

# V RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

## MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI ALLA PROVA DEL PNRR

# V RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

## MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI ALLA PROVA DEL PNRR



Disclaimer: Il presente documento, finito di elaborare nel mese di Novembre 2021, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta da inviare a [collet@osservatoriofarmaciorfani.it](mailto:collet@osservatoriofarmaciorfani.it) e citazione della fonte.

# OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

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



Gli Sponsor dell'iniziativa - di cui GSK fa parte - non hanno avuto alcun ruolo nella *review* dei contenuti, redatti autonomamente ed integralmente da RARELAB, editore di Osservatorio Malattie Rare, e dai propri collaboratori, che se ne assumono l'esclusiva responsabilità.

## Ringraziamenti

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

Per il **V Rapporto Annuale** realizzato dai ricercatori di C.R.E.A. Sanità e di Osservatorio Malattie Rare – OMAR, desideriamo ringraziare per i loro preziosi contributi:

- **Tiziana Corsetti**, Direttore U.O. Complessa Farmacia presso Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
- **Salvatore Crisafulli**, Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia
- **Giulio D'Alfonso**, Presidente Osservatorio Trial - sperimentazioncliniche.it
- **Annamaria De Luca**, Professore Ordinario Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco Università degli Studi Aldo Moro di Bari
- **Armando Magrelli**, Vice-Chair of Committee Orphan Medicinal Products, EMA
- **Gianluca Trifirò**, Professore ordinario Farmacologia Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica (DDS) Università di Verona
- **Leonardo Vallesi**, Farmacia Ospedaliera, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, Roma, Italia
- **Roberta Venturi**, Ricercatrice Osservatorio Malattie Rare

Un ringraziamento particolare va alla Regione Lombardia che, nell'ambito del Progetto "Analisi epidemiologica e di costo dei pazienti esenti per malattia rara", regolato da una convenzione fra Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia e Centro di Coordinamento della Rete regionale malattie rare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS ha reso possibile l'accesso ai dati aggregati del data warehouse regionale.

Un ulteriore speciale ringraziamento va alla Dr.ssa E. Daina e a tutto il team del Centro di Coordinamento della Rete regionale malattie rare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, per la competente e fattiva collaborazione.

Ringraziamo, inoltre, per averci offerto una opportunità di confronto sui contenuti del Rapporto prima della presentazione pubblica: il Prof. **S. Baldovino**, CMID - Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare Regione Piemonte; l'On. **F. Bologna**, Segretario Commissione XII Affari Sociali, Camera dei Deputati; il Dr **M. Cioffi**, Centro di Coordinamento del Piemonte e della Valle d'Aosta; l'On. **A. Ianaro**, Componente XII Commissione Affari Sociali Camera dei Deputati; il Dr. **A. Cavaliere**, Presidente SIFO; la Dr.ssa **G. Annicchiarico**, Responsabile Centro di Coordinamento Malattie Rare Regione Puglia; la Dr.ssa **C. Berni**, Responsabile Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Toscana; la Dr.ssa **S. Di Michele**, Coordinatore Regionale Rete Malattie Rare Regione Abruzzo; la Prof.ssa **P. Facchin**, Coordinatore Tavolo Interregionale Malattie Rare - Commissione Salute Conferenza delle Regioni; il Prof. **G. Limongelli**, Responsabile Centro Coordinamento Malattie Rare, Reg. Campania; la Dr.ssa **M. Mazzucato**, Centro di Coordinamento Malattie Rare - Registro Malattie Rare, Regione Veneto, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; il Dr. **A. Minnozzi**, ARS PF Territorio e Integrazione Ospedale Territorio Osservatorio Epidemiologico Regionale, Regione Marche; la Dr.ssa **E. Rozzi**, Responsabile per Attività Trasfusionale, Rete delle Malattie Rare e Rete della Genetica, Regione Emilia Romagna; la Dr.ssa **C. Scaletti**, Responsabile Progetto regionale PDTA Malattie Rare - Settore Qualità dei servizi e reti cliniche - Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale Regione Toscana; il Prof. **M. Scarpa**, Responsabile Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare Regione Friuli Venezia Giulia.

## Cinque anni di OSSFOR

Obiettivo ultimo dell'Osservatorio Farmaci Orfani è quello di giungere alla proposizione di soluzioni organizzative ed iniziative normative o legislative finalizzati alla ottimizzazione della gestione del settore dei farmaci orfani e delle malattie rare. A questo scopo vengono organizzati i **Tavoli Tecnici OSSFOR** dedicati ad alcune tematiche che vengono scelte ad inizio anno a seguito di un confronto con diversi *stakeholders*. Nel primo anno di attività i Tavoli sono stati dedicati alle normative volte a facilitare e velocizzare l'accesso al mercato delle terapie, gli *Early Access Programmes* (EAPs); nel 2018 all'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie (in primis i farmaci orfani) per le malattie rare; nel 2019 si è sviluppata un'analisi sui PDTA a livello regionale e locale per le malattie rare; nel 2020 si è sviluppata un'analisi sull'innovatività dei Farmaci Orfani; nel 2021 è stato realizzato un approfondimento sul tema dell'Assistenza Domiciliare Integrata che sarà presentato il prossimo Gennaio. Frutto di tale attività è la produzione periodica de I **Quaderni OSSFOR** che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani.

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

Il 2° Quaderno "*Gli Early Acces Programmes (EAPs)*", pubblicato nel mese di Settembre 2017, raccoglie i 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, analizza l'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie per le malattie rare a partire da una revisione della letteratura scientifica pubblicata 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 4° Quaderno "*Proposte per la strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle Malattie Rare*", pubblicato nel mese di Novembre 2019, suggerisce linee di indirizzo a quanti sono impegnati nella progettazione e attuazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) a livello regionale e locale per le malattie rare (MR).

Il 5° Quaderno "*Il riconoscimento dell'innovatività per i Farmaci Orfani*", pubblicato nel mese di Novembre 2020, analizza l'applicazione del processo di innovatività ai farmaci orfani approfondendo le motivazioni legate al riconoscimento o al non riconoscimento della stessa.

Il 6° Quaderno "*L'Assistenza Domiciliare Integrata per le malattie rare*", che sarà pubblicato nel mese di gennaio 2022, analizza i servizi proposti sul territorio e la normativa che regola questo settore. La pubblicazione contiene i risultati di un'indagine condotta da C.R.E.A. Sanità che ha coinvolto i responsabili dei Coordinamenti Regionali Malattie Rare e le Associazioni dell'Alleanza Malattie Rare nonché dai dati ottenuti dalla collaborazione con la Regione Lombardia.

A partire dal 2020 è stata avviata una collaborazione con la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO) e la Società Italiana di Farmacologia (SIF) con l'obiettivo di sviluppare riflessioni su tematiche d'interesse comune. Inoltre, è stata promossa l'organizzazione del Tavolo Permanente con i responsabili del Coordinamento Regionale Malattie Rare e i Referenti Regionali, per approfondire i servizi realizzati in ambito regionale. Nel 2021 il Tavolo ha realizzato un'indagine dedicata all'Assistenza Domiciliare Integrata che verrà pubblicata nel VI Quaderno di OSSFOR. Tra le iniziative di maggior rilievo legate ad OSSFOR, citiamo l'Alleanza Malattie Rare (AMR): un Tavolo tecnico permanente nato il 4 luglio 2017 a seguito della firma, presso la Camera dei Deputati, di un Memorandum d'Intesa voluto dalla Senatrice Paola Binetti, Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare. Le attività dell'Alleanza, coordinate da Osservatorio Malattie Rare - che funge da segreteria organizzativa e da cassa di risonanza mediatica - si svolgono attraverso l'organizzazione di Tavoli tematici che si occupano dell'analisi di specifiche problematiche d'interesse comune, proposte e scelte dalle Associazioni. Ad oggi fanno parte dell'Alleanza oltre 260 Associazioni di Pazienti di I e II Livello, ma anche tecnici e rappresentanti istituzionali sensibili alle tematiche delle malattie rare.

