

# II RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

## VALUTAZIONE E ACCESSO AL MERCATO: L'EVOLUZIONE NEL CAMPO DELLE MALATTIE RARE



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Novembre 2018, 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

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

Le pubblicazioni di OSSFOR - Rapporti, quaderni, analisi, documenti preparatori, proposte organizzative e normative ed ogni altro documento elaborato - sono resi pubblici attraverso la pubblicazione sul 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, 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 seconda edizione vogliamo ringraziare per la disponibilità e per l'inestimabile collaborazione nella messa a disposizione dei dati e delle informazioni:

- Pierluigi Russo, AIFA-Università di Chieti
- Giulio D'Alfonso, sperimentazioncliniche.it

Un ringraziamento particolare va alla D.ssa **Antonella Guida** e al Dr. **Aurelio Bouchè**, Direzione Generale tutela della salute Regione Campania; al Dr. **Ugo Trama**, Responsabile della U.O.D. 08 "Politica del Farmaco e Dispositivi" Direzione Generale per la tutela della Salute Regione Campania; alla Dr.ssa **Valentina Orlando**, Assistant Professor of Health Economics, Resercher CIRFF; al Dr. **Michele Tari**, Dirigente Struttura Complessa di Staff Direzione ASL Caserta, e al Dr. **Giuseppe Limongelli**, Direttore Responsabile del Centro Regionale Malattie Rare Regione Campania.

## Due anni di OSSFOR

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

A questo scopo vengono organizzati i **Tavoli Tecnici** dedicati ad alcune tematiche scelte ad inizio anno a seguito di un confronto con diversi *stakeholders*. Nel primo anno di attività i Tavoli hanno analizzato le normative volte a facilitare e velocizzare l'accesso al mercato delle terapie, gli *Early Access Programmes (EAPs)*. Nel 2018 l'analisi ha riguardato l'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie (in primis i farmaci orfani) per le malattie rare, l'*HTA* dei piccoli numeri. Frutto di tali attività è la produzione periodica de **I Quaderni di OSSFOR** che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani.

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

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

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

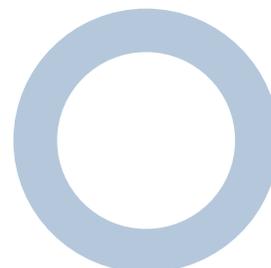
Il *Quaderno* raccoglie l'analisi elaborata dai Tavoli Tecnici ai quali hanno partecipato:

Simona Bellagambi – EURORDIS

Pierluigi Canonico – UPO

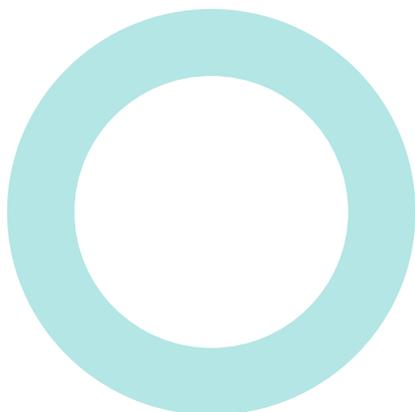
Francesco Cattel – SIFO

Francesca Ceradini - Accademia dei Pazienti – EUPATI Italia  
Marina Cicerone - Comitato Etico Policlinico A. Gemelli  
Americo Cicchetti – SITHA  
Laura Crippa – Assobiotech  
Laura Fregonese – EMA  
Tommasina Iorno – UNIAMO  
Paola La Licata - Partner LSCube – Studio Legale  
Federica Mammarella – Ufficio HTA AIFA  
Lorenzo Mantovani – Università Bicocca  
Monica Mazzucato - Coordinamento Malattie Rare, Regione Veneto  
Simona Montilla –Segreteria Tecnica Istituzionale Direzione Generale AIFA  
Pietro Refolo - Istituto di Bioetica UCSC  
Giovanni Tafuri – Ufficio HTA AIFA



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

Tra le iniziative di OSSFOR di maggior rilievo, c'è la nascita dell'**Alleanza Malattie Rare** (AMR) promossa dalla Senatrice Paola Binetti, presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare. Composta da Associazioni di pazienti, ricercatori, tecnici e rappresentanti del mondo istituzionale, 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

LA NORMATIVA

FARMACI ORFANI

PAG. 21

---

### CAPITOLO 2

LA DOMANDA

ANALISI EPIDEMIOLOGICA DEI PAZIENTI CON MALATTIA RARA

PAG. 27

---

### CAPITOLO 3

L'OFFERTA

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

3B - I FARMACI ORFANI IN ITALIA: CONSUMO E SPESA

PAG. 50

---

### CAPITOLO 4

LA GOVERNANCE

ANALISI DEI COSTI SANITARI DIRETTI DEI PAZIENTI CON MALATTIA RARA

PAG. 80

---

### CAPITOLO 5

LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE PER LE MALATTIE RARE

PAG. 104

---

### CAPITOLO 6

L'ASSISTENZA SANITARIA TRANSFRONTALIERA

PAG. 119

---

### APPENDICE

INDAGINE PILOTA SULLE SCELTE IN TEMA DI CRITERI DI HTA PER I FO

PAG.129

---

### APPROFONDIMENTO

PRICING E ACCORDI: QUALI I MODELLI DOMINANTI?

ANALISI STORICA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE MALATTIE RARE IN ITALIA

PAG.135

---

GLOSSARIO

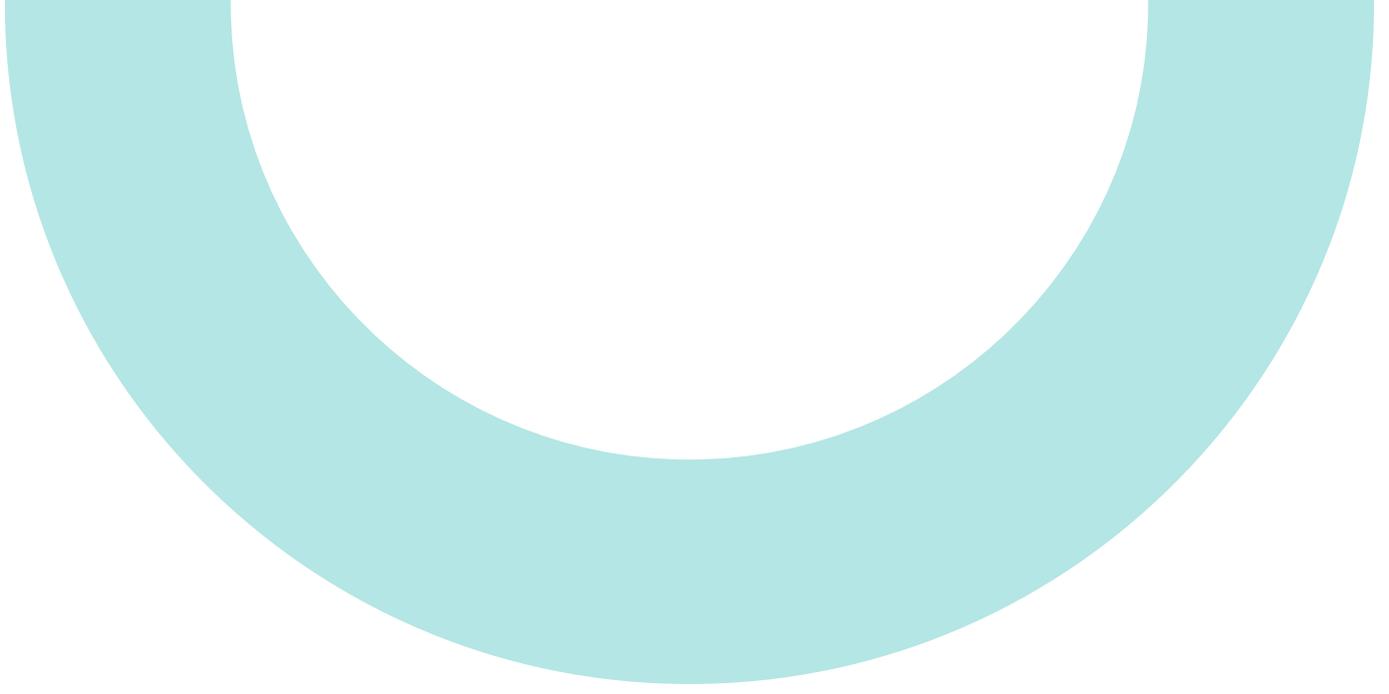
PAG. 148

---

LINK UTILI

PAG. 150

---



# EXECUTIVE SUMMARY

La *mission* dell'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) è quella di contribuire alla conoscenza nel campo delle politiche sanitarie che riguardano le malattie rare (MR) e, in particolare, le tecnologie specificatamente sviluppate, quali i farmaci orfani (FO).

L'obiettivo finale è quello di supportare la definizione di una efficace ed efficiente *governance* del settore, che garantisca l'accesso dei pazienti alle terapie e la sostenibilità del sistema.

Nel primo Rapporto Annuale OSSFOR (2017), si è essenzialmente analizzato l'impatto epidemiologico ed economico delle malattie rare, l'accesso al mercato e la spesa dei FO, e la regolamentazione del settore e dei cosiddetti *early access programs*. In aggiunta, sono stati sviluppati due quaderni: uno dedicato alle principali definizioni che attengono al mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani, ed uno sugli *early access programs*, esitato poi in un *position paper* presentato alle Istituzioni.

Nel 2018, oltre alla realizzazione del secondo Rapporto Annuale OSSFOR, è stato approfondito il complesso tema della valutazione delle tecnologie destinate alle malattie rare, con lo sviluppo di un quaderno intitolato "L'HTA dei piccoli numeri", che sarà a sua volta oggetto di uno specifico *position paper* da presentare alle Istituzioni.

Per quanto *concerna* il secondo Rapporto OSSFOR (2018), l'indice prevede: un richiamo alla normativa essenziale sui farmaci orfani, l'analisi della domanda intesa come epidemiologia dei pazienti con malattia rara, segue una analisi dell'offerta intesa sia in termini di processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani che di spesa e consumo per gli stessi, ancora la *governance* ed in particolare l'analisi dei costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara. Infine un capitolo sulla valutazione delle tecnologie per le malattie rare e un *focus* sull'assistenza sanitaria transfrontaliera.

Nel primo e nel quarto capitolo viene approfondito l'impatto epidemiologico e economico delle malattie rare, attraverso le analisi dei *databases* amministrativi regionali: dopo quelli della Regione Lombardia e Puglia, quest'anno si è sviluppata una collaborazione con la Regione Campania.

Complessivamente, con l'inclusione della Campania, la consistenza del campione analizzato è di oltre 82.000

pazienti (32,9% della popolazione italiana): 16.685 pazienti con MR in Campania su una popolazione di 5.839.084 (2017), 44.548 su 9.818.874 in Lombardia (2012) e 21.693 su 4.077.166 in Puglia (2016).

Di particolare interesse è il primo tentativo di valutare l'impatto dell'approvazione, in data 15.9.2017, dei nuovi LEA, come definiti dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017, il quale ha aggiornato l'elenco delle MR che danno diritto all'esenzione. A quelle riconosciute ai fini dell'esenzione indicate nell'allegato 1 al DM 279/2001, che comprendeva, nello specifico, 284 MR specifiche e 47 gruppi comprendenti più MR accomunate da simile meccanismo patogenetico, si aggiungono 134 nuovi codici di esenzione, corrispondenti a oltre 200 patologie.

Il numero di condizioni rare (malattie distinte o i gruppi di MR con un proprio codice di esenzione) identificate nella popolazione campana ammonta a 230, dato confrontabile con quello della popolazione lombarda (282) e pugliese (270).

Fra le condizioni rare più diffuse troviamo sempre nei primi due posti le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso e Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*; cambia la terza che per la Campania sono le *Malformazioni congenite*, mentre per la Lombardia e la Puglia le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*.

Grazie ai dati della Regione Campania che, come anticipato, essendo più recenti, contengono anche i casi riconosciuti con i "nuovi LEA", è possibile apprezzare come l'estensione dell'elenco abbia incrementato del 6,4% l'esenzione per MR.

Il numero delle diverse condizioni rare identificate nella popolazione campana passa quindi da 230 con il vecchio elenco a 310 con il nuovo elenco.

I "nuovi casi" si concentrano prevalentemente nella fascia di prevalenza delle malattie ultra rare.

Tornando al dato generale, fra le evidenze che possiamo considerare consolidate, grazie alle analisi regionali sin qui condotte, segnaliamo come l'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara esenti evidenzi un picco 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.

La concentrazione è rilevante anche dal punto di vista geografico: anche in Campania osserviamo un *gap* rilevante fra la ASL di Avellino, dove lo 0,29% degli assistiti sono in possesso di una esenzione, e l'ASL di Napoli 3 Sud dove sono in possesso di esenzione solo lo 0,10% degli assistiti.

Particolarmente rilevante rimane la concentrazione dei casi ultra rari, che supera il 100,0% fra le diverse ASL.

Si conferma, quindi, l'importanza della concentrazione dei casi, tale da potersi escludere sia un effetto dovuto al mero caso: ne segue l'evidente 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; la difforme distribuzione sul territorio giustifica da una parte la centralizzazione dell'offerta (di strutture e, principalmente, di competenze), e dall'altra 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.

Molto evidente è anche il "frazionamento" delle condizioni: nella classe 4 (prevalenza superiore allo 0,01%) afferiscono oltre il 41,0% dei pazienti, distribuiti però in meno di 10 condizioni rare (codici di esenzione); all'altro estremo (malattie ultra rare) meno del 28,0% dei soggetti si distribuiscono su più di 204 diverse condizioni rare, implicando una difficoltà di organizzazione della risposta evidentemente molto maggiore.

Quindi, oltre agli aspetti già richiamati in relazione alla concentrazione epidemiologica, in termini di presa in carico va sottolineata l'esigenza (all'interno del principio generale della risposta individualizzata) di riconoscere approcci differenziati in funzione della numerosità dei casi e delle patologie.

Si osservi che le condizioni ultra rare individuate ammontano a 204 in Campania, 228 in Lombardia e 216 in Puglia; la prevalenza è, complessivamente, pari allo 0,08% del totale degli assistiti in tutte le Regioni analizzate; in particolare, per 20 delle 210 condizioni in Campania, 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.

Per quanto concerne i costi per il SSN, la spesa media annua pro-capite dei malati rari esenti risulta compresa nel *range* € 4.217- € 5.384, 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.

Vanno espressi alcuni caveat in continuità con le analisi svolte nella prima annualità di OSSFOR; in primo luogo 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 teoricamente molto meno, in quanto l'esenzione è legata proprio alla rilevanza dell'assorbimento di risorse. Peraltro, rimane esclusa la quota di onere per l'assistenza sostenuta direttamente dai pazienti e dai loro *caregiver* che, invece, sappiamo essere certamente rilevante così come la quota pubblica di protesi e ausili ma anche le spese pubbliche non prettamente sanitarie (tipicamente pensioni di invalidità).

In ogni caso, pur con i caveat espressi, si può stimare che la quota capitaria di spesa per i malati rari, in media, non si discosta significativamente da quella dei pazienti cronici con due co-morbilità, secondo le stime lombarde.

Per quanto concerne i processi di *market access*, con un particolare riferimento ai FO, in continuità con il primo Rapporto OSSFOR, nel capitolo 3 si è provveduto ad aggiornare le elaborazioni effettuate sulle banche dati OSSFOR, dedicate alle tempistiche di accesso e alla spesa.

Si conferma 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, sebbene rispetto all'ultimo triennio disponibile si osservi un lieve aumento: da 34 mesi per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 70 mesi per quelli tra il 2015 ed il 2016 (nel 2017, per l'unico farmaco attualmente presente nell'elenco dei farmaci orfani dell'AIFA, i mesi scendono a 63).

Tale aumento è imputabile alla dilatazione del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle aziende, riducendosi di contro la 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 35 mesi nel triennio 2003/2005, a 11 mesi nel triennio 2015/2017. Un'osservazione più dettagliata evidenzia una tendenza in diminuzione fino al triennio 2006/2008, un aumento

consistente tra il 2009/2011, seguito da una drastica riduzione nell'ultimo triennio (11 mesi).

La 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"), relative alle procedure riguardanti la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani.

Nel periodo considerato, per il 41,0% dei farmaci analizzati il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 77,0% entro i 2 anni e il 90,0% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

In particolare, per i 21 farmaci entrati in Cnn, la durata media del processo che porta dall'autorizzazione EMA alla Determina AIFA che ne definisce l'inserimento in classe Cnn, è risultata essere di 6 mesi, con un tempo massimo di 27 mesi ed uno minimo di 1 mese.

Dopo l'inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è 15 mesi, con un valore massimo di 38 mesi ed uno minimo di 2.

Infine, 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 in media fra il 2008/2010 a 11 tra il 2014/2016).

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 20 mesi, che risulta in media maggiore di 1 mese rispetto alla totalità dei farmaci analizzati (92: di cui 21 in Cnn, 9 in lista L. 648/96, 57 direttamente negoziati).

Nella casistica analizzata, 9 farmaci sono stati inseriti nell'elenco ex L. n. 648/96, tra questi, 3 sono stati inseriti prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 18 mesi prima), 6 sono stati inclusi nell'elenco 4 mesi dopo l'autorizzazione.

Per essi si ha una durata media del processo pari a 33 mesi, che risulta maggiore rispetto alla totalità dei farmaci analizzati di 14 mesi.

Per i farmaci direttamente negoziati, i tempi medi dall'autorizzazione EMA alla prima determina AIFA di prezzo e rimborso risultano, invece, significativamente ridotti.

In particolare, risultano di 16 mesi 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).

L'analisi per trienni dei 62 farmaci direttamente ne-

goziati, mostra una diminuzione della durata del processo fino al triennio 2008/2010, mentre nel triennio 2011/2013 si registra un visibile aumento, arrivando a 27 mesi, per poi ridiscendere a 10 mesi nel periodo 2014/2017.

Il periodo tra autorizzazione EMA e prima Determina di prezzo e rimborso risulta, quindi, minore di 3 mesi rispetto al campione completo. Per il 15,0% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 50,0% entro il primo anno ed il 94,0% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Da ultimo, osserviamo che 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).

I tempi medi dalla prima CTS alla chiusura della CPR, per il campione analizzato, risultano pari a 218 giorni. Escludendo i farmaci inseriti in Cnn e nell'elenco della L. 648/1996, i tempi si riducono a 147 giorni. Per il 20,0% dei farmaci la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni risulta concluso entro 90 giorni, per il 52,0% dei farmaci entro 80 giorni e per il 80,0% entro i 270 giorni.

Per quanto concerne il monitoraggio dell'evoluzione del mercato, osserviamo che fra il 2015 e il 2017 si assiste ad un progressivo aumento dei consumi di FO (misurati in UMF) e conseguentemente della spesa, che nel 2017 è pari all'8,9% della spesa farmaceutica pubblica effettiva e al 6,1% di quella totale.

Nell'ultimo anno, i consumi sono aumentati del 18,5%; di contro la spesa presenta un incremento significativo del 25,0%.

La crescita del costo per Unità Minima Frazionabile rimane sostanzialmente pari a quella del biennio 2015-2016.

Gli incrementi sono da attribuirsi in larghissima parte ai farmaci entrati in commercio nell'ultimo triennio; in termini di spesa, per la prima volta si assiste ad un decremento di quelli più vecchi, commercializzati per la prima volta prima del 2000.

Il fatturato dei FO, con minime eccezioni numeriche, è molto basso: il 62,5% non arriva a € 10 mln. l'82,3% a € 30 mln.

La spesa è quasi tutta concentrata sulla classe ATC L (neoplastici e immunomodulatori), che ne assorbono circa il 60,0%.

I consumi e la spesa sono concentrati in campo ospedaliero (rispettivamente per il 94% e il 99%) e in particolare nel canale distributivo della “diretta”, che da sola rappresenta circa il 60% della spesa.

Come anticipato, quest’anno sul lato metodologico e su quello giuridico sono stati effettuati due approfondimenti: il primo (Cap. 5) sull’applicazione dell’*Health Technology Assessment* (HTA) nel campo delle tecnologie (in primis i farmaci orfani) destinate alle malattie rare, il secondo (Cap. 6) sulla regolamentazione della mobilità per le cure transfrontaliere.

Per quanto concerne l’HTA, è evidente che l’applicazione ai farmaci orfani richiede specifici adattamenti, che discendono da una congerie di fattori, sia di stampo normativo (“i principi”), sia di tipo “positivo” (modalità di applicazione).

La fonte primaria di complessità, evidentemente, discende dalla natura delle malattie rare, definite tali per effetto dei loro bassi livelli di prevalenza: questi ultimi, in generale, implicano una difficoltà nella generazione di evidenza (nel senso proposto dalla *Evidence Based Medicine*), normalmente ottenuta sviluppando valutazioni su campioni ampi di pazienti.

Infatti, la logica “standard” che sottende alla produzione delle evidenze, a loro volta “materia prima” per sviluppare corretti HTA, si fonda sul principio di effettuare studi con una adeguata potenza; quest’ultima è, quindi, l’elemento di fatto discriminante: quando la tecnologia è destinata a numeri ridotti di pazienti: raggiungere livelli effettivamente adeguati di potenza statistica può risultare arduo, quando non anche impossibile.

Si noti che, disporre (solo) di “piccoli numeri”, è condizione normale nel caso dei farmaci orfani (FO), ma anche, in generale, per tutte le tecnologie (intese in senso lato) destinate ai pazienti affetti da malattie rare.

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

Le malattie rare, e i relativi farmaci/tecnologie orfane, rappresentano quindi un esempio paradigmatico, le cui complessità di valutazione risultano in prospettiva

estensibili anche a molte patologie comuni.

Nello specifico, a supporto delle analisi, è stata svolta una revisione sistematica della letteratura, in particolare aggiornando una rassegna effettuata da Paulden et al. nel 2015, integrata con la letteratura relativa agli ultimi 5 anni (da ottobre 2013 a maggio 2018).

In definitiva, sono stati reperiti 85 articoli sul tema di cui 50 ne sono stati analizzati per esteso.

Le analisi sono state poi integrate da una *survey* condotta su un *panel* di *stakeholder*, a cui è stato chiesto di esprimere la loro posizione sulle problematiche evidenziate in letteratura; inoltre, un contributo specifico è stato elaborato sulla posizione del decisore pubblico, posto di fronte ai *trade-off* imposti dai processi di valutazione dei FO.

Rimandando al capitolo 5 per le analisi di dettaglio, i punti prioritari che secondo OSSFOR necessitano di essere posti all’attenzione dei *decision maker* e della comunità scientifica per ulteriori approfondimenti, sono:

- 1) il dibattito sull’HTA dei piccoli numeri, pur sviluppato, rimane non conclusivo, in ragione della complessità delle questioni affrontate: in letteratura emergono indicazioni non sempre specifiche e non sempre scevre di problematiche, come nel caso dell’indicazione di potenziare gli studi *post-marketing* anche nel campo della sicurezza, tema che non è esente da problematiche etiche
- 2) la complessità del dibattito è amplificata dall’esistenza di almeno due livelli distinti di *assessment*: quello internazionale, finalizzato all’autorizzazione all’accesso al mercato, e quello nazionale che ha, invece, come focus il tema della rimborsabilità; logiche e criteri non sempre coincidono e possono potenzialmente creare conflitti negli obiettivi perseguiti
- 3) peraltro, il concetto di HTA è utilizzato indifferentemente per riferirsi al processo decisionale, sia a livello internazionale che nazionale, e anche come mero sinonimo di valutazione costo-efficacia: questa ambiguità rischia di creare confusione nelle analisi
- 4) in ogni caso il dibattito si sviluppa su livelli paralleli e non perfettamente comunicanti: in particolare uno è quello “normativo”, relativo ai principi a cui ispirarsi per le valutazioni, e uno “positivo” legato alle modalità applicative del processo di HTA; tenere distinguibili le tematiche, per quanti interrelate, appare necessario in termini di trasparenza degli obiettivi perseguiti

- 5) in continuità con il punto precedente, va altresì notato che la questione dell'elicitazione delle preferenze sociali sugli investimenti nelle tecnologie sanitarie, e insieme l'utilizzo di *threshold* diversificati per valutare l'accettabilità sociale della costo-efficacia in casi specifici quale quello dei FO, non possono che essere definite congiuntamente
- 6) a proposito della definizione dell'etica degli approcci valutativi, nel dibattito viene frequentemente richiamata la necessità di potenziare il ruolo dei pazienti nel processo decisionale e anche nella definizione della significatività dei benefici: all'enunciazione non segue, però, una chiara indicazione delle modalità e del peso dei pazienti nelle decisioni
- 7) le soluzioni proposte sembrano fornire risposte parziali, come nel caso citato del potenziamento degli studi *post-marketing* e sull'elicitazione delle preferenze sociali; di contro non sembrano perseguite con altrettanta convinzione azioni tese ad approfondire la possibilità di stabilire criteri minimi di accettabilità delle evidenze (particolarmente rilevanti nel campo della Sicurezza), oppure livelli minimi di remuneratività (particolarmente rilevanti nel campo delle valutazioni economiche)
- 8) in relazione al punto precedente, si aggiunge che sembra prevalere la logica del "caso per caso", che può invero essere giustificata da caratteristiche delle malattie rare, prima di tutte l'eterogeneità, ma che confliggono con l'esigenza di trasparenza e *accountability*
- 9) appare rilevante ricordare ancora l'importanza dell'utilizzo dei *Managed Entry Agreements* (e in particolare dei *risk sharing*) nella gestione del rischio residuo: se non appare soluzione convincente nel caso del dominio della Sicurezza, appaiono invece soluzioni ragionevoli e efficienti nel caso del dominio dell'Efficacia
- 10) grande parte della letteratura riporta un "allarme" per la crescita relativa dei costi, che peraltro è ampiamente spiegabile con lo sviluppo delle opportunità terapeutiche che hanno avuto accesso al mercato; nonché dalla preoccupazione relativa ai comportamenti eventualmente opportunistici dei produttori; entrambe le questioni sembrano indicare la necessità di un maggiore approfondimento dell'organizzazione complessiva degli incentivi del settore
- 11) sempre sul punto precedente, sembra delinearci anche la necessità di un migliore allineamento fra sistema degli incentivi ex ante e sistema delle

valutazioni nazionali: allo stato attuale si paventa il rischio di generare condizioni di conflitto fra obiettivi (in primis fra incentivo agli investimenti nel settore e controllo della spesa)

- 12) malgrado le difficoltà oggettive, il dibattito sull'HTA per le tecnologie destinate alle malattie rare ha comunque una importanza paradigmatica, in quanto il settore anticipa problematiche che sono progressivamente crescenti e diffuse, per effetto dell'avvento della medicina di precisione e delle *advanced therapies*
- 13) una indagine condotta su un campione nazionale, per quanto non rappresentativo, di *stakeholder*, ha confermato le istanze emerse in letteratura.

Al fine di approfondire ulteriormente il quadro normativo, in questa annualità si è ritenuto di analizzare quanto previsto dalla Direttiva 2011/24/EU, recante norme sull'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. Tale fenomeno, appare particolarmente significativo nel contesto delle malattie rare soprattutto in ragione del fatto che i malati rari spesso non riescono ad ottenere una diagnosi nel proprio Paese o è necessario che accedano alle cure prestate dai Centri di eccellenza situati in un'altra nazione.

La Direttiva oggetto di studio, rappresenta un elemento fondamentale per conseguire l'obiettivo comune di tutti i sistemi sanitari nazionali dell'Unione Europea (UE), e dunque erogare un'assistenza sanitaria che sia di qualità ed economicamente efficiente.

In particolare, la Direttiva 2011/24/EU consente ai cittadini di poter accedere all'assistenza sanitaria erogata da un altro Stato membro, definito stato di cura, in conformità alla legislazione in esso vigente, agli standard e agli orientamenti di qualità e sicurezza definiti dallo stesso e dalla normativa europea. Lo Stato Membro di affiliazione, e cioè lo Stato di provenienza del soggetto, si impegna a rimborsare i costi dell'assistenza sanitaria erogata, conformemente a quanto previsto nella Direttiva. I diversi Stati Membri, al fine di facilitare lo scambio di informazioni, sono tenuti ad istituire uno o più punti di contatto nazionali dedicati all'assistenza sanitaria transfrontaliera.

Ulteriore elemento di particolare rilevanza, previsto e disciplinato dalla Direttiva 2011/24/EU, è l'istituzione delle Reti Europee di Riferimento (*European Reference Network – ERN*): reti virtuali che coinvolgono fornitori di assistenza sanitaria in tutta Europa, con l'obiettivo di affrontare malattie rare e complesse, nonché le patologie che richiedono trattamenti altamente specializzati e la concentrazione di conoscenze e risorse. Le stesse,

inoltre, possono essere considerate come piattaforme per lo sviluppo di linee guida, in grado di facilitare studi clinici di ampia portata utili a migliorare la comprensione delle malattie e lo sviluppo di nuovi farmaci.

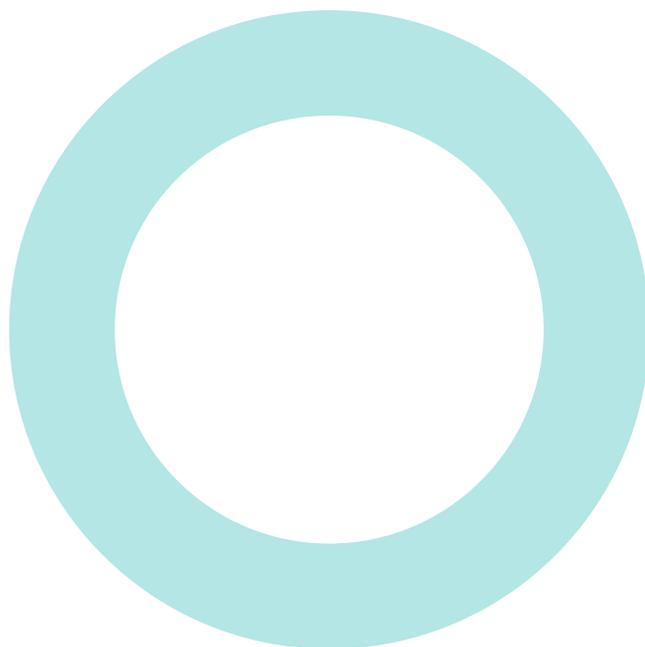
In conclusione, la regolamentazione sviluppatasi negli ultimi anni si dimostra efficace, per quanto migliorabile, sia in termini di sviluppo di nuove molecole e tecnologie, che per l'accesso alle terapie da parte dei pazienti, evidenziandosi anche recuperi di efficienza nei processi di accesso al mercato.

L'impatto dei "nuovi LEA" risulta significativo, avendo ampliato in particolare l'esenzione nell'ambito delle malattie ultra rare.

Non di meno, la crescita relativa della spesa, per quanto in larga parte attribuibile all'*uptake* dei nuovi farmaci, pone il tema della *governance* al centro dell'attenzione dei *policy makers*.

In ultima istanza, la vera peculiarità del settore, in termini di politiche sanitarie, rimane la concentrazione di risorse su gruppi piccoli di popolazione e, corrispondentemente, di oneri elevati su specifiche Aziende sanitarie.

Ne segue che lo sviluppo di metodiche per la gestione della concentrazione dei rischi finanziari nelle aziende sanitarie e per l'*Health Technology Assessment* nel campo delle MR, rappresentano ambiti prioritari di sviluppo delle politiche sanitarie, richiedendo l'apertura di un dibattito fra tutti gli *stakeholder*, teso a individuare soluzioni efficaci e condivise. Soluzioni che, per le ragioni evidenziate nel Rapporto, presumibilmente rappresenteranno un paradigma di *governance* utile per la Sanità del futuro, con una valenza del tutto generale che esula dall'ambito specifico delle malattie rare e dei farmaci orfani.



# EXECUTIVE SUMMARY

The *mission* of the Observatory For Orphan Drugs (OSSFOR) is to contribute to knowledge in the field of health policies concerning rare diseases (RD) and, in particular, specially developed technologies, such as orphan drugs (OD).

The ultimate goal is to support the definition of an effective and efficient governance of the sector, which guarantees the access of patients to therapies, and sustainability of the system.

In the first Annual Report OSSFOR (2017), it has essentially analyzed the epidemiological and economic impact of rare diseases, access to the market and the expense of the OD, and regulation of the sector and so-called early access programs. In addition, two handbooks: one for the principal definitions that relate to the world of rare diseases and orphan drugs, and one on early access programs, then a position paper has been presented to the institutions.

In 2018, besides the realization of the second Annual Report OSSFOR, the theme of complex evaluation of technologies for rare diseases has been explored, with the development of a book entitled "The HTA of small numbers", which in turn will be subject to a specific position paper to be presented to the institutions.

As relates to the the second OSSFOR Report (2018), the index includes: a summary of the essential legislation on orphan drugs, the analysis of demand meant as epidemiology of patients with rare diseases, following an analysis of supply understood in terms of processes and timing of the authorization process for orphan drugs, then spending and consumption for the same, also governance and in particular the analysis of the direct health care costs of patients with rare diseases. Finally a chapter on the evaluation of technologies for rare diseases and a focus on cross-border healthcare.

In the first and fourth chapter we investigated the epidemiological and economic impact of rare diseases, through the analysis of Regions administrative databases: after those of the Region of Lombardy and Puglia, this year there has developed a collaboration with the Campania Region.

Overall, with the inclusion of Campania, the consistency of the sample analyzed is over 82,000 patients (32.9% of the Italian population): 16,685 patients with RD in Campania on a population of 5,839,084 (2017)

44,548 out of 9,818,874 in Lombardy (2012) and 21,693 to 4,077,166 in Puglia (2016).

Of particular interest is the first attempt to assess the impact of approval, dated 09.15.2017, the new LEA, as defined by the Decree of the President of the Council of Ministers on 01.12.2017, which has updated the list of RD which give entitlement to exemption. To those recognized for the purpose of the exemption indicated in Annex 1 to the DM 279/2001, which included, in particular, specific RD 284 and 47 groups comprising RD more united by similar pathogenetic mechanism, 134 new exemption codes have been added, corresponding to more than 200 diseases.

The number of rare conditions (distinct diseases or groups of RD with their own exemption code) identified in the Campania population amounts to 230, as compared with that of the Lombard population (282) and Puglia (270).

Among the most common rare conditions we find always in the first two places diseases of the nervous system and diseases of sense organs and diseases of the endocrine glands, nutrition, metabolism, and immune disorders; changing the third position for Campania are congenital malformations, while Lombardy and Puglia blood diseases and hematopoietic organs.

With the data of the Campania Region which, as anticipated, being more recent, also contains recognized cases with "new LEA", it is possible to appreciate how the extension of the list has increased by 6.4% the exemption for RD.

The number of different rare conditions identified in the Campania population then passes from 230 with the old list to 310 with the new list.

The "new cases" are mainly concentrated in the range of prevalence of ultra rare diseases.

Returning to the general data, among the evidence that can be considered consolidated, thanks to the regional analysis conducted thus far, we point out how the analysis of the distribution by age of patients with rare disease exempted shows a spike in adolescence (10-19 years) and a another in the fifth decade (40-49 years). The ultra rare conditions, however, are concentrated mainly in young age and point out an epidemiological trend dissimilar to the universe.

The concentration is also relevant from a geographical point of view: in Campania is observed a significant gap between the ASL of Avellino, where 0.29% of the patients are in possession of an exemption, and ASL Napoli 3 South where only 0.10% of patients in possession of exemption.

Particularly important is the concentration of the ultra rare cases, which exceeds 100% between the different ASL.

Therefore confirmed is the importance of the concentration of cases, such as to be able to exclude an effect due to the mere case: it follows the apparent complexity of the management of patients with RD, and in terms of the dimension of supply, or the presence of the network units for diagnosis and therapy, and in financial terms; uneven distribution on the territory warrants on the one hand a centralization of the offer (of facilities and, mainly, of skills), and on the other indicates the existence of a problem of concentration of financial risk, to the extent that the resources to ASL have a breakdown of average capital share, while cases of high consumption of resources could be concentrated in specific situations and without temporal continuity.

Very evident is also the "splitting" of the conditions: in the class 4 (upper 0.01% prevalence) belong more than 41% of patients, however, distributed in less than 10 rare conditions (exemption codes); at the other extreme (ultra rare diseases) less than 28% of the subjects are distributed over more than 204 different rare conditions, implying a difficulty of organizing evidently much greater response.

Therefore, in addition to the aspects already mentioned in relation to the epidemiological concentration, in terms of taking responsibility it must be underlined the need (within the general principle of individualized response) to recognize different approaches depending on the numerosity of the cases and pathologies.

Note that the ultra rare conditions identified amounted to 204 in Campania, 228 in Lombardy and 216 in Puglia; the prevalence is, generally, equal to 0.08% of the total number of assisted in all analyzed regions; in particular, for 20 of the 204 conditions in Campania, 30 of the 228 conditions in Lombardy and for 35 pathologies of 216 in Puglia, a single case has been detected within the observation period.

As regards to the costs for the NHS, the average annual per capita expenditure of the rare diseases exempted is in the range € 4217-5384, including pharmaceutical part of the state run healthcare and File F, diagnostics, laboratory tests, visits, ordinary and day hospitalization. Residential and home care are not considered for

lack of information but, being still underdeveloped, the expectation is that they will affect marginally for now.

Some caveats must be expressed in continuity with the analyzes carried out in the first year of OSSFOR; first the data collected underestimate the phenomena analyzed, mainly because they take into account only patients that the NHS recognizes an exemption: observe, however, that while the epidemiological side of underestimation is certainly relevant (consider that EMA estimates speak of 6 -8% of the EU population) on the economic side it is theoretically much less, since the exemption is linked precisely to the absorption of important resources. Moreover, the burden shared for the assistance supported directly by patients and their caregiver remains excluded, instead, we know how it is certainly relevant as well as the public share of prostheses and aids but also the public expenditure that is not purely health-related (typically in disability pensions).

In any case, even with the caveats expressed, it can be estimated that the amount of expense involved for rare disease patients, on average, does not differ significantly from that of chronic patients with two co-morbidity, according to Lombard estimates.

As regards the market access processes, with a particular reference to the OD, in continuity with the first OSSFOR Report, in chapter 3 it was decided to update the calculations performed on OSSFOR databases, dedicated to the timing of access and spending.

It is confirmed that at European level the time between the orphan drug designation and the authorization request increases, through a centralized procedure at the EMA, even if compared to the last three years available there is a slight increase: from 34 months for the authorized drugs from the EMA between 2003 and 2004, to 70 months for those between 2015 and 2016 (in 2017, for the only drug currently on the AIFA orphan drug list, the months fell to 63).

This increase is due to the expansion of the time between the designation and the request for authorization by the companies, reducing the duration of the EMA authorization process, thus highlighting how the first phenomenon is the effect of an increasingly precocious "designation".

Also at the national level (AIFA), there has been a tendency in recent years to reduce the duration of the process: between the EMA authorization and the price and reimbursement, we move from 35 months in the 2003/2005 three-year period to 11 months in triennium 2015/2017. A more detailed observation shows a decreasing trend up to the three-year period 2006/2008,

a substantial increase between 2009/2011, followed by a drastic reduction in the last three years (11 months).

The reduction in timing can be related to the changes introduced by Law No. 189/2012 (Balduzzi Decree), subsequently amended by Law n. 98/2013 ("Decree Fare"), related to the procedures concerning the negotiation of the price and reimbursement of orphan drugs.

For the period considered, for 41% of the drugs analyzed, the price and reimbursement scheme is defined within the first year, 77% within 2 years and 90% within 3 years of the EMA authorization.

In particular, for the 21 drugs entered in CNN, the average duration of the process leading from the EMA authorization to the AIFA determination which defines its inclusion in the Cnn class, was 6 months, with a maximum time of 27 months and a minimum of 1 month.

After insertion into Cnn, the average time elapsed before the reclassification of the medicinal product is 15 months, with a maximum value of 38 months and a minimum of 2 months.

Finally, the period between the determination which classifies the Cnn medicinal product and the definition of price and reimbursement has recorded a significant reduction (from an average of 26 months between 2008/2010 to 11 months between 2014/2016).

Ultimately for this subset of drugs we have a medium timing, considering the period between authorization EMA and first determination of price and reimbursement, equal to 20 months, which is on average more than 1 month compared to the totality of the drugs analyzed (92: of which 21 in CNN, 9 in the list L. 648/96, 57 directly negotiated).

In the analyzed series, 9 drugs have been included in the list ex L. n. 648/96, among these, 3 were inserted before the authorization by the EMA (on average 18 months before), 6 were included in the list 4 months after the authorization.

For these there is an average duration of the process equal to 33 months, which is greater than the totality of the analyzed drugs of 14 months.

For directly negotiated drugs, the average time from the EMA authorization to the first AIFA determination of price and reimbursement, on the other hand, are significantly reduced.

In particular, there are 16 months between the EMA authorization and the AIFA definition of price and reimbursement (with a maximum time of 89 months and a minimum value of 2 months).

The analysis for three years of the 62 drugs directly

negotiated, shows a decrease in the duration of the process up to the three-year period 2008/2010, while in the three-year period 2011/2013 there is a visible increase, reaching 27 months, then falling back to 10 months in the period 2014/2017.

The period between the EMA authorization and the first determination of price and reimbursement is therefore 3 months less compared to the complete sample. For 15% of the analyzed drugs, the price and reimbursement scheme are defined within 6 months, 50% within the first year and 94% within 3 years of the EMA authorization.

Finally, we note that in the authorization process that goes from the orphan designation to the publication in the OJ of the provision, which authorizes the trade of the drug in our country (defining the price and reimbursement regime), an important phase is represented by the negotiation timing of the AIFA Commissions (CTS and CPR).

The average times from the first CTS to the end of the CPR, for the analyzed sample, are equal to 218 days. Excluding the drugs included in CNN and in the list of Law 648/1996, the time is reduced to 147 days. For 20% of the drugs the duration of the negotiation process in the Commissions is concluded within 90 days, for 52% of the drugs within 80 days and for 80% within 270 days.

With regard to monitoring the evolution of the market, we note that between 2015 and 2017 there is a progressive increase in consumption of OD (measured in MFU) and consequently of expenditure, which in 2017 is equal to 8.9% of effective public pharmaceutical spending and 6.1% of the total.

In the last year, consumption increased by 18.5%; in contrast, expenditure shows a significant increase of 25%.

The growth of the cost per Minimum Fractionable Unit remains substantially equal to that of the two-year period 2015-2016.

The increases are to be attributed in large part to the drugs marketed in the last three years; in terms of spending, for the first time there has been a decrease in the older ones, marketed for the first time before 2000.

The turnover of the OD, with minimal numerical exceptions, is very low: 62.5% does not reach € 10 mln. 82.3% to € 30 mln.

The expenditure is almost entirely concentrated on the ATC L class (neoplastic and immunomodulatory), which absorb about 60%.

Consumption and expenditure are concentrated in the hospital field (94% and 99% respectively) and in particular in the "direct" distribution channel, which alone accounts for around 60% of spending.

As anticipated, this year, on the methodological and legal side, two in-depth analyzes were carried out: the first (Chapter 5) on the application of Health Technology Assessment (HTA) in the field of technologies (primarily orphan drugs) designated for rare diseases, the second (Chapter 6) on the regulation of mobility for cross-border care.

As far as HTA is concerned, it is clear that the application to orphan drugs requires specific adaptations, which derive from a cluster of factors, both of a normative nature ("the principles"), and of a "positive" type (application method).

The primary source of complexity, evidently, derives from the nature of rare diseases, defined as such due to their low prevalence levels: the latter, in general, imply a difficulty in the generation of evidence (in the sense proposed by Evidence Based Medicine), normally obtained by evaluating large patient samples.

In fact, the "standard" logic that underlies the production of evidence, in turn "prime material" to develop correct HTA, is based on the principle of carrying out studies with adequate potential; the latter is, therefore, the discriminating fact: when the technology is destined to reduced numbers of patients: to reach actually adequate levels of statistical potential can be difficult, when not impossible.

Note that having (only) "small numbers" is a normal condition in the case of orphan drugs (OD), but also, in general, for all technologies (broadly understood) intended for patients suffering from rare diseases.

Moreover, the modifications under way, for example, in the pharmaceutical field, show that the "paradigm" of rare diseases will eventually become normal; as an example, we mention how the development of "precision medicine", and therefore the "targeting" of therapies, generate similar conditions to those referred to rare diseases, even in the case of "non-rare" (or common) diseases. The tendency to more and more stratify the pathologies, or to identify therapies destined to limited subpopulations, generates situations each one individually comparable to that typically found in the case of rare diseases.

Rare diseases, and related orphan drugs/technologies, are therefore a paradigmatic example, whose evaluation complexities are in perspective extensible to many common diseases.

Specifically, in support of the analyzes, a systematic review of the literature was carried out, in particular updating a review carried out by Paulden et al. in 2015, integrated with the literature for the last 5 years (from October 2013 to May 2018).

Ultimately, 85 articles were found on the topic of which 50 were analyzed in full.

The analyzes were then supplemented by a survey conducted on a panel of stakeholders, who were asked to express their position on the issues highlighted in the literature; moreover, a specific contribution has been elaborated on the position of the public decision-maker, faced with the trade-offs imposed by the evaluation processes of the OD.

Referring to Chapter 5 for detailed analysis, the priority points according to OSSFOR that need to be brought to the attention of decision makers and the scientific community for further study are:

- 1) the debate on HTA small numbers, even if developed, is not conclusive, because of the complexity of the issues addressed: emerging indications in the literature are not always specific and not always devoid of issues, such as indication of strengthening studies post-marketing in the field of security, an issue that is not free of ethical problems
- 2) the complexity of the debate is amplified by the existence of at least two distinct levels of assessment: the international, aimed at the authorization to market access, and national that, however, has its focus on the issue of reimbursement; logic and criteria and do not always coincide and can potentially create conflicts in objectives
- 3) moreover, the concept of HTA is used indifferently to refer to the decision-making process, both international and national level, and also as a mere synonym with cost-effectiveness evaluation: this ambiguity is likely to create confusion in the analysis
- 4) in any case, the debate is developed on parallel levels and not perfectly communicating in particular one is "normative", relating to the principles to be followed for the evaluations, and a "positive" linked to the application methods of the HTA process; keeping the issues distinguishable, even though interrelated, is necessary in terms of transparency of the objectives pursued
- 5) in continuity with the previous point, it should also be noted that the issue of eliciting social preferences on investment in health technology, and with

the use of diversified threshold for assessing the social acceptability of cost-effectiveness in specific cases such as that of OD, can only be jointly defined

- 6) with regard to the definition of the ethics of evaluative approaches, the debate frequently refers to the need to enhance the role of patients in decision-making and also in defining the significance of benefits: however, the enunciation does not follow a clear indication of the methods and weight of patients in decisions
- 7) the proposed solutions seem to provide partial answers, as in the case cited of the strengthening of post-marketing studies and the eliciting of social preferences; on the other hand, actions aimed at deepening the possibility of establishing minimum criteria of acceptability of evidence (particularly relevant in the field of security), or minimum levels of remunerativeness (particularly relevant in the field of economic evaluations) do not seem to be pursued with equal conviction.
- 8) in relation to the previous point, in addition what seems to prevail is the logic of the "case by case", which may indeed be justified by characteristics of rare diseases, first of all the heterogeneity, but that conflict with the need for transparency and accountability
- 9) is relevant even to remember the importance of using Managed Entry Agreements (and in particular of risk sharing) in the residual risk: if no convincing solutions appear in the case of the domain of security, rather reasonable and efficient solutions appear in the case of domain effectiveness
- 10) great part of the literature shows a "warning" for the relative increase in costs, which, however, is largely explained by the development of therapeutic opportunities that have had access to the market; as well as by concerns about the possibly opportunistic behavior of the manufacturers; both issues seem to indicate the need for a greater depth of the overall organization of the incentives of the sector
- 11) always on the previous point, it also seems to emerge the need for better alignment between the system of incentives ex ante and the system of national assessments: at present there is a fear of the risk of generating conditions of conflict between objectives (primarily from the investment incentive in the industry and expenditure control)

12) despite the objective difficulties, the debate on HTA for technologies destined to rare diseases has however a paradigmatic importance, as the sector anticipates problems that are progressively increasing and widespread, due to the advent of precision medicine and advanced therapies

13) a survey conducted on a national sample, although not representative, of stakeholders, confirmed the instances that emerged in the literature.

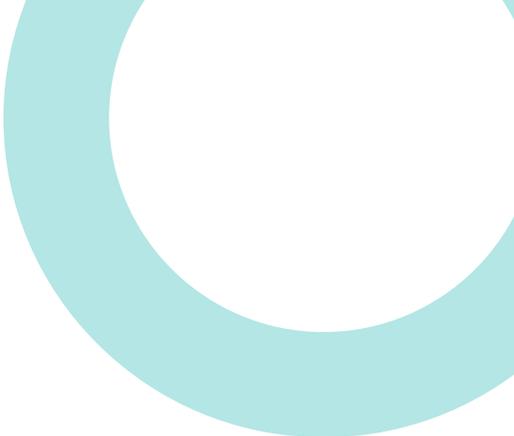
In order to further develop the regulatory framework in this annuity it was decided to analyze the provisions of Directive 2011/24 / EU, establishing rules on the application of patients' rights in cross-border healthcare. This phenomenon appears particularly significant in the context of rare diseases especially due to the fact that patients often fail to get a diagnosis in their country or it is necessary that they access to treatment provided by the Centers of Excellence located in another country.

The Directive, object of study, is a key element to achieve the common goal of all health care systems of the European Union (EU), and thus provide health care that is high quality and cost efficient.

In particular, Directive 2011/24 / EU allows citizens to have access to health care paid by another Member State, defined state of cure, according to the laws in force in this, standards and guidelines on quality and safety defined by itself and by European legislation. The Member State of affiliation, and that is the the national state of the subject, will reimburse the delivered health care costs, as provided for in the Directive. The different Member States in order to facilitate the exchange of information, are required to establish one or more national contact points dedicated to cross-border healthcare.

Another element of particular relevance, foreseen and governed by Directive 2011/24 / EU, is the establishment of the European Reference Networks (ERN): virtual networks involving healthcare providers throughout Europe, with the aim to tackle rare and complex diseases, as well as diseases that require highly specialized treatments and the concentration of knowledge and resources. Furthermore, these can be considered as platforms for the development of guidelines, able to facilitate large-scale clinical studies to improve the understanding of diseases and the development of new drugs.

In conclusion, the regulation developed in recent years proves effective, though could be improved, both in terms of development of new molecules and technologies, and for access to treatment by patients, also



distinguishing itself in efficiency gains in the processes to access to market.

The impact of the "new LEA" is significant, having expanded in particular the exemption in the field of ultra rare diseases.

Nevertheless, the relative growth of spending, although in large part due to the uptake of new drugs, raises the issue of governance at the center of policy makers.

Ultimately, the very peculiarities of the sector, in terms of health policies, remains the concentration of resources on small groups of people and, correspondingly, high costs of specific health agencies.

It follows that the development of methods for the management of the concentration of financial risks in healthcare companies and the Health Technology Assessment in the field of RD, are priority areas for the development of health policies, requiring the opening of a debate among all stakeholders, which aims to identify effective and shared solutions. Solutions that, for the reasons outlined in the report, presumably represent a governance paradigm useful for the health of the future, with a general value beyond the scope of specific rare diseases and orphan drugs.

# CAPITOLO 1

## IL REGOLATORIO

# La normativa sui farmaci orfani

Venturi R.<sup>1</sup>

### Premessa

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

In Europa, i primi interventi riguardanti i farmaci orfani risalgono agli anni 1999/2000. Con la Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999, del Parlamento Europeo e del Consiglio, l'Unione Europea (UE) ha adottato un primo programma di azione comunitaria 1999 - 2003 sulle Malattie rare (MR).

### Interventi normativi europei

Nel 2000, l'UE ha emesso il Regolamento (CE) n. 141/2000, con il quale ha determinato i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano (*Orphan Drug Designation, ODD*).

In particolare, il Regolamento, stabilisce che affinché un farmaco possa essere definito orfano, lo *sponsor* sarà tenuto a dimostrare:

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

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

Al fine di incoraggiare la promozione e lo sviluppo, la ricerca e la commercializzazione di specialità medicinali orfane, l'UE attribuisce alle aziende produttrici (*sponsor*) una serie di incentivi. Nella specie:

- all'art. 6, la possibilità per le aziende produttrici che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di richiedere un parere preliminare all'Agenzia in merito ai diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale;
- all'art. 8, la concessione, al titolare di AIC di un medicinale orfano, di un'esclusiva di mercato pari a 10 anni, 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 e di potenziale redditività dell'investimento ed indica, inoltre, la documentazione necessaria per comprovare il possesso dei requisiti previsti per l'assegnazione della qualifica stessa.

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

<sup>2</sup> Una malattia si definisce ultra rara quando è grave, debilitante e spesso potenzialmente letale e ne sono affetti meno di 1 paziente ogni 50.000 persone. Reg. (UE) n. 536/2014, punto n.9 delle Premesse.

<sup>3</sup> Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization, WHO*) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.

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

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

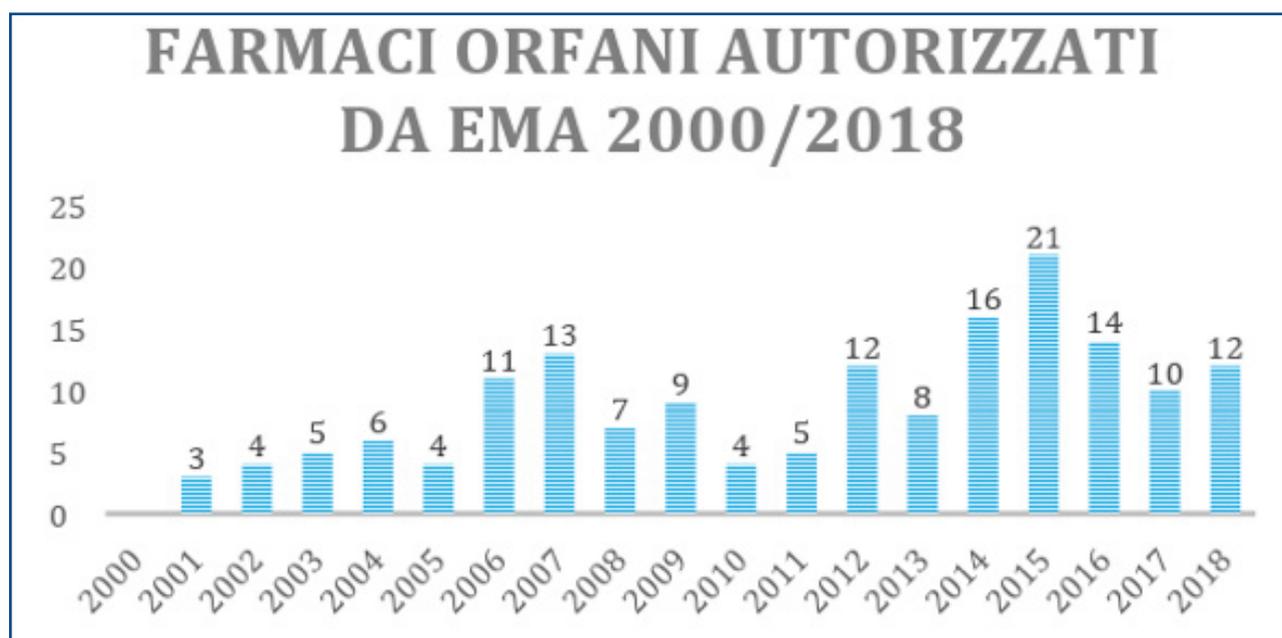
Il Comitato, in seguito a valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente, esprime la propria opinione che viene successivamente trasmessa alla Commissione Europea. A sua volta, la Commissione, assume una Decisione vincolante per tutti gli Stati Membri.

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

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,



*I dati, forniti da EMA, sono aggiornati al 30 ottobre 2018.*

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

<sup>5</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.

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.

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.

### Interventi normativi nazionali

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 (AIFA), effettua una valutazione scientifica dei dossier dei prodotti medicinali innovativi e ad alto valore tecnologico e, 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 ed è stata istituita dalla legge n. 189/2012.

Attualmente, nel registro EMA dei Farmaci Orfani, sono presenti 106 farmaci in possesso di AIC sul territorio Europeo; 12 di queste autorizzazioni sono relative al 2018.

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o768.htm>

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

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.

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 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).

## 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 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.

### Legge n. 648 del 1996

La legge 648/96 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 un'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. La richiesta viene sottoposta al controllo del Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre Autorizzazione e, in seguito, della CTS dell'AIFA che esprime il parere finale.

La dispensazione dei farmaci inseriti nella Legge 648/1996 avviene tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza del paziente.

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

La legge n. 79/2014, modificando la legge n. 648/1996, ha statuito una deroga al generale requisito dell'assenza di una valida alternativa terapeutica. A tal proposito, con l'art. 3 si è statuito che qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA, possono essere inseriti nell'elenco previsto dalla legge n. 648/96, con conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), 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.

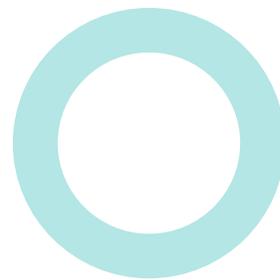
**Il numero dei farmaci erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge n. 648/96 e relative indicazioni terapeutiche, è pari a 96, di cui 29 relativi a malattie rare.**

*Fonte AIFA. Aggiornamento della lista al 1 ottobre 2018.*

<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.



## 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. ,

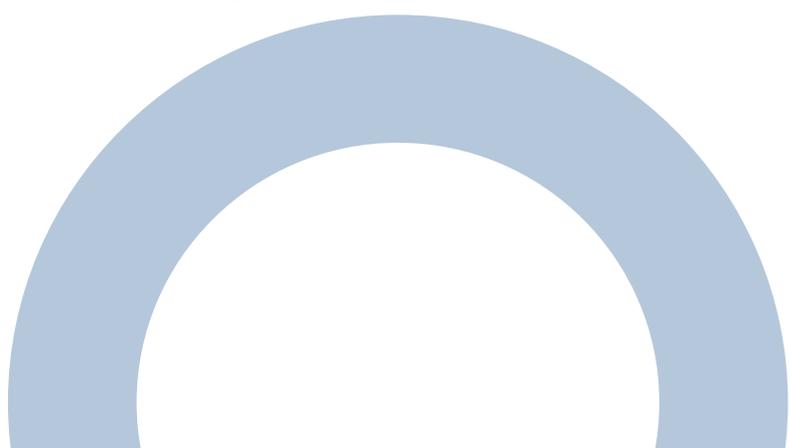
Tali medicinali possono essere richiesti all'azienda farmaceutica produttrice, la quale li fornisce a titolo gratuito, per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita per i quali non siano disponibili 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 (*Good Manufacturing Practice - 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 ad 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 il quale, 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, sono tenute ad informare preventivamente AIFA sulla data di attivazione e di chiusura degli stessi, specificando il medicinale che intendono

NUMERO DI PROGRAMMI DI USO TERAPEUTICO.*							
2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1		1	2	9	10	5	8

\* Fonte AIFA, dati aggiornati al 05 ottobre 2018

### 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 contenente: una relazione a supporto del trattamento proposto, una relazione clinica del paziente, il piano terapeutico proposto e la spesa relativa al trattamento proposto.

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 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
2017	17.800.000 (c.a)	13.465.742	4.334.258 (c.a)

Rapporto Nazionale 2017 AIFA - L'uso dei farmaci in Italia

<sup>9</sup> Fonte AIFA.

# 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>1</sup>

### 2.1. Premessa

Le analisi che seguono, in continuità con quelle pubblicate nel I Rapporto OSSFOR, sono state possibili grazie alla collaborazione della Regione Campania che, così come Lombardia e Puglia negli anni precedenti, ha messo a disposizione i propri *database* amministrativi, utili a elaborare informazioni sull'assistenza prestata ai malati rari.

Le elaborazioni, progettate e opportunamente realizzate dai ricercatori di OSSFOR, permettono di ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti, con riferimento specifico agli eventuali ricoveri ospedalieri, alle prestazioni specialistiche ambulatoriali effettuate nelle strutture pubbliche e private accreditate, ai 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). In analogia alle precedenti analisi, non sono stati considerati i costi relativi a presidi e ausili

Per ogni singolo paziente (ovviamente anonimizzato) è stato, quindi, possibile ricostruire il profilo complessivo di consumo di servizi sanitari.

