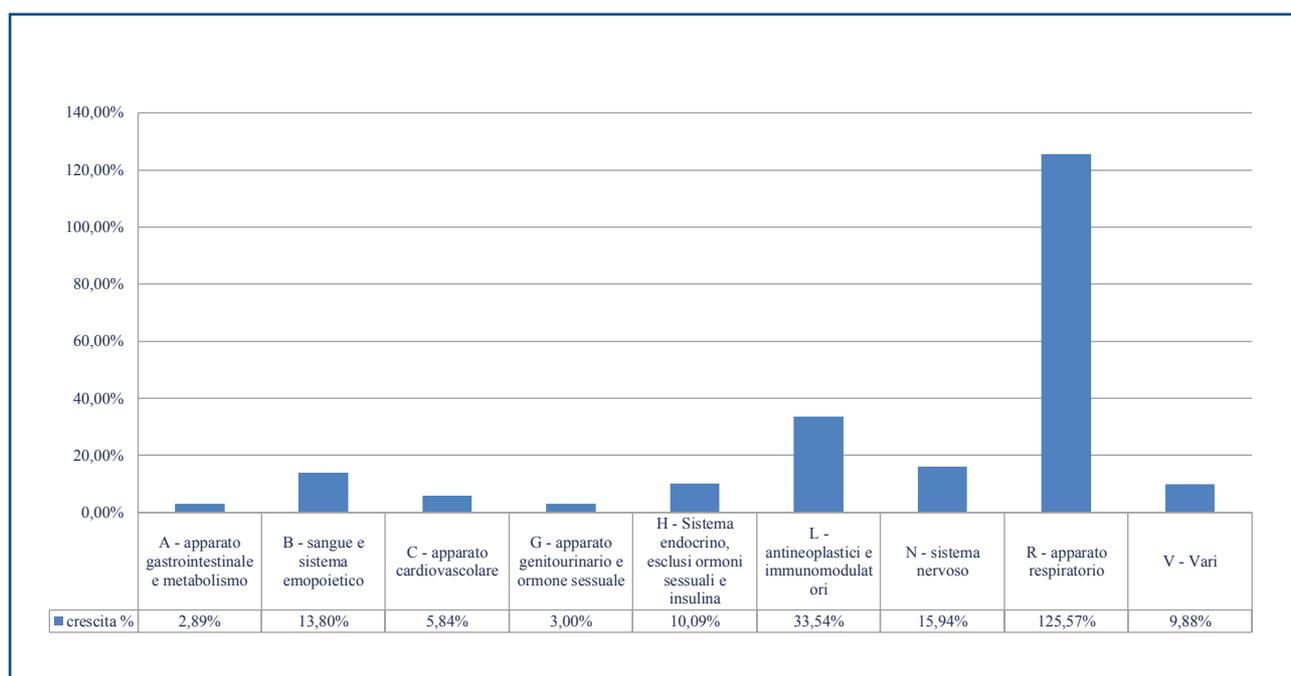
Fonte: elaborazione su dati Farindustria e GU ©OSSFOR

Si evince come la categoria ATC L rappresenti circa il 55,2% della spesa totale, seguita dalla categoria A (16,7%) (apparato gastrointestinale e metabolismo) e N (sistema nervoso) (8,7%). Quindi le prime tre categorie ATC sommano circa l'80% della spesa totale.

In figura 4, si evidenzia l'aumento di spesa in termini percentuali per singola categoria ATC: fra le dinamiche di crescita maggiori è quella della ATC L (antineoplastici e immunomodulatori), ma anche quella della categoria R (Apparato respiratorio), dove la spesa più che raddoppia nell'anno considerato.

In assoluto l'incremento maggiore si osserva nella ATC J (Anti infettivi per uso sistemico) con un incremento pari al 332%: va però considerato che il peso totale della categoria sulla spesa dei farmaci considerati è però pari a soltanto lo 0,1%.

**Figura 4**  
**Crescita percentuale per ATC**



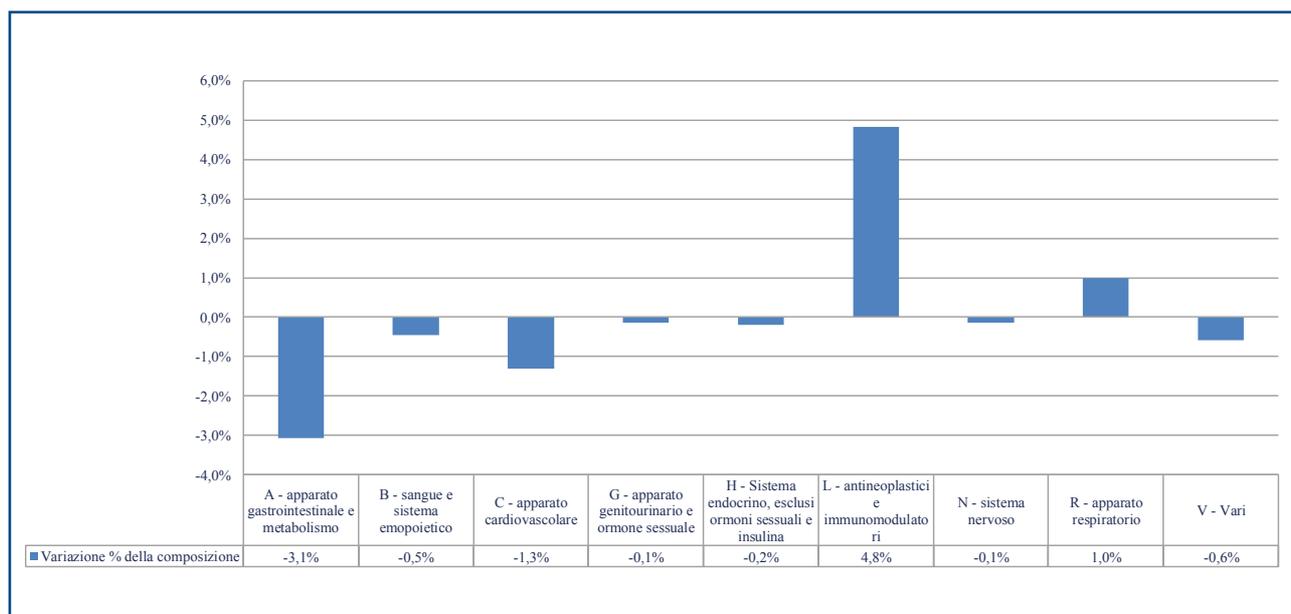
Fonte: elaborazione su dati Farmindustria e GU ©OSSFOR

Nella figura 4 sono state escluse le ATC J (anti infettivi per uso sistemico) in quanto gli incrementi percentuali per la categoria J risulterebbero fuori scala, e D (apparato tegumentario e pelle) non essendo stato possibile calcolare un tasso di crescita in quanto, nel 2015, la spesa per tali farmaci era nulla.

Di conseguenza fra il 2015 e il 2016 si modifica la composizione della spesa: la maggiore variazione di quota di spesa è quella registrata nella ATC L (antineoplastici e immunomodulatori), che ha aumentato la sua incidenza del 4,8%; come anticipato, tale categoria è anche quella dove si è assistito al maggior numero di entrate recenti di nuove molecole. La maggiore contrazione di quota di spesa è quella registrata nella ATC A, che ha visto diminuire il suo "peso" del 3,1% (Figura 5).



**Figura 5**  
**Variazione percentuale della composizione della spesa**



Fonte: elaborazione su dati Farindustria e GU ©OSSFOR

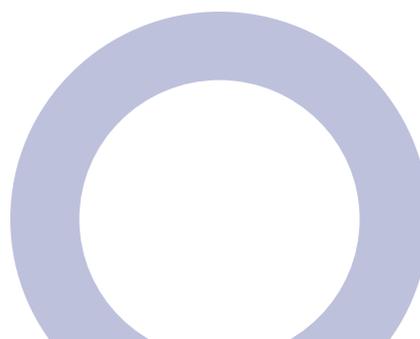
Si consideri che non è stata inserita la ATC D in quanto, nel 2015, la spesa per tali farmaci era pari a zero. La tabella 2 disaggrega le variazioni di spesa per anno di entrata sul mercato delle molecole.

Si evince, in particolare, come l'incremento di spesa sia tutto relativo ai farmaci lanciati più di recente, dal 2013 al 2016 (appartenenti soprattutto alla categoria ATC L), per i quali la spesa è aumentata nell'anno del 132%: l'aumento è quindi in larga parte derivante dall'innovazione e dal naturale e progressivo *uptake* delle molecole nuove. Per i farmaci lanciati nei periodi precedenti, le variazioni sono minime o comunque molto contenute.

**Tabella 2**  
**Spesa per anno di prima commercializzazione**

	spesa 2015	spesa 2016	Aumento percentuale spesa
Farmaci lanciati dal 1998 al 2004	254.416.369	254.237.618	-0,1%
Farmaci lanciati dal 2005 al 2008	588.241.651	662.312.157	12,6%
Farmaci lanciati dal 2009 al 2012	152.900.209	163.657.299	7,0%
Farmaci lanciati dal 2013 al 2016	120.835.377	280.081.934	131,8%

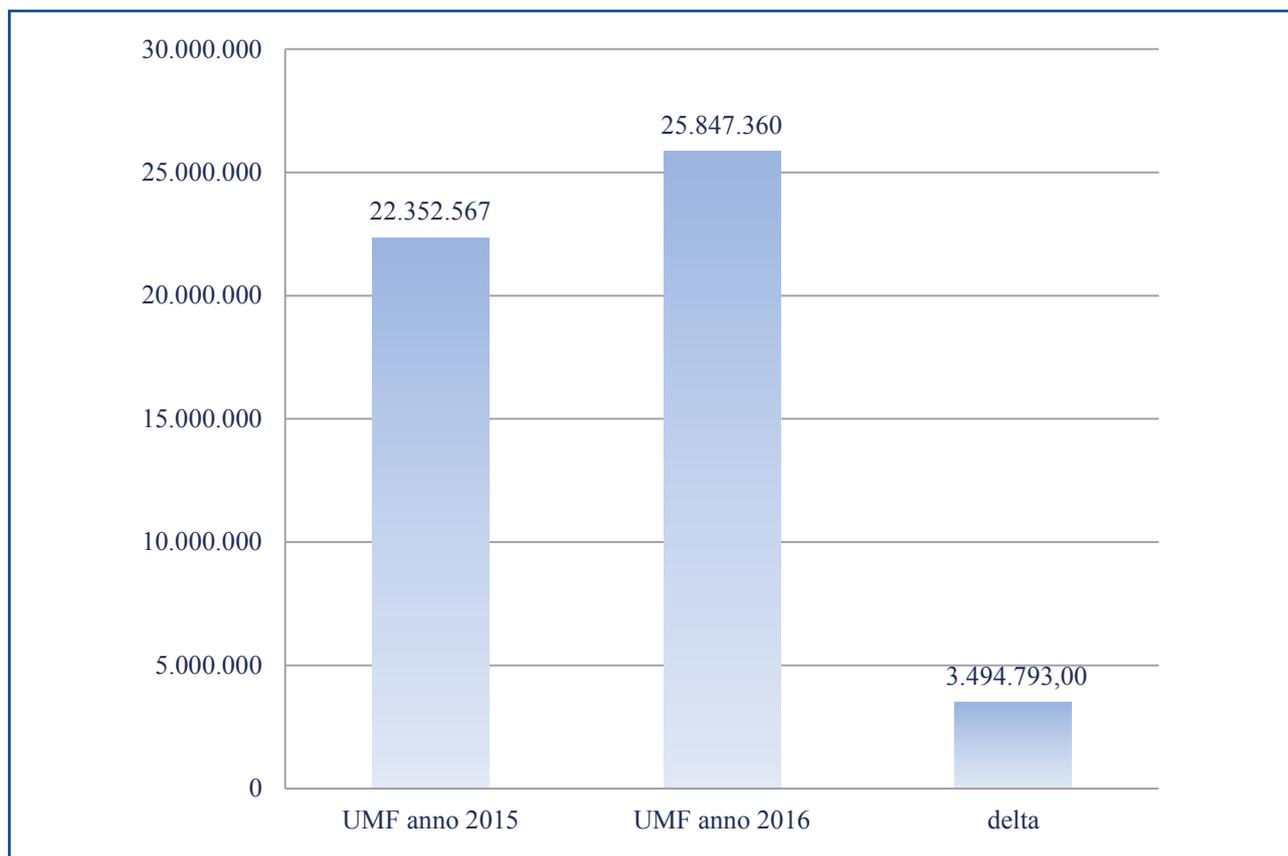
Fonte: elaborazione su dati Farindustria e GU ©OSSFOR



## Quantità

Per quanto riguarda le quantità, in figura 6, si riporta l'aumento in termini di UMF vendute negli anni 2015, 2016 ed il relativo differenziale.

**Figura 6**  
**UMF**



Fonte: elaborazione su dati Farmindustria e GU ©OSSFOR

Si passa da 22,3 mln. di UMF a 25,8 mln., con un aumento di circa 3,5 mln., pari al 15,7%. L'incremento è quindi inferiore di 6 punti percentuali rispetto a quello registrato in termini di spesa. La tabella 3 disaggrega le variazioni di quantità vendute per anno di entrata sul mercato delle molecole.

**Tabella 3**  
**UMF per anno di prima commercializzazione**

	UMF 2015	UMF 2016	Aumento percentuale UMF
Farmaci lanciati dal 1998 al 2004	3.018.036	2.833.654	-6,1%
Farmaci lanciati dal 2005 al 2008	13.792.609	14.578.082	5,7%
Farmaci lanciati dal 2009 al 2012	1.447.484	1.427.868	-1,4%
Farmaci lanciati dal 2013 al 2016	4.080.847	6.990.702	71,3%

Fonte: elaborazione su dati Farmindustria e GU ©OSSFOR

Dalla lettura di tale tabella, si evince, in particolare, come l'incremento in quantità sia anche esso largamente relativo ai farmaci lanciati dal 2013 al 2016 (appartenenti soprattutto alla categoria ATC L), le cui UMF aumentano del 71,3%. Per i farmaci lanciati nei periodi precedenti, invece, si rilevano variazioni minime o addirittura negative.

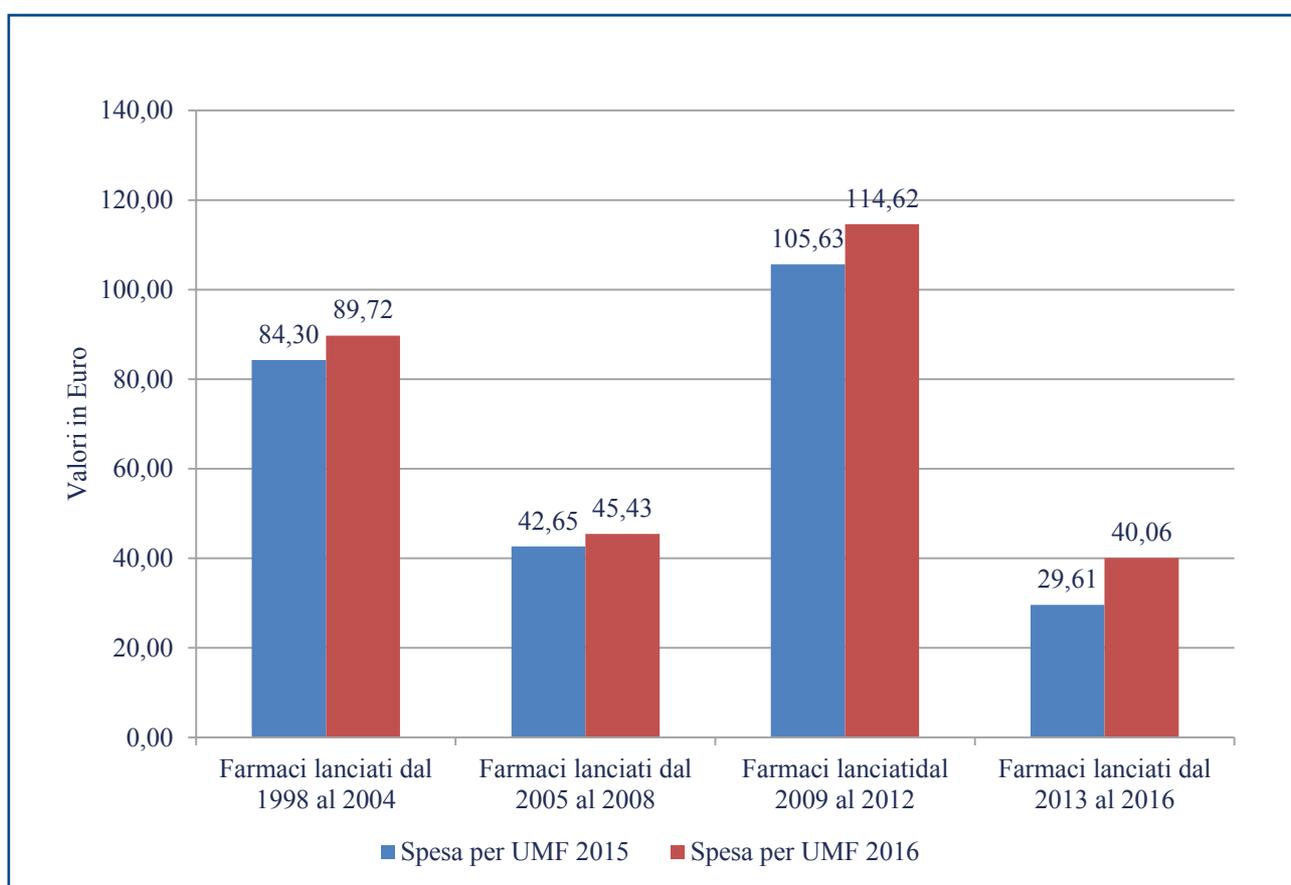
## Costo per UMF

Dalle informazioni relative alla spesa e alle quantità vendute, si può ricavare l'evoluzione del costo per UMF negli anni considerati.

Dalla figura 7 si evince che incrementa la spesa per UMF, raggruppando i farmaci orfani per sotto-periodi di entrata in commercio.

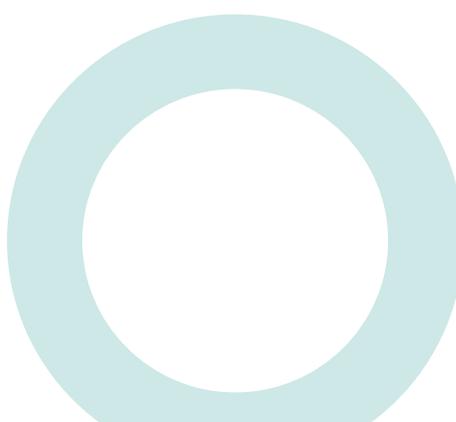
L'incremento maggiore è però chiaramente quello relativo ai farmaci entrati sul mercato più di recente.

**Figura 7**  
**Costo per UMF, confronto cronologico**

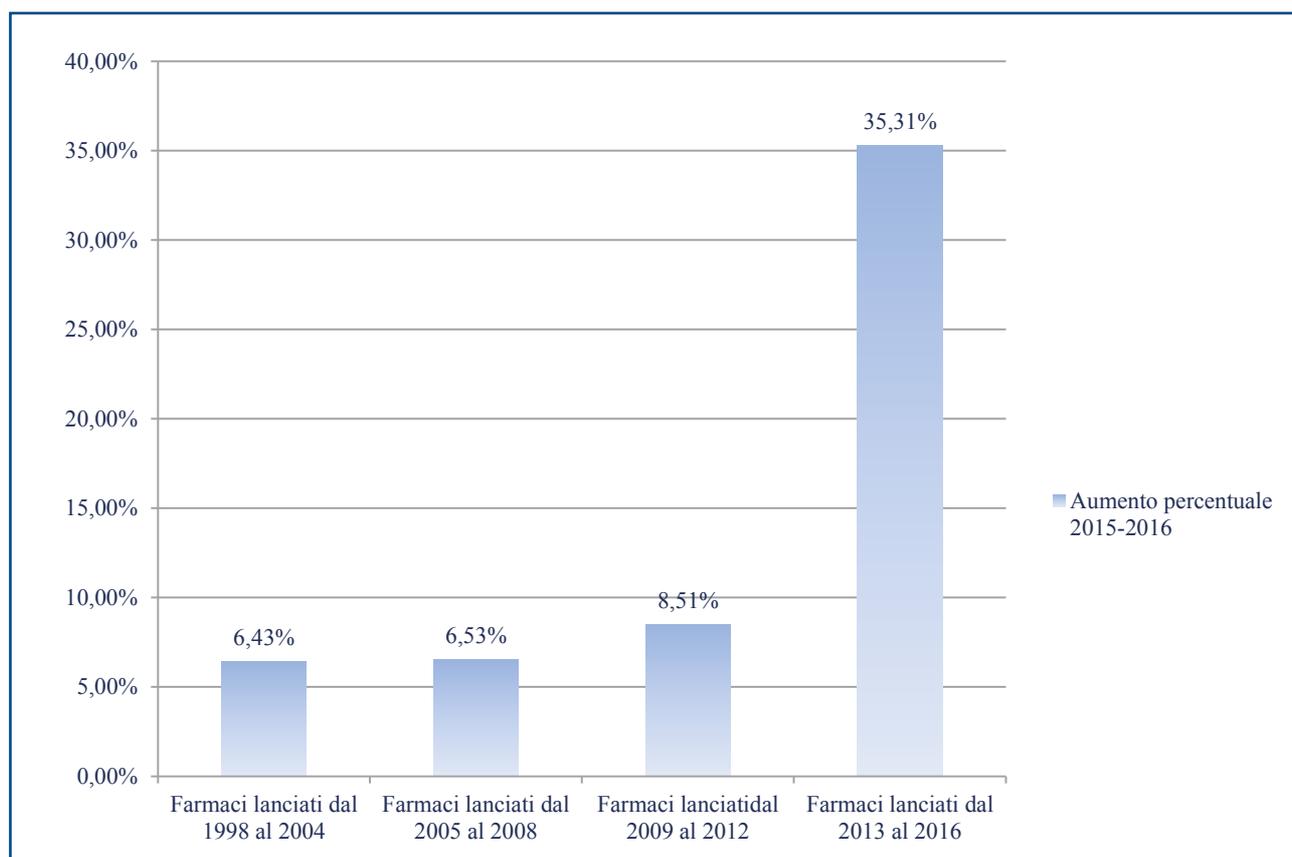


Fonte: elaborazione su dati Farindustria e GU ©OSSFOR

In figura 8 il dato si apprezza più chiaramente: mentre risulta significativo l'aumento percentuale del costo per UMF per i farmaci lanciati dal 2013 al 2016, che si attesta al 35,3%, per i farmaci più vecchi, pur significativo, rimane nel range 6-9%.