# INDICE

## EXECUTIVE SUMMARY

### CAPITOLO 1

NRR: QUALI OPPORTUNITÀ PER LE MALATTIE RARE? PAG. 16

---

### CAPITOLO 2

LA DOMANDA PAG. 22

---

MALATTIE RARE: LE EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE

### CAPITOLO 3

L'OFFERTA PAG. 32

---

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

3B - FARMACI ORFANI IN ITALIA: CONSUMO E SPESA

### CAPITOLO 4

I COSTI PAG. 75

---

ANALISI DEI COSTI SANITARI DIRETTI DEI PAZIENTI CON MALATTIA RARA

### CAPITOLO 5

LA GOVERNANCE PAG. 84

---

5A - LA NORMATIVA DEI FARMACI ORFANI

5B - IL RUOLO DELLA REAL-WORLD EVIDENCE PER LA VALUTAZIONE POST-MARKETING DEI FARMACI ORFANI E DELL'EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE RARE

5C - LA REVISIONE DEI REGOLAMENTI PER I FARMACI ORFANI E PEDIATRICI

5D - LA LEGGE PER LE MALATTIE RARE

5E - GESTIONE DEL FARMACISTA OSPEDALIERO DEI FARMACI ORFANI NELLA CONTINUITA' OSPEDALE - TERRITORIO

### CAPITOLO 6

LA RICERCA PAG. 119

---

6.A - ANALISI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE MALATTIE RARE IN ITALIA

6.B - MODELLI DI DE-RISKING DELLA RICERCA TRASLAZIONALE NELLE MALATTIE RARE: DALLA RICERCA PRE-CLINICA AI TAVOLI DI LAVORO INDIPENDENTI

### CAPITOLO 7

APPROFONDIMENTI PAG. 137

---

7 - L'ASSISTENZA DOMICILIARE AI MALATI RARI IN ITALIA

GLOSSARIO, SITOGRAFIA PAG. 143

---

# EXECUTIVE SUMMARY

Il V Rapporto OSSFOR viene pubblicato in un momento topico per la Società italiana e, in particolare per il mondo delle malattie rare: la pandemia di Covid-19, non ancora definitivamente vinta, ha messo a dura prova il SSN e l'Economia italiana, e lascerà strascichi rilevanti.

Oltre ai 130.000 morti (e più) attribuibili al Covid-19, estrapolando le prime stime dell'Istat sull'eccesso di mortalità 2020, si evidenzia un ulteriore eccesso di 50/60.000 morti per altre cause (al netto, quindi, delle morti per Covid-19), la cui eziologia è ancora da chiarire completamente, ma è certamente da attribuire anche al “blocco” di fatto dell'assistenza alle “altre” patologie: ritardi di diagnosi e (almeno) posticipazione di controlli, hanno arrecato un danno ancora difficilmente quantificabile.

A questi costi non si sottrae il mondo delle malattie rare, ed anzi è presumibile che sia stato uno degli ambiti maggiormente colpiti, sia perché è, di per sé, caratterizzato da problemi di (ritardo di) diagnosi; sia perché in questo ambito sono vitali i controlli e l'assistenza domiciliare e sociale a pazienti che spesso sono disabili e non autosufficienti.

Le evidenze del Rapporto confermano, dai dati elaborati sui database amministrativi della Lombardia, la rilevanza dell'impatto del Covid-19 sui “malati rari”: la diminuzione nel 2020 della prevalenza rispetto all'anno precedente, come anche la ancor maggior contrazione dei costi di cura e assistenza, fanno paventare un forte impatto, anche in termini di vite, della pandemia sui “malati rari”.

Per evitare che i “malati rari” rischino di essere ulteriormente penalizzati, per effetto di un minore accesso alle conseguenze “benefiche” della pandemia, in primis gli investimenti del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, il Rapporto ne ha analizzato i contenuti, elaborando indicazioni sugli investimenti che potrebbero favorire il mondo delle malattie rare.

Purtroppo, le malattie rare, nel PNRR, sono citate soltanto nella linea di investimento denominata “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”: in complesso € 520 mil., di cui certamente € 200 mil. (poco

meno del 40%) per malattie e tumori rari, da spendere fra il 2023 e il 2025 dopo avere espletato le relative gare. Si tratta di una somma significativa sebbene non sembri tale da poter essere risolutiva nel rilancio della ricerca biomedica nel settore; ed, in ogni caso, per spendere le cifre previste, nei tempi previsti, stante la complessità di gestione delle gare che caratterizza il settore pubblico, sarà opportuno prevedere procedure semplificate, sulla scorta della esperienza delle procedure in deroga messe in campo durante la pandemia, promuovendo altresì una maggiore partecipazione del mondo delle malattie rare (professionisti e pazienti in primo luogo) e della rappresentanza civica nella valutazione dei progetti; infine, prevedere meccanismi premiali per le *partnership* pubblico-privato che, nel settore della ricerca, hanno il duplice merito (almeno potenziale) di promuovere un effetto leva finanziaria e di “garantire” l'effettiva capacità traslazionale della ricerca.

Fra gli altri interventi che potrebbero essere “qualificati” per divenire utili nel soddisfacimento di bisogni propri dei “malati rari”, il Rapporto ha individuato:

- le forme di “individualizzazione” del Fascicolo Sanitario Elettronico, ad esempio con l'inserimento di indicazioni che, in caso di emergenze, permettano una immediata individuazione dei “malati rari” e delle loro specificità cliniche
- l'integrazione e il coordinamento dei Registri delle malattie rare
- il potenziamento del teleconsulto in funzione della continuità assistenziale, con l'integrazione dei servizi di prossimità con il monitoraggio dei Centri di riferimento
- il potenziamento dell'assistenza domiciliare
- l'ammodernamento delle attrezzature di altissima specialità che sono legate alle nuove terapie avanzate (geniche, molecolari, etc)
- lo sviluppo delle tecnologie che possono essere portate al domicilio del paziente
- gli interventi sulle residenze, ivi compreso l'adeguamento dei domicili dei “malati rari”, come anche le forme di housing sociale, finalizzate al mantenimento di margini di autosufficienza dei “malati rari”.



Passando all'aggiornamento e approfondimento quantitativo, quest'anno il Rapporto ha beneficiato dell'accesso al *data warehouse* della Regione Lombardia, nell'ambito della convenzione stipulata fra Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia e Centro di Coordinamento della Rete regionale malattie rare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS: in *partnership* con questo ultimo ente abbiamo sviluppato il Progetto "Analisi epidemiologica e di costo dei pazienti esenti per malattia rara".

L'analisi dei *database* amministrativi della Regione Lombardia, oltre a rappresentare una grande opportunità per la qualità e quantità di dati disponibili, e la possibilità di analizzare una Regione di grandi dimensioni, ha permesso di valutare l'evoluzione delle esenzioni per malattia rara avvenuta nella Regione dal 2015, anno in cui avevamo condotto una precedente analisi. Inoltre, considerando anche le altre Regioni analizzate negli scorsi anni (Campania, Lazio, Puglia e Toscana), OSSFOR ha ormai analizzato epidemiologia e costi dei "malati rari" di quali il 50% della popolazione italiana.

Riassumendo le analisi condotte, in Italia, considerando i dati disponibili per gli anni 2018-2020 riferiti a Lazio, Lombardia e Toscana, si può stimare una prevalenza di soggetti portatori di almeno una esenzione per malattia rara, compresa tra lo 0,65% e lo 0,76%, con la Regione Lombardia sull'estremo superiore: in totale circa 400.000 pazienti esenti per malattia rara in Italia.

La prevalenza è maggiore fra le femmine (0,69%-0,81%), e si concentra nell'età adolescenziale (1019 anni), con un successivo picco nella quinta decade.

Si conferma una concentrazione geografica dei casi, rilevata in tutte le Regioni, ma che in Lombardia è anche più marcata (considerando, peraltro, che l'accorpamento delle ASL avvenuto in Toscana ha certamente "mascherato" il fenomeno): fenomeno certamente legato alla distribuzione sul territorio dei Presidi di riferimento, come si evince dal fatto che le prevalenze aumentano verso i poli urbani.