Sono escluse dalle analisi, in quanto non disponibili nei flussi informativi regionali forniti, le attività socio-sanitarie (ricoveri nelle residenze, etc.) e anche l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI).

Trattandosi di dati amministrativi dei Sistemi Sanitari Regionali (SSR), non sono registrate, e quindi non incluse nelle analisi, neppure le prestazioni sanitarie effettuate privatamente dai cittadini, che pure è noto essere rilevanti. L'analisi è stata condotta selezionando i soggetti viventi in possesso di almeno una esenzione per patologia rara, ai sensi dell'allegato 1 al DM 279/2001.

Rimandando per gli approfondimenti metodologici alla I edizione del Rapporto OSSFOR, ci limitiamo a ricordare che, con le informazioni disponibili, non è possibile intercettare tutti i pazienti con patologie rare: il fenomeno è, quindi, certamente sottostimato nelle nostre analisi perché alcuni pazienti decidono di non richiedere l'esenzione per la MR, sia per motivi personali, di tipo culturale o sociale, sia 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.

Inoltre, sfuggono alla rilevazione le malattie non diagnosticate e anche quelle non ancora riconosciute esenti da un punto di vista amministrativo: peraltro, pur generando costi sociali, le prime non comportano oneri finanziari per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e le seconde si dovrebbe presupporre (essendo il riconoscimento dell'esenzione legato alla presenza di un *burden* economico significativo) incidano marginalmente.

Ne segue, quindi, che l'universo considerato è "epidemiologicamente" sottostimato, mentre, dovrebbe risultare significativo ai fini delle valutazioni economiche sugli effetti prodotti sul SSN.

Con i *caveat* di cui sopra, la consistenza del campione ad oggi analizzato è la seguente: 16.685 pazienti con MR in Campania (2017), 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, congiunta-

---

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

mente alla necessità di non distorcere le analisi con i costi legati ai decessi che, notoriamente, sono ingenti e non necessariamente legati alla specifica patologia.

## 2.2. 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 numerico totale delle malattie rare.

I dati, desunti dai *database* amministrativi del SSR campano, lombardo e pugliese, riguardano un universo pari a quasi un terzo (circa il 32,9%) della popolazione nazionale: riteniamo, quindi, possano fornire un'utile e generalizzabile indicazione a supporto delle decisioni di politica sanitaria in questa delicata materia.

Come anticipato, 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.

A seguito dell'aggiornamento LEA, citato, sono state integrati 134 nuovi codici di esenzione corrispondenti a oltre 200 patologie.

Definiamo condizioni rare le malattie distinte o i gruppi di MR con un proprio codice di esenzione: nel seguito il termine "condizioni rare" sarà utilizzato per distinguerle dalle singole patologie.

Ciò premesso, le condizioni rare 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 di condizioni rare identificate nella popolazione campana ammonta a 230, dato confrontabile con quello della popolazione lombarda a 282 e pugliese (270).

La prevalenza dei soggetti portatori di esenzione identificati nei *database* amministrativi della Regione Campania è pari allo 0,29% della popolazione residente: 0,26% per le femmine e 0,31% per i maschi.

La "prevalenza" campana risulta apparentemente più bassa rispetto a quella riscontrata in Lombardia e Puglia: rispettivamente 0,46% della popolazione residente in Lombardia (0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi) e 0,53% in Puglia (0,55% per le femmine e 0,51% per i maschi).

A fronte della omogeneità sostanziale dei dati di Lombardia e Puglia, il dato della Campania che risulta distante da quello riscontrato nelle altre Regioni prese in esame, impone una nota di cautela legata ad una possibile carenza di identificazione dei soggetti di interesse nei *database*: sottostima che può essere attribuita tanto ad un numero maggiore di esenzioni per reddito, che fanno perdere il dato della MR, quanto al fatto che si tratta di un *database* "più recente introduzione" rispetto a quelli delle altre Regioni e come tale non ancora completamente "assestato".

Si evidenzia inoltre una discrasia rispetto ai dati analizzati in precedenza rispetto alla distribuzione dei casi prevalenti per genere nonostante la composizione per genere della popolazione regionale sia invece sostanzialmente sovrapponibile.

In Campania le MR sembrano, infatti, colpire maggiormente gli uomini nonostante la maggiore prevalenza di donne nella popolazione residente (51,3% femmine ed il restante 48,7% maschi).

In Lombardia le condizioni rare analizzate colpiscono, invece, 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.

Analogamente 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 e campana, la prevalenza delle malattie rare per genere, pur molto simile, mantiene 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 tutte 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 2.1**

### Malati rari e condizioni distinte per categoria - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001

Categorie	Casi Campania (2017)	Condizioni rare (malattie/gruppi)	Casi Lombardia (2012)	Condizioni rare Lombardia (malattie/gruppi)	Casi Puglia (2016)	Condizioni rare Puglia (malattie/gruppi)
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	0,04%	1,30%	0,06%	1,42%	0,30%	1,85%
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	9,08%	3,91%	14,63%	3,55%	21,80%	3,33%
Malattie del sistema circolatorio	2,51%	4,78%	5,58%	4,26%	3,32%	4,44%
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	42,05%	15,65%	19,83%	14,18%	24,55%	15,19%
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	0,91%	2,61%	13,83%	2,48%	6,49%	2,59%
Malattie dell'apparato digerente	1,16%	2,61%	1,52%	2,48%	1,60%	2,59%
Malattie dell'apparato genito urinario	1,11%	1,30%	0,83%	1,06%	0,89%	1,11%
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	1,34%	1,74%	4,41%	1,77%	2,48%	1,85%
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	14,52%	12,17%	20,82%	13,12%	18,04%	12,22%
Malattie infettive e parassitarie	0,06%	0,87%	0,17%	1,06%	0,08%	1,11%
Malformazioni congenite	20,65%	50,87%	14,54%	51,77%	17,05%	51,11%
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0,00%	0,00%	0,02%	0,35%	0,00	0,37%
Tumori	6,58%	2,17%	3,75%	2,48%	3,39%	2,22%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia e Puglia @OSSFOR

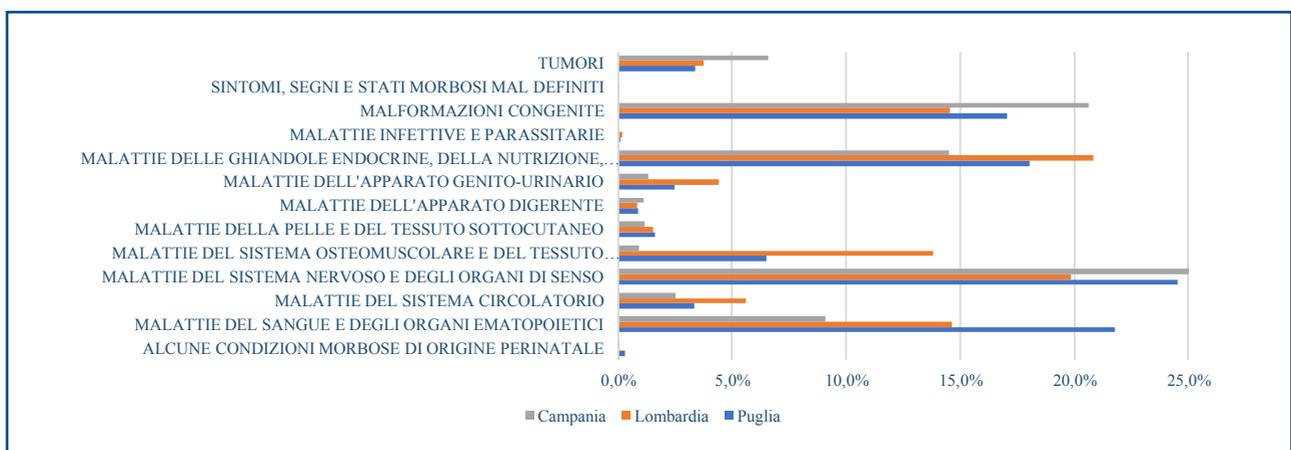
La distribuzione percentuale per categoria mette in luce come le condizioni rare più diffuse in Campania sono le *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso*, le *Malformazioni congenite* e le *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*: nella prima si concentra il 42,1% dei MR in 36 diversi codici di esenzione corrispondenti ad altrettante malattie rare o gruppi, nella seconda il 20,6% in 117 condizioni rare e nella terza il 14,5% dei pazienti in 28 diverse malattie rare o gruppi (Tabella 2.1).

Sebbene in ordine diverso, anche in Lombardia le condizioni rare più diffuse sono 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).

Analogamente in Puglia 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 2.1).

In definitiva, fra le prime tre troviamo sempre *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* e *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari*; cambia la terza che per la Campania sono le *Malformazioni congenite*, per la Lombardia e la Puglia le *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*.

**Figura 2.1**  
**Distribuzione dei malati rari per categoria - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



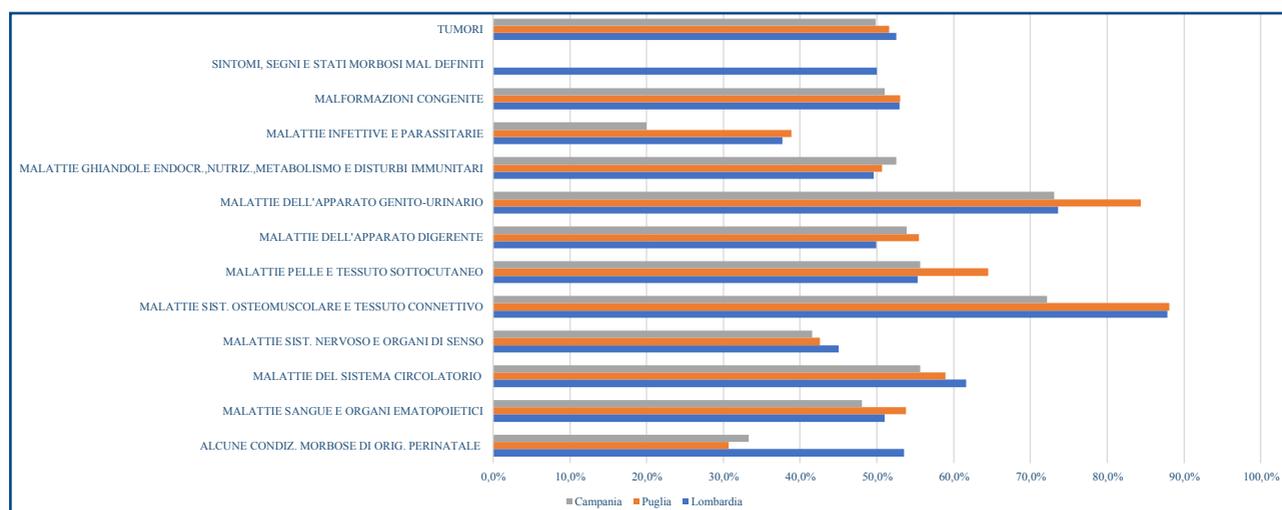
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia e Puglia @OSSFOR

In Campania è osservabile una maggiore prevalenza nel genere femminile per le categorie *Malattie dell'apparato genito-urinario* (73,1%), le *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo* (72,2%), le *Malattie del sistema circolatorio* (55,6%), *Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo* (55,6%), *Malattie dell'apparato digerente* (53,9%), *Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari* (52,5%) e per le *Malformazioni congenite* (51,0%). Solo in 4 categorie la prevalenza del genere maschile è superiore a quella del genere femminile: *Malattie infettive e parassitarie* (20,0%), *Alcune condizioni morbose di origine perinatale* (33,3%), *Malattie del sistema nervoso e organi di senso* (41,5%), *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici* (48,1%). Per i *Tumori* la prevalenza è sovrapponibile tra i due generi.

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 genito urinario 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 2.2**  
**Quota malati rari di genere femminile per categoria - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, 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% (Figura 2.2).

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 Campania si riscontra nella ASL di Avellino dove lo 0,29% degli assistiti sono in possesso di una esenzione; all'estremo opposto si colloca l'ASL di Napoli 3 Sud dove sono in possesso di esenzione lo 0,10% degli assistiti (Figura 2.3). Lo scarto tra la ASL con prevalenza massima e quella con prevalenza minima è di oltre il 60%.

### Figura 2.3

**Prevalenza dei malati rari per ASL nella Regione Campania\* - Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



\*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: blu scuro valore massimo  
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

In Lombardia la prevalenza massima si riscontra nell'ASL della Provincia di Milano 2 dove lo 0,56% degli assistiti sono in possesso di esenzione per MR; all'estremo opposto si colloca l'ASL della Provincia di Mantova con una prevalenza dello 0,30% (Figura 2.4).

La variabilità è quindi rilevante, con uno scarto del 90% fra le ASL con i valori estremi.

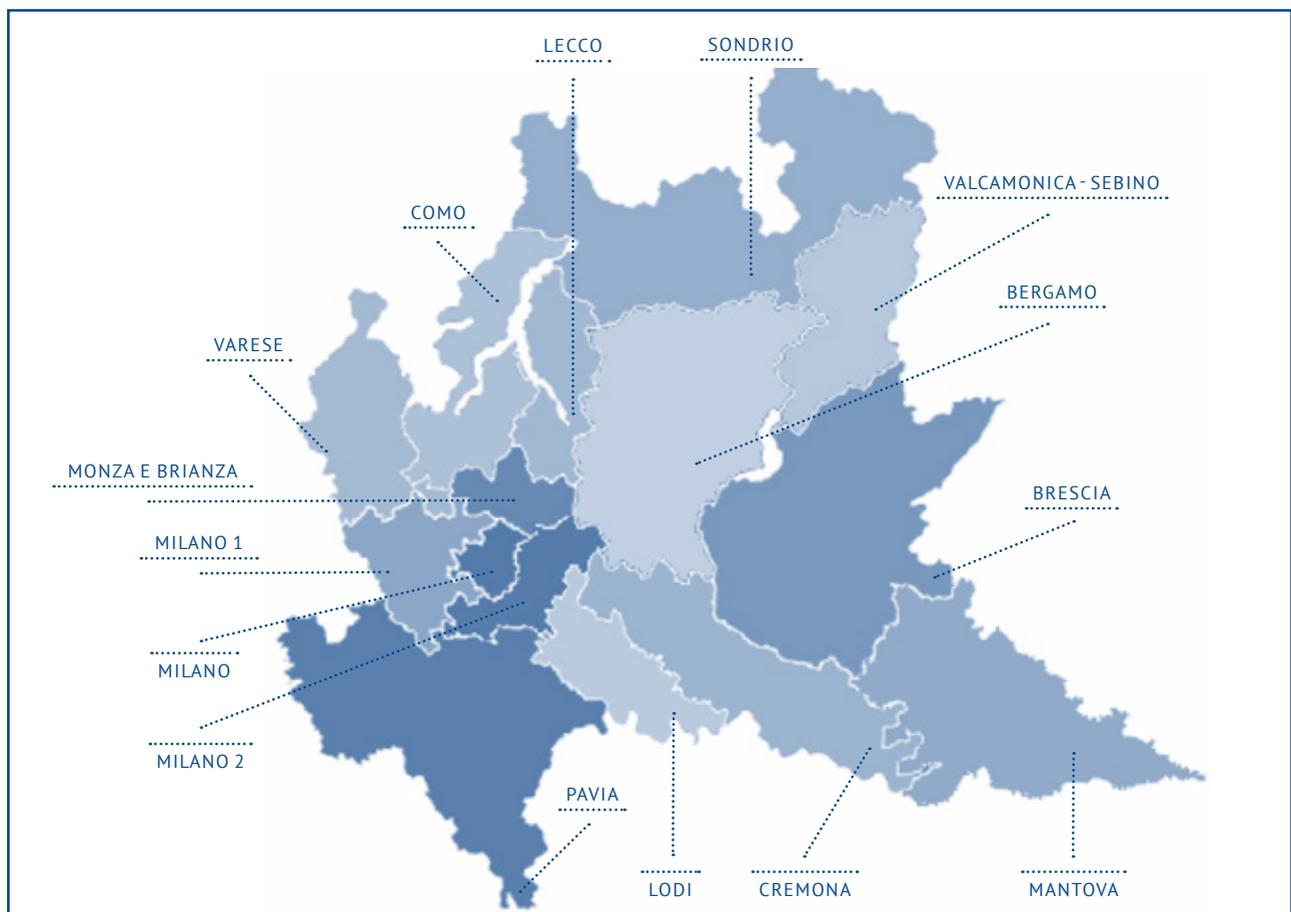
In Puglia, la prevalenza massima si riporta nella ASL di Bari dove lo 0,62% sono in possesso di esenzione per MR; all'estremo opposto troviamo la ASL di Lecce con una prevalenza pari allo 0,41% con uno scarto del 50% fra le ASL con i valori estremi (Figura 2.5).

Il dato campano sembra, quindi, in controtendenza: mentre nelle altre Regioni considerate si osserva una concentrazione nei capoluoghi, spiegabile anche con la presenza dei Centri di riferimento, in Campania Napoli presenta una bassa prevalenza: questo sembra confermare che la registrazione non sia ancora completa, in particolare nel capoluogo.

Di contro, si conferma in tutte le Regioni la rilevante variabilità di casi, che quindi sembra potersi escludere sia un effetto dovuto al mero caso; anzi, 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 2.4

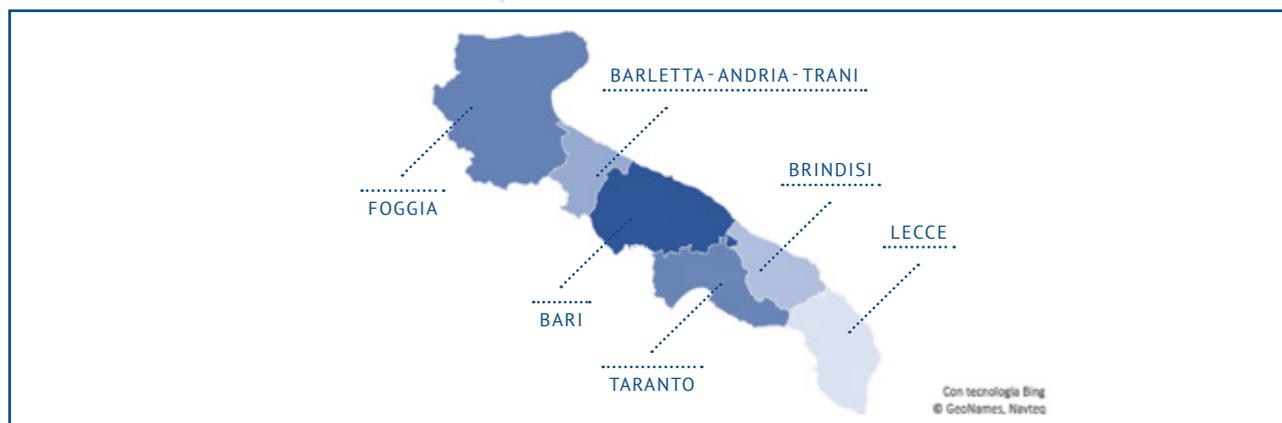
### Prevalenza dei malati rari per ASL nella Regione Lombardia\* - Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001



\*La cartina è stata colorata utilizzando una ripartizione discreta del colore legata all'ordine della provincia rispetto all'indicatore: blu scuro valore massimo  
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia @OSSFOR

**Figura 2.5**

**Prevalenza dei malati rari per ASL nella Regione Puglia\* - Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



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

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

Replicando l'analisi per ASL, e distinguendo anche per genere, si osserva come la prevalenza massima, per il genere femminile in Campania si riscontra nelle ASL di Avellino (0,24%) e Caserta (0,23%) e quella minima nelle ASL di Napoli (0,10% Napoli Centro e Napoli Sud e 0,11% Napoli Nord); per i maschi si passa da 0,29% nella ASL di Avellino a 0,11% nelle ASL di Napoli Centro e Napoli Sud (Tabella 2.2).

**Tabella 2.2**

**Prevalenza dei malati rari per ASL e genere nella Regione Campania – Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

ASL	F	M
ASL della provincia di Avellino	0,24%	0,29%
ASL della provincia di Benevento	0,19%	0,24%
ASL della provincia di Caserta	0,23%	0,26%
ASL Napoli 1 Centro	0,10%	0,11%
ASL Napoli 2 Nord	0,11%	0,12%
ASL Napoli 3 Sud	0,10%	0,11%
ASL della provincia di Salerno	0,21%	0,26%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

Ancora in Lombardia la prevalenza massima per il genere femminile si riscontra 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 2.3).

### Tabella 2.3

#### Prevalenza dei malati rari per ASL e genere nella Regione Lombardia – Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001

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 Vallecambonica-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 2.4).

## Tabella 2.4

### Prevalenza dei malati rari per ASL e genere nella Regione Puglia – Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001

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 connaturata ai piccoli numeri che riguardano le patologie rare, e ben rappresenta la complessità del dare una risposta organizzata ed 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 in esame, 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 204 condizioni in Campania, 228 in Lombardia e 216 in Puglia, risultano rispettivamente il 28,3%, 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 13 distinte condizioni in Campania, 31 in Lombardia e 30 in Puglia sono stati individuati rispettivamente il 13,2% del totale degli esenti per MR in Campania, il 21,4% 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 3 condizioni rare in Campania, 15 in Lombardia e 14 in Puglia e rispettivamente il 7,2%, 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 51,3% dei pazienti campani, 41,6% dei pazienti lombardi e il 47,6% dei pugliesi; in particolare, per quest'ultima fascia sono state individuate 10 distinte condizioni in Campania, 8 in Lombardia, e 10 in Puglia (Tabella 2.5).

**Tabella 2.5****Malati rari per fasce di prevalenza - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

FASCIA DI PREVALENZA	CASI	CONDIZIONI	DISTRIBUZIONE % DEI CASI
<b>CAMPANIA (2017)</b>			
1 - Minore di 0,002%	4.723	204	28,31%
2 - Tra 0,002% e 0,005%	2.196	13	13,16%
3 - Tra 0,005% e 0,01%	1.205	3	7,22%
4 - Maggiore di 0,01%	8.560	10	51,31%
<b>LOMBARDIA (2012)</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	20,50%
4 - Maggiore di 0,01%	18.511	8	41,55%
<b>PUGLIA (2016)</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 Campania, 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 41% dei pazienti, distribuiti però in meno di 10 condizioni rare (codici di esenzione); all'altro estremo (malattie ultra rare) meno del 28% dei soggetti si distribuiscono su più di 204 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.

Nel segmento delle condizioni con prevalenza pari alla definizione di patologia ultra rara, si è ulteriormente approfondita la stima della prevalenza registrata nella popolazione. In particolare, come appena rilevato, le

condizioni ultra rare ammontano a 204 in Campania, 228 in Lombardia e 216 in Puglia; la prevalenza è, complessivamente, pari allo 0,08% del totale degli assistiti in tutte le Regioni analizzate; in particolare, per 20 delle 210 condizioni in Campania, 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 dei pazienti ultra rari, si osserva che la prevalenza massima è pari allo 0,08% e si riscontra ancora nella ASL di Avellino mentre quella minima, pari allo 0,03%, nelle ASL di Napoli Nord e Napoli Sud.

In Lombardia 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 ASL 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 Campania il 21,3% dei MR nella ASL di Napoli Nord e il 3,3% nella ASL di Benevento con una variabilità che supera il 500% (Tabella 2.6).

In Lombardia raggiungono 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% (Tabella 2.7).

In Puglia, i malati afferenti alle condizioni più rare, sono 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% (Tabella 2.8).

## Tabella 2.6

### Quota di malati rari con condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL nella Regione Campania – Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001

ASL	%
ASL della Provincia di Avellino	7,58%
ASL della Provincia di Benevento	3,32%
ASL della Provincia di Caserta	11,69%
ASL Napoli 1 Centro	19,73%
ASL Napoli 2 Nord	21,30%
ASL Napoli 3 Sud	19,35%
ASL della Provincia di Salerno	17,02%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

**Tabella 2.7**

**Quota di malati rari con condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL nella Regione Lombardia – Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

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 della 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 2.8**

**Quota di malati rari con condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL nella Regione Puglia – Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

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%

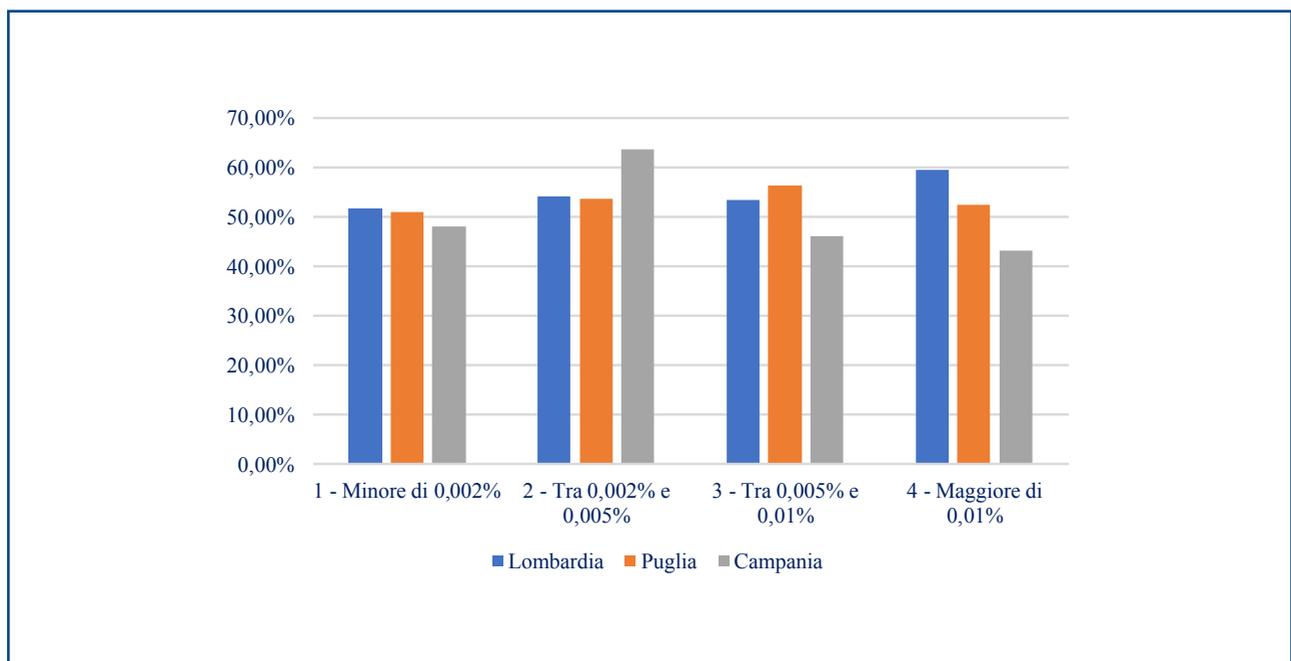
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia @OSSFOR

In Campania la distribuzione per genere evidenzia come la prevalenza sia maggiore per gli uomini: sono uomini il 56,8% dei pazienti appartenenti alla categoria delle condizioni rare caratterizzate da una prevalenza di oltre 100 soggetti malati per milione di abitanti, il 53,9% dei soggetti appartenenti alla categoria tra 50 e 100 soggetti ed il 51,8% dei malati ultra rari.

Invece in Lombardia e Puglia 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 lombarde 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 2.6).

**Figura 2.6**

**Quota malati rari di genere femminile per fasce di prevalenza delle condizioni - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



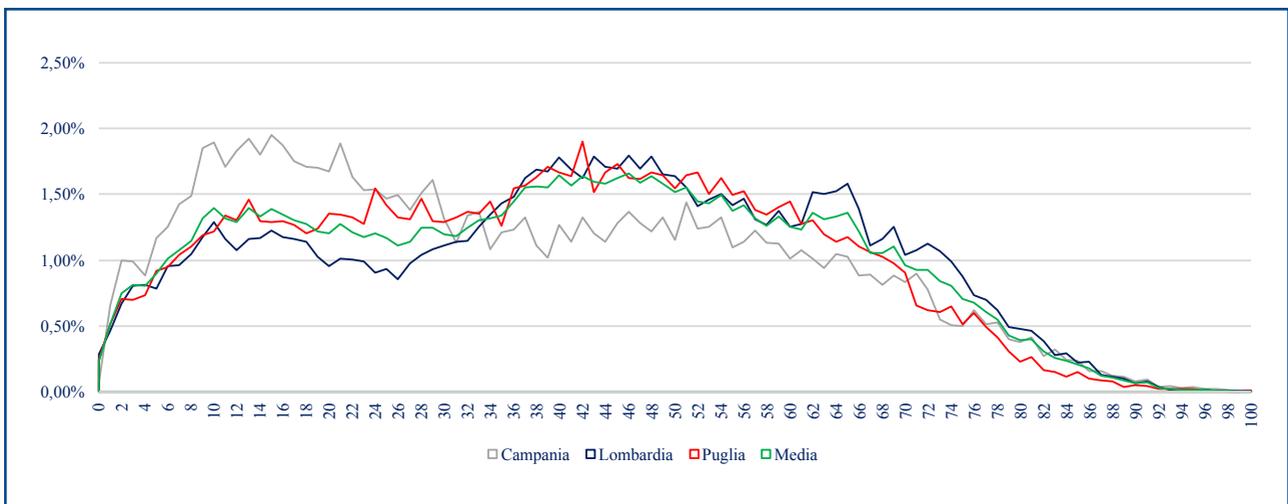
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia e Puglia @OSSFOR

### 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 nella quinta decade (40 - 49 anni).

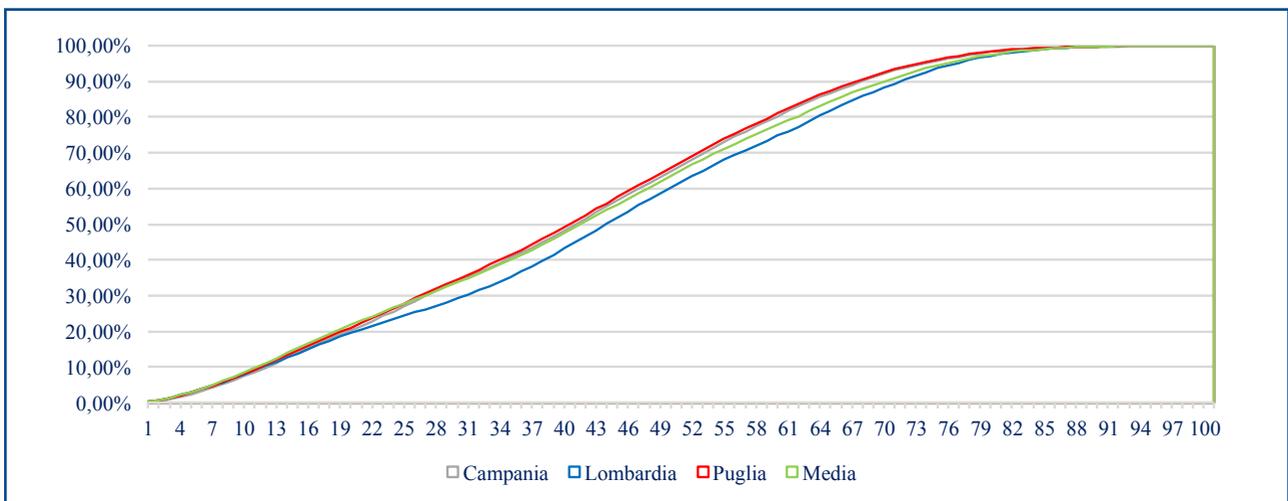
Nella Regione Campania appare maggiore la quota di malati giovani, che risulta coerente con la maggiore incidenza di *malattie congenite* e probabilmente anche legata alla quota maggiore di malati ultra rari sulla popolazione di MR precedentemente argomentata.

**Figura 2.7**  
**Distribuzione dei malati rari per età - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia e Puglia @OSSFOR

**Figura 2.8**  
**Distribuzione cumulata dei malati rari per età - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia e Puglia @OSSFOR

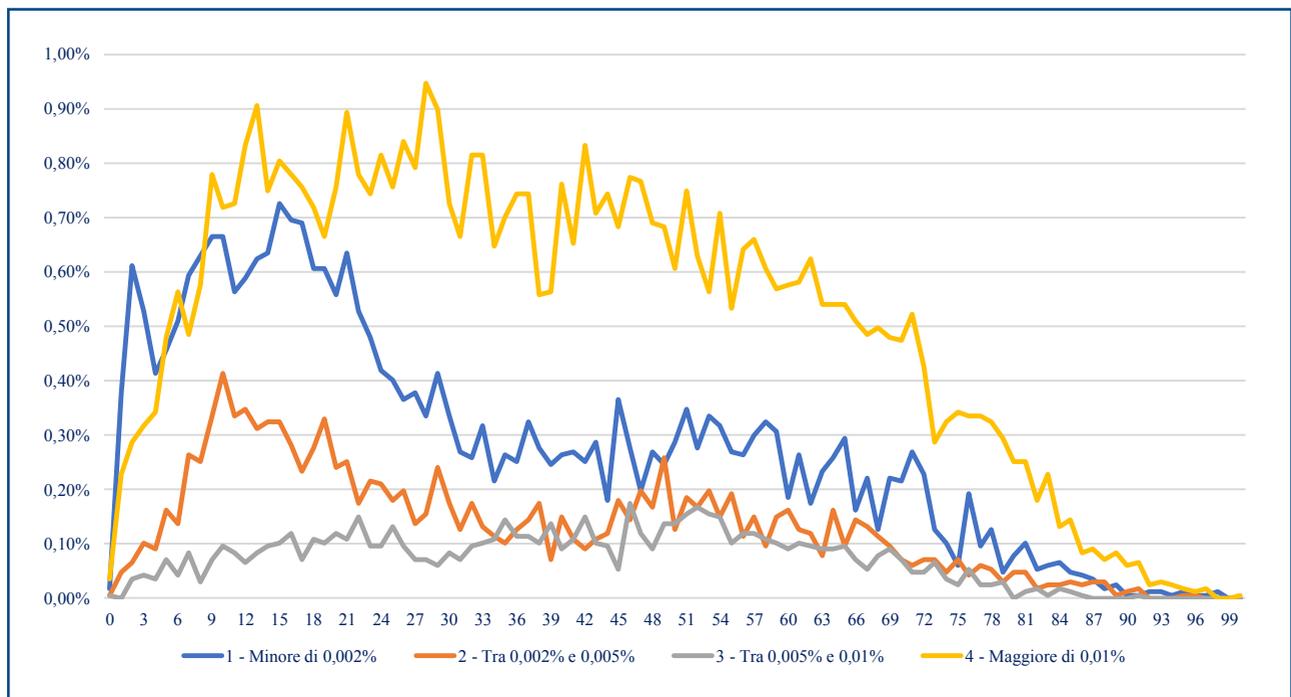
In Campania, analizzando la distribuzione per classi di prevalenza si evidenzia come i malati ultra rari risultano a insorgenza giovanile e presumibilmente, spesso a prognosi infausta.

Anche in Lombardia, si osserva come i malati afferenti a condizioni “ultra rare” hanno un *trend* difforme da quello dei pazienti delle altre fasce di prevalenza, soprattutto nei primi anni di vita.

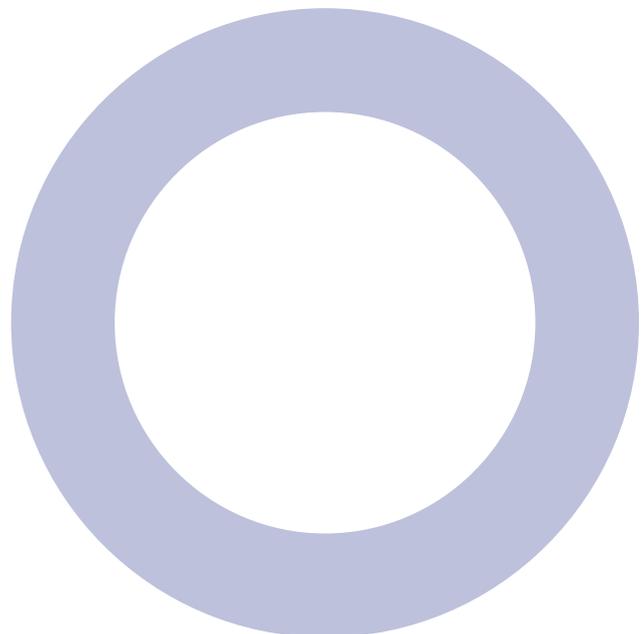
Tale peculiarità appare meno marcata nella Regione Puglia.

### Figura 2.9

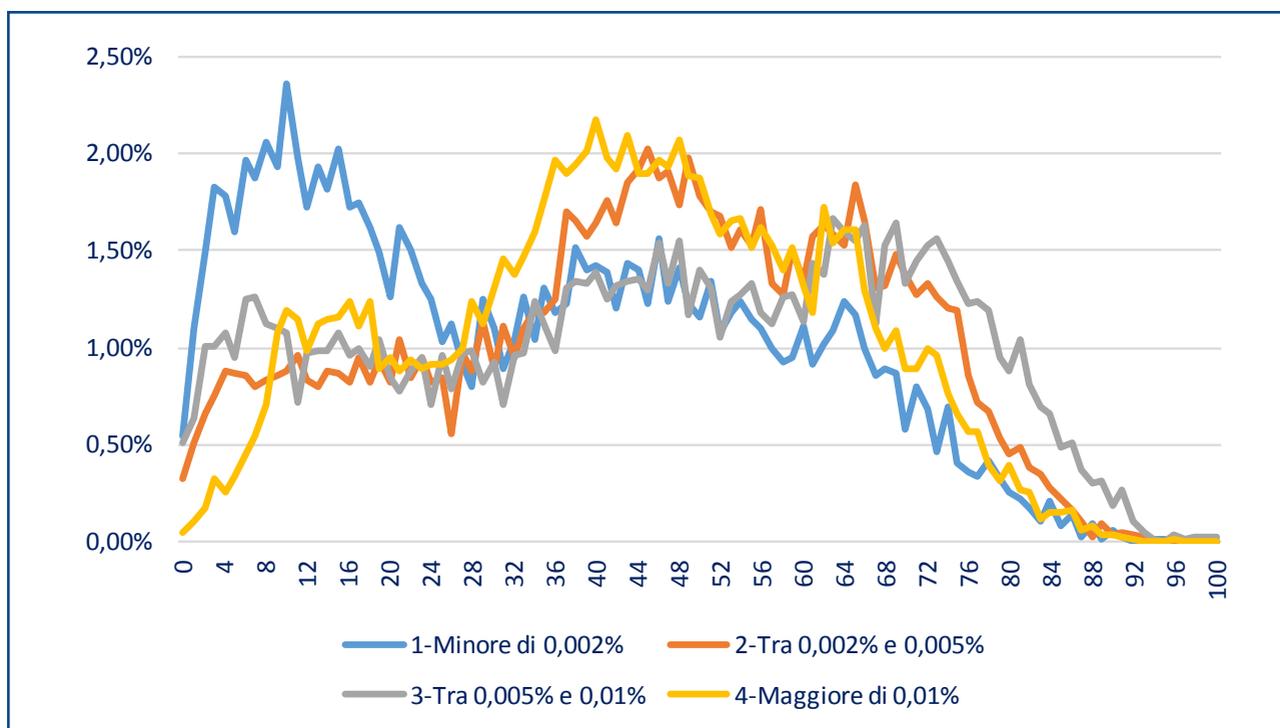
#### Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Campania - Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

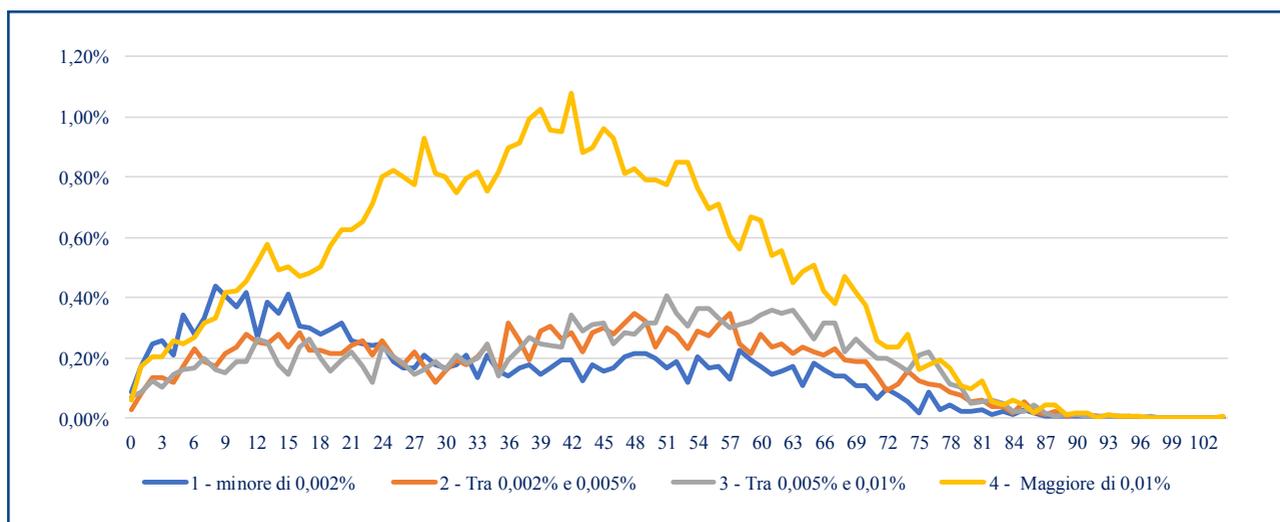


**Figura 2.10**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Lombardia - Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia @OSSFOR

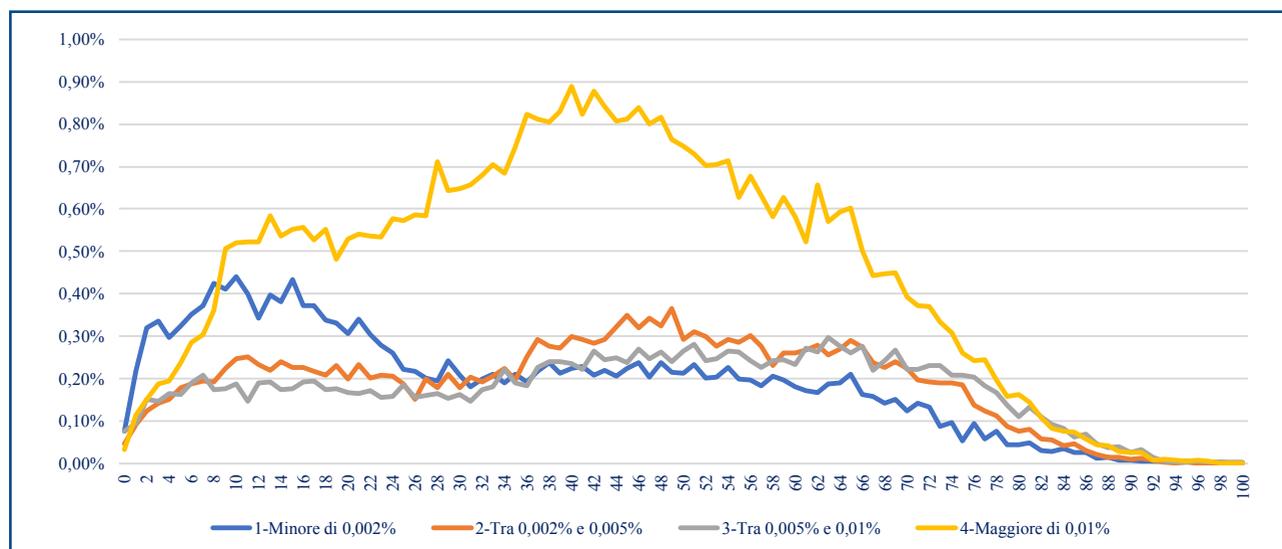
**Figura 2.11**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza in Puglia - Anno 2016- Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia @OSSFOR

**Figura 2.12**

**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza: media - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia e Puglia @OSSFOR

### 2.3. I malati rari secondo i nuovi LEA

Con il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 sono stati definiti i nuovi LEA e aggiornato l'elenco delle malattie rare esentabili. Nello specifico sono stati integrati, come premesso, 134 nuovi codici di esenzione corrispondenti a oltre 200 patologie.

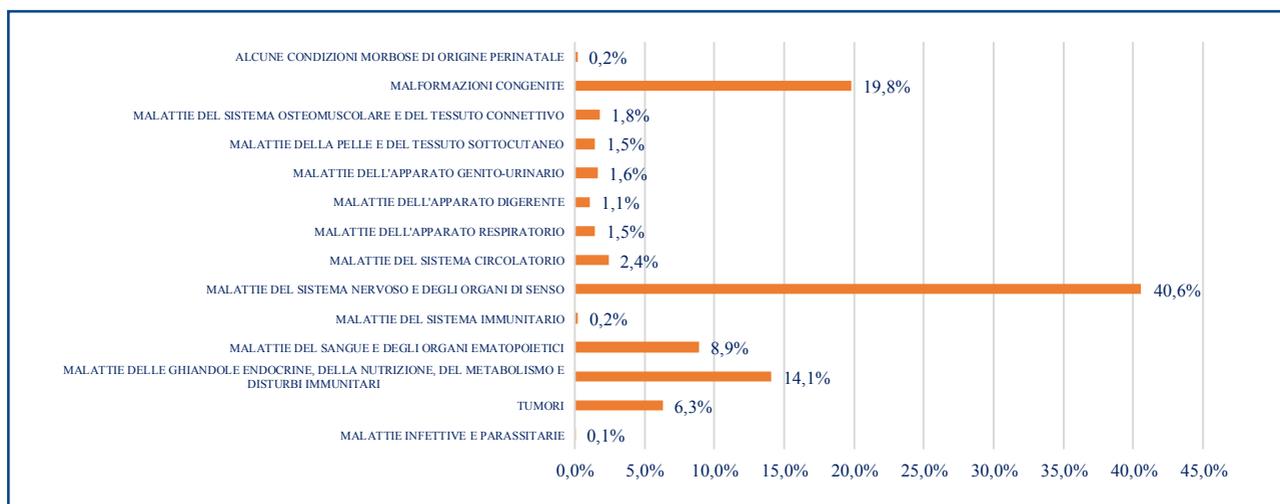
In Campania sono stati riconosciuti 1.141 soggetti portatori delle "nuove esenzioni" per MR, pari al 6,4% del totale dei pazienti esenti per MR in Campania nel 2017.

Il numero delle diverse condizioni rare (malattie distinte o gruppi di MR con un proprio codice di esenzione) identificate nella popolazione campana passa quindi da 230 con il vecchio elenco a 310 con il nuovo elenco.

La prevalenza dei soggetti portatori di esenzione per condizione rara sale quindi allo 0,30% della popolazione residente (era pari allo 0,29% considerando solo le esenzioni normati dal vecchio elenco MR): 0,28% per le femmine e 0,33% per i maschi.

I Malati Rari, secondo il nuovo sistema di classificazione, si concentrano nelle categorie *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* (40,6% dei pazienti con 47 condizioni rare), *Malformazioni congenite* (19,8% dei pazienti con 138 condizioni rare) e *Malattie delle ghiandole endocrine della nutrizione, del metabolismo e dei disturbi immunitari* (14,1% dei pazienti con 43 condizioni rare) (Figura 2.13).

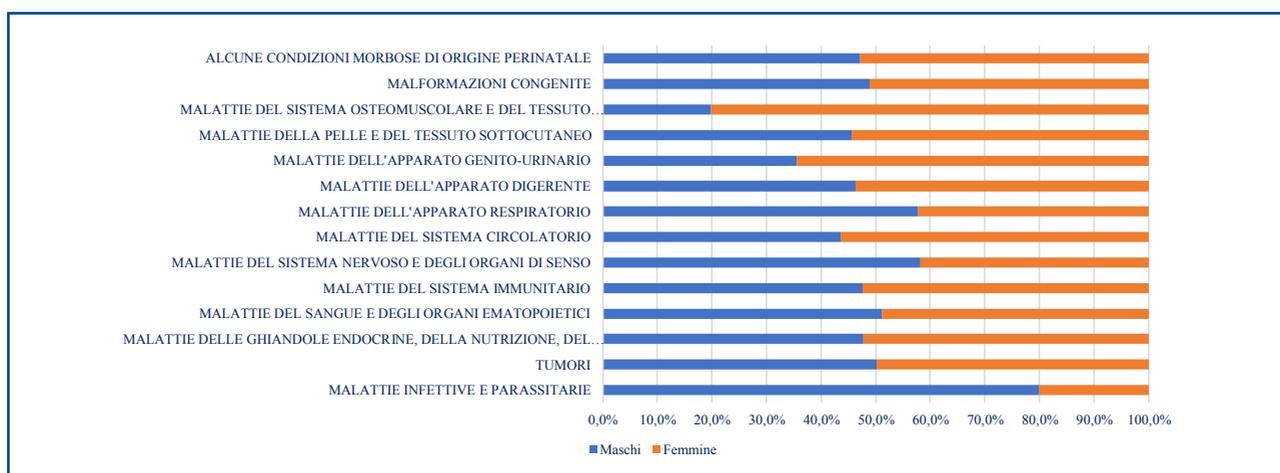
**Figura 2.13**  
**Malati rari per categoria diagnostica - Campania - Anno2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

Una netta prevalenza maschile si riscontra nelle categorie *Malattie infettive e parassitarie* (80,0%), *Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso* (58,3%) e *Malattie dell'apparato respiratorio* (57,9%) mentre si riscontra una maggior prevalenza femminile soprattutto nelle categorie *Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo* (80,1%), *Malattie dell'apparato genito-urinario* (64,4%) e *Malattie del sistema circolatorio* (56,3%) (Figura 2.14).

**Figura 2.14**  
**Malati rari per categoria diagnostica e genere - Campania - Anno2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

La prevalenza maggiore di MR si concentra nella ASL di Avellino (0,28%) ed in quella di Caserta (0,26%), quella minore nelle 3 ASL di Napoli (0,11% nelle ASL Napoli Centro e Napoli Sud e 0,12% nella ASL Napoli Nord) (Tabella 2.9).

**Tabella 2.9****Prevalenza malati rari per ASL e genere - Campania -Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**

ASL	Totale	Femmine	Maschi
ASL della Provincia di Avellino	0,28%	0,26%	0,31%
ASL della Provincia di Benevento	0,23%	0,21%	0,26%
ASL della Provincia di Caserta	0,26%	0,24%	0,28%
ASL della Provincia di Napoli 1 Centro	0,11%	0,11%	0,12%
ASL della Provincia di Napoli 2 Nord	0,12%	0,11%	0,13%
ASL della Provincia di Napoli 3 Sud	0,11%	0,10%	0,12%
ASL della Provincia di Salerno	0,25%	0,23%	0,28%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

L'universo complessivo dei malati rari campani si concentrano per il 38,3% nella categoria dei malati ultra rari, che si distribuiscono tra 281 condizioni rare; per il 14,9% nella fascia tra 0,002% e 0,005% in 16 condizioni rare; per il 6,8% nella fascia di prevalenza tra 0,005% e 0,01% distribuendosi tra 3 condizioni rare; infine per il 48,0% nella fascia di prevalenza maggiore di 0,01% distribuendosi tra 10 condizioni rare (Tabella 2.10).

**Tabella 2.10****Malati rari per fasce di prevalenza – Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**

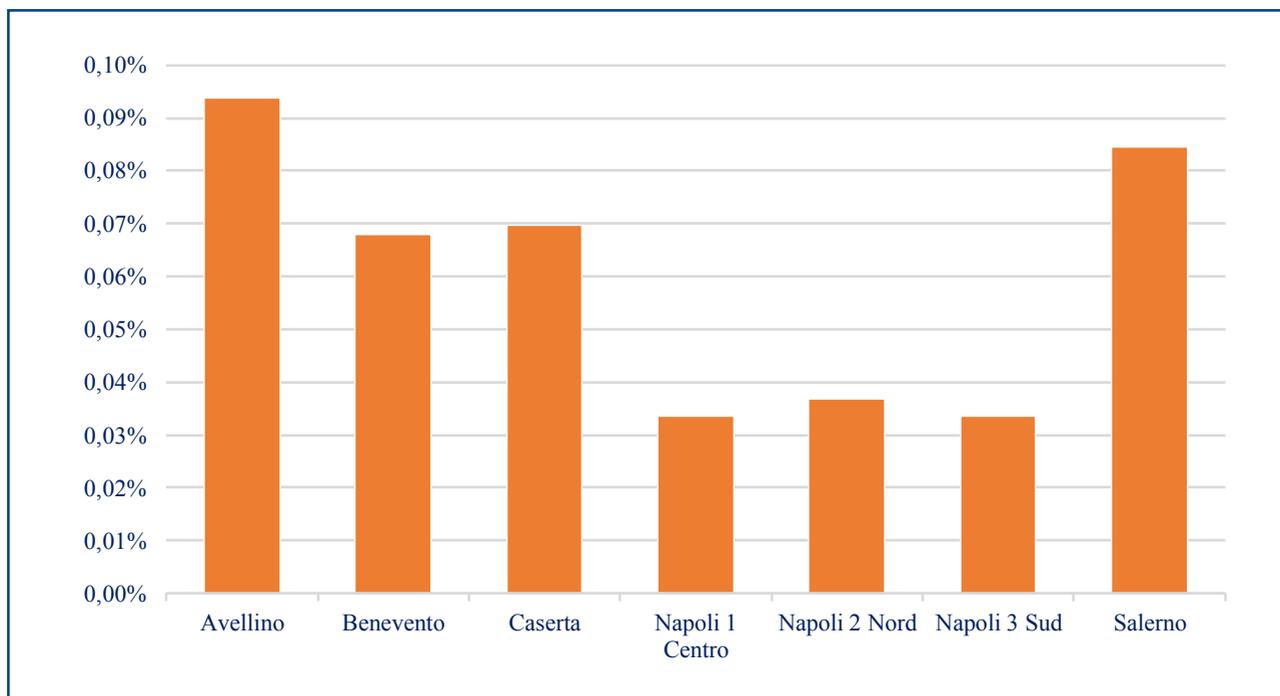
Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distrib. % dei casi
1 - Minore di 0,002%	5.406,00	281,00	30,33%
2 - Tra 0,002% e 0,005%	2.654,00	16,00	14,89%
3 - Tra 0,005% e 0,01%	1.205,00	3,00	6,76%
4 - Maggiore di 0,01%	8.560,00	10,00	48,02%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

Le ASL con prevalenza massima di malati ultra rari sono quella di Avellino (0,09%) e di Salerno (0,08%)

**Figura 2.15**

**Prevalenza dei malati ultra rari per ASL – Campania – Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**

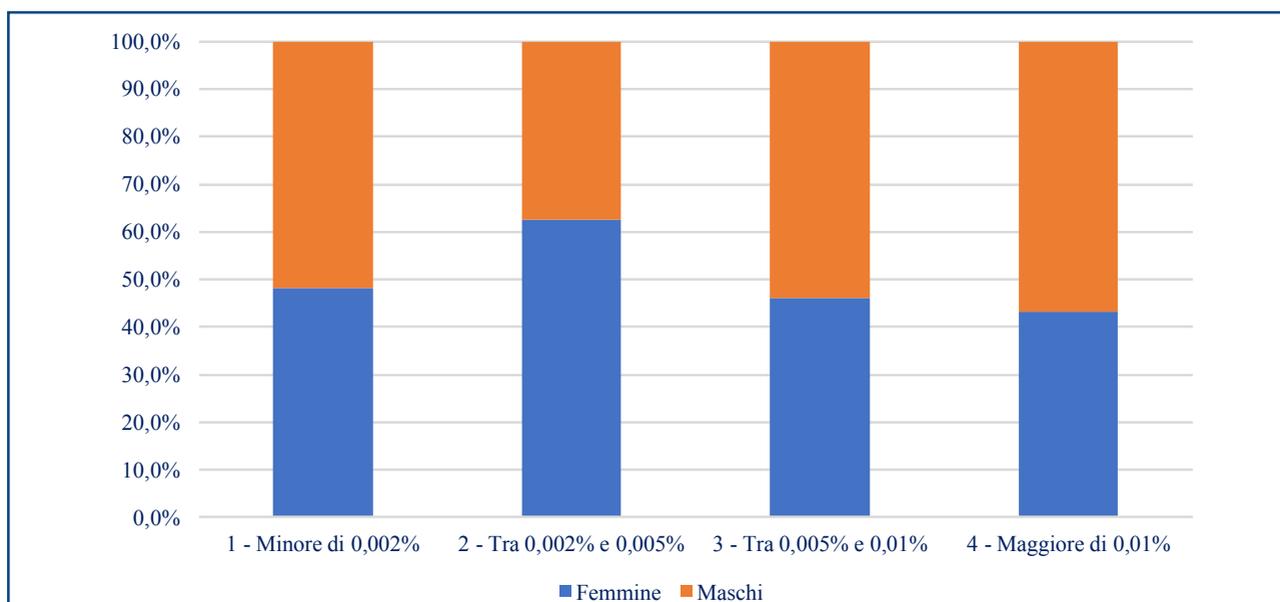


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

Si conferma la maggior prevalenza maschile: il 51,8% dei soggetti con malattia ultra rara sono maschi così come il 53,9% dei soggetti che afferiscono alla fascia 3 e il 56,8% di quelli che afferiscono alla fascia 4. La prevalenza femminile maggiore si riscontra invece nella fascia 2 (62,7%) (Figura 2.16).

**Figura 2.16**

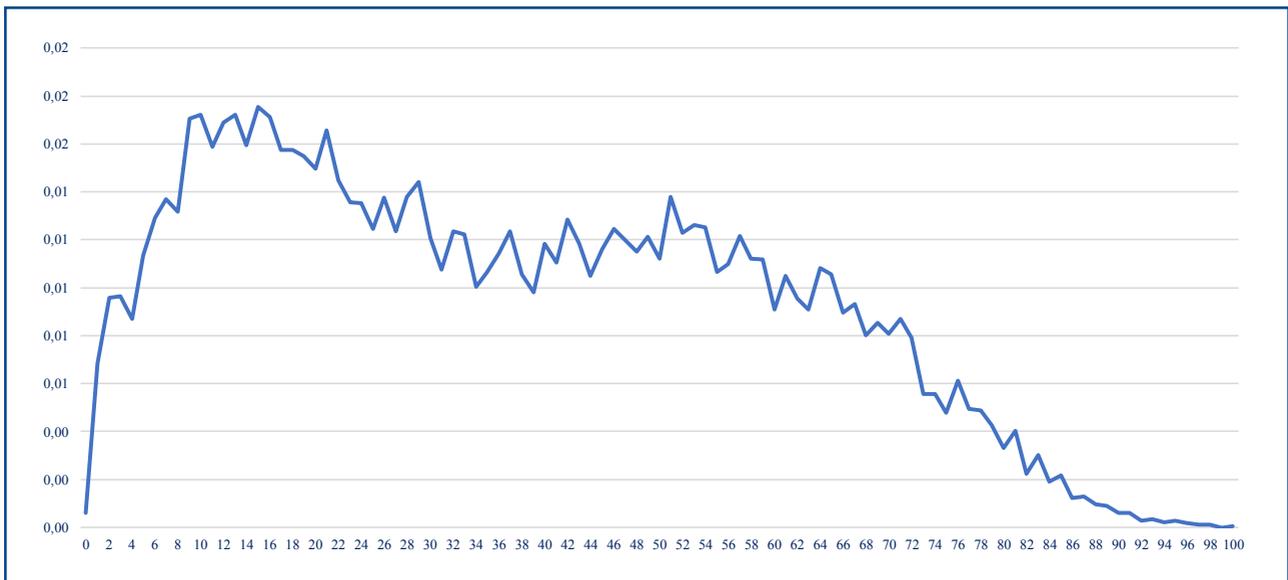
**Malati rari per genere e fascia di prevalenza – Campania – Anno 2017 - LEA attuali**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

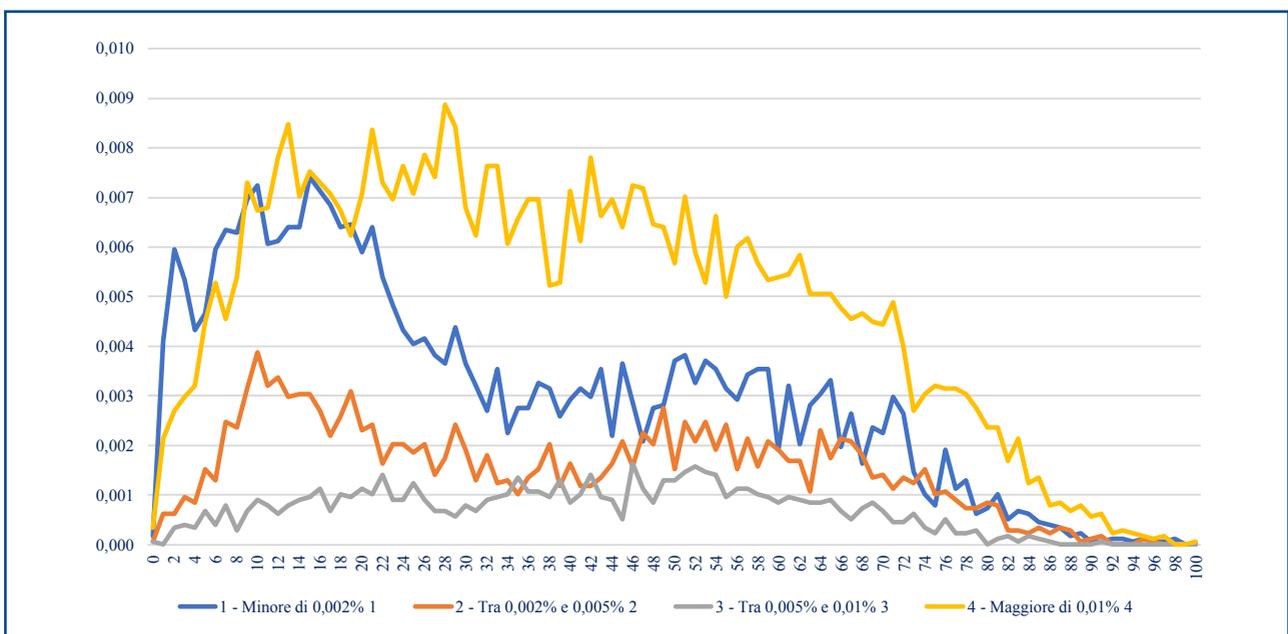
Con l'introduzione delle nuove esenzioni l'età media dei malati rari aumenta passando da 36,5 a 37,0 anni. Tuttavia, la distribuzione per età così come l'andamento rimane analogo a quanto precedentemente analizzato (Figure 2.17 e 2.18).