**Figura 8**  
**Aumento del costo per UMF, confronto cronologico**



Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

### 1.3 Canali di distribuzione

Appare di interesse anche analizzare alcune dimensioni in funzione del canale distributivo: la tabella 4 riporta la composizione della distribuzione in termini di spesa.

Oltre il 99% dei farmaci è erogato nel canale ospedaliero, con una prevalenza della quota di farmaci erogati in distribuzione diretta e una crescita del canale *outpatient*. Il contributo del canale *retail* è sostanzialmente trascurabile.

**Tabella 4**  
**Composizione della spesa per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA			Retail	
		Ospedaliere inpatient	Ospedaliere outpatient	Ospedaliere distribuzione diretta		Ospedaliere totale
Anno 2015	0,47%	23,21%	18,32%	57,81%	99,34%	0,19%
Anno 2016	0,54%	22,86%	19,22%	57,22%	99,30%	0,16%
Differenza %	0,07%	-0,35%	0,90%	-0,60%	-0,04%	-0,03%

Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

Non dimenticando che la spesa è pressoché tutta nel canale ospedaliero, possiamo osservare che quella del canale retail rimane sostanzialmente stabile, mentre è significativo l'aumento di quella ospedaliera (oltre il 20%), come anche è particolarmente accentuata la crescita della Distribuzione per conto (DPC), che supera il 40% (pur rimanendo in assoluto marginale (Tabella 5).

**Tabella 5**  
**Spesa (€) per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA				Retail	TOTALE
		Ospedaliere inpatient	Ospedaliere outpatient	Ospedaliere distribuzione diretta	Ospedaliere totale		
Anno 2015	5.224.679	259.293.806	204.617.912	645.815.282	1.109.727.000	2.098.826	1.117.050.505
Anno 2016	7.358.903	311.212.367	261.638.713	778.764.322	1.351.615.403	2.124.736	1.361.099.042
Variazione %	40,85%	20,02%	27,87%	20,59%	21,80%	1,23%	21,85%

Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

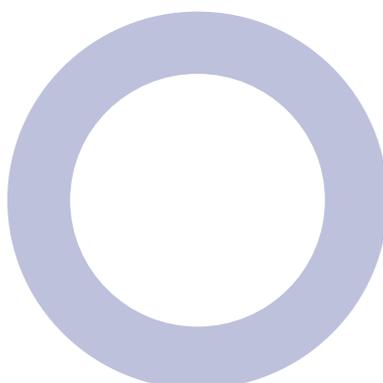
La tabella 6 riporta la composizione per canale di distribuzione del farmaco in termini di quantità (UMF) vendute. Si conferma che il canale *retail* rimane trascurabile, e risulta ancor più prevalente la distribuzione diretta.

**Tabella 6**  
**Composizione delle UMF per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA				Retail
		Ospedaliere inpatient	Ospedaliere outpatient	Ospedaliere distribuzione diretta	Ospedaliere totale	
Anno 2015	0,25%	11,36%	6,99%	75,75%	94,10%	5,65%
Anno 2016	0,67%	10,84%	7,88%	75,62%	94,35%	4,99%
Variazione %	-0,92%	-0,52%	0,89%	-0,13%	0,25%	-0,66%

Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

Le variazioni delle UMF per canale di distribuzione, riportate nella tabella 8, evidenziano che il canale DPC (per quanto in assoluto marginale) è quello con la variazione più significativa.



**Tabella 8**  
**UMF per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA				Retail
		Ospedaliere inpatient	Ospedaliere outpatient	Ospedaliere distribuzione diretta	Ospedaliere totale	
Anno 2015	0,25%	11,36%	6,99%	75,75%	94,10%	5,65%
Anno 2016	0,67%	10,84%	7,88%	75,62%	94,35%	4,99%
Variazione %	-0,92%	-0,52%	0,89%	-0,13%	0,25%	-0,66%

Fonte: elaborazione su dati Farmindustria ©OSSFOR

### Sintesi

Per effetto degli incrementi di spesa e di quantità vendute, peraltro legati all'accesso al mercato di nuovi farmaci e al loro naturale uptake, è interessante notare come il peso della spesa per farmaci orfani sulla spesa farmaceutica pubblica e privata totale, pur rimanendo limitato, sia cresciuto in modo significativo nel biennio considerato: in termini percentuali passa dal 3,9% al 4,6%.

**Tabella 9**  
**Incidenza della spesa per farmaci orfani**

spesa totale farmaci 2015	spesa totale farmaci 2016	spesa totale farmaci orfani 2015	spesa totale farmaci orfani 2016	peso percentuale farmaci orfani su totale farmaceutica 2015	peso percentuale farmaci orfani su totale farmaceutica 2016
28.900.000.000	29.400.000.000	1.117.050.505	1.361.099.042	3,9%	4,6%

Fonte: elaborazione su dati Farmindustria e OSMED ©OSSFOR

Per interpretare i fenomeni descritti, di seguito si propone un "cruscotto" qualitativo, con tre indicatori riassuntivi, che mettono in relazione le variazioni di spesa e quelle delle quantità vendute.

Per la lettura del "cruscotto" si tenga conto che (con riferimento al biennio 2015-2016):

- "=": significa che non c'è stata né crescita né decrescita di quel valore
- "+"= significa che si è verificata una crescita
- "++"= significa che la crescita di quel valore (UMF o spesa) è stata maggiore della crescita dell'altro (spesa o UMF)

**Tabella 10**  
**Cruscotto relazione tra spesa e quantità**

Categoria ATC	UMF	SPESA
TOTALE	+	++
A - apparato gastrointestinale e metabolismo	++	+
B - sangue e sistema emopoietico	+	++
C - apparato cardiovascolare	=	++
D - apparato tegumentario e pelle	NA	NA
G - apparato genitourinario e ormone sessuale	+	++
H - Sistema endocrino, esclusi ormoni sessuali e insulina	++	+
J - Anti infettivi per uso sistemico	++	+
L - antineoplastici e immunomodulatori	+	++
N - sistema nervoso	+	++
R - apparato respiratorio	=	=
V - Vari	=	=

### FOCUS PER ATC

Di seguito si riportano dati di maggiore dettaglio per alcune ATC scelte per la loro rilevanza.

#### ATC A (apparato gastrointestinale e metabolismo)

I farmaci della ATC A sono distribuiti in modo praticamente esclusivo in regime ospedaliero: per il 40% ca. in distribuzione diretta e il resto equamente distribuito fra *inpatient* ed *outpatient*.

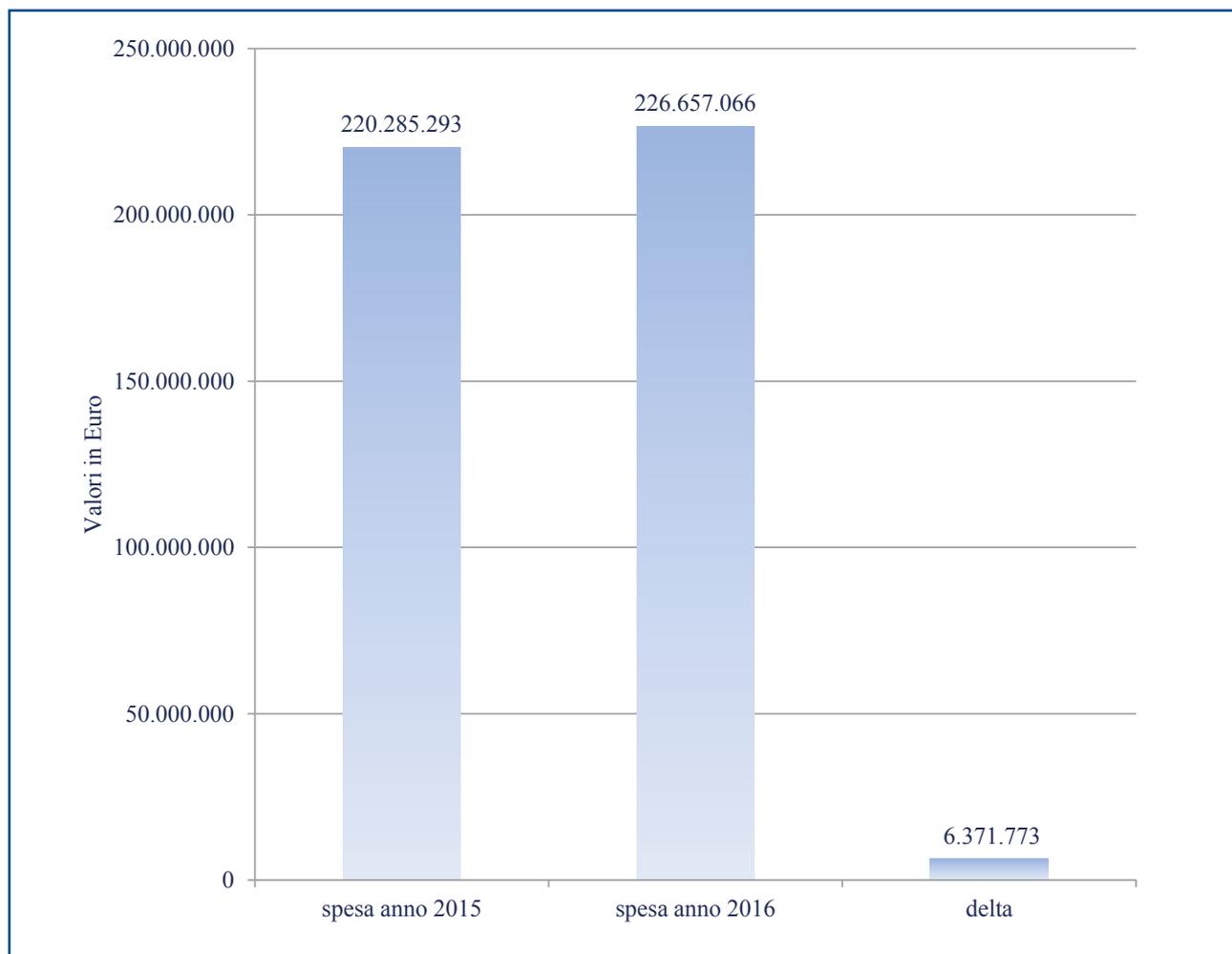
**Tabella 10**  
**Composizione della spesa per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA				Retail
		Ospedaliera inpatient	Ospedaliera outpatient	Ospedaliera distribuzione diretta	Ospedaliera totale	
Anno 2015	0,01%	30,74%	27,80%	41,44%	99,98%	0,00%
Anno 2016	0,01%	28,76%	30,21%	41,02%	99,99%	0,00%
Variatione %	0,00%	-1,98%	2,41%	-0,42%	0,00%	0,00%

Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

Nella categoria si evidenzia un incremento della spesa, tra il 2015 e il 2016, di circa € 6,3 mln.

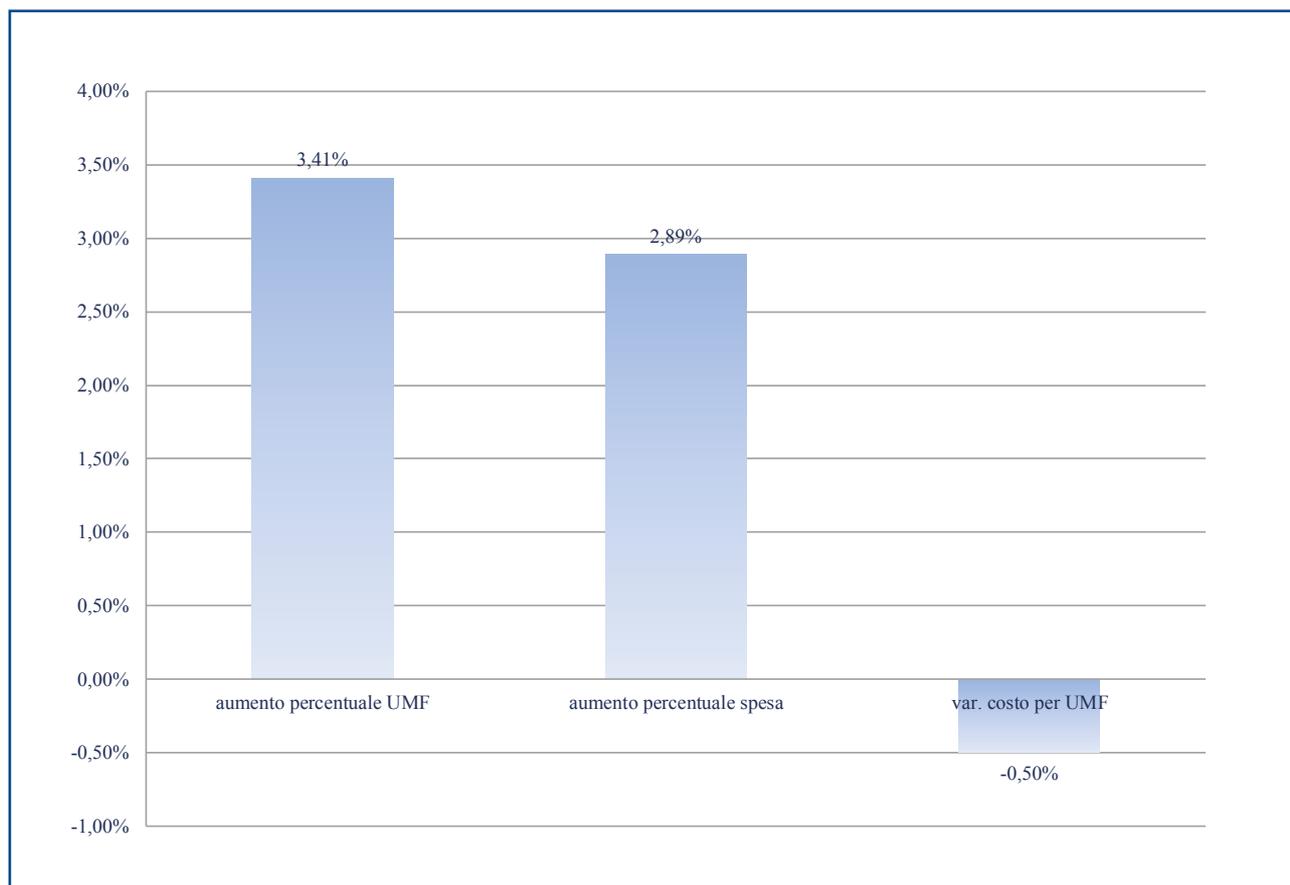
**Figura 9**  
**Confronto spesa anni 2015 – 2016**



Fonte: elaborazione su dati *Farmindustria* ©OSSFOR

La spesa, quindi, aumenta del 2,9%, mentre le UMF del 3,4%, così che il costo per UMF si riduce dello 0,5%.

**Figura 10**  
**Confronto crescita UMF vs spesa**



Fonte: elaborazione su dati Farmindustria ©OSSFOR

### ATC C (apparato cardiovascolare)

I farmaci della ATC C sono distribuiti in modo praticamente esclusivo in regime ospedaliero a distribuzione diretta: tale canale assorbe ca. il 90% del valore della spesa.

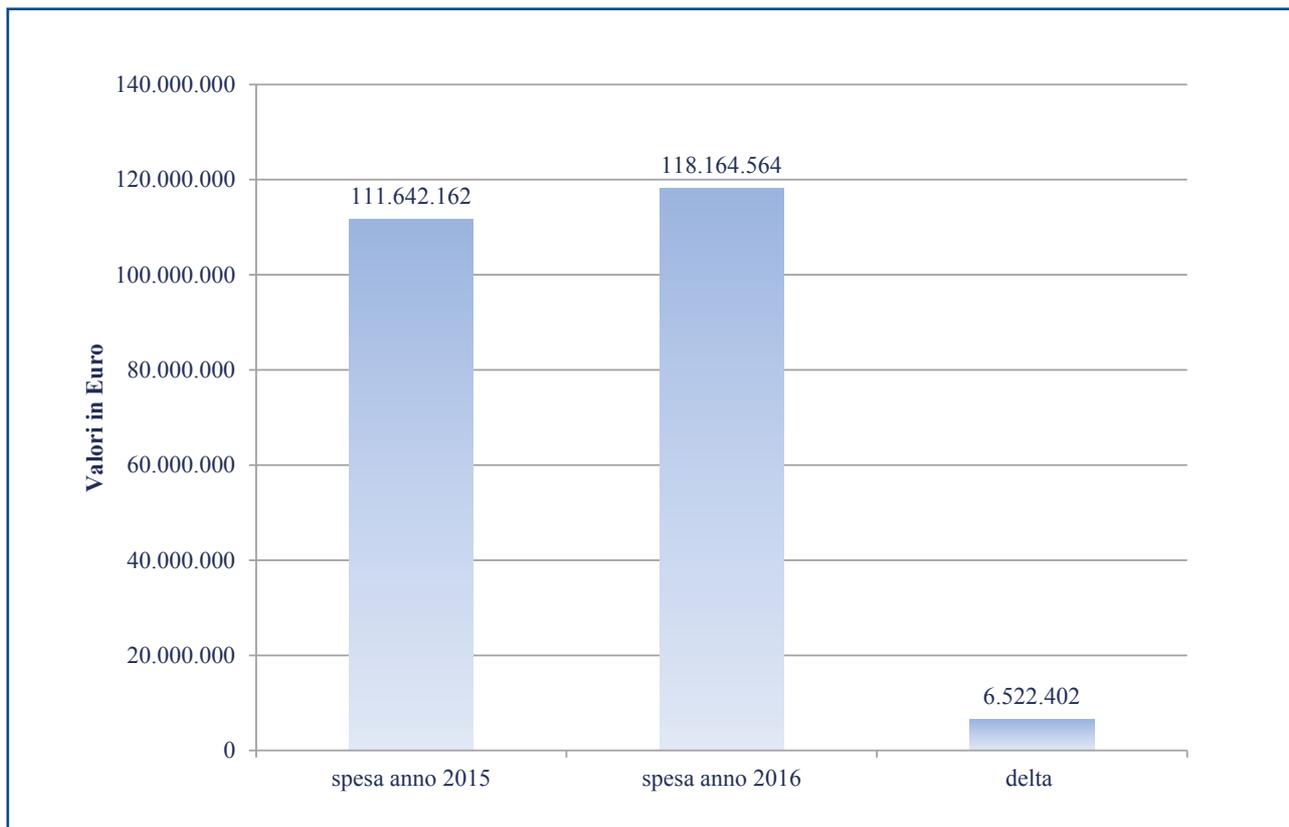
**Tabella 11**  
**Composizione della spesa per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA			Retail	
		Ospedaliere inpatient	Ospedaliere outpatient	Ospedaliere distribuzione diretta		
Anno 2015	0,57%	9,30%	0,07%	90,03%	99,39%	0,04%
Anno 2016	1,29%	9,42%	0,02%	89,26%	98,70%	0,01%
Variazione %	0,72%	0,12%	-0,04%	-0,77%	-0,69%	-0,03%

Fonte: elaborazione su dati Farmindustria ©OSSFOR

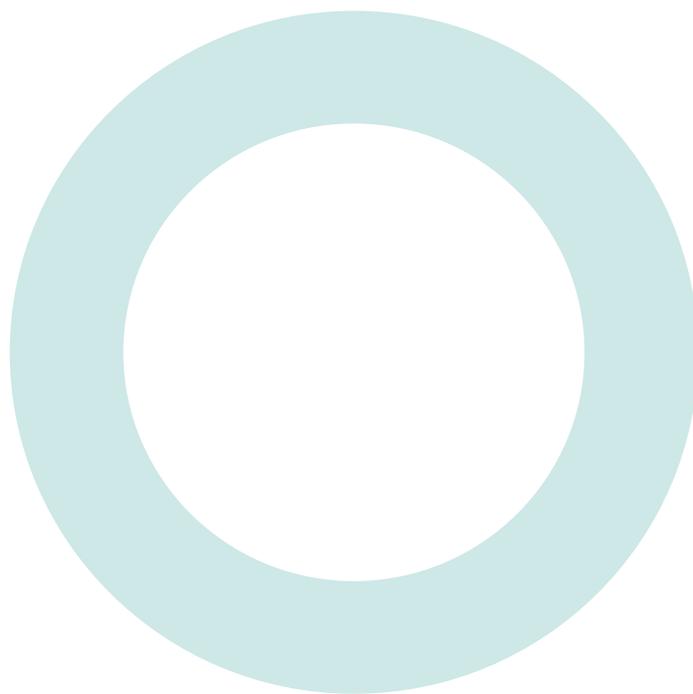
Nella categoria si evidenzia un incremento della spesa, tra il 2015 e il 2016, di circa € 6,5 mln.

**Figura 11**  
**Confronto spesa anni 2015 – 2016**

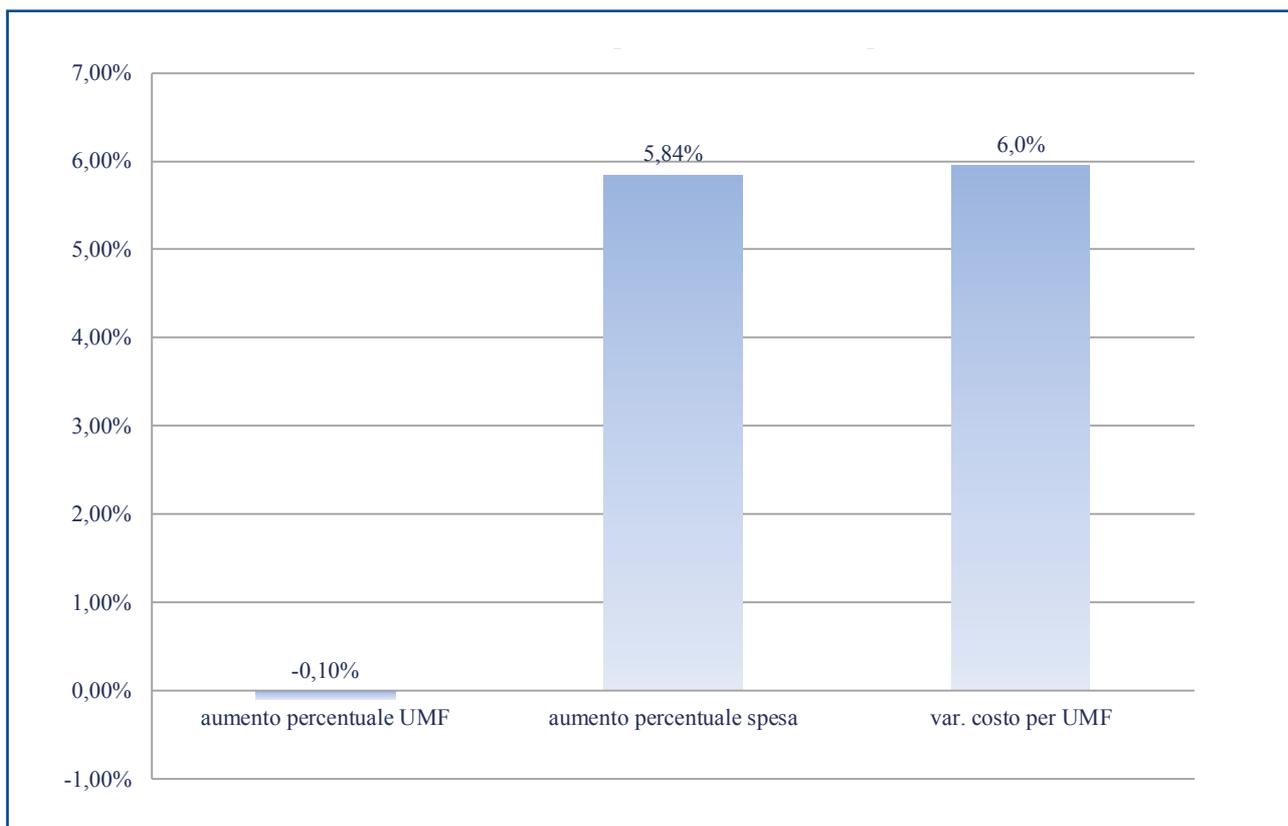


Fonte: elaborazione su dati Farmindustria ©OSSFOR

La spesa quindi aumenta del 5,8%, mentre le UMF calano in modo marginale: ne segue che il costo per UMF aumenta del 6,0%.