I soggetti portatori di malattie ultra-rare rappresentano una quota che stimiamo fra lo 0,10-0,21%, e si distribuiscono su oltre 300 condizioni patologiche: per confronto 19 volte più dei pazienti portatori di malattia rara della classe di prevalenza superiore a 100 persone affette per milione di abitanti.

A fronte del carico di patologia succintamente descritto, osserviamo che la spesa sanitaria diretta (al netto dell'ADI e della residenzialità) pubblica media pro-

capite annua sostenuta dai SSR per i malati rari è compresa nel range € 4.248-6.247.

In questo caso la Lombardia si pone sull'estremo inferiore, suggerendo due osservazioni: in primo luogo che la variabilità sul lato dei costi è maggiore di quella epidemiologica, dimostrando la forte variabilità organizzativa a livello regionale; in secondo luogo, che l'impatto della pandemia sui malati rari, da verificarsi in relazione ai dati di mortalità e al numero di nuove esenzioni rilasciate, potrebbe essere stato rilevante, come si potrebbe far pensare il fatto che, in Regione Lombardia, la prevalenza dei malati rari si è ridotta del -2,8% rispetto al 2019 (oltre il 15% rispetto al 2015); considerando, inoltre, che la spesa pro-capite è anch'essa diminuita nel 2020, sembra confermarsi l'ipotesi di una letalità del COVID fra i "malati rari" almeno pari a quella della popolazione cronica oltre che ad un rallentamento nelle nuove diagnosi (e/o del riconoscimento delle esenzioni).

Le analisi condotte sui *database* lombardi confermano che le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile, malgrado la prevalenza maschile sia minore.

Inoltre, che la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate), per poi registrare un nuovo picco dopo i 75 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità.

Infine, che la variabilità della spesa media a livello locale è importante e anche maggiore di quella relativa alla prevalenza.

Per quanto concerne la cura, le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quella per l'assistenza farmaceutica e quella per i ricoveri.

A livello di sistema (regionale), l'incidenza della spesa complessivamente sostenuta dal SSN per i malati rari (con riferimento a quelli a cui è stata riconosciuta almeno una esenzione per patologia rara) sul totale del bilancio della Sanità pubblica, sembra sovrapponibile: il range stimato è del 1,7-2,2%, a fronte di una prevalenza dell'ordine del 0,65%-0,76%.

Dalla banca dati farmaci orfani di OSSFOR si evince, inoltre, che il 2020 segna una riduzione dell'14,4% dei consumi e del 11,5% della spesa; la riduzione prosegue la tendenza iniziata nel 2019, sebbene l'anno precedente la riduzione sia stata molto più marcata per effetto, in larga parte, dell'entrata in vigore della Legge n. 145/2018, che ha modificato i criteri di inserimento

delle molecole nella lista dei farmaci orfani AIFA, escludendo quelli non autorizzati dall'EMA in classe A e H in commercio in Italia, che hanno esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato.

Per quanto concerne le molecole a cui è stata riconosciuta una innovatività piena, l'andamento è in controtendenza: i consumi sono aumentati del 17,6%, e la spesa del 39,7%.

I farmaci oncologici, registrano una diminuzione dei consumi di 18,3 punti percentuali maggiore del complesso dei farmaci orfani, e una diminuzione della spesa maggiore di 16,8 punti percentuali. In controtendenza, quelli non oncologici, con una crescita dei consumi del 1,5% e della spesa del 13,9%.

Dopo alcuni anni di stasi, si osserva una crescita del costo medio per UMF (Unità Minime Frazionabili): il 2020 segna un aumento del 3,4%, che segue l'aumento del 43,6% del 2019, attribuibile alla selezione operata per effetto della citata Legge n. 145/2018, che ha estromesso farmaci più "vecchi" e mediamente di minore costo unitario.

Le molecole a cui è stata riconosciuta una innovatività "piena" hanno un costo per UMF di 7,3 volte maggiore della media e quelli oncologici pari a 1,7 volte.

Infine, nel 2020, il 35,3% delle molecole orfane fattura meno di € 5 mln. e il 57,4% meno di € 10 mln.; all'alto estremo della distribuzione troviamo che superano i € 50 mln. il 10,3% delle molecole e i € 100 mln. il 4,4%.

Le 24 molecole (4 in meno nel 2019) che fatturano meno di € 5 mln. annui sommano il 3,2% del mercato dei FO; le 39 (2 in meno del 2019) che fatturano meno di € 10 mln. sommano l'11,9% del mercato; fra quella di maggiore fatturato, le 14 (2 in meno del 2019) che superano i € 50 mln. rappresentano il 55,2% del mercato, e le 3 (1 in meno del 2019) che fatturano più di € 100 mln. il 36,1% del mercato totale dei FO.

In tema di regolazione e, specificatamente, di dinamiche dei processi autorizzativi, si confermano le tendenze registrate negli ultimi anni di monitoraggio; in particolare:

- aumenta il tempo che intercorre tra la designazione orfana e l'autorizzazione (procedura centralizzata EMA), da 34 mesi nel periodo 2003/2004 a 76 mesi tra il 2017 ed il 2018 (71 mesi per i farmaci innovativi)
- l'aumento è da attribuirsi alla crescente precocità della presentazione della richiesta di designazione, e al conseguente maggior tempo intercorrente

fra questa e la richiesta di autorizzazione, mentre rimane costante il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione

- a livello nazionale, si riduce da 24 mesi (2012/2014) a 15 mesi (2018/2020) il tempo che trascorre tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso (per i farmaci oncologici 13 mesi e per quelli innovativi 14)
- i tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996 e quelli in Classe Cnn
- la L. n. 98/2013, ha stabilito in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda
- il processo "interno", ovvero quello di definizione della valutazione e negoziazione del prezzo da parte di CTS e CPR, si è allungato fra il 2010/2012 e il 2017/2018, da 149 giorni a 319 giorni per poi invertire la tendenza e arrivare nel 2019/2020 a 174 giorni;
- pur in carenza di informazioni esaustive, si può stimare che solo per il 17% dei farmaci analizzati la durata del processo di negoziazione si conclude entro 100 giorni ex L. n. 98/2013.

Per quanto concerne la *governance* del settore, da un punto di vista normativo l'elemento di maggiore rilievo è certamente l'approvazione del c.d. Testo Unico sulle Malattie Rare, L. n. 175/2021. La norma mira a tutelare il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare garantendo:

- l'uniformità dell'erogazione nel territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, compresi quelli orfani
- il coordinamento e l'aggiornamento periodico dei livelli essenziali di assistenza e dell'elenco delle malattie rare
- il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione
- la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare e il sostegno della ricerca.

Sempre in tema di *governance*, il Rapporto affronta il tema della conduzione dei *trial* clinici controllati randomizzati, che nell'ambito delle terapie per le malattie rare non è sempre fattibile a causa di criticità legate alla numerosità limitata di pazienti affetti da malattia rara, al decorso della malattia stessa ed all'assenza di alternative terapeutiche.

La generazione di *real-world evidence* (mediante l'uso fra gli altri di registri di patologia, di registri per la sorveglianza *post-marketing* dei farmaci, delle banche dati amministrative e dei *record* sanitari elettronici, degli archivi della medicina generale e pediatria di libera scelta, e delle cartelle cliniche informatizzate) diventa,

quindi, essenziale per valutare in maniera più accurata il profilo beneficio-rischio dei farmaci in studio per il trattamento di malattie rare e supportarne il processo regolatorio autorizzativo. La creazione di reti distribuite di banche dati sanitarie che si sta diffondendo anche a livello nazionale ed il *linkage* tra differenti fonti di *real-world* data può rappresentare una rilevante opportunità nell'ambito delle malattie rare.

Altro aspetto rilevante è quello della revisione in corso dei regolamenti UE sui farmaci orfani e pediatrici, che mira ad aggiornare e rendere più efficace la normativa vigente; la loro approvazione ha infatti contribuito a importanti progressi nel campo delle malattie rare e dello sviluppo di farmaci orfani, ma producendo alcuni effetti non voluti, dei quali non era possibile prevedere l'entità del loro impatto al tempo della loro introduzione e che ora la revisione cerca di risolvere.