**Figura 2.17**  
**Distribuzione dei malati rari per età – Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

**Figura 2.18**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza – Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

## 2.4. Identikit dei nuovi malati rari

L'analisi che segue focalizza l'attenzione sui nuovi pazienti riconosciuti a seguito dell'entrata in vigore, dal 15.9.2017, dei nuovi Livelli Essenziali d'Assistenza; in altre parole, per la sola Regione Campania, vengono analizzati i MR a cui, prima dell'entrata in vigore del decreto, non veniva riconosciuta l'esenzione. Come anticipato, in Campania sono stati riconosciuti 1.141 soggetti portatori delle "nuove esenzioni" per MR, pari al 6,4% del totale dei pazienti esenti per MR.

I soggetti a cui sono state riconosciute le nuove esenzioni sono per il 45,5% maschi e per il 54,5% femmine con una età media di 45,1 anni.

**Tabella 2.11**

### Malati rari per fasce di prevalenza – Campania - Anno 2017 - Nuovi LEA

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuzione dei Casi
1 - Minore di 0,002%	683,00	77,00	59,86%
2 - Tra 0,002% e 0,005%	458,00	3,00	40,14%
3 - Tra 0,005% e 0,01%	0,00	0,00	0,00%
4 - Maggiore di 0,01%	0,00	0,00	0,00%
Totale	1.141,00	80,00	100,00%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania @OSSFOR

I "nuovi malati rari" si concentrano prevalentemente nella fascia di prevalenza degli ultra rari (683 pazienti pari al 59,9% dei nuovi esenti) e in quella con prevalenza tra 0,002% e 0,005% (458 pazienti pari al 40,1% dei nuovi esenti) rispettivamente in 77 e 3 condizioni rare.

## 2.5. Conclusioni

Si conferma che 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.

Grazie ai dati della Regione Campania che, essendo più recenti, contengono anche i casi riconosciuti con i "nuovi LEA", è possibile apprezzare come l'estensione dell'elenco abbia incrementato del 6% l'esenzioni per MR.

I "nuovi casi" si concentrano prevalentemente nella fascia di prevalenza degli ultra rari.

L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara, inoltre, ha evidenziato un picco 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. 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%.

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.

# CAPITOLO 3A

## L'OFFERTA

# Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Bernardini A.C.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>2</sup>

### 3a.1. Premessa

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

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 del 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 Legge (L.) 189/2012 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 Decreto Legge (D.L.) n. 69/2013 (cosiddetto "Decreto del Fare", convertito con modificazioni dalla L. n. 98/2013), ha introdotto due ulteriori e importanti novità per i farmaci orfani:

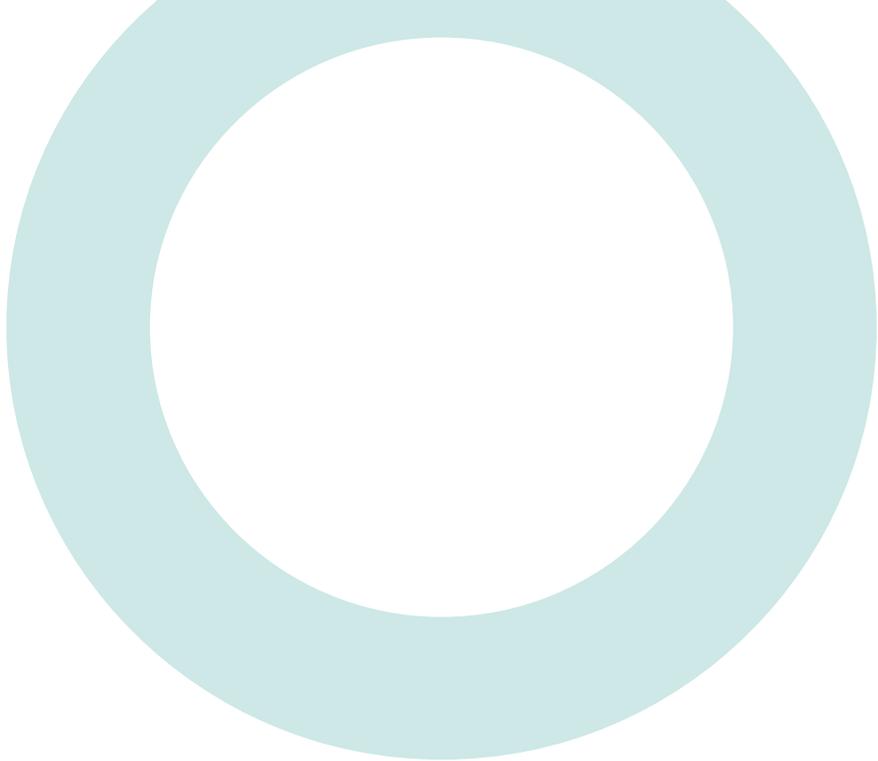
- art. 5-ter: nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di riclassificazione dalla classe Cnn e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell'AIC, l'AIFA concede un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nell'apposita sezione Cnn, rendendo così di fatto impossibile la commercializzazione del medicinale.

---

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità

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

<sup>3</sup> Prima dell'introduzione della L. n. 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

- 
- art. 5-bis: l'AIFA deve valutare le domande di classificazione e prezzo in via prioritaria rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione 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. n. 189/2012, è ridotta per i farmaci orfani a 100 giorni.

La seguente analisi aggiorna quella contenuta nel volume 2017 della prima edizione dell'Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR; logiche e metodologia sono comuni: vengono analizzate le tempistiche nei diversi *steps* del percorso autorizzativo, dalla designazione orfana alla commercializzazione in Italia. A tal fine, è stata utilizzata la banca dati sviluppata in OSSFOR che raccoglie le informazioni per 95 farmaci orfani attualmente rimborsati in Italia (9 farmaci in più rispetto all'edizione 2017 )2

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 autorizzato e in commercio a dicembre 2017 (Elenco dei medicinali orfani di classe A e H - aggiornato al 31.12.2017 – AIFA).

### 3a.2. Designazione farmaci orfani

Il primo passo nello sviluppo del processo di market access è la designazione orfana del farmaco. Il Comitato per i medicinali orfani (*Committee for Orphan Medical Products*, COMP) istituito all'interno dell'EMA è incaricato di esaminare le richieste di designazione, a seguito del parere positivo, la decisione finale passa alla Commissione Europea. I farmaci che ottengono la designazione vengono inseriti nel Registro dei Farmaci Orfani.

L'inserimento nel Registro non comporta l'autorizzazione in commercio da parte dell'EMA: la richiesta di inserimento può essere avanzata dall'Azienda che detiene il brevetto del farmaco, in qualunque fase di sviluppo del farmaco, quindi anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (art. 3, Regolamento CE 141/2000), purché l'Azienda sia in grado di dimostrare:

- che esso sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità 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 in tema di tempistica fra designazione e autorizzazione. I farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA dal 1999 al 2017. Il tempo medio che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione in commercio da parte di EMA, risulta essere di 53 mesi (valore mediano 47), con un valore massimo di 131 mesi ed un valore minimo di 3 mesi (Tabella 3a.1).

**Tabella 3a.1.**  
**Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA**

Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. Max	Val. Min
53	47	131	3

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 85 farmaci

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 6% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 3a.2).

**Tabella 3a.2.**  
**Tempi medi da designazione orfana ad autorizzazione EMA per ATC**

ATC	N. farmaci	Media	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	18	59	59	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	4	57	54	104	17
L	39	47	42	131	11
M	2	87	87	112	63
N	4	60	54	104	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

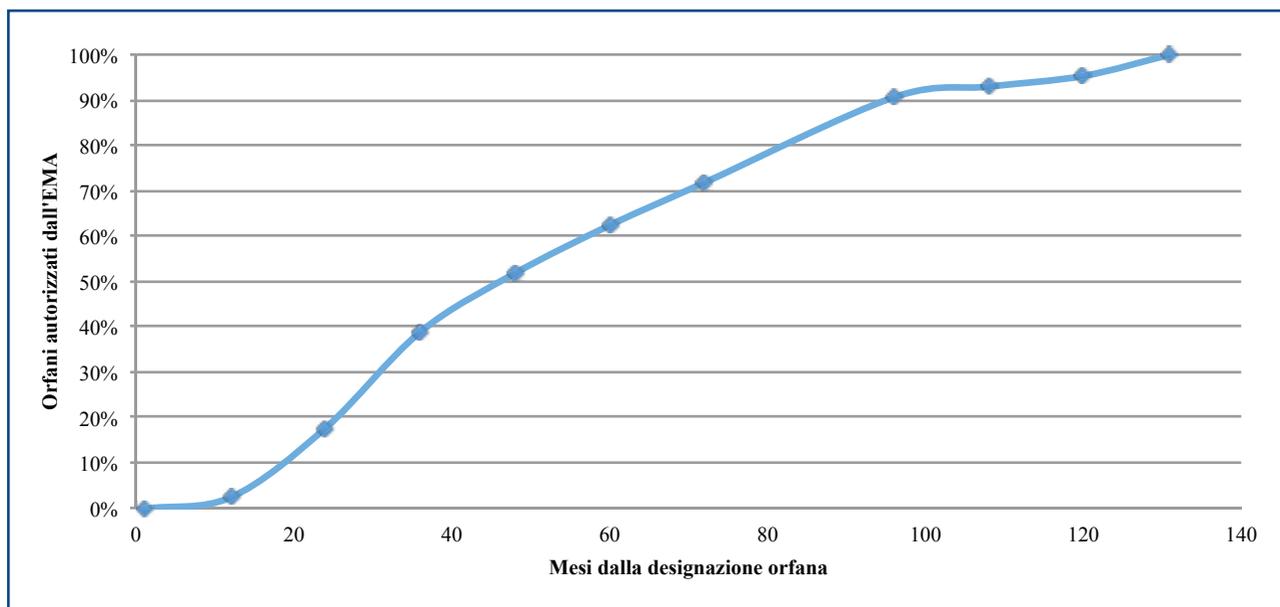
Note: informazione complete disponibili per 85 farmaci

<sup>4</sup> Campione di farmaci presenti nell'elenco AIFA al 31.12.2017

<sup>5</sup> Elenco dei medicinali orfani di classe A e H al 31.03.2017

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

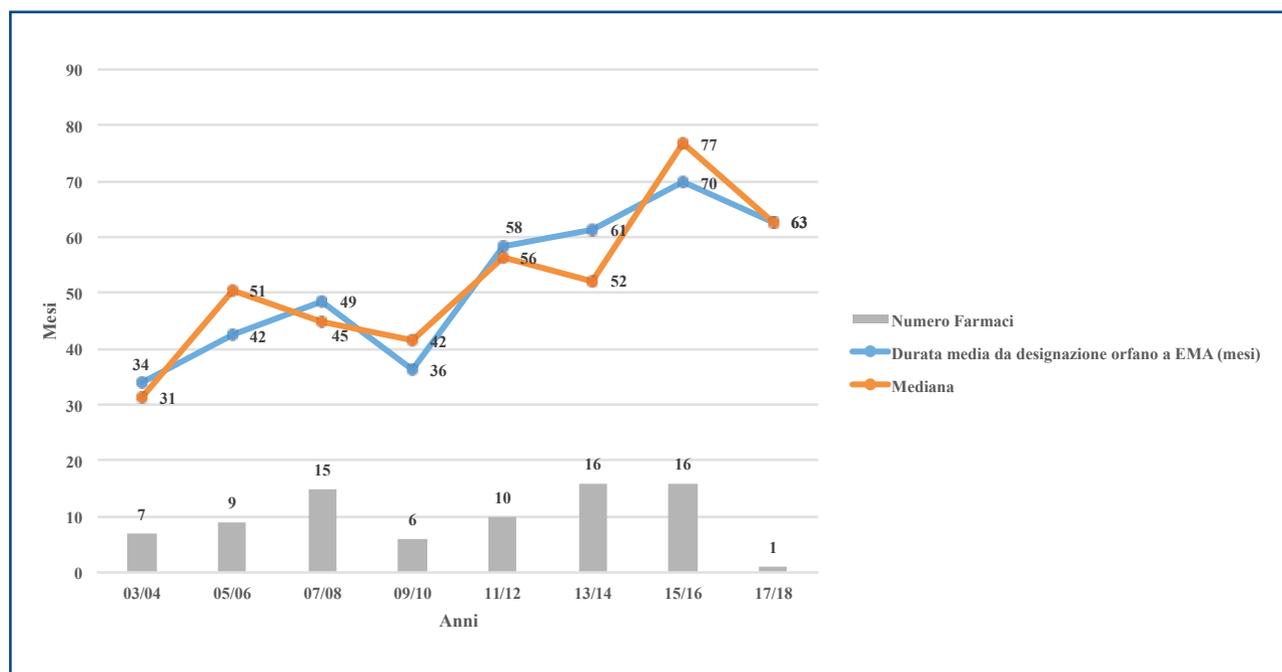
**Figura 3a.1.**  
**Tempi da designazione orfano ad autorizzazione EMA. Frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR  
Note: analisi effettuata su 85 farmaci del campione

Esaminando l’evoluzione negli anni (Figura 3a.2) 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, 70 mesi (77 valore mediano) tra il 2015 ed il 2016, a 63 mesi (valore medio e mediano nel 2017)<sup>6</sup>.

**Figura 3a.2.**  
**Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA**



Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 85 farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA.

L'allungamento della tempistica può dipendere:

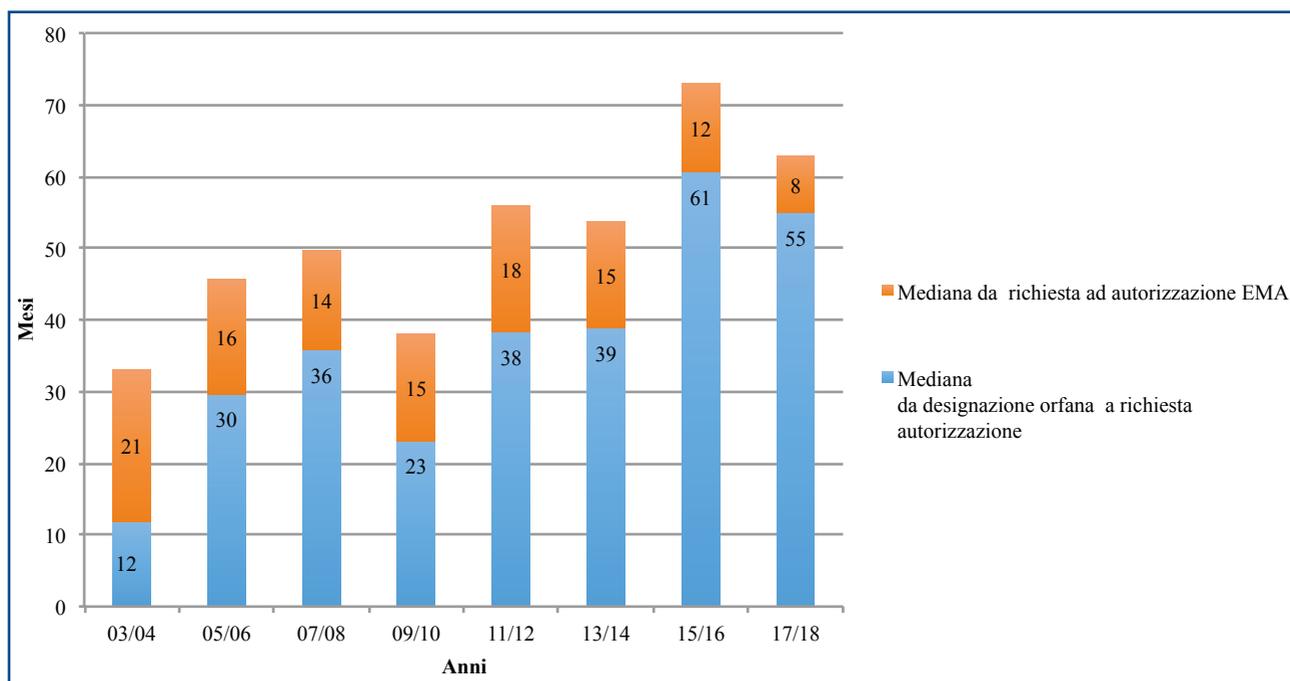
- dalla precocità della fase di sviluppo durante la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano infatti questa può essere avanzata in ogni momento, anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione (solo due farmaci nel campione esaminato, hanno ottenuto la designazione 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 (Figura 3a.3), 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, arriva a 57 mesi (valore mediano 61) nel 2015/2016 e a 55 mesi (valore medio e mediano) nel 2017 (nel 2017 ci si riferisce ad un solo farmaco presente nell'elenco dei farmaci orfani al 31.12.2017 – AIFA)
- 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) e a 8 mesi nel 2017.

<sup>6</sup> Attualmente risulta presente nell'elenco AIFA un solo farmaco autorizzato dall'EMA nel 2017

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



Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 85 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.

### 3a.3. Autorizzazione

Il Regolamento CE n. 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 i farmaci orfani.

L'Autorizzazione EMA rappresenta solo il primo *step* del processo autorizzativo, non implica, infatti, l'immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi dell'Unione Europea essendo essa largamente legata all'iter, specifico di ciascun Paese, di pricing e accesso alla rimborsabilità del farmaco.

Il Parlamento Europeo ha espresso, nelle proposte di risoluzione sulle opzioni dell'UE per un miglior accesso ai medicinali, 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.

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 92 farmaci orfani autorizzati dall'EMA nel periodo 1997/2017; nello specifico si noti che:

- il 23% (21 farmaci) sono stati inseriti, prima della Determina di prezzo rimborso, in Classe Cnn
- il 10% (9 farmaci), sono stati inseriti, prima della Determina di prezzo e rimborso, nell'elenco dei farmaci ai sensi della L. n. 648/1996.

### Tabella 3a.3.

#### Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o Decreto Ministeriale

Periodo	Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val.min	N. Farmaci
1997/2017	19	14	92	2	92
1997/2012	22	17	92	4	59
2012/2017	14	13	41	2	33

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 92 farmaci.

La durata media del processo, per i farmaci esaminati (Tabella 3a.3), risulta essere di 19 mesi (valore mediano 14) con un tempo massimo di 92 mesi ed un valore minimo di 2 mesi, considerando l'intero periodo (1997/2017). Esaminando distintamente il periodo 1997/2012 e 2012/2017 è possibile osservare una diminuzione; da 22 a 14 il tempo medio in mesi, da 17 a 13 il corrispondente valore mediano.

Il campione analizzato è composto per il 45% (41 farmaci) da farmaci appartenenti al Gruppo Anatomico Terapeutico "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 23% (21 farmaci) al Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo); percentuali più ridotte s per le altre categorie ATC.

Anche se la numerosità dei farmaci per ATC del campione considerato non permette un confronto robusto, possiamo comunque osservare per alcune categorie ATC una sostanziale riduzione per i farmaci autorizzati dall'EMA prima del 2012 e dopo il 2012 (Tabella 3a.4); in particolare per i farmaci antineoplastici ed immunosoppressori (L) si passa da un valore medio di 25 mesi (20 valore mediano) ad un valore medio di 13 mesi (13 valore mediano).

<sup>7</sup> Relazione 14/02/2017: <http://www.europarl.europa.eu>.

**Tabella 3a.4.**

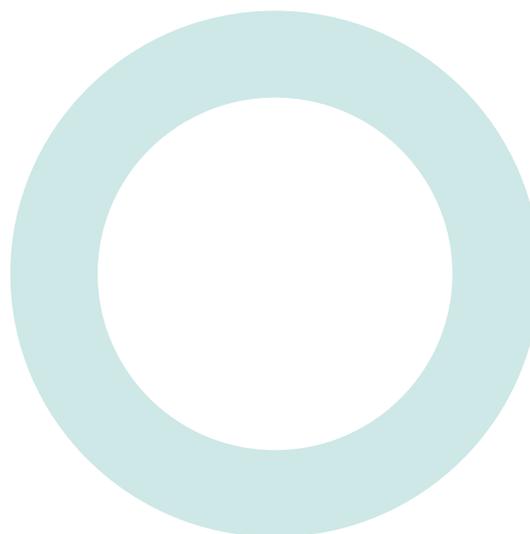
**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o Decreto Ministeriale per ATC**

ATC	Fino al 2012					Dopo il 2012				
	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana	Val max	Val min	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana	Val max	Val min
A	16	21	14	89	6	5	18	15	41	8
B	4	15	12	23	11	2	9	9	9	8
C	2	7	7	9	4	2	8	8	11	6
D	1	42	42	42	42	0	0	0	0	0
G	1	9	9	9	9	0	0	0	0	0
H	4	22	25	29	9	0	0	0	0	0
J	0	0	0	0	0	4	15	11	33	5
L	25	25	20	92	4	16	13	13	26	2
M	0	0	0	0	0	2	17	17	30	4
N	3	22	21	27	17	1	23	23	23	23
R	1	34	34	34	34	0	0	0	0	0
S	0	0	0	0	0	1	24	24	24	24
V	2	8	8	9	7	0	0	0	0	0

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

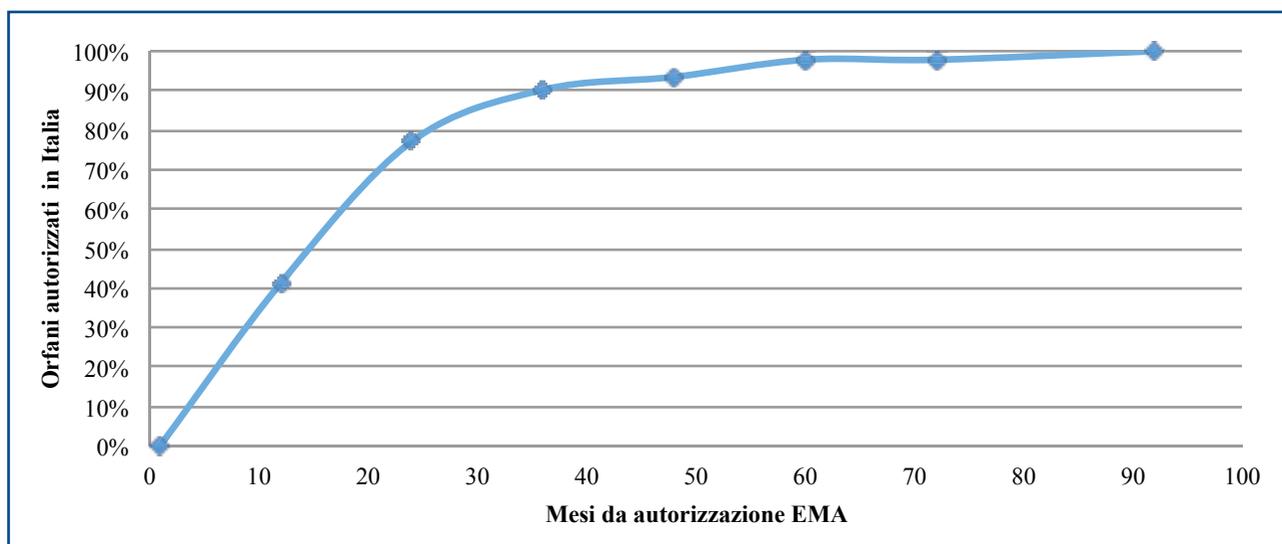
Note: analisi effettuata su 92 farmaci orfani dal 1997 al 2016 (data AIC EMA)

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 3a.4), si osserva come, per il 41% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 77% entro i 2 anni e il 90% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.



<sup>8</sup> La L. n. 189/2012 (Decreto Balduzzi) successivamente modificata dalla L. n. 98/2013 (Decreto del Fare) ha introdotto importanti novità nelle tempistiche e nelle procedure riguardanti la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali con ampie ricadute a livello di accesso da parte dei pazienti, soprattutto nel caso di terapie per malattie rare. La Legge ha però previsto per i farmaci orfani un'eccezione alla separazione della procedura di AIC da quella di negoziazione di prezzo e rimborso, permettendo all'azienda farmaceutica di presentare la sua proposta di prezzo anche prima della conclusione dell'iter autorizzativo a livello nazionale, ma soltanto dopo che a livello europeo il CHMP dell'EMA abbia espresso parere favorevole all'immissione in commercio, in modo tale che le due procedure (autorizzativa e di contrattazione del prezzo) siano definite contemporaneamente, riducendo i tempi per la reale disponibilità del medicinale a carico SSN

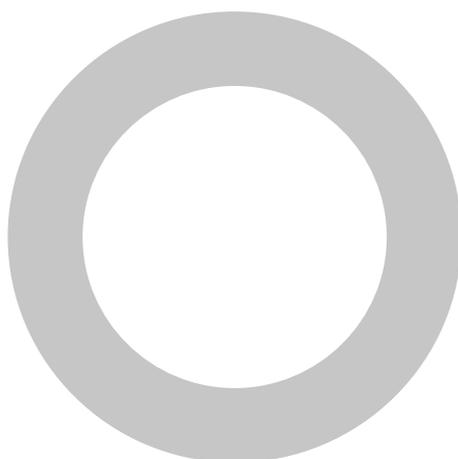
**Figura 3a.4.**  
**Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o Decreto Ministeriale. Frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

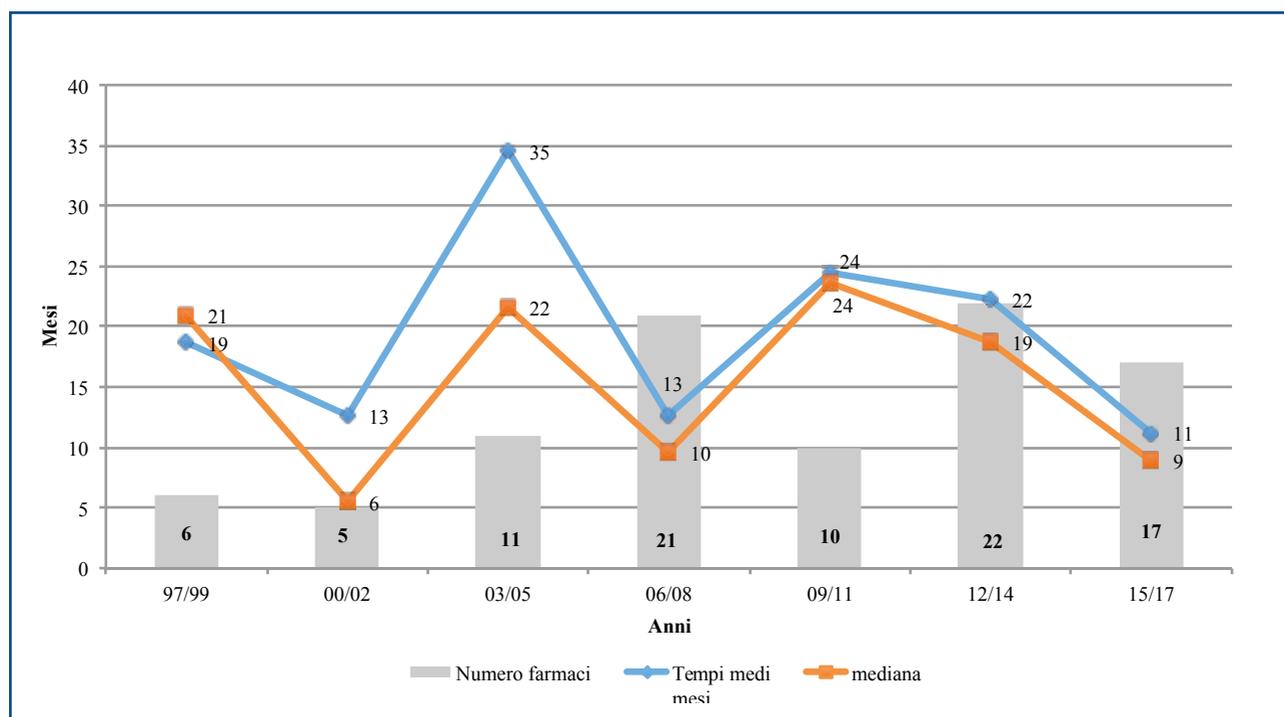
Note: La "data Det. AIFA o Decreto Ministeriale" si riferisce alla prima Determina con la quale viene definita il prezzo ed il regime di rimborso del farmaco, sono compresi i medicinali precedentemente inseriti in Cnn o nell'elenco L. n. 648/1996

Esaminando l'andamento (Figura 3a.5) 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 35 mesi (22 valore mediano) nel triennio 2003/2005, a 11 mesi (9 valore mediano) nel triennio 2015/2017. Un'osservazione più dettagliata evidenzia una tendenza in diminuzione fino al triennio 2006/2008 (13 mesi il valore medio, 10 valore mediano), un aumento consistente tra il 2009/2011 (24 mesi il valore medio e mediano), seguito da una drastica riduzione nell'ultimo triennio (11 mesi il valore medio, 9 il valore mediano).



<sup>9</sup> Nel 2004 viene introdotto l'obbligo della procedura centralizzata

**Figura 3a.5.**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA o Decreto Ministeriale**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 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, 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.

### 3a.4. Farmaci in Cnn

Il Decreto Balduzzi (DL 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. n. 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.

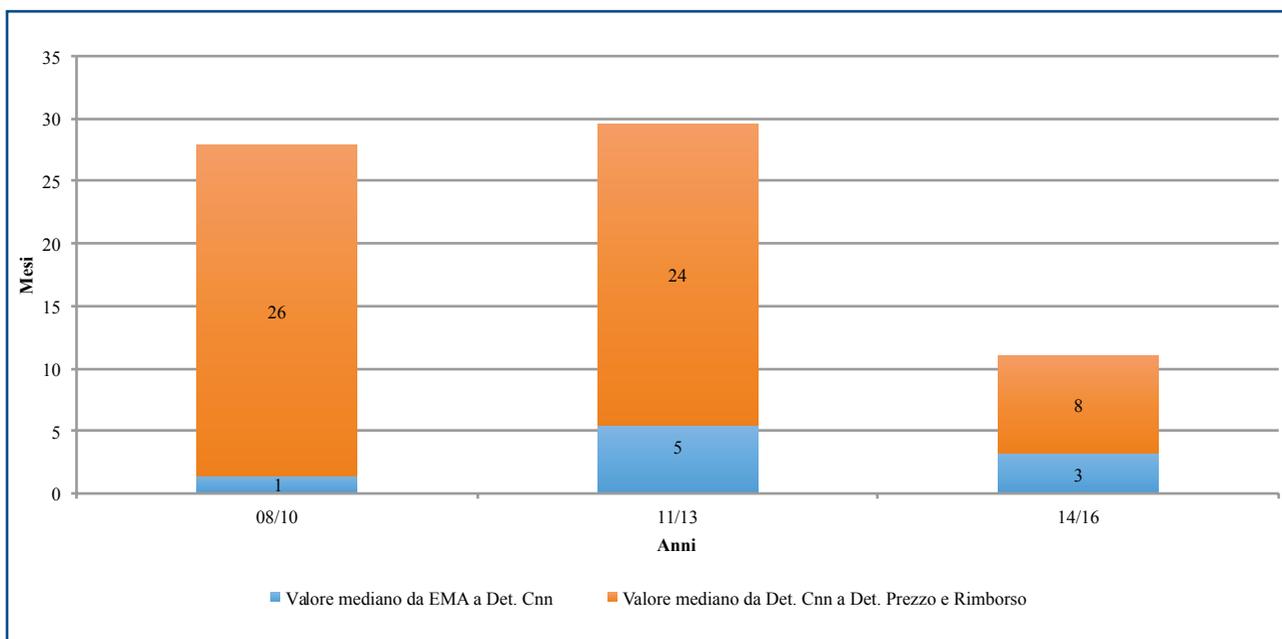
Come anticipato, le tempistiche di autorizzazione AIFA dei 92 farmaci analizzati, comprendevano anche la presenza di 21 farmaci inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità.

Per i 21 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 6 mesi (3 valore mediano) con un tempo massimo di 27 mesi ed uno minimo di 1 mese.

Dopo l'inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è 15 mesi (13 valore mediano), con un valore massimo di 38 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 11 tra il 2014/2016 nei valori medi, e da 26 mesi a 8 nel medesimo periodo analizzando i valori mediani), portando una riduzione complessiva della tempistica (Figura 3a.6).

**Figura 3a.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 21 farmaci orfani inseriti in Cnn, il periodo si riferisce agli anni di autorizzazione EMA

In definitiva per questo sottogruppo di farmaci si ha una tempistica media, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e prima Determina di prezzo e rimborso, pari a 20 mesi (valore mediano 16) che risulta maggiore di 1 mese, considerando la media, e maggiore di 2 mesi, considerando il valore mediano, rispetto alla totalità dei farmaci analizzati (92: di cui 21 in Cnn, 9 in lista L. n. 648/96, 57 direttamente negoziati).

### 3a.5. Farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96

La L. 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.

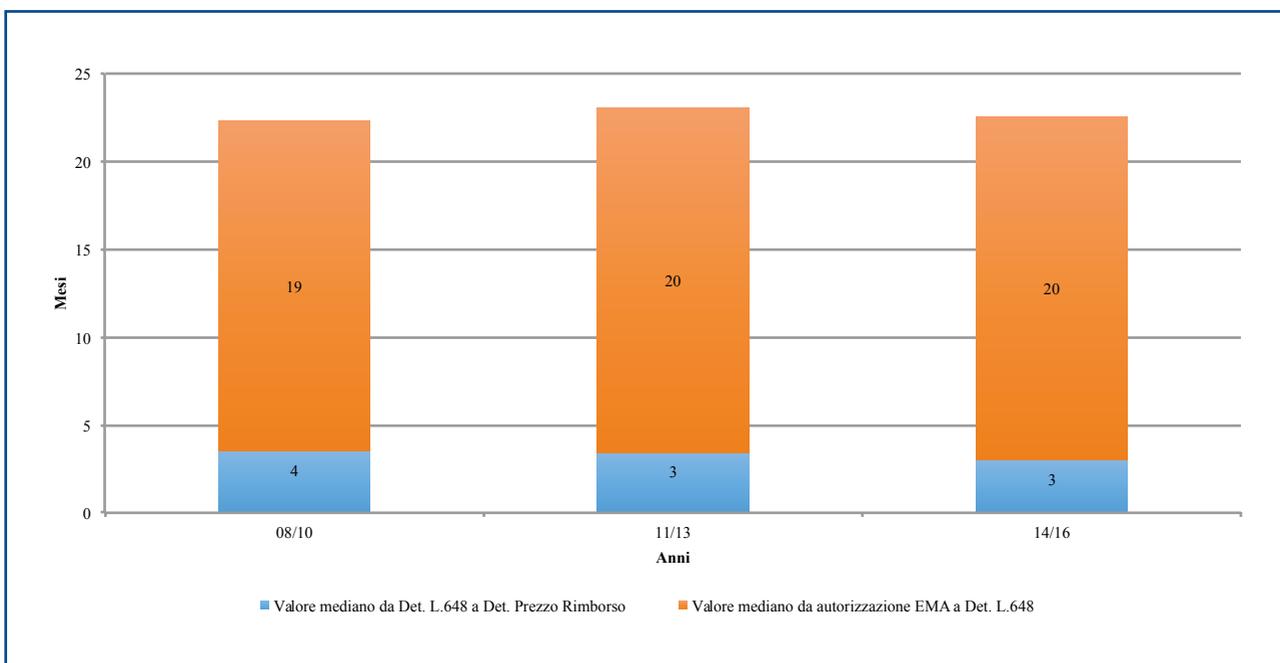
Nella casistica analizzata (di 92 farmaci orfani autorizzati dall'EMA dal 1997 al 2017 presenti nell'elenco farmaci orfani dell'AIFA al 31/12/2017), 9 sono stati inseriti nel succitato elenco e, tra questi, 3 sono stati inseriti prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 18 mesi prima, ovvero 7 mesi in valore mediano), i restanti 6 farmaci sono stati inclusi nella lista della L. n. 648/96 4 mesi dopo l'autorizzazione (3 valore mediano).

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 sotto periodi, mostra una sostanziale stabilità negli ultimi 3 trienni disponibili (Figura 3a.7).

#### Figura 3a.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

<sup>10</sup> Il tempo medio complessivo risulta essere (-3) 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 (92 farmaci: 21 in Cnn, 9 in lista L. n. 648/96, 62 direttamente negoziati) di 14 mesi, considerando la media, e maggiore di 12 mesi, considerando il valore mediano.

### 3a.6. Farmaci direttamente negoziati

Se si considerano quindi solo i farmaci direttamente negoziati, ovvero escludendo dalle elaborazioni sia i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 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 3a.5)

**Tabella 3a.5.**

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

Tempi medi (mesi)"	Mediana	Val. Max	VAL. MIN
16	12	89	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 62 farmaci

Risultano 16 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 Anatomico Terapeutica "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 27% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed il 6% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 3a.6).

**Tabella 3a.6.**

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

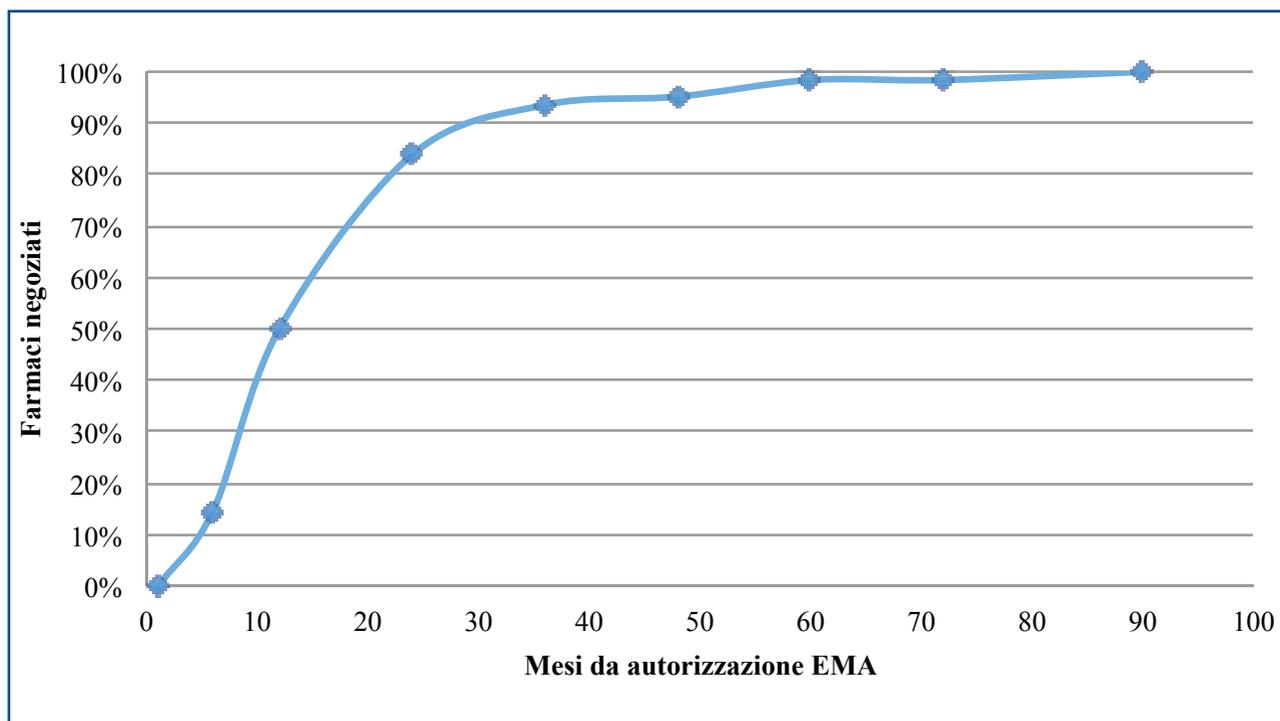
ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
A	17	18	13	89	6
B	4	15	12	23	11
C	3	6	6	9	4
D	0	0	0	0	0
G	1	9	9	9	9
H	2	16	16	24	9
J	1	5	5	5	5
L	27	17	13	60	2
M	1	4	4	4	4
N	3	22	21	27	17
R	1	34	34	34	34
S	0	0	0	0	0
V	2	8	8	9	7

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 62 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 3a.8), si osserva come, per il 15% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 50% entro il primo anno ed il 94% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

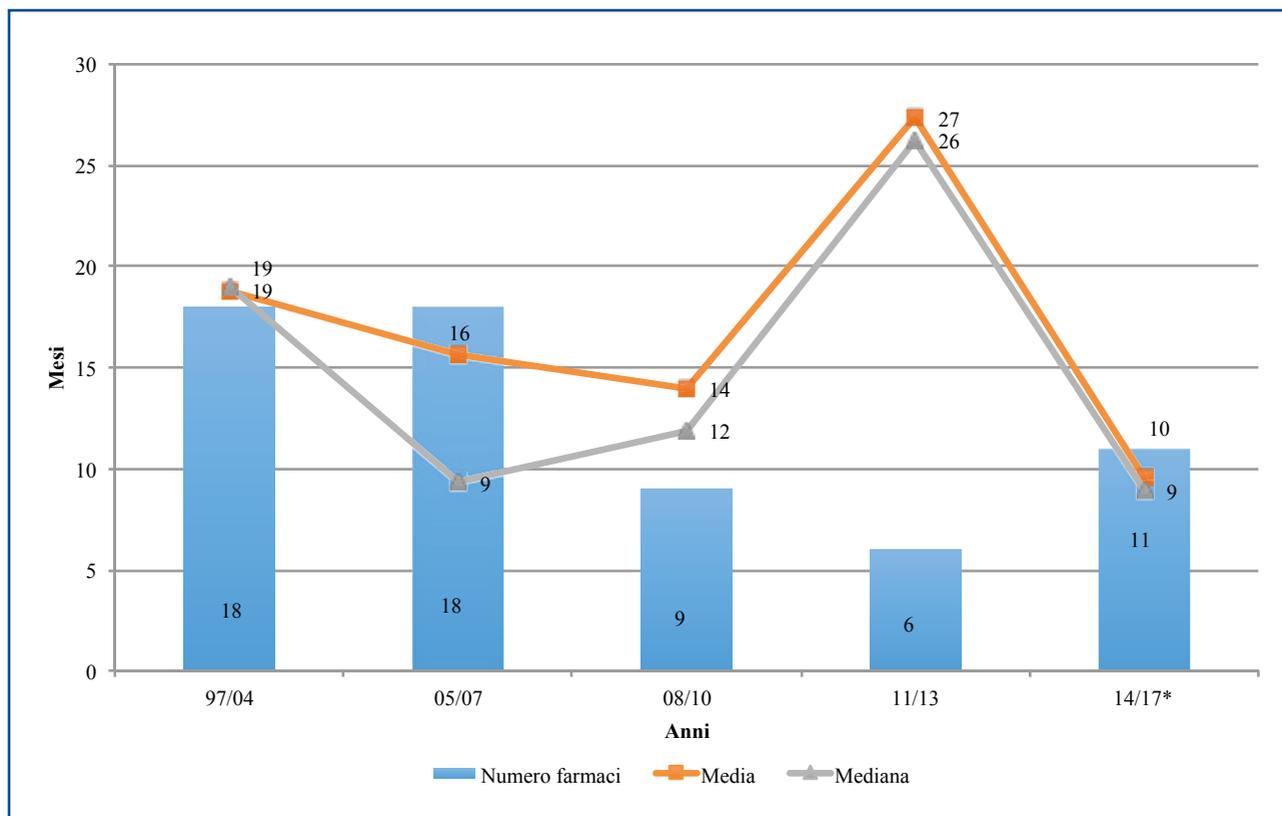
**Figura 3a.8.**  
**Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione. Frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR  
Note: analisi effettuata su 62 farmaci

L'analisi per trienni dei 62 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 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 periodo 2014/2017 (Figura 3a.9).

**Figura 3a.9.**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 63 farmaci \*nel 2017 risulta presente un solo farmaco

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.

### 3a.7. 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.

<sup>11</sup> Si prendono in considerazione i farmaci fino al 2004 (inserimento dell'obbligo della procedura centralizzata) e nei trienni successivi fino al 2017.

Nello specifico dei 50 farmaci:

- il 42% (21 farmaci) sono stati inseriti in Cnn;
- il 14% (7 farmaci) sono stati inseriti nell'elenco dei farmaci ai sensi della L. n. 648/1996.

I tempi medi dalla prima CTS alla chiusura della CPR, per il campione analizzato, risultano pari a 218 giorni (168 valore mediano). Escludendo i farmaci inseriti in Cnn e nell'elenco della L. n. 648/1996 (22 farmaci direttamente negoziati) i tempi si riducono: 147 giorni (133 valore mediano) tra apertura CTS e chiusura CPR (Tabella 3a.7).

**Tabella 3a.7.**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR**

Farmaci	Tempi medi (giorni)	Mediana	Val. max	Val. min
50 farmaci del campione	218	168	798	12
Di cui 22 direttamente negoziati	147	133	616	12

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU© OSSFOR  
Note: analisi effettuata su 50 farmaci

Il campione è composto per il 52% da farmaci appartenenti alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (Farmaci anti-neoplastici ed immunosoppressori), per il 14% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC (Tabella 3a.8).

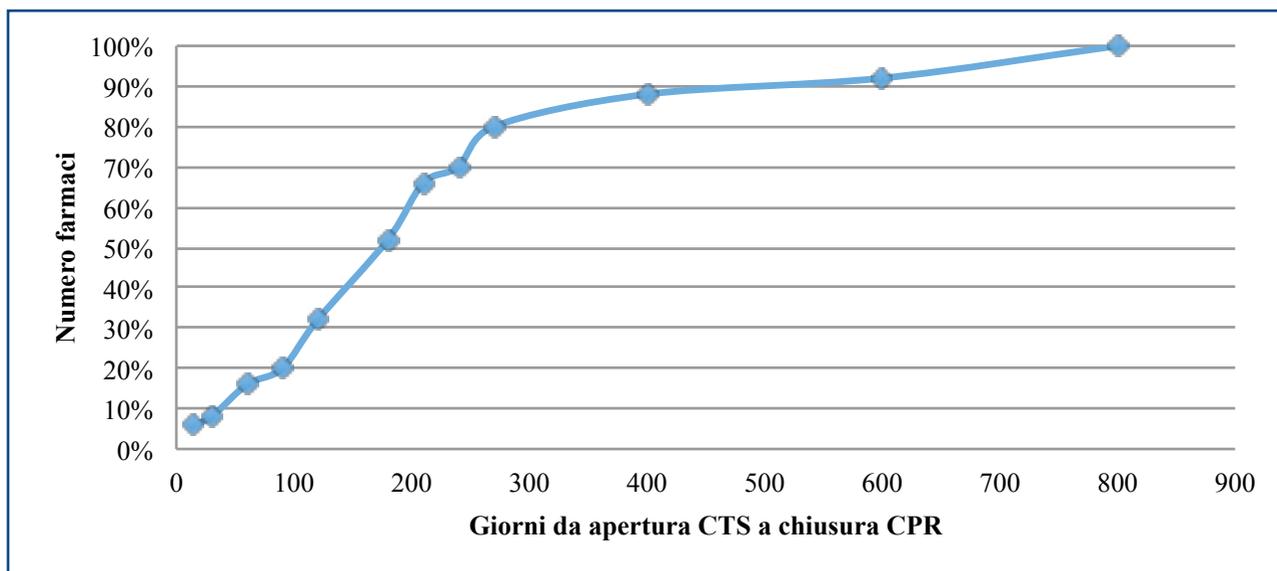
**Tabella 3a.8.**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR per ATC**

ATC	Fino al 2012					Dopo il 2012				
	N. farmaci	Media giorni	Mediana	Val max	Val min	N. farmaci	Media giorni	Mediana	Val max	Val min
A	2	29	29	42	15	5	189	152	321	134
B	1	15	15	15	15	2	125	125	142	108
C	0	0	0	0	0	2	122	122	210	34
D	1	12	12	12	12	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167	0	0	0	0	0
J	0	0	0	0	0	4	234	106	618	104
L	10	168	131	616	29	16	275	208	798	44
M	0	0	0	0	0	2	286	286	560	12
N	0	0	0	0	0	1	19	19	19	19
R	1	131	4	4	4	0	0	0	0	0
S	0	0	0	0	0	1	8	8	8	8

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU© OSSFOR  
Note: analisi effettuata su 50 farmaci

Dall'andamento della distribuzione cumulata (Figura 3a.10), si osserva come, per il 20% dei farmaci in analisi, la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni risulta concluso entro 90 giorni, per il 52% dei farmaci entro 80 giorni e per il 80% entro i 270 giorni.

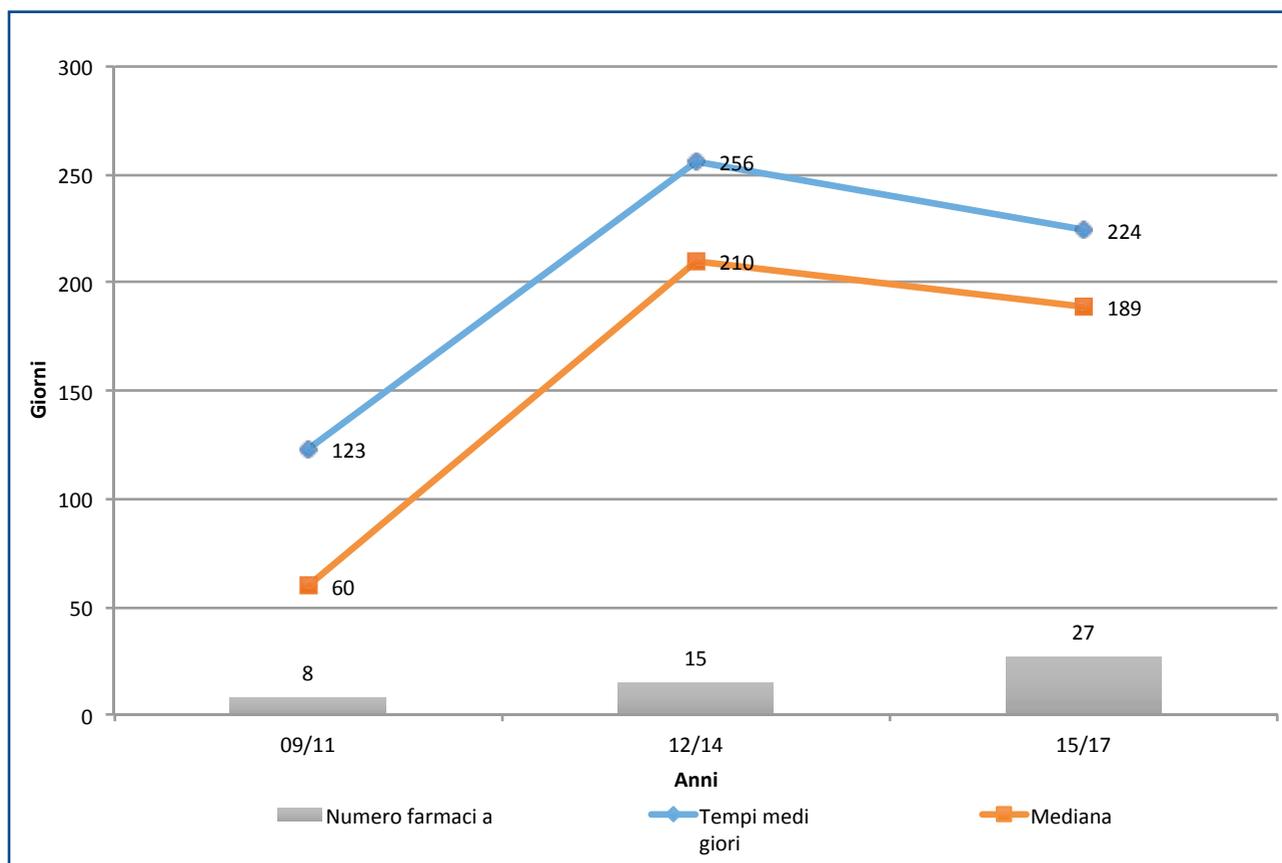
**Figura 3a.10.**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR - frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU ©OSSFOR  
Note: analisi effettuata su 50 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 (Figura 3a.11), passando da 123 giorni (60 valore mediano) a 256 giorni (210 valore mediano), ed una successiva inversione di tendenza per il 2015/2017, con una durata media che risulta essere di 227 giorni (189 valore mediano).

**Figura 3a.11.**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR**



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR  
 Note: analisi effettuata su 50 farmaci

Si consideri che l'analisi non ha tenuto conto delle interruzioni dei lavori delle commissioni. Con Decreto Ministeriale del 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. Ricordiamo, inoltre, come già indicato in premessa, che il 56% dei farmaci risulta comunque disponibile (inseriti in Cnn o nella lista dei farmaci secondo la L. 648/1996); il periodo indicato, quindi, si riferisce all'apertura della CTS e alla chiusura della CPR con la conseguente definizione del prezzo e del rimborso del farmaco.

### 3a.8. Conclusioni

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.

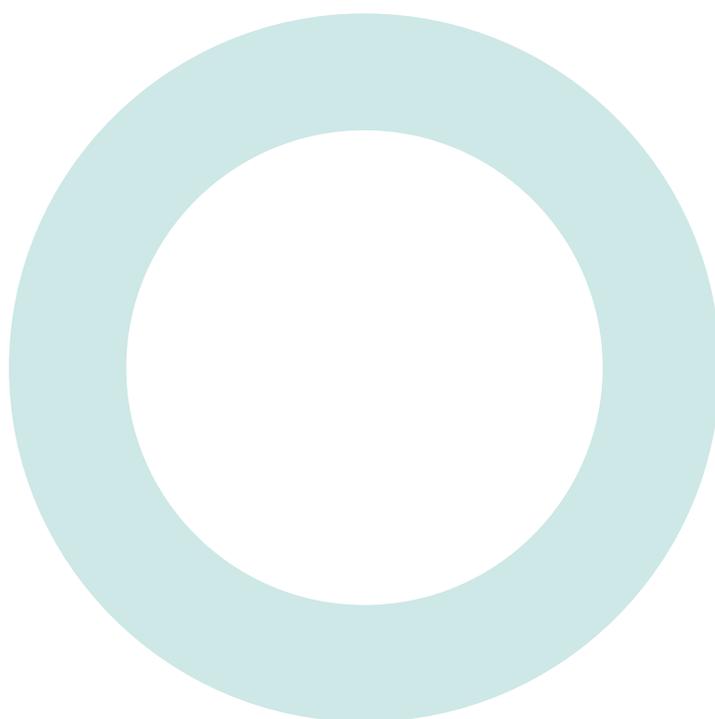
A livello europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; da 34 mesi – 31 valore mediano – per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 70 mesi – 77 valore mediano, tra il 2015 ed il 2017 (63 mesi valore medio e mediano nel 2017 con un solo farmaco nel campione).

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 24 mesi (valore medio e mediano) nel triennio 2009/2011 a 11 mesi (valore mediano 9) nel triennio 2015/2017.

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 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 2014/2017.

La L. n. 98/2013, ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. 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 256 giorni (210 valore mediano) nel 2012/2014 a 227 giorni (185 valore mediano) nel triennio 2015/2017 (La tempistica si riferisce alla definizione del prezzo e rimborso del farmaco e non alla disponibilità del farmaco per i pazienti considerando che il 56% dei farmaci del campione risulta inserito in Cnn o nella lista dei farmaci secondo la L. n. 648/1996 prima della negoziazione).



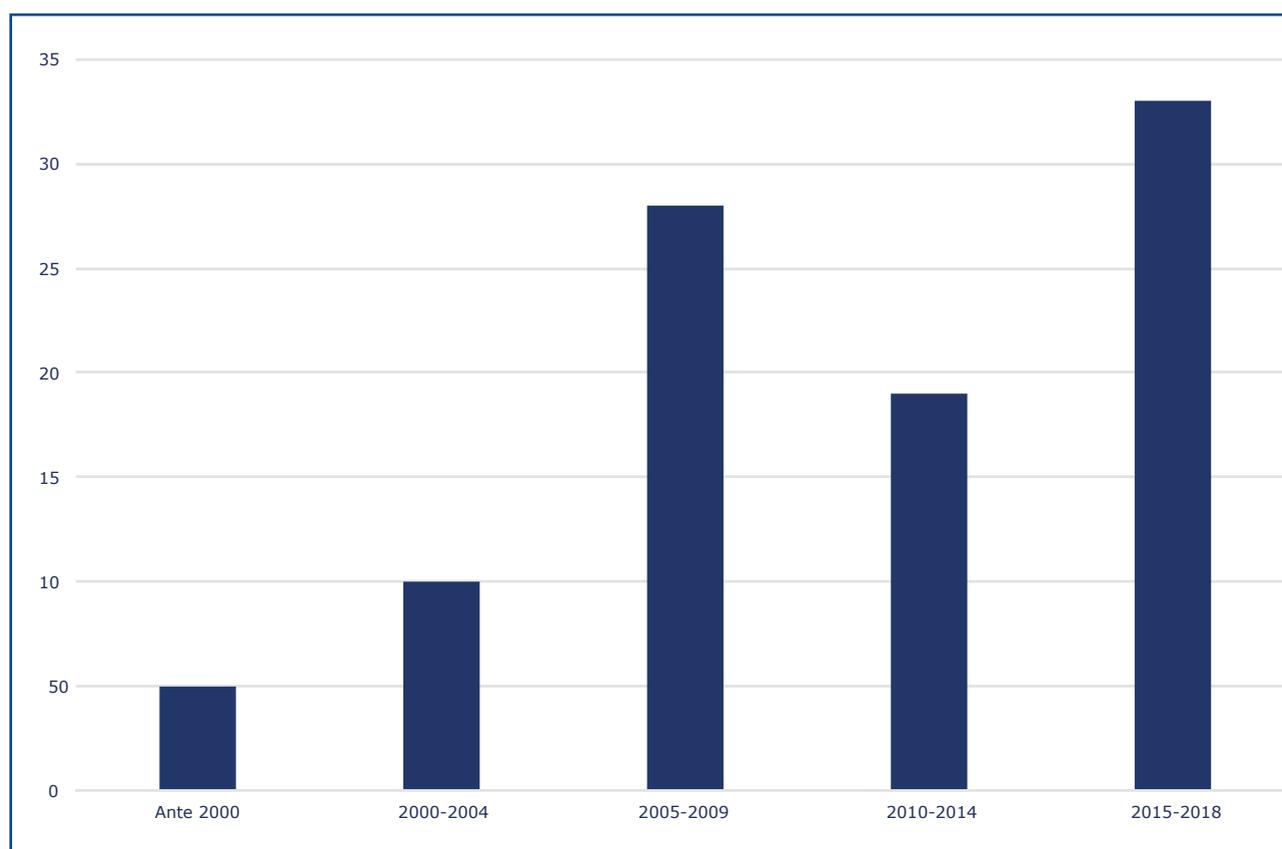
## CAPITOLO 3B L'OFFERTA

# I farmaci orfani in Italia: consumo e spesa

Nel presente capitolo si analizzano il consumo e la spesa per i farmaci orfani (FO) in Italia, con alcuni focus specifici: la loro composizione per anno di immissione in commercio, per classe ATC e per canale di distribuzione. L'analisi è stata svolta utilizzando dati di spesa e di quantità vendute (esprese in Unità Minime Frazionabili) relativi al triennio 2015-2017; in particolare, le analisi prendono in considerazione 95 farmaci orfani attualmente sul mercato in Italia. Di questi, 6 non hanno registrato vendite sino al 2017.