**Figura 12**  
**Confronto crescita UMF vs spesa**



Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

### ATC C (apparato cardiovascolare)

I farmaci della ATC C sono anche essi distribuiti in modo praticamente esclusivo in regime ospedaliero: per il 50% ca. in distribuzione diretta e il resto equamente distribuito fra inpatient (con una leggera prevalenza) ed outpatient.

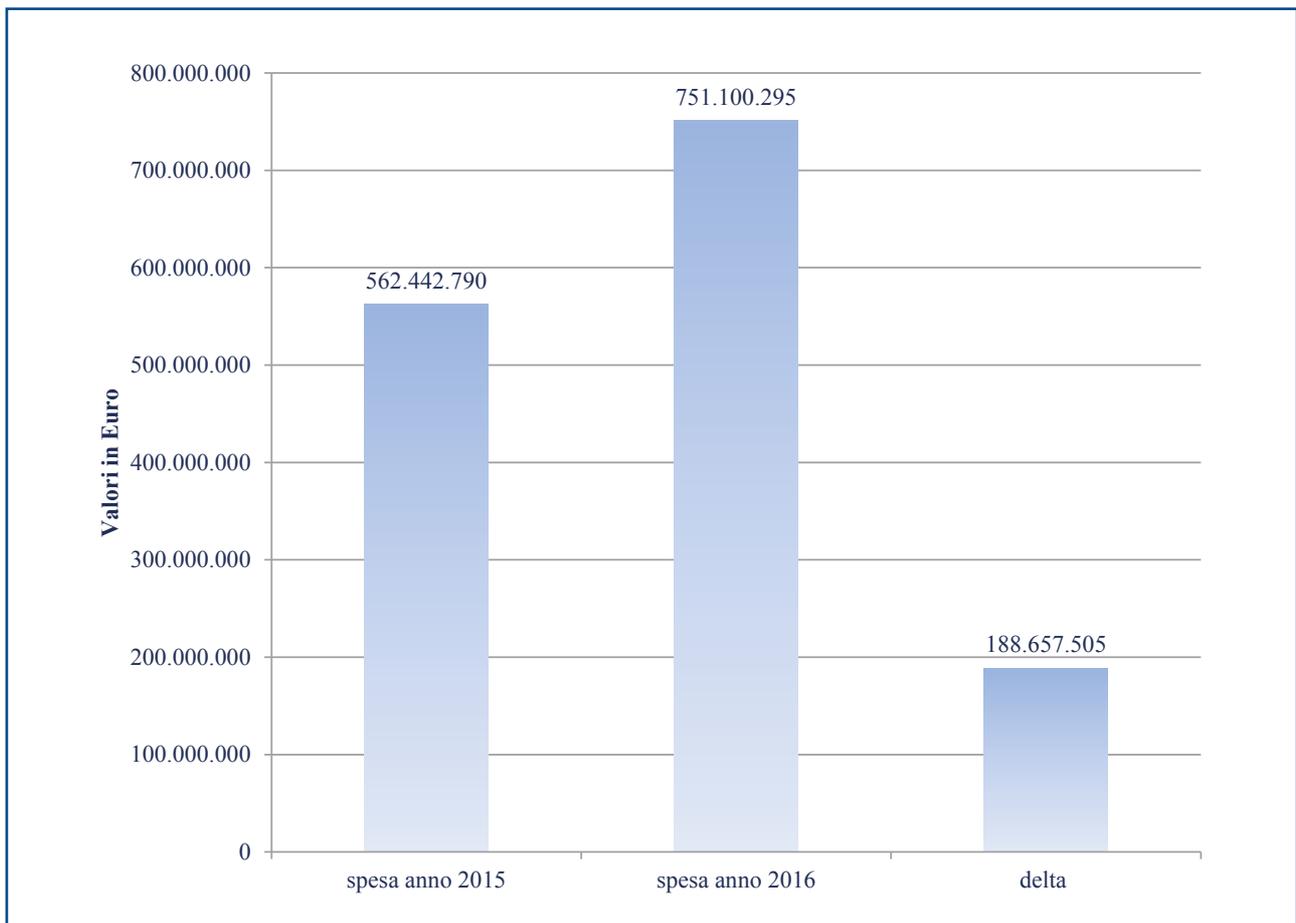
**Tabella 12**  
**Composizione della spesa per canale di distribuzione**

	DPC	OSPEDALIERA			Retail	
		Ospedaliere inpatient	Ospedaliere outpatient	Ospedaliere distribuzione diretta		
Anno 2015	0,00%	28,29%	23,86%	47,84%	99,99%	0,00%
Anno 2016	0,01%	27,41%	24,19%	48,38%	99,98%	0,01%
Variazione %	0,01%	-0,88%	0,33%	0,54%	-0,02%	0,01%

Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

Nella categoria si evidenzia un incremento della spesa, tra il 2015 e il 2016, di circa € 188,7 mln.

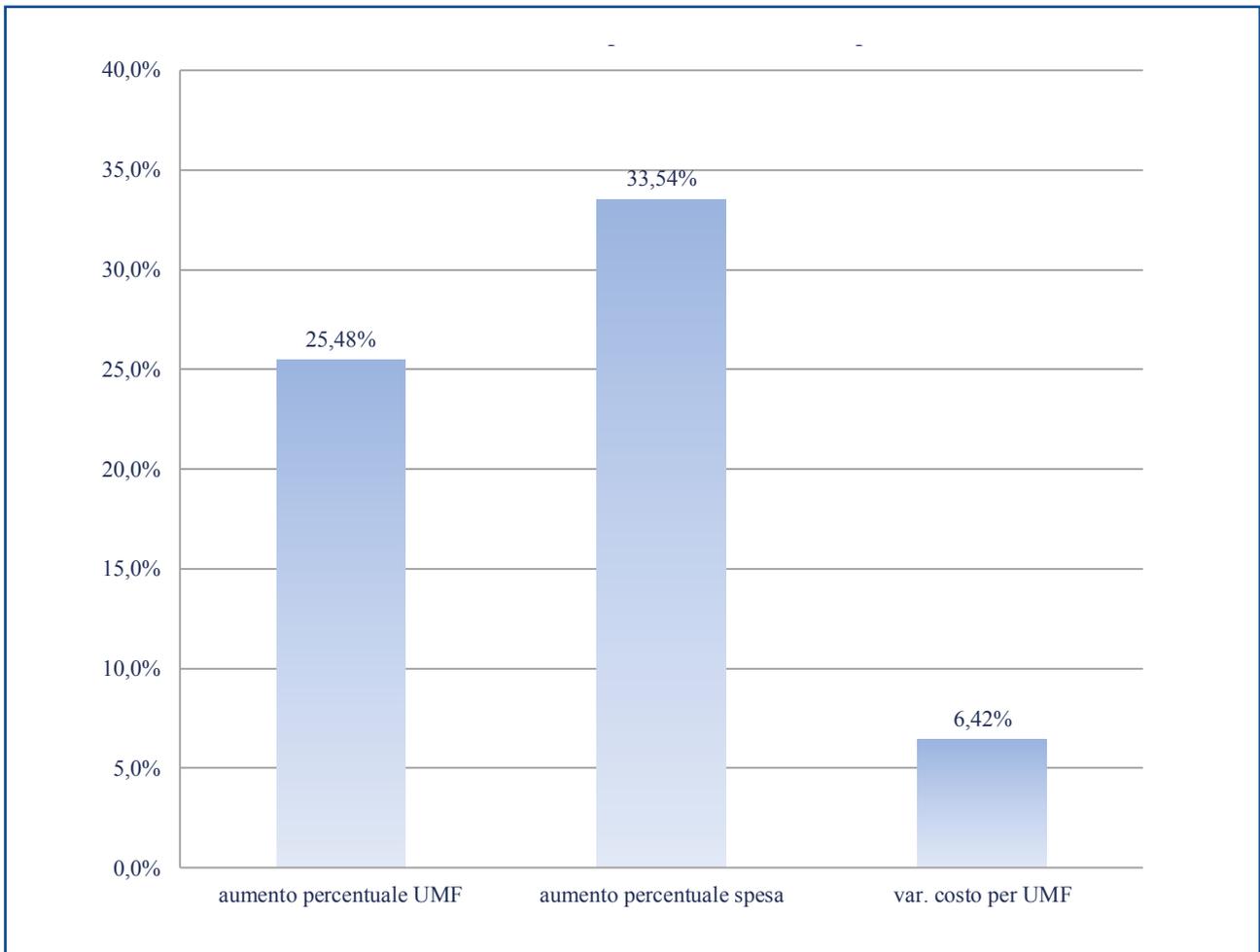
**Figura 13**  
**Confronto spesa anni 2015 – 2016**



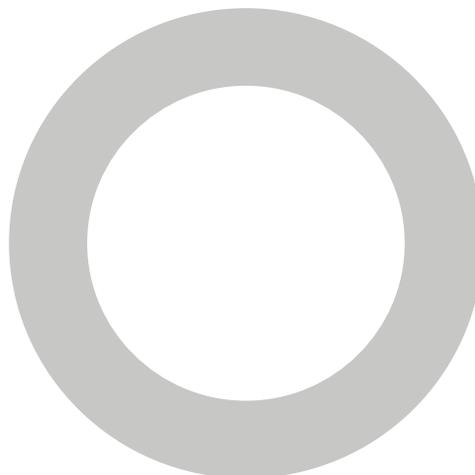
Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR

La spesa quindi aumenta del 33,5%, mentre le UMF del 25,5%, con l'esito di un aumento del costo per UMF del 6,4%.

**Figura 14**  
**Confronto crescita UMF vs spesa**



Fonte: elaborazione su dati Farindustria ©OSSFOR



# CAPITOLO 4A

## LA GOVERNANCE

# Analisi dei costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara

Spandonaro F.<sup>1</sup>, d'Angela D.<sup>2</sup>, Carrieri C.<sup>2</sup>, Polistena B.<sup>2</sup>,

### Premessa

Nel presente capitolo si affronta il tema dell'assorbimento di risorse sanitarie per l'assistenza dei pazienti affetti da malattia rara.

L'analisi è frutto di elaborazioni originali condotte sui *databases* amministrativi delle Regioni Lombardia<sup>3</sup> e Puglia<sup>4</sup>. Si ribadisce che, come dettagliato nel Capitolo 2a, la Regione Puglia con l'introduzione del SIMaRRP, ed in particolare con l'implementazione appena avviata del 2° modulo, avrà la possibilità a regime di valutare in tempo reale non solo le risorse assorbite ma anche l'appropriatezza del loro utilizzo.

Propedeuticamente va osservato che l'analisi dei dati amministrativi dei Servizi Sanitari Regionali (SSR) rende possibile analizzare esclusivamente l'impatto economico sul servizio sanitario dei malati rari residenti in queste Regioni, e non, quindi, le risorse (ingenti) messe in gioco direttamente dai pazienti e dalle loro famiglie.

Analogamente, non è possibile rilevare né i cosiddetti costi indiretti (ovvero la perdita di produttività di questi pazienti) né i costi non sanitari pubblici, quali ad esempio le pensioni di invalidità.

L'analisi condotta adotta quindi la prospettiva del Servizio Sanitario, e specificatamente quello delle Regioni Lombardia e Puglia.

Ancora, appare essenziale premettere che le stime economiche prodotte non misurano direttamente i costi effettivi sostenuti: infatti i *database* amministrativi, in alcuni casi contengono la spesa effettivamente sostenuta dalle Regioni, ad esempio per voci quali farmaci e i servizi da strutture accreditate, mentre per altre sono state elaborate stime, ottenute attraverso l'impiego delle tariffe pubbliche (in primis per i ricoveri).

Di seguito, quindi, i termini costo, spesa e risorse sono usati (a volte in modo non perfettamente appropriato secondo i criteri dell'Economia) sempre con riferimento al criterio di valutazione sopra descritto.

Infine, proprio per le peculiarità Regionali (*in primis* i nomenclatori tariffari), per il fatto che le indagini sono state condotte in 2 anni differenti e che gli universi di riferimento considerati sono di numerosità uno il doppio dell'altro (10 mln. circa Regione Lombardia vs. 4 mln. circa Regione Puglia), i dati specifici delle Regioni analizzate non appaiono perfettamente confrontabili.

Sintetizzando, l'analisi che è stato possibile condurre sui *database* amministrativi regionali, fornisce una prima stima dell'impatto economico sui Servizi Sanitari Regionali di un malato raro.

Con i *caveat* sopra esplicitati, la spesa media per malato raro (comprendente quella per i farmaci erogati dalle farmacie convenzionate e quelli del File F quella per esami diagnostici, di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e *day hospital* - DH) risulta ammontare a € 5.003,1 annui in Lombardia e a € 4.216,9 in Puglia. Prendendo in considerazione l'intera popolazione "prevalente", ossia in possesso di esenzione per malattia rara, si stima una spesa complessiva per il SSR lombardo pari a € 222,9 mln. (1,2% della spesa sanitaria pubblica totale della Regione Lombardia al netto della mobilità interregionale) e a € 91,5 mln. per il SSR pugliese (1,3% della spesa sanitaria pubblica totale della Regione Puglia al netto della mobilità interregionale). È opportuno far presente che, in entrambe le realtà regionali, non è stata inclusa nel calcolo della spesa quella relativa all'assistenza residenziale e domiciliare integrata, in quanto i *database* non permettono ancora un collegamento con le attività sociosanitarie (RSA) e quelle relative all'assistenza domiciliare integrata (ADI). È tuttavia possibile ipotizzare che la sottostima della spesa, derivante dalle voci non rilevate, nell'ottica del SSR sia presumibilmente di dimensioni contenute, in quanto larga parte dei costi per l'assistenza territoriale sono sostenuti direttamente dalle famiglie<sup>28</sup>.

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

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità

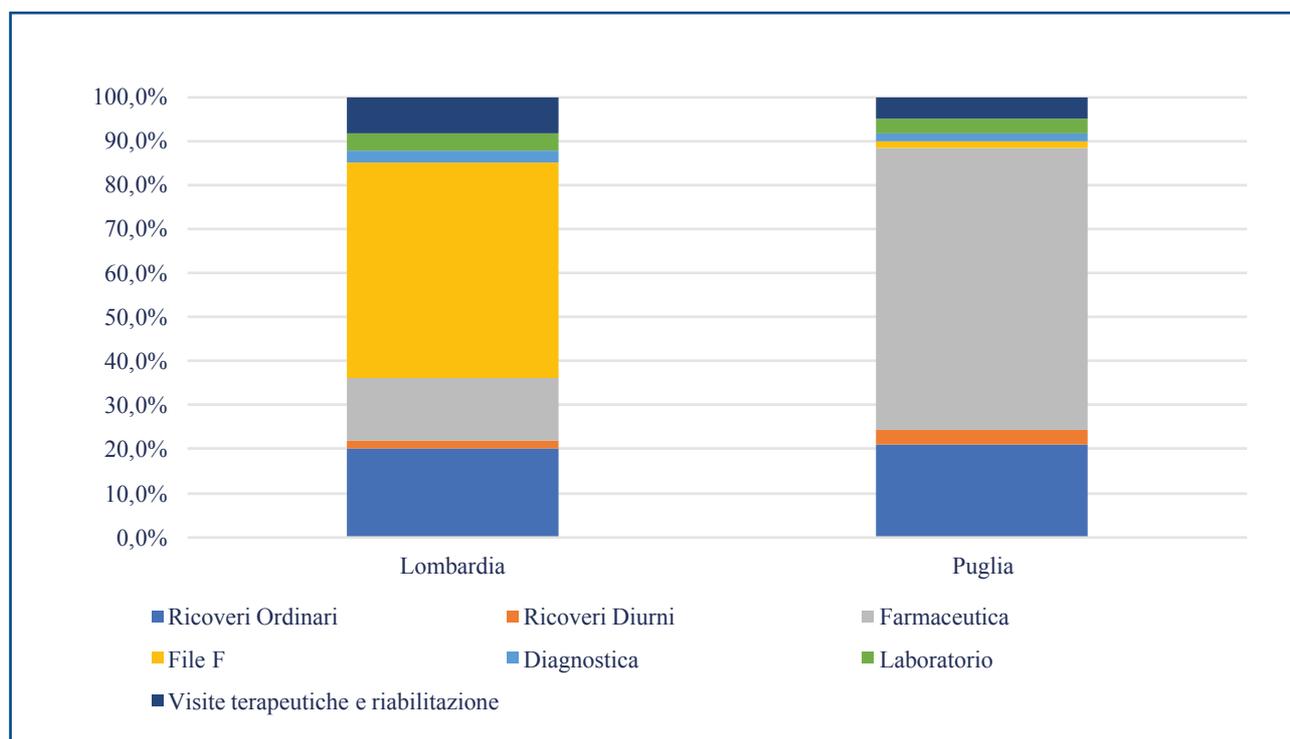
<sup>3</sup> Laboratorio Malattie Rare 2015

<sup>4</sup> Si ringrazia l'AReSS Puglia nelle figure del Commissario Straordinario dr. G. Gorgoni, del dr. E. Attolini, ed il Coordinamento Regionale Malattie Rare Puglia, l'A. Re.SS Puglia nella figure della coordinatrice dr.ssa G. Annicchiarico.

<sup>28</sup> 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.

Non si è potuta altresì includere, per indisponibilità del dato, la spesa che i SSR hanno sostenuto, negli anni considerati, per protesi e ausili.

**Figura 1**  
**Composizione della spesa media annua per MR**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

In entrambe le Regioni la quota maggiore di spesa è quella per farmaci (63,11% in Lombardia e 65,4% in Puglia). Appare tuttavia evidente come sia presente un sistema di “gestione” dei farmaci differente: se in Lombardia la quota dominante dei farmaci per i malati rari viene erogata in File F (48,9%), in Puglia tale quota appare residuale (1,3%).

Segue, per entrambe le Regioni, la spesa per ricoveri ordinari, pari al 20,2% di quella totale in Lombardia e al 21,0% in Puglia, e quella per le visite che rappresentano rispettivamente l’8,5% e il 5,0% della totale in Lombardia e Puglia.

Si noti che in Puglia la quota di spesa destinata alle prestazioni specialistiche è inferiore rispetto a quella lombarda, mentre quella destinata ai ricoveri diurni è superiore (3,4%, contro l’1,7% rilevato in Lombardia). La spesa per gli esami di laboratorio assorbe rispettivamente il 3,8% e il 3,1% della spesa media totale in Lombardia e in Puglia e, infine, quella per gli esami diagnostici il 2,8% di quella lombarda contro il 2,0% di quella pugliese.

Sebbene l’impatto economico complessivo dei malati rari sul *budget* regionale sia limitato, la spesa media eccede la quota capitaria media di finanziamento: il dato medio di spesa sostenuto per la popolazione lombarda di € 1.902,07, nel 2012, e quello per la popolazione pugliese di € 1.769,8, nel 2016. Evidentemente il dato esprime una media fra cittadini consumatori e non.

## Analisi per ASL

La variabilità territoriale della spesa media per soggetto esente per MR è notevole. In entrambe le Regioni la differenza tra la ASL con spesa più elevata e quella con spesa minore è di ben 2,2 volte.

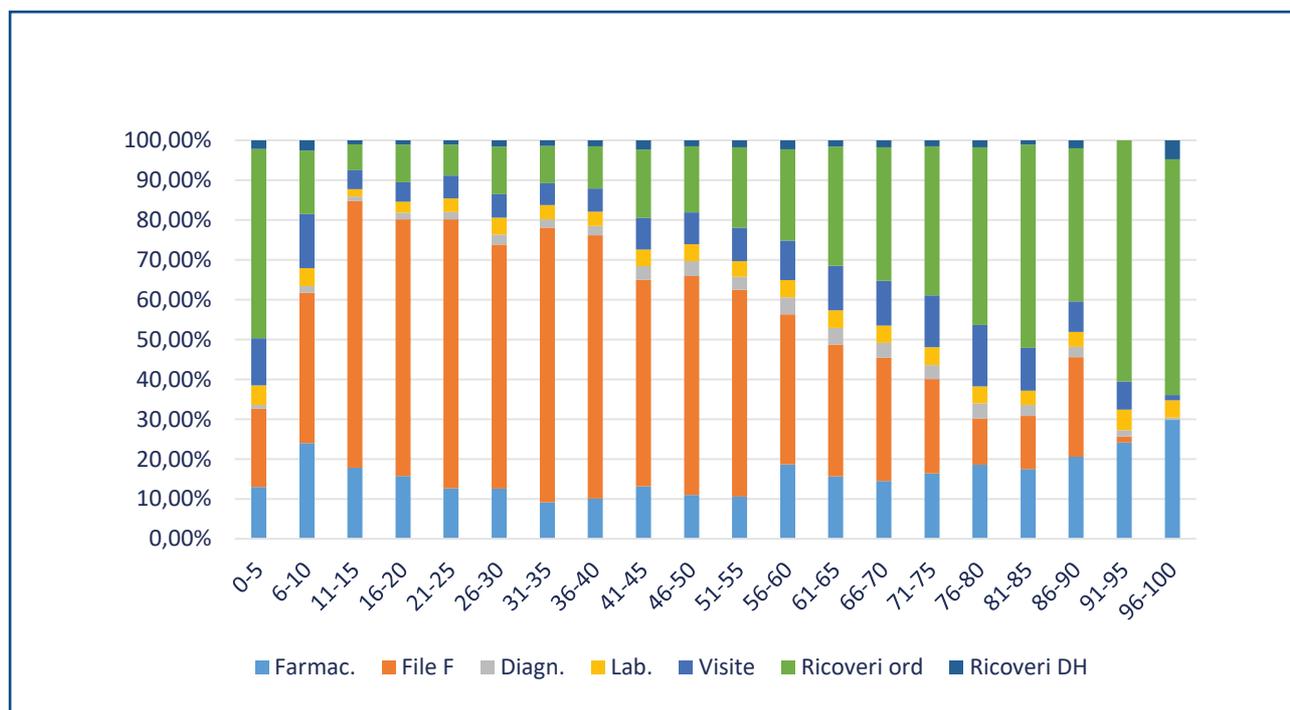
Quindi non solo sul versante epidemiologico, ma anche su quello economico si riscontra come l'impatto sulle singole ASL sia fortemente diversificato; in altri termini, sebbene il *budget* per le MR sia in media complessivamente limitato (come sopra argomentato), le potenziali differenze a livello di singola ASL o di Distretto possono compromettere l'equilibrio di bilancio, giustificando l'opportunità di valutare attentamente se non sia necessario prevedere finanziamenti aggiuntivi *ad hoc*, onde evitare che si rischi alternativamente un risultato di bilancio negativo o una insufficiente assistenza ai malati.