A livello della *governance* nazionale il Rapporto approfondisce il ruolo del farmacista ospedaliero, che è chiamato a garantire la continuità terapeutica al paziente, in un regime di sostenibilità economica per il Sistema Sanitario Nazionale, trovandosi a mediare tra due mondi non ancora bene integrati: l'ospedale ed il territorio. Il farmacista ospedaliero si mette al servizio delle malattie rare e si evolve con i progressi della medicina, trovandosi a gestire terapie innovative complesse come le *Advanced Therapies Medicinal Products*. La via da percorrere è la standardizzazione delle cure e la definizione di un numero sempre crescente di percorsi terapeutici definiti, per raggiungere un'assistenza che sia al passo con il progresso della medicina e allo stesso tempo sostenibile.

Infine, il Rapporto affronta il tema della ricerca con due distinti contributi. Nel primo, si aggiorna l'analisi iniziata lo scorso anno, confermando che la ricerca clinica che coinvolge i farmaci orfani di prossima approvazione continua ad essere in crescita. Aumentano il numero di aree terapeutiche e di patologie interessate, ed anche il numero complessivo di studi clinici e di pazienti potenzialmente coinvolti. In questo scenario, l'Italia partecipa in modo rilevante agli studi di fase III, ma è molto meno presente nelle fasi precedenti di studio.

L'analisi dei finanziatori mostra come le fasi più precoci, nella maggioranza dei casi, siano sostenute da realtà diverse dall'industria o, al limite, in collaborazione con essa. Questo scenario è praticamente assente in Italia ma con la prossima applicazione del regolamento europeo 536/2014, il 2022 potrebbe rappresentare una svolta in tal senso.

Nel secondo si affronta il tema della ricerca traslazionale

delle malattie rare, che rimane, a tutt'oggi, rischiosa e costellata di molti insuccessi e di approvazioni raggiunte con scarso livello di evidenze.

Ottimizzare le risorse e gli sforzi, al fine di arrivare al paziente con un maggior grado di consapevolezza sulla "*clinical promise*" delle nuove terapie e quindi essenziale e il Rapporto prende in esame due strategie su cui è utile trovare un consenso allargato, per mettere in atto nuovi modelli innovativi di *de-risking* della ricerca traslazionale:

- migliorare la predittività dei dati pre-clinici ottenuti con i modelli animali, sia confermando con studi pre-clinici disegnati come "clinically-oriented" l'efficacia di un nuovo farmaco, sia agendo per standardizzare le procedure sperimentali, aumentare il rigore metodologico e la trasparenza dei risultati, compresi quelli negativi, al fine di migliorare la riproducibilità del dato
- valutare precocemente la qualità di programmi di ricerca e sviluppo con tavoli tecnici multidisciplinari ed indipendenti, che possono ispirarsi all'esperienza pionieristica e ormai decennale del TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics, nato all'interno delle attività di networking della comunità scientifica delle malattie rare neuromuscolari, il cui modello è oggi esportato per altre patologie rare.

# EXECUTIVE SUMMARY

The 5th OSSFOR Report is published in a defining moment for the Italian society and, in particular for the world of rare diseases: COVID-19 Pandemic, not yet definitively won, has put the Italian National Health Service (SSN) and the Italian Economy through the wringer, and it will leave significant after-effects. In addition to 130,000 and more deaths attributable to COVID-19, extrapolating the first ISTAT estimates about the excess of mortality in 2020, there is evidence of a further excess of 50/60,000 deaths from other causes (net of COVID-19 deaths), whose aetiology has to be cleared up, but it is also due to the “block” of the support for “other” diseases: delays in diagnosis and at least the postponement of medical check-ups have caused a not yet quantifiable damage.

The world of rare diseases has not been unaffected by this situation, and indeed it can be assumed that it has been one of the most affected sectors, both because it has its own problems of diagnosis delay and because in this sector check-ups and home care and social welfare are vital for not self-sufficient patients and with disabilities.

From the data processed by the Administrative Database of the Lombardy Region, the evidences of the Report confirm the significance of the impact of COVID-19 on “rare patients”: in 2020, the decrease in prevalence compared to the previous year, as well as the even greater reduction of care and assistance costs, give rise to fears of a strong impact of the pandemic on “rare patients”, even in terms of lives.

In order to prevent “rare patients” from being further penalized by a less access to the “beneficial” consequences of pandemic, represented primarily by the investments of the National Recovery and Resilience Plan, the Report analysed its contents, formulating indications on investments which could favour the world of rare diseases.

Unfortunately, rare diseases, in the NRRP, are mentioned only in the investment line named “Strengthening and enhancement of Italian National Health Service biomedical research”. The total

investment cost is about € 520 million, of which € 200 million (slightly less than 40 %) are certainly for rare diseases and tumors, to be spent between 2023 and 2025 after the completion of related tenders.

Although it does not seem to be resolute in the relaunch of the biomedical research in the sector, it is a significant sum. However, in order to spend the envisaged amounts on schedule, given the tenders management complexity which characterizes the public sector, it is appropriated to provide for simplified procedures, on the basis of the experience of procedures put in place during pandemic, also promoting greater participation of rare diseases world and civic representation in the evaluation of projects. Finally, it is appropriated to provide for reward mechanisms for public-private partnerships which, in the research sector, have the dual merit (at least potentially) of promoting a financial leverage effect and “ensuring” the effective translational research capacity.

Among the others measures that could be “qualified” to become beneficial in satisfying the proper needs of “rare patients”, the Report has identified the followings:

- Forms of “individualization” of the Electronic Health Record, which includes indications that, in case of emergency, allow an immediate identification of “rare patients” and their clinical specificities;
- Integration and coordination of rare diseases Registries;
- Strengthening the teleconsultation as a function of care continuity, by integrating proximity services with the monitoring of reference Centres;
- Strengthening home assistance;
- Modernization of highest specialty equipment for new advanced therapies (gene, molecular, etc.);
- Development of technologies for private homes;
- Interventions on private homes, including the adaptation for “rare patients”, as well as forms of social housing, finalized to the maintenance of self-sufficiency of “rare patients” margins.

This year, with regards to quantitative updating and in-depth analysis, the Report has benefited from access to the Lombardy Region data warehouse, under the convention concluded between the General Welfare Directorate of Lombardy Region and the Coordination Centre of the Regional Network of Rare Diseases of Mario Negri Institute for Pharmacological Research IRCCS: in partnership with the latter, we have developed the Project “Epidemiological and cost analysis of patients exempt for rare disease”.

The analysis of administrative databases of the Lombardy Region, as well as being a great opportunity for quality and quantity of available data, and the possibility to analyse a large Region, has allowed to evaluate the evolution of rare disease exemption occurred in the Region from 2015, year in which we had carried out a previous analysis. Moreover, considering also the other Regions analysed over the past years (Campania, Lazio, Puglia and Tuscany), OSSFOR has analysed epidemiology and costs of “rare patients” of almost 50% of the Italian population.

Summarising the analysis carried out, in Italy, considering the data available for the years 2018-2020 referring to Lazio, Lombardy and Tuscany, it is possible to estimate a prevalence of subjects with at least one exemption for rare disease, between 0.65% and 0.76% with Lombardy Region on the upper end: in total about 400,000 patients exempt from rare diseases in Italy. The prevalence is greater among women (0.69%-0.81%), and it focuses in adolescence (10-19 years), with a subsequent peak in the fifth decade.

A geographical concentration of cases is confirmed and detected in all regions but even most marked in Lombardy (considering also that the amalgamation of ASLs in Tuscany has certainly “masked” the phenomenon): phenomenon certainly linked to the distribution of reference units on the territory, given that the prevalence increase towards urban poles.

Subjects affected by ultra-rare diseases represent an estimated 0.10% to 0.21% and they are distributed on 300 pathological conditions: for comparison, 19 times more than rare patients of the prevalence class with more than 100 people affected per million inhabitants.