La figura 3b.1 mostra la distribuzione dei FO per anno di immissione in commercio: la massima concentrazione si trova nel triennio più recente (dal 2015) (34,7%); il 5,3% sono farmaci anteriori al 2000.

**Figura 3b.1.**  
**Farmaci Orfani in Italia per anno di immissione in commercio**

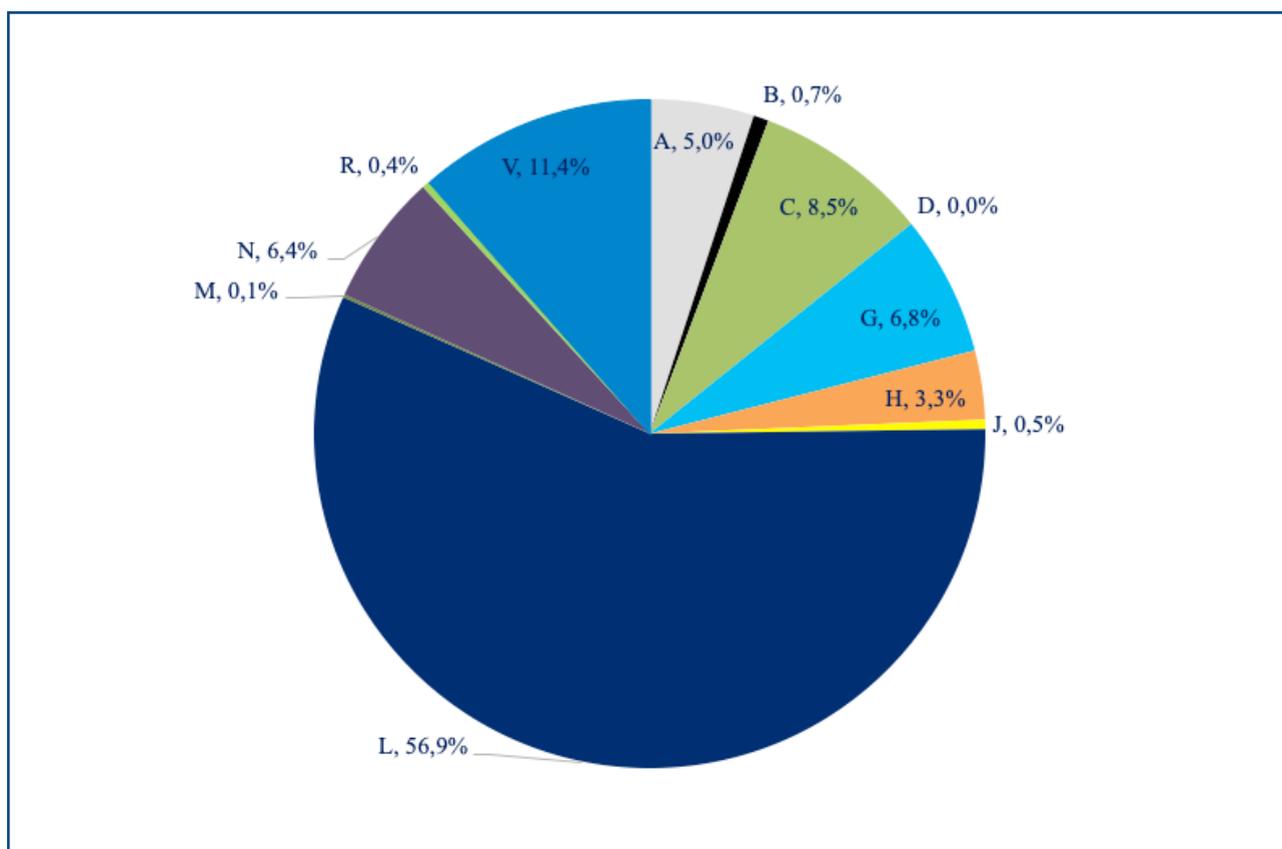


Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

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

In figura 3b.2 e 3b.3 si apprezza la composizione, al 2017, dei farmaci considerati per classe ATC di appartenenza. In termini di consumo (valutato in Unità Minime Frazionabili – UMF nella figura 3b.2) il 56,9% è da attribuirsi alla classe L (Antineoplastici e immunomodulatori), seguita con l'11,4% dalla classe V (Varie), con l'8,5% dalla classe C (Apparato Cardiovascolare), con il 6,8% dalla classe G (Apparato genitourinario e ormone sessuale), con il 6,4% dalla classe N (Sistema Nervoso) e con il 5,0% dalla classe A (Apparato gastrointestinale e metabolismo).

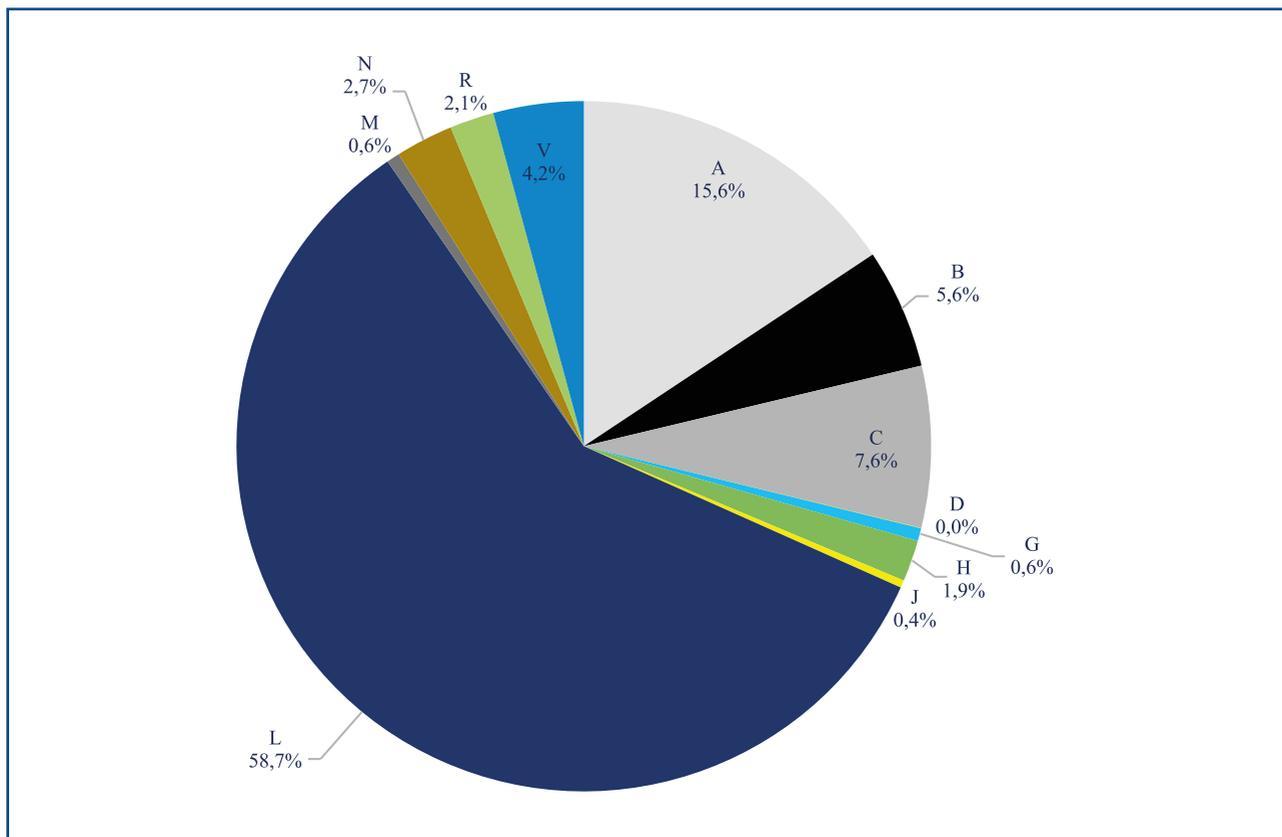
**Figura 3b.2.**  
**Farmaci Orfani: distribuzione consumi (UMF) per ATC - (Anno 2017)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

In termini di spesa (Figura 3b.3) il 58,7% è ancora da attribuirsi alla classe L (Antineoplastici e immunomodulatori), seguita con il 15,6% dalla classe A (Apparato gastrointestinale e metabolismo), che triplica la quota rispetto ai consumi, con il 7,6% dalla classe C (Apparato Cardiovascolare), con il 5,6% dalla classe B (Sangue e sistema emopoietico), anch'essa molto più incidente in termini di spesa che di consumi e con il 4,2% dalla classe V (Varie); la classe G (Apparato genitourinario e ormone sessuale) e N (Sistema Nervoso), invece, in termini di spesa si riducono complessivamente al 3,3%.

**Figura 3b.3.**  
**Farmaci Orfani: distribuzione spesa (€) per ATC (Anno 2017)**



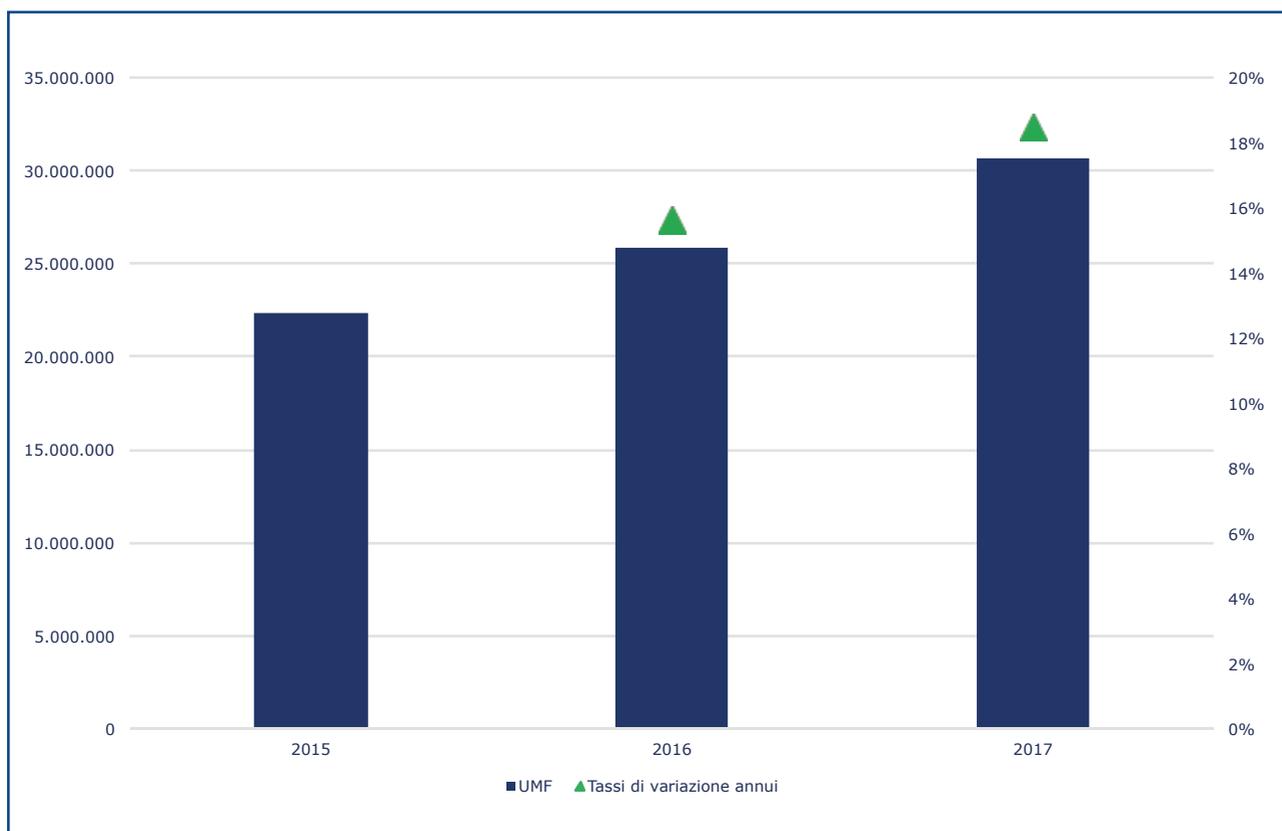
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

### 3b.2. Consumi

La figura 3b.4. riporta l'andamento nel triennio 2015-2017 dei consumi di FO, valutati in termini di UMF: la figura riporta i livelli e anche i tassi di variazione.

Si passa da 22,3 mln. di UMF nel 2015 a 25,8 mln. nel 2016, fino a 30,6 nel 2017, con una crescita del 37,0% nel triennio (tasso di variazione medio annuo - vma del 17,1%) e una accelerazione dell'aumento nell'ultimo anno di circa 3 punti percentuali.

**Figura 3b.4.**  
**Livello e dinamica dei consumi di farmaci orfani - UMF**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

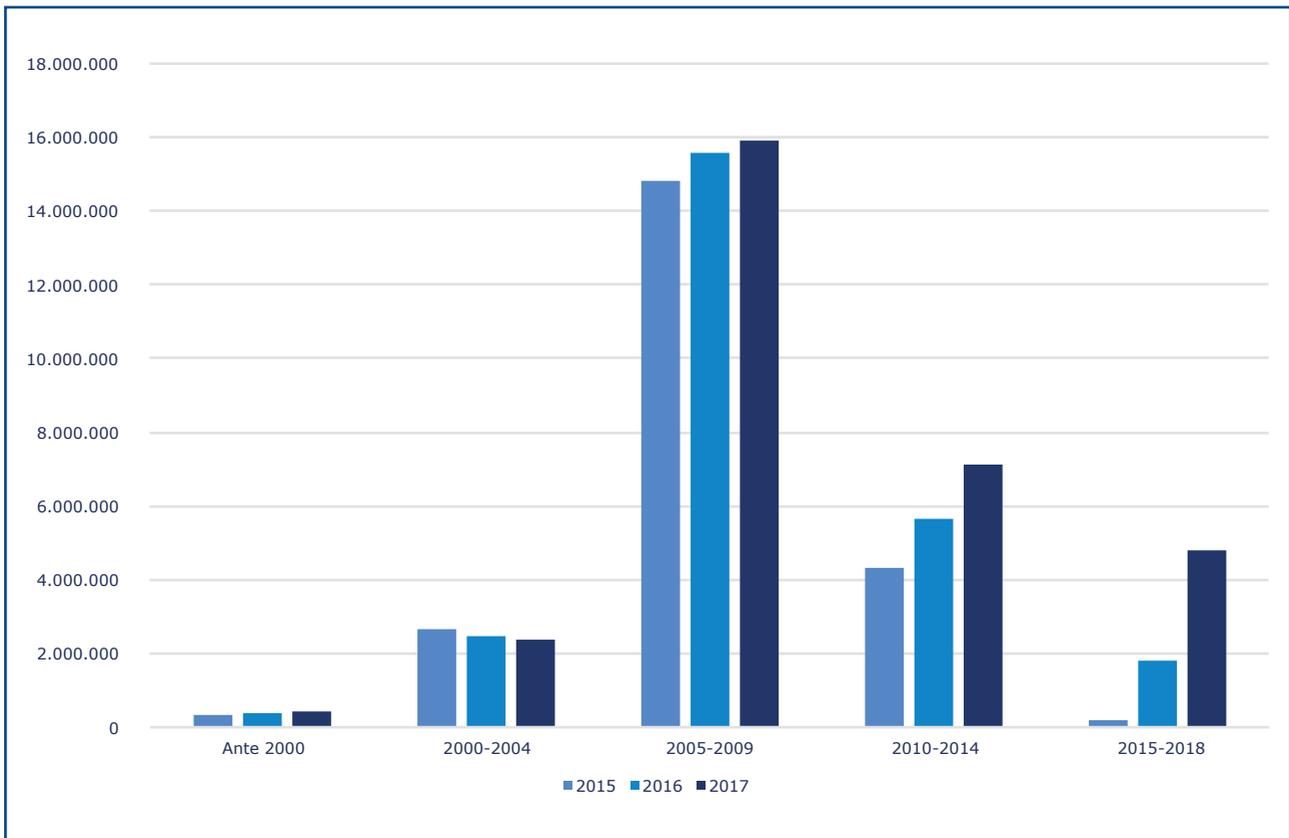
Come si evince dalla tabella 3b.1 e dalla figura 3b.5 le variazioni delle quantità dipendono in larga misura dall'immissione in commercio di nuovi FO, e dal loro *uptake* nei primi anni di entrata sul mercato. Il 43,3% nel 2016 e il 63,3% nel 2017 della crescita è da attribuirsi a farmaci entrati sul mercato dal 2015.

**Tabella 3b.1.**  
**Tassi di variazione consumi (UMF) per anno di commercializzazione**

Anno di immissione in commercio	2016/2015	2017/2016
Ante 2000	8,7%	10,3%
2000-2004	-8,0%	-3,1%
2005-2009	5,0%	2,2%
2010-2014	30,7%	26,0%
2015-2018	835,0%	166,9%

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

**Figura 3b.5.**  
**Consumi per anno di immissione in commercio -UMF**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Anche nel caso delle variazioni di spesa, rileva l'anno di entrata sul mercato delle molecole.

Si evince, in particolare, come l'incremento di spesa sia in larga misura relativo ai farmaci lanciati nell'ultimo triennio, per i quali la spesa è aumentata nell'anno del 161,6% (ed erano aumentati di oltre 4 volte nell'anno precedente); la spesa per i farmaci più vecchi è addirittura per la prima volta diminuita, di circa il 5%.

In altri termini il 48,1% nel 2016 e il 65,6% nel 2017 della crescita è da attribuirsi a farmaci entrati sul mercato dal 2015

Si conferma quindi che l'aumento è in larga parte derivante dall'innovazione e dal naturale e progressivo uptake delle nuove molecole.

**Tabella 3b.2.**

**Tassi di variazione della spesa (€) per anno di commercializzazione**

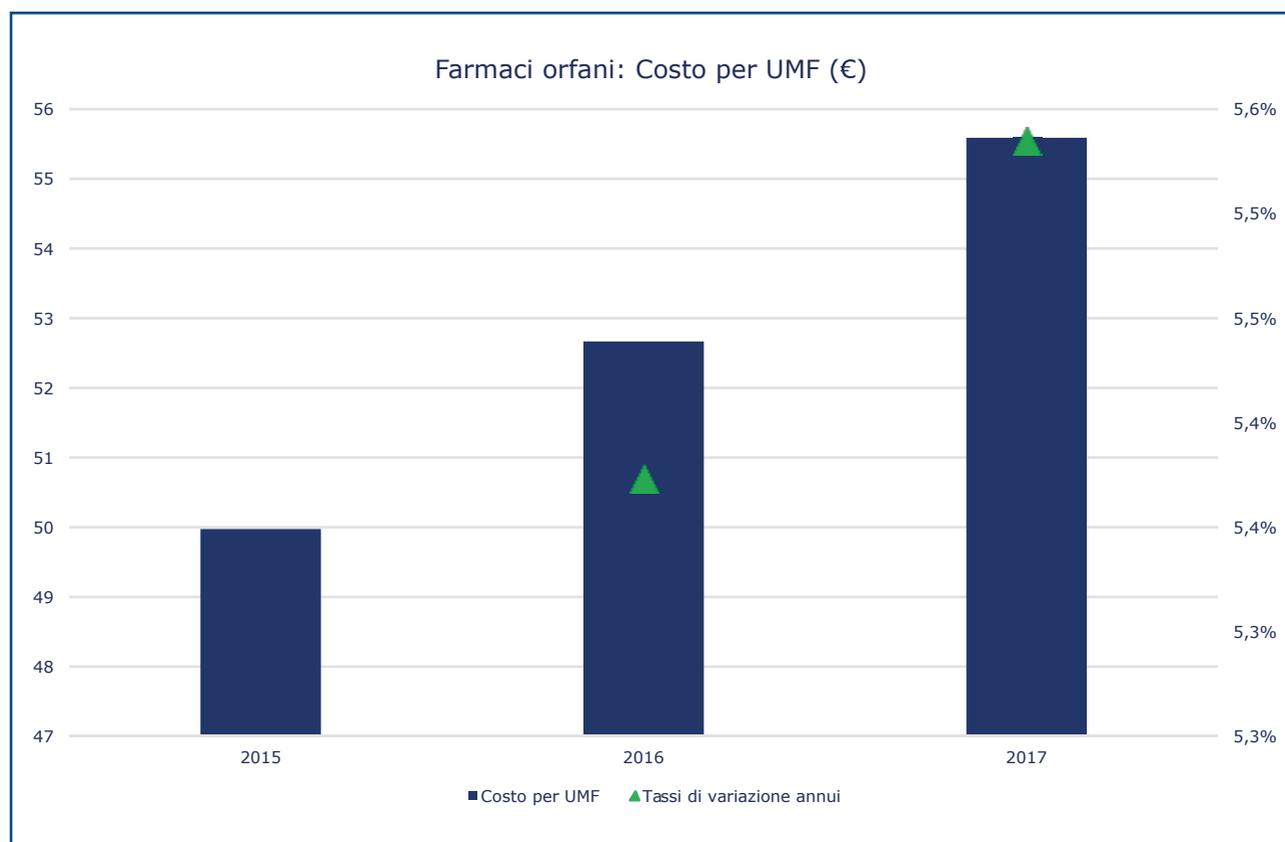
Anno di immissione in commercio	2016/2015	2017/2016
Ante 2000	7,5%	-5,0%
2000-2004	-3,0%	6,3%
2005-2009	12,0%	8,5%
2010-2014	27,6%	19,1%
2015-2018	456,8%	161,6%

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

**3b.4. Costo per UMF**

La figura 3b.8 mostra il costo per UMF. L'aumento è stato del 5,4% fra il 2015 e il 2016 (da € 50 a € 52,7), e analogamente del 5,5% (€ +2,9 da € 52,7 a € 55,6) fra il 2016 e il 2017.

**Figura 3b.8.**  
**Costo per UMF (€)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Dalla tabella 3b.3 si evince che il costo per UMF era molto più alto per i FI di “prima generazione” (ante 2000), che superavano € 200 nel 2015 e risultano in calo fino a € 175 nel 2017; per i farmaci entrati in commercio nei quinquenni successivi il costo per UMF è progressivamente calante; risale per quelli dell’ultimo triennio, per i quali si partiva da € 131 del 2015 e si attestano nel 2017 su € 76,3, avendo subito una riduzione del 40,4% nel 2015 e del 2,0% nel 2017.

**Tabella 3b.3.**  
**Costo per UMF (€) per anno di commercializzazione**

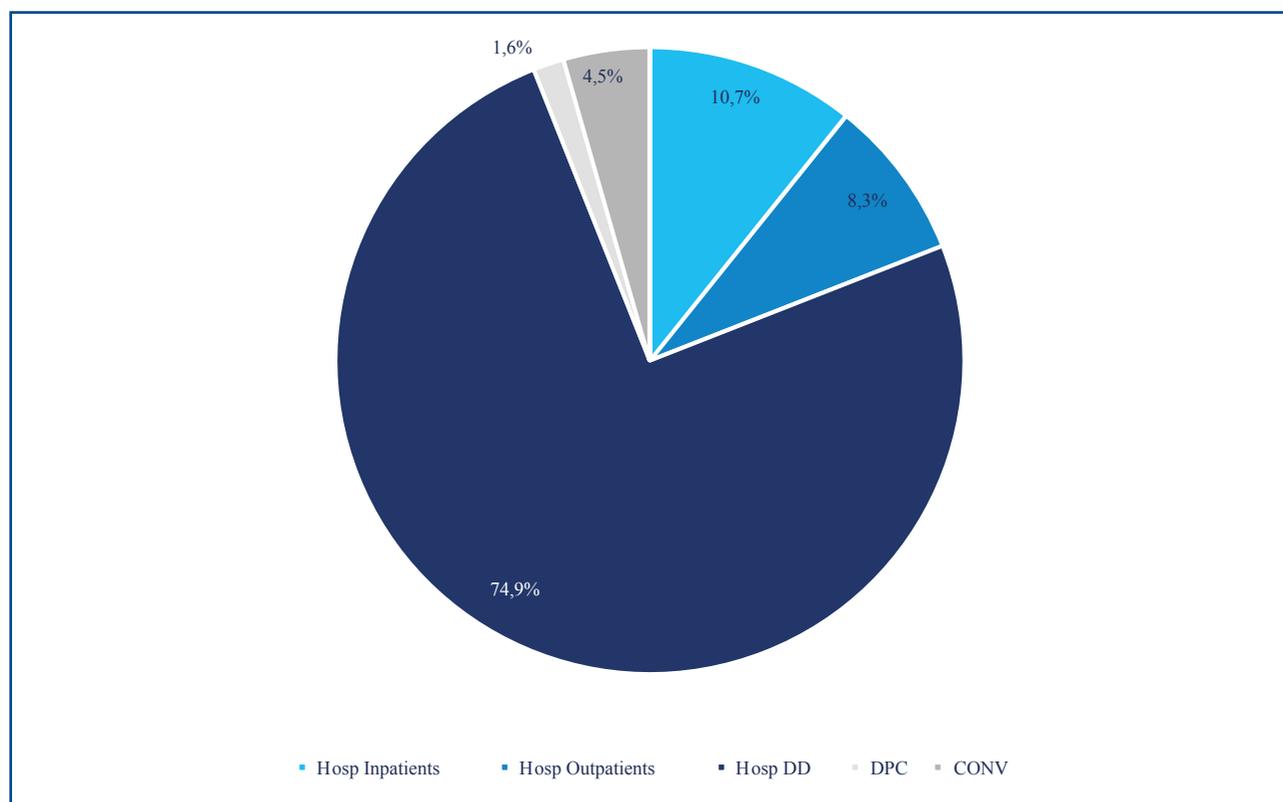
Anno di immissione in commercio	2015	2016	2017
Ante 2000	205,4	203,0	174,9
2000-2004	68,7	72,5	79,5
2005-2009	44,2	47,1	50,0
2010-2014	42,3	41,4	39,1
2015-2018	130,8	77,9	76,3

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

### 1.3 Canali di distribuzione

Le figure 3b.9 e 3b.10 analizzano la composizione rispettivamente dei consumi e della spesa per FO nell’anno 2017

**Figura 3b.9.**  
**Farmaci orfani: distribuzione dei consumi per canale di distribuzione (anno 2017)**



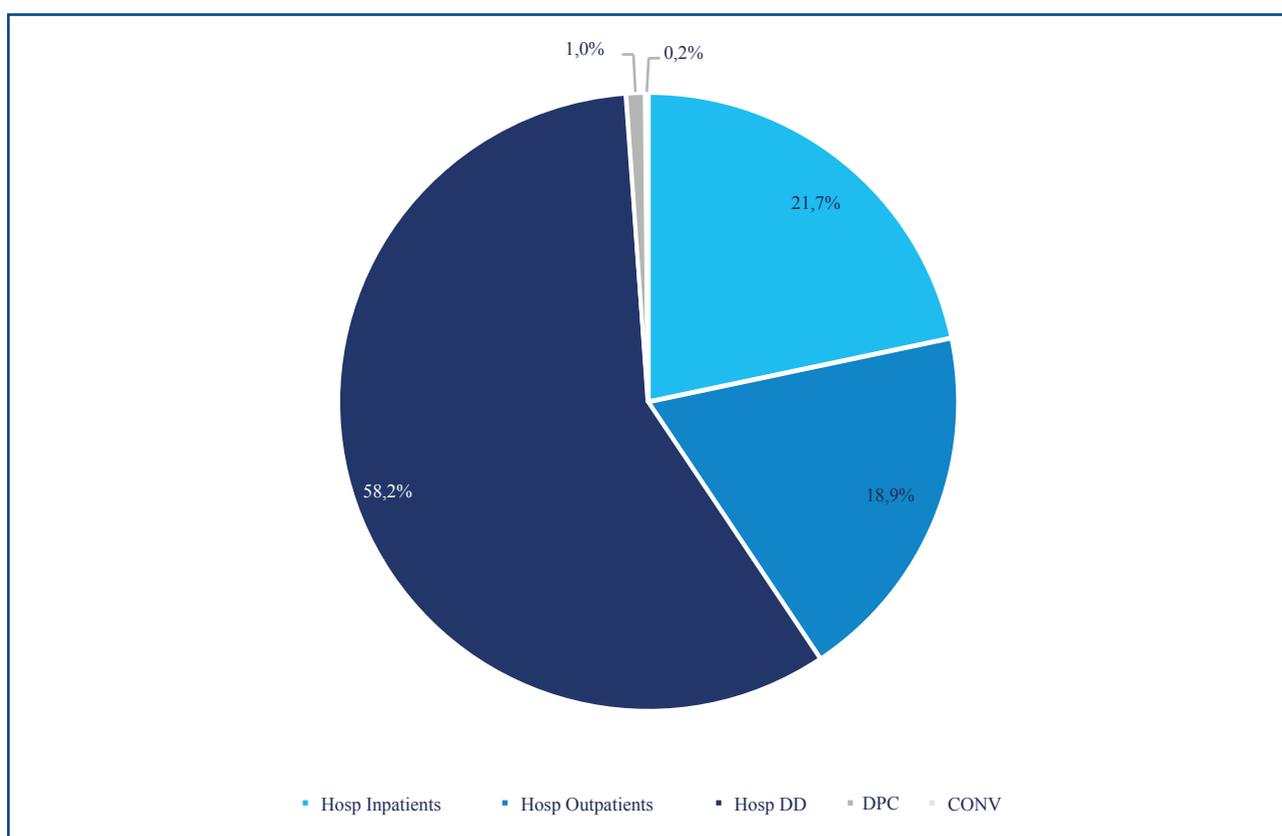
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

In termini di consumi (UMF), circa il 94% dei farmaci è erogato nel canale ospedaliero, con una prevalenza della quota di farmaci erogati in distribuzione diretta (75%), con il restante quasi equidistribuito fra *in-patients* (ricoverati) e *out-patients*.

Il contributo del canale farmacia è complessivamente del 6%, di cui 3/4 in convenzione e 1/4 in DPC (distribuzione per conto).

Per quanto concerne la spesa, circa il 99% è relativa al canale ospedaliero, con una prevalenza della quota di farmaci erogati in distribuzione diretta (58%), e il restante quasi equidistribuito fra *in-patients* (ricoverati) e *out-patients*. Il contributo del canale farmacia è complessivamente trascurabile in valore.

**Figura 3b.10.**  
**Farmaci orfani: distribuzione della spesa per canale di distribuzione (anno 2017)**



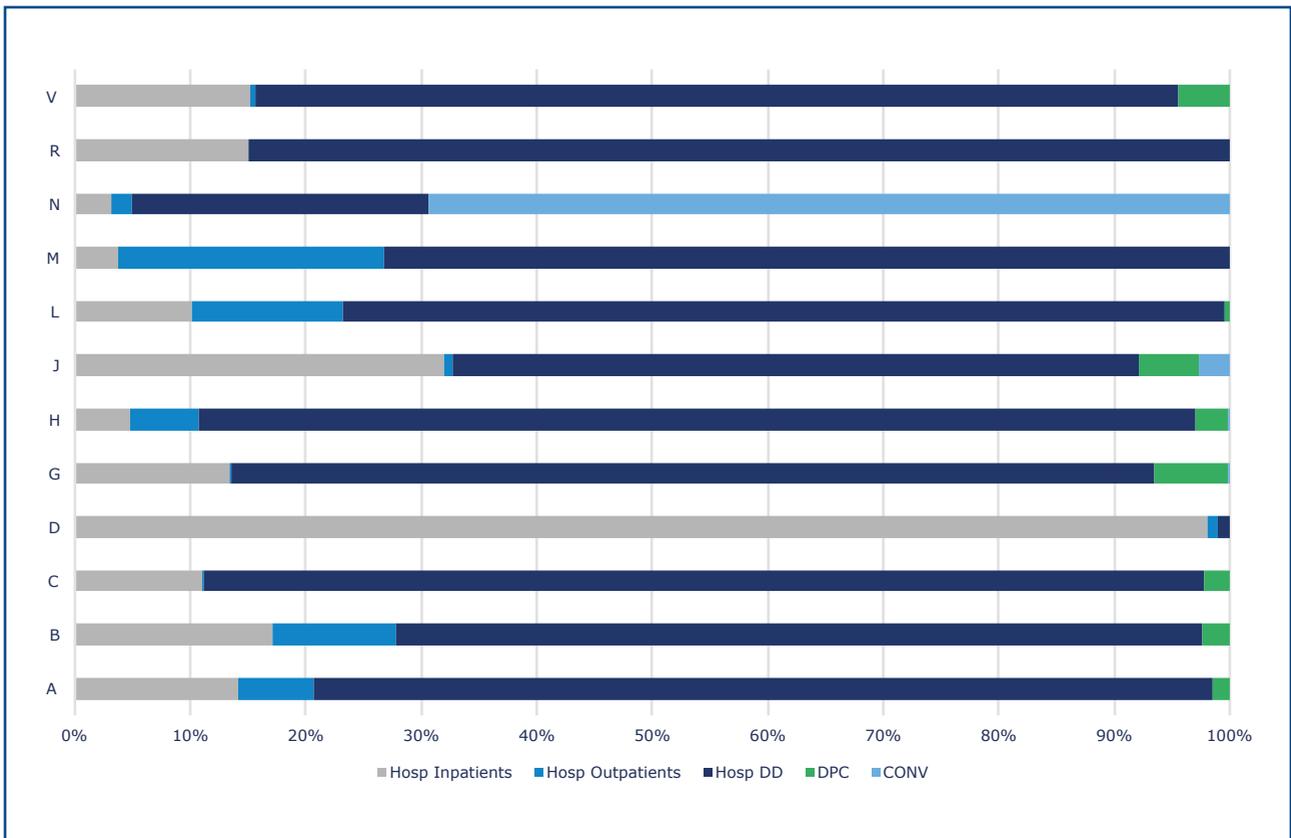
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Nel triennio, in termini di consumi, si assiste ad un progressivo spostamento fra il canale ospedaliero *in-patients* verso quello *out-patients*, che guadagna più di 1 punto percentuale; ed anche fra il canale in convenzione verso la DPC.

Per quanto concerne la spesa ospedaliera si assiste ad un minimo spostamento fra il canale ospedaliero *in-patients* e quello *out-patients*, verso la distribuzione diretta; raddoppia, inoltre, la DPC, che comunque rimane intorno all'1%.

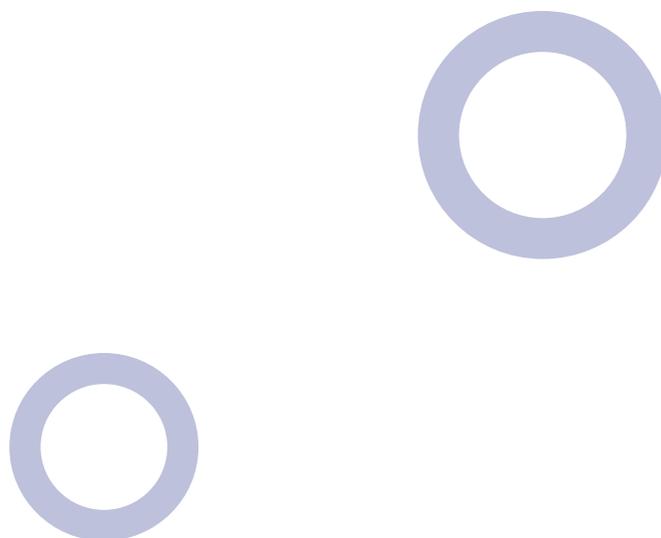
Le figure 3b.11 e 13b.2 mostrano la composizione del mercato per ATC e canale di distribuzione. Per quanto concerne i consumi (Figura 3b.11), a parte la generale prevalenza di uso delle distribuzione diretta, emerge il caso della classe N (Sistema nervoso), dove prevalente la quota erogata *out-patients*, e la D dove invece prevale l'*in-patients*.

**Figura 3b.11.**  
**Consumi di farmaci orfani per ATC e modalità di distribuzione - %**

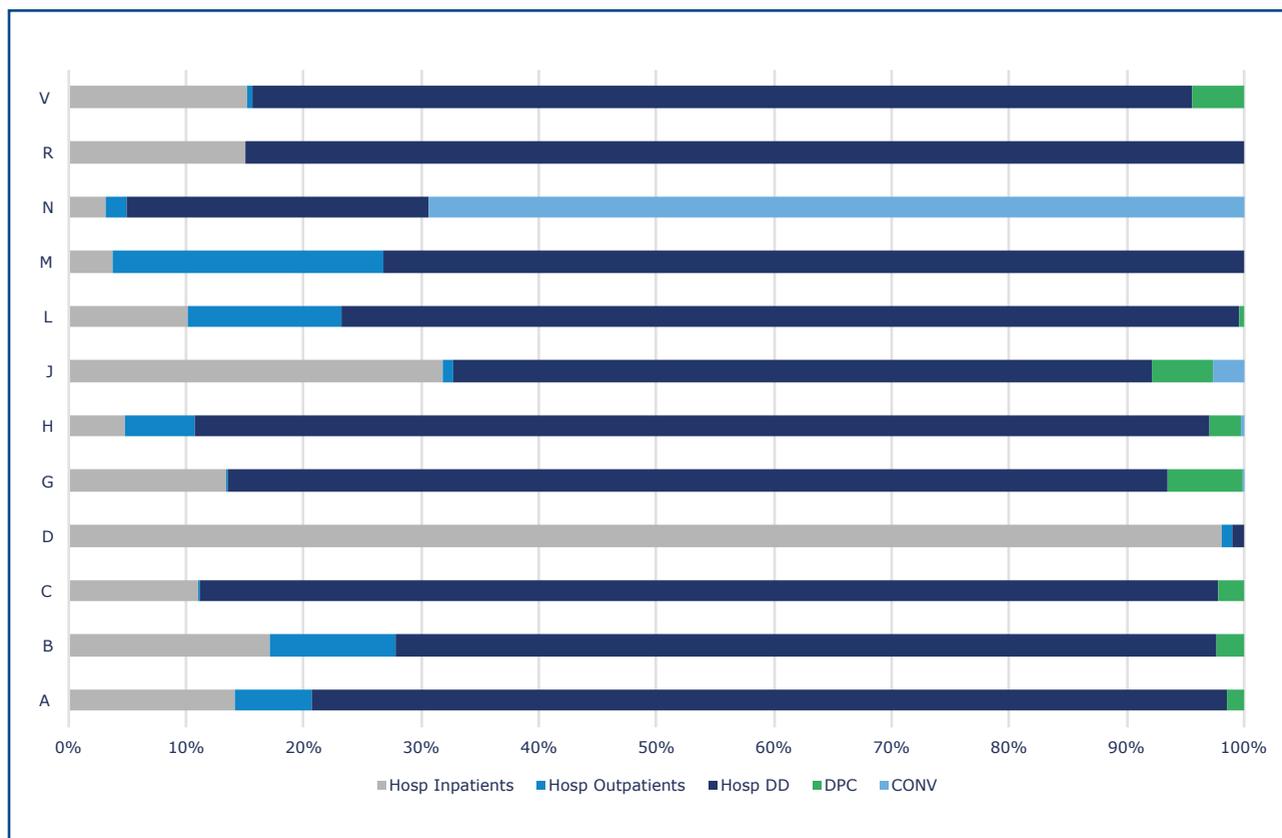


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Per quanto concerne la spesa (Figura 3b.12), valgono note analoghe: si apprezza, inoltre, come sia del tutto trascurabile il canale farmacia in convenzione per tutte le ATC; anche anche la DPC risulta molto modesta.



**Figura 3b.12.**  
**Spesa per farmaci orfani per ATC e modalità di distribuzione - %**

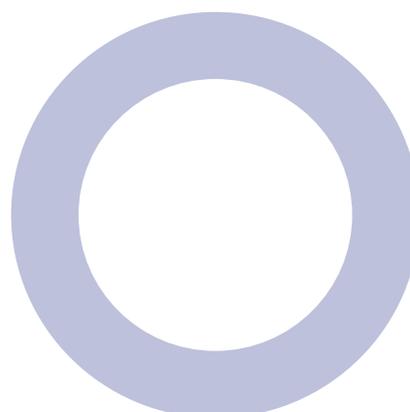


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

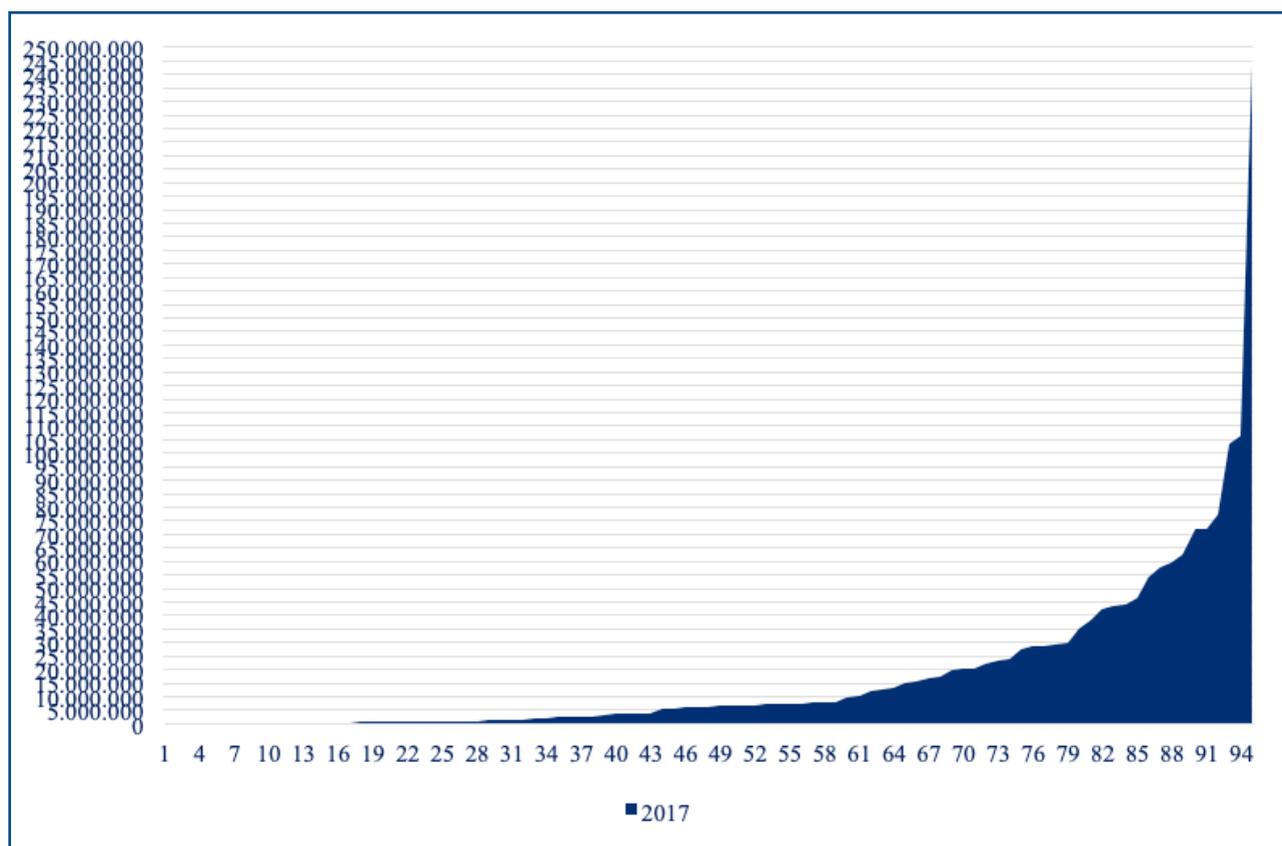
### 3b.5. Fatturati

La figura 3b.13 mostra la distribuzione dei fatturati dei FO al 2017; come si evince dalla figura, il 44,8% delle molecole fattura meno di € 5 mln.; il 62,5% non arriva a € 10 mln; sotto € 30 mln. sono 82%. Solo 3 molecole superano € 100 mln.

Si conferma quindi che nella stragrande maggioranza dei casi la remuneratività dei FO è limitata, rimanendo i fatturati molto limitati. Le eccezioni sono numericamente minime.



**Figura 3b.13.**  
**Distribuzione dei fatturati dei farmaci orfani (€)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

### 3b.6. Riflessioni finali

Nel triennio considerato (2015-2017) si assiste ad un progressivo aumento dei consumi di FO (misurati in UMF) e conseguentemente della spesa, che nel 2017 è pari all'8,9% della spesa pubblica effettiva e al 6,1% di quella totale.

Nell'ultimo anno, i consumi aumentano del 18,5%; di contro la spesa presenta un incremento significativo del 25%.

La crescita del costo per UMF rimane sostanzialmente pari a quella del biennio 2015-2016.

Gli incrementi sono da attribuirsi in larghissima parte ai farmaci entrati in commercio nell'ultimo triennio; in termini di spesa, per la prima volta si assiste ad un decremento di quelli più vecchi, commercializzati per la prima volta prima del 2000.

Il fatturato dei FO, con minime eccezioni numeriche, è molto basso: il 62,5% non arriva a € 10 mln. l'82,3% a € 30 mln.

La spesa è quasi tutta concentrata sulla classe ATC L (neoplastici e immunomodulatori), che ne assorbono quasi il 60%.

Infine, i consumi e la spesa sono molto concentrati in campo ospedaliero (rispettivamente per il 94% e il 99%) e in particolare nel canale distributivo della "diretta", che da sola rappresenta circa il 60% della spesa.

# CAPITOLO 4

## LA GOVERNANCE

# Analisi dei costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara

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

### 4.1. Premessa

Come anticipato nel Capitolo 2, le analisi che seguono, in continuità con quelle pubblicate nel I Rapporto OSSFOR sono state possibili grazie alla collaborazione della Regione Campania, che così come Lombardia e Puglia negli anni precedenti, ha messo a disposizione i propri *database* amministrativi, utili a elaborare informazioni sull'assistenza prestata ai malati rari.

Nel presente capitolo si affronta il tema dell'assorbimento di risorse del Servizio Sanitario Regionale (SSR). Ricordiamo che l'analisi dei dati amministrativi dei SSR è limitata ai pazienti esenti; inoltre analizza esclusivamente l'impatto economico sul SSR dei residenti, senza considerare le risorse (ingenti) messe in gioco direttamente dai pazienti e dalle loro famiglie; infine, 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 Campania, 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, si consideri che per effetto delle peculiarità Regionali (a partire dai diversi nomenclatori tariffari), nonché per il fatto che le indagini sono state condotte in 3 anni differenti e che gli universi di riferimento sono di diversa dimensione, i dati specifici delle Regioni analizzate non appaiono perfettamente confrontabili. L'analisi ha, quindi, l'obiettivo limitato di realizzare una prima stima dell'impatto economico sui SSR di un malato raro.

### 4.2. I costi

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 € 5.384,5 annui in Campania, € 5.003,1 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 campano pari a € 89,8 mln. (0,9% della spesa sanitaria pubblica totale della Regione Campania al netto della mobilità interregionale), 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).

Al fine di garantire la confrontabilità dei dati tra le 3 Regioni, anche per la Regione Campania, il presente dato si riferisce all'elenco delle esenzioni per patologia rara presente nell'allegato 1 al DM 279/2001.

---

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

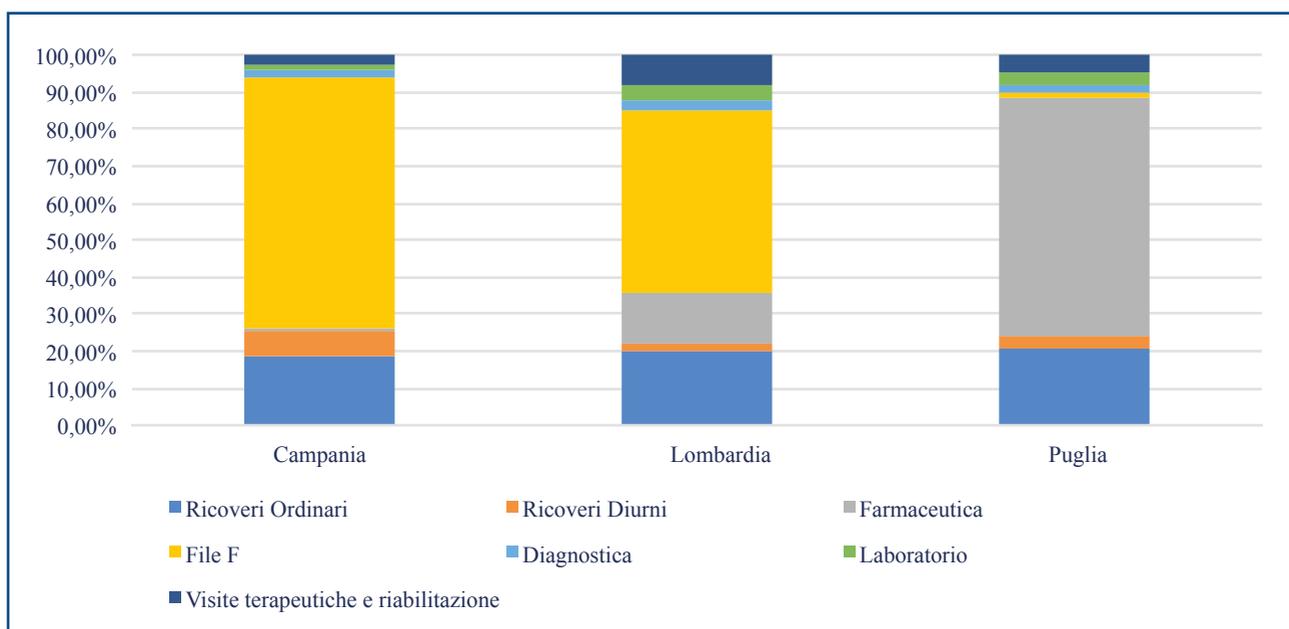
Si consideri che la maggior spesa pro-capite campana è attribuibile sia al fatto che il dato è più recente e include l'aggiornamento delle patologie esenti ai sensi del "nuovi LEA", sia al fatto che i fenomeni di sottostima descritti nel capitolo 2, possono comportare una selezione dei pazienti.

Peraltro l'onere complessivo si ritiene possa essere sottostimato per effetto di una presumibile incompletezza dei casi registrati nei database.

Nell'analisi della spesa per malati rari non è stato possibile includere quella relativa all'assistenza residenziale e domiciliare integrata, in quanto i database non permettono ancora un collegamento con le attività socio - sanitarie (RSA). 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 .

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 4.1.**  
**Composizione della spesa media annua per MR - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



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

In tutte le Regioni considerate la quota maggiore di spesa è quella per farmaci: (68,6% in Campania, 63,1% in Lombardia e 65,4% in Puglia). Appare tuttavia evidente come sia presente un sistema di “gestione” dei farmaci differente: se in Campania ed in Lombardia la quota dominante dei farmaci per i malati rari viene erogata in File F (rispettivamente 67,9% e 48,9%), in Puglia tale quota appare invece residuale (1,3%).

Segue la spesa per ricoveri ordinari, pari al 18,6% di quella totale in Campania, al 20,2% in Lombardia e al 21,0% in Puglia, e quella per le visite che rappresentano rispettivamente il 2,5%, l'8,5% e il 5,0% della totale in Campania, Lombardia e Puglia.

Si noti che in Campania e Puglia la quota di spesa destinata alle prestazioni specialistiche è inferiore rispetto a quella della Lombardia, mentre quella destinata ai ricoveri diurni è superiore (6,7% in Campania, 1,7% in Lombardia e 3,4% in Puglia).

La spesa per gli esami di laboratorio assorbe rispettivamente l'1,6%, il 3,8% e il 3,1% della spesa media totale in Campania, Lombardia e in Puglia e, infine, quella per gli esami diagnostici l'1,6% di quella campana, il 2,8% di quella lombarda e 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 finanziamento erogato alla popolazione campana è pari a € 1.739,4 nel 2016, lombarda a € 1.902,07 nel 2012, e quello per la popolazione pugliese a € 1.769,8 nel 2016. Evidentemente il dato di finanziamento esprime una media fra cittadini consumatori e non.

### **Analisi per ASL**

La variabilità territoriale della spesa media per soggetto esente per MR è notevole. Nelle tre Regioni la differenza tra la ASL con spesa più elevata e quella con spesa minore è di oltre 1,6 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 tutte le Regioni analizzate, come il dato pro-capite sia inferiore alla media, nella classe di età 16-20: classe nella quale, con molta probabilità, i pazienti che hanno ricevuto esenzione in età neonatale e hanno raggiunto la “stabilizzazione” delle cure; la spesa media è invece superiore alla media nella classe di età pre adolescenziale (11 - 14 anni), nella quale, come abbiamo avuto modo di sottolineare nel capitolo epidemiologico, si osserva 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.

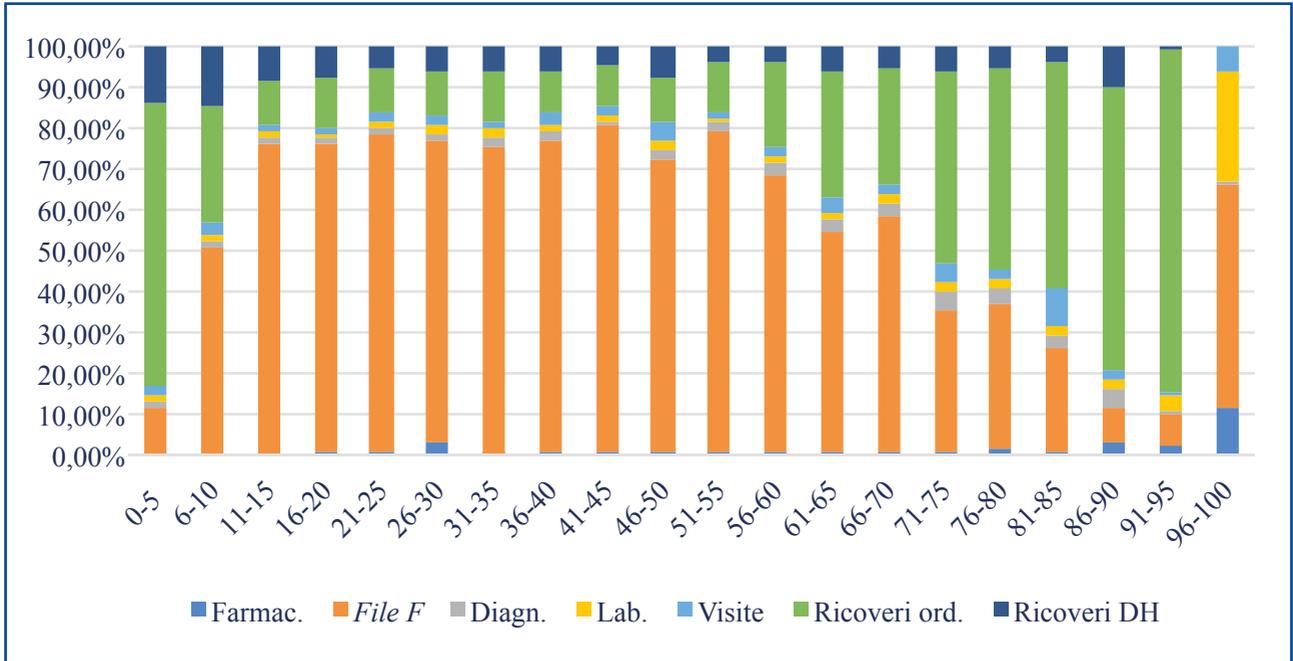
Analizzando l'andamento della spesa media annua pro-capite per età è anche possibile osservare come questa risulti più alta al momento del riconoscimento dell'esenzione, si riduca in età adulta per poi incrementarsi nuovamente in età anziana quando alla patologia rara si possono, evidentemente, affiancare altre problematiche di salute.

---

<sup>3</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.*

**Figura 4.2.**

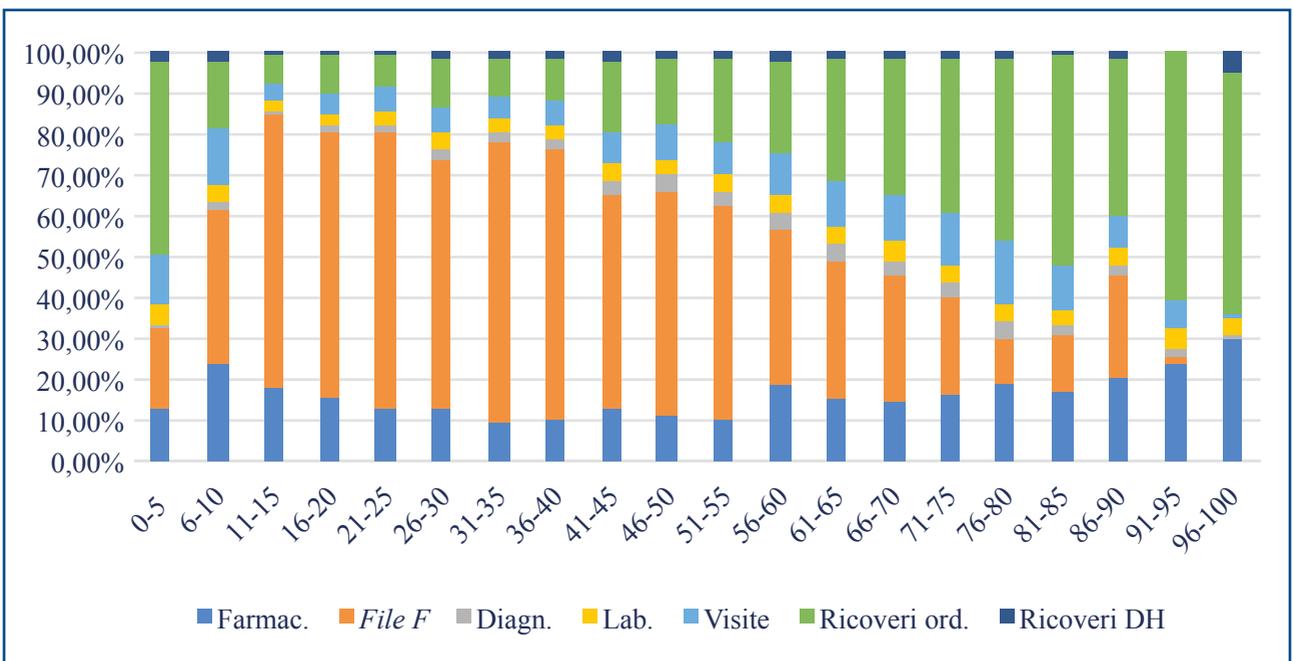
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari in Campania - Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

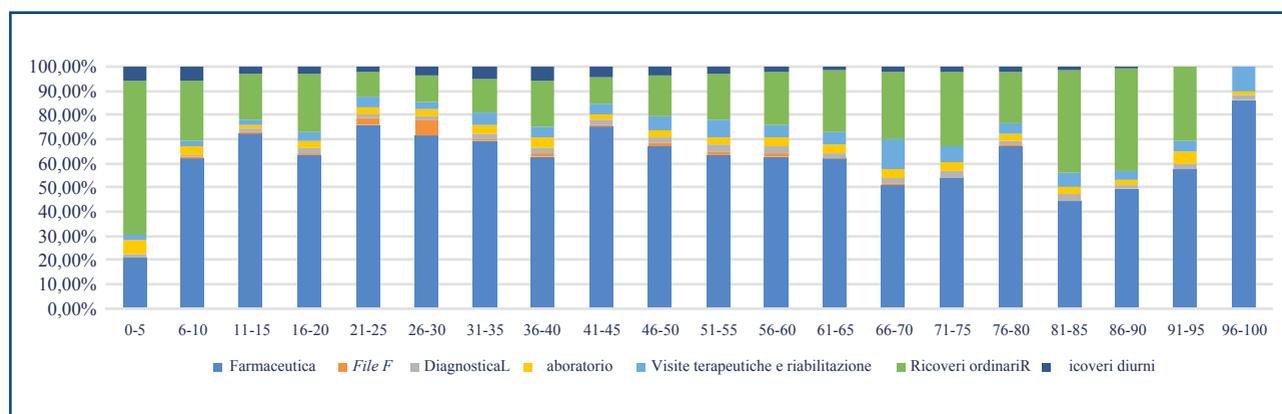
**Figura 4.3.**

**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari in Lombardia - Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 4.4.**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari in Puglia - Anno 2016 -**  
**Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



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 tutte e tre le Regioni.