## Analisi per età

L'analisi della spesa media per classe di età ha palesato, in entrambe le Regioni, come il dato procapite sia inferiore alla media, nelle classi di età 6-10 e 16-20: classi nella quali, con molta probabilità, i pazienti che hanno ricevuto esenzione in età neonatale hanno raggiunto la "stabilizzazione" delle cure; la spesa media è invece superiore alla media nella classe di età preadolescenziale (11-14 anni), nella quale, come abbiamo avuto modo di sottolineare anche nel capitolo epidemiologico, si osserva altresì un picco in termini di prevalenza: il dato presumibilmente è da correlare alla necessità di effettuare indagini necessarie per la definizione della diagnosi. Questo pare verosimile soprattutto nelle patologie ad insorgenza tardiva.

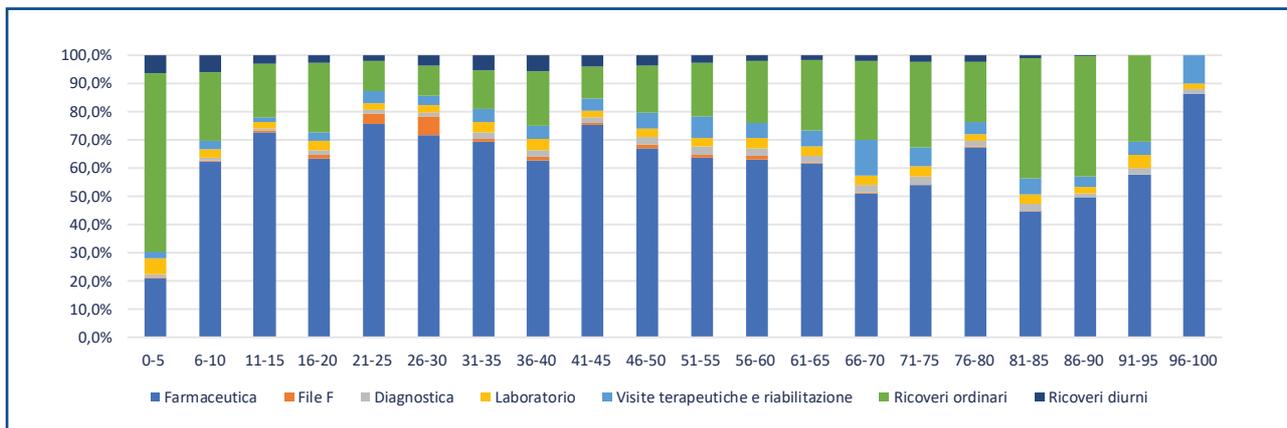
Analizzando l'andamento della spesa media annua pro-capite per età è possibile osservare come questa risulti più alta al momento del riconoscimento dell'esenzione, si riduca in età adulta per poi incrementarsi nuovamente in età anziana quando alla patologia rara si possono, evidentemente, affiancare altre problematiche di salute. Tale andamento è condizionato dal fatto che, come mostrato nel capitolo epidemiologico, esistano più picchi di prevalenza in funzione di età tipiche per insorgenza delle MR, alle quali è ragionevolmente associata anche una spesa di diagnostica che, su quelle classi, incrementa la spesa media per caso.

**Figura 2**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari in Lombardia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 2a**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari in Puglia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

### L'analisi di genere

Notevoli differenze in termini di spesa emergono anche nell'analisi per genere: la spesa media di un malato raro di sesso maschile è pari a circa il doppio di quella di un malato raro di sesso femminile in entrambe le Regioni.

**Tabella 1**

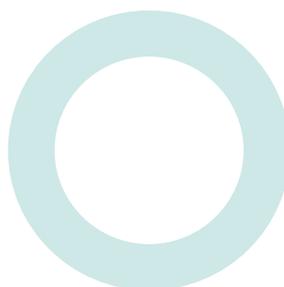
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari in Lombardia e Puglia per genere**

	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH
Lombardia							
Femmine	18,09%	30,88%	4,42%	5,54%	11,53%	26,90%	2,64%
Maschi	11,69%	60,66%	1,68%	2,72%	6,44%	15,77%	1,03%
Puglia							
Femmine	49,13%	1,35%	3,31%	4,81%	7,29%	29,05%	5,06%
Maschi	72,67%	1,33%	1,30%	2,16%	3,73%	16,35%	2,47%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

Sebbene il fenomeno necessiti di un maggiore approfondimento, nello specifico delle MR potrebbe essere spiegato dalla maggiore disponibilità di trattamenti per malattie ad espressione fenotipica più severa nei maschi. Elementi che portano a tale considerazione sono legati al fatto che gran parte della differenza si concentra nella spesa farmaceutica, che assorbe oltre il 70% della spesa totale media annua di un malato raro maschio in entrambe le Regioni.

Una analisi più approfondita per categoria diagnostica mostra come la spesa farmaceutica sia condizionata dalla categoria *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*, con una spesa pro-capite per i maschi oltre 5 volte maggiore di quella per le femmine.



**Tabella 2**
**Spesa pro-capite media annua dei malati rari in Lombardia, per genere. Valori in €**

MASCHI								
	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH	Totale
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	1.865,69	0,31	144,23	277,69	3.354,69	725,00	0,00	6.367,62
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	1.606,74	16.715,48	127,86	267,73	387,13	878,45	60,96	20.044,35
Malattie del sistema circolatorio	921,22	326,12	171,06	267,97	937,85	1.743,12	126,47	4.493,81
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	465,64	771,64	76,97	117,43	367,37	1.465,31	83,69	3.348,05
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	696,37	744,09	158,37	221,99	470,44	1.433,58	68,07	3.792,91
Malattie dell'apparato digerente	655,26	489,88	145,77	167,82	276,51	1.077,84	49,93	2.863,01
Malattie dell'apparato genito-urinario	803,80	88,51	411,47	200,10	509,83	1.451,23	126,32	3.591,26
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	563,16	86,14	102,45	149,55	355,85	1.000,05	46,94	2.304,13
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	941,40	4.933,33	112,47	234,38	457,97	812,57	56,46	7.548,58
Malattie infettive e parassitarie	355,63	483,75	131,81	165,33	222,38	954,71	10,04	2.323,65
Malformazioni congenite	503,53	105,24	103,89	129,10	495,15	961,48	62,88	2.361,26
Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti	5.246,00	0,00	679,50	176,25	555,50	1.287,50	0,00	7.944,75
Tumori	214,34	119,05	214,48	132,44	307,80	521,60	110,76	1.620,47
Media	801,86	4.159,50	115,38	186,35	441,48	1.081,40	70,60	6.856,57
FEMMINE								
	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH	Totale
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	1.578,80	14,00	170,00	390,67	3.642,93	5.690,00	51,00	11.537,40
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	634,22	2.362,84	157,29	216,60	398,55	702,91	85,00	4.557,41
Malattie del sistema circolatorio	929,23	498,26	218,00	270,73	606,38	1.432,84	76,29	4.031,74
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	510,75	847,46	115,80	141,69	371,05	1.500,76	109,85	3.597,34
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	494,24	493,12	187,36	218,35	391,47	734,36	84,58	2.603,48
Malattie dell'apparato digerente	618,30	729,03	152,44	156,22	254,37	868,75	122,75	2.901,87
Malattie dell'apparato genito-urinario	461,51	86,46	180,77	150,35	291,91	774,68	584,27	2.529,96
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	510,85	62,28	126,73	178,12	320,32	1.078,26	45,92	2.322,49
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	830,26	2.531,73	129,62	211,75	407,40	719,00	64,36	4.894,12
Malattie infettive e parassitarie	496,59	1.851,17	142,79	149,69	862,38	482,03	0,00	3.984,66
Malformazioni congenite	804,24	105,43	141,12	171,27	463,65	981,55	66,26	2.733,52
Sintomi, segni e stati morbosì mal definiti	1.868,25	0,00	0,00	353,50	475,75	1.663,00	0,00	4.360,50
Tumori	220,87	181,19	273,46	161,06	288,97	877,80	291,14	2.294,48
Media	640,39	1.092,83	156,52	196,07	408,12	952,02	93,37	3.539,33

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

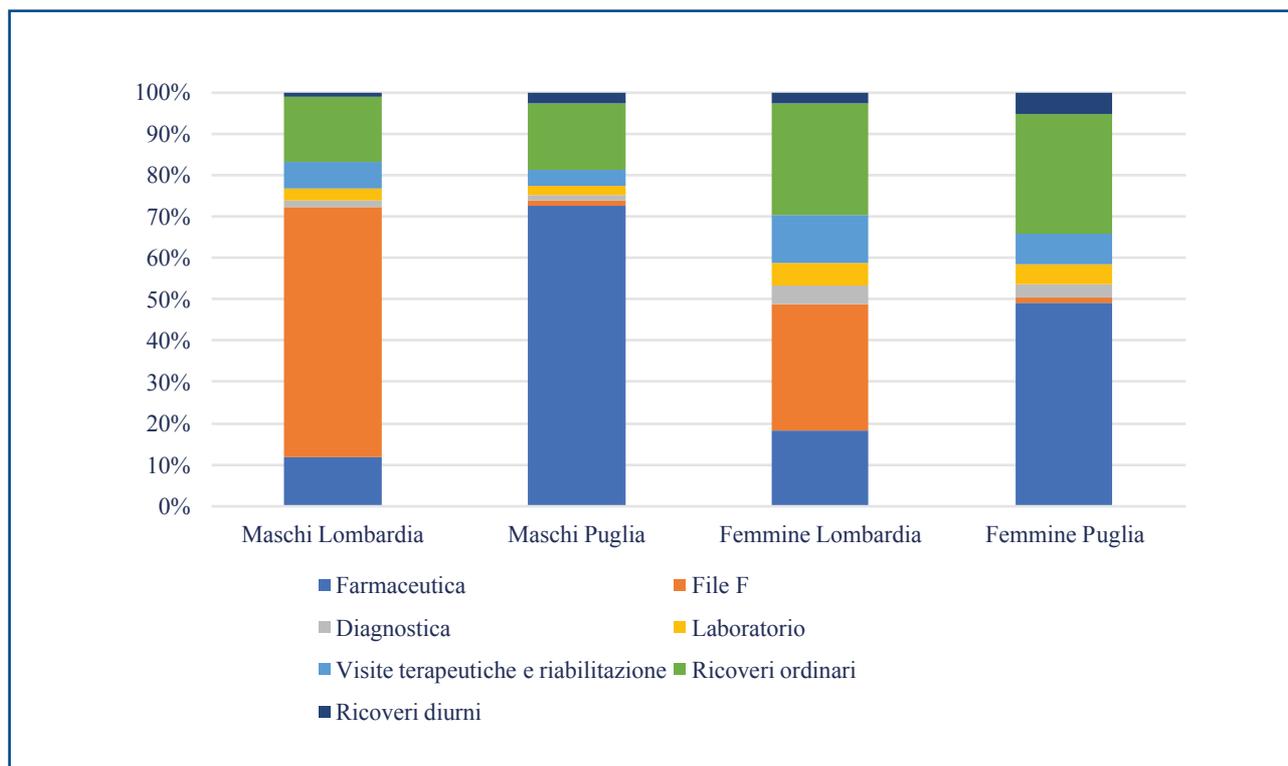
**Tabella 2a**
**Spesa pro-capite media annua dei malati rari in Puglia, per genere. Valori in €**

MASCHI								
	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH	Totale
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	87,10	0,00	11,98	12,14	42,64	313,93	48,55	516,34
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	14.359,28	253,56	62,01	142,28	240,81	623,42	322,12	16.003,47
Malattie del sistema circolatorio	946,57	12,65	64,37	196,03	706,74	887,86	103,83	2.918,05
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	1.192,44	13,53	65,69	91,06	224,34	981,93	75,25	2.644,24
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	2.727,89	104,87	102,28	224,85	274,75	1.941,02	109,61	5.485,26
Malattie dell'apparato digerente	1.340,72	76,59	100,70	91,78	107,63	1.379,44	60,76	3.157,61
Malattie dell'apparato genito-urinario	1.892,87	0,00	421,64	120,21	153,03	553,89	94,87	3.236,52
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	820,08	35,33	55,19	89,18	144,22	1.201,64	67,56	2.413,21
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	2.485,40	65,04	74,76	148,20	206,32	880,65	104,03	3.964,40
Malattie infettive e parassitarie	405,69	0,00	52,26	40,04	53,38	2.080,89	114,04	2.746,29
Malformazioni congenite	605,74	5,15	82,50	116,57	107,78	1.014,28	87,27	2.019,29
Sintomi, segni e stati morbosissimi mal definiti	732,12	0,00	0,00	0,00	21,69	0,00	0,00	753,81
Tumori	480,23	2,01	145,72	125,66	173,06	1.627,16	189,64	2.743,48
Media	4.151,84	75,79	74,00	123,41	213,10	933,93	140,84	5.712,91
FEMMINE								
	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH	Totale
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	30,79	0,00	6,79	9,98	41,31	123,06	0,00	211,93
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	2.205,98	65,27	88,69	142,18	243,71	508,49	261,13	3.515,45
Malattie del sistema circolatorio	1.222,89	189,75	122,73	191,88	571,77	1.308,99	78,02	3.686,03
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	870,53	3,67	86,50	111,68	225,81	1.015,34	73,26	2.386,81
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	1.607,25	42,06	109,96	175,81	173,75	851,26	232,46	3.192,55
Malattie dell'apparato digerente	701,39	0,17	143,73	107,21	121,30	1.297,04	70,61	2.441,45
Malattie dell'apparato genito-urinario	676,49	0,00	129,55	141,17	238,28	817,12	67,38	2.069,99
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	1.538,64	28,79	86,06	102,66	175,08	718,92	61,78	2.711,95
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	2.068,62	52,37	75,30	158,62	161,14	636,25	85,21	3.237,50
Malattie infettive e parassitarie	461,25	0,00	104,78	104,53	132,77	122,14	0,00	925,48
Malformazioni congenite	633,81	1,43	96,12	121,41	175,79	1.115,82	130,23	2.274,61
Sintomi, segni e stati morbosissimi mal definiti	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tumori	469,41	68,24	207,25	155,94	140,25	1.075,61	172,42	2.289,12
Media	1.422,92	39,01	95,96	139,33	211,00	841,44	146,41	2.896,07

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 3**

**Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e genere in Lombardia e Puglia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia e Puglia ©OSSFOR

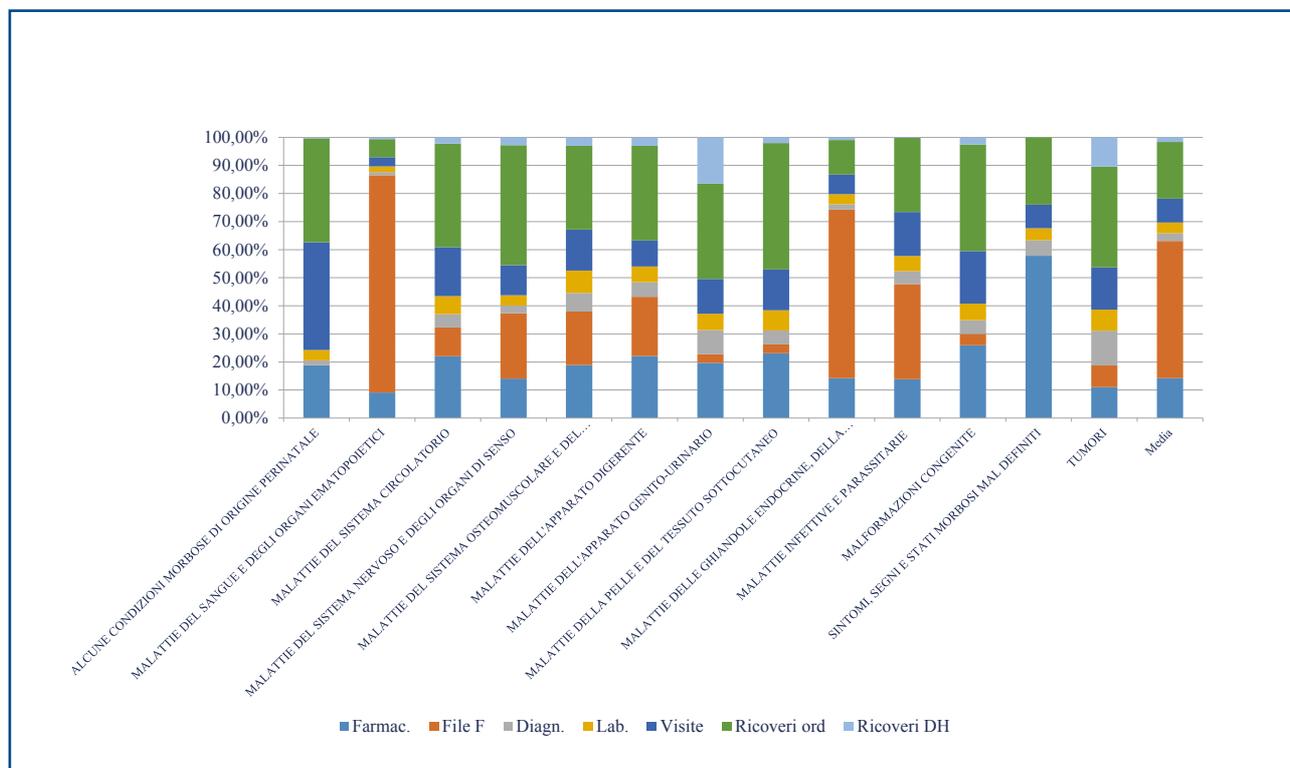
Complessivamente, per i maschi si spendono oltre il 60% del totale delle risorse in entrambe le realtà prese in analisi (60,5% in Lombardia e 63,5% in Puglia); per le femmine, pur essendo un numero maggiore, meno del 40% (il 39,5% del totale delle risorse assorbite dai malati rari in Lombardia e il 36,5% in Puglia).

**Analisi per categoria diagnostica**

Passando all'analisi della spesa per singola categoria diagnostica, si osserva come in Lombardia si rilevi un differenziale di circa 6,2 volte tra la categoria diagnostica di maggior assorbimento (*Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*) e quella a minor assorbimento di risorse in termini di spesa media pro-capite (paziente con *tumore raro*). In Puglia invece il differenziale massimo che si riscontra tra la categoria diagnostica a maggior assorbimento (*Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*) e quella a minor assorbimento (*Alcune condizioni morbose di origine perinatale*), supera le 22 volte.

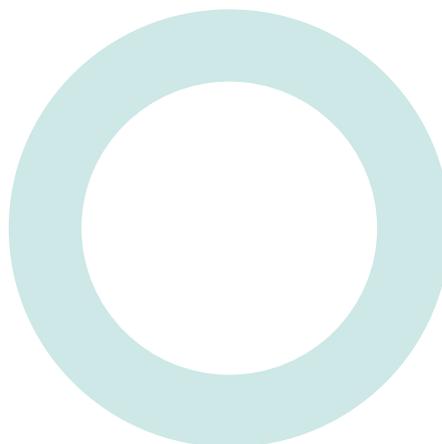
Una notevole disomogeneità può essere osservata anche nella composizione della spesa media procapite. In Lombardia, la spesa farmaceutica ha una incidenza maggiore nella categoria *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti* ma anche nella categoria *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*, mentre quella inferiore nella categoria *Tumori*; la spesa per gli esami di laboratorio, così come quella per diagnostica, assorbe maggiori risorse (in percentuale del totale) nelle *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* e minori risorse nella categoria *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo*; ancora, la quota di spesa relativa alle visite raggiunge il valore massimo per *Alcune condizioni morbose di origine perinatale* e quello minimo per le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*. Infine, i ricoveri ordinari incidono maggiormente nella categoria *Alcune condizioni morbose di origine perinatale* e in misura trascurabile nella categoria *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*; quelli diurni, invece, incidono considerevolmente in corrispondenza delle *Malattie dell'apparato genito-urinario*, mentre nessuna spesa riconducibile al DH è osservabile per nella categoria diagnostica *Sintomi, segni e degli stati morbosi mal definiti*.