In the light of the abovementioned, it is possible to observe that the average annual public health expenditure per capita (net of ADI and accommodation) incurred by SSR or rare patients is between the range of € 4,248 - 6,247. In this case

Lombardy is on the lower end, suggesting two statements: firstly, that the cost variability is greater than the epidemiological one, demonstrating the strong organizational variability at regional level; secondly, that the pandemic impact on rare patients, to be verified in relation to the mortality data and the number of new exemptions granted, could have been relevant, given that in Lombardy the prevalence of rare patients decreased by -2.8% compared to 2019 (over 15% compared to 2015); considering also that the per capita expenditure decreased in 2020, the hypothesis of a COVID lethality among “rare patients” at least equal to that of the chronic population seems to be confirmed, as well as a slow-down of new diagnosis (and/or recognition of exemptions).

The analysis carried out on Lombardy databases confirm that the resources absorbed by men are greater compared to those absorbed by women, despite the lower male prevalence.

Moreover, the average per capita expenditure is higher in early years (0-5, period in which many rare diseases are diagnosed), and a subsequent new peak after 75 years, when rare disease is probably associated to other comorbidities.

Finally, the variability of average expenditure at local level is important and even greater than the one relating to the prevalence.

With regard to the treatment, the predominant cost items are for pharmaceutical care and hospitalisation, as was expected.

At a (regional) level system, the incidence of total expenditure incurred by SSN for rare patients (with reference to those exempt for rare disease) in the total of public Health care budget seems to be comparable: the estimated range is 1.7-2.2% against a prevalence of 0.65%-0.76%.

Furthermore, the OSSFOR orphan drugs database shows that the year 2020 marks a reduction of 14.4% of consumption and 11.5% of expenditure; the reduction continues the trend started in 2019, although it was even more marked in the previous year largely as a consequence of the entry into force of the Law No. 145/2018, which modified the criteria of inclusion of molecules in the list of AIFA orphan drugs excluding those not authorized by EMA in class A and H on sale in Italy, which have exhausted the benefit market exclusivity. With regard to molecules recognized with a full innovation, the trend is in contrast: consumptions and expenditure increased



by 17.6% and 39.7%, respectively. Cancer drugs show a decrease in consumption of 18.3 percentage points higher than all orphan drugs, and a decrease in expenditure of 16.8 percentage points. Non-cancer drugs, in contrast, show an increase in consumption and expenditure of 1.5% and 13.9%, respectively.

After few years of stasis, the average cost for UMF (Minimum Fractional Units) grows: the year 2020 marks an increase of 3.4% which follows the increase of 43.6% in 2019, attributable to the selection made as a consequence of the aforementioned Law 145/2018, which has ousted “older” drugs and with an average lower unit cost.

The molecules recognized with a full innovation have a cost for UMF of 7.3 times higher than average, and 1.7 times as concerns cancer drugs.

Finally, in 2020, 35.3% of orphan molecules invoices less than € 5 million and 57.4% less than €10 million; at the upper end of the distribution, 10% and 4.4% of molecules exceed €50 million and €100 million, respectively.

The 24 molecules (4 fewer than 2019) that invoice less than €5 million per annum add up 3.2% of ODs market; the 39 molecules (2 fewer than 2019) that invoice less than €10 million add up 11.9% of the market; among those with higher turnover, the 14 molecules (2 fewer than 2019) that exceed €50 million represent 55.2% of the market, and the 3 molecules with a turnover higher than €100 million represent 36.1% of total ODs market.

Regarding regulatory aspects and, specifically, dynamics of authorization processes, the trends recorded in recent years are confirmed; and in particular:

- The time between the designation of orphan drug and the authorization request (central EMA procedure) increases: from 34 months in the period 2003/2004, to 76 months between 2017 and 2018 (71 months for new drugs);
- This increase is the effect of an increasingly early presentation of the designation request, and a consequent increase of time between this request and the authorization request, while the time required by EMA for the authorization remains constant;
- At national level, the time between EMA authorization and price and redemption decreases: from 24 months (2012/2014), to 15 months (2018/2020). 13 months for cancer drugs and 14 months for new drugs;

- Times are further reduced if the drugs included in the list of L. 648/1996 and those in Cnn Class are excluded;
- L. 98/2013 has established a reduction of time: 100 days from the date of submission of the application;
- The “internal” process, i.e., the time for price evaluation and negotiation from Technical Scientific Committee (CTS) and Price and Redemption Committee (CPR) has increased from 149 days to 2010/2012 to 319 days in 2017/2018 period, and then it has shown a reversal trend: 174 days in 2019/2020;

Even without exhaustive information, it can be estimated that the duration of negotiation process ends within 100 days under L. 98/2013 only for 17% of analysed drugs.

With regard to the governance of the sector, from a regulatory point of view, the most significant element is certainly the approval of the c.d. Consolidated Act on Rare Diseases, L. No. 175/2021. The Act aims to protect the right to health of people affected by rare diseases, ensuring:

- Uniformity of the provision of benefits and medicines, including orphan drugs, on the Italian territory;
- Coordination and periodic updating of Essential Levels of Care and the list of rare diseases;
- Coordination, reorganization and strengthening of the national Network for the prevention;
- Surveillance, diagnosis and treatment of rare diseases and support for research.

Still on the subject of governance, the Report addresses the issue of randomized controlled clinical trials conduction, which, in the context of treatment for rare diseases, is not always feasible due to critical issue linked to the limited number of patients affected by rare diseases, to the course of the disease itself and to the lack of therapeutic alternatives.

By using pathology registries, drug post marketing surveillance registries, administrative databases and electronic health records, archives of general practice and paediatrics of free choice and computerized clinical records, the Real-World Evidence Generation becomes essential to evaluate more accurately the benefit/risk profile of drugs under study for rare diseases treatment and to support its authorization regulatory process. The creation of distributed networks of health databases that is spreading also at national level and the linkage between different of real-world data sources may represent a

relevant opportunity in the context of rare diseases. Another important aspect is the ongoing review of EU regulations about orphan and paediatric drugs, which aims at updating and making more effective the current legislation; actually, their approval has contributed to important advances in the context of rare diseases and orphan drugs development, but, at the same time, causing undesired effects; their impact was not foreseeable at the time of their introduction and now the review is trying to resolve.

At national governance level, the Report takes a closer look at the role of hospital pharmacist, who is responsible for ensuring the therapeutical continuity to the patient, in an economic sustainability scheme for National Health System, having to mediate between two worlds not yet well integrated: hospital and territory. Hospital pharmacist is at the service of rare diseases and evolves with advances in medicine, having to manage new complex treatments as the Advanced Therapies Medicinal Products. The way forward is the standardization of treatments and the definition an even more crescent number of defined therapeutic path, in order to reach a sustainable assistance in step with medical advances.

Finally, the Report faces the topic of research with two different contributions. In the first one, there is an updating of the analysis initiated last year, confirming that clinical research about orphan drugs in approval continues growing. The number of therapeutic areas and involved pathologies increases, including the total number of clinical trial and potentially involved patients. In this scenario, Italy is involved in a relevant way in the 3rd phase studies, but is much less present in previous study phases.

The analysis of lenders shows as the earliest phases, in most cases, are supported by realities different from industry or, at least, in collaboration with it. This scenario is practically absent in Italy, but with the next application of European Regulation 536/2014, the 2022 could represent a turning point, in this sense.

In the second one, it faces the theme of translational research of rare diseases, which, to date, remains risky, with many failures and approvals reached with low level of evidence.

It is essential to optimize resources and efforts in order to give to patients a higher level of consciousness about "clinical promise" of new treatments. The Report examines two strategies on which must be find a general consensus, in order to

implement new innovative models of de-risking of translational research:

- Improve the predictability of preclinical data obtained with animal models, both confirming the efficacy of a new drug with preclinical studies referred to as 'clinically-oriented', and acting to standardize experimental procedures and increase the rigorous methodology and the transparency of result, including the negative ones, with the purpose of improving the data reproducibility.
- Early evaluate the quality of research and development programs with multi-disciplinary and independent technic tables, that may be inspired by the pioneering and decade-long experience of TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics, born within networking activities of scientific community of rare neuromuscular diseases, the model of which is nowadays exported for other rare diseases.