**Tabella 4.1:**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH
<b>Campania</b>							
Femmine	0,71%	53,57%	3,25%	2,76%	3,74%	25,69%	10,27%
Maschi	0,77%	74,40%	1,44%	1,10%	1,93%	15,41%	4,95%
<b>Lombardia</b>							
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%
<b>Puglia</b>							
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 Campania, Lombardia e Puglia ©OSSFOR

Tale fenomeno, che ormai sembra rappresentare una regolarità nella analisi 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 tutte le Regioni.

Una analisi più approfondita per categoria diagnostica mostra come il dato della 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 4.2.**

**Spesa pro-capite media annua dei malati rari in Campania, per genere. Valori in € - Anno 2017  
- Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

MASCHI								
	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH	Totale
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	5,47	1691,25	107,36	554,57	43,25	2394,25	164,25	4960,41
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	372,23	38595,72	68,86	95,39	133,19	724,89	1053,38	41043,67
Malattie del sistema circolatorio	18,97	2393,36	143,69	96,20	307,56	1797,98	446,61	5204,37
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	22,95	425,41	105,31	58,11	108,57	916,97	165,89	1803,21
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	13,20	144,31	178,26	145,56	51,08	1979,15	700,88	3212,45
Malattie dell'apparato digerente	20,27	185,78	139,87	42,06	325,18	2039,81	101,66	2854,64
Malattie dell'apparato genito-urinario	41,82	217,38	248,86	155,69	103,85	1983,64	357,31	3108,54
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	34,93	326,64	126,12	96,09	165,57	914,86	240,31	1904,51
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	45,66	9846,29	70,34	97,76	258,24	1423,96	778,95	12521,20
Malattie infettive e parassitarie	11,28	2,31	229,12	9,85	2,58	723,25	124,25	1102,64
Malformazioni congenite	13,60	1144,21	92,88	102,95	108,11	1381,45	214,20	3057,40
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumori	7,47	94,15	168,55	53,57	92,37	752,21	225,59	1393,92
Media	54,62	5247,75	101,70	77,27	135,98	1087,29	349,04	7053,65
FEMMINE								
	Farmac.	File F	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord	Ricoveri DH	Totale
Alcune condizioni morbose di origine perinatale	0,00	0,00	67,38	19,58	94,26	0,00	905,25	1086,46
Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	32,30	5209,65	93,70	144,76	89,42	553,94	1210,04	7333,80
Malattie del sistema circolatorio	43,73	2039,10	155,99	172,92	183,80	2008,40	457,64	5061,58
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	24,29	352,87	125,75	85,96	141,81	854,42	145,93	1731,03
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	82,29	1114,31	137,54	183,62	53,60	1950,01	351,75	3873,11
Malattie dell'apparato digerente	15,46	374,37	101,29	75,85	60,55	1769,08	140,31	2536,91
Malattie dell'apparato genito-urinario	39,96	332,50	194,60	138,72	389,74	1095,57	296,24	2487,33
Malattie della pelle e del tessuto sottocutaneo	20,30	548,50	85,47	60,24	45,54	907,51	152,11	1819,66
Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	29,16	6641,80	84,47	93,58	99,06	829,03	643,63	8420,73
Malattie infettive e parassitarie	42,22	0,00	0,00	0,00	0,00	1362,15	837,60	2241,97
Malformazioni congenite	21,07	522,50	98,54	92,66	162,49	985,26	231,94	2114,47
Sintomi, segni e stati morbosi mal definiti	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumori	5,84	180,92	181,35	79,68	86,43	739,01	236,67	1509,89
Media	25,28	1897,04	115,22	97,86	132,55	909,63	363,81	3541,40

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

**Tabella 4.3.**

**Spesa pro-capite media annua dei malati rari in Lombardia, per genere. Valori in € - Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

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 morbosi 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 morbosi 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

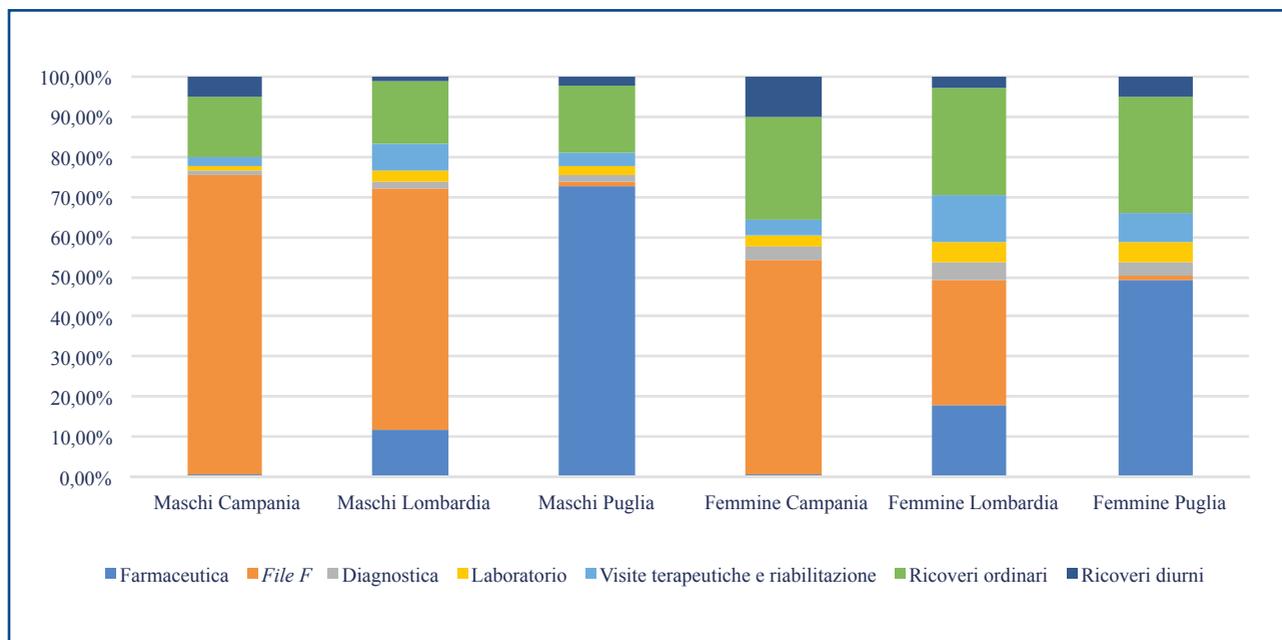
**Tabella 4.4. Spesa pro-capite media annua dei malati rari in Puglia, per genere. Valori in € - Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

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 morbosi 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 morbosi 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 Puglia ©OSSFOR

**Figura 4.5.**

**Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e genere - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



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

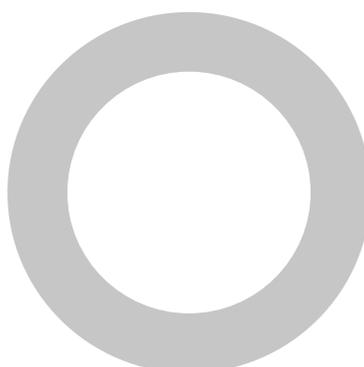
Complessivamente, per i maschi si spendono oltre il 60% del totale delle risorse nelle tre realtà prese in analisi (68,7% in Campania, 60,5% in Lombardia e 63,5% in Puglia); per le femmine, pur essendo un numero maggiore in Lombardia e Campania, meno del 40% (il 31,3% del totale delle risorse assorbite dai malati rari in Campania, il 39,5% 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 Campania si rilevi un differenziale di 18,7 volte tra la categoria diagnostica di maggiore assorbimento (Malattie del sangue e degli organi ematopoietici) e quella a minor assorbimento di risorse in termini di spesa media pro-capite (paziente con malattie infettive e parassitarie).

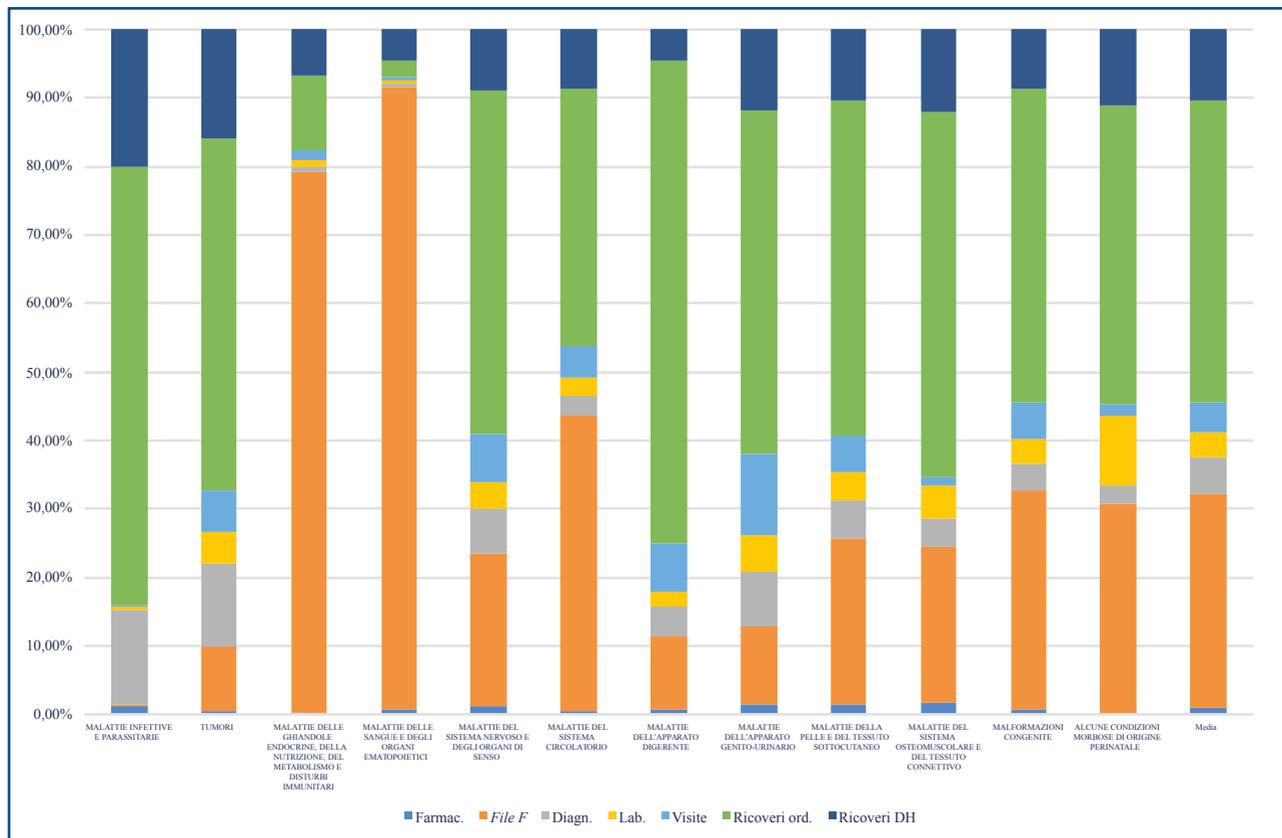
In Lombardia, invece, si rileva un differenziale di circa 6,2 volte tra la categoria diagnostica di maggiore assorbimento (Malattie del sangue e degli organi ematopoietici) e quella a minor assorbimento di risorse in termini di spesa media pro-capite (paziente con tumore raro).

In Puglia, infine, 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.

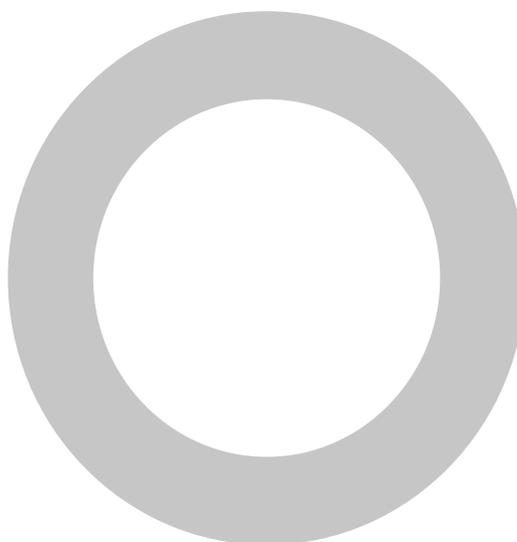


**Figura 4.6.**

**Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica in Campania. - Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

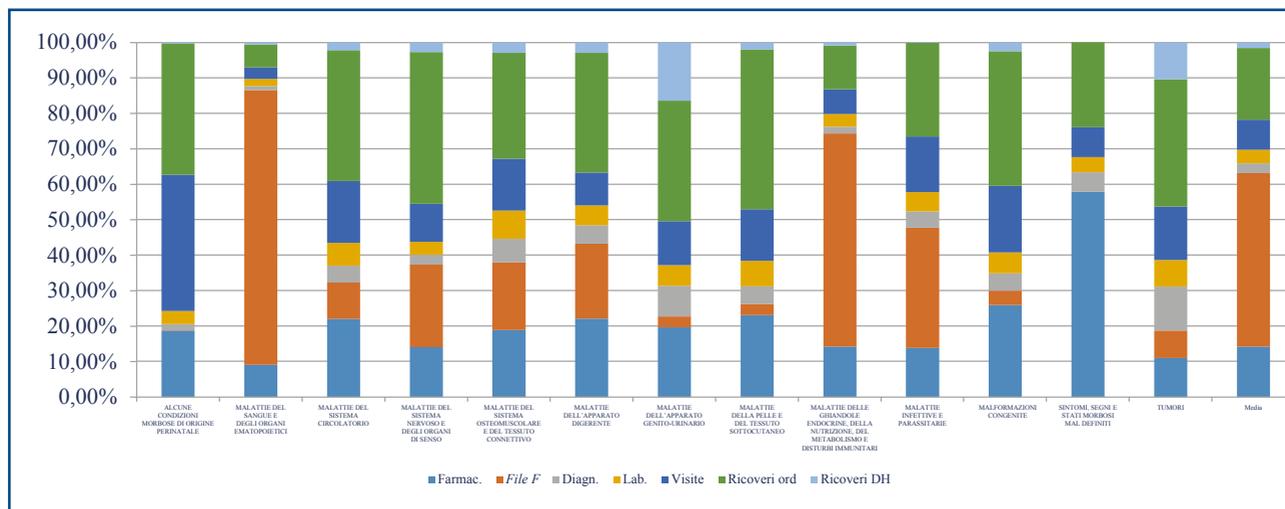


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

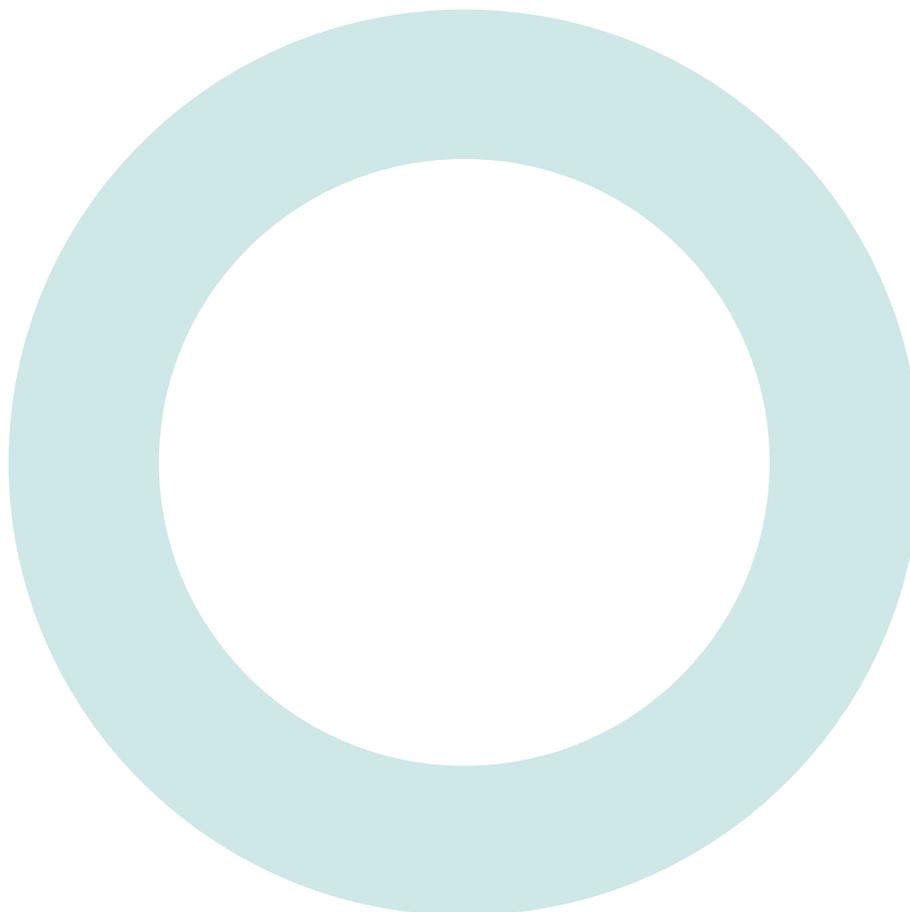


**Figura 4.7.**

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

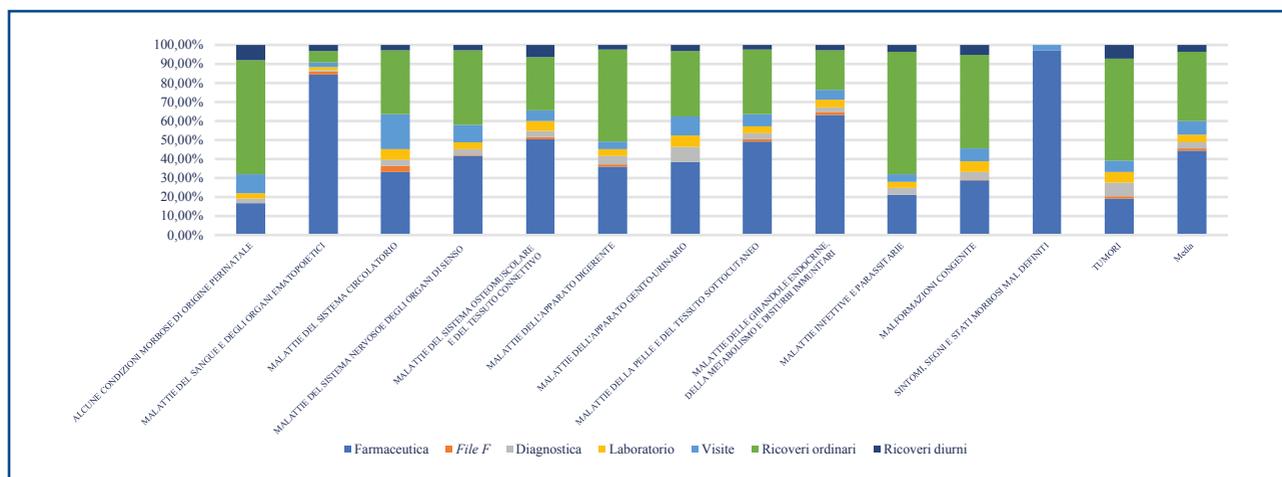


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR



**Figura 4.8.**

**Composizione della spesa pro-capite media annua per tipo di prestazione e categoria diagnostica in Puglia - Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

**Analisi per classi di prevalenza**

La spesa per la classe degli ultra rari è inferiore a quella media di € 1.116,4 e pari a € 4.499,8 : la spesa è imputabile per il 53,3% ai farmaci, per il 38,2% ai ricoveri, per il 3,3% a visite terapeutiche e riabilitazione, per il 2,6% alla diagnostica e sempre per il 2,6% al laboratorio.

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.

In Campania la spesa pro-capite più elevata è associata alla classe di prevalenza compresa tra 0,002% e 0,005% (€ 7.592,6). La spesa in questa classe è imputabile per l'80,3% alla spesa farmaceutica, il 4,8% alla spesa per ricoveri (ordinari e DH), per il 2,5% alle visite terapeutiche e riabilitazione, all'1,3% alla diagnostica e l'1,0% alle analisi di laboratorio. 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 Campania la spesa media per i pazienti con condizione rara compresa nelle fasce di prevalenza 0,005-0,010% è pari a € 3.181,9 di cui il 36,6% è spesa per farmaci, il 53,7% è spesa per ricoveri, il 4,0% è spesa per visite e riabilitazione, il 3,1% è spesa per diagnostica e il 2,6% spesa per analisi di laboratorio.

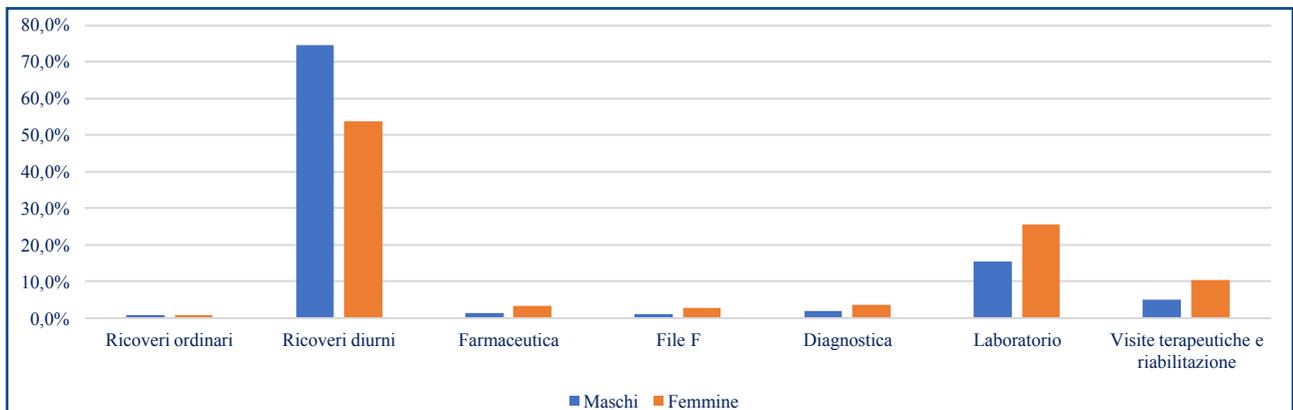
La spesa per la classe di prevalenza dei malati rari > 0,01% è invece pari a € 5.616,2 pro-capite: 74,0% per farmaci, 20,8% per ricoveri, 2,0% per visite di diagnostica e riabilitazione, 1,3% per diagnostica e 1,9% per analisi di laboratorio.

In Lombardia, la spesa media per i pazienti con condizione rara compresa nelle fasce di prevalenza 0,005-0,010% 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 0,005-0,010% 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.

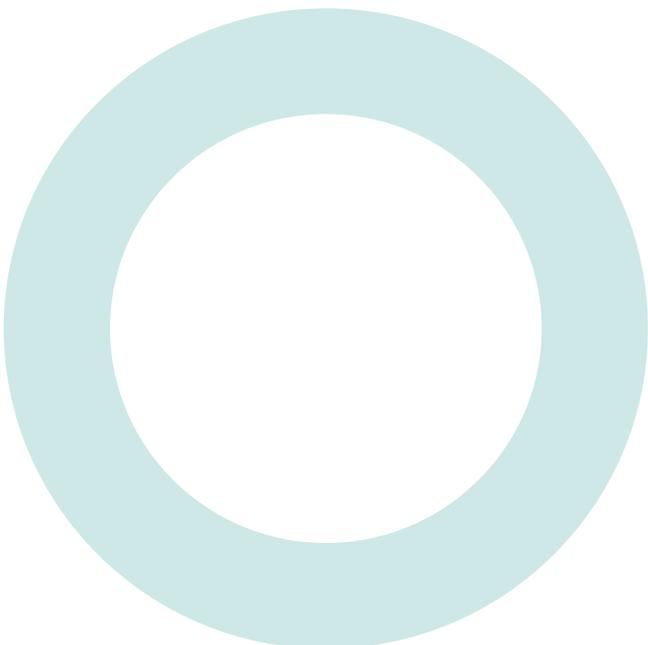
In Puglia, invece, i pazienti inclusi nella fascia di prevalenza 0,005-0,010%, registrano una spesa media pro-capite pari a € 3.727,6 di cui il 47,2% per farmaci, il 36,7% per ricoveri ordinari, il 5,8% per visite, il 4,2% per ricoveri diurni, il 3,3% per analisi di laboratorio e il 2,8% per diagnostica.

Infine, i pazienti inclusi nella fascia di prevalenza > 0,01% fanno registrare una spesa media pro-capite pari a € 5.099,7: si tratta per il 78,9% di spesa farmaceutica, per il 10,4% di spesa per ricoveri, per il 3,5% di spesa per visite, per il 3,2% di spesa per ricoveri diurni, per il 2,5% di spesa per esami di laboratorio e, infine, per l'1,5% di spesa per esami diagnostici.

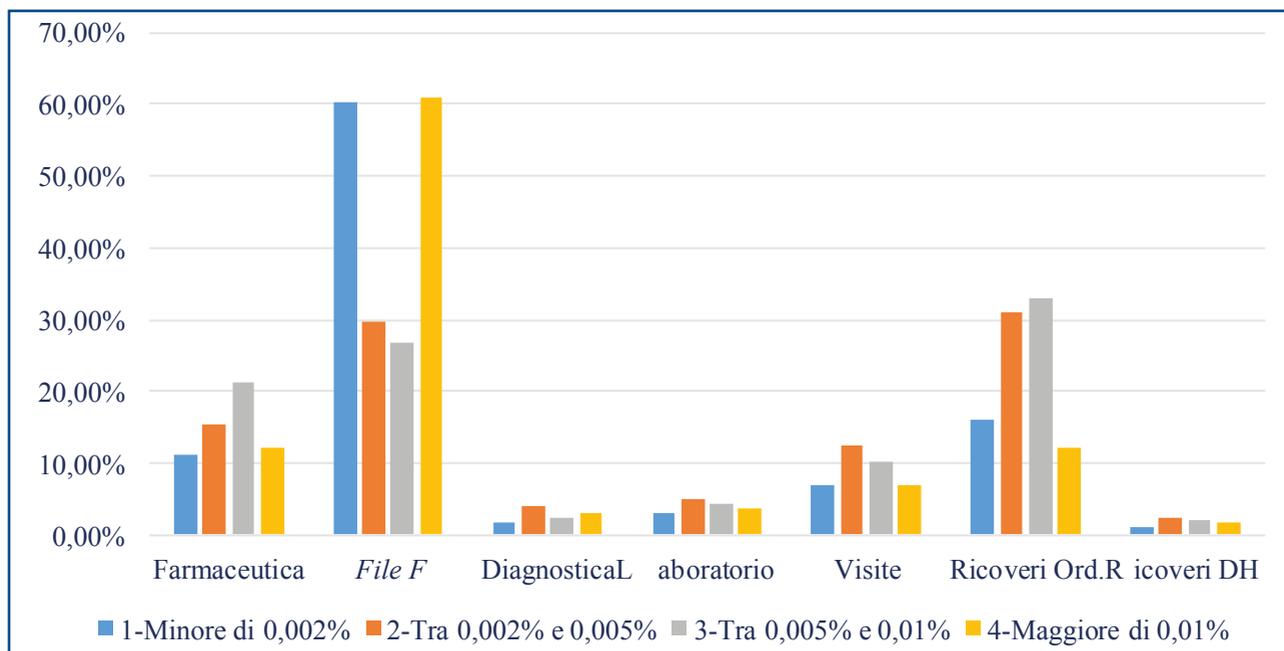
**Figura 4.9.**  
**Distribuzione della spesa media annua per soggetto esente per fascia di prevalenza in Campania - Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

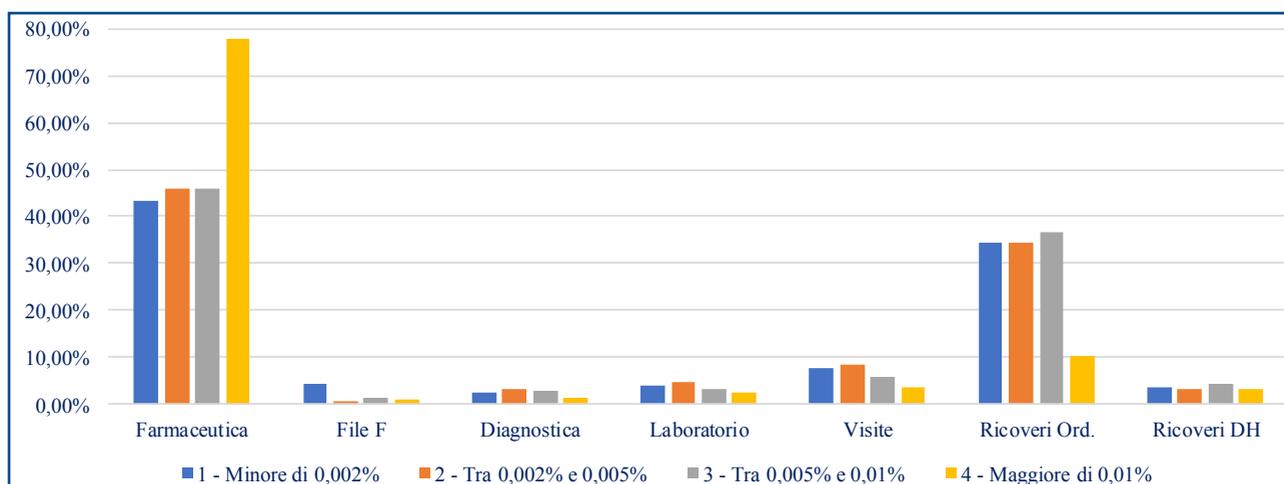


**Figura 4.10.**  
**Distribuzione della spesa media annua pro-capite per fascia di prevalenza in Lombardia - Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR

**Figura 4.11.**  
**Distribuzione della spesa media annua pro-capite per fascia di prevalenza in Puglia - Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

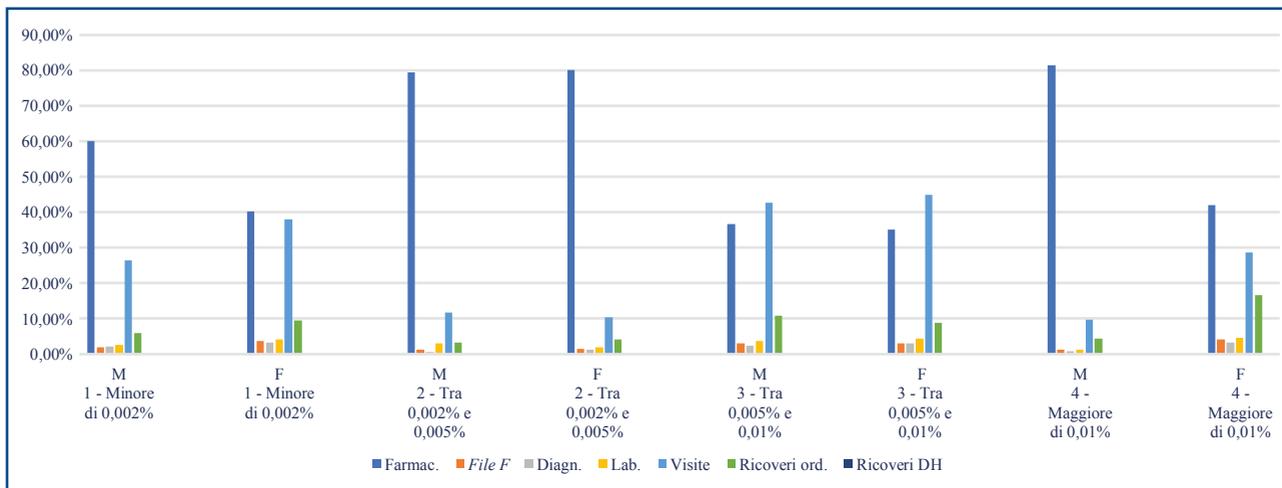
Quanto precede non sembra avere regolarità facilmente intelleggibili, fatto che può essere imputato ai numeri limitati di pazienti e quindi ad una forte variabilità del dato; sarebbe auspicabile poter seguire nel tempo l'evoluzione dei costi per analizzarne le reali determinanti. Anche per patologie afferenti alla stessa fascia di prevalenza, si osservano differenze rilevanti in termini di genere; in particolare in Campania per le condizioni ultra rare, la spesa pro-capite associata ai pazienti maschi è mediamente superiore del 61,4% rispetto a quella media femminile; nella fascia di prevalenza 0,002% e 0,005% la spesa per i maschi è maggiore del 75,9% rispetto a quella delle femmine, in quella tra 0,005%-0,01% del 9,6% e infine in quella >0,01% la differenza arriva al 183,3%.

In Lombardia, per le condizioni ultra rare, la spesa pro-capite 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).

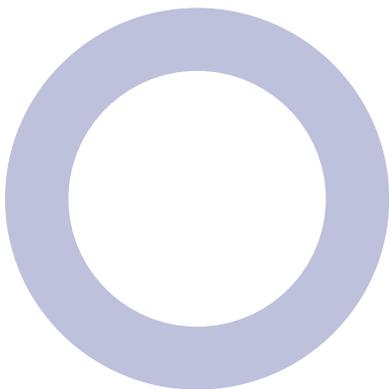
In Puglia si osserva un andamento piuttosto simile: per le condizioni ultra rare, la spesa media pro-capite per i pazienti maschi è mediamente superiore dell'8% rispetto a quella media per le femmine; nella fascia di prevalenza, invece, 0,005%-0,01% la spesa per i maschi è maggiore del 26,3% rispetto 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 4.12.**  
**Composizione della spesa media annua pro-capite per fascia di prevalenza e genere in Campania - Anno 2017 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

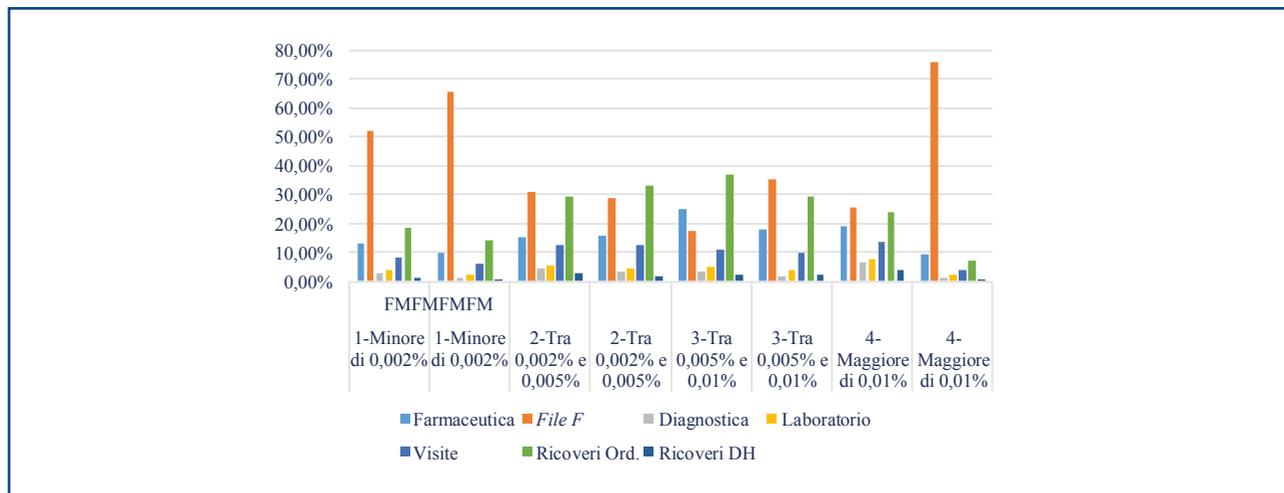


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

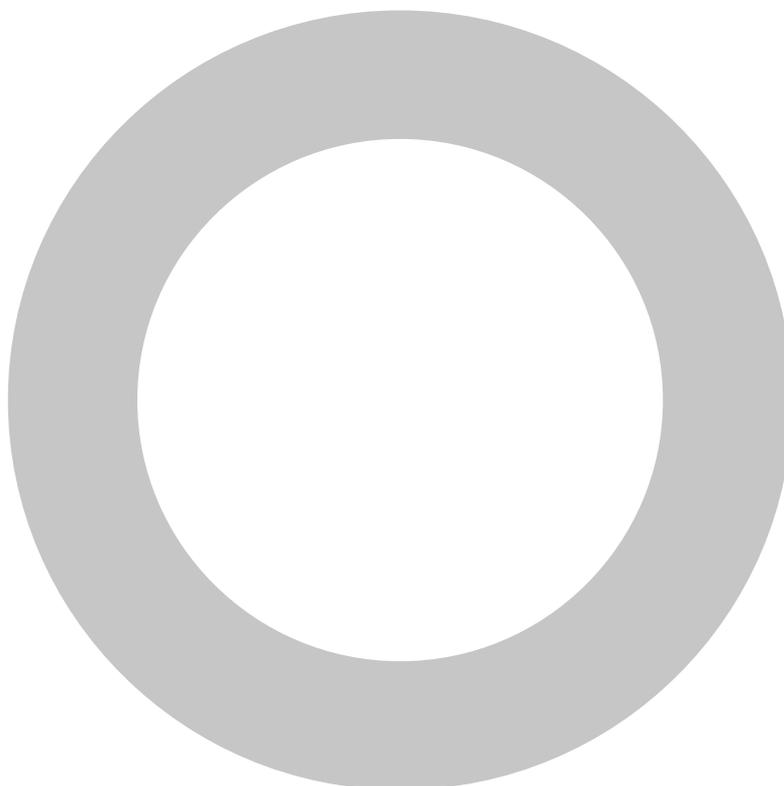


**Figura 4.13.**

**Composizione della spesa media annua pro-capite per fascia di prevalenza e genere in Lombardia - Anno 2012 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

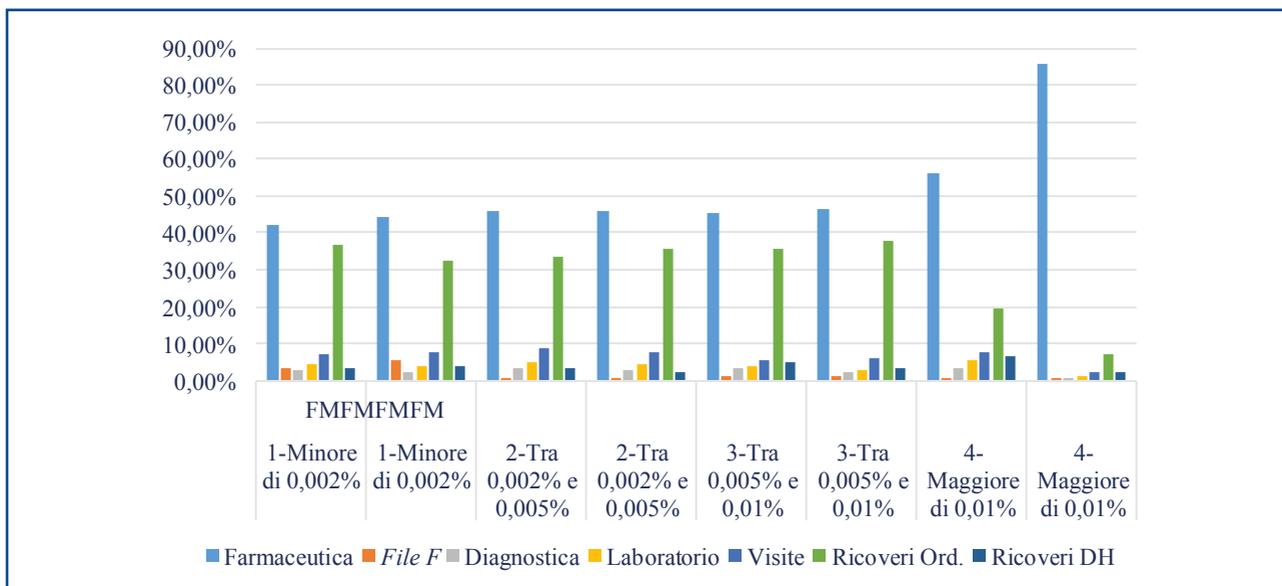


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia ©OSSFOR



**Figura 4.14.**

**Composizione della spesa media annua pro-capite per fascia di prevalenza e genere in Puglia - Anno 2016 - Esenzioni allegato 1 al DM 279/2001**

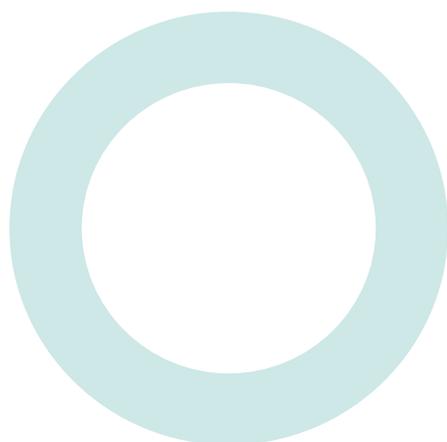


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Puglia ©OSSFOR

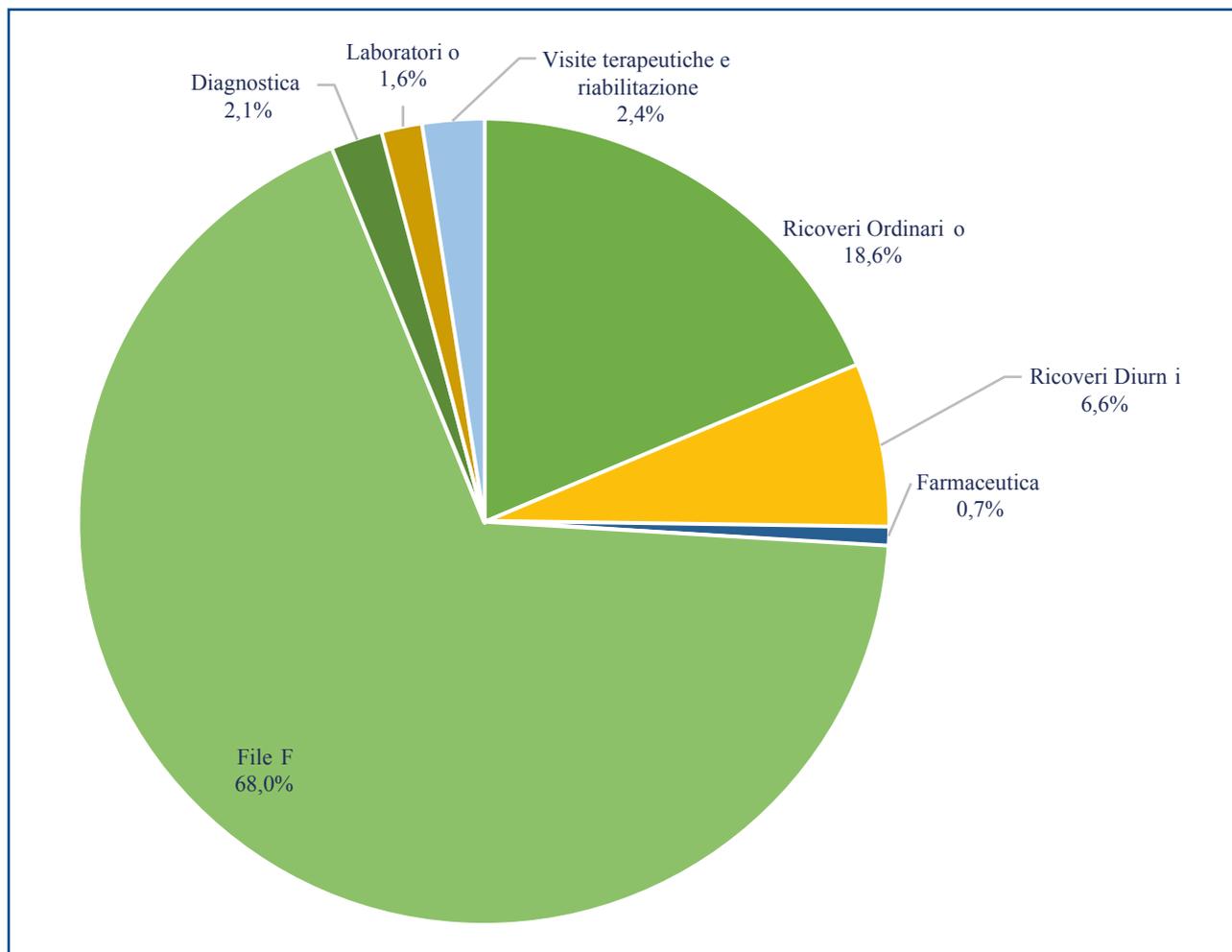
**4.3. I costi dei MR secondo i nuovi LEA**

In questo paragrafo si analizzeranno i dati di spesa relativi al complesso delle esenzioni per MR nella Regione Campania (unica della quale si dispone del dato) come definite dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017, ovvero comprensiva anche della spesa per le esenzioni introdotte dai nuovi LEA

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)* in Campania risulta ammontare a € 5.469,2; con i *caveat* relativi alla presumibile sottostima dei casi registrati nei database della Regione Campania, l'onere per il SSR sarebbe equivalente a € 97,3 mln. pari allo 0,9% della spesa regionale.



**Figura 4.15.**  
**Composizione della spesa per i malati rari - Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



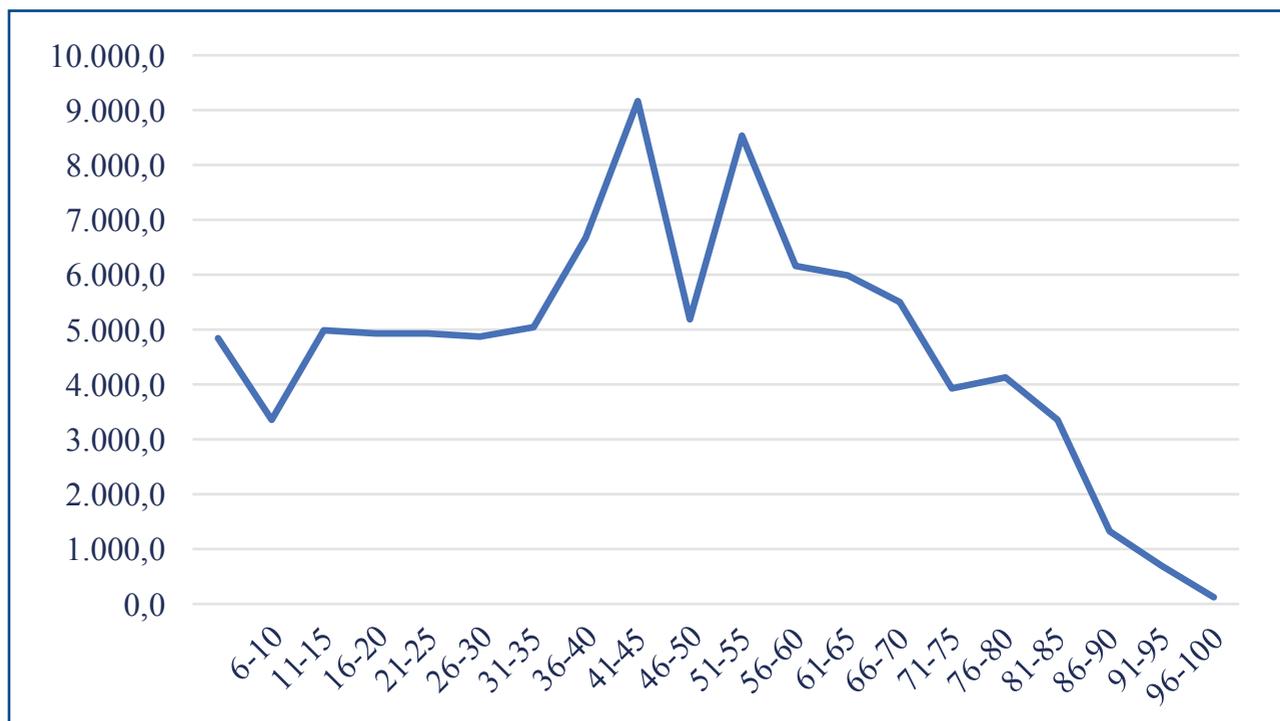
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

La spesa dominante è quella per farmaci pari al 68,7% della spesa complessiva, segue la spesa per ricoveri ordinari pari al 18,6% della spesa complessiva, quella per ricoveri diurni (6,6% della spesa dei MR); la spesa per visite terapeutiche e riabilitazione rappresenta il 2,4% della spesa complessiva mentre quella per diagnostica e laboratorio rispettivamente il 2,1% e 1,6%.

La spesa media pro-capite risulta più alta tra i 41 e i 45 anni e tra i 51-55 anni mentre risulta nettamente più bassa tra i 6 e i 10 anni, età in cui le patologie che si manifestano in tenera età tendono a stabilizzarsi.

**Figura 4.16.**

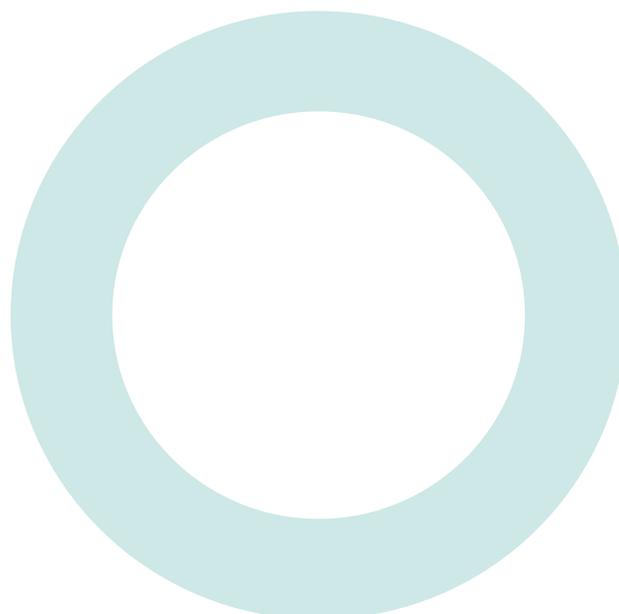
**Spesa pro-capite per età - Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



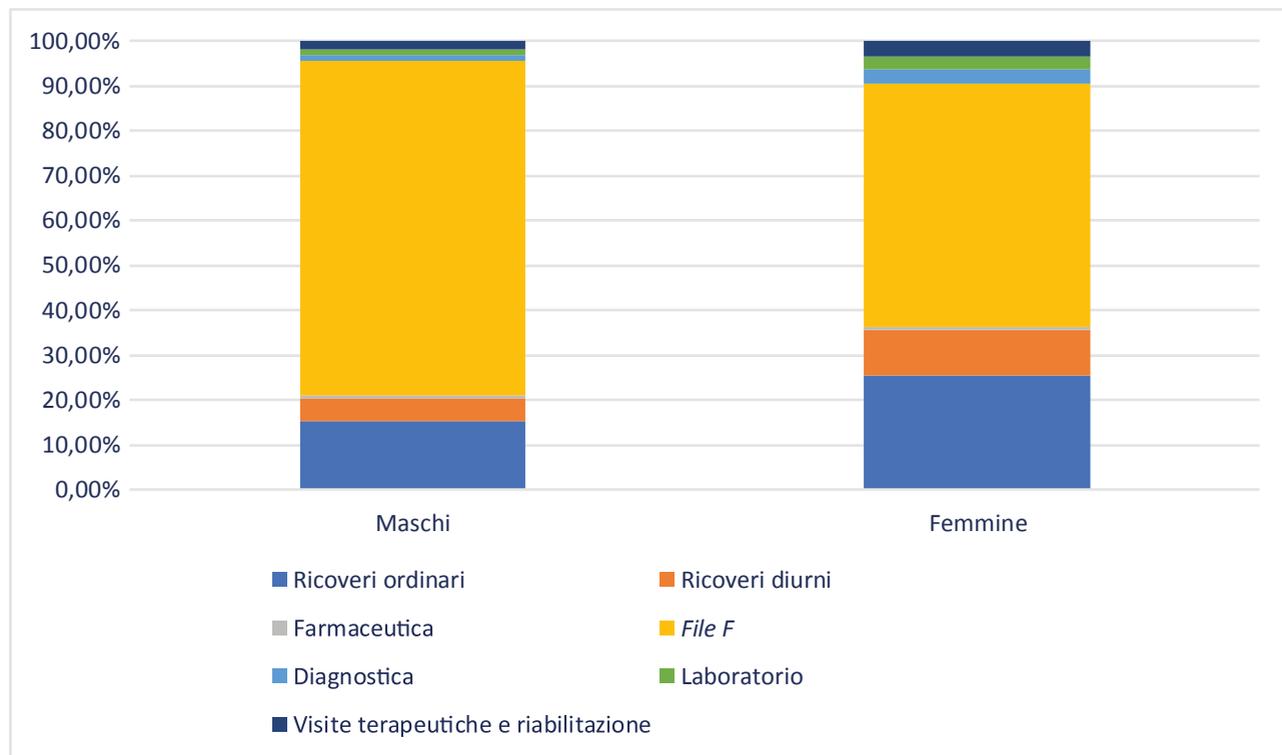
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

Nell'aggregato complessivo dei malati rari si confermano le differenze di genere: i maschi assorbono il 67,8% del totale spesa dei malati rari contro il 32,2% delle femmine. Nello specifico la spesa pro-capite media dei maschi è 1,9 volte quella delle femmine.

Il 75,2% della spesa dei MR di genere maschile viene assorbita dalla spesa farmaceutica mentre tale voce di spesa assorbe solo il 55,0% nel genere femminile.

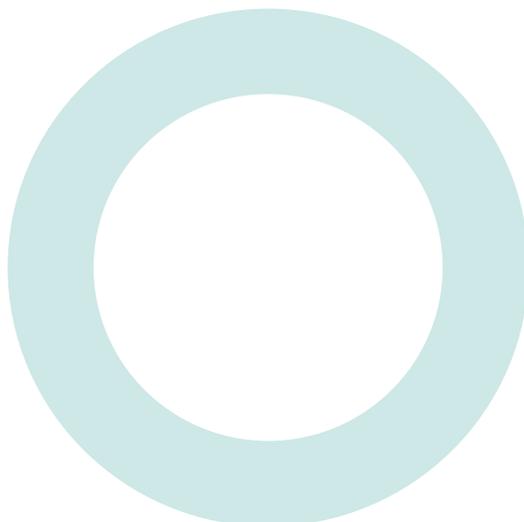


**Figura 4.17.**  
**Spesa pro-capite per genere - Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**

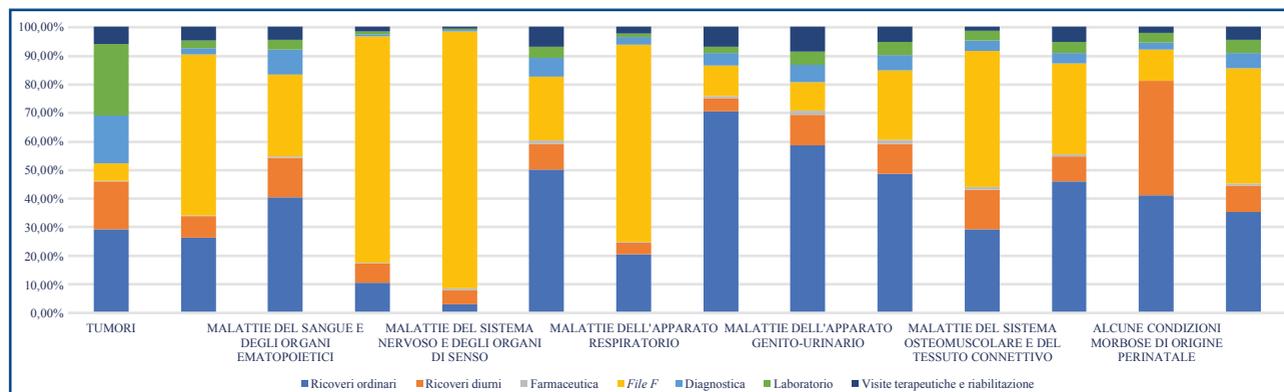


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

Ancora in Campania per il nuovo aggregato dei malati rari si rileva un differenziale di 19,2 volte tra la categoria diagnostica di maggiore assorbimento (Malattie del sangue e degli organi ematopoietici) e quella a minor assorbimento di risorse in termini di spesa media pro-capite (paziente con tumori rari).



**Figura 4.18.**  
**Composizione della spesa pro-capite per categoria diagnostica - Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**

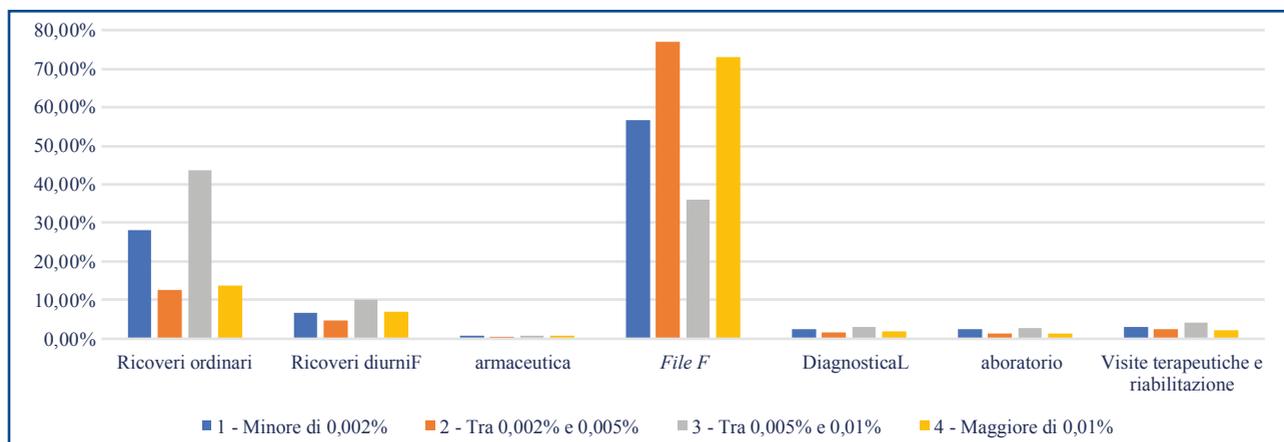


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

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

La classe che assorbe in media maggiori risorse (€ 7.207,9) è quella tra 0,002% e 0,005%, segue la classe >0,01% con una spesa media pro-capite pari a € 5.616,2, quella degli ultra rari (€ 4.890,8) mentre la classe che in media assorbe meno risorse è quella tra 0,005% e 0,01% con una spesa media pari a €3.181,9 pro-capite.

**Figura 4.19.**  
**Composizione della spesa pro-capite per classi di prevalenza - Campania - Anno 2017 - esenzioni DPCM 12 gennaio 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

Nello specifico le classi con spesa media più elevata hanno una maggiore incidenza della spesa farmaceutica: 77,4% nella classe 0,002% e 0,005% e 74,4% nella classe > di 0,01%. Nella classe dei pazienti ultra rari la spesa farmaceutica incide per il 57,4% sulla spesa media della classe e in quella 0,005% e 0,01% solo per il 36,6%.