**Figura 4**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica in Lombardia**

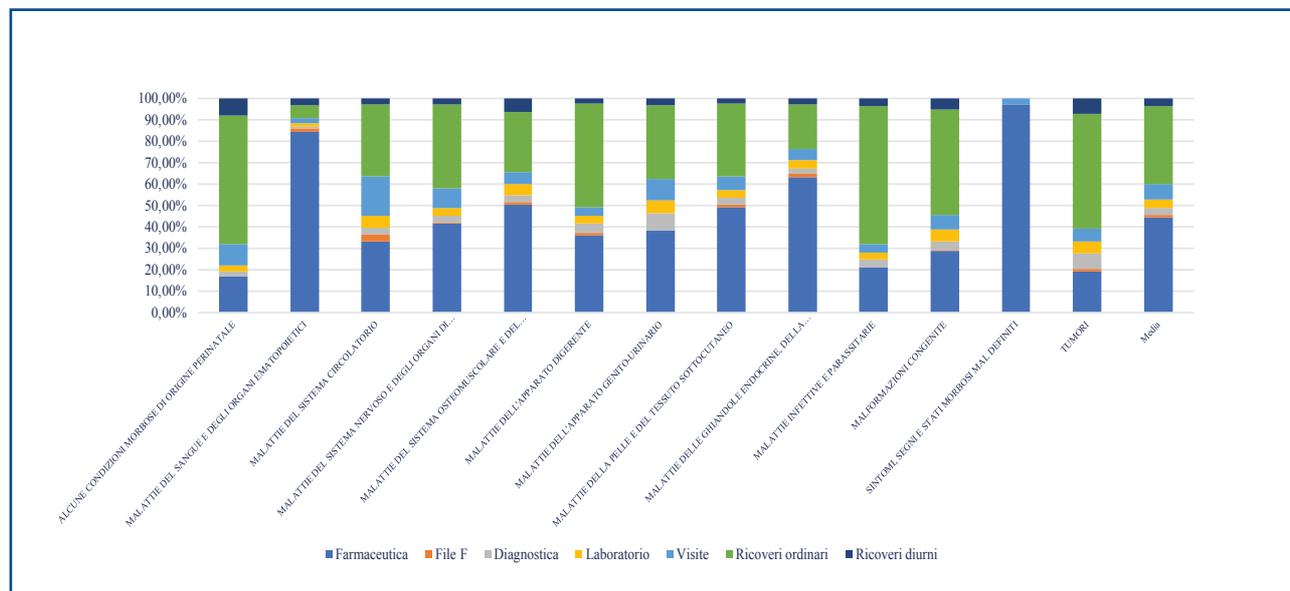


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

In Puglia, l'incidenza maggiore della spesa farmaceutica sulla media pro-capite, si rileva nella categoria *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti* (come in Lombardia), mentre quella minore in *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*; la spesa per gli esami di laboratorio, così come quella per la diagnostica, rappresenta la quota maggiore di spesa (in percentuale del totale) nelle *Malattie dell'apparato genito-urinario* e quella minore nella categoria *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti*; ancora, la spesa relativa alle visite raggiunge l'incidenza massima in corrispondenza delle patologie associate alla categoria *Malattie del sistema circolatorio*, e quella minima per quelle associate alla categoria *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*. Infine, i ricoveri ordinari incidono maggiormente nella categoria *Malattie infettive e parassitarie* e in misura trascurabile nella categoria *Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti*; quelli diurni, invece, presentano la massima incidenza nelle patologie associate alla categoria *Alcune condizioni morbose di origine perinatale*, e nulla per quelle relative alla categoria *Sintomi, segni e degli stati morbosi mal definiti*.



**Figura 4a**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica in Puglia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

### Analisi per classi di prevalenza

Dall'analisi per classe di prevalenza emerge come questa incida notevolmente sulla spesa media.

In Lombardia alle condizioni ultra rare (ricordiamo quelle con una prevalenza minore dello 0,002%) è associata la spesa pro-capite più elevata (€ 6.953,6). La spesa in questa classe è per il 71,3% imputabile ai farmaci, per il 15,9% ai ricoveri ordinari, per il 7,0% alle visite ambulatoriali, per l'1,9% alla diagnostica e, infine, per l'1,0% ai ricoveri diurni.

Nella stessa classe di prevalenza, la spesa pro-capite dei malati rari pugliesi è inferiore a quella media, e pari a € 3.653,3: si compone per il 47,7% di spesa per i farmaci, per il 34,6% per ricoveri ordinari, per il 7,6% per le visite, per il 4,1% per gli esami di laboratorio, per il 2,4% per gli esami diagnostici e per il 3,7% per i ricoveri diurni.

La spesa per pazienti con condizioni rare con prevalenza compresa tra 0,002% e 0,005% è pari, in Lombardia, a circa la metà di quella dei pazienti ultra rari (€ 3.845,3), di cui il 31,1% per ricoveri ordinari, oltre il 44% per farmaci, il 12,5% per visite specialistiche, il 4,9% per le analisi di laboratorio, il 4,1% per la diagnostica e, infine, il 2,3% per i ricoveri diurni.

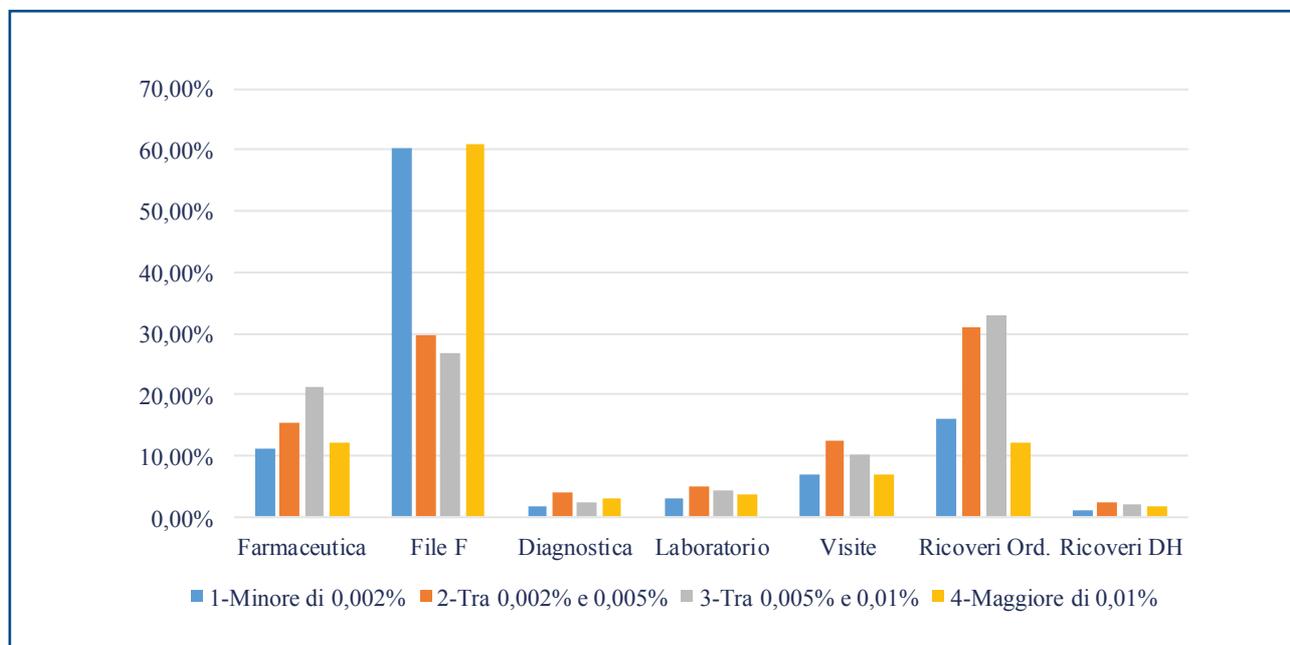
Anche in Puglia la spesa media pro-capite per la classe di prevalenza compresa tra 0,002% e 0,005% è inferiore a quella registrata per i malati ultra rari e pari a € 2.861,2: di cui il 34,4% per ricoveri ordinari, oltre il 46,3% per farmaci, l'8,4% per visite specialistiche, il 4,8% per le analisi di laboratorio, il 3,1% per la diagnostica ed il 3,0% per ricoveri diurni.

In Lombardia, la spesa media per i pazienti con condizione rara compresa nelle fasce di prevalenza "0,005%-0,01%" e per quella "> 0,01%", è piuttosto omogenea e rispettivamente pari a € 4.779,7 e € 4.934,8 (circa 1,4 volte inferiore rispetto a quella dei pazienti con patologia ultra rara). La distribuzione della spesa all'interno delle ultime due fasce di prevalenza è però difforme: nella fascia di prevalenza "0,005%0,01%" registriamo il 32,9% per i ricoveri ordinari, il 26,8% per il File F, il 21,1% per l'altra farmaceutica, il 10,3% per le visite specialistiche, il 4,2% per le analisi di laboratorio, il 2,5% per la diagnostica, e il 2,2% per i ricoveri diurni, mentre nella fascia di prevalenza ">0,01%" il 60,8% è per il File F, il 12,2% per l'altra farmaceutica, il 12,1% per ricoveri ordinari, il 6,8% per le visite, il 3,7% per le analisi di laboratorio, il 2,9% per la diagnostica e l'1,6% per ricoveri diurni.

In Puglia, invece, i pazienti inclusi nella fascia di prevalenza "0,05%-0,01%", registrano una spesa media pro-capite pari a € 3.727,6 di cui il 47,2% per farmaci, il 36,7% per ricoveri ordinari, il 5,8% per visite, il 4,2% per ricoveri diurni, il 3,3% per analisi di laboratorio e il 2,8% per diagnostica.

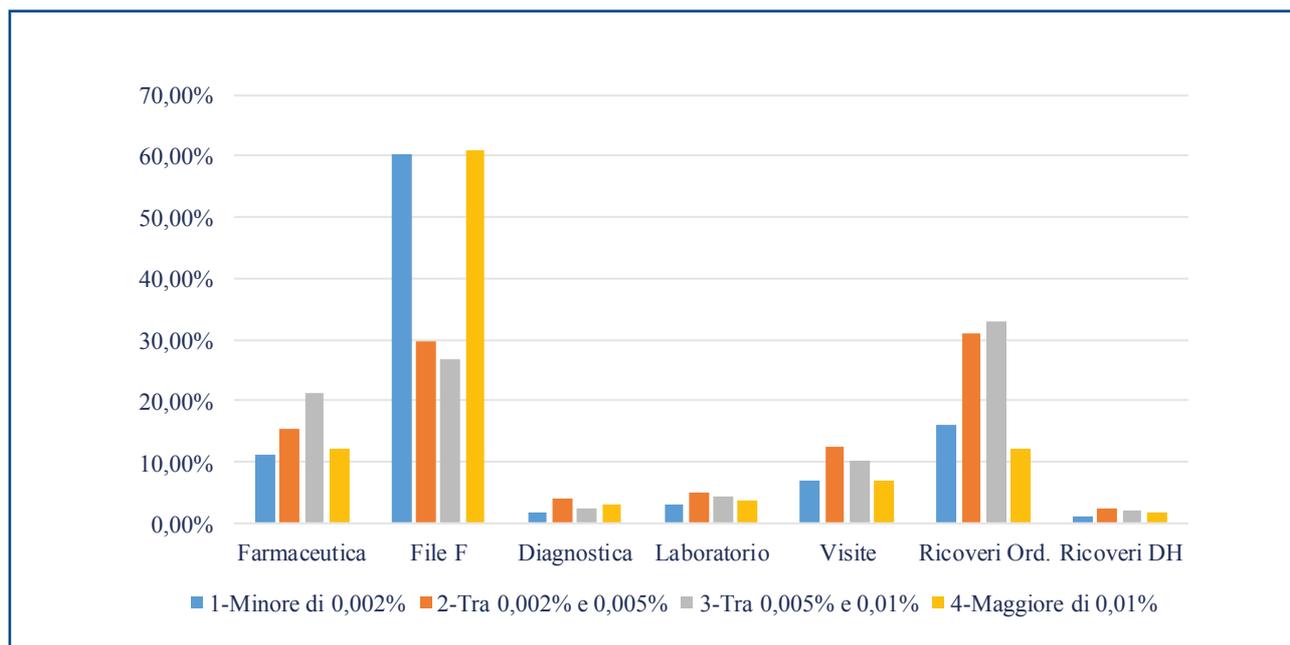
Infine, i pazienti inclusi nella fascia di prevalenza maggiore di 0,01% fanno registrare una spesa media pro-capite pari a € 5.099,7; valore superiore a quello registrato in tutte le altre classi di prevalenza. Si tratta per il 78,9% dispesa farmaceutica, per il 10,4% dispesa per ricoveri, per il 3,5% di spesa per visite, per il 3,2% di spesa per ricoveri diurni, per il 2,5% si spesa per esami di laboratorio e, infine, per l'1,5% di spesa per esami diagnostici.

**Figura 5**  
**Distribuzione della spesa media annua per soggetto esente per fascia di prevalenza in Lombardia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 5a**  
**Distribuzione della spesa media annua per soggetto esente per fascia di prevalenza in Puglia**



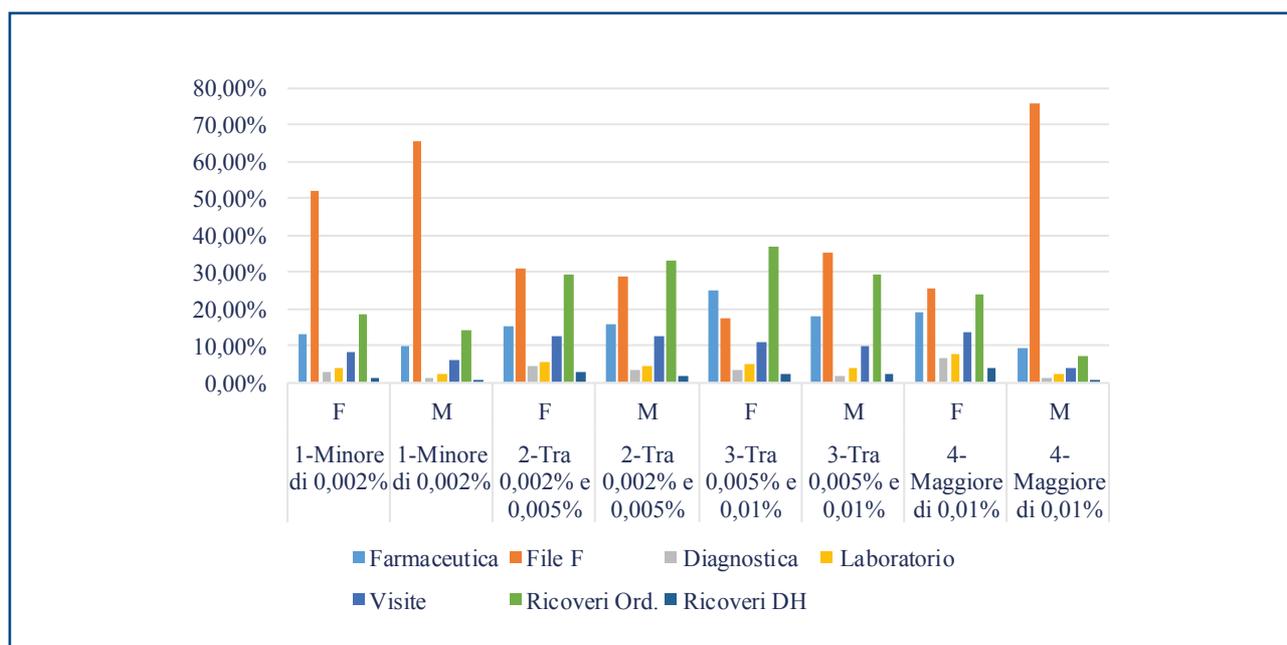
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

Anche per patologie afferenti alla stessa fascia di prevalenza, si osservano differenze rilevanti in termini di genere; in particolare, in Lombardia, per le condizioni ultra rare, la spesa procapite associata ai pazienti maschi è mediamente superiore del 58% rispetto a quella media delle femmine; nella fascia di prevalenza “0,005%-0,01%” la spesa per i maschi è maggiore del 29% rispetto a quella media per le femmine; nella fascia “>0,01%” la differenza arriva al 253%, mentre nella classe “0,002%-0,005%” la spesa è pressoché omogenea (si realizza addirittura un’inversione, sebbene non significativa, e la spesa media per le femmine risulta maggiore dell’1% rispetto a quella sostenuta per i maschi).

In Puglia si osserva un andamento piuttosto simile: per le condizioni ultra rare, la spesa media procapite per i pazienti maschi è mediamente superiore dell’8% rispetto a quella media per le femmine; nella fascia di prevalenza, invece, “0,005%-0,01%” la spesa per i maschi è maggiore del 26,3% rispetto a quella media per le femmine; nella fascia “>0,01%” la differenza arriva al 221,0%, mentre nella fascia “0,002%-0,005%” la spesa è più alta per le femmine rispetto ai maschi del 6,7%.

In termini di distribuzione della spesa per fascia di prevalenza e per genere, le maggiori differenze si osservano nella fascia di prevalenza “>0,01%”; in effetti, in tale fascia, per i maschi viene sostenuta una spesa relativa ai farmaci oltre 10 volte superiore a quella sostenuta per le femmine.

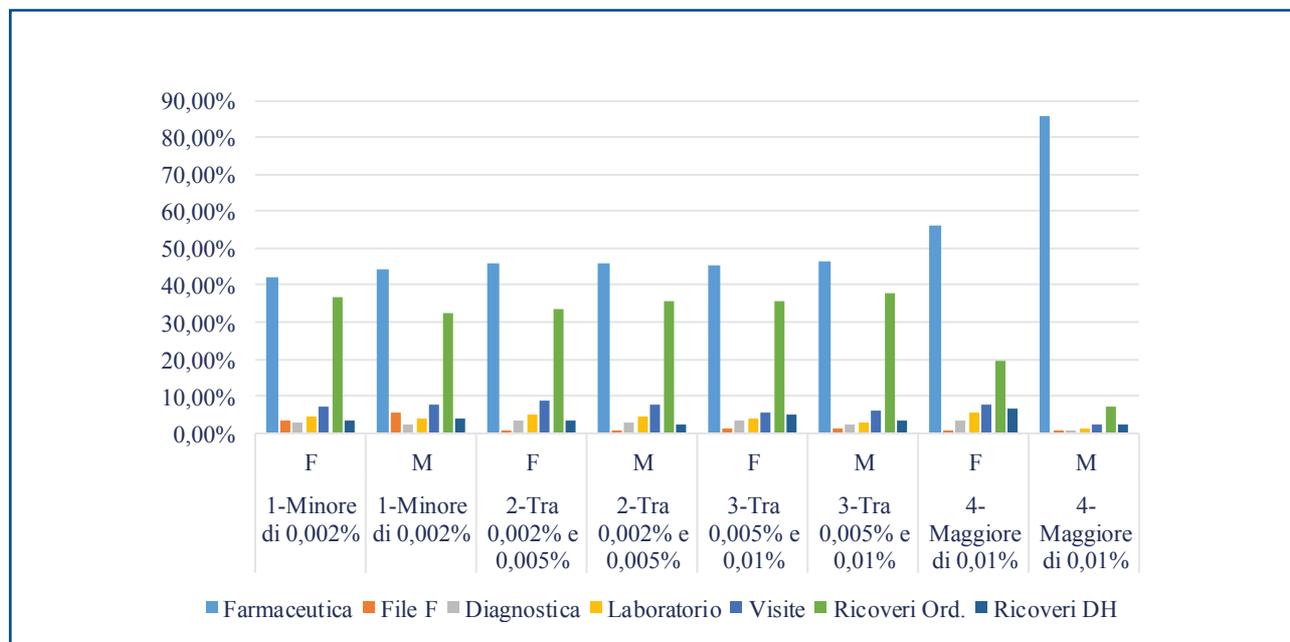
**Figura 6**  
**Composizione della spesa media annua procapite per fascia di prevalenza e genere in Lombardia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 6a**

**Composizione della spesa media annua procapite per fascia di prevalenza e genere in Puglia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

**Analisi per fasce di spesa**

Ai fini della gestione del rischio finanziario, ovvero del potenziale impatto sull'equilibrio finanziario delle ASL/ATSS, è utile concentrare l'attenzione sui pazienti con MR ad "alto costo", che convenzionalmente definiamo come coloro che registrano una spesa media annua procapite maggiore di € 50.000: essi sono solo lo 0,5% dei casi con MR della Regione Lombardia (0,002% della popolazione regionale), ma consumano l'11,1% del totale delle risorse consumate per le MR.

In Puglia si registra un solo caso con spesa media annua procapite maggiore di € 50.000 (0,005% dei casi con MR 0,00002% della popolazione regionale), che consuma lo 0,3% del totale delle risorse consumate per le MR. Per tale tipologia di pazienti sarebbe auspicabile una gestione finanziaria che non incida esclusivamente sul bilancio della singola ASL/ATSS di residenza, ma che distribuisca il rischio finanziario su ambiti più larghi, quale quello regionale o nazionale.

**Stima del dato italiano**

Partendo dall'analisi fatta sui database amministrativi della Regione Lombardia e della Regione Puglia si può stimare quale sia la spesa sostenuta dal SSN per i pazienti esenti per MR sul territorio nazionale.

Sembra doveroso rimarcare che le stime economiche di seguito descritte non rappresentano i costi effettivi sostenuti: come anticipato, per alcune voci, quali farmaci e servizi da strutture accreditate, è effettivamente disponibile la spesa effettivamente sostenuta, ma per altre, quali i ricoveri in strutture pubbliche, si sono dovute utilizzate le remunerazioni teoricamente riconosciute.

Si stima che i pazienti esenti per MR costino al SSN € 1,35 mld. a livello nazionale, ovvero l'1,2% della spesa sanitaria.

La stima, è stata effettuata condizionandola alla differente distribuzione per età della popolazione.

Nello specifico i dati di prevalenza e di spesa, per età puntuale, della Lombardia e della Puglia sono stati applicati ai dati per età di tutte le altre Regioni.

Il fatto che con i dati di costo e di prevalenza della Lombardia e della Puglia si giunga alla medesima stima economica a livello nazionale, porta a pensare che le differenze in valore assoluto di spesa pro-capite tra le due Regioni siano dovute alla differente struttura per età delle due popolazioni.

## Riflessioni finali

Dalle analisi sopra presentate emerge che la spesa media annua (comprendente farmaceutica convenzionata e in File F, diagnostica, laboratorio, visite, ricoveri ordinari e DH) per malato raro è compresa tra € 4.216,9 e € 5.003,1. Assumendo per la popolazione italiana la stessa spesa media pro-capite per fasce di età della popolazione di pazienti con esenzione per MR lombarda e pugliese, la spesa in Italia risulterebbe pari a € 1,35 mld. (1,2%) della spesa pubblica totale.

Pur con i *caveat* più volte espressi nel capitolo, derivanti dai limiti dell'analisi e dalle differenze nelle basi dati e nell'organizzazione delle due Regioni, si possono riscontrare alcune importanti regolarità e alcune differenze che necessiteranno, nel futuro, maggiori approfondimenti.

Fra le regolarità, osserviamo che le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica (oltre il 60% del costo totale) e per i ricoveri (circa il 20% del costo totale).

La spesa media annua pro-capite dei malati rari è più alta al momento della certificazione dell'esenzione, si riduce in età adulta per poi incrementarsi nuovamente in età anziana, quando alla patologia o rara si affiancano, presumibilmente, altre problematiche di salute.

Guardando, poi, alle differenze di genere è emerso come le risorse assorbite dal genere maschile siano decisamente maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile (oltre il 60% del totale risorse per malati rari è attribuibile al genere maschile).

La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole anche a livello di singole ASL/ATSS: la differenza tra ASL con spesa massima e minima è pari a 2,2 volte in entrambe le Regioni. Di contro troviamo differenze di assorbimento legate alla stratificazione per fasce di prevalenza.

La categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, in Lombardia sembra farlo anche dal punto di vista economico, risultando una spesa media significativamente superiore alla media. Questa evidenza non trova conferma nella Regione Puglia, dove la spesa media pro-capite dei pazienti con condizioni ultra rare è invece inferiore alla media dei pazienti.

Il dato sulle patologie ultra rare è peraltro verosimilmente sottostimato: bisogna infatti considerare come alcune malattie ultra rare siano codificate all'interno di gruppi e non sia possibile effettuare una analisi puntuale disponendo dei soli dati amministrativi.

In generale, le differenze regionali evidenziate per fasce di prevalenza vanno considerate con cautela: trattandosi di patologie rare e quindi piccoli numeri, le differenze nelle analisi per sottogruppi sono caratterizzate da elevata variabilità. Per i pazienti ultra rari il rischio di osservare differenze casuali evidentemente si moltiplica.

Si aggiunga che l'analisi effettuata per la Regione Lombardia prende in considerazione un universo di 10 mln. di abitanti contro i 4 mln. della Regione Puglia, e quindi per questa ultima le stime sono soggetti a una maggiore variabilità.

Analogamente, definendo arbitrariamente pazienti ad "alto costo" quelli con una spesa media annua pro-capite maggiore di € 50.000, essi risultano pari allo 0,5% dei malati rari della Regione Lombardia e 0,005% della Regione Puglia e assorbono rispettivamente l'11,1% e lo 0,3% del totale delle risorse. Per tale tipologia di pazienti, sarebbe in ogni caso auspicabile una gestione finanziaria (ovvero un finanziamento alle ASL) che faccia riferimento, almeno in parte, oltre che alle risorse ordinarie delle ASL di residenza, anche a ulteriori risorse, regionali o nazionali, tese a fronteggiare il rischio di concentrazioni "anomale" di casi di pazienti ad alto costo.

# CAPITOLO 4B

## LA GOVERNANCE

# Processi decisionali per le tecnologie dedicate alle malattie rare

Polistena B.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>1</sup>

Le tecnologie per la prevenzione, la diagnosi, la terapia delle patologie rare hanno caratteristiche peculiari, che riguardano un po' tutti gli aspetti: dai processi di ricerca all'accesso al mercato.

Tralasciando gli aspetti legati strettamente alla ricerca e sviluppo, che esulano dagli obiettivi del presente capitolo, nel seguito si affrontano alcune problematiche che attengono alla fase di accesso al mercato: la ragione della scelta risiede nella duplice consapevolezza che, in primo luogo, qualunque sforzo e investimento in ricerca orientato a fornire nuove opportunità ai malati rari, rischia di essere vanificato senza un adeguato contesto regolatorio a supporto delle possibilità di accesso da parte dei pazienti; in secondo luogo, che l'accesso è condizionato da aspetti economici tanto sul lato dell'offerta (produzione) che su quello della domanda e, altresì, che gli aspetti economici sono indissolubilmente intrecciati con aspetti di giustizia distributiva.

L'ultima affermazione ci porta a concludere che il punto di partenza del ragionamento non può che essere basato su una esplicitazione dell'etica dell'intervento pubblico nel settore.

In quanto segue, e per quanto concerne l'Italia, sebbene la posizione abbia una valenza più ampia, possiamo rifarci alle indicazioni contenute nel documento del Comitato Nazionale per la Bioetica del 25 novembre 2011 "Farmaci Orfani per le persone affette dalle Malattie Rare".

Il Comitato sottolinea, tra l'altro, che «*nonostante la crescente sensibilizzazione degli ultimi anni nei confronti del tema delle malattie orfane, la loro scarsa rilevanza epidemiologica individuale le rende a tutt'oggi poco appetibili per l'industria, non incentivata a ricercare e sviluppare rimedi che non troverebbero un mercato adeguatamente remunerativo. D'altra parte, quando sono disponibili, questi trattamenti sono molto costosi, pur non essendo, in più casi, la loro efficacia e sicurezza sufficientemente documentate. Per queste ragioni gli interventi orfani sono spesso meno efficienti rispetto a quelli più semplici e meno costosi, di sicura - anche se talora limitata - efficacia, che si applicano a popolazioni più vaste di pazienti ... "Il Comitato" ... ritiene, tuttavia, che quest'ultima considerazione, prevalentemente basata sul criterio dell'analisi costo-efficacia (cost-effectiveness) e volta a tutelare la salute pubblica, non possa e non debba essere disgiunta da un'attenzione specifica per la condizione di sofferenza delle persone affette da malattie rare e da un impegno solidale per la promozione del loro stato di salute*». Aggiunge ancora il Comitato, che «*... il paziente affetto da una malattia rara è innanzitutto una persona che ha il diritto alla cura della salute: diritto che, in questo caso, si esplica come diritto ad ottenere trattamenti di provata efficacia, ma anche come diritto alla speranza nello sviluppo di nuovi possibili trattamenti, grazie ai progressi della ricerca farmacologica. I due diritti appaiono impliciti nel Preambolo costitutivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), secondo il quale "il possesso del migliore stato di salute che si è capaci di raggiungere costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano"*». Ed infine «*... se un criterio di efficienza quale quello basato sul costo/efficacia degli interventi, pur garantendo un'efficace distribuzione delle risorse in vista dell'acquisto della maggior quantità possibile di salute pubblica, non promette di garantire sufficientemente i diritti individuali e i bisogni dei pazienti 'marginali', sarà necessario individuare strumenti di policy, aggiuntivi o alternativi, in grado di soddisfarli. L'obiettivo (ideale) primario da raggiungere deve essere, infatti, il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita di ogni paziente, senza discriminazioni basate sulla natura della malattia o sui costi della terapia. ... Il diritto alla cura della salute delle persone affette da malattie rare non può essere messo in discussione dalla contrazione delle risorse economiche e da scelte di allocazione dei fondi guidate dal solo criterio costo-efficacia*».

---

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

Tentando una sintesi, la questione, per quanto oggetto del presente contributo, si dipana su quattro passaggi principali:

1. c'è il rischio che non ci sia sviluppo delle tecnologie per le malattie rare, senza un supporto pubblico teso a renderle appetibili, ovvero remunerative, per l'industria
2. esistono difficoltà evidenti nel valutare compiutamente sicurezza e efficacia dei farmaci orfani (ma il tema è generalizzabile a ogni tecnologia)
3. esiste un *trade off* fra esigenze di efficienza e di efficacia, reso evidente dai costi elevati associati ad alcune terapie
4. il criterio dell'efficienza (costo-efficacia) potrebbe altresì scontrarsi con il pari diritto alla cura per i malati rari.

Sul primo punto il consenso è largamente condiviso e il termine "orfani" utilizzato per le tecnologie in campo farmaceutico, lo conferma: si dicono, infatti, "orfani" perché, essendo a rischio di non essere remunerativi per le imprese che devono finanziarsi con i ritorni sui propri investimenti, potrebbero non essere da queste "adottati". La regolazione internazionale segue questo filo di pensiero ed, infatti, il farmaco orfano è considerato tale quando comporta scarsa redditività in assenza di incentivi (Regolamento CE n. 141/2000).

Della massima rilevanza è che la insufficiente redditività, pur condizione necessaria, non è peraltro sufficiente, in quanto il farmaco orfano può essere designato tale se è destinato a curare patologie gravi, offrendo altresì un beneficio significativo al paziente: è, quindi, evidente che le questioni di efficienza si legano a valutazioni che esulano dal campo economico, quali quelle che riguardano le caratteristiche della patologia e l'efficacia della terapia. Certamente la gravità e il significativo beneficio sono considerate necessarie anche per controbilanciare i rischi di cui al secondo punto sopra citato.

Tornando alla redditività, sembra che si possa affermare che il citato Regolamento CE n. 141/2000, definendo la procedura centralizzata per la designazione dei farmaci orfani, e definendo gli incentivi regolatori e economici che la accompagnano, sia risultato efficace nel promuovere l'interesse industriale per i farmaci orfani. Medic et al. (2017) riportano che a Luglio 2016, dopo 15 anni di applicazione del Regolamento, 1.329 prodotti hanno avuto la designazione di farmaco orfano e 126 sono stati autorizzati per il trattamento di patologie rare.

Gli incentivi messi in campo, che si sommano a eventuali sovvenzioni pubbliche per la ricerca e ai minori costi legati alla realizzazione dei *trial* (per l'approvazione spesso sono considerati sufficienti studi di fase II e, in ogni caso è minore il numero medio di pazienti arruolati), sono, essenzialmente, legati a tre aspetti:

- "certezza"
- tempestività
- protezione commerciale.

La "certezza" è legata alla possibilità precoce di confronto fra l'industria e l'autorità regolatoria che, nel caso di EMA, porta alla possibilità di una designazione di farmaco orfano anche prima della *positive opinion* del CHMP. La tempestività, oltre a quanto precede, è legata alla definizione di procedure di *early access*, che si declinano lungo tutto il percorso, coinvolgendo anche la fase di negoziazione a livello nazionale.

Infine, la protezione commerciale è ovviamente essenziale per le imprese al fine di proteggere gli investimenti sostenuti e poter aspirare ad un adeguato ritorno; oltre alla normale protezione derivante dal brevetto, nel caso specifico dei farmaci orfani, si determinano condizioni di minore contendibilità dei mercati, in quanto l'entrata di nuovi farmaci, potenziali *competitors*, è possibile solo in subordine alla dimostrazione dell'apporto di "benefici significativi".

La questione non è di poco conto, specialmente in una fase caratterizzata, per larga parte del mercato farmaceutico, dal (quasi) contemporaneo arrivo di numerose molecole destinate alle stesse patologie, e quindi fra loro in

competizione, spesso approvate sulla base di studi di “non inferiorità”, e con livelli di efficacia simili (in media). Il criterio del “significativo beneficio”, che di fatto orienta alla determinazione di una “superiorità” statistica, assume quindi un valore commerciale decisamente rilevante, costituendo condizione per un (potenziale) maggior periodo di sfruttamento della rendita di protezione offerta dal brevetto.

Come sopra anticipato, anche grazie alla regolazione attuale (instaurata a livello europeo nel 2000), vedendo i dati delle richieste di designazione, sembra che si possa affermare che l’obiettivo di rendere commercialmente appetibile il settore sia stato raggiunto in modo effettivo; rimangono, invece, problemi significativi sul versante della tempestività di accesso, sui quali impatta notevolmente anche il livello di regolazione nazionale.

Sebbene il tema non sia centrale rispetto al contributo, va detto che la tempestività di accesso, certamente da ricercarsi, trova un limite intrinseco nella necessità di garantire adeguata protezione dai rischi insiti in molte tecnologie e in particolare nei farmaci.

Il tema ha ormai assunto valenza generale, travalicando i limiti dell’area delle tecnologie per le malattie rare.

Ad esempio, in campo farmaceutico, si stanno sviluppando (fra l’altro) i processi di *adaptive licensing*, tesi a permettere un accesso più tempestivo al mercato. Ovviamente il tema è strettamente legato a quello dell’incertezza che la tempestività implica in tema di sicurezza ed efficacia.

Tre note sembrano rilevanti: in primo luogo la questione dell’incertezza in tema di efficacia trova una sua naturale soluzione, non scevra da alcuni profili di complessità, nei cosiddetti *managed entry agreements*, ovvero con sistemi di rivalutazione dell’autorizzazione e di remunerazione condizionata (ad esempio alla conferma dei livelli di efficacia, come nei *pay per performance*).

La seconda osservazione è che nel caso dei farmaci orfani l’incertezza non deriva tanto, o non solo, dalla richiesta precoce di autorizzazione, quanto dalle oggettive difficoltà di produrre *evidence* in campi caratterizzati da “piccoli numeri”. In tal senso la scelta di meccanismi di rivalutazione continua, come anche di rimborso condizionato, sembra obbligata e naturale.

Infine, rimane il terzo punto, che sembra quello maggiormente delicato, tanto che è ancora oggetto di dibattito: ovvero quello della definizione dei requisiti minimi di sicurezza da adottarsi. In altri termini l’individuazione del corretto bilanciamento fra incremento delle opportunità di cura e incremento dei rischi per la salute dei pazienti. Ciò premesso, l’attenzione si sposta sugli ultimi due punti, ovvero quelli del *pricing* e del rapporto fra efficienza e diritti individuali.

Iniziamo dall’ultimo punto osservando che non sembrano esserci dubbi che sia eticamente corretto porre alla base delle scelte pubbliche il principio di efficienza: in presenza di risorse scarse (per definizione, più che per congiuntura), il decisore pubblico è chiamato a rispondere dell’uso delle risorse della Società: il criterio di costo-efficacia, implicando la massimizzazione della salute (in qualche modo misurata), rimane il *benchmark* di riferimento. Nei processi di accesso al rimborso (e/o di *pricing*), esplicitamente o implicitamente, tutte le autorità nazionali prendono, in effetti, in considerazione la valutazione della costo-efficacia o della costo-utilità delle tecnologie. L’approccio cosiddetto di costo-utilità, ovvero quello che misura la salute prodotta mediante i *QALY* (*Quality Adjusted Life Years*), sta assumendo un ruolo via via crescente. Il vantaggio dei *QALY* è triplice: rappresentano una misura olistica della salute, la misurano sul lato del paziente (quindi in modo soggettivo) e permettono confronti fra tecnologie diverse e per condizioni di salute diverse (quale che sia la valutazione, la salute è misurata con la stessa unità di misura, ovvero in unità di beneficio pari all’equivalente di un anno di vita in “piena” salute).

Ad un doveroso approfondimento, appare evidente che il quesito a cui si è chiamati a rispondere è se davvero “l’anno in piena salute” abbia o meno, per la Società, sempre lo stesso valore.

Attenzione che il metodo nasce (anche) per rendere comparabili (e quindi prioritarizzabili) scelte di allocazione di risorse su tecnologie fra loro diverse: quindi la risposta al quesito non è affatto neutrale. Non a caso, le agenzie di HTA che in modo più esplicito e ortodosso adottano il criterio dei *QALY*, come il NICE in UK, tendono a considerare che un «*QALY is a QALY, regardless who gains or loses it*» (Medic et al., 2017).

Allo stesso tempo lo stesso NICE riconosce, quindi derogando al principio, che sulla base di analisi delle preferenze sociali, elementi quali la gravità della patologia, l’entità del beneficio clinico e il rischio (di vita) comportano la possibilità di valutazioni differenziate.

Si noti che il NICE ritiene che i fattori sopra riportati possano essere considerati nelle valutazioni, anche delle tecnologie per le malattie rare, ma non la “rarietà” in quanto tale. Va però osservato che, ovviamente, il risultato dipende anche dalla modalità con cui le *survey* sono condotte e dalla consapevolezza dei rispondenti sul fatto che le remuneratività di tecnologie destinate a mercati piccoli, quali quelli delle malattie rare, comportano prezzi più alti.

In una *survey* effettuata in Norvegia, l'80% della popolazione ritiene che i malati rari devono avere le stesse opportunità di accesso alle cure degli altri, indipendentemente dai costi delle stesse, ma solo il 42% sarebbe disposto a dividere le risorse equamente fra patologie rare e comuni.

In altri termini si riconosce il diritto, ma una forte concentrazione delle risorse su pochi individui non viene ritenuta accettabile: difficile dire se per ragioni di efficienza (che sarebbe la spiegazione razionale) o per puro istinto “egoistico”.

Drummond (2014) ha sintetizzato il dibattito dicendo che si è di fronte ad un “conflitto” fra le nozioni di equità orizzontale e verticale; la prima è declinata in termini di uguale trattamento per uguale bisogno, e risponde al criterio di considerare rimborsabili le tecnologie in base al solo loro costo per unità di beneficio prodotto; la seconda in termini di diverso, ma equo, trattamento di bisogni diversi, e quindi prende in considerazione la possibilità di trattare pazienti diversi (i malati rari) anche derogando al principio di efficienza.

A ben vedere si potrebbe discutere sulla prima assunzione: in effetti a parità di bisogno, usare il principio di efficienza, dimenticando la nozione della remuneratività, sembra vedere la questione in modo miope, o quanto meno da una prospettiva unica e limitata; sembra, inoltre, scontare che la nozione di “uguale trattamento” si sovrappone semplicemente a quella di allocazione di un “uguale ammontare di risorse per unità di beneficio prodotto”. In altri termini l'essenza del problema, antropologicamente parlando, rimane la correttezza dell'assunzione del principio di efficienza. L'economia sembra dover fare un passo indietro, lasciando il dibattito alla sfera Politica.

Pragmaticamente, il tema rimane quello dell'individuazione del punto di equilibrio fra parità di accesso e concentrazione delle risorse: dove si ritenesse la seconda accettabile senza limiti, ciò implicherebbe un valore nullo per il criterio di efficienza; al contrario dove prevalesse, senza limiti, il principio di efficienza, essa dovrebbe essere nulla in termini di risorse allocate per unità di bisogno soddisfatto.

Esula, evidentemente, dai limiti del contributo dare, o persino tentare, di dare una risposta, ma il tema andava propedeuticamente esplicitato, onde permettere una analisi compiuta di quanto di fatto avviene nei processi decisionali in essere.

Rimanendo, quindi, su un piano pragmatico, le questioni che sembra interessante analizzare sono:

- gli scostamenti dal principio di efficienza sono davvero significativi?
- la “rarietà” entra o meno nei processi decisionali?

Sul primo punto sono significative, anche se non numerose, le evidenze prodotte.

Schey et al. (2011), in uno studio su 18 Paesi europei, hanno mostrato come il costo annuo della terapia con farmaci orfani varia da poco più di € 1.000 a oltre € 400.000, con un costo mediano di circa € 30.000, con una quota degli oneri farmaceutici che tende ad assestarsi intorno al 5%.

Più di recente, Medic et al (2017) in uno studio su 7 Paesi europei, hanno mostrato come il costo annuo della terapia con farmaci orfani varia da poco più di € 750 a oltre € 1.000.000, con un costo medio di € 10.000 e un costo mediano di circa € 39.000.

Mentre la variabilità è decisamente rilevante, e il costo mediano crescente, la concentrazione sulla “classe” non sembrerebbe elevata, nella misura in cui EMA (2007) ritiene che i pazienti con malattie rare siano nel range 6-8% della popolazione.

Entrando più nello specifico e, in particolare, sul tema dell'efficienza, ovvero delle evidenze farmaco-economiche, Vegter et al. (2010) hanno analizzato il materiale disponibile sui farmaci orfani sottoposti al *Dutch Committee for Pharmaceutical Assistance* (CFH), nonché i report prodotti dallo *Scottish Medicine Consortium* (SMC).

Gli autori evidenziano come solo un dossier sottoposto a CFH su 38 contenesse una analisi farmaco-economica completa, mentre era presente in 24 casi su 37 di quelli analizzati dallo SMC. Di questi ultimi il 57% aveva un costo per QALY guadagnato sotto la soglia delle £ 30.000.

Più recentemente, Picavet et al (2015), in uno studio basato su una revisione degli studi di costo-utilità pubblicati, ad oggetto i farmaci orfani autorizzati da EMA fino a Novembre 2013, rilevano un costo incrementale per QALY guadagnato pari a circa € 40.000, variabile (approssimativamente) nel range € 6.000-1.000.000.

Sebbene gli autori trovino studi di farmacoeconomia per soli 19 farmaci, concludono che buona parte di essi rispondono ai requisiti di costo-efficacia comunemente adottati: per circa il 50% il costo per QALY risulta inferiore a £ 30.000 e per l'80% a € 80.000.

La variabilità dei risultati appare decisamente rilevante, ma deve essere contestualizzata. In altri termini, il rapporto fra il costo incrementale per QALY guadagnato più alto e più basso, secondo lo studio citato è pari a 167 volte, valore che può apparire in effetti inspiegabile.

Si consideri però che, secondo le definizioni correntemente adottate, sono malattie rare tutte quelle con meno di 5 casi su 10.000 abitanti, mentre sono definite ultra-rare quelle con una prevalenza inferiore a 2 casi su 100.000 abitanti. Nel segue che fra la prevalenza di una malattia rara al limite superiore della soglia e una ultra-rara il rapporto è già pari a 25 volte.

Esemplificando, una significativa parte della variabilità osservata potrebbe essere attribuibile alle differenti dimensioni dei mercati, e quindi delle potenzialità di ritorno dall'investimento.

Quindi, sebbene allo stato attuale delle conoscenze sia impossibile formulare una oggettiva conclusione sul tema degli scostamenti effettivi dei farmaci orfani dal principio di efficienza, risulta esserci una prima evidenza che va nel senso di ridimensionare la dimensione delle "anomalie", ovvero del numero di casi di farmaci con rapporti costi-efficacia, o costi-utilità, molto difformi da quelli comunemente osservati per i farmaci "non rari"; allo stesso tempo, una parte degli scostamenti potrebbe essere spiegata dalle diverse prevalenze che caratterizzano le malattie rare.

Quest'ultima argomentazione merita un ulteriore approfondimento, introducendo il secondo tema, quello delle modalità con cui la "rarietà" entra nei processi decisionali.

Contrariamente a quanto sopra argomentato, e in particolare alle posizioni contrarie a considerare la "rarietà" un elemento discriminante, fra cui la più netta sembra essere quella del NICE in UK, l'evidenza disponibile è, invece, piuttosto concorde nel dimostrare che essa entra nei processi decisionali e, nello specifico, nelle procedure di *pricing*.

Il recente lavoro di Medic et al (2017) più volte citato, dimostra che esiste una correlazione inversa, statisticamente significativa, fra i costi anni di trattamento e la prevalenza delle patologie rare.

Analizzando in complesso 120 farmaci orfani commercializzati in 7 Paesi europei (Francia, Germania, Italia, Norvegia, Regno Unito, Spagna e Svezia), mediante una analisi statistica di regressione fra il tasso di prevalenza (logaritmico) e i costi di trattamento, gli autori trovano una correlazione significativa in tutti i Paesi: per la Francia pari a  $r = -0,370$ , per la Germania pari a  $r = -0,365$ , per l'Italia pari a  $r = -0,340$ , per la Norvegia pari a  $r = -0,367$ , per il Regno Unito pari a  $r = -0,358$ , per la Spagna pari a  $r = -0,316$ , e per la Svezia pari a  $r = -0,414$ .