# CAPITOLO 1

## PNRR:

# Quali opportunità per le Malattie Rare?

*Federico Spandonaro, Università Telematica San Raffaele Roma<sup>1</sup>*

La pandemia di Covid-19 è stata definita uno “*stress test*” per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN): una sfida effettivamente inaspettata (e per molti versi imprevedibile per tempi e modalità) che non possiamo ancora pensare sia vinta definitivamente, ma che ora lascia spazio per iniziare a riflettere sul suo impatto, sociale ed economico.

In questa ottica, un elemento non irrilevante è che sembra ormai acclarato che agli oltre 130.000 morti attribuibili al Covid-19, estrapolando le prime stime dell'Istat sull'eccesso di mortalità 2020, dobbiamo nel biennio sommare un ulteriore eccesso di 50/60.000 per altre cause (al netto, quindi, delle morti per Covid-19); un ulteriore costo umano la cui eziologia è ancora da chiarire, ma che certamente è da attribuire anche al “blocco” di fatto dell'assistenza alle “altre” patologie.

La pandemia ha, infatti, bloccato la funzionalità di molti servizi; a questo si è inoltre aggiunta la diffidenza dei cittadini verso le strutture ospedaliere, che li ha spinti ad evitare di farne ricorso. Diffidenza che, in larga misura, è a sua volta conseguente all'evidente stress subito dalle strutture, che hanno interrotto alcuni servizi e, in alcuni casi, sono state persino veicolo di infezioni.

Quanto citato ha esitato in ritardi di diagnosi e (almeno) posticipazione di controlli, con un danno ancora difficilmente quantificabile: l'eccesso di mortalità per “altre cause” è un primo segnale che, però, certamente sottostima il fenomeno, riguardando solo gli effetti immediati e più evidenti della pandemia.

Sebbene, come anticipato, stimare l'effetto sulla salute della popolazione dei ritardi di diagnosi e “diagnostici” è sfida non banale, dobbiamo mettere nel conto che un effetto ci sarà; ed a questo dobbiamo aggiungere i peggioramenti di salute derivanti dalla “chiusura in casa” di tanti anziani e disabili: aspetto, quest'ultimo, per ora del tutto negletto nel dibattito.

Quanto precede per ribadire che la pandemia ha generato costi umani “indiretti” certamente notevoli in molti ambiti patologici; e certamente a questi costi non si sottrae il mondo delle malattie rare: anzi è presumibile che sia stato uno degli ambiti maggiormente colpiti, sia perché è, di per sé, caratterizzato da problemi di (ritardo di) diagnosi; sia perché in questo ambito sono vitali i controlli e l'assistenza domiciliare e sociale a pazienti che spesso sono disabili e non autosufficienti.

---

<sup>1</sup> *Desidero ringraziare P. Binetti, G. Gorgoni, A. Guida, A. Lenzi, T. Nicoletti, A. Scopinaro, per il confronto e i preziosi contributi che mi hanno regalato, e che ho cercato di integrare nel capitolo; rimango ovviamente unico responsabile delle opinioni espresse.*



Se i “malati rari” hanno certamente sofferto, quanto e più di altri, delle conseguenze “indirette” della pandemia, rischiano ora di essere ulteriormente penalizzati, avendo un minore accesso alle conseguenze “benefiche” della stessa.

Ci riferiamo, in particolare, al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che promette nuove e ingenti risorse per il sistema sanitario che, nelle comuni aspettative, dovrebbero rilanciare il SSN.

Ricordiamo che il *Next Generation EU* dispone di risorse rilevanti (a cui se ne sommano altre, quali quelle del programma di finanziamento *React-EU* e quelle del cosiddetto “fondo complementare”) e che l'Italia ne prevede l'impiego per € 191,5 mld., ovvero l'ammontare massimo che poteva essere richiesto; disponibilità decisamente ingente ma che non va dimenticato che, per circa due terzi, si configura come un prestito.

Nello specifico, alla Sanità (missione 6 del PNRR), sono destinate risorse per € 20,2 mld. (complessivamente sui tre fondi sopra citati) che, in percentuale del totale, rappresentano più o meno esattamente l'incidenza della spesa sanitaria sul PIL nazionale.

La missione 6 (Sanità) si articola in due componenti principali: da un lato, il potenziamento dell'assistenza territoriale, tramite la creazione di nuove strutture (Strutture intermedie e Case della Comunità), rafforzamento dell'assistenza domiciliare e sviluppo della telemedicina; dall'altro, la digitalizzazione e il rafforzamento del capitale umano del SSN attraverso il potenziamento della ricerca e della formazione.

Entrando (sebbene in modo non approfondito per esigenze di spazio) nel merito degli interventi previsti, osserviamo che l'elemento strategico del Piano è certamente rappresentato dal potenziamento del “territorio”.

Operativamente, il PNRR prevede di finanziare progetti che, in larga misura, non sono però “nuovi”: bensì progetti in essere, rimasti per lo più “incompiuti” (ad esempio il Fascicolo Sanitario Elettronico, il potenziamento della telemedicina, etc.). Lo stesso potrebbe dirsi per il potenziamento del territorio, essendo l'obiettivo intorno al quale già ruotava la “Legge Balduzzi”, datata 2012 (e ancora prima la cosiddetta riforma ter della Sanità dell'allora Ministro Bindi).

Indipendentemente dalle preoccupazioni legate agli aspetti appena richiamati, ci è sembrato interessante approfondire se, e in che modo, le malattie rare siano state adeguatamente prese in considerazione dal PNRR ed, eventualmente, di quali azioni previste potrebbero beneficiare i “malati rari”. Infine, si è provato a fare uno sforzo di proposizione, suggerendo qualche aspetto che potrebbe incrementare i benefici del PNRR per i “malati rari”.

Le malattie rare, nel PNRR, sono citate soltanto nell'intervento C2.2, investimento 2.1 “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”.

Leggiamo che *«L'investimento ha l'obiettivo di potenziare il sistema della ricerca biomedica in Italia, rafforzando la capacità di risposta dei centri di eccellenza presenti in Italia nel settore delle patologie rare e favorendo il trasferimento tecnologico tra ricerca e imprese. Per il perseguimento di questi obiettivi si prevedono tre tipi di intervento: (i) il finanziamento di progetti Proof of Concept (PoC) volti a ridurre il gap fra i risultati del settore della ricerca scientifica e quello dell'applicazione per scopi industriali, attraverso la predisposizione di prototipi per la commercializzazione e la mitigazione dei rischi potenziali - derivanti da eventuali brevetti, licenze o barriere all'entrata - che potrebbero scoraggiare gli investitori di mercato; (ii) il finanziamento di programmi di ricerca o progetti nel campo delle malattie rare e dei tumori rari; (iii) il finanziamento per programmi di ricerca su malattie altamente invalidanti.»*

Si tratta quindi di un finanziamento ad hoc sebbene, l'elencazione dei tre interventi, sembra estenderne la destinazione anche oltre il perimetro delle malattie rare.

Per quanto concerne il quantum, il PNRR prevede che «*La realizzazione dei progetti PoC prevede bandi di gara del valore complessivo di 0,1 miliardi ... Per i programmi di ricerca e i progetti nel campo delle malattie rare e dei tumori rari sono previsti due finanziamenti del valore di 0,05 miliardi ciascuno ... con riferimento alla ricerca su malattie altamente invalidanti si prevedono due finanziamenti del valore di 0,16 miliardi ciascuno*».

In complesso, quindi, € 520 mil., di cui certamente € 200 mil. (poco meno del 40%) per malattie e tumori rari, da spendere fra il 2023 e il 2025 dopo avere espletato le relative gare.

Si tratta di una somma significativa sebbene non sembri tale da poter essere risolutiva nel rilancio della ricerca biomedica nel settore.