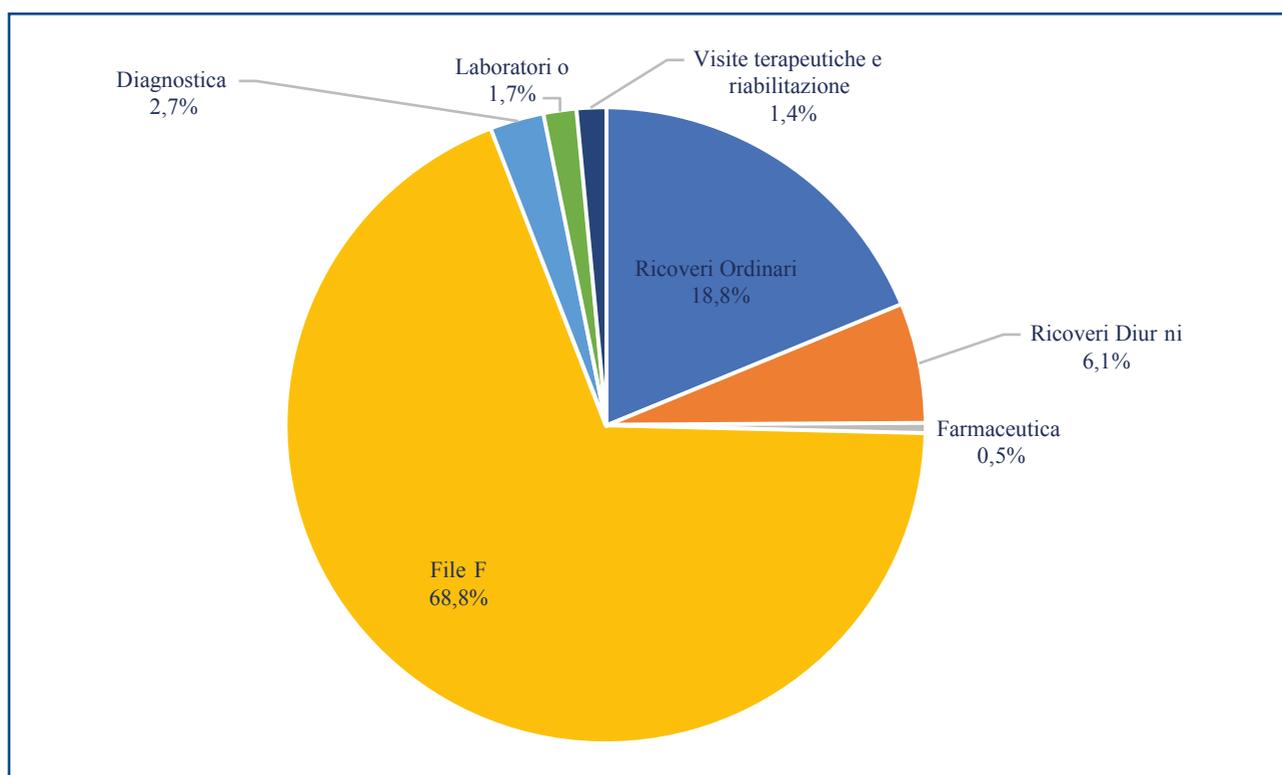
#### 4.4. Identikit dei nuovi malati rari

Come anticipato nel Capitolo 2, in Campania sono stati riconosciuti 1.141 soggetti portatori delle “nuove esenzioni” per MR, pari al 6,4% del totale dei pazienti esenti per MR.

Questi soggetti assorbono una spesa pari a € 7,5 mln. pari al 7,7% del totale spesa dei MR totali (inclusi quelli riconosciuti con i nuovi LEA) e allo 0,1% della spesa regionale.

La spesa media pro-capite dei nuovi MR è pari a € 6.749,1 valore maggiore di € 1.280,0 rispetto alla media dei soggetti con MR.

**Figura 4.20.**  
**Composizione della spesa per i nuovi MR - Anno 2017 - Nuovi LEA**

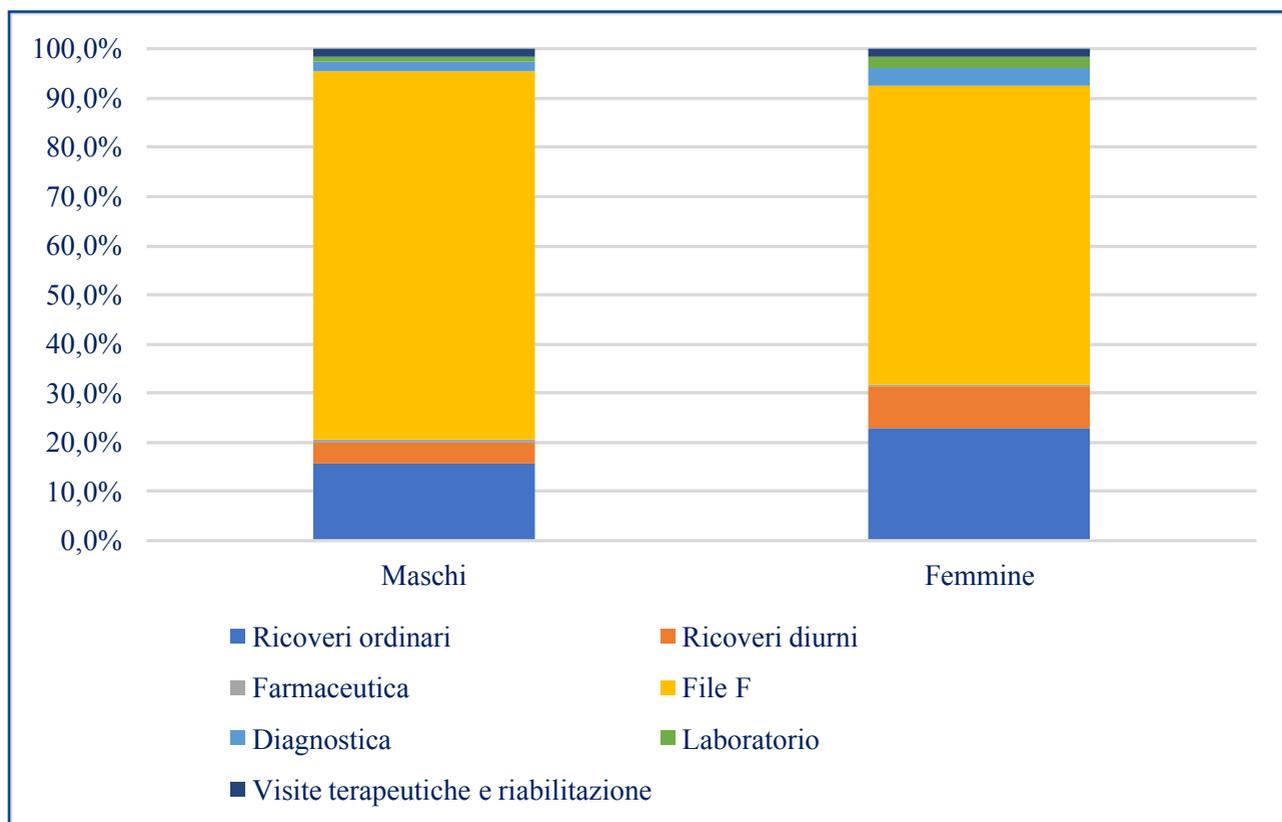


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

La spesa dei nuovi MR continua ad essere maggiormente concentrata sul genere maschile: il 56,3% del totale spesa dei nuovi esenti contro il 43,7% di quello femminile. Nello specifico la spesa pro-capite è pari a € 8.294,6 per i maschi e a € 5.441,4 per le femmine.

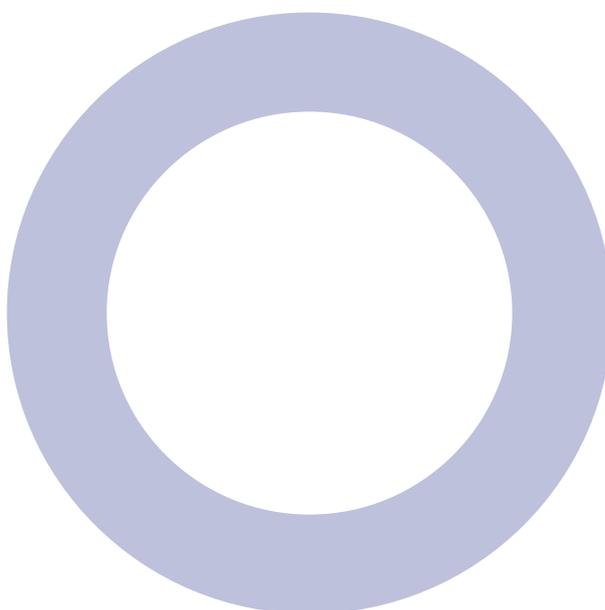
La voce che assorbe maggiori costi è, sia per i maschi che per le femmine, la farmaceutica: 75,4% per i maschi e 61,4% per le femmine.

**Figura 4.21.**  
**Composizione della spesa per i nuovi MR - Anno 2017 - Nuovi LEA**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

I nuovi malati rari, come anticipato si concentrano nelle prime due fasce di prevalenza: il costo pro-capite è pari a € 7.727,6 per i nuovi pazienti ultra rari e a € 5.343,1 per i nuovi pazienti rari appartenenti alla classe di prevalenza tra 0,002% e 0,005%. La spesa dei pazienti ultra rari recentemente riconosciuti eccede quindi quella della media dei pazienti ultra rari del 58,0%, ovvero di € 2.836,8.



## 4.5. Conclusioni

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, nei campioni analizzati, è compresa tra € 4.216,9 e € 5.384,5.

Pur con i caveat più volte espressi nel capitolo, derivanti dai limiti dell'analisi e dalle differenze nelle basi dati e nell'organizzazione delle tre 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 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).

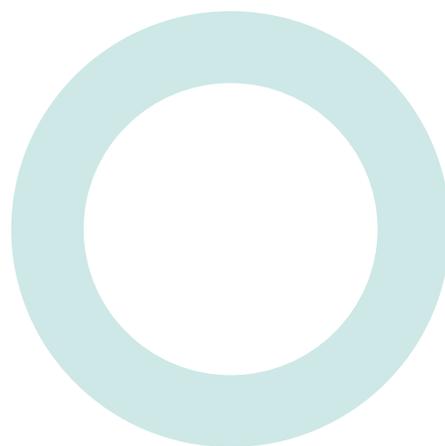
La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole anche a livello di singole Aziende Sanitarie con un differenziale superiore alle 2 volte.

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 nelle Regioni Campania e Puglia, dove la spesa media pro-capite dei pazienti con condizioni ultra rare è invece inferiore alla media dei pazienti: sarà interessante replicare le analisi nel futuro per comprendere se tale risultato sia frutto del caso (trattandosi di patologie rare e quindi piccoli numeri, le differenze nelle analisi per sottogruppi sono caratterizzate da elevata variabilità) o abbia determinanti spiegabili.

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.

Il riconoscimento di nuove esenzioni ha portato ad un lieve incremento della spesa media pro-capite di € 75,9 pro-capite. La spesa rimane comunque concentrata sul genere maschile e nelle età della certificazione delle esenzioni.

Guardando nello specifico i "nuovi casi" emerge come questi assorbano il 7,7% del totale della spesa dei malati rari, e che la loro spesa media pro-capite è maggiore del 23,4% ovvero di € 1.280,0 rispetto alla media dei soggetti con MR. Analogamente per il campione di nuovi malati ultra rari la spesa eccede quella della media dei malati ultra rari.



## CAPITOLO 5

# La valutazione delle tecnologie per le malattie rare

### 5.1. Premessa

L'applicazione dell'*Health Technology Assessment* (HTA) nel campo delle tecnologie (in primis i farmaci orfani) destinate alle malattie rare, richiede specifici adattamenti, che discendono da una congerie di fattori, sia di stampo normativo ("i principi"), sia di tipo "positivo" (modalità di applicazione).

La fonte primaria di complessità, evidentemente, discende dalla natura delle malattie rare, definite tali per effetto dei loro bassi livelli di prevalenza: questi ultimi, in generale, implicano una difficoltà nella generazione di evidenza (nel senso proposto dalla *Evidence Based Medicine*), normalmente ottenuta sviluppando valutazioni su campioni ampi di pazienti.

Infatti, la logica "*standard*" che sottende alla produzione delle evidenze, a loro volta "materia prima" per sviluppare corretti HTA, si fonda sul principio di effettuare studi con una adeguata potenza; quest'ultima è, quindi, l'elemento di fatto discriminante: quando la tecnologia è destinata a numeri ridotti di pazienti, raggiungere livelli effettivamente adeguati di potenza statistica può risultare arduo, quando non anche impossibile.

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

Per questo, OSSFOR, ha dedicato al tema dell'"HTA dei piccoli numeri" un apposito quaderno (n. 3), a cui si rimanda per gli approfondimenti, di cui, di seguito, si riassumono i principali risultati.

### 5.2. Le problematiche dell'HTA nel campo delle malattie rare

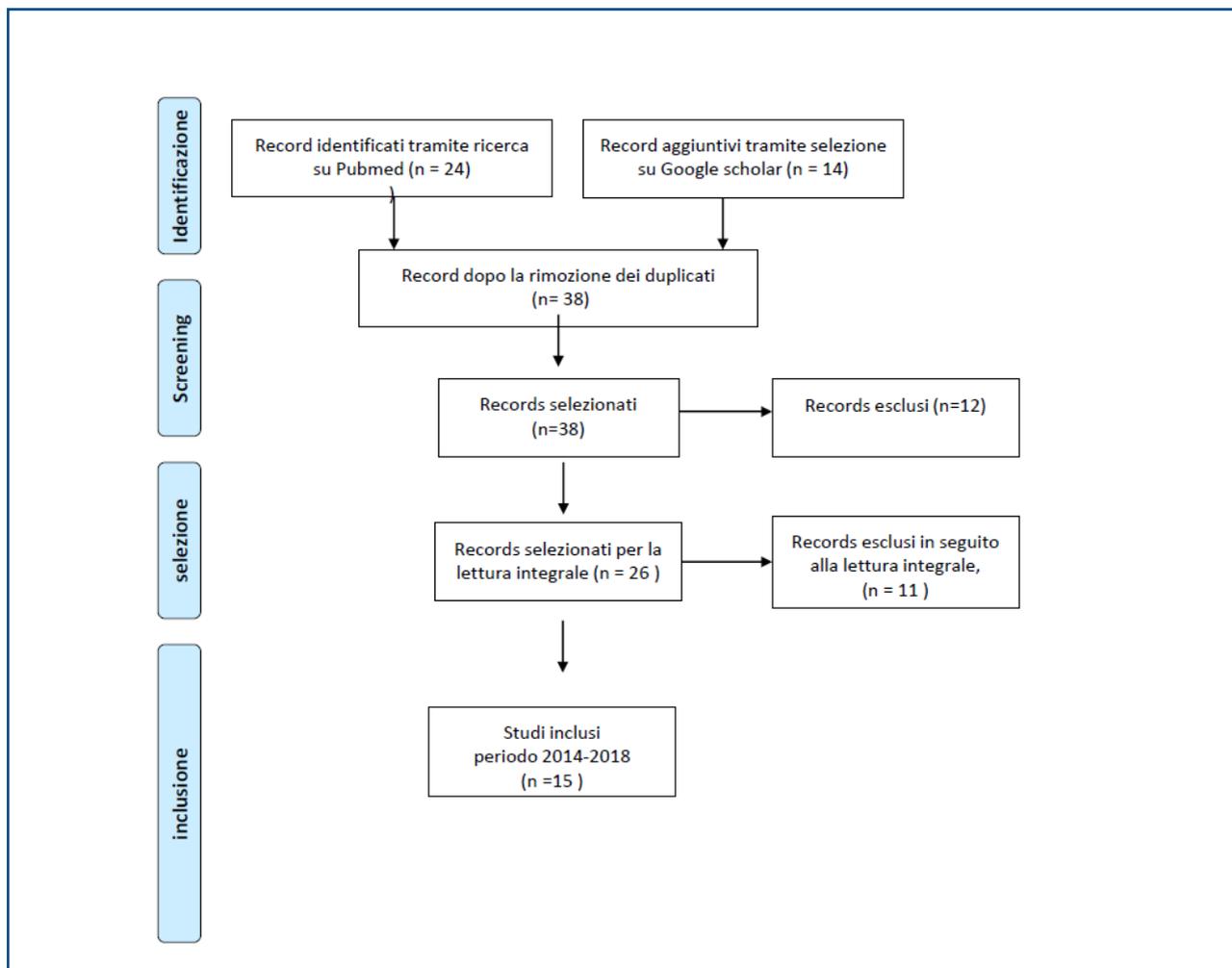
Le problematiche da affrontare nella valutazione di una tecnologia per le malattie rare sono molteplici e non si limitano alle dimensioni dei campioni. Inoltre, molti di questi aspetti sono estensibili anche ad altre situazioni: anzi, le modificazioni in corso, ad esempio in campo farmaceutico, fanno intravedere come il "paradigma" delle malattie rare finirà per diventare la normalità; a titolo di esempio, citiamo come lo sviluppo della "medicina di precisione", e quindi la "targetizzazione" delle terapie, generi condizioni assimilabili a quelle richiamate per le malattie rare, anche nel caso di patologie "non rare" (o comuni). La tendenza a stratificare sempre più le patologie, ovvero ad individuare terapie destinate a limitate sottopopolazioni, genera situazioni ognuna singolarmente assimilabile a quella tipicamente riscontrabile nel caso delle malattie rare.

Le malattie rare, e i relativi farmaci/tecnologie orfane, rappresentano un esempio paradigmatico, le cui complessità di valutazione risultano in prospettiva estensibili anche a molte patologie comuni.

Rimanendo nel campo delle malattie rare, è stata effettuata una revisione della letteratura scientifica, aggiornando una rassegna effettuata da Paulden et al. nel 2015, che considerava lavori pubblicati nel periodo compreso fra Gennaio 1990 e Ottobre 2013. L'analisi è stata, quindi, integrata della letteratura relativa agli ultimi 5 anni (da ottobre 2013 a maggio 2018).

L'integrazione è stata effettuata utilizzando le stringhe di ricerca: *orphan drugs policy; decision making; orphan drugs*, e le banche dati bibliografiche *Pubmed* e *Google Scholar*. Per la letteratura grigia sono stati consultati i principali siti delle Agenzie nazionali e internazionali che si occupano, anche se non esclusivamente, del riconoscimento e della valutazione dei FO: EMA, EUnetHTA, EURORDIS (*Rare Diseases Europe*); inoltre alcuni riferimenti sono stati ricavati direttamente dalla bibliografia delle pubblicazioni selezionate.

**Figura 4.20.**  
**PRISMA – selezione degli articoli per il periodo 2014-2018**



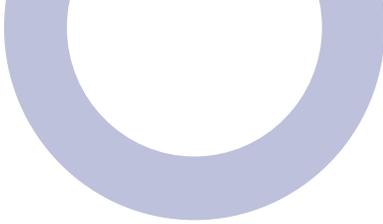
Fonte: Moher et al., 2009 © OSSFOR

La figura 5.1 riassume il processo di identificazione e selezione dei lavori, utilizzando il PRISMA.

Pubmed ha permesso l'identificazione di 24 articoli, a cui sono stati aggiunti 14 *paper* individuati su *Google Scholar* (con le medesime stringhe), per un totale di 38 *paper*. Di questi, 12 sono stati esclusi per la scarsa pertinenza e 26 sono stati selezionati per la lettura integrale, che ha poi permesso di escluderne ulteriori 11.

In definitiva, gli studi aggiuntivi inclusi nella presente revisione sono 15. Gli articoli identificati da Paulden et al. (2013) erano 70, e di questi 35 sono stati riesaminati per approfondirne il contenuto. Il totale degli articoli analizzati per esteso è, quindi, stato pari a 50.

L'analisi dei *paper*, ha evidenziato immediatamente l'esistenza di una duplice natura della problematica: da un punto di vista "normativo", ovvero dei principi applicabili alla valutazione, rileva in particolare la questione dei livelli minimi di evidenza necessari per approvare o rimborsare un farmaco (o tecnologia). Per inciso, le difficoltà non si limitano all'aspetto della dimensione dei campioni, in quanto sono numerose le caratteristiche delle malattie rare che rendono difficile utilizzare i consueti metodi statistici di produzione delle evidenze. Fra questi citiamo, senza pretesa di esaustività, l'eterogeneità delle patologie, la difficoltà di diagnosi, la variabilità epidemiologica su base geografica, le carenze nei sistemi di codifica degli stati patologici, la difficoltà di individuare lo *standard of care*, etc. (Nestler-Parr S. et al., 2018).



Sempre nell'ambito "normativo", troviamo il tema della possibilità di utilizzo del criterio della costo-efficacia, che nello specifico riguarda il *trade-off* fra efficienza e equo accesso alle terapie, ovvero fra diritti e concentrazione delle risorse su numeri limitati di soggetti: problematica che impone l'approfondimento del controverso tema delle preferenze sociali in tema di investimento delle risorse pubbliche.

Sull'altro versante, da un punto di vista "positivo" ovvero delle modalità di applicazione, e prestando una attenzione particolare all'evoluzione delle politiche sanitarie, le analisi prendono spunto da una crescente preoccupazione nella comunità scientifica relativamente alla sostenibilità dei costi derivanti dai FO (Richter T., 2015; Janoudi G. et al., 2016; Kawalec P. et al., 2016); preoccupazione generata dalla progressiva crescita della quota di spesa farmaceutica assorbita dai FO (per quanto essa sia ampiamente spiegabile dal rapido ampliamento delle opportunità terapeutiche, nonché dalle nuove patologie identificate). Si noti a tal proposito che, negli ultimi decenni, gli incentivi per lo sviluppo dei FO adottati a livello internazionale, hanno certamente raggiunto il loro scopo: ricordiamo che a partire dall'emanazione dell'*Orphan Drug Act* (1983) in USA e dal *Regulation on Orphan Medicines* (2000) in Europa, sono stati immessi sul mercato rispettivamente ben 420 e 142 FO (Richter T. 2015; EMA, 2017). Medic et al. (2017) riportano che a Luglio 2016, dopo 15 anni di applicazione del Regolamento, 1.329 prodotti hanno avuto la designazione di FO e 126 sono stati autorizzati per il trattamento di patologie rare.

La progressione, letta in concomitanza all'enorme variabilità nei prezzi delle tecnologie, che vedono picchi di costo implicanti forti concentrazioni di risorse su pochi pazienti, ha alimentato in letteratura un fiorire di riflessioni sulle modalità di valutazione del valore dei farmaci utilizzate dalle agenzie di HTA, che si interroga sull'evidente *trade-off* fra istanze equitative e di efficienza.

Questo ambito, inoltre, dimostra come l'aspetto "normativo" e quello "positivo", risultino intrinsecamente interrelati.

Si noti ancora che, anche per questo ultimo aspetto, si intravede una valenza che esula dallo stretto ambito delle malattie rare: l'arrivo delle nuove *advanced therapies* (tecnologie genetiche, molecolari, etc.), ad esempio, è presumibile che produrrà effetti di concentrazione delle risorse, anche indipendentemente dalla prevalenza della patologia, che risultano assimilabili a quelli già in essere per alcune malattie rare.

Rimanendo nell'ambito delle implicazioni di politica sanitaria, è altresì essenziale rilevare il legittimo interesse delle associazioni di *advocacy* dei pazienti portatori di malattia rara per la promozione di processi di cooperazione internazionale in tema di HTA (EURORDIS, 2018). Maggiore cooperazione, e la conseguente attesa di una maggiore omogeneità dei processi di valutazione, sono ritenuti elementi essenziali per generare maggiore trasparenza ed efficienza in tema di decisioni di rimborso, oltre ad una maggiore equità di accesso a livello pan-europeo. Fra le istanze di rappresentanza nel processo di valutazione, si rileva in particolare l'analisi del ruolo assunto dai pazienti (o delle loro associazioni) nel processo di elicitazione dei benefici portati dalle tecnologie orfane (o in generale per le malattie rare).

Spostandoci sul piano della complessiva analisi della letteratura pubblicata, possiamo categorizzare i contributi fra quelli che si limitano ad analizzare i processi di HTA e le loro criticità, e quelli che propongono anche le relative soluzioni.

A riprova della complessità della materia, va detto che le "soluzioni" individuate non sembrano esaustive e neppure conclusive: si potrebbe concludere che allo stato attuale l'analisi sia ancora ferma alla ricerca di esaustive tassonomie dei problemi.

Di seguito vengono riportate quelle che sembrano essere le aree di approfondimento prioritarie e gli approcci considerati maggiormente promettenti nella ricerca di soluzioni condivise. Senza pretesa di esaustività, citiamo:

---

<sup>1</sup> Il dato statunitense è aggiornato al 2015

- l'individuazione di criteri minimi (di sicurezza, di evidenza, di remuneratività, ...) che definiscano ex ante i principi da adottarsi nella valutazione delle tecnologie
- lo sviluppo di aree di ricerca strettamente connesse alla definizione di valore, come quella sulle preferenze sociali in tema di valore attribuito ad alcune caratteristiche delle malattie rare
- il potenziamento di alcune parti del processo di HTA, tese a mitigare i problemi di evidenza (ad esempio l'utilizzo di disegni dei *trial* appropriati per i piccoli numeri, ovvero il maggiore utilizzo degli studi *post-marketing*)
- l'approfondimento delle relazioni fra processi nazionali e sovra-nazionali di valutazione, e degli impatti in termini di incentivazione delle tecnologie orfane
- lo sviluppo di cooperazioni per diminuire la variabilità dei processi nazionali di valutazione.

Le “tendenze”, nelle proposte presenti in letteratura, sembrano riguardare la prevalenza dell'idea che il potenziamento degli studi *post-marketing* possa portare benefici al processo di HTA, ed in particolare sulla produzione dell'evidenza; sono invece limitate le proposte che tendono ad individuare soluzioni ex ante capaci di fronteggiare le sfide poste dai “piccoli numeri”, definendo criteri minimi di accettabilità dell'evidenza. Evidentemente i due approcci, ex ante ed ex post, non sono mutuamente esclusivi, anzi sembrerebbe logico attendersi un forte sinergia da un loro uso integrato.

Analogamente, la letteratura rimanda spesso alla necessità di approfondire gli studi sulle preferenze sociali, ad oggi ritenuti non concludenti, e come tali non adeguati a fronteggiare la necessità di valutare il prezzo massimo (e di conseguenza il livello massimo di concentrazione delle risorse) accettabile; il tema, che peraltro si intreccia anche con le normative nazionali in tema di diritti di accesso, non sembra però di facile soluzione; di contro sembra essersi poco sviluppata la riflessione sul tema, complesso ma sulla carta più facilmente affrontabile, dell'individuazione dei criteri per definire non remunerativa una tecnologia; tale approccio potrebbe permettere di definire, presumibilmente in relazione alle diverse prevalenze, i limiti entro i quali siano lecite deroghe al principio dell'utilizzo della costo-efficacia: in altri termini definire il (*range* di) prezzo minimo compatibile con l'esistenza di garantire un interesse per la produzione della tecnologia, e quindi tale da rappresentare il discrimine fra prevalenza dei principi di equità di accesso ovvero di quelli dell'efficienza.

### 5.3. Dimensioni di valutazione: i problemi specifici

Entrando nello specifico delle varie dimensioni di valutazione e iniziando dalla Sicurezza, osserviamo che in letteratura i riferimenti a questo aspetto sono scarsi, e nessun tra gli articoli identificati è dedicato in via esclusiva a questa dimensione.

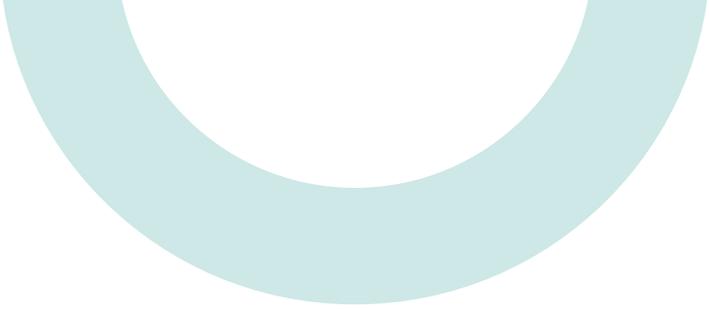
Gli autori che se ne sono occupati segnalano in particolare l'esistenza di “deroghe” nei criteri di valutazione dei *trial*, in particolare per quanto concerne le evidenze relative ai possibili effetti avversi dei nuovi FO.

D'altra parte, è stato valutato che i “fallimenti” di accesso sono legati più al fatto che i produttori sono di frequente Aziende di piccola/media dimensione (Michel M. et al., 2011), che per ragioni legate alla sicurezza delle tecnologie.

In termini propositivi, in letteratura sono presenti due orientamenti, non mutuamente esclusivi: uno relativo al disegno di *trial* maggiormente adatti a “piccoli numeri” e l'altro alla richiesta di colmare le incertezze con studi *post marketing*.

In particolare, sembra prevalere la convinzione che si possa tentare di “sanare” le incertezze sulla sicurezza implementando misure di controllo *post-marketing* sui nuovi FO. L'idea è quella di sperimentare un approccio “*life cycle*”, ovvero continuare a raccogliere informazioni cliniche riguardanti la sicurezza (e i benefici) dei FO, in previsione di successive rivalutazioni (Dunoyer M., 2011).

Peraltro, va segnalato che la soluzione prospettata sembra logicamente “debole” per almeno due ordini di motivi.



In primo luogo, perché la raccolta di evidenze nel *post-marketing* richiede tempi evidentemente lunghi e questo mal si sposa con l'esigenza di garantire i pazienti. In secondo luogo, perché comunque è difficile eliminare i fattori confondenti, derivanti da una congerie di ragioni e, prima di tutto, dalle frequenti co-morbilità da cui sono affetti i pazienti stessi.

Va anche considerato, quale contrappeso, che una maggiore tolleranza in tema di sicurezza sembra trovare una giustificazione etica nella necessità di autorizzare trattamenti, a volte *life saving*, per pazienti affetti da malattie rare che non dispongono di alternative.

In conclusione, sembra acclarato che l'evidenza in termini di Sicurezza producibile nei *trial* sui FO non è ottimale; altresì, che il problema non è facilmente superabile con "accorgimenti" di tipo tecnico/statistico.

Non stupisce, quindi, che in letteratura non emergano proposte strutturate per modificare normativamente il processo di HTA, quanto proposte che convergono sul potenziamento dei controlli *post-marketing*, anche prevedendo approvazioni condizionate e/o rivalutazioni successive dei FO.

Questo approccio può, però, rischiare di allungare, oltre il ragionevole, il tempo necessario per mettere a disposizione dei pazienti terapie innovative (e spesso senza alternativa).

In ogni caso, va da sé che l'approccio è da considerarsi solo parzialmente risolutivo nel caso specifico della sicurezza: l'accertamento *ex ante* della *safety* è, infatti, un caposaldo del processo di approvazione all'immissione in commercio, che è in primo luogo basato sul principio del rischio-beneficio.

Evidentemente, una rivalutazione *ex post* della sicurezza, pur opportuna, non appare soluzione definitiva.

Le istanze etiche sopra richiamate, sembrano indicare che sia necessario un intervento di tipo normativo, nel senso di definire di quanto possa essere ritenuto accettabile un aumento del rischio a fronte del beneficio atteso.

In altri termini si prospetta l'esigenza di regolamentazioni capaci di contemperare l'aspetto tecnico e anche quello etico, anche definendo criteri minimi di accettabilità delle evidenze in funzione dei benefici attesi (severità della patologia, alternative esistenti etc.), a garanzia della finalità di omogeneizzazione e *accountability* del processo decisionale, mantenendo poi un approccio "caso per caso" nel processo decisionale.

In relazione all'ultima specifica, sembra essenziale chiarire il ruolo (e il peso) dei pazienti nel processo decisionale (*appraisal*): istanza che è da ritenersi fondamentale nella misura in cui i rischi ricadono, in larga misura, sui pazienti.

Per quanto concerne l'efficacia, è opportuno premettere che i FO, per definizione, per essere riconosciuti tali devono avere dimostrato di generare un beneficio significativo.

La Normativa Europea (EC N. 141/2000) recita, infatti, che uno dei tre requisiti per il riconoscimento di un FO è proprio quello di «... *apportare un cospicuo beneficio aggiuntivo alle condizioni dei pazienti*».

Le ragioni che portano alla determinazione di un significativo beneficio sono numerose e si sono consolidate nella pratica dell'EMA (Fregonese L. et al., 2018).

Sembrerebbe quindi che non ci sia un problema da questo punto di vista, in quanto una determinazione tecnico-scientifica sul tema è condizione necessaria per l'accesso al mercato.

L'elemento maggiormente critico, sembra essere il differente approccio utilizzato nella fase di valutazione del beneficio per l'accesso al mercato, rispetto a quello utilizzato ai fini delle decisioni nazionali sulla rimborsabilità.

In altri termini, elementi quali *Ease of Use* o *Availability*, ritenuti significativi in fase di accesso (Fregonese L. et al. 2018), potrebbero non entrare in modo significativo nella proposizione di valore assunta ai fini dell'*assessment* della rimborsabilità.

Rimane, poi, in analogia con il tema della sicurezza, il tema della produzione di evidenze cliniche solide a fronte di trial (ove possibili) conducibili su un numero limitato di pazienti: elemento che evidentemente implica una maggiore variabilità dei risultati e quindi un maggiore rischio.

Disegni quali i *cross-over trial*, *n-of-1 trials* e in generale, gli *adaptive designs* pur risultando più efficienti dei trial classici in presenza di piccoli numeri (Abrahamyan et al., 2016), evidenziano numerosi limiti in condizioni particolari: ad esempio è evidente che i disegni con *cross-over* mal si prestano a patologie a rapido decorso.

Dunoyer (2011), constatando la scarsa possibilità effettiva di condurre studi randomizzati, suggerisce una serie di misure “compensative”, quali l’implementazione di registri e la condivisione delle relative informazioni a livello internazionale.

Trattandosi essenzialmente di un problema di dimensionamento del beneficio, almeno a livello nazionale, dove prevale la valutazione del rapporto fra beneficio e costo, è proponibile un uso ancora più esteso dei *Managed Entry Agreements*, in particolare di contratti che prevedano una condivisione del rischio fra Azienda produttrice e Istituzioni, con lo scopo di tracciare le *performance* effettive nel lungo periodo (Owen A. et al., 2008).

Anche Denis et al. (2008) propongono l’applicazione di misure di *risk sharing* fra il produttore e il soggetto finanziatore (lo Stato) basate su riduzioni di prezzo se il trattamento non mantiene, nel tempo, l’efficacia sperata, o su meccanismi di rimborsi condizionali all’efficacia dello stesso. Naturalmente queste misure richiedono periodi di *follow up post-marketing*.

Sulla dimensione dell’Efficacia, a differenza di quella della Sicurezza, in letteratura si paventano maggiormente i rischi di comportamenti “opportunistici” da parte dei produttori, con conseguente necessità di una valutazione “caso per caso”.

Peraltro, a differenza della dimensione Sicurezza, la criticità nella valutazione dell’efficacia ha più importanza nella fase di decisione sulla rimborsabilità a livello nazionale, che non su quella della approvazione all’immissione in commercio: in altri termini, a meno di casi limite, mentre una condizione di non inferiorità già ne consente l’approvazione all’immissione in commercio (sebbene non la concessione della patente di FO), le decisioni sulla rimborsabilità sono chiaramente condizionate dalla quantificazione del valore (o della efficacia incrementale), su cui contribuiscono in maggior misura le incertezze sulle evidenze, e che si formano sulla base di fattori non completamente sovrapponibili a quelli che determinano la condizione di “beneficio significativo” necessaria per l’accesso al mercato.

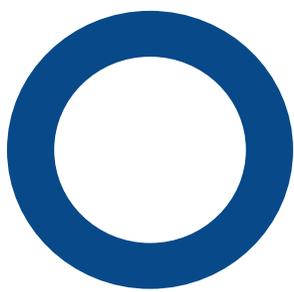
Non a caso, ed in analogia con la dimensione precedente, le proposte in letteratura convergono sulla proposta di potenziare le valutazioni *post-marketing*, stressando qui però maggiormente la possibilità di utilizzare *Managed Entry Agreements*, in particolare forme di *risk sharing* con eventuale rivalutazione delle condizioni di rimborsabilità.

Anche in questo caso non sembra all’ordine del giorno l’opportunità di definire criteri minimi di accettabilità delle evidenze, e/o criteri maggiormente condivisi nei vari Paesi.

Si riscontra, invece, maggiore attenzione al tema del potenziamento del ruolo dei pazienti, dei *care-giver* e delle Associazioni di *advocacy*, in particolare sul tema della definizione di cosa rappresenti un beneficio significativo.

In questo caso, l’importanza del coinvolgimento dei pazienti, non ha tanto ragioni etiche legate al rischio, quanto quella di trovare una modalità condivisa di valutazione del valore della tecnologia: tema ampiamente discusso in letteratura, nell’ambito dell’utilizzo dei *Patient Reported Outcome* (PRO) nel processo di HTA.

Ovviamente, quando non ricorrano fattori ostativi, peraltro numerosi, va anche considerato l’utilizzo di disegni di *trial* adeguati, capaci di massimizzare l’efficienza del campione.



L'impiego di criteri di costo-efficacia nella valutazione dei FO, rilevante essenzialmente in un processo di HTA a livello nazionale, effettuato ai fini della valutazione della rimborsabilità o meno delle tecnologie, è il tema più ampiamente trattato nella letteratura esistente.

Il dibattito si concentra su due argomenti principali: il primo è di ordine tecnico, e riguarda la difficoltà nel reperire dati per produrre evidenze empiriche di costo-efficacia (Hughes-Wilson W. et al., 2012; Winqvist E. et al., 2012; Owen A. et al., 2008); il secondo, invece, si concentra sul *trade-off* fra istanze di efficienza e di equità d'accesso alle cure da parte dei pazienti con malattia rara (Paulden, M. et al., 2015; Iscrov G. et al. 2014; Hughes-Wilson W. et al., 2012; Michel M. et al., 2012).

Il primo aspetto, che riguarda in larga misura il disegno dei *trial* per la produzione delle evidenze, è già stato approfondito relativamente alle dimensioni della sicurezza e dell'efficacia, a cui si rimanda.

Sul secondo elemento, l'aspetto cruciale è che, se si parte dal presupposto che l'accesso alle cure deve essere garantito a tutti i cittadini, i criteri di efficienza, e quindi la costo-efficacia, lasciano inevitabilmente il primato all'esigenze di equità (Michel M. et al., 2012). In altri termini, nel caso delle malattie rare, la necessità di garantire equità d'accesso, si traduce nel rimborsare le tecnologie anche se il rapporto di costo-efficacia è non favorevole o comunque meno favorevole dei *threshold* adottati per le malattie "comuni".

Ad esempio, in Olanda, in caso di assenza di trattamenti alternativi, non vengono richieste evidenze farmaco-economiche per i FO (Michel M. et al., 2012); mentre in Scozia, per i FO, la soglia del costo per QALY per l'individuazione della condizione di accettabilità sociale è esplicitamente maggiore per i FO rispetto a quella stabilita per gli altri farmaci (Kawalec P. et al., 2016).

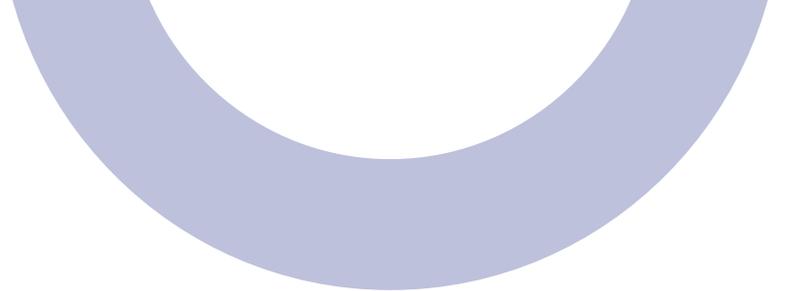
Ovviamente, la deroga al principio della costo-efficacia, implica una distorsione in termini di efficienza (massimizzazione della salute prodotta con le risorse pubbliche) e la concentrazione di risorse ingenti su quote esigue della popolazione (Drummond M. et al., 2014; Clarke JT. et al, 2006). E non si può trascurare che l'argomento è reso più cogente dal fatto che la quota di spesa pubblica destinata a rimborsare i FO è in progressivo aumento in diversi Paesi europei.

Se è possibile tracciare una linea comune della letteratura esaminata, pur nella eterogeneità del dibattito, sembra emergere la richiesta di una maggiore condivisione e omogeneità a livello internazionale in relazione alle linee guida riguardanti i criteri di costo-efficacia (Sullidan SD., 2008). Anche le associazioni di *advocacy* dei pazienti portatori di malattia rara si sono chiaramente espresse per la promozione di processi di cooperazione internazionale in tema di HTA (EURORDIS, 2018). Una maggiore cooperazione, e la conseguente aspettativa di una maggiore omogeneità dei processi di valutazione, sono ritenuti elementi essenziali per generare maggiore trasparenza ed efficienza in tema di decisioni di rimborso, oltre ad una maggiore equità di accesso a livello pan-europeo.

Il tema della costo-efficacia rimane comunque controverso, in quanto, riguardando preminentemente l'aspetto della rimborsabilità, che rimane di specifica valenza nazionale, coinvolge aspetti tipicamente culturali/valoriali, quali le preferenze sociali in tema di *willingness to pay* e di disponibilità a concentrare risorse per la cura di numeri piccoli di pazienti. Problema, quest'ultimo, che peraltro si esaspererà con l'arrivo delle cosiddette *advanced therapies*.

In alcuni casi, le indicazioni di natura giuridico-legale risultano discriminanti, ad esempio, ove richiedessero di non differenziare l'accesso in base a valutazioni economiche, ovvero di efficienza. Non può peraltro sfuggire che maggiore è la deroga all'omogeneità dei *threshold* utilizzati (esplicitamente o implicitamente) per le decisioni di rimborso, maggiore sarà l'allontanamento dai principi di efficienza, con un costo per la Società nel suo complesso.

Si aggiunge anche il tema della considerazione o meno dei costi indiretti e dei costi non sanitari ai fini della rimborsabilità: a titolo di esempio, l'impatto familiare nel caso delle malattie rare è particolarmente rilevante e perciò degno di nota.



Pinxten et al, sintetizzano il concetto come segue: «...la sfida si traduce nel bilanciare il principio di uguaglianza nelle opportunità d'accesso con il vincolo nelle risorse da destinare alle malattie rare...» (Pinxten W. et al., 2012).

Si noti, da ultimo, che nel dibattito sviluppatosi rimane apparentemente “orfano”, il tema della soglia di “non remuneratività” dei FO.

Pur essendo condizione necessaria per ottenere la patente di tecnologia orfana, la soglia di non remuneratività rimane inespressa e presumibilmente non adeguatamente valutata.

Di fatto essa è valutabile solo dopo avere definito il prezzo della tecnologia, ma questo avviene in una fase successiva al riconoscimento dello status di orfano, creando un cortocircuito al processo.

Non bisogna, però, dimenticare che è proprio la necessità di garantire un adeguato livello di remunerazione (Hughes-Wilson W. et al., 2012) la ragione principale per derogare dai principi di costo-efficacia basati sul valore (*value based pricing*).

Non nascondendo le difficoltà di definire soglie adeguate di remuneratività, dipendenti tanto dalla difficoltà di stima dei costi sostenuti e in primis quelli di ricerca e sviluppo, quanto dal fatto che la remuneratività dipende dalle dimensioni dei mercati e quindi dalle decisioni nazionali di rimborso, rimane il fatto che i *threshold* di accettabilità sociale del rapporto costo-efficacia, sono strettamente legati al riconoscimento di prezzi capaci di rendere remunerativo l'investimento e, quindi, una riflessione sul tema non sembra in prospettiva eludibile.

Per quanto concerne la dimensione Etica, un primo aspetto essenziale è che i benefici attesi devono superare, per natura ed entità, i possibili danni; in questo caso si può affermare che il farmaco possiede “un rapporto beneficio/danno favorevole”. La valutazione di questo rapporto non è in genere un compito semplice e potrebbe essere ancora più difficile da valutare nel caso dei FO dove la produzione di evidenze nei trial non è ottimale per l'impossibilità di condurre studi su un elevato numero di pazienti. Questo spiega l'atteggiamento di disponibilità da parte degli organi regolatori degli Stati Uniti, così come dei Paesi europei, ad accettare “deroghe” ai criteri di valutazione dei trial, e la convergenza della letteratura sulla proposta di “sanare” le incertezze implementando misure di controllo *post-marketing*.

Da un punto di vista etico-deontologico, è però da notare che il potenziamento dei controlli *post-marketing*, sebbene appaia una delle poche vie percorribili, non solo non è risolutivo, ma è anche problematico: il rispetto del principio di non maleficità che, nel caso della valutazione per l'immissione in commercio, si traduce nell'acquisizione ex-ante di dati sulla sicurezza, rappresenta infatti un elemento fondativo di ogni atto medico, che non dovrebbe ammettere deroghe. Pertanto, l'idea di immettere in commercio farmaci sulla base di evidenze non molto robuste, demandando la realizzazione di valutazioni più affidabili a studi *post marketing*, va presa con riserva. Piuttosto, sarebbe auspicabile puntare l'attenzione – sebbene ciò non sia comunque facile da realizzare – sulla fissazione di requisiti minimi da soddisfare.

Un secondo elemento fondamentale, tenuto in considerazione per la valutazione etica delle tecnologie sanitarie, è il rispetto dell'autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico deve rispettare l'autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell'esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quell'atto con cui il paziente, dopo aver ricevuto una adeguata informazione e dopo averla compresa, esprime il proprio consenso a ricevere un determinato trattamento diagnostico o terapeutico.

In riferimento a questo tema, la valutazione etica di FO non pone questioni differenti dalla valutazione di altri farmaci. Sebbene infatti l'impiego di questi farmaci presenti alcune specificità (come, per esempio, il possibile grado di incertezza sull'efficacia del trattamento o la particolare vulnerabilità dei pazienti sul piano psicologico, sociale, economico, etc.), il rispetto dovuto all'esercizio dell'autonomia nella gestione della salute è uguale a quello che riguarda l'impiego di tutti gli altri farmaci, e dovrà pertanto essere espletato secondo le medesime modalità.

Un terzo elemento da considerare nella valutazione della dimensione Etica, è la giustizia. In questo caso, il riferimento è a due temi distinti ma strettamente connessi: la possibilità di accesso all'impiego della tecnologia oggetto di valutazione e la giusta allocazione delle risorse. In via generale, si può affermare che in questo ambito ci si regola fundamentalmente col ricorso a valutazioni sul rapporto *costo-efficacia* e di *budget impact*. L'adozione di un intervento è cioè giudicato positivamente in termini di giustizia, allorché riceva una valutazione positiva in riferimento a questi due tipi di analisi economica. Non è un caso che queste ultime vengano utilizzate da gran parte delle agenzie regolatorie al fine di stabilire la rimborsabilità dei farmaci.

Sotto questo aspetto, la valutazione dell'uso di FO risulta particolarmente problematica: molto difficilmente, infatti, questi farmaci potrebbe ottenere una valutazione "positiva" in termini di costo-efficacia. Fino a non molti anni fa, essendo comunque limitato il numero di FO immessi in commercio e i relativi pazienti per i quali venivano impiegati, ciò non ha sollevato grandi criticità. Anche sotto la spinta delle associazioni di pazienti e della sensibilità dell'opinione pubblica sul tema, i sistemi sanitari si sono fatti carico in genere delle spese per questo tipo di farmaci, sebbene non soddisfacessero i criteri della costo-efficacia. Ora che il numero di immissioni in commercio si è però fatto, per svariate ragioni, molto più elevato, la questione è diventata complessa e prendere decisioni su questa materia è problematico.

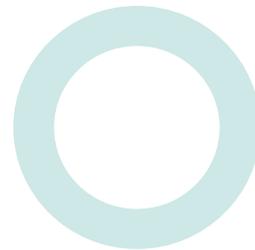
Sul tema si è sviluppato un vivace dibattito di taglio etico-economico (Drummond M. et al., 2014; Iscrov G. et al., 2014): per alcuni eticisti ed economisti sanitari la valutazione in termini di giustizia di questi farmaci dovrebbe essere effettuata secondo gli stessi criteri di tutti gli altri farmaci, sulla base del ragionamento che le deroghe penalizzerebbero altri "pazienti invisibili". Altri ritengono, invece, che le spese per i FO debbano comunque ricevere copertura finanziaria sulla base della "regola del soccorso". L'esempio è quello di un sommozzatore in grave pericolo in fondo all'oceano: se l'operazione fosse realizzabile, nessun governo imporrebbe vincoli di bilancio per attuare il suo salvataggio.

Ad ogni modo le agenzie di HTA non sembrano, allo stato attuale, ben equipaggiate per affrontare questioni di questo tipo.

Da ultimo, vale la pena di notare che in molti (Downing N.S. et al.2014; Kesselheim AS. Et al., 2011) propongono di colmare il *gap* di dati e informazioni che accompagna l'impiego dei FO con un potenziamento del c.d. *stakeholder involvement*. Un maggiore coinvolgimento di pazienti e famiglie potrebbe essere, per esempio, utile per valutare i benefici clinici e l'accettabilità del rischio. Si può dire che questa proposta è in linea con una "tendenza epistemologica" che sta caratterizzando un po' tutto il movimento dell'HTA (Dunoyer M. et al., 2011). Essa non può che essere valutata positivamente, in quanto il tenere in considerazione più punti di vista non può che "arricchire" le valutazioni, soprattutto nel caso dei FO, ove si riscontra una strutturale carenza di dati e informazioni. Tuttavia, è una strada non esente da ostacoli sia di tipo teorico (la "traduzione" di fenomeni qualitativi in elementi quantitativi resta metodologicamente "spinosa") sia pratico (lo "*stakeholder involvement*" è un'attività *time-consuming*, che potrebbe ancor di più esacerbare il problema dei tempi per l'esecuzione dei processi di HTA).

Per quanto concerne gli Aspetti Organizzativi, si segnalano in particolare alcune criticità nella predisposizione dei modelli di impatto dei FO:

- l'incertezza sulla effettiva popolazione da trattare, ed anche sulla dinamica degli *uptake*
- la possibilità che l'indicazione al trattamento possa essere estesa ad altre indicazioni
- le scarse evidenze cliniche.



Rimane il fatto che, in termini di *budget impact*, sul lato delle quantità, per definizione, i numeri sono contenuti, e su quello dei costi delle terapie, pur registrandosi casi con costi molto elevati, prevale una grande difformità. In definitiva, le preoccupazioni non sembra si possano ragionevolmente concentrare sul livello di spesa, quanto sulla sua concentrazione su specifiche terapie: tema trattato nel paragrafo sulla costo-efficacia.

I problemi di *budget impact* andranno rivalutati con il prossimo avvento delle *advanced therapies*, che creeranno la necessità di identificare nuove forme di finanziamento.

In letteratura si osserva, inoltre, che le misure implementate per incentivare i farmaci, sono state pensate per supportare le piccole e medie imprese in un percorso di ricerca e sviluppo dall'esito incerto, soprattutto in presenza di decisioni di rimborsabilità differenziate tra i singoli Stati membri. Ma la posizione di quasi monopolio del produttore, unita alle pressioni delle Associazioni dei pazienti sull'Ente finanziatore (di norma lo Stato), ha finito per creare una nicchia di mercato molto favorevole e la possibilità di fissare e mantenere prezzi elevati (Michel M. et al., 2012; Dessler, A.S., 2010). Queste condizioni hanno però cambiato negli ultimi anni i profili dei produttori, attirando sul mercato delle malattie rare le grandi multinazionali farmaceutiche, con il rischio di un possibile spiazzamento dei piccoli e medi produttori sui quali erano stati calibrati gli incentivi iniziali.

Alcuni autori ritengono che, per ovviare alle tematiche precedenti, nel processo di HTA si debba adottare un modello decisionale multicriterio, ponderando diverse variabili.

Non di meno, non sembrano adeguatamente approfondite né la questione della ponderazione dei criteri, né il significato da attribuire a variabili quali la "gravità" della malattia e/o l'"innovazione" clinica.

La letteratura sembra comunque orientata a ricercare regole condivise atte a disciplinare il settore disincentivando comportamenti "opportunistici/strategici" da parte dei produttori e garantendo la sostenibilità del sistema di assistenza.

Infine, per quanto concerne la dimensione degli Aspetti Legali, assumono particolare rilevanza quelli in materia di sicurezza, informazione al paziente, *data protection*, equo accesso alle cure e mobilità transfrontaliera.

Sul primo punto, se è vero che l'esigenza di rispondere a necessità mediche insoddisfatte abbia indotto il legislatore ad ammettere, per talune categorie di medicinali, ivi inclusi i FO, la concessione di accesso al mercato sulla base di evidenze "meno completa" e subordinate ad obblighi specifici, è pur vero che, in entrambi i casi, siamo comunque in presenza di farmaci con favorevole rapporto rischio-beneficio, che rispondono ad esigenze mediche insoddisfatte e, relativamente ai quali, i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata nel mercato del medicinale, superano, a giudizio dell'autorità, l'incompletezza dei dati del relativo *dossier*.

I FO sono inoltre soggetti agli stessi stringenti obblighi di farmacovigilanza che trovano applicazione per gli altri farmaci. Ulteriori obblighi di farmacovigilanza sono stabiliti, in relazione alle specifiche caratteristiche del farmaco, ad esempio, per ciò che attiene a medicinali per terapie avanzate. I FO sono, quindi, sottoposti agli stessi controlli e agli stessi obblighi di segnalazione di qualsiasi altro farmaco, nonché all'adozione di sistemi di gestione dei rischi, destinati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi connessi, oltre che alla conduzione di studi di vigilanza *post marketing*.

I FO sono, altresì, per la maggior parte dei casi, soggetti al cosiddetto "monitoraggio addizionale" da parte delle autorità competenti<sup>2</sup>.

Disposizioni specifiche trovano poi applicazione in materia di tracciabilità, per i FO di terapia avanzata<sup>3</sup>: istituzione e gestione di un sistema che garantisca la tracciabilità del prodotto, dei materiali di partenza e delle materie prime, incluse tutte le sostanze che entrano in contatto con le cellule ed i tessuti anche in sede di fabbricazione, imballaggio, immagazzinamento, trasporto e consegna all'ospedale in cui il prodotto è utilizzato.

---

<sup>1</sup> Ai sensi dell'art. 23 del regolamento (CE) n. 726/2004, sono sottoposti a monitoraggio addizionale e ricompresi nel relativo elenco, oltre che contrassegnati con simbolo nero sul relativo foglietto illustrativo: i medicinali che contengono un nuovo principio attivo autorizzato nell'Unione Europea dopo il 1° gennaio 2011; i medicinali biologici autorizzati dopo il 1° Gennaio 2011; ed i medicinali rispetto ai quali è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni".

<sup>2</sup> Cfr.: art. 15 del Regolamento (CE) n. 1394/2007

Per quanto concerne l'informazione al medico ed al paziente, nell'ambito di trattamenti con FO, l'esigenza di una completa e comprensibile informativa al paziente assume particolare rilevanza, ove, come sopra evidenziato, si tratta nella maggior parte dei casi, di farmaci con autorizzazioni sottoposte a condizioni e/o rilasciate in circostanze eccezionali e, comunque, anche in considerazione della mancanza, nella maggior parte dei casi, di precisi *end point* per il lungo periodo, nonché della particolare condizione in cui versa il paziente, anche solo sotto un profilo psicologico.

Per quanto compete ai profili della privacy, nell'ambito delle malattie rare, i "piccoli numeri" (con popolazioni di pazienti ridotte e maggiore difficoltà di anonimizzazione), la comparsa di terapie avanzate (in cui il paziente rappresenta la materia prima e gli attori che partecipano al processo sono vari), la medicina personalizzata e l'esigenza di utilizzare dati di evidenza reale (*Real World Evidence*) in fase post-autorizzativa, determinano un'esigenza primaria di proteggere i dati dei pazienti sia nella fase del *trial* clinici che in quella successiva di somministrazione del farmaco, considerato l'impatto sulla sfera privata dei pazienti. Ciò rende, quindi, necessario un bilanciamento di interessi tra la tutela del singolo/collettività e il diritto alla tutela dei dati personali.

Un tema chiaramente ineludibile è, poi, quello dell'equo accesso alle cure: il diritto alla tutela della salute, di equo accesso alle cure, nonché di uguaglianza e di non discriminazione è, come noto, sancito da numerosi principi a livello nazionale ed internazionale.

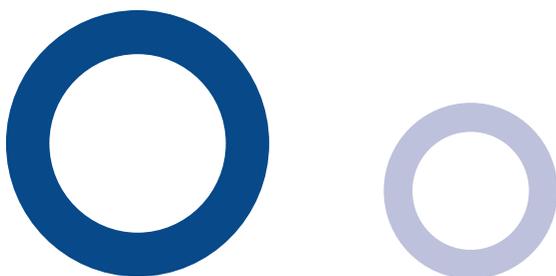
A livello internazionale, in particolare, tali diritti trovano espressione nella Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali (CEDU)<sup>4</sup>, nella Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti all'infanzia, ratificata in Italia con Legge n. 176/1991<sup>5</sup>, nella Convenzione di Oviedo<sup>6</sup>, nello stesso Regolamento sui medicinali orfani (CE) n. 141/2000 che cita «I pazienti affetti da malattie rare dovrebbero avere diritto alla stessa qualità di trattamento degli altri pazienti (...)»; nella normativa Europea e nazionale in materia di cure transfrontaliere ed in particolare nella Direttiva 2011/24/EU e relativo recepimento ad opera del D.lgs. n. 38/2015.

Il diritto alla tutela della salute, quale diritto primario, ha trovato sostegno anche nella giurisprudenza, la quale, proprio muovendo dalla qualificazione del diritto alla tutela della salute quale diritto primario e fondamentale ne ha, in numerose occasioni affermato la "piena ed esaustiva tutela"<sup>7</sup>.

L'effettiva attuazione del diritto trova un necessario temperamento nella sostenibilità economica dei servizi sanitari e nelle esigenze di contenimento della relativa spesa. In tal senso, la stessa giurisprudenza lo qualifica come diritto condizionato dall'esistenza di effettive risorse finanziarie, in un'ottica di equo bilanciamento e di proporzionalità dell'azione amministrativa tale da assicurare che il diritto alla salute non risulti di fatto degradato ad una tutela puramente teorica.

Il principio di proporzionalità è frequentemente richiamato nella giurisprudenza unitamente al principio di ragionevolezza o, come sinonimo di esso. In tale contesto, La Corte Costituzionale si è spinta ad affermare che il principio di proporzionalità rappresenta una diretta espressione del generale canone di ragionevolezza.

Ai fini del sindacato di legittimità dell'azione amministrativa è necessario, quindi, valutare se il bilanciamento effettuato dall'azione amministrativa sia ragionevole alla luce della pluralità dei diritti tutelati costituzionalmente e della necessità di stabilire un equilibrio tra loro, ove una violazione del principio di ragionevolezza dà tipicamente luogo alla figura dell'eccesso di potere dell'azione amministrativa.

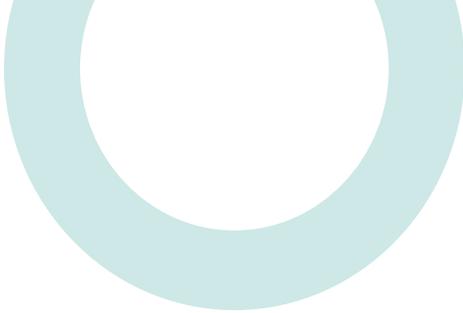


---

<sup>4</sup> Artt. 2 e 6

<sup>5</sup> Artt. 2 e 6

<sup>6</sup> Artt. 1, 2 e 3



Alla luce dei principi sopra richiamati, è evidente come per i medicinali orfani e di terapie avanzate risulti particolarmente delicato il giudizio di ragionevolezza nonché assicurare di fatto un equo bilanciamento fra il diritto di tutela della salute e l'esigenza di contenimento della spesa sanitaria in un'ottica di garanzia del mantenimento della sostenibilità economica del sistema e che elementi a sostegno di tale giudizio vengano o debbano essere adeguatamente sviluppati e presi in considerazione nell'ambito di l'HTA tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto, *target* di popolazione e circostanze del caso.

Infine, per quanto concerne l'aspetto della mobilità in materia di cure, in tema di FO e di cura delle malattie rare, il sistema introdotto dalla Direttiva 2011/24/EU, ispirato ai principi di libertà di cura ed uguaglianza di accesso alla stessa in ambito Comunitario, incontra di fatto ostacoli e risulta di difficile implementazione. Nello specifico:

- il rimborso è sostanzialmente di tipo indiretto, con conseguente pratica impossibilità per i pazienti, tenuto conto dei costi elevati dei trattamenti e non ben precisate tempistiche di rimborso di accedere alle cure in un Paese diverso da quello di residenza
- il rimborso è limitato al costo massimo di rimborso dello Stato di residenza, con conseguenti disuguaglianze nell'accesso in caso di mobilità e limitazioni derivanti dalle diverse politiche di rimborso che dovessero essere attivate con riferimento ad uno specifico trattamento nei diversi Stati Membri
- il rimborso è soggetto ad autorizzazione preventiva per l'ipotesi di necessità di ricovero, autorizzazione che può essere negata anche per motivi di sostenibilità economica dello Stato di provenienza
- il rimborso dei costi di viaggio e soggiorno è limitato ad ipotesi eccezionali.

Il sistema introdotto dalla Direttiva in materia di cure transfrontaliere non sembra pertanto rappresentare una reale opportunità in tema di FO e di libertà di accesso alle cure da parte dei pazienti in ambito Comunitario, con conseguente necessità di attivare strumenti a livello di singolo Stato membro che garantiscano l'effettivo accesso ai trattamenti disponibili nello Stato di appartenenza.

Chiaramente, a seconda dei sistemi di assicurazione integrativa/privata che dovessero essere singolarmente attivati dai singoli pazienti, il sistema introdotto dalla Direttiva potrebbe rappresentare un'opportunità per i Singoli Stati Membri ed uno stimolo a divenire poli di eccellenza per determinate patologie.

#### 5.4. Riflessioni finali

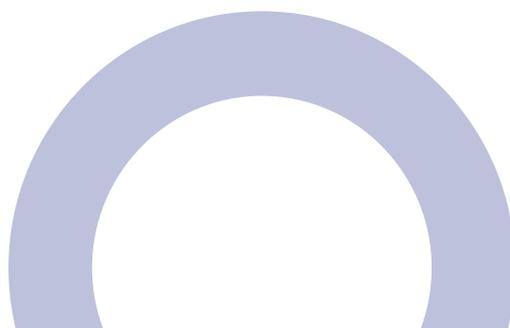
Le analisi condotte portano a segnalare alcuni spunti che necessitano di essere posti all'attenzione dei *decision maker* e della comunità scientifica per ulteriori approfondimenti:

- 1) il dibattito, pur sviluppato, rimane non conclusivo, in ragione della complessità delle questioni affrontate: in letteratura emergono indicazioni non sempre specifiche e non sempre scevre di problematiche, come nel caso dell'indicazione di potenziare gli studi *post-marketing* anche nel campo della sicurezza, tema che non è esente da problematiche etiche
- 2) la complessità del dibattito è amplificata dall'esistenza di almeno due livelli distinti di *assessment*: quello internazionale finalizzato all'autorizzazione all'accesso al mercato e quello nazionale che ha, invece, come focus il tema della rimborsabilità; logiche e criteri non sempre coincidono e possono potenzialmente creare conflitti negli obiettivi perseguiti
- 3) peraltro, il concetto di HTA è utilizzato indifferentemente per riferirsi al processo decisionale, sia a livello internazionale che nazionale, e anche come mero sinonimo di valutazione costo-efficacia: questa ambiguità rischia di creare confusione nelle analisi

---

<sup>7</sup> cfr., fra tutte, Corte Costituzionale sent. n. 184/1993

- 4) in ogni caso il dibattito si sviluppa su livelli paralleli e non perfettamente comunicanti: in particolare uno è quello “normativo”, relativo ai principi a cui ispirarsi per le valutazioni, e uno “positivo” legato alle modalità applicative del processo di HTA; tenere distinguibili le tematiche, per quanti interrelate, appare necessario in termini di trasparenza degli obiettivi perseguiti
- 5) in continuità con il punto precedente, va altresì notato che la questione dell’elicitazione delle preferenze sociali sugli investimenti nelle tecnologie sanitarie, e insieme l’utilizzo di *threshold* diversificati per valutare l’accettabilità sociale della costo-efficacia in casi specifici quale quello dei FO, non possono che essere definite congiuntamente
- 6) a proposito della definizione dell’etica degli approcci valutativi, nel dibattito viene frequentemente richiamata la necessità di potenziare il ruolo dei pazienti nel processo decisionale e anche nella definizione della significatività dei benefici: all’enunciazione non segue, però, una chiara indicazione delle modalità e del peso dei pazienti nelle decisioni
- 7) le soluzioni proposte sembrano fornire risposte parziali, come nel caso citato del potenziamento degli studi *post-marketing* e sull’elicitazione delle preferenze sociali; di contro non sembrano perseguite con altrettanta convinzione azioni tese ad approfondire la possibilità di stabilire criteri minimi di accettabilità delle evidenze (particolarmente rilevanti nel campo della Sicurezza), oppure livelli minimi di remuneratività (particolarmente rilevanti nel campo delle valutazioni economiche)
- 8) in relazione al punto precedente, si aggiunge che sembra prevalere la logica del “caso per caso”, che può invero essere giustificata da caratteristiche delle malattie rare, prima di tutte l’eterogeneità, ma che confliggono con l’esigenza di trasparenza e *accountability*
- 9) appare rilevante ricordare ancora l’importanza dell’utilizzo dei *Managed Entry Agreements* (e in particolare dei *risk sharing*) nella gestione del rischio residuo: se non appare soluzione convincente nel caso del dominio della Sicurezza, appaiono invece soluzioni ragionevoli e efficienti nel caso del dominio dell’Efficacia
- 10) gran parte della letteratura riporta un “allarme” per la crescita relativa dei costi, che peraltro è ampiamente spiegabile con lo sviluppo delle opportunità terapeutiche che hanno avuto accesso al mercato; nonché dalla preoccupazione relativa ai comportamenti eventualmente opportunistici dei produttori; entrambe le questioni sembrano indicare la necessità di un maggiore approfondimento dell’organizzazione complessiva degli incentivi del settore
- 11) sempre sul punto precedente, sembra delinarsi anche la necessità di un migliore allineamento fra sistema degli incentivi ex ante e sistema delle valutazioni nazionali: allo stato attuale si paventa il rischio di generare condizioni di conflitto fra obiettivi (in primis fra incentivo agli investimenti nel settore e controllo della spesa)
- 12) malgrado le difficoltà oggettive, il dibattito sull’HTA per le tecnologie destinate alle malattie rare ha comunque una importanza paradigmatica, in quanto il settore anticipa problematiche che sono progressivamente crescenti e diffuse, per effetto dell’avvento della medicina di precisione e delle *advanced therapies*.
- 13) *dall’analisi della survey (Riportata in Appendice), sebbene il campione non sia un campione rappresentativo, si riscontrano le stesse istanze rinvenute in letteratura.*



# Riferimenti Bibliografici

1. Abrahamyan L., Feldman BM., Tomlison G., Faughnan ME., Johnson SR., Diamand IR. (2016), *Alternative Designs for Clinical Trials in Rare Diseases*; American Journals of Medical Genetics Part C 172C:313-331
2. Clarke JT. (2006), *Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy*; Can Med Assoc J.; 174:189–90
3. Denis A, Mergaert L, Fostier C, Cleemput I, Simoens S. (2010), *Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013*; J Med Econ.;13:295–301
4. Desser, A.S., Gyrd-Hansen, D., Olsen, J.A., Grepperud, S., Kristiansen, I.S. (2010), *Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67*; Br. Med. J. 341, c4715
5. Downing N.S; Aminawung; Shah N; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Ross J.S (2014), *Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012*; JAMA 311(4):368-377
6. Drummond M., Towse A. (2014), *Orphan Drugs policies: a suitable case for treatment*; Europ J Health Econ 15: 335-340
7. Dunoyer M. (2011), *Accelerating access to treatments for rare diseases*; Nature. 2011; 10:475–6
8. EMA (2017), *Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products*
9. EURORDIS (2018); *Transparency and Health Technology Assessment cooperation as proposed by the Regulation are the only real antidote to secrecy and political games*
10. Fregonese L., Greene L et al. (2018), *Demonstrating significant benefit of orphan medicines: analysis of 15 years of experience in Europe*; Drug Discovery Today Volume 23, Number 1
11. Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. (2012), *Paying for the Orphan Drug System: break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments?*; Orphanet J Rare Dis.;7:74
12. Iscrov G., Stefanov R. (2014), *Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations*; Orphan Drugs: Research and Reviews 4: 1–9
13. Janoudi G., Amegatse W., McIntosh B., Sehgal C. and Richter T. (2016), *Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review*; Orphanet Journal of Rare Diseases 11:164
14. Kawalec P., Sagan A. and Pilc A. (2016), *The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe*; Orphanet Journal of Rare Diseases 11:122
15. Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. (2011), *Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs non-orphan drugs for cancer*; JAMA. 305:2320–6
16. Medic C. et al., *Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe*; Journal Of Market Access & Health Policy, 2017 VOL. 5, 1299665
17. Michel M, Toumi M. (2012), *Access to orphan drugs in Europe: current and future issues*; Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 12:23–9
18. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, Morel T, Simoens S, Kaló Z, Gatermann R, Redekop W. (2018); *Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group*; Value Health May;21(5):493-500. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.004. Epub 2018 Apr 11

19. Owen A, Spinks J, Meehan A, Robb T, Hardy M, Kwasha D, et al. (2008), *A new model to evaluate the long-term cost effectiveness of orphan and highly specialised drugs following listing on the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: the Bosentan Patient Registry*; *J Med Econ.* 11:235–43
20. Paulden, M., Stafinski T., Menon D., McCabe C. (2015), *Value-Based reimbursement decisions for Orphan drugs: a scoping review and decision framework*; *Pharmacoeconomics* 33:255–269
21. Pinxten W, Denier Y, Dooms M, Cassiman J, Dierickx K. (2012), *A fair share for the orphans: ethical guidelines for a fair distribution of resources within the bounds of the 10-year-old European Orphan Drug Regulation*; *J Med Ethics* 38:148–53
22. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, M.Khan Z et al. (2015), *Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group*; *Value in Health* 18: 906 – 914
23. Sullivan SD. (2008), *The promise of specialty pharmaceuticals: are they worth the price?*; *J Manag Care Pharm.* 14:S3–6
24. Winqvist E, Bell CM, Clarke JT, Evans G, Martin J, Sabharwal M, Gadhok A, Stevenson H, Coyle D. (2012), *An evaluation framework for funding drugs for rare diseases*; *Value Health.* 15 (6): 982-986
25. Winqvist E, Bell CM, Clarke JTR, Evans G, Martin J, Sabharwal M, et al. (2012) *An evaluation framework for funding drugs for rare diseases*; *Value Health.* 15:982–6



## CAPITOLO 6

# L'assistenza sanitaria transfrontaliera

Venturi R <sup>1</sup>.

### Premessa

Il presente capitolo è dedicato alla normativa relativa all'assistenza sanitaria transfrontaliera prevista e disciplinata dalla Direttiva 2011/24/EU. Tale fenomeno, appare particolarmente significativo nel contesto delle malattie rare soprattutto in ragione del fatto che spesso i malati rari non riescono ad ottenere una diagnosi nel proprio Paese o è necessario che accedano alle cure prestate dai centri di eccellenza situati in un'altra nazione.

Obiettivo comune di tutti i sistemi sanitari dell'Unione Europea (UE) è erogare un'assistenza sanitaria che sia di qualità ed economicamente efficiente. Tale obiettivo è, senza dubbio, complesso da realizzare nel caso di patologie e, di conseguenza, di pazienti che richiedono una concentrazione di risorse o di competenze, qual è il caso delle malattie rare.

### La direttiva 2011/24/EU

Al fine di garantire un livello elevato di protezione della salute umana, in virtù di quanto stabilito dall'articolo 114, paragrafo 3 del Trattato di Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE), il Parlamento Europeo (PE) e il Consiglio hanno emesso una Direttiva concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera.

Nonostante la previsione di tale possibilità per i pazienti, gli Stati Membri sono tenuti sul proprio territorio a "prestare ai cittadini un'assistenza sanitaria sicura, di qualità elevata, efficiente e quantitativamente adeguata", al fine di non incoraggiare i cittadini a ricevere cure al di fuori dal loro Stato Membro di affiliazione.

La Corte di Giustizia Europea, prima dell'entrata in vigore della Direttiva, si era già pronunciata su alcuni aspetti dell'assistenza sanitaria transfrontaliera, in particolare sul rimborso delle cure sanitarie prestate da uno Stato Membro diverso rispetto allo Stato di residenza. In funzione di ciò, il Parlamento Europeo e il Consiglio, hanno inteso dare efficace applicazione ai principi elaborati dalla Corte individuati attraverso le singole pronunce.

La finalità della Direttiva, è quella di assicurare e istituire norme volte ad agevolare l'accesso a un'assistenza sanitaria transfrontaliera sicura e di qualità.

La Direttiva si applica, secondo quanto riportato dall'articolo 1, paragrafo 2, alla prestazione di assistenza sanitaria ai pazienti, indipendentemente dalle modalità di organizzazione, prestazione e finanziamento. Non rientrano nell'ambito di applicazione della stessa l'assistenza di lunga durata, il cui scopo è quello di sostenere le persone che necessitano di assistenza nello svolgimento dei compiti di vita quotidiani, l'accesso agli organi ai fine del trapianto e i programmi pubblici di vaccinazione contro malattie contagiose, rivolti alla salute della popolazione residente nel territorio di un determinato Stato e subordinati ad una pianificazione e misure di attuazione specifiche.

---

<sup>1</sup> Considerando n. 4, Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio



Lo Stato Membro di cura, tenuto conto dei principi di universalità e di accesso alle cure, è tenuto a prestare l'assistenza sanitaria in conformità alla legislazione vigente nel proprio Stato, agli standard e agli orientamenti di qualità e sicurezza definiti dallo stesso e dalla normativa dell'UE. Inoltre, gli Stati Membri sono tenuti a garantire il rispetto del principio di non discriminazione in base alla nazionalità.

Lo Stato Membro di affiliazione si impegna a rimborsare i costi dell'assistenza sanitaria transfrontaliera conformemente a quanto disciplinato dalla Direttiva. Ulteriore obbligo è quello di fornire ai cittadini tutte le informazioni sui loro diritti per poter ricevere assistenza presso un altro Stato Membro. A tal proposito, a norma di quanto previsto dall'articolo 6 della Direttiva, ciascuno Stato Membro è tenuto ad istituire e designare uno o più punti di contatto nazionali dedicati all'assistenza sanitaria transfrontaliera al fine di facilitare lo scambio di informazioni. In particolare, tali centri, oltre a fornire ai cittadini le informazioni relative ai propri diritti, ai meccanismi di tutela e di difesa, svolgono una funzione di contatto e confronto con gli altri centri di contatto presenti negli altri Stati Membri.

Affinché i cittadini possano usufruire del diritto di accesso all'assistenza sanitaria transfrontaliera, la Direttiva ha previsto le differenti modalità di rimborso. A tal proposito, i costi sostenuti da una persona assicurata che si è avvalsa dell'assistenza sanitaria presso un altro Stato Membro dell'UE sono rimborsati dallo Stato Membro di affiliazione; la condizione posta dall'art. 7 ai fini del rimborso, è che l'assistenza sanitaria in questione figuri tra le prestazioni cui la persona assicurata ha diritto nello Stato Membro di affiliazione e spetta allo stesso Stato Membro di affiliazione determinare a livello locale, regionale e nazionale, l'assistenza sanitaria per cui una persona assicurata ha diritto alla copertura dei costi, nonché il livello di copertura di tali costi.

Il rimborso dei costi dell'assistenza sanitaria transfrontaliera può essere di due tipi:

- Diretto, in funzione del quale l'assistenza sanitaria, erogata da strutture sanitarie pubbliche o private convenzionate, viene pagata direttamente dal Sistema Sanitario dell'assistito, salvo eventuali ticket che rimangono normalmente a carico dello stesso. L'assistenza diretta è limitata a strutture sanitarie pubbliche o convenzionate. Tale modalità di rimborso è prevista dai Regolamenti (CE) n. 883/2004 e (CE) n. 987/2009 relativi al coordinamento dei sistemi di sicurezza sociale, secondo i quali un soggetto può ricevere cure in altro Stato membro o paesi SEE (Spazio Economico Europeo) o Svizzera oppure Trattato di Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE), cittadini di paesi terzi residenti in uno Stato membro e relativi familiari, alle stesse condizioni che si applicherebbero agli assistiti del paese di cura.
- Indiretto, secondo il quale il paziente anticipa i costi dell'assistenza sanitaria, autorizzata nei casi previsti, e successivamente richiede il rimborso al Sistema sanitario di appartenenza. Le cure per cui è prevista la rimborsabilità sono quelle erogate dal Sistema sanitario di appartenenza.

Per quanto riguarda la misura in cui le spese dell'assistenza sanitaria vengono rimborsate, il rimborso avviene "in misura corrispondente ai costi che il sistema avrebbe coperto se tale assistenza fosse stata prestata nello Stato Membro di affiliazione, senza che tale copertura superi il costo effettivo dell'assistenza sanitaria ricevuta"<sup>2</sup>; qualora il costo dell'assistenza sia superiore rispetto a quanto previsto per la medesima prestazione sul proprio territorio di residenza, lo stesso Stato Membro di affiliazione può decidere di rimborsare l'intero costo. È possibile, inoltre, che lo Stato di affiliazione decida di rimborsare ulteriori spese, quali ad esempio le spese di viaggio o di alloggio.

La stessa direttiva, al fine di verificare i costi relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera da rimborsare, prevede che gli Stati Membri debbano dotarsi di una procedura basata su "criteri obiettivi, non discriminatori e preventivamente riconosciuti"<sup>3</sup>; a tal proposito, la Direttiva stabilisce che il rimborso delle spese debba essere effettuato alle stesse condizioni e secondo i criteri di ammissibilità e le medesime formalità di natura amministrativa e normativa, statuiti a livello locale, regionale e nazionale, imposti e previsti per l'erogazione della prestazione dell'assistenza sanitaria nel proprio territorio.

Gli Stati possono, inoltre, introdurre un'autorizzazione preventiva alle cure transfrontaliere, in base a quanto previsto dall'articolo 8, quando la prestazione:

- è soggetta a esigenze di pianificazione riguardanti l'obiettivo di assicurare, nel territorio dello Stato Membro interessato, un accesso sufficiente e permanente ad una gamma equilibrata di cure di elevata qualità o alla volontà di garantire il controllo dei costi e di evitare ogni spreco di risorse finanziarie, tecniche e umane. Sono ricomprese all'interno di questa categoria il ricovero del paziente per almeno una notte o l'utilizzo di un'infrastruttura sanitaria o apparecchiature mediche altamente specializzate e costose;
- richiede cure che comportano un rischio particolare per il paziente o la popolazione;
- è effettuata da un prestatore di assistenza sanitaria che, nel caso specifico, potrebbe suscitare gravi e specifiche preoccupazioni rispetto alla qualità o alla sicurezza dell'assistenza.

Lo Stato Membro di affiliazione non può rifiutarsi di concedere l'autorizzazione preventiva, quando il paziente abbia il diritto all'assistenza sanitaria, oppure quando l'assistenza in questione non possa essere prestata nel suo territorio entro un termine giustificabile, sulla base di una valutazione medica oggettiva dello stato di salute del paziente, dell'anamnesi e della probabile evoluzione della patologia.

In Italia, si è data attuazione alla direttiva in oggetto con il Decreto Legislativo n. 38 del 4 marzo 2014. L'articolo 7 del D. Lgs., dedicato al punto di contatto nazionale, prevede che lo stesso sia istituito presso il Ministero della Salute. È data la facoltà alle Regioni e alle Province Autonome di istituire dei propri punti di contatto regionali, al fine di agevolare la trasmissione delle informazioni. Il punto di contatto nazionale ha il compito di facilitare lo scambio di informazioni anche grazie alla cooperazione con gli altri punti di contatto nazionali degli altri Stati Membri dell'UE e con la Commissione Europea.

## Le reti di riferimento europee (European Reference Network - ERN)

L'istituzione di reti di riferimento europee in grado di riunire prestatori di assistenza sanitaria altamente specializzata in diversi Stati Membri, costituisce, senza dubbio, un valore aggiunto per l'UE, in quanto contribuisce all'erogazione di un'assistenza sanitaria accessibile, di qualità ed economicamente efficiente, per tutti quei pazienti le cui condizioni di salute richiedono una particolare concentrazione di risorse o di competenze.

Le reti di riferimento europee (ERN) sono definite dalla Commissione Europea quali reti virtuali che coinvolgono fornitori di assistenza sanitaria in tutta Europa. L'obiettivo di queste reti è affrontare le malattie rare e complesse, nonché le patologie che richiedono trattamenti altamente specializzati e la concentrazione di conoscenze e risorse. Tali reti, inoltre, possono rappresentare dei punti nodali per la formazione e la ricerca in campo medico, oltre che per la diffusione e valutazione delle informazioni.

---

<sup>2</sup> Articolo 7, paragrafo 4, Direttiva 2001/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio

<sup>3</sup> Articolo 7, paragrafo 6, Direttiva 2001/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio

<sup>4</sup> Lavorare per i pazienti affetti da malattie rare, a bassa prevalenza e complesse Share.Care.Cure. - Commissione Europea, 2017.



A tal proposito, infatti, tra gli obiettivi delle reti, individuati dalla Decisione Delegata della Commissione Europea del 10 marzo 2014, si evidenzia come le stesse debbano contribuire a massimizzare la velocità e l'ambito di diffusione delle innovazioni della scienza medica e delle tecnologie sanitarie, comportando dei vantaggi sia per i pazienti che per i sistemi di assistenza sanitaria, promuovendo il livello più elevato possibile di qualità delle cure.

Per questo motivo, le reti possono essere considerate come piattaforme per lo sviluppo di linee guida, per la formazione e la condivisione di informazioni. Possono facilitare studi clinici di ampia portata per migliorare la comprensione delle malattie e sviluppare nuovi farmaci, raccogliendo grandi quantità di dati dei pazienti.

Gli articoli 12 e 13 della Direttiva 2011/24/UE si riferiscono alle reti di riferimento europee, basate sulla partecipazione volontaria dei loro membri, il cui sviluppo viene fortemente promosso dalla Commissione, in particolare nel settore delle malattie rare.

I principali obiettivi degli ERN sono: la realizzazione delle potenzialità della cooperazione europea in materia di assistenza sanitaria altamente specializzata, contribuire alla condivisione delle conoscenze in materia di prevenzione delle malattie, migliorare la diagnosi e l'erogazione di un'assistenza sanitaria di qualità, accessibile ed economicamente efficiente per tutti i pazienti affetti da patologie rare.

La Direttiva definisce i criteri che le reti devono rispettare e i criteri di ammissione richiesti ai prestatori di assistenza sanitaria che desiderano aderire alla rete di riferimento europea, lasciando agli Stati Membri la responsabilità della gestione dei servizi sanitari e dell'assistenza medica, così come l'assegnazione delle risorse loro destinate, ed esclude l'Unione da qualsiasi forma di armonizzazione di natura legislativa o regolamentare.

L'esigenza di indicare dei criteri uniformi nasce dalla possibilità che le misure introdotte da alcuni Stati Membri, nella selezione dei rispettivi centri di eccellenza, siano differenti in termini di portata ed efficacia. Per questo motivo, appare fondamentale definire delle linee guida comuni al fine di evitare difformità nella determinazione dei criteri e delle procedure di designazione dei prestatori di assistenza sanitaria e delle reti di riferimento europee.

Dalla Direttiva si evince la particolare attenzione rivolta dalla Commissione al settore delle malattie rare. In particolare, sostiene gli Stati Membri nella cooperazione allo sviluppo delle capacità di diagnosi e cura delle malattie rare e ne stabilisce i due obiettivi principali: informare i professionisti sanitari degli strumenti che l'Unione mette a loro disposizione, come la banca dati Orphanet e le sopracitate reti di riferimento europee, e rendere i pazienti e gli organismi responsabili del finanziamento dell'assistenza transfrontaliera consapevoli delle possibilità che la legislazione europea offre loro, in relazione al trasferimento dei pazienti affetti da malattie rare in altri Stati membri.

In Italia, con il D. lgs. con il quale si è data attuazione alla direttiva 2011/24/UE ed in particolare con l'articolo 13, si è prevista l'istituzione, da parte del Ministero della Salute, di un organismo di coordinamento e monitoraggio per rendere pienamente confrontabili i risultati raggiunti. Tra le funzioni attribuite a tale organo ricordiamo quella di individuare regole, modelli e indicatori di riferimento per la valorizzazione delle eccellenze presenti nelle strutture ospedaliere, al fine di monitorarne gli standard di eccellenza delle performance, supportare la Commissione europea nella procedura di valutazione e selezione dei centri di riferimento e delle reti.

In data 1 marzo 2017, a Vilnius, è avvenuto il lancio ufficiale delle 24 Reti Europee di Riferimento sotto l'auspicio del Commissario per la Salute e Sicurezza alimentare Vytenis Andriukaitis. Le 24 ERNs ad oggi coinvolgono 942 Health Care Provider, i quali possono afferire a più di una ERN, provenienti da 313 ospedali, dislocati in 25 Stati Membri (più la Norvegia).

*Monitorare - Quarto Rapporto sulla condizione della persona con Malattia Rara in Italia, UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare, 2018.*

## Approfondimento

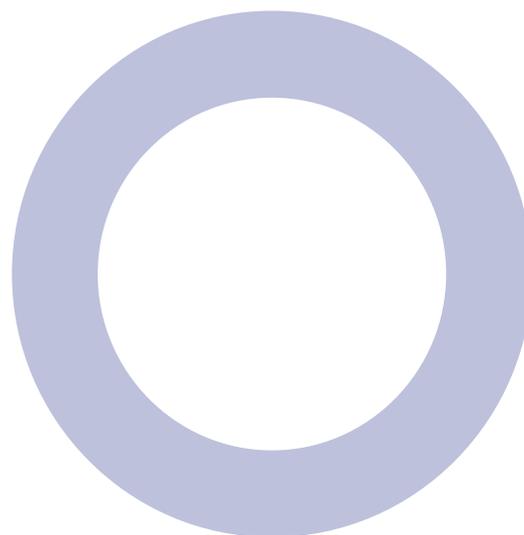
### Criteri e condizioni che devono soddisfare le reti di riferimento europee

Per essere riconosciuta dalla Commissione, una ERN deve soddisfare i seguenti requisiti<sup>5</sup> :

- contare almeno 10 prestatori di assistenza sanitaria (membri di una rete), provenienti da almeno 8 diversi Paesi dell'UE
- ciascun prestatore di assistenza sanitaria (membro di una rete) deve essere approvato dal rispettivo Paese dell'UE
- tutti i membri di una rete devono disporre di competenze comuni in un settore specifico, cure, malattie o condizioni di salute
- presentare una proposta di creazione di una rete (dopo la pubblicazione dell'invito)
- soddisfare i criteri previsti per le reti e i suoi membri, come stabilito dalla decisione delegata della Commissione sulle reti
- ottenere l'approvazione per l'adesione, che è concessa dal Comitato di Stati membri sulla base della valutazione tecnica indipendente della proposta.

La decisione delegata della Commissione del 10 marzo 2014, nella specie l'allegato I alla stessa, contiene i criteri e le condizioni necessarie per consentire alle reti di perseguire gli obiettivi di cui all'articolo 12, paragrafo 2, della direttiva 2011/24/UE.

Per perseguire gli obiettivi di cui all'articolo precedentemente citato, le reti devono essere in grado di erogare un'assistenza sanitaria altamente specializzata per le malattie rare o a bassa prevalenza, devono disporre di una struttura di gestione nella quale possano essere individuati dei membri come rappresentanti del proprio organico, un consiglio della rete responsabile della gestione della stessa e il coordinatore della rete. Una struttura per entrare nella rete deve, inoltre, promuovere cure di qualità e sicure per i pazienti affetti da determinate malattie e condizioni di salute, al fine di favorire l'adeguatezza della diagnosi, delle terapie, del controllo e della gestione dei pazienti. Le reti devono essere in grado di raccogliere, scambiare e diffondere conoscenze ed evidenze in particolare sulle diverse alternative, sulle opzioni terapeutiche e sulle prassi ottimali nell'erogazione dei servizi e delle terapie disponibili; tale assistenza è necessario che sia erogata il più vicino possibile ai pazienti ed è per questo motivo che le reti devono promuovere e sostenere le conoscenze dei prestatori di assistenza sanitaria. Affinché una rete possa essere considerata tale, è necessario che sia in grado di individuare ed affrontare le lacune nel settore della ricerca, al fine di promuovere la ricerca stessa e la sorveglianza epidemiologica attraverso l'istituzione di registri condivisi. Allo stesso modo, le reti devono affrontare le lacune nel settore della formazione, incoraggiarne e agevolarne lo sviluppo.



<sup>5</sup> Commissione Europea - European Reference Networks [https://ec.europa.eu/health/ern/work\\_it](https://ec.europa.eu/health/ern/work_it)

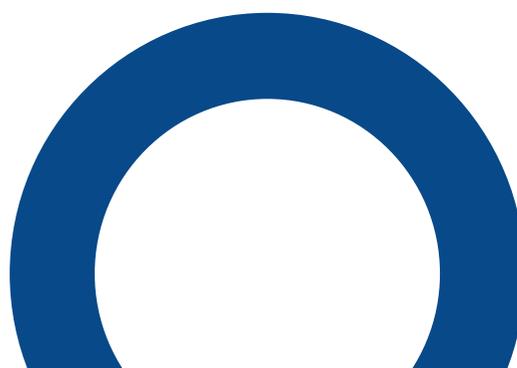
Nella tabella<sup>6</sup> che segue sono riportate le diverse strutture italiane e le relative reti di riferimento di cui fanno parte.

A.S.L. Torino 2 - Hub Ospedale San Giovanni Bosco	ERKNet
AO Città della salute e della scienza - Torino	Endo-ERN ERN EURACAN ERN EURO-NMD ERN PaedCan
AO di Padova	ERN GUARD-HEART ERN BOND Endo-ERN ERKNet ERN CRANIO ERN EYE ERN LUNG ERN EuroBloodNet ERN eUROGEN ERN EURO-NMD ERN ITHACA MetabERN ERN PaedCan ERN RARE-LIVER ERN ReCONNET ERN Skin ERN TRANSPLANT-CHILD ERNICA
AO San Camillo Forlanini - Roma	ERN ReCONNET
AO Santobono-Pausilipon - Napoli	ERKNet
AORN Colli	ERN GUARD-HEART
AOU - Bologna	Endo-ERN
AOU - Ferrara	ERN EURO-NMD
AOU - Modena	ERN LUNG ERN EuroBloodNet
AOU - Perugia	ERN PaedCan
AOU Seconda Università Di Napoli	ERKNet ERN EYE ERN EuroBloodNet ERN EURO-NMD
AOU Careggi, Firenze	ERN BOND Endo-ERN ERN EYE ERN EURACAN ERN EuroBloodNet ERN ReCONNET VASCERN
AOU Consorziale Policlinico - Bari	ERN EuroBloodNet VASCERN
AOU Federico II - Napoli	Endo-ERN ERN LUNG ERN EURACAN ERN EuroBloodNet ERN ITHACA MetabERN

<sup>6</sup> Commissione Europea - European Reference Networks [https://ec.europa.eu/health/ern\\_it](https://ec.europa.eu/health/ern_it)

AOU Meyer, Firenze	Endo-ERN ERKNet ERN LUNG ERN EpiCARE ERN ITHACA MetabERN ERN PaedCan
AOU Pisa	MetabERN
AOU Policlinico Umberto I - Roma	ERN EuroBloodNet
AOU Policlinico V. Emanuele Catania	ERN LUNG
AOU Policlinico "G.Martino" of Messina	ERN EURO-NMD
AOU S. Luigi - Torino	ERN LUNG
AOU S.Luigi Gonzaga	ERN EuroBloodNet
AOU Siena	ERKNet ERN LUNG ERN EURACAN ERN EuroBloodNet ERN EURO-NMD ERN ITHACA MetabERN ERN PaedCan ERN-RND
AOUI Verona	ERN BOND ERN LUNG ERN EuroBloodNet MetabERN
ASL Toscana Centre	ERN Skin
ASST - Fatebenefratelli - Sacco - Roma	VASCERN
AULLS 12 - Mestre Ospedale	ERN EYE
Azienda USL di Bologna - IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche	ERN EURACAN ERN EpiCARE
Istituto Candiolo - IRCCS	ERN EURACAN
Ospedali Civili - Brescia	ERN EURO-NMD ERN ReCONNET
E.O. Ospedali Galliera, Genova	ERN EuroBloodNet
Fondazione CNR Regione Toscana G. Monasterio	ERN EuroBloodNet
Fondazione IRCCS CA'Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano	ERN BOND ERKNet ERN EuroBloodNet ERN eUROGEN ERN EURO-NMD ERN ITHACA ERN ReCONNET ERN Skin
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - Milano	ERN CRANIO ERN EURACAN ERN EpiCARE ERN-RND

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	ERN LUNG ERN EuroBloodNet ERN GUARD-HEART ERN PaedCan ERN ReCONNET ERN RITA VASCERN
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma	ERKNet ERN CRANIO ERN EuroBloodNet ERN eUROGEN ERN EURO-NMD ERN ITHACA
Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo	ERKNet ERN EuroBloodNet ERN TRANSPLANT-CHILD
Ospedale San Paolo - Milano	ERN CRANIO MetabERN ERN RARE-LIVER
IRCCS AOU San Martino	ERN EURACAN Endo-ERN ERN ReCONNET
IRCCS Istituto Auxologico Italiano -Milano	Endo-ERN ERN EURO-NMD ERN GUARD-HEART
IRCCS Burlo Garofolo - Trieste	ERN BOND
IRCCS Istituto Clinico Humanitas - Rozzano	ERN EURACAN ERN EuroBloodNet ERN-RND
IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	ERN GUARD-HEART
IRCCS IDI fondazione Luigi Maria Monti - Roma	ERN Skin
IRCCS IFO Regina Elena - San Gallicano	ERN EURACAN
IRCCS Institute Giannina Gaslini - Genova	ERN BOND ERKNet ERN EuroBloodNet ERN EURO-NMD MetabERN ERN PaedCan ERN RITA
IRCCS ISMETT - Palermo	ERN TRANSPLANT-CHILD
IRST - Meldola	ERN EURACAN
Ospedale "Maggiore" - Crema	VASCERN
MBBM Fondazione - Ospedale Pediatrico - S. Gerardo, Monza	ERN PaedCan
Istituto Nazionale dei Tumori Milano	ERN EURACAN
Fondazione Istituto Nazionale Neurologico C. Mondino - Pavia	ERN EpiCARE
Nemo Centro Clinico (Omnicomprensivo Neuromuscolare) - Milano	ERN EURO-NMD
Centro Oncologico - Aviano	Centro Oncologico - Aviano



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	ERKNet ERN EYE ERN LUNG ERN EpiCARE ERN eUROGEN ERN EURO-NMD ERN GUARD-HEART ERN ITHACA MetabERN ERN PaedCan ERN RITA ERN Skin ERN TRANSPLANT-CHILD ERN-RND VASCERN
Ospedali "Riuniti" - Trieste	ERN LUNG
Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello - Palermo	ERN EuroBloodNet
Istituto Ortopedico Rizzoli Bologna	ERN BOND ERN EURACAN
Ospedale S. Gerardo - Monza	ERN CRANIO ERN EuroBloodNet MetabERN ERN RARE-LIVER
Ospedale San Bortolo - Vicenza	ERN CRANIO ERN EuroBloodNet
Ospedale San Raffaele - Milano	Endo-ERN ERN EURACAN ERN RITA
Spedali Civili - Brescia	ERN RITA
Ospedale San Giuseppe - Milano	ERN LUNG
ULSS 15 - Ospedale- Camposampiero	ERN EYE
ULSS9 - Ospedale Ca' Foncello Treviso	ERN EURACAN
USL Romagna Ospedale G.B.Morgagni - L. Pierantoni	ERN LUNG

Nella tabella<sup>6</sup> che segue sono riportate le diverse strutture italiane e le relative reti di riferimento di cui fanno parte.

EUROPEAN REFERENCE NETWORK		
<b>ERN BOND</b>	European Reference Network on Rare Bone Disorders	Rete di Riferimento Europea dedicata alle patologie dell'osso
<b>ERN CRANIO</b>	European Reference Network on Rare craniofacial anomalies and ENT disorders	Rete di riferimento europea sulle anomalie craniofacciali e i disturbi otorinolaringoiatrici
<b>Endo-ERN</b>	European Reference Network on Rare Endocrine Conditions	Rete di riferimento europea sulle condizioni endocrine
<b>ERN EpiCARE</b>	European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies	Rete di riferimento europea sull'epilessia
<b>ERKNet</b>	European Rare Kidney Diseases Reference Network	Rete di riferimento europea sulle malattie renali
<b>ERN-RND</b>	European Reference Network on Rare Neurological Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie neurologiche
<b>ERNICA</b>	European Reference Network on Rare inherited and congenital anomalies	Rete di riferimento europea sulle anomalie congenite ed ereditarie
<b>ERN LUNG</b>	European Reference Network on Rare Respiratory Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie respiratorie
<b>ERN-Skin</b>	European Reference Network on Rare and Undiagnosed Skin Disorders	Rete di riferimento europea sui disturbi dermatologici
<b>ERN EURACAN</b>	European Reference Network on Rare Adult Cancers (solid tumors)	Rete di riferimento europea sui tumori degli adulti (tumori solidi)
<b>ERN EuroBloodNet</b>	European Reference Network on Rare Hematological Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie ematologiche
<b>ERN eUROGEN</b>	European Reference Network on Rare and Complex Urogenital Diseases and Conditions	Rete di riferimento europea sulle malattie e le condizioni urogenitali
<b>ERN EURO-NMD</b>	European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie neuromuscolari
<b>ERN EYE</b>	European Reference Network on Rare Eye Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie oculistiche
<b>ERN GENTURIS</b>	European Reference Network on GENetic TUMour Risk Syndromes	Rete di riferimento europea sulle sindromi da rischio di tumore ereditario
<b>ERN GUARD-HEART</b>	Gateway to Uncommon And Rare Diseases of the HEART	Rete di riferimento europea sulle malattie cardiache
<b>ERN ITHACA</b>	European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability	Rete di riferimento europea sulle malformazioni congenite e le disabilità intellettuali rare
<b>MetabERN</b>	European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders	Rete di riferimento europea sui disturbi ereditari del metabolismo
<b>ERN PaedCan</b>	European Reference Network for Paediatric Cancer (haemato-oncology)	Rete di riferimento europea sui tumori pediatrici (ematologia)
<b>ERN RARE-LIVER</b>	European Reference Network on Rare Hepatological Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie epatiche
<b>ERN ReCONNET</b>	Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network	Rete di riferimento europea sulle malattie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo
<b>ERN RITA</b>	Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network	Rete di riferimento europea sull'immunodeficienza e le malattie autoinfiammatorie ed autoimmuni
<b>ERN TRANSPLANT-CHILD</b>	European Reference Network on Transplantation in Children (incl. HSCT, heart, kidney, liver, intestinal, lung and multiorgan)	Rete di riferimento europea sui trapianti nei bambini
<b>VASCERN</b>	European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases	Rete di riferimento europea sulle malattie vascolari multisistemiche rare

Fonte: [https://ec.europa.eu/health/ern/networks\\_it](https://ec.europa.eu/health/ern/networks_it)

## APPENDICE

# Indagine pilota sulle scelte in tema di criteri di HTA per i Farmaci Orfani

Come evidenziato nel capitolo 5, le sfide poste dall'HTA applicato alle tecnologie destinate alle malattie rare sono numerose e coinvolgono anche giudizi di valore.

La letteratura, seppure copiosa, è quasi esclusivamente estera e, quindi, ci è sembrato interessante indagare su quali possano essere le posizioni degli *stakeholder* del sistema sanitario a livello nazionale.

A tal fine è stata realizzata una *survey*, somministrata in via sperimentale ad un gruppo misto di *stakeholder* del sistema sanitario: Utenti (associazioni dei cittadini, sindacati, stampa), Professioni Sanitarie (medici di medicina generale, medici ospedalieri, del servizio di emergenza urgenza territoriale, farmacisti), *Management* di Aziende Sanitarie (Direttori Generali, Sanitari ed Amministrativi), Istituzioni (Assessorati regionali, Agenzia Nazionale della Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute), Industria Medicale.

La *survey* si è concentrata sulle questioni più controverse: essenzialmente quelle legate al *trade-off* fra criteri di efficienza e diritti di accesso, e quelle relative ai criteri minimi di accettabilità delle evidenze.

Il questionario somministrato è riportato nell'allegato 1.

Il numero di rispondenti all'indagine proposta è pari a 43; i partecipanti hanno risposto alla *survey* in forma anonima.

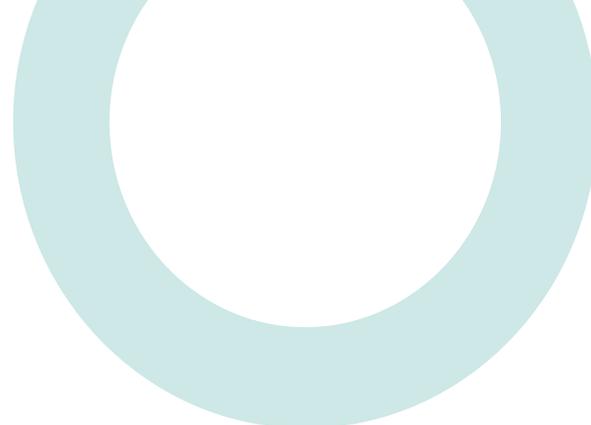
Di seguito si riportano i risultati, senza valutazioni di merito, trattandosi di una *survey* meramente esplorativa, su un campione limitato di *stakeholder*: non di meno ci sembra che emergano chiaramente alcune linee di tendenza e si conferma l'esigenza (e la fattibilità) di un approfondimento specifico sul tema.

Iniziamo da quello che è uno dei temi più dibattuti in letteratura, ovvero quello legato alla necessità di garantire equità d'accesso nel caso di malattie rare, principio che si traduce nel rimborsare le tecnologie anche se il rapporto di costo efficacia è non favorevole. Si è quindi indagato su tale aspetto cercando di comprendere se per il campione di rispondenti la deroga di tale principio appaia una opzione corretta. Il 62,8% dei rispondenti ritiene che l'applicazione del principio di costo-efficacia nel campo dei FO, sia una condizione necessaria per l'accesso alla rimborsabilità.

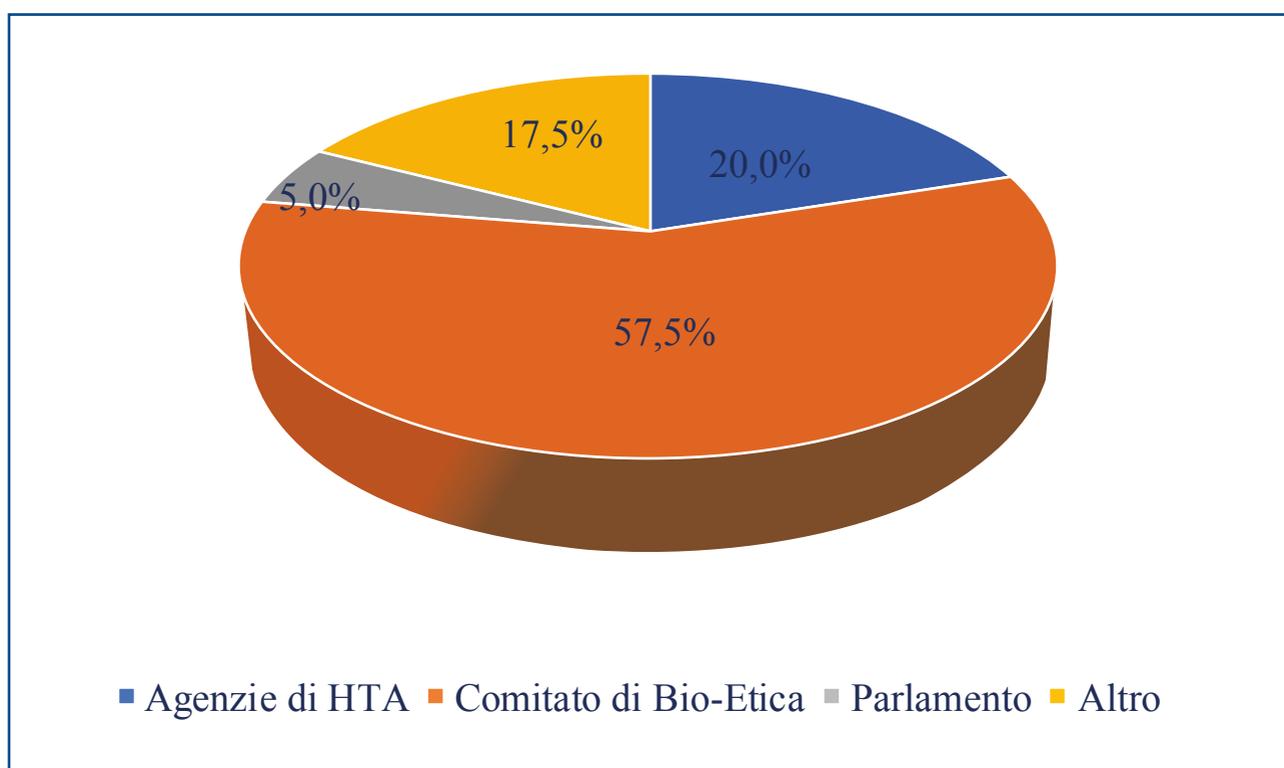
Tale considerazione è certamente connessa ad un altro aspetto molto dibattuto tipicamente culturale/valoriale, ed in particolare alle preferenze sociali in tema di *willingness to pay* e quindi alla disponibilità a concentrare risorse per la cura di numeri piccoli di pazienti.

Nella *survey* è stato chiesto agli *stakeholder* se fosse possibile stabilire una quantità massima di risorse che la Società dovrebbe essere disposta a investire per un singolo paziente: il 74,4% dei rispondenti ritiene che non esista tale possibilità, mentre il restante 25,6% ritiene che questa debba essere fissata. La netta maggioranza (72,7%) dei rispondenti ritiene vada ricompresa, considerando l'arco di vita del paziente, nella fascia € 500.000-1.000.000; il 18,2% tra € 1.000.000 e € 2.000.000 e il restante 9,1% tra € 300.000 e € 500.000.

I rispondenti alla *survey* hanno risposto in maniera quasi unanime (93,0%) che concordano sulla necessità di una valutazione degli specifici aspetti etici implicati dalla materia in oggetto, specificando che i soggetti che dovrebbero effettuare la valutazione sono: il Comitato di Bio-Etica (57,5%), le Agenzia di HTA (20,0%), il Parlamento (5,0%) o "altri soggetti" non meglio specificati (17,5%).



**Figura A:1**  
**Categorie che dovrebbero effettuare la valutazione degli aspetti etici**

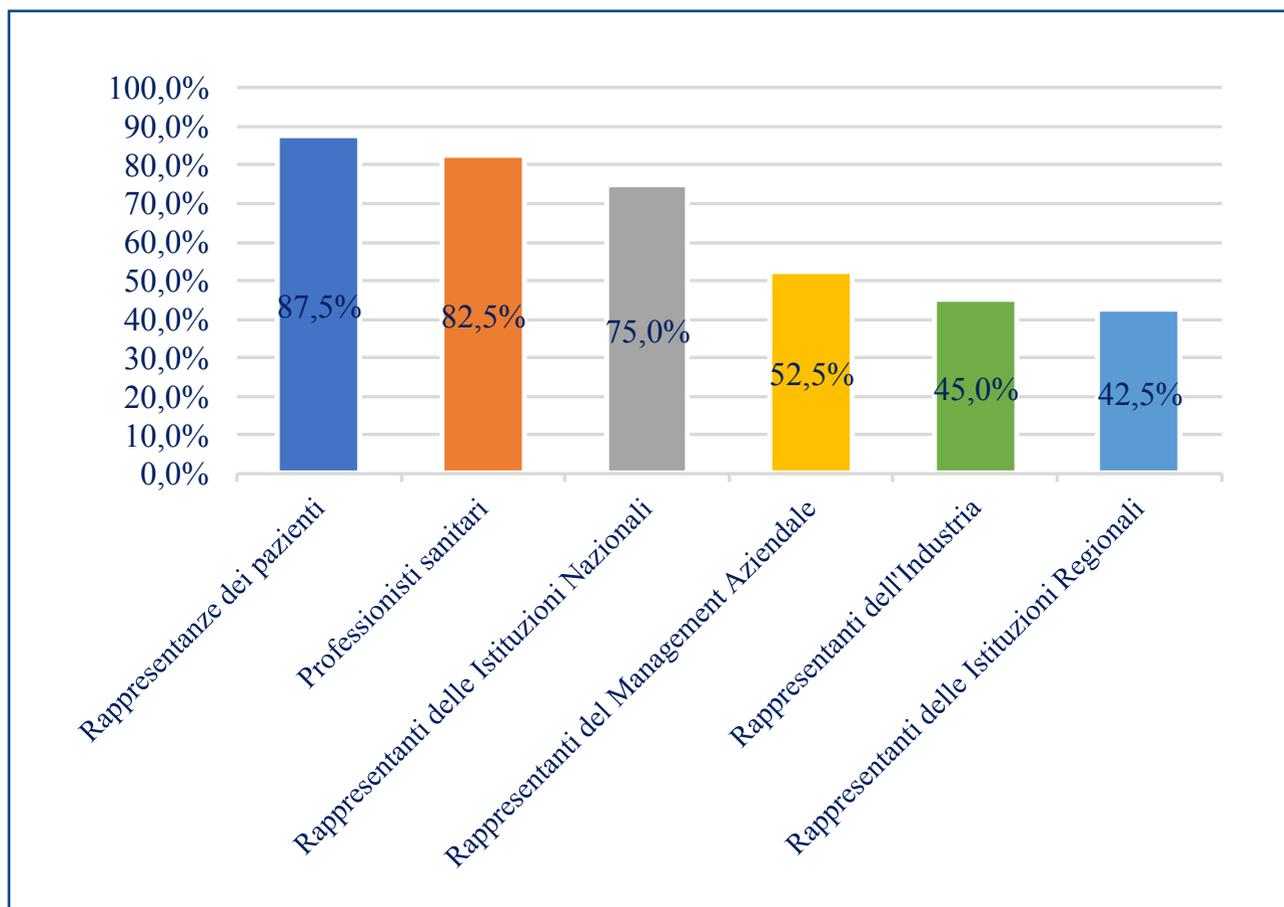


Fonte: survey condotta da OSSFOR, 2018

A coloro che ritengono necessaria la valutazione degli aspetti etici nell'HTA dei FO, è stato anche chiesto di individuare quali *stakeholder* coinvolgere nel processo: quasi la totalità dei rispondenti ha citato le rappresentanze dei pazienti (87,5%) e dei professionisti sanitari (82,5%), seguite dai rappresentanti delle istituzioni nazionali (75,0%), dal *management* aziendale (52,5%), dai rappresentanti dell'Industria (45,0%) e dai rappresentanti delle Istituzioni regionali (42,5%); il 27,5% ha ritenuto che nelle decisioni debbano essere coinvolte tutte le categorie elencate, il 27,5% ha scelto la combinazione di almeno tre categorie, con una preferenza per rappresentanze dei pazienti, professionisti sanitari e rappresentanti delle Istituzioni nazionali oppure la combinazione di rappresentanze dei pazienti, delle Istituzioni regionali e delle istituzioni nazionali; soltanto il 15,0% ha optato per il *mix* tra sole due risposte, in generale rappresentanti dei pazienti e dei professionisti sanitari; infine solo il 10% per una sola categoria.

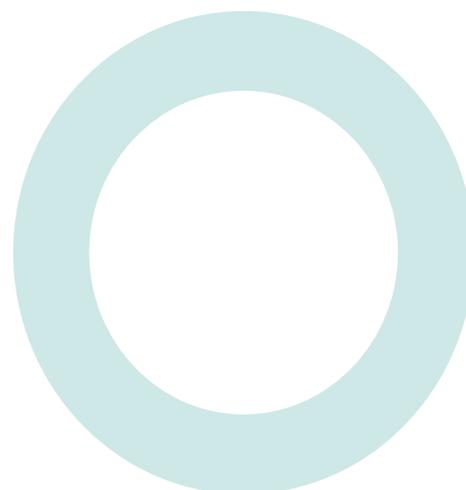
**Figura A:2**

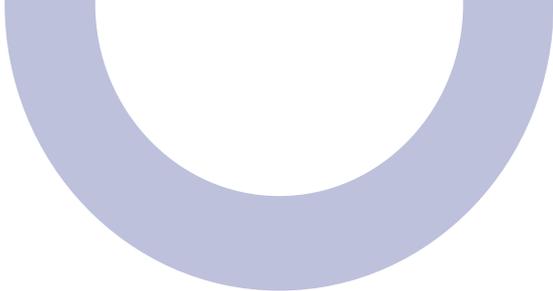
**Categorie coinvolte nelle decisioni della valutazione degli aspetti etici**



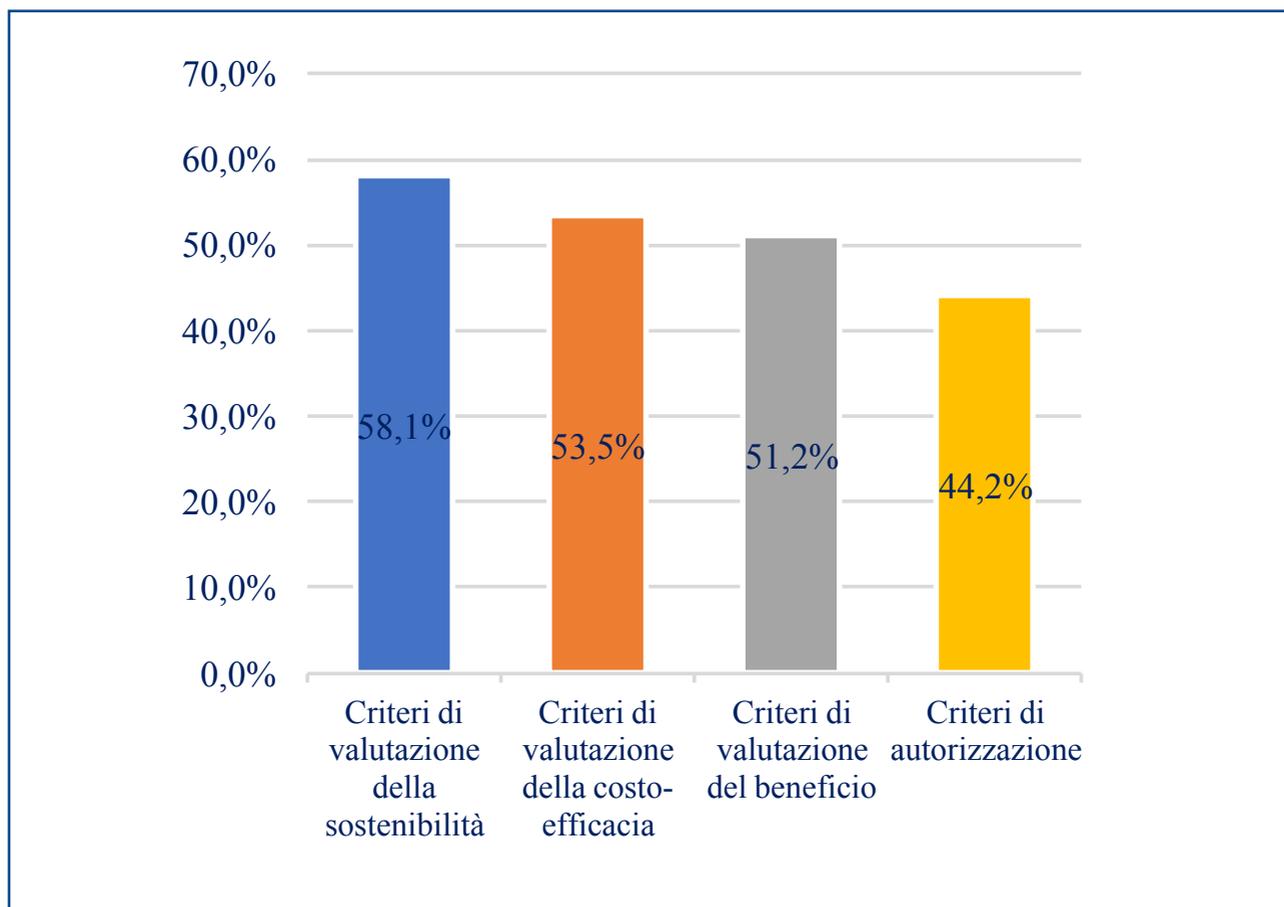
Fonte: survey condotta da OSSFOR, 2018

Con riferimento a quanto previsto nei Regolamenti CE n° 141/2000 e n° 847/2000 per i FO, si è posto il quesito se ci siano dei criteri, nell'ambito dei FO, che necessitano di una ulteriore regolamentazione ad hoc: il 58,1% dei rispondenti ritiene che siano necessari criteri di valutazione della sostenibilità, il 53,5% criteri di valutazione della costo-efficacia, il 51,2% ulteriori criteri di valutazione del beneficio ed il 44,2% ulteriori criteri di autorizzazione.





**Figura A:3**  
**Criteria da sottoporre ad una regolamentazione ad hoc**



Fonte: survey condotta da OSSFOR, 2018

Si è altresì indagato quale sia il livello di evidenza minima sulla sicurezza per far accedere alla rimborsabilità un farmaco: il 34,9% dei rispondenti alla survey ritiene necessaria una evidenza derivante almeno da un *Randomised Clinical Trials* (RTC) di fase II; il 27,9% ritiene si debba arrivare ad un RTC di fase III; il 20,9%, invece, ritiene possa essere sufficiente uno Studio Osservazionale.

E' stato chiesto, inoltre, se i livelli minimi di evidenza sulla sicurezza, indicati precedentemente, potessero essere derogati in alcuni casi; il campione dei rispondenti si è diviso equamente tra chi è d'accordo (44,2%) e chi non lo è (55,8%). Il 94,7% dei rispondenti concordi con la derogabilità ha indicato che lo sarebbero per le patologie che mettono in pericolo la vita o per le quali non esiste alternativa terapeutica.

Lo stesso quesito, riguardante però i livelli minimi di evidenza necessaria in tema di efficienza, ha fornito risposte sostanzialmente analoghe. Così come per i criteri minimi di sicurezza, il 37,2% dei rispondenti ritiene sufficiente l'evidenza generata da un RTC di fase III ed il 25,6% da un RTC di fase II.

Sulla possibile derogabilità, il 53,5% dei rispondenti è favorevole, e tra questi il 91,3% la prevedrebbe per le patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica.