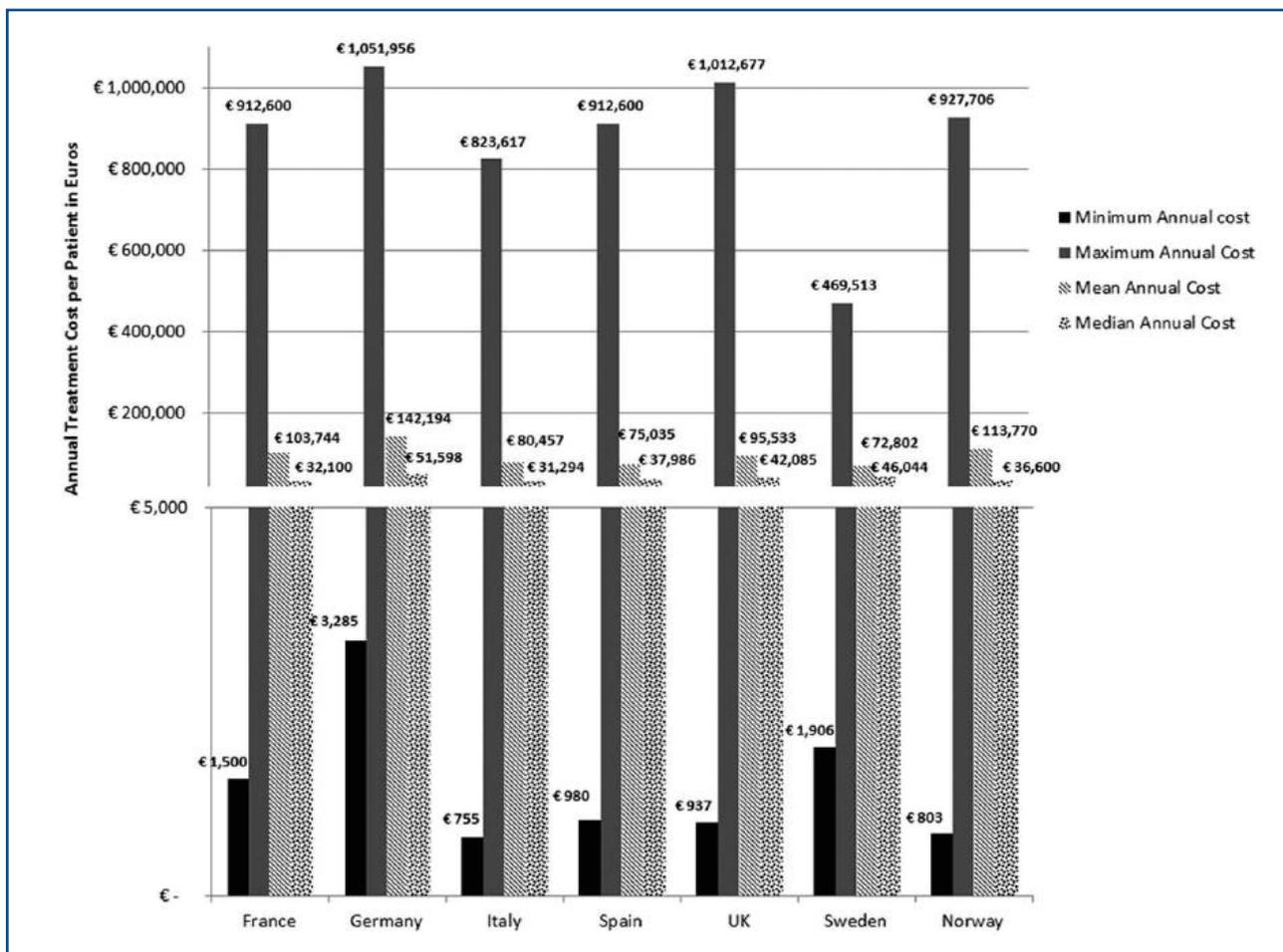
Le correlazioni sono ancora più nette per le malattie ultra-rare: per la Francia pari a  $r = -0,525$ , per la Germania pari a  $r = -0,482$ , per l'Italia pari a  $r = -0,497$ , per la Norvegia pari a  $r = -0,466$ , per il Regno Unito pari a  $r = -0,436$ , per la Spagna pari a  $r = -0,531$ , con l'eccezione della Svezia dove è pari a  $r = 0,077$ .

Il caso della Svezia, peraltro, non deve stupire, in quanto trattasi del Paese con il numero più basso di farmaci rari approvati e considerati (35), fatto che comporta una forte variabilità delle stime.

Lo studio, restituisce, quindi, una chiara evidenza della relazione che di fatto esiste fra prevalenza e prezzi/costi: e questa risulta facilmente giustificabile osservando che al diminuire della prevalenza, e quindi dei pazienti eleggibili, in generale deve aumentare il prezzo/costo per mantenere costante la profittabilità.

Lo studio ci dice, anche, che l'Italia ha un numero di farmaci orfani considerati secondo solo a UK, oltre ad avere il costo annuo di trattamento mediano più basso fra i Paesi considerati, come anche il costo medio più basso, escluso quello della Svezia che, per quanto sopra detto, non è da considerarsi del tutto confrontabile.

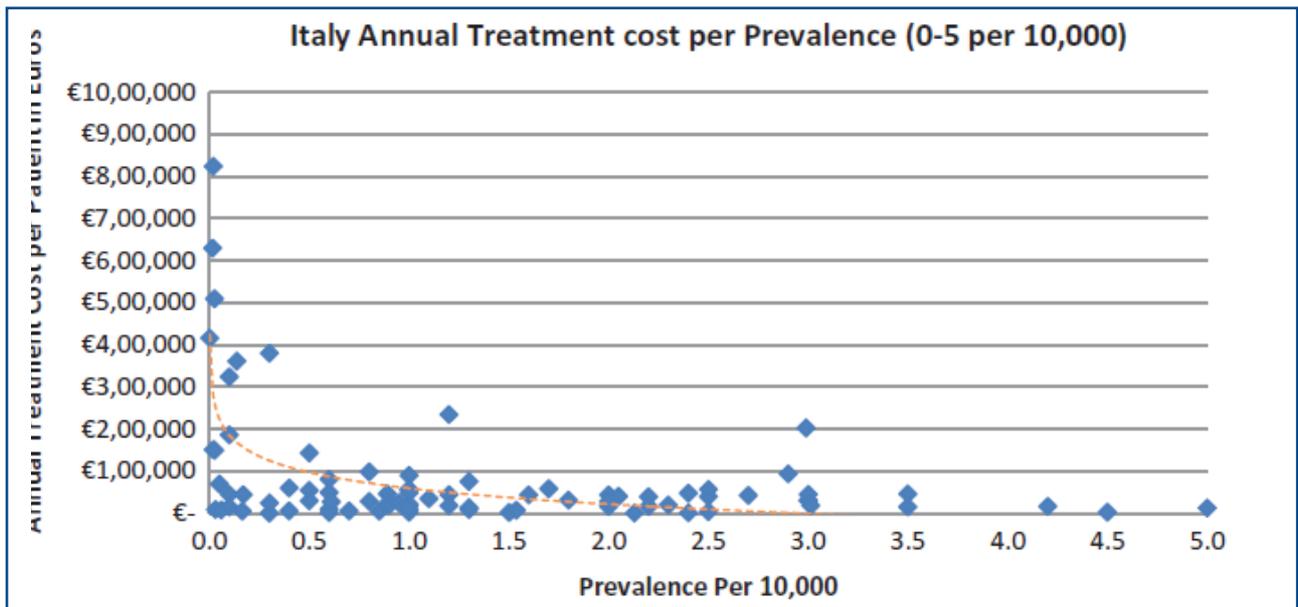
**Figura 1**  
**Costi annui di trattamento dei farmaci orfani**



Fonte: tratto da Medic et al. 2017

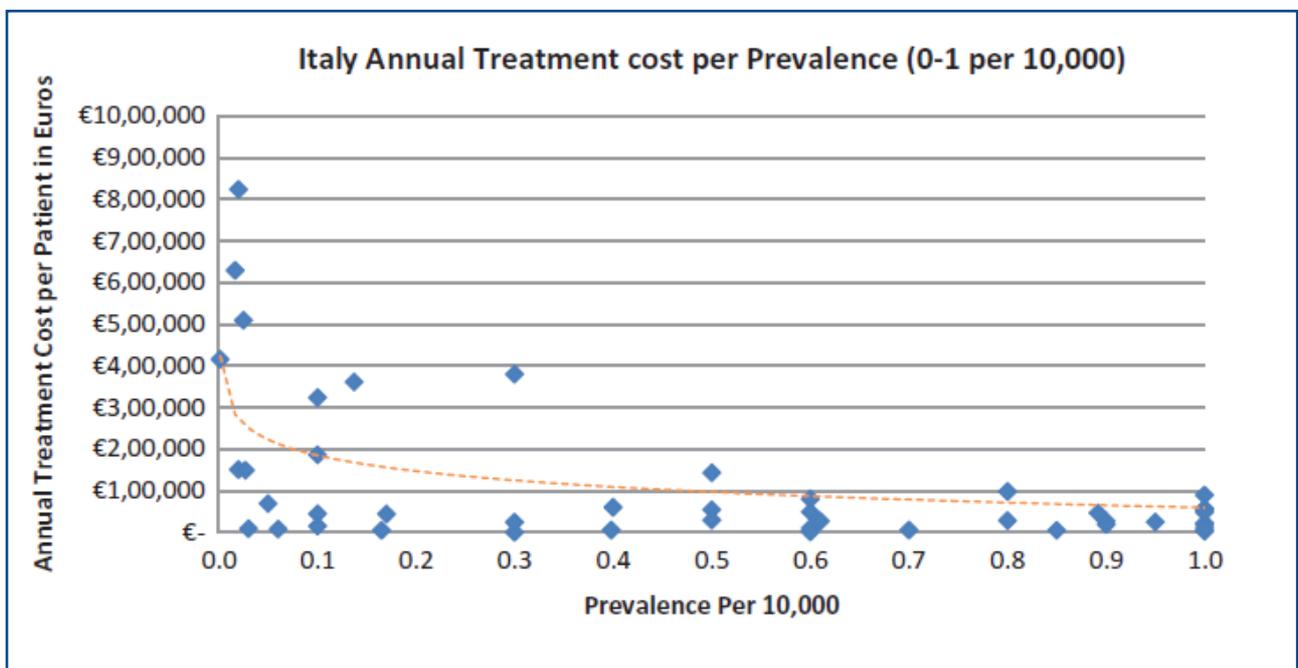
Di seguito si riportano anche le relazioni fra costi e prevalenza per il mercato italiano.

**Figura 2**  
**Costi annuali di trattamento in Italia e prevalenza dei farmaci orfani**



Fonte: tratto da Medic et al. 2017

**Figura 3**  
**Costi annuali di trattamento in Italia e prevalenza dei farmaci orfani**  
**Patologie con prevalenza fino a 1/10.000**



Fonte: tratto da Medic et al. 2017

In definitiva, malgrado le affermazioni di principio che sembrano contrarie, le agenzie regolatorie tengono pragmaticamente conto nelle decisioni di *pricing* e di rimborso della prevalenza, ragionevolmente in funzione delle diverse potenzialità di ritorno dall'investimento dei singoli farmaci.

La conclusione sopra riportata, è rafforzata da un approfondimento effettuato dagli autori citati sulla Francia, dimostrando una correlazione positiva fra l'indice di Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), che è il *driver* per la definizione del prezzo di rimborso, ed è basato sul beneficio sociale aggiuntivo apportato, e il costo di trattamento associato ai farmaci rari.

Possiamo quindi confermare che le Agenzie regolatorie sembrano riconoscere e gestire in modo relativamente omogeneo e razionale le questioni di profittabilità, e quindi gli incentivi all'investimento nel settore delle malattie rare / farmaci orfani.

Per l'Italia, Messori et al (2010) si sono spinti oltre, e hanno tentato di stimare la relazione fra costi di trattamento e prevalenza sul mercato italiano, esplicitando quindi la "regola" di negoziazione implicitamente adottata da AIFA. Lo studio ha considerato 17 farmaci orfani per patologie non oncologiche, quindi la relazione va intesa come esemplificativa e non necessariamente generalizzabile a tutto il settore.

Gli autori avvertono, altresì, che la relazione stimata è valida solo per patologie con meno di due casi ogni 10.000 abitanti.

Con i caveat espressi, la stima si presta ad alcune interessanti riflessioni; risulta infatti che la relazione sarebbe:

$$CATP = 10.000 + 2.000.000 * e^{-0,004*NP}$$

dove:

CATP = Costo annuo di trattamento per paziente

NP = Numero pazienti

Applicando la formula, per una patologia con una prevalenza di 2 casi su 10.000 il costo annuo di trattamento, ritenuto implicitamente accettabile da AIFA, sarebbe pari a € 10.000, salirebbe a circa € 26.500 per una prevalenza di 0,2 casi su 10.000 (ultra-rara) e sfiorerebbe € 2.000.000 per una patologia con 10 casi in Italia.

Una prima evidente lettura dei risultati di Messori et al. (2010) è che esiste una razionale regolarità, anche a fronte di prezzi che variano di oltre 200 volte, da ricercarsi nella epidemiologia delle malattie.

Inoltre, la formula risulta del tutto coerente con le dimensioni degli scarti dal principio di efficienza sopra riportati e misurati in termini di variabilità del costo per QALY guadagnato.

La seconda osservazione è che il fatturato potenziale nei tre casi esemplificativi citati, varia fra € 120 mil. (prevalenza di 2 su 10.000), € 32 mil. (prevalenza di 0,2 su 10.000), e € 20 mil. (prevalenza di 10 casi in Italia).

Va da sé che, per quanto la "progressività" dei prezzi/costi possa sembrare enorme, come anche il costo per singolo paziente, è largamente presumibile che la profittabilità per le patologie molto rare sia inferiore e molto bassa, al limite che esse non siano remunerative.

Alla fine del nostro *excursus* torniamo, quindi, alle note di apertura, dove si notava come la questione delle tecnologie per le malattie rare, *in primis* per i farmaci orfani, rimane la difficile composizione fra istanze di efficienza, equità e, in generale diritto individuale all'accesso alle cure disponibili.

Malgrado negli ultimi anni si osservi un crescente interesse industriale per il settore, spiegabile con i numerosi incentivi messi in campo a livello sia internazionale che nazionale, l'equilibrio del settore rimane "fragile": tale fragilità è, in primo luogo, spiegata dalla fortissima difformità delle prevalenze, che sono davvero minime per alcune patologie, cosa che implica e spiega scostamenti rilevanti dal principio di efficienza.

In secondo luogo, rimane fragile perché da un punto di vista industriale, anche a fronte di variazioni di prezzo/costo di trattamento enormi, paradossalmente le tecnologie per patologie ultra-rare rimangono lontane da livelli di profittabilità di molte tecnologie comuni e anche di quelle per patologie rare ma con numeri rilevanti di pazienti. Malgrado questa evidenza sul versante industriale e regolatorio, la concentrazione di risorse molto elevate su gruppi molto piccoli di popolazione può provocare, e di fatto provoca, reazioni tendenzialmente contrastanti.

Dobbiamo, in conclusione, lamentare una ancora insufficiente conoscenza delle strutture delle preferenze sociali delle Società, e anche una carenza di dibattito sulle implicazioni giuridiche e morali delle scelte di politica sanitaria, in un campo delicato quale quello in oggetto.

Allo stato attuale, si assiste ad una chiara regolarità di comportamento a livello europeo, che sconta la "rarietà" nelle politiche di *pricing* e rimborso; ma tale regolarità si evince *ex post*, mentre viene sostanzialmente negata nelle dichiarazioni *ex ante* sui criteri che devono informare le scelte pubbliche: la contraddizione evidente in cui si muovono le politiche dichiarate e quelle "agite", sembra essere la più chiara dimostrazione della complessità del settore in generale e della valutazione delle tecnologie in particolare.

# APPENDICE

## Processi decisionali per le tecnologie dedicate alle malattie rare

Bellagambi S.<sup>1</sup>

La questione dell'accesso ai farmaci, da parte dei pazienti, ha richiamato, soprattutto negli ultimi anni un'attenzione peculiare. Tale attenzione può essere motivata dalla maggiore pressione finanziaria che i vari Sistemi Sanitari stanno attraversando, e condizionata da una serie di fattori, tra i quali:

- la persistenza di un contesto economico in declino dalla crisi del 2008, che si è notevolmente ripercosso sul mercato del lavoro e ricavi fiscali, generando, di conseguenza, un impatto diretto e negativo sul finanziamento delle istituzioni previdenziali;
- l'invecchiamento continuo delle popolazioni che amplifica la domanda di cura;
- l'organizzazione dei sistemi sanitari, in gran parte ereditata da momenti più agiati nella nostra storia, che necessita di essere rivista e adattata alle sfide di oggi, ad es. attraverso una maggiore attenzione alla prevenzione piuttosto che al trattamento, a una migliore gestione delle condizioni croniche e ad una maggiore efficienza in tutte le fasi del percorso di cura;
- il crescente costo dello sviluppo di una medicina innovativa, che oggi è stimato a 2,6 miliardi di dollari.<sup>2</sup>

Da un sondaggio effettuato da EURORDIS tra le persone affette da patologie rare, è emerso che il 44% dei soggetti intervistati ha riscontrato un peggioramento nell'accesso alle cure negli ultimi due anni. L'indagine è stata condotta attraverso il programma di rilievo di Barometer EURORDIS. Il lavoro sul campo è iniziato l'11 febbraio e si è concluso il 16 febbraio 2017; con un totale di 1350 intervistati da 21 Paesi Europei. Il campione è composto per il 54% da pazienti e per il 46% da medici curanti.

Questo studio ha mostrato come tali difficoltà di trattamento siano dovute, principalmente, all'organizzazione dell'assistenza (per il 47% degli intervistati), ai lunghi tempi di attesa (21%), alla difficoltà di identificare un medico specializzato (15%) e, agli eccessivi tempi di attesa per essere sottoposti a visita medica (11%).

Ulteriori ostacoli individuati, sono di natura finanziaria, spesso, l'erogazione dei farmaci in grado di trattare le patologie rare comporta dei costi elevati, i quali sono poi accompagnati dalla scarsa rimborsabilità degli stessi (22%); in molti casi sono gli stessi pazienti a dover anticipare i costi relativi alle cure dovendo poi attendere moltissimo tempo per il loro rimborso (7%).<sup>3</sup>

In particolare, è emerso che il 25% delle persone affette da patologia rara, in Europa, riscontra una difficoltà nell'accesso al trattamento nei primi 12 mesi.

I prodotti farmaceutici, rappresentando un elemento sostanziale all'interno delle spese totali di assistenza sanitaria di un paese, per questo motivo richiamano spesso un interesse particolare soprattutto in termini di spesa. Appare, tuttavia, discutibile la loro incidenza, per quanto concerne il peggioramento della sostenibilità dei sistemi sanitari. Le perplessità sono spesso connesse all'aumento dei prezzi dei farmaci, a tal proposito però, diviene necessario precisare che in molti paesi europei la percentuale di bilancio speso per i prodotti farmaceutici all'interno della spesa sanitaria totale è rimasta stabile o addirittura diminuita tra gli anni settanta ad oggi<sup>4</sup>, mentre in parallelo la spesa sanitaria stessa è notevolmente aumentata in ogni singolo paese nello stesso periodo<sup>5</sup>.

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

<sup>2</sup> As per [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/pr\\_tufts\\_csdd\\_2014\\_cost\\_study\\_and\\_http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study_and_http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167629616000291)

<sup>3</sup> [https://www.eurordis.org/sites/default/files/2017\\_02\\_17\\_Access%20to%20treatment\\_Analysis\\_Final.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/2017_02_17_Access%20to%20treatment_Analysis_Final.pdf)

<sup>4</sup> OECD (2016), *Pharmaceutical spending (indicator)*. doi: 10.1787/998feb6-en (Accessed August 2016)

<sup>5</sup> OECD (2016), *Health spending (indicator)*. doi: 10.1787/8643de7e-en (Accessed August 2016)

La bassissima prevalenza delle malattie rare, solleva una serie di dubbi per esempio in termini di priorità e risorse che i sistemi sanitari pubblici dovrebbero dedicare a loro, in contrapposizione a malattie più diffuse che interessano porzioni di popolazione molto più grandi. Le persone che hanno una malattia rara hanno diritto allo stesso livello di cura? La risposta a questa domanda trova le sue radici nei principi essenziali della giustizia sociale, dell'uguaglianza e della solidarietà che costituiscono la base delle nostre società e che sono da tempo riconosciute come tali dagli Stati membri dell'Unione europea. A tal proposito, la Presidenza Maltese 2017 del Consiglio dell'Unione Europea il 16 giugno 2017, ha ribadito che "i sistemi sanitari offrono un vantaggio sociale più ampio che va al di là della protezione della salute umana e contribuisce notevolmente alla coesione sociale, alla giustizia sociale e alla crescita economica".

Tale principio era già stato individuato nel dicembre 1999, quando il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno stabilito, nel Regolamento (CE) n. 141/2000, che "i pazienti affetti da condizioni rare devono avere la stessa qualità di trattamento degli altri pazienti".

Con la raccomandazione del giugno 2009, il Consiglio ha poi sottolineato che "i principi e i valori generali dell'universalità, l'accesso a una cura di qualità, l'equità e la solidarietà, come approvato nelle conclusioni del Consiglio sui valori e principi comuni nei sistemi sanitari dell'UE del 2 giugno 2006, sono di fondamentale importanza per i pazienti con malattie rare".

Generalmente, i prezzi dei medicinali orfani sono spesso al di sopra dei prezzi dei farmaci per patologie più diffuse; il costo di tali farmaci è dovuto senza dubbio alla dimensione della popolazione totale dei pazienti affetta da patologia rara, i piccoli numeri infatti comportano delle difficoltà non solo in termini di sviluppo di terapie adeguate ma anche in termini di ritorno economico da parte delle imprese produttrici che investono nel settore. Per questi motivi, spesso, i farmaci orfani e più in particolare i prezzi di tali farmaci sono oggetto di critica. Tuttavia, è necessario sottolineare come il contesto dei farmaci orfani sia piuttosto variegato, che non tutti i prezzi dei medicinali orfani sono discutibili e, di conseguenza, che non tutti i farmaci orfani contribuiscono a minare la sostenibilità dei nostri sistemi sanitari.

Nonostante le critiche rivolte al prezzo di questa tipologia di farmaci, numerosi studi dimostrano che i medicinali orfani continuano a rappresentare complessivamente una frazione estremamente ridotta dei bilanci farmaceutici degli Stati membri dell'UE: diverse fonti robuste e indipendenti convergono in cifre ben al di sotto del 5% della spesa farmaceutica totale in media per gli Stati membri dell'UE che offrono il più ampio numero di farmaci accessibili.