Ovviamente si pongono varie questioni, peraltro comuni a tutti gli altri investimenti previsti nel PNRR: senza pretesa di esaustività, per prima ricordiamo la difficoltà di arrivare a spendere le cifre previste, nei tempi previsti, stante la complessità di gestione delle gare che caratterizza il settore pubblico; in particolare per la ricerca sarà opportuno prevedere procedure semplificate, sulla scorta della esperienza delle procedure in deroga messe in campo durante la pandemia; inoltre, sarà opportuno promuovere una maggiore partecipazione del mondo delle malattie rare (professionisti e pazienti in primo luogo) e della rappresentanza civica nella valutazione dei progetti; ancora, sottolineiamo la mancanza di una metrica atta a indirizzare, ex ante, le proposte di investimento/ricerca e (ex post) a misurarne gli esiti; infine, l'assenza di meccanismi che premiano le *partnership* pubblico-privato che, nel settore della ricerca, hanno il duplice merito (almeno potenziale) di promuovere un effetto leva finanziaria (in altri termini, se si fosse previsto di finanziare progetti capaci di incontrare anche un interesse privato, l'aggiunta dei relativi capitali avrebbe moltiplicato l'impatto) e di "garantire" l'effettiva capacità traslazionale della ricerca: il mondo delle malattie rare ha una lunga esperienza di collaborazioni pubblico-privato, che ne dimostra l'efficacia e l'efficienza (e ribadisce l'importanza di realizzare una "massa critica" sia finanziaria che di *expertise*).

Con esclusione di quanto descritto, non ci è sembrato di rilevare, nel PNRR, altri riferimenti diretti alle malattie rare.

Non di meno, scorrendo il Piano, possiamo trovare altri ambiti che indirettamente sono di interesse delle malattie rare.

Nuovamente senza pretesa di esaustività, gli ambiti in qualche modo "promettenti" potrebbero essere i finanziamenti di investimento per:

1. la transizione digitale in Sanità
2. il potenziamento dell'assistenza domiciliare
3. il mantenimento della autosufficienza, l'*housing* sociale, il ripensamento delle RSA, (questi peraltro nella missione 5, Inclusione, e non in quella Sanità)
4. la creazione di ospedali di comunità e case di comunità.

In termini positivi, il tema essenziale che si pone attualmente è quello del modo in cui questi investimenti possano essere di effettiva utilità per il mondo delle malattie rare.

Sul tema della transizione digitale, il PNRR fa leva sul completamento del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e sull'estensione dell'uso della telemedicina (intesa in senso lato), oltre che sul potenziamento dei *database* amministrativi.

Entrambe progettualità datate, ma mai adeguatamente finanziate e implementate, che rischiano di essere portate a termine senza un *vision* sul futuro dei bisogni del settore.

Il FSE sarebbe almeno auspicabile che superi la sua natura di *repository* di referti clinici e dati amministrativi, e diventi la base di una piattaforma che permetta di fornire servizi individualizzati ai pazienti: "individualizzazione" che evidentemente assume un significato particolare nel caso di "malati rari"; a titolo di mero esempio, al di là della registrazione di eventuali esenzioni, potrebbe essere auspicabile che il FSE contenga indicazioni che, in caso di emergenze, permettano una immediata individuazione dei "malati rari", con indicazione dei bisogni/condizioni specifiche e dei Centri/Professionisti di riferimento che hanno in carico il paziente.

Peraltro, esistono consolidate esperienze internazionali che confermano che le informazioni necessarie per caratterizzare un paziente “raro”, sono maggiori e più complesse: di questo andrebbe tenuto adeguato conto nella progettazione della struttura informativa del FSE.

Analogamente, in tema di basi dati, sarebbe utile affrontare la questione dell'integrazione e del coordinamento dei Registri delle malattie rare, potenziando e portando a regime le progettualità già in essere: tra l'altro, solo realizzando una integrazione con il FSE, è pensabile superare gli attuali limiti di molti registri derivanti dalla gemmazione dei *database* amministrativi, primo fra tutti quello di concentrarsi sulle patologie per le quali è riconosciuta una esenzione.

Anche il campo dei farmaci orfani, per lo più approvati con evidenze limitate, sembra naturalmente eleggibile a settore di massima priorità in termini di capacità di monitoraggio *post marketing*.

In tema di telemedicina, poi, andrebbe, per esempio, specificato che, specialmente nel caso di patologie rare, il teleconsulto andrebbe potenziato e arricchito di funzioni (e funzionalità), permettendo la (da sempre) auspicata realizzazione della continuità assistenziale, integrando i servizi di prossimità con il monitoraggio dei Centri di riferimento.

Anche in questo caso è essenziale prendere atto che il coordinamento fra le professioni, in presenza di una malattia rara, richiede una condivisione maggiore di informazioni (cliniche ma anche sociali) di cui bisognerebbe tenere conto nella progettazione delle reti.

La telemedicina ha origini antiche, legate alle “distanze” dei pazienti dai centri di assistenza: non è, quindi, un caso che sia sempre stata riconosciuta come parte essenziale dei PDTA dei “malati rari”.

Il tema si lega al punto dell'assistenza domiciliare, che è certamente un elemento “critico” per molte malattie rare.

Certamente un potenziamento dei servizi è auspicabile, sebbene sia facile la valutazione per cui erogare un accettabile numero di ore di assistenza domiciliare a tutti i disabili richiederebbe un investimento (in primo luogo in termini di assunzione di personale) che travalica anche le potenzialità del PNRR. Il rischio che si paventa è che la domiciliare venga potenziata semplicemente con una diffusione del telemonitoraggio, di nuova modalità insufficiente per larga parte dei “malati rari”: in altri termini, una soluzione certamente interessante, ma non necessariamente applicabile a pazienti con bisogni complessi, quali i “malati rari”.

Dato l'impegno del PNRR nell'ammodernamento delle attrezzature delle strutture, sarebbe auspicabile riservare un “capitolo” di investimento per le attrezzature di altissima specialità che sono legate alle nuove terapie avanzate (geniche, molecolari, etc) che sono ormai il presente per molte malattie rare.

Analogamente, nel capitolo attrezzature sarebbe interessante aggiungere il tema di quelle che possono essere portate al domicilio del paziente: il monitoraggio dei “malati rari” non può, infatti, esaurirsi con la banale registrazione a distanza di alcuni parametri fisici; se la casa dovrà davvero essere il “primo luogo di cura”, bisogna che alcune capacità diagnostiche possano uscire dai muri degli ospedali e dalla Case di Comunità (CdC), “andando” al domicilio del paziente.

Queste osservazioni ci portano, poi, al punto del mantenimento della autosufficienza: l'assistenza domiciliare dovrebbe rimanere una soluzione per i casi di parziale autosufficienza, rimanendo evidente che la vera deospedalizzazione, a livello di sistema, passa per la capacità di salvaguardare l'autosufficienza dei pazienti; questo vale a maggior ragione nel campo delle malattie rare, dove spesso i *caregiver* familiari sono costretti a sostenere gran parte del carico della malattia.

Gli interventi sulle residenze, come anche le forme di *housing sociale*, sono certamente strumenti che possono risultare utili: un capitolo sull'adeguamento dei domicili dei “malati rari”, che ne permetta il mantenimento di margini di autosufficienza, sarebbe opportuno considerarlo fra gli investimenti in edilizia.

In tema di domiciliarietà (o prossimità che dir si voglia), dobbiamo osservare che purtroppo il PNRR segna una discrasia con la necessità di integrazione socio-sanitaria che caratterizza i bisogni dei pazienti non autosufficienti. In altri termini, il rischio è che senza un maggior coordinamento fra missione 5 e 6 del PNRR, ancora una volta i pazienti dovranno rincorrere “Enti” diversi per trovare soluzione ai propri problemi.

L’esperienza dei pazienti, e delle loro famiglie, andrebbe utilizzata per indirizzare gli investimenti nel senso di una efficace integrazione socio-sanitaria: da questo punto di vista le malattie rare rappresentano bisogni paradigmatici, estensibili a tante altre condizioni di complessità.

Abbiamo lasciato per ultimo il tema degli investimenti in strutture: CdC e Ospedali di Comunità. Questo ci sembra l’ambito che richiede il maggior sforzo di analisi. Tipicamente il “malato raro” ha un doppio riferimento, rappresentato dallo specialista, tipicamente del Centro di riferimento, e dal Medico di Medicina Generale (MMG).

Da questo punto di vista, l’esistenza di strutture intermedie potrebbe essere del tutto inutile (se non per il fatto che l’auspicio delle Regioni è che i MMG operino nelle CdC).

Evidentemente, visto che il cosiddetto potenziamento del “territorio” vaticinato dal PNRR, si basa invece sulla creazione di strutture intermedie, non ci si può esimere da una riflessione, su come queste impatteranno sulla presa in carico dei “malati rari”.

Questo aspetto diventa una “costola” del dibattito sul modello di “territorio” da realizzare, sul quale l’elaborazione attuale non appare ancora convincente; di fatto, il potenziamento continua a essere pensato sul solo asse dell’offerta. A riprova di ciò, è attesa a breve l’emanazione di *standard*, sulla falsariga di quelli ospedalieri, anche per le strutture territoriali, che definiranno/quantificheranno l’offerta da garantire sulla base della popolazione servita.

Appare immediatamente evidente come questo modello di programmazione sia praticamente impossibile da applicare a sottopopolazioni (come, in particolare, quella dei “malati rari”) distribuite in modo disomogeneo sul territorio.

Inoltre, sembra purtroppo si sia persa l’occasione per riunire il capitolo sanitario e sociale sotto una unica *governance*, cosa che sarebbe stata, come già anticipato, di grande merito per garantire una presa in carico integrata dei “malati rari”.

Andrebbe, allora, piuttosto operato un ripensamento “globale” dei servizi erogati e delle relative modalità di fruizione, con una *vision* strutturata su come la trasformazione digitale possa abilitare una modifica delle prese in carico.

Per provare a essere propositivi, possiamo immaginare che un modello ottimale di presa in carico “territoriale” debba, ad esempio, permettere la sottoscrizione di un Piano Assistenziale Individuale annuale per i “malati rari” (per lo più cronici), automaticamente autorizzativo per l’accesso alle prestazioni prescritte, che consenta l’*home delivery* dei farmaci, dei dispositivi e degli altri ausili protesici; ma anche che abiliti la possibilità di erogare visite in teleconsulto con gli specialisti dei Centri di riferimento, facilitandone il coordinamento, e realizzando una reale integrazione delle competenze all’interno di “*team*” professionali multidisciplinari.

Fra gli interventi del PNRR troviamo ancora la “digitalizzazione” completa di alcuni presidi di alta complessità: sarebbe da chiedersi se non sia piuttosto più utile prevedere la realizzazione delle condizioni per far rete fra Centri di riferimento e strutture territoriali (CdC, ma non solo): questo in un contesto in cui è difficile pensare che ogni CdC abbia uno sportello per le malattie rare e, in ogni caso, in cui il “malato raro” è comunque costretto a curarsi anche “in mobilità”.

Investire nell’utilizzo delle tecnologie digitali per il coordinamento fra livelli di assistenza, e fra sistemi regionali e locali è certamente essenziale per rendere l’esperienza del “malato raro” (e dei suoi *caregiver*) meno impattante; ma è anche un’esigenza di sistema per controbilanciare le forze centrifughe di un regionalismo/federalismo senza incentivi alla cooperazione.

La digitalizzazione del sistema apre, infine, il capitolo della formazione: pur citata nel PNRR, fa riferimento a generiche esigenze di formazione manageriale, che a distanza di quasi 30 anni dalla cosiddetta “aziendalizzazione delle USL”, rischia di apparire anacronistica.

Piuttosto oggi appare evidente l'esigenza di formare figure (in tutti i ruoli professionali) capaci di interfacciarsi efficacemente con le nuove tecnologie digitali (dalla telemedicina, alla intelligenza artificiale, passando per la gestione dei cosiddetti *big data*) e con la presa in carico di esigenze complesse, come quelle di cui sono portatori i “malati rari”.

In conclusione, il PNRR ha (giustamente) definito le priorità nazionali: definibili “di sistema”. Non stupisce allora che non si trovino indicazioni esplicite per il mondo delle malattie rare.

Peraltro, almeno un richiamo esplicito esiste, ed è quello relativo alla valorizzazione della ricerca biomedica: in assenza di approfondimenti (le azioni del PNRR sono indicate in modo sintetico, senza indicare le ragioni alla base della loro assunzione) è difficile valutare se il richiamo debba interpretarsi come l'individuazione del campo delle malattie rare come strategico in termini di ricerca biomedica nazionale; vorremo ovviamente sperarlo, ma il contenuto della norma, e il finanziamento per essa previsto, non sono sufficienti a rassicurare completamente. In ogni caso, con l'approvazione europea del PNRR si è aperta la fase che è deputata alla sua “messa a terra”: questo è quindi il momento per essere propositivi, affinché gli investimenti siano indirizzati verso soluzioni congeniali anche ai “malati rari” e alle loro famiglie.

Questo richiede uno sforzo collettivo, all'interno del quale questo appunto tenta di essere un primo modesto contributo, da realizzarsi in tempi davvero brevissimi, dati i tempi strettissimi imposti dall'Europa per la realizzazione del Piano.

Per fornire un contributo serve certamente l'esperienza sui bisogni dei “malati rari”, ma anche “visione” sul futuro dei servizi sanitari (e anche sociali, la cui mancata integrazione, come già anticipato, è un'occasione persa dal PNRR) e, quindi, sui modelli di assistenza da sviluppare nonché sul governo dei processi di investimento.

Per completezza, bisogna anche ricordare che è necessario sia al più presto chiarita la *governance* prevista per il PNRR: senza una chiara individuazione degli interlocutori istituzionali preposti, è evidente che diventa impossibile l'espressione del contributo da parte dei pazienti e dei corpi intermedi della Società.

Non si può non concludere rimarcando che sebbene si sia ragionato di contributo del PNRR alla gestione delle malattie rare, quanto proposto può essere riletto in modo palindromico: ovvero come il contributo delle malattie rare al PNRR; nel senso che in tutte le riflessioni riportate è evidente come l'esperienza e le esigenze dei “malati rari” (che possiamo riassumere nella logica dei “piccoli numeri”) siano il prototipo della complessità della Sanità del futuro, basata sulla necessità di coniugare personalizzazione delle cure, specializzazione estrema (professionale, tecnologica etc.) e bisogni compositi.

# CAPITOLO 2

## LA DOMANDA

# Malattie rare: le evidenze epidemiologiche

Daina E.<sup>2</sup>, Bottanelli L.<sup>2</sup>, d'Angela D.<sup>3</sup>, Schieppati A.<sup>2</sup>, Polistena B.<sup>3</sup>, Spandonaro F.<sup>4</sup>

### 2.1 - Premessa

Il presente contributo è stato realizzato nell'ambito del Progetto "Analisi epidemiologica e di costo dei pazienti esenti per malattia rara", reso possibile grazie alla convezione per l'accesso ai dati aggregati del *data warehouse* regionale, stipulata fra la Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia e il Centro di Coordinamento della Rete regionale malattie rare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

Le analisi statistiche sono state condotte congiuntamente dal Centro di Coordinamento e da C.R.E.A. Sanità. Alla Regione Lombardia va il ringraziamento di OSSFOR per la attenzione dimostrata al tema oggetto del Rapporto e per la disponibilità nel promuovere l'attività di ricerca.

L'analisi che segue è frutto di una collaborazione già iniziata nel 2015 con la Regione Lombardia, anno in cui C.R.E.A. Sanità poté svolgere per la prima volta una analisi sulla epidemiologia e sui costi dei malati rari.

In continuità con le analisi pubblicate nei primi quattro Rapporti OSSFOR (relative alle Regioni Campania, Lazio, Puglia e Toscana) le analisi del presente capitolo sfruttano l'accesso ai *database* amministrativi regionali per ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti con almeno una esenzione per malattia rara: nello specifico si fa riferimento al ricorso a ricoveri ospedalieri, alle prestazioni specialistiche ambulatoriali (effettuate sia nelle strutture pubbliche, che in quelle private accreditate), all'assistenza protesica, ai consumi farmaceutici territoriali e a quelli registrati nel File F.

Con successive analisi si procederà ad esaminare le prestazioni residenziali (ricoveri nelle residenze, etc.) e domiciliari (ADI) e, in generale, quelle afferenti all'integrazione socio-sanitaria.

Inoltre, non sono incluse nelle analisi le prestazioni sanitarie effettuate privatamente dai cittadini, che pure sono notoriamente