## ALLEGATO 1 - Survey

- 1) Lei ritiene che la costo-efficacia nel campo dei farmaci orfani, sia una condizione necessaria per l'accesso alla rimborsabilità?
  - a. No
  - b. Sì
  
- 2) Lei ritiene che ci sia una quantità massima di risorse che la Società dovrebbe destinare ad un singolo paziente?
  - a. No
  - b. Sì
    - i. Se sì, potrebbe quantificarne l'ordine di grandezza (considerando l'arco di vita del paziente)
      1. <100.000
      2. 100-300.000
      3. 300-500.000
      4. 500-1.000.000
      5. 1.000-2.000.000
  
- 3) Ritiene che nell'ambito dell'HTA dei farmaci orfani sia necessaria una valutazione degli aspetti etici?
  - a. No
  - b. Sì
    - i. Se sì
      1. Chi la deve effettuare?
        - a. Agenzie di HTA
        - b. Comitato di Bio-Etica
        - c. Parlamento
        - d. Altro \_\_\_\_\_
      2. Chi deve essere coinvolto nella decisione (anche più di una risposta)?
        - a. Rappresentanze dei pazienti
        - b. Professioni sanitari
        - c. Rappresentanti del management aziendale
        - d. Rappresentanti dell'Industria
        - e. Rappresentanti delle istituzioni regionali
        - f. Rappresentanti delle istituzioni nazionali
  
- 4) Per quali dei seguenti criteri ritiene che sia necessario che i farmaci orfani abbiano una regolamentazione ad hoc (anche più di una risposta):
  - a. Criteri di autorizzazione
  - b. Criteri di valutazione del beneficio
  - c. Criteri di valutazione della costo-efficacia
  - d. Criteri di valutazione della sostenibilità

- 5) Quale è il livello minimo di evidenza sulla sicurezza che lei ritiene sia necessaria per far accedere alla rimborsabilità un farmaco?
- a. Serie di casi
  - b. Studio Osservazionale
  - c. RCT fase II
  - d. RCT fase III
  - e. Altro \_\_\_\_\_
- 6) Ritieni che ai livelli minimi di sicurezza indicati si possa in alcuni casi derogare?
- a. No
  - b. Sì
    - i. Se sì, in quali casi (anche più di una risposta)
      - 1. Bambini
      - 2. Anziani
      - 3. Adulti
      - 4. Patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica
      - 5. Patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica
      - 6. Altro \_\_\_\_\_
- 7) Quale è il livello minimo di evidenza sulla efficacia che lei ritiene sia necessaria per far accedere alla rimborsabilità un farmaco?
- a. Serie di casi
  - b. Studio Osservazionale
  - c. RCT fase II
  - d. RCT fase III
  - e. Altro \_\_\_\_\_
- 8) Ritieni che ai livelli minimi di efficacia indicati si possa in alcuni casi derogare?
- a. No
  - b. Sì
    - i. Se sì, in quali casi (anche più di una risposta)
      - 1. Bambini
      - 2. Anziani
      - 3. Adulti
      - 4. Patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica
      - 5. Patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica
      - 6. Altro \_\_\_\_\_



# APPROFONDIMENTO

## Pricing e accordi: quali i modelli dominanti?

P. Russo<sup>1</sup>.

In termini generali, l'accesso ad un farmaco orfano per un paziente affetto da una malattia rara si caratterizza per dover affrontare e superare diverse sfide, in diversi ambiti. Un primo ostacolo è insito nella definizione stessa di malattia rara e deriva proprio dalla bassa numerosità dei pazienti, che in genere non rende praticabile il ricorso ai più solidi modelli di sperimentazione clinica randomizzata e controllata. Inoltre, soprattutto quando la malattia rara si caratterizza per un decorso particolarmente severo, diventa non praticabile, anche per motivazioni etiche, l'impiego di una sperimentazione controllata, dovendo ricorrere invece a disegni sperimentali a braccio singolo, serie di casi, confronto con controlli storici, etc. Tutte evidenze nel complesso di bassa qualità, o sulle quali non è possibile riporre un elevato grado di fiducia rispetto ad una generalizzazione dei risultati che emergono su un livello più ampio. A tali incertezze potrebbe concorrere anche un percorso di autorizzazione europea del medicinale basato su *endpoint* surrogati, spesso anche non particolarmente solidi, la cui correlazione con gli esiti finali della malattia rara non sono del tutto definiti sul piano epidemiologico (tanto più quando la malattia si caratterizza con molteplici profili genotipici).

Pur considerando queste criticità, laddove venisse sviluppato un farmaco orfano che agisse sui fattori patogenetici di una malattia rara, diventa improbabile non autorizzarne l'impiego, prima, e altrettanto complesso negarne l'ammissione alla rimborsabilità da parte del SSN, dopo. Per altro, tali criticità e la conseguente pressione esercitata sui processi decisionali, potrebbero crescere per effetto delle autorizzazioni rapide nell'ambito del progetto PRIME (*priority medicine*) dell'EMA, che di fatto comprende medicinali autorizzati sulla base di evidenze molto preliminari e quasi esclusivamente per il trattamento di condizioni rare.

I sistemi regolatori stanno affrontando il problema con modalità certamente non convenzionali. Janet Woodcock, direttore del *Center for Drug Evaluation and Research della Food and Drug Administration* americana, ha recentemente dichiarato che nelle malattie rare il modello del *clinical trial* potrebbe essere "rotto" e nuove modalità di qualificazione dell'efficacia dei medicinali, basate sui *real world data*, potrebbero diventare una valida alternativa. Di fatto negli ultimi anni in Europa sono state autorizzate e rimborsate dal SSN italiano diverse terapie avanzate per il trattamento di malattie ultra-rare, provenendo da una "sperimentazione" basata su l'osservazione di serie di casi trattati.

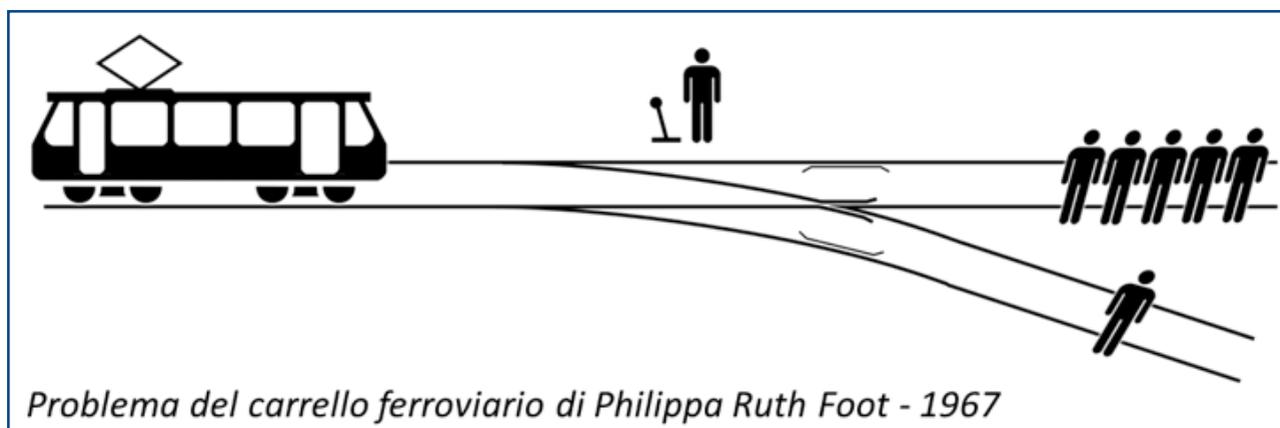
Ovviamente, in questo contesto diventano preminenti i modelli di pricing, o gli accordi che possono consentire la sostenibilità della spesa da parte dei sistemi pubblici, tenendo presente che i prezzi richiesti per questi medicinali, nella maggior parte dei casi, si associano ad un livello di costo-efficacia ben superiore al valore derivante dalla gestione/prevenzione delle conseguenze della malattia stessa.

In un contesto di risorse limitate, il decisore si trova di fronte ad un dilemma etico difficilmente sormontabile (figura 1): come bilanciare le scelte di prezzo e rimborso nella concorrenza per risorse finite tra medicinali con evidenze deboli e/o incerte, per pochi pazienti e dai risultati sanitari non noti, rispetto ad altri medicinali, magari disponibili già da tempo, con evidenze solide, dirette al trattamento di molti pazienti, con risultati sanitari maggiormente noti?

---

<sup>1</sup> Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara. I contenuti del presente lavoro esprimono la visione personale dell'autore e non riflette né la posizione ufficiale dell'AIFA, né quella delle sue Commissioni. Pierluigi Russo ha contribuito alla redazione del presente manoscritto nell'ambito dell'accordo tra AIFA e il Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara sottoscritto il 20 novembre 2017 (N° HR/124958/P).

**Figura 1:**  
**dilemma etico posto da Philippa Ruth Foot nel 1967**



Nella prospettiva individuale del singolo paziente la risposta è scontata, tuttavia, adottando una prospettiva collettiva, diventa più complesso per il decisore non scambiare il binario, tranne nel caso in cui non si attribuisca un valore diverso alle vite salvate ed agli anni di vita guadagnati, in funzione della gravità della malattia. Indipendentemente dalla scelta e dai suoi presupposti, il fatto che tutti i medicinali (orfani e non) concorreranno per il medesimo insieme finito di risorse è una certezza.

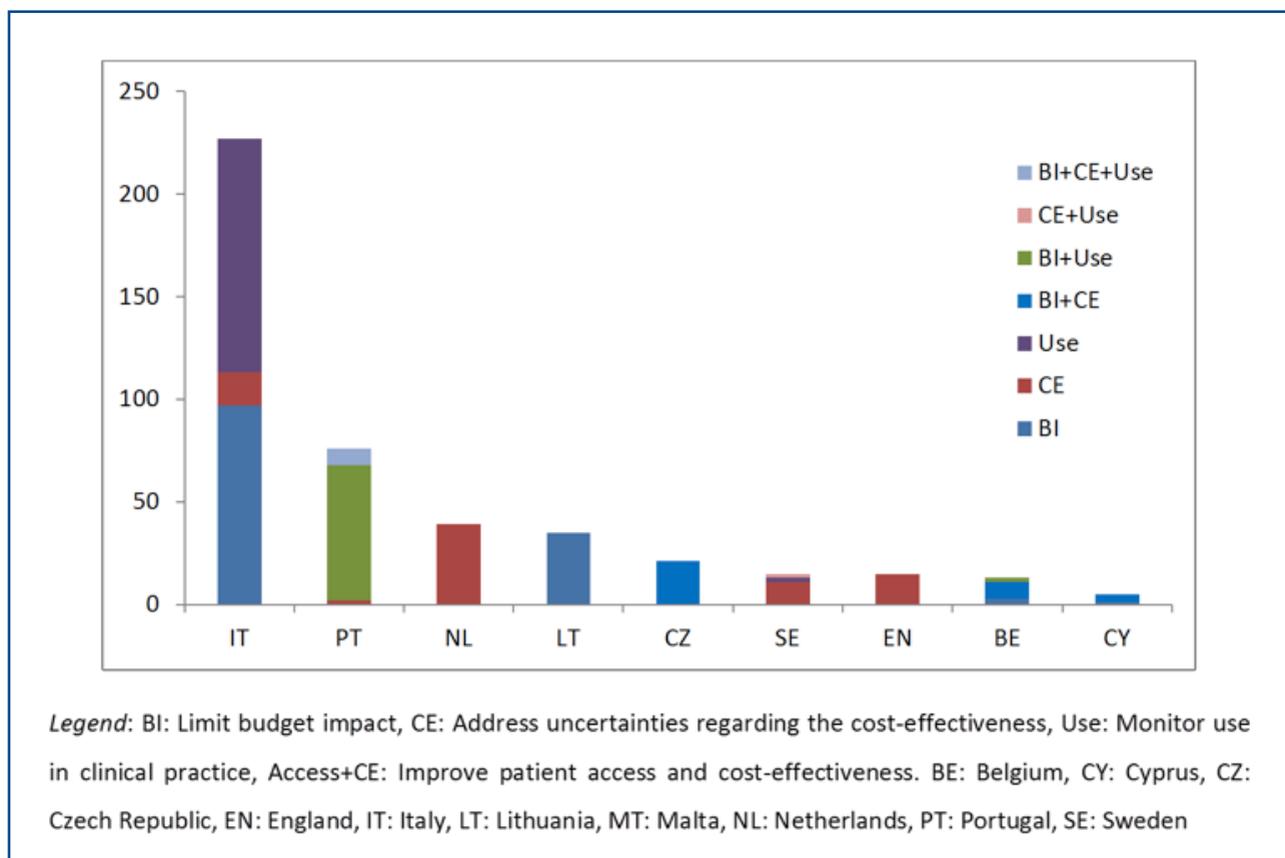
Pertanto diventa essenziale individuare l'insieme di elementi critici da esaminare ai fini dell'accesso al mercato di farmaci per il trattamento di malattie rare, che potrebbero essere così elencati:

1. Evidenze preliminari o incomplete
2. Prezzo elevato
3. Costo per paziente generalmente non collegato al valore del beneficio incrementale
4. Costo marginale del fallimento terapeutico elevato
5. Impatto sulla spesa farmaceutica pubblica relativamente basso
6. Numero di pazienti basso o molto basso

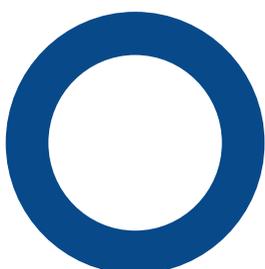
Per tener conto delle migliori opzioni sulla base di ognuno di questi aspetti, i modelli di pricing e di accordi adottati in Italia sono certamente tra quelli più diversificati nel contesto europeo, grazie anche alla possibilità offerta dai registri di monitoraggio AIFA di dare applicazione a modelli di rimborsabilità condizionata, variabili in funzione della risposta del singolo paziente. Questi strumenti diventano tanto più rilevanti se si tiene conto, da un lato, dell'esigenza di ottimizzare il costo-efficacia nella pratica clinica reale, destinando il rimborso solo a quei trattamenti per i quali il paziente ha ottenuto un dimostrato beneficio e, dall'altro, l'esigenza di minimizzare un costo marginale che risulterebbe intollerabile, e comunque particolarmente elevato, in caso di fallimento terapeutico o di inappropriata d'uso.

L'Italia è certamente il paese europeo che ha utilizzato in modo diffuso modelli di accesso basati su dati individuali rilevati all'interno di registri di monitoraggio (figura 2) che, oltre a registrare dati clinico-terapeutici, hanno consentito anche l'applicazione di modelli di rimborsabilità condizionata basati sulla performance dei medicinali stessi.

**Figura 2:**  
**Tipologie di accordo di accesso per paese. Tratto da “Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience” a cura di Ferrario, Alessandra and Kanavos, Panos (2013). EMiNet, Brussels, Belgium.**



I modelli basati sulla “*performance*” dei medicinali possono rispondere a diverse esigenze, tuttavia si distinguono essenzialmente per la quota parte del costo del fallimento terapeutico che viene restituita dall'azienda farmaceutica e per la tempistica della restituzione. Ovviamente un medicinale che nella pratica clinica dovesse dimostrare un'efficacia superiore rispetto a quella rilevata nell'ambito della sperimentazione clinica registrativa, attraverso il registro, restituirebbe *pay-back* al SSN di entità inferiori rispetto a quella attesa al momento della sottoscrizione dell'accordo. Al contrario, nel caso di un medicinale che dovesse evidenziare un'efficacia inferiore rispetto a quella stimata nell'ambito della sperimentazione clinica. Questi casi non sono affatto inusuali, tanto più negli ultimi anni, in presenza di medicinali autorizzati sulla base dati preliminari (*conditional market authorization*) oppure, come nel caso di diversi farmaci orfani, sulla base di risultati del tutto incerti (*under exceptional circumstances*).

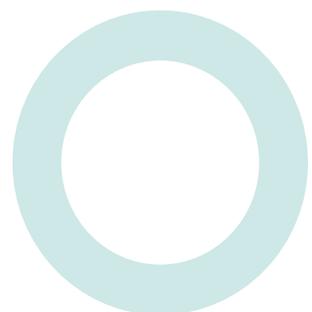
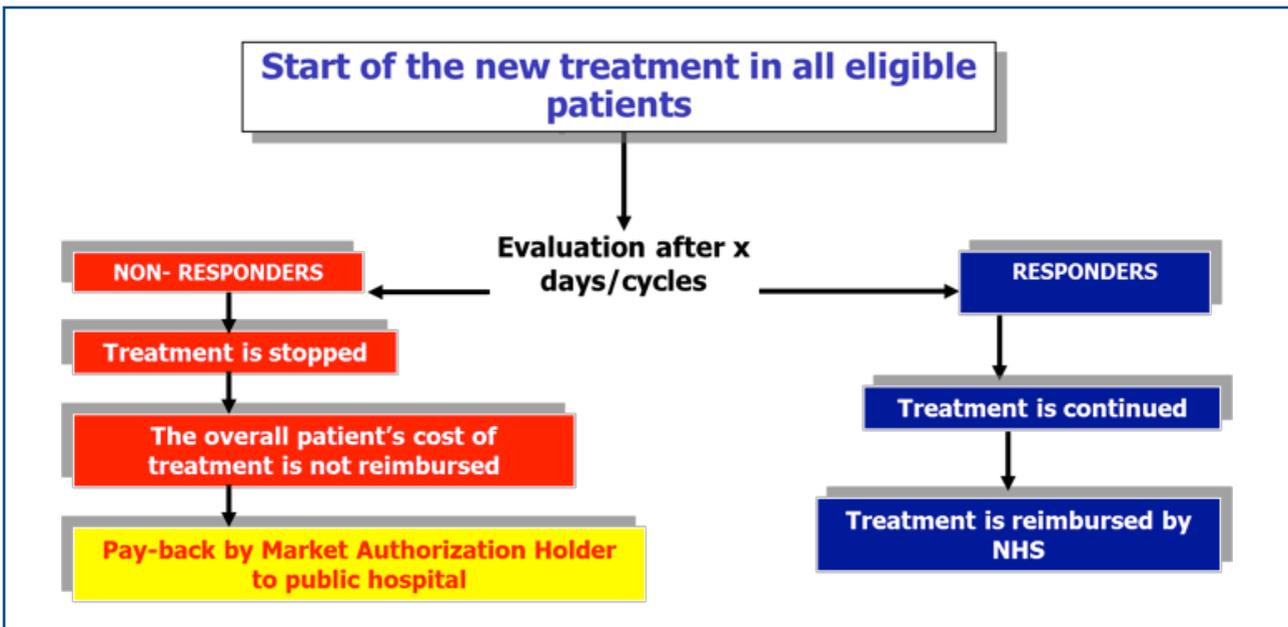


**Tabella 2:**  
**modelli di rimborsabilità condizionata basati sull'outcome del medicinale**

Risk Sharing (RS)	A confidential price discount is given to NHS for the (initial) treatment cycles for patients who have not responded to treatment.
Payment by Result (PbR)	Full refund from the pharmaceutical company for all "non-responders".
Success-fee (SF)	Full payment from the Public Hospital of all responders, after the response is obtained

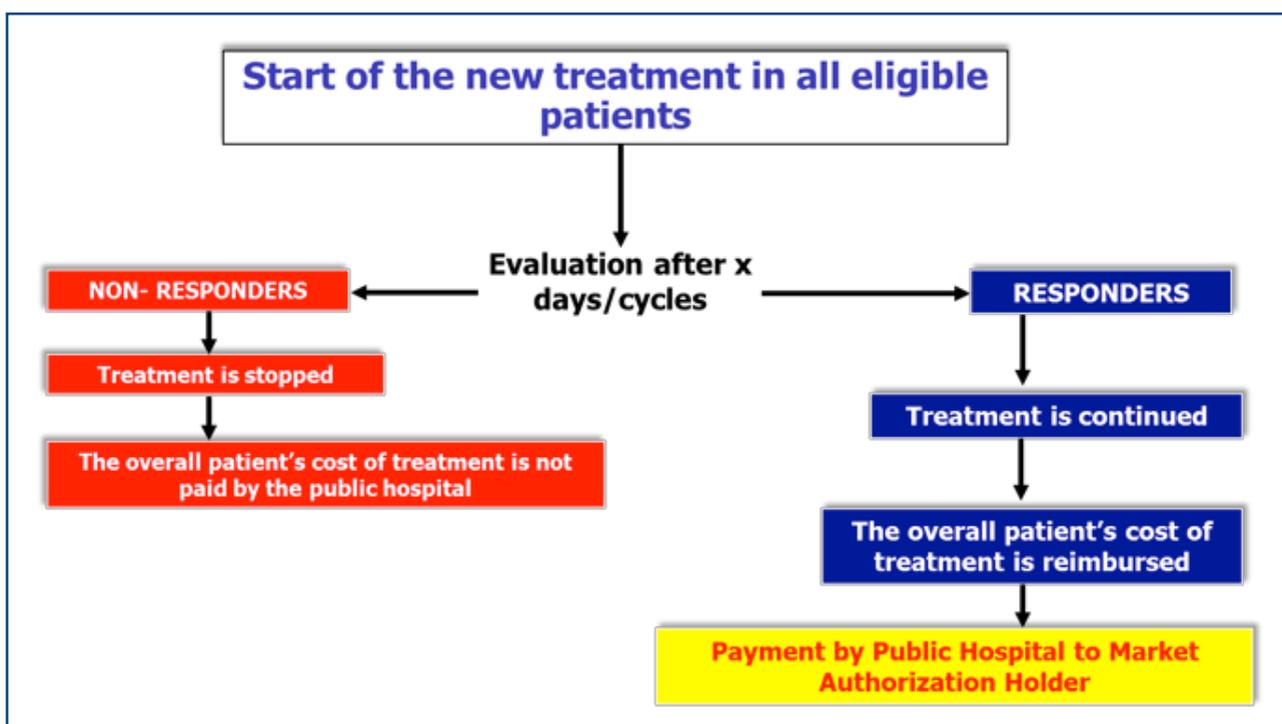
I modelli di rimborsabilità condizionata (tabella 2), in funzione della forza delle evidenze disponibili, possono prevedere una percentuale di restituzione del costo del fallimento di un trattamento che configura una condivisione del rischio tra SSN e azienda farmaceutica (<100%), come nel modello di *risk-sharing*. Questo modello introdotto in Italia per la prima volta diversi anni fa, ormai non è più impiegato. Al suo posto c'è stata una diffusa applicazione del modello di *payment-by-result* (circa il 50% degli accordi), che implica la restituzione da parte dell'azienda farmaceutica del 100% del costo del fallimento terapeutico (figura 3). In altri tempi, nel paziente nel quale una data terapia non ha funzionato, il relativo costo delle confezioni viene rimborsato dall'azienda farmaceutica alla struttura sanitaria che ha trattato il paziente in questione. Ciò indipendentemente dal numero delle confezioni utilizzate dal paziente, che potrebbero variare in funzione dello schema posologico, del peso del paziente, etc.

**Figura 3:**  
**modello di rimborsabilità condizionata: payment-by-result**



Una variante del *payment-by-result* che interviene invertendo la tempistica del pagamento è dato dal *success-fee* (figura 4). Questo modello presenta il vantaggio, utile soprattutto nel caso di medicinali ad altissimo costo, come lo sono spesso le terapie avanzate cellulari e/o genetiche, di consentire il trattamento del paziente a carico dell'azienda farmaceutica. Successivamente nel tempo, solo nel caso del paziente che ottiene un beneficio dal trattamento e solo nel momento in cui viene registrato, la struttura sanitaria provvede ad effettuare il pagamento dell'azienda farmaceutica; ciò evita un'eccessiva esposizione finanziaria anticipata dell'azienda ospedaliera, ovvero evitando compensazioni economiche di elevato valore che si avrebbero anche molto dopo il pagamento del trattamento, come nel caso del *payment-by-result*.

**Figura 4:**  
**modello di rimborsabilità condizionata: success-fee**

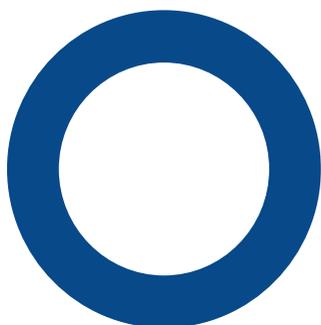


In riferimento alle possibili applicazioni di questi strumenti ai farmaci orfani, di seguito è mostrato un possibile quadro sinottico che rappresenta su una scala colorimetrica (tabella 1), che va dal rosso scuro (peggiore opzione), al verde scuro (migliore opzione), l'effetto combinato dei sei elementi su elencati in relazione a modelli di accesso con un *pricing* che tenesse in considerazione la presenza/assenza di un registro di monitoraggio, ovvero di diversi modelli di rimborsabilità condizionata (i.e. *payment-by-result* -PbR- e *success fee* -SF).

**Tabella 1:**  
quadro sinottico su relazione tra caratteristiche generali dei farmaci orfani e i possibili modelli di accesso

Caratteristiche generali	Senza Registro	Con Registro	Registro + PbR	Registro + SF
Prezzo elevato	Red	Red	Light Green	Green
Costo per paziente generalmente non collegato al valore del beneficio incrementale	Red	Light Green	Green	Green
Impatto sulla spesa relativamente basso	Green	Red	Red	Red
Numero di pazienti basso o molto basso	Green	Red	Red	Red
Evidenze preliminari o incomplete	Red	Light Green	Green	Green
Costo marginale del fallimento terapeutico elevato	Red	Red	Light Green	Green

Nel complesso le opzioni che includono i registri risultano preferibili rispetto a quelle senza, in quanto consentono di gestire in modo efficiente appropriatezza d'uso di questi medicinali e, soprattutto, risultano maggiormente utili proprio nelle circostanze in cui il medicinale è stato autorizzato sulla base di evidenze preliminari o incomplete. Il monitoraggio nell'ambito di un registro è sempre previsto nel caso di farmaci orfani che abbiano ricevuto dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA la qualifica di medicinali innovativi, in quanto la legge di bilancio 2017 ha espressamente previsto tale obbligo (art.1, comma 404, della L. 11 dicembre 2016, n.232). Tuttavia, in generale, la presenza di un registro consente di ottimizzare riducendo il rapporto costo-efficacia di un trattamento e ciò è particolarmente utile soprattutto nel caso di medicinali per i quali il costo per paziente è molto superiore al valore dei benefici incrementali per il SSN. Per quei farmaci orfani o terapie avanzate che hanno un prezzo molto elevato, il registro consente inoltre l'applicazione di modelli di rimborsabilità condizionata (tipo PbR e SF). Il SF è ovviamente preferibile rispetto al PbR nei casi in cui il prezzo del medicinale e quindi l'esposizione finanziaria dell'azienda sanitaria/ospedaliera sono molto elevati. Infatti in questi casi, l'azienda sanitaria/ospedaliera non dovrebbe anticipare il costo del trattamento, ma andrebbe a remunerare l'azienda farmaceutica solo dopo che si è evidenziata l'efficacia del trattamento e solo per i pazienti nei quali è stata registrata.



In definitiva, non è possibile dare una risposta univoca a quale sia un eventuale modello dominante di pricing o di accordo negoziale, dipende da molti elementi interagenti: il tipo di malattia rara, il tipo di medicinale, l'impatto organizzativo del trattamento dei pazienti, il numero dei pazienti e la loro distribuzione territoriale, la forza dei risultati di efficacia e il loro grado di incertezza, il prezzo del medicinale e il costo del trattamento, la durata del trattamento, etc.. In generale, è opportuno al fine di consentire un accesso per il paziente che non risulti poi condizionato da criticità di carattere finanziario, tenere nella dovuta considerazione tutti questi elementi. Infatti, sebbene nel caso dei farmaci orfani sia possibile indubbiamente solo un HTA dei piccoli numeri, soprattutto quando si adotta una prospettiva di valutazione nazionale, a causa della concentrazione del trattamento con questi medicinali in poche strutture sanitarie/ospedaliere, spesso ultra specializzate, l'impatto finanziario sul budget della singola struttura potrebbe non essere banale. Al riguardo sono emblematici gli esempi di due terapie avanzate come Strimvelis® (un medicinale che viene da mix tra terapia genica e cellulare) nel trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), o quello di Holoclar® (una terapia cellulare) nel trattamento di pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici, si tratta di terapie avanzate la cui somministrazione è possibile o solo in un unico centro per tutta Italia e l'estero, o in poche strutture abilitate. Nel complesso, questi rilievi potrebbero indurre anche ad ampliare i confini del dibattito su questo tema, non limitandolo esclusivamente alle possibili modalità di accesso e di pricing, ma estendendolo anche a quello del finanziamento. Infatti ha senso continuare a considerare il finanziamento di questi farmaci su base regionale/aziendale, quando già adesso supera i confini della singola regione? Non sarebbe più utile una gestione nazionale del finanziamento di farmaci orfani ad alto costo, evitando effetti destabilizzanti sui bilanci di alcune aziende sanitarie o sui bilanci di alcune regioni, conseguente alla maggiore attrattività delle proprie strutture sanitarie? Quali sarebbero gli effetti positivi/negativi di un diverso paradigma di finanziamento dei farmaci orfani nell'attuale contesto di organizzazione e programmazione dell'assistenza sanitaria decentrata?

## APPROFONDIMENTO

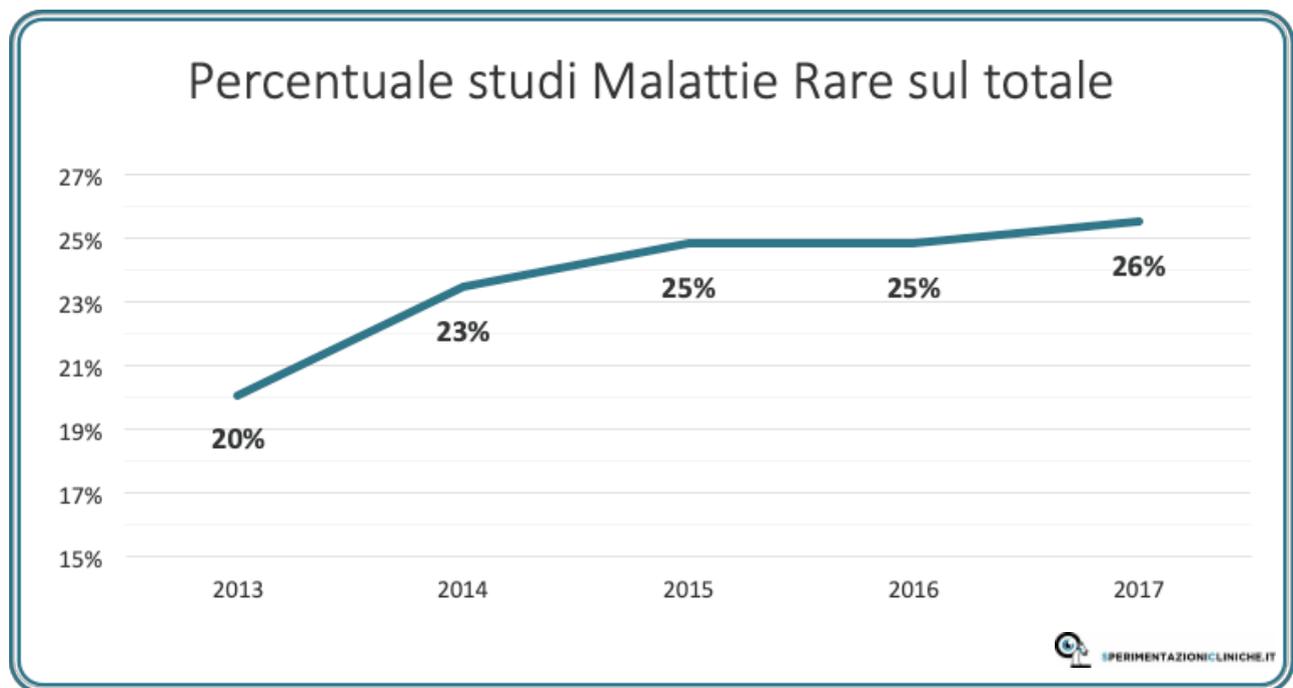
# Analisi storica delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare in Italia

D'Alfonso G.

Attraverso un'analisi condotta da Sperimentazioncliniche.it, portale informativo dedicato alla ricerca clinica in Italia, abbiamo approfondito l'andamento storico delle sperimentazioni cliniche dedicate alle malattie rare in Italia.

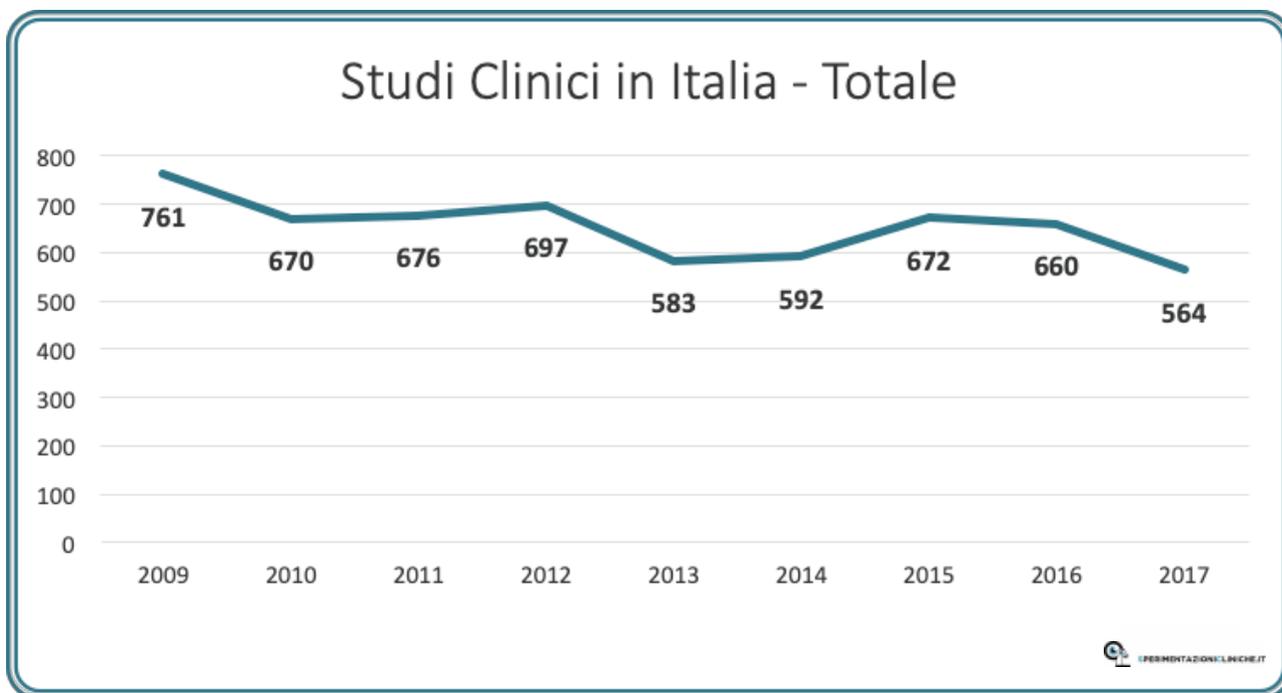
Partendo dai dati ufficiali presentati nei rapporti AIFA, è stato costruito un dataset che esamina gli anni dal 2013 (rapporto 2014), primo anno in cui appaiono sezioni specificatamente dedicate alle malattie rare, al 2017 (rapporto 2018).

In prima battuta, abbiamo esaminato il rapporto percentuale tra le sperimentazioni condotte su malattie rare ed il numero di sperimentazioni totali osservando un andamento di chiara crescita, peraltro già evidenziata da AIFA nel recente rapporto del 2018.

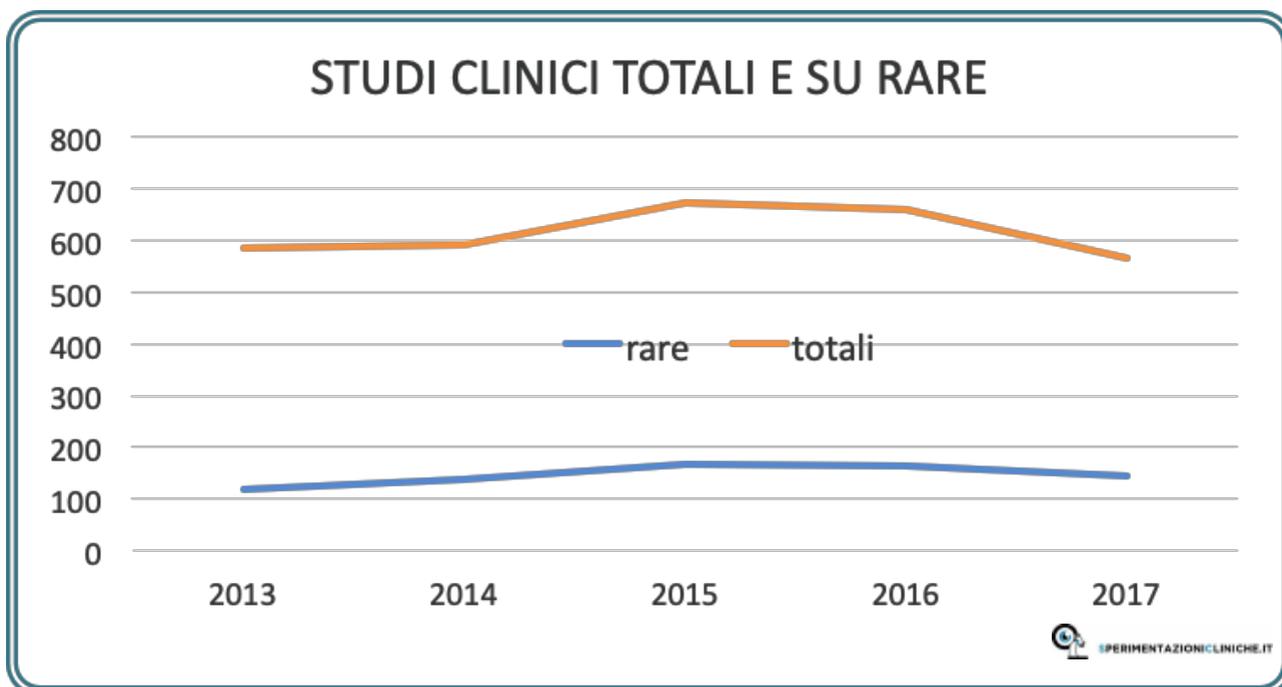


Questa crescita viene però osservata in un contesto in cui il numero totale di sperimentazioni cliniche in Italia è altalenante da anni, con una tendenza al calo, come evidente dal successivo grafico

<sup>1</sup> [sperimentazioncliniche.it](http://sperimentazioncliniche.it)

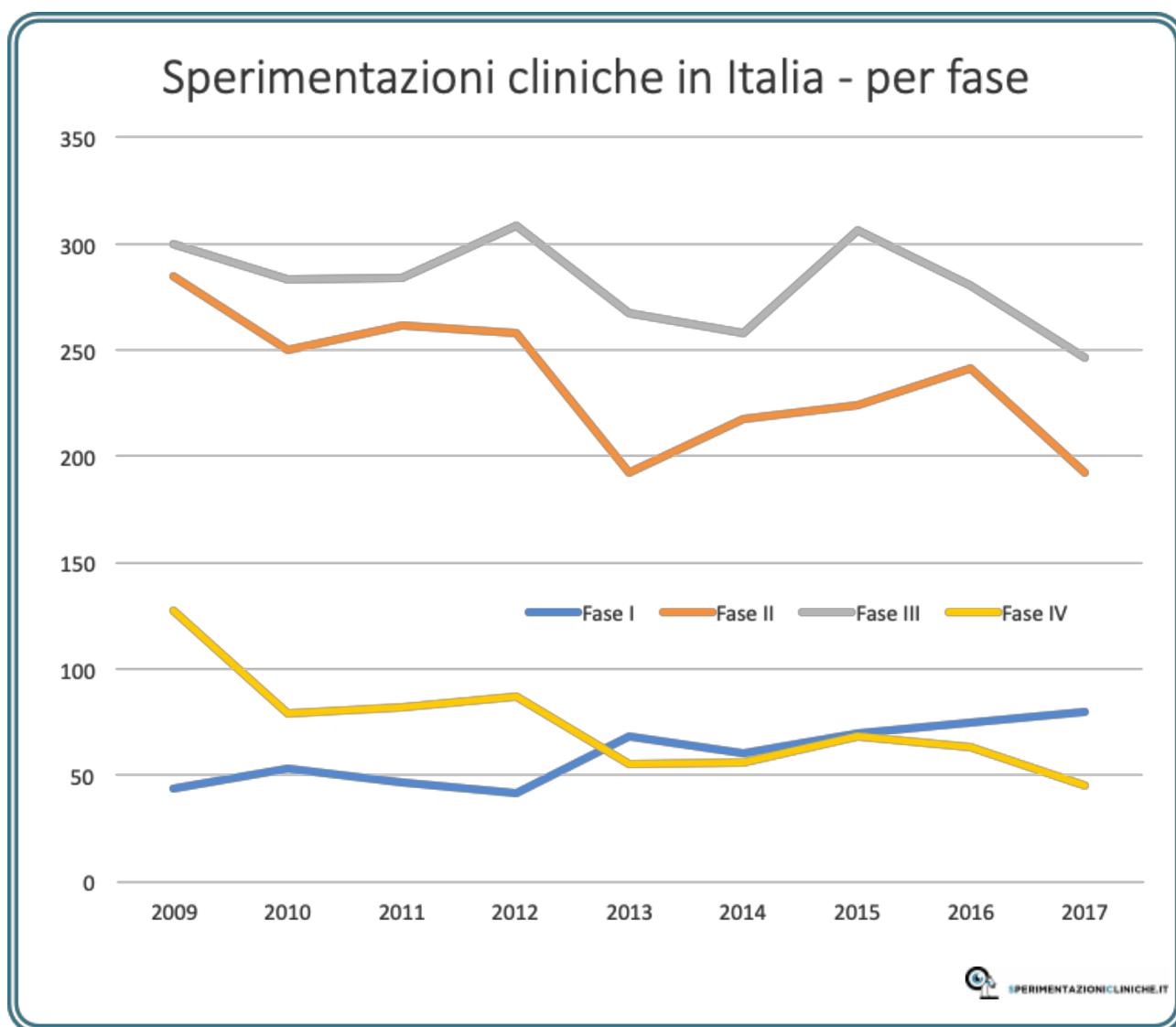


Abbiamo quindi deciso di comparare i numeri assoluti degli studi clinici (sia totali che su rare), trovandoci di fronte ad un comportamento inatteso.



Il numero totale di studi clinici sulle malattie rare nell'ultimo anno è infatti diminuito e non aumentato. I numeri ci dicono che ciò che sembrava essere una crescita costante, in realtà è la rappresentazione del fatto che questo tipo di studi ha avuto una minore diminuzione complessiva rispetto al totale in Italia (20 studi, pari a circa il 13% delle rare). Questo fa sì che, in termini percentuali, la rappresentatività nel complesso aumenti.

Abbiamo quindi analizzato lo storico degli studi clinici totali per ogni fase di sperimentazione clinica. Possiamo notare alcuni interessanti comportamenti: un calo colpisce in modo generalizzato tutte le fasi di studio, tranne la fase I. In particolare, sembra che la Fase II sia quella che soffre maggiormente della diminuzione, perdendo circa il 32 % degli studi dal 2009 ad oggi, pari a 92 sperimentazioni cliniche.



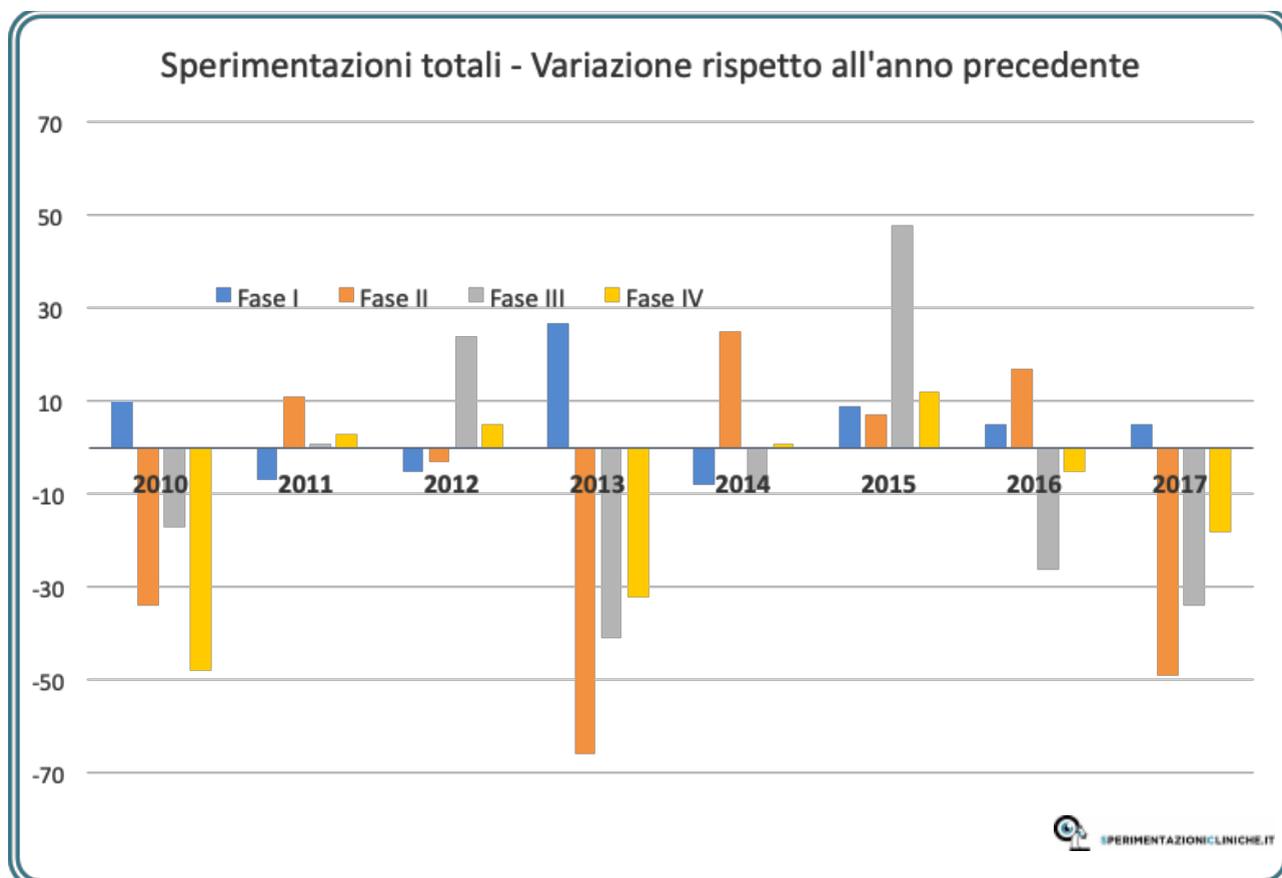
Per gli studi di fase III osserviamo un calo di circa il 20% rispetto al picco del 2012, pari ad una perdita di 62 sperimentazioni cliniche.

Per la fase IV assistiamo invece ad un crollo delle sperimentazioni, che dal picco del 2009 perdono circa il 65% degli studi, ben 82.

L'eccezione a questo andamento è rappresentata dalle ricerche di Fase I che mostrano un aumento superiore all' 80% rispetto al 2009, con una tendenza di crescita praticamente costante, ed un guadagno pari a 36 studi.

Particolarmente interessante in questo senso è il picco che si osserva nel 2013 in cui risultano 27 studi in più rispetto all'anno precedente, in corrispondenza di una diminuzione marcata degli studi di fase II. Una possibile spiegazione di questa contrapposizione potrebbe essere data dall'attivazione di studi complessi, quelli di fase I-II ad esempio, che ricadono comunque nella definizione di Fase I.

L'ipotesi degli studi più complessi viene anche menzionata nel rapporto AIFA del 2018, a spiegazione del calo delle fasi II e III a fronte dell'aumento delle fasi I. Ma la veridicità di questa ipotesi deve essere approfondita ulteriormente poiché nascono spunti di riflessione se si vanno ad analizzare le variazioni annuali degli studi, per anno e per singola fase.

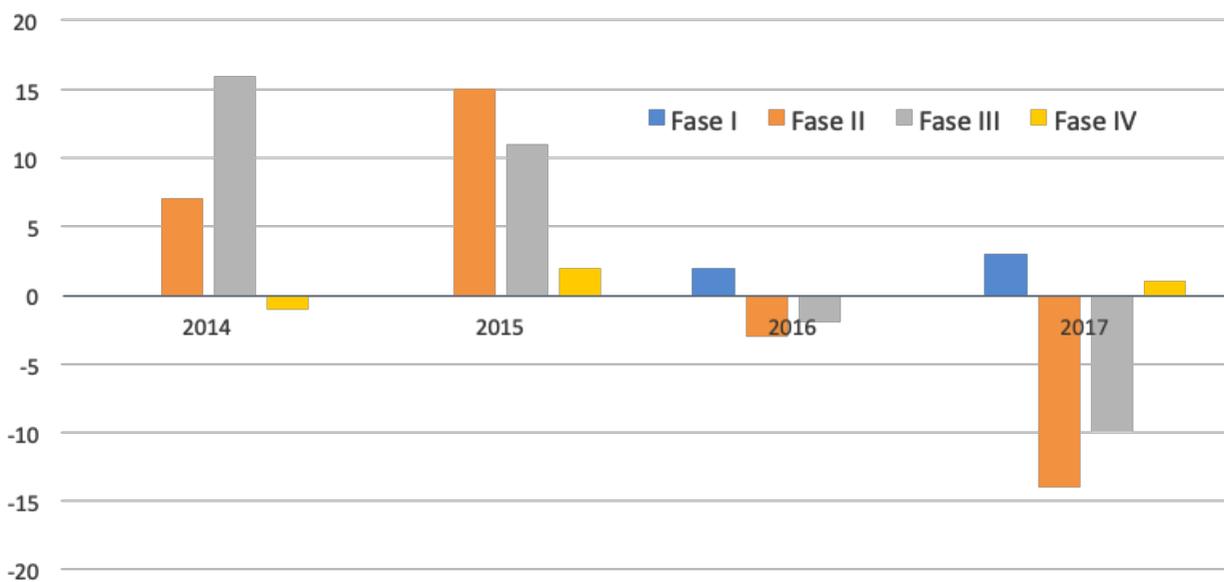


Infatti se si osservano le variazioni del 2017 si vede come il numero di studi persi nelle fasi II e III è ampiamente maggiore dell'aumento osservato nella fase I. A fronte di un aumento di 5 studi in fase I, assistiamo alla perdita di ben 83 studi tra le fasi II e III (-49 e -34 rispettivamente), ed una diminuzione di 18 studi in fase IV.

Considerando questi numeri sembra improbabile che l'eventuale aumento degli studi complessi, possa aver assorbito un tale numero di studi di fase II o III da giustificare una diminuzione così importante.

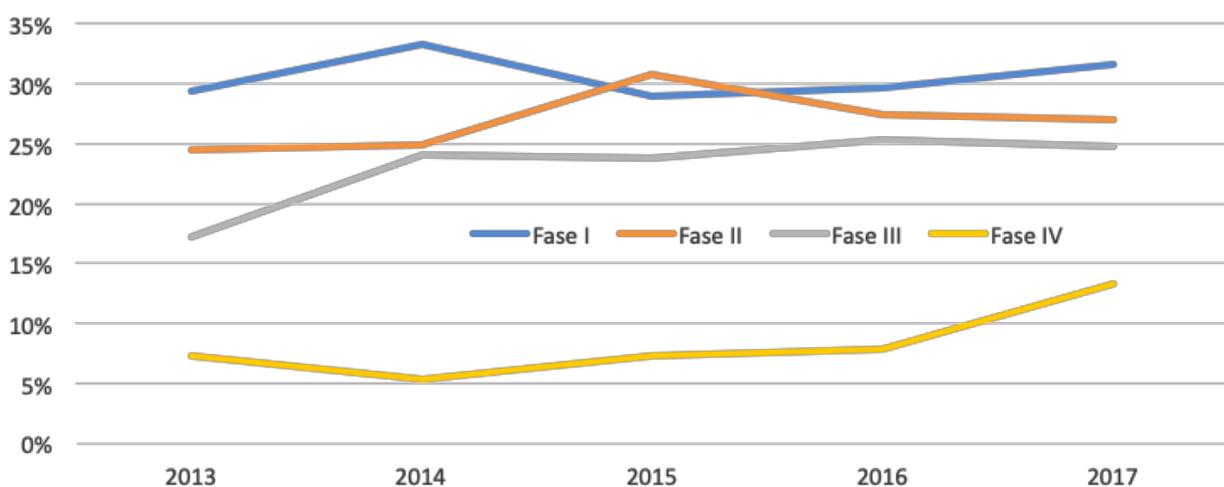
Analizzando nello specifico l'ambito delle malattie rare vediamo che le variazioni presentano un comportamento simile, anche se ridotto nell'ampiezza. Osserviamo quindi una leggera riduzione degli studi di fase II e III e un aumento delle fasi I (3 studi in più) e, in controtendenza al totale, della fase IV, anche se con solo 1 studio in più rispetto all'anno precedente.

Sperimentazioni su Rare - Variazione rispetto all'anno precedente



In generale emerge comunque con evidenza, come già sottolineato dall'ultimo rapporto AIFA, come le malattie rare incidano con una percentuale importante sul totale degli studi di Fase I. Ma l'analisi storica dei dati ci dice che questa non rappresenta una novità ma, piuttosto, una condizione stabile e consolidata negli anni, come mostrato dal successivo grafico.

Malattie Rare - Percentuale per Fase rispetto al totale



È infatti evidente come le fasi I sulle malattie rare rappresentino circa il 30% del totale di questo tipo di studi, e che il suo andamento sembra viaggiare in sintonia con gli studi di fase II, laddove ad una diminuzione degli studi di una fase si osserva un aumento dell'altra fase, come ci si aspetterebbe da una progressione della ricerca.

“Negli anni, circa il 30% delle sperimentazioni cliniche più innovative (fase I) sono stabilmente condotte su malattie rare.”

## Conclusioni

L'analisi storica delle ricerche cliniche dedicate alle malattie rare in Italia ci mostra un settore della ricerca in salute, in controtendenza con l'andamento totale degli studi clinici, nonostante una leggera flessione in termini numerici assoluti.

I dati però ci dicono che l'aumento, limitato ma costante, delle ricerche di fase I non trova conferma nelle fasi di ricerca più avanzate, le fasi II o III, sia per quanto riguarda le malattie rare che per il totale delle sperimentazioni. Nel flusso della ricerca qualcosa, quindi, si perde.

Considerando che la grande maggioranza degli studi clinici sulle malattie rare sono internazionali e condotti da enti profit, la diminuzione potrebbe indicare un allontanamento di questi promotori o una difficoltà nell'arruolamento dei pazienti. Sono probabilmente vere entrambe le ipotesi. In un recentissimo sondaggio, i medici responsabili delle ricerche cliniche descrivono le principali inefficienze del sistema: tempi necessari per il completamento delle procedure regolatorie, mancanza di personale ed infrastrutture dedicate alla ricerca, scarsa valorizzazione dell'attività di ricerca, mancanza di pazienti partecipanti.

È quindi necessario intraprendere azioni in grado di contrastare queste debolezze. Se per procedure regolatorie, personale ed infrastrutture non si possono che sollecitare ed attendere azioni mirate da parte di AIFA, Ministero della Salute e Aziende Ospedaliere, per quel che riguarda la valorizzazione delle ricerche ed il coinvolgimento dei pazienti pensiamo che si possa contribuire con azioni anche esterne alle istituzioni.

Crediamo che una maggiore condivisione delle informazioni, con una distribuzione capillare a tutti i livelli, dallo specialista al medico di famiglia e quindi al paziente, possa innescare un circolo virtuoso di consapevolezza in grado di influire concretamente sia sulla percezione che sulla partecipazione delle persone alle sperimentazioni cliniche.

Ma per fare tutto ciò è necessario che siano, quanto prima, rese pubbliche le informazioni fondamentali sugli studi, in modo che si possano approfondire le analisi, valutare nuove variabili e fornire letture dei dati che superino lo stato di ipotesi.

Una nota positiva in questo senso viene da AIFA che ha recentemente annunciato l'apertura ad una politica di open data per quel che riguarda la ricerca clinica. Attraverso la pubblica disponibilità di questi dati sarà quindi possibile approfondire, comprendere e valorizzare ancora di più il ruolo ed il valore della ricerca clinica nel nostro paese, migliorando quindi la percezione e l'efficienza di quella che è una delle nostre migliori realtà scientifiche e mediche.

# GLOSSARIO

**ADI:**

Assistenza Domiciliare Integrata

**AIFA:**

Agenzia Italiana del Farmaco

**AIC:**

Autorizzazione all'Immissione in Commercio

**ASL:**

Azienda Sanitaria Locale

**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

**DH:**

*Day Hospital*

**DPC:**

Distribuzione Per Conto

**EMA:**

*European Medicines Agency*

**ERN:**

*European Reference Network*

**FO:**

Farmaco Orfano

**GMP:**

*Good Manufacturing Practice*

**GU:**

Gazzetta Ufficiale

**GUUE:**

Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

**HTA:**

*Health Technology Assessment*

**LEA:**

Livelli Essenziali di Assistenza

**MR:**

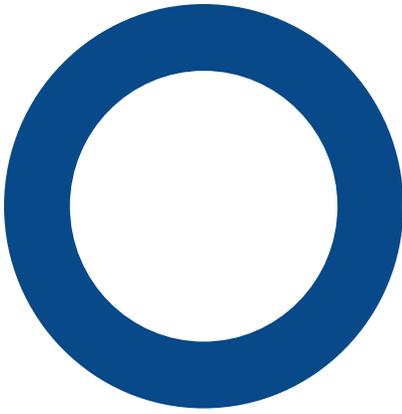
Malattie Rare

**ODD:**

*Orphan Drug Designation*

**OMS:**

Organizzazione Mondiale della Sanità



**PBR:**

*Payment by Result*

**PE:**

Parlamento Europeo

**RSA:**

Residenza Sanitaria Assistenziale

**RTC:**

*Randomised Clinical Trials*

**SCFM:**

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

**SF:**

*Success Fee*

**SSN:**

Servizio Sanitario Nazionale

**SSR:**

Sistemi Sanitari Regionali

**TFUE:**

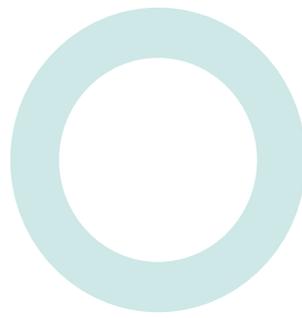
Trattato di Funzionamento dell'Unione Europea

**UE:**

Unione Europea

**UMF:**

Unità Minime Frazionabili



## LINK UTILI

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

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

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

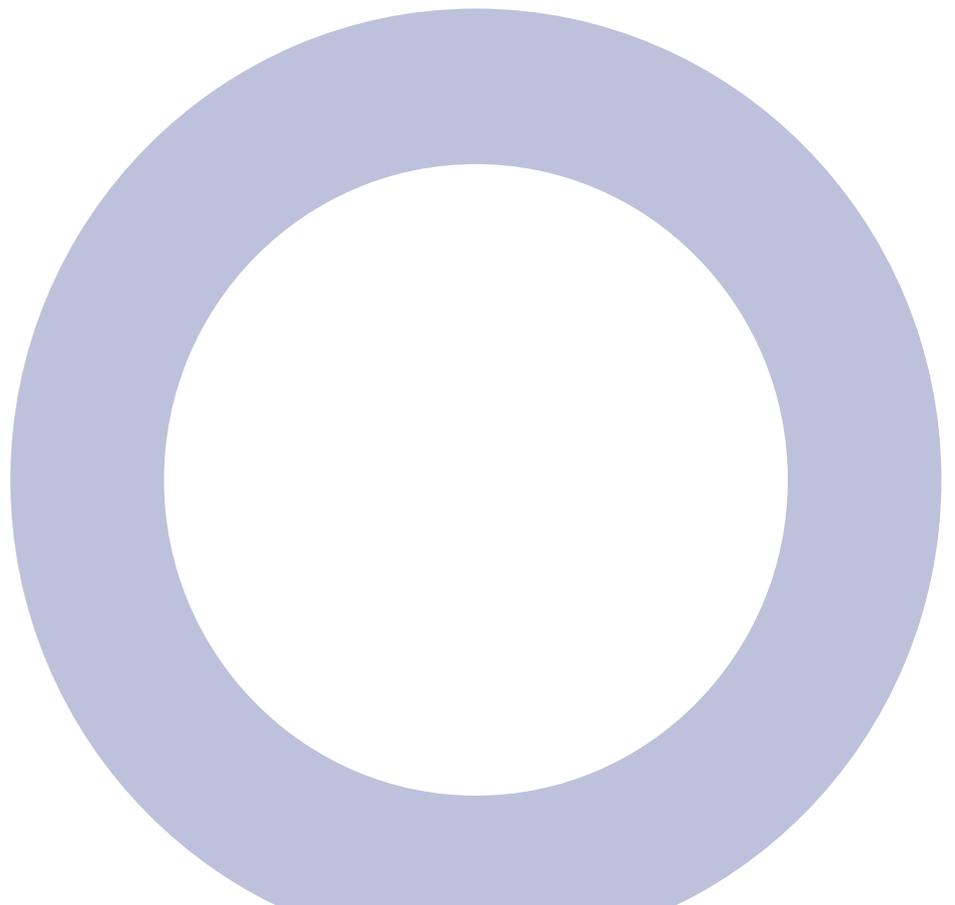
[www.orphanet-italia.it](http://www.orphanet-italia.it)

[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)

ISBN 978-88-944042-0-3



9 788894 404203