Uno studio globale del 2011, ha esaminato il costo totale dei medicinali orfani in Europa tra il 2010 e il 2020 come percentuale della spesa farmaceutica totale europea, ed ha rilevato che, pur aumentando dal 3,3% nel 2010 al 4,6% nel 2016, la quota della spesa totale per i farmaci orfani, è destinata a raggiungere un plateau e si stabilizzerà tra il 4% e il 5% fino al 2020.<sup>6</sup>

Uno studio comparativo del 2013 focalizzato sulla Svezia e sulla Francia ha concluso che l'impatto del bilancio dei medicinali orfani in questi due paesi arriverà al 4 e al 5% della spesa totale farmaceutica nazionale nel 2020.<sup>7</sup> Un simile studio del 2014, sui Paesi Bassi, ha concluso che "l'impatto individuale del bilancio dei farmaci orfani è spesso limitato, sebbene esistano eccezioni" e che, pur in forte crescita, la percentuale di spesa farmaceutica spesa per i medicinali orfani ha raggiunto solo il 4,2% nel 2012, con "il tasso di crescita relativo che diminuisce nel tempo".<sup>8</sup>

Uno studio ancora più recente in Lettonia nel 2016 ha mostrato che la spesa annua dei medicinali orfani rappresentava ancora una piccola frazione del mercato farmaceutico totale del paese (0,84%) e del budget totale di rimborso dei farmaci (2,14%), con un particolare prodotto che rappresenta il 34% di tali spese.<sup>9</sup>

Gli studi su citati dimostrano come in realtà il problema dei prezzi connessi ai farmaci orfani di per sé non rappresenta un vero e proprio problema, in quanto l'incidenza dei costi connessa ai farmaci orfani appare minima rispetto alla globale spesa farmaceutica.

---

<sup>6</sup> *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011 Sep 27;6:62. DOI: 10.1186/1750-1172-6-62. "Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010 - 2020." Schey C, Milanova T, Hutchings A. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-62>

<sup>7</sup> *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014 9:22. DOI: 10.1186/1750-1172-9-22 "Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013-2020" Hutchings A, Schey C, Dutton R, Achana F and Antonov K <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-9-22>

<sup>8</sup> *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014;154. DOI: 10.1186/s13023-014-0154-0. "Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012" Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0154-0>

<sup>9</sup> *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016 11:59 DOI: 10.1186/s13023-016-0434-y "Impact of orphan drugs on Latvian budget" Logviss K, Krievins D and Purvina S. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0434-y>

Per una società e per gli investitori che prestano il loro sostegno finanziario, la decisione di sostenere lo sviluppo di un medicinale orfano per una malattia rara e ultra-rara è tutt'altro che una scelta facile o ovvia. Infatti, i costi connessi alla ricerca di un medicinale orfano e le limitate conoscenze disponibili, si traducono in barriere che ogni azienda che intende entrare in questo campo della medicina deve inevitabilmente affrontare. Per questi motivi, soprattutto a livello europeo, sono riconosciuti una serie di incentivi per le aziende che sviluppano e producono farmaci orfani. Contrariamente a quanto si può credere, lo status orfano di un prodotto in Europa non è facile da ottenere, non è facile da mantenere e non è destinato a durare per sempre. Infatti, di tutte le domande di designazione orfana presentate al COMP presso l'EMA, solo il 72% riceve un parere positivo per la designazione. Tra i prodotti designati sulla base di un potenziale vantaggio significativo rispetto a un trattamento esistente, il 27% dei prodotti perde lo status di orfano al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.<sup>10</sup>

Il principio dell'esclusiva di mercato è semplicemente volto ad offrire, ove applicabile, una protezione temporanea contro l'ingresso sul mercato di un prodotto simile durante il suddetto periodo di esclusività. Questo incentivo, concesso per legge, è stato istituito al fine di consentire a un'azienda di recuperare il suo investimento per un periodo di tempo stabilito e limitato.

Molto spesso, si ritiene che sia proprio l'esclusività di mercato a determinare il prezzo elevato di un farmaco orfano, non tenendo presente che il prezzo in realtà è frutto di tutti una serie di contrattazioni, generalmente basate ad una serie di elementi finanziari, che vanno dai rimborsi, ai limiti di prezzo, ai *pay per performance*, alla fornitura di quantità libera di un determinato prodotto, ecc.

Ad oggi 143 prodotti sono stati approvati in base al Regolamento (CE) sui farmaci orfani, n. 141/2000, dalla sua adozione, 97 dei quali sono ancora in possesso di status orfano<sup>11</sup>.

Ulteriore argomento di particolare rilevanza e interesse affrontato da EURORDIS è quello relativo alle problematiche connesse all'accesso dei pazienti ai medicinali orfani. Nello studio delle criticità sottese all'accesso, EURORDIS ha posto la sua attenzione su una serie di elementi che condizionano fortemente i pazienti nell'accesso al farmaco e che, se tenuti in considerazione, possono facilitare e velocizzare la somministrazione della cura al paziente.

A tal proposito, è possibile far riferimento alla possibilità, fortemente incoraggiata da EMA e raccomandata da IR-DiRC<sup>12</sup>, circa l'utilizzo di specifiche tipologie di Clinical Trials nelle piccole popolazioni, quali ad esempio studi a gruppi incrociati, studi sequenziali, studi a bracci multipli, e metodi statistici innovativi, ad esempio metodi bayesiani.

È, poi, possibile far riferimento ai *Patient-relevant outcome measures* (PROM) e, dunque, le misure per valutare gli effetti e i risultati che i pazienti ritengono utili per la loro condizione, rappresentano uno strumento essenziale per lo sviluppo di una terapia per le malattie rare, che ha lasciato emergere, soprattutto negli ultimi anni la necessità di un progresso più coerente dell'intero settore.

Lo strumento del PROM è stato fortemente incoraggiato da EMA nella fase iniziale dello sviluppo di un prodotto, integrando i dati generati dai pazienti con studi clinici. Un uso più ampio di PROM ha contribuito, quando utilizzato, a presentare dati più convincenti al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Poiché il CHMP può basare solo il suo parere scientifico sulle evidenze disponibili, i PROM contribuiscono a creare una serie di evidenze rilevanti per i pazienti che si traducono in benefici clinici (o rischi) percepiti da loro come significativi e dovrebbero sistematicamente essere considerati fin dalle prime fasi dello sviluppo clinico, dalle aziende farmaceutiche insieme con i clinici e i rappresentanti di pazienti della specifica patologia a cui il dato prodotto è destinato. Inoltre, i PROM, in molti casi, sono stati utili per sostenere la preparazione del dossier di valore di un prodotto prima della valutazione HTA.

Anche l'utilizzo e la qualificazione dei biomarcatori (*biomarkers*) sono incoraggiati sia dall'EMA, che dalle autorità di HTA e dai Sistemi sanitari nazionali, purché vi siano prove robuste che l'endpoint misurato con un *biomarker* possa essere effettivamente tradotto in un vantaggio clinico.

---

<sup>10</sup> Laura Fregonese MD, PhD, MSc Orphan Medicines Office, EMA "Clinically Relevant Advantage and Major Contribution to Patient Care" available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2015/12/WC500198911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/12/WC500198911.pdf)

<sup>11</sup> European Commission – Pharmaceuticals Community Register [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm)

<sup>12</sup> Il Consorzio internazionale di ricerca sulle malattie rare (IRDiRC) riunisce ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca sulle malattie rare, per raggiungere due obiettivi principali entro il 2020, vale a dire 200 nuove terapie per malattie rare e mezzi per diagnosticare la maggior parte delle malattie rare.

Inoltre, la registrazione dei pazienti, inclusi dati biologici e clinici, può essere un fattore importante per progettare studi clinici avanzati nell'ambito delle malattie rare e accelerare l'inclusione dei pazienti negli studi clinici.

Le reti di riferimento europee di recente costituzione (ERN) offrono una nuova opportunità per la ricerca sulle malattie rare in Europa, ossia la possibilità di registrare tutti i pazienti che consultano un esperto medico in un centro di competenza, sia esso un membro completo o affiliato di un ERN, con un minimo *dataset* comune, procedure operative standard e una completa interoperabilità tra i centri nazionali di competenza all'interno di un ERN e tra ERNs per tutte e 24 le aree terapeutiche coperte. Le reti di ricerca clinica sulle malattie rare possono offrire un approccio strutturato alla ricerca clinica, contribuendo a generare un maggiore sviluppo delle terapie per le malattie rare con esigenze completamente insoddisfatte.

Questo breve elenco di strumenti assume una rilevanza fondamentale nel contesto delle malattie rare, caratterizzato da popolazioni piccole o ultra piccole, in cui l'espressione genetica della malattia può essere molto eterogenea, anche tra individui presumibilmente colpiti dallo stesso tipo di patologia. Ciò sottolinea la necessità di nuove metodologie il più vicine possibile alla realtà sperimentata e vissuta dai pazienti.

### Early dialogue come prospettiva di miglioramento per l'accesso ai farmaci.

La realtà delle malattie rare, spesso vede l'esistenza di nuovi prodotti in grado di rispondere a bisogni medici non soddisfatti che seppur approvati per la commercializzazione da parte degli Enti regolatori, non sono fruibili dai pazienti, perché ritenuti troppo costosi o il valore apportato, non sufficiente per i sistemi sanitari nazionali.

Tale situazione è avvertita come ostacolo dai pazienti e da tutte le parti interessate, in particolare:

- **dagli Enti regolatori**, in quanto le opinioni e le decisioni centralizzate a livello europeo sulla qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali, possono talvolta, apparire inspiegabilmente contestati e annullati dalle autorità nazionali per il prezzo e il rimborso;
- **dagli organismi di valutazione della tecnologia sanitaria -HTA**, le cui previsioni sull'efficacia di detti farmaci possono anche apparire ignorate;
- **dalle autorità nazionali competenti a determinare il prezzo e il rimborso**, che spesso sono sottoposte a critiche per aver negato l'accesso a un medicinale approvato per ragioni economiche;
- **dai produttori farmaceutici**, i cui prodotti finiscono per non essere commercializzati non riscontrando, in questo modo, un ritorno sugli investimenti per la loro innovazione.

Una tale prospettiva, comporta un panorama disgregato tra gli Stati membri dell'UE, molti dei quali hanno conseguito decisioni divergenti in merito all'accesso ad un farmaco da parte dei pazienti per la medesima patologia. In questo panorama appare fondamentale l'istituzione di una collaborazione europea tra i sistemi sanitari nazionali al fine di coinvolgere tutte le autorità nazionali competenti. L'idea di una collaborazione europea assume una rilevanza maggiore nel contesto delle malattie rare, dove sia pazienti che le competenze mediche risultano essere limitate.

Questa visione è stata recepita e sollecitata dalle recenti conclusioni del Consiglio del giugno 2017 in relazione alla necessità "Incoraggiare la cooperazione volontaria tra sistemi sanitari a livello degli Stati membri".

Da sempre, EURORDIS-Rare Diseases Europe crede fermamente in un nuovo approccio più sostenibile per il futuro, al fine di poter meglio soddisfare le esigenze di tutte le parti.

La collaborazione tra gli stati membri trova la sua piena realizzazione mediante il precoce dialogo sul valore del prodotto tra i produttori dello stesso e tutti i soggetti coinvolti, dalle prime fasi della valutazione e del processo decisionale da parte degli Enti regolatori e di HTA, fino ad arrivare agli esperti clinici e ai rappresentanti dei pazienti.

Tale dialogo precoce, può prevedere l'Horizon-scanning cioè per esempio la revisione sistematica di nuove terapie che molto probabilmente entreranno in un sistema sanitario nazionale, il confronto in merito alle implicazioni dei nuovi farmaci in termini di possibili evoluzioni da applicare alla pratica clinica (ad esempio quando una nuova terapia offre un notevole progresso rispetto allo standard di cura accolto fino ad allora) ma anche in termini di impatto sul bilancio, modalità di finanziamento e potenziali disinvestimenti o riallocazione in altre aree terapeutiche.

Il dialogo deve essere sviluppato precocemente fin dalla prima fase e deve avere ad oggetto la singola malattia specifica; deve, inoltre, essere sviluppato su più fronti comprendendo i rappresentanti dei pazienti, i medici delle Reti di riferimento europee sulle malattie rare, gli enti regolatori, gli esperti di HTA, le istituzioni e le aziende produttrici. Tutti questi soggetti, che intervengono per ragioni differenti sull'accesso al farmaco, possono senza dubbio contribuire a perfezionare le conoscenze circa le esigenze mediche non soddisfatte, la fattibilità degli studi clinici, la discussione sugli *endpoints* da prendere in considerazione, l'inclusione dei PROMs, la necessità di registri ma anche considerare i presupposti economici. L'EMA ha già acquisito un'esperienza significativa in merito attraverso i laboratori organizzati per alcune malattie (ad esempio Duchenne, atrofia muscolare spinale, emofilia).

Il dialogo precoce deve poter essere avviato da un'impresa, da un pagatore o da un'associazione dei pazienti e, oltre ad avere lo scopo di contribuire ad informare e sostenere decisioni di investimento importanti, si pone come un'opportunità per chiarire ai pagatori gli indicatori in base ai quali un'azienda determina il prezzo di un nuovo prodotto (ad esempio piani d'investimento passati e futuri, decisioni di portafoglio, anticipazioni di un'indicazione futura, ecc.).

Gli strumenti di consulenza scientifica e di assistenza al protocollo da parte di EMA dimostrano che i prodotti che hanno perseguito un tale processo vedono ridotti, in media, i rischi nel corso del loro sviluppo e hanno una percentuale più elevata di approvazione da parte del CHMP.<sup>13</sup>

Sulla base dei successi di molti progetti pilota avviati negli ultimi anni (ad esempio nella seconda azione dell'EUnetHTA e nel progetto SEED in particolare<sup>14</sup>), la traduzione di un dialogo precoce in una pratica standard è notevolmente accelerata.

Analogamente, il meccanismo di accesso coordinato ai medicinali orfani (MoCA) dell'Unione europea, a partire dal 2010, ha mirato a facilitare e ad istituire un dialogo volontario tra le istituzioni nazionali e produttori farmaceutici, con la partecipazione attiva dei pazienti, su specifici farmaci orfani in via di sviluppo al fine di affrontare e superare le criticità per un efficace accesso dei prodotti sul mercato.

Sulla base di questi esempi, appare quanto mai necessaria una maggiore cooperazione tra l'Agenzia Europea per i Medicinali, gli organismi di HTA e i Sistemi sanitari nazionali, così da concorrere alla determinazione di un dialogo più costruttivo e continuo, al fine di limitare il più possibile le situazioni in cui un farmaco, seppur approvato, viene negato ai pazienti per ragioni economiche.

A questo proposito, i risultati **del gruppo europeo di lavoro per la valutazione del valore e processi di finanziamento delle malattie rare** (ORPH-VAL), un gruppo di 15 esperti di malattie rare in 7 paesi europei, tra cui gli esperti di HTA, i medici, i rappresentanti dei pazienti, accademici, politici e rappresentanti dell'industria, nel corso di una valutazione delle linee guida esistenti sui medicinali orfani e i contesti a livello nazionale, ha raccolto tutte le informazioni ricevute per formulare 9 principi generali per contribuire a migliorare la coerenza dei prezzi e il rimborso dei medicinali orfani in Europa, in un modo che correttamente riflette le intrinseche caratteristiche delle malattie rare. Questi principi vanno dagli aspetti legati alla valutazione del valore, ai prezzi, ai rimborsi o ai processi di finanziamento per i medicinali orfani, concentrandosi su 4 fasi diverse: i criteri di decisione, i processi decisionali, il finanziamento sostenibile e il coordinamento europeo.

*I dati riportati nel presente capitolo sono tratti da una Reflection Paper - work in progress- di EURORDIS, "Breaking the Access Deadlock to Leave no One Behind". EURORDIS e l'Osservatorio Farmaci Orfani, perseguono, tra gli altri, l'obiettivo comune di migliorare la condizione dei pazienti affetti da malattia rara, attraverso un accesso equo ai farmaci ad esse destinati.*

*EURORDIS-Rare Diseases Europe è un'alleanza non profit che raggruppa oltre 700 associazioni di pazienti affetti da malattie rare riferibili a più di 60 paesi, che lavorano insieme per migliorare la condizione delle persone affette da patologia rara e delle loro famiglie in Europa.*

<sup>13</sup> Please refer in particular to "Regulatory watch: Impact of scientific advice from the European Medicines Agency" by Hofer MP, Jakobsson C, Zafropoulos N, Vamvakas S, Vetter T, Regnstrom J and Hemmings RJ, in *Nature Reviews Drug Discovery* 14, 302– 303 (2015) doi:10.1038/nrd4621, accessible here: <http://www.nature.com/nrd/journal/v14/n5/full/nrd4621.html>, with additional data of interest from the European Medicines Agency also accessible here: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/04/news\\_detail\\_002308.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002308.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

<sup>14</sup> <http://www.earlydialogues.eu/has/>

# 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*

**COMP:**

*Committee for Orphan Medicinal Product*

**CTS:**

Commissione Tecnico Scientifica

**CPR:**

Commissione prezzo e rimborso

**DCI:**

Denominazione Comune Internazionale

**EMA:**

*European Medicines Agency*

**FO:**

Farmaco Orfano

**GU:**

Gazzetta Ufficiale

**GUUE:**

Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

**MR:**

Malattie Rare

**ODD:**

*Orphan Drug Designation*

**OSM:**

Organizzazione Mondiale della Sanità

**SCFM:**

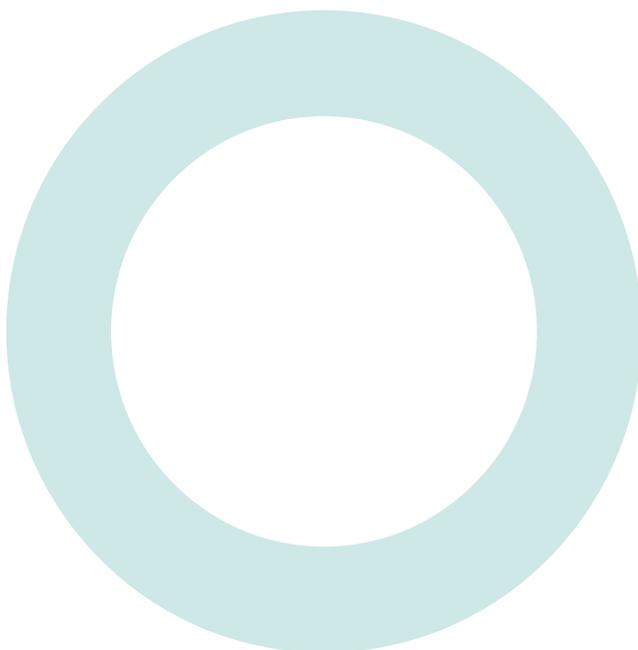
Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

**SSN:**

Servizio Sanitario Nazionale

**UE:**

Unione Europea



# SITOGRAFIA

[https://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/expert\\_group\\_en](https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en)

[www.salute.gov.it/portale/home.html](http://www.salute.gov.it/portale/home.html)

[www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)

[www.agenziafarmaco.gov.it/](http://www.agenziafarmaco.gov.it/)

[www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

[www.eurordis.org/it](http://www.eurordis.org/it)

[www.uniemo.org](http://www.uniemo.org)

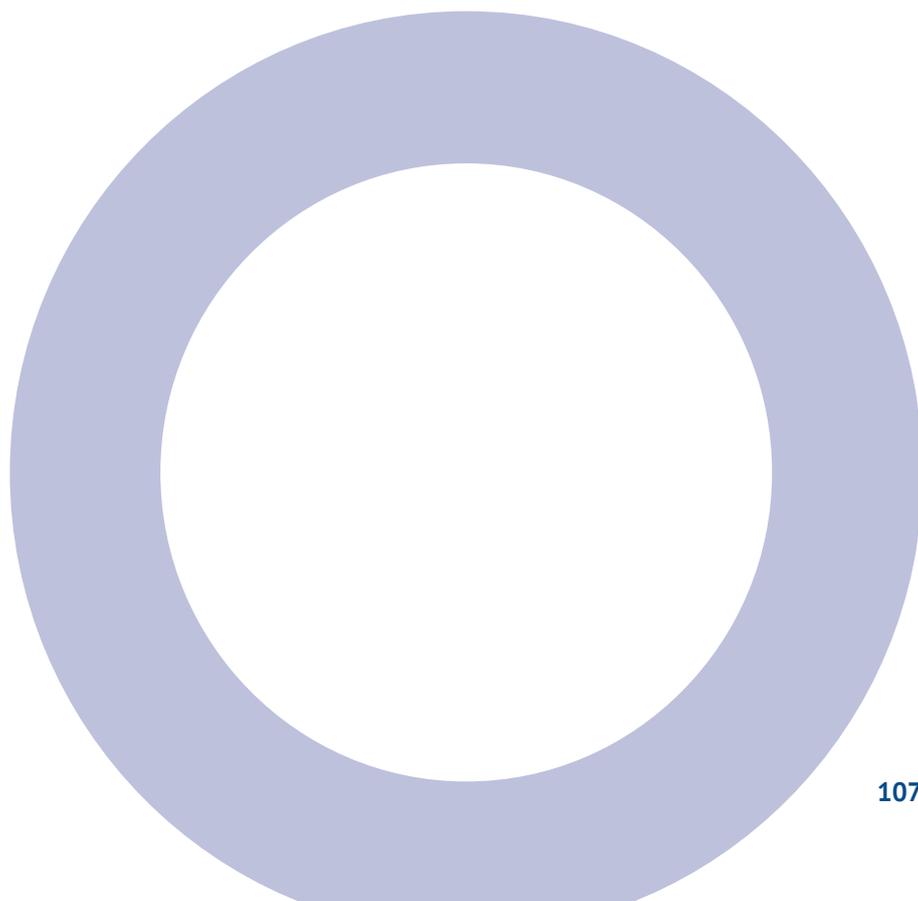
[www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage/](http://www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage/)

[www.telethon.it/](http://www.telethon.it/)

[www.fondazione-serono.org](http://www.fondazione-serono.org)

<http://malattierare.marionegri.it/>

[www.osservatoriomalattierare.it](http://www.osservatoriomalattierare.it)









Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità

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

C.R.E.A. Sanità - Consorzio Ricerca Economica Applicata in Sanità

[www.creasanita.it](http://www.creasanita.it)

[barbara.polistena@uniroma2.it](mailto:barbara.polistena@uniroma2.it)



L'Osservatorio Malattie Rare OMAR è l'unica testata giornalistica, in Italia ed in Europa, esclusivamente focalizzata sulla tematica delle malattie rare e dei farmaci orfani e ad accesso interamente gratuito. Nato nel 2010, in sette anni ha costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con il mondo delle associazioni pazienti, con le istituzioni, con i medici e i ricercatori attivi nel settore e con le aziende farmaceutiche impegnate nel settore dei farmaci orfani.

Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.

[www.ossevatoriomalattierare.it](http://www.ossevatoriomalattierare.it)

[direttore@ossevatoriomalattierare.it](mailto:direttore@ossevatoriomalattierare.it)



[WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT](http://WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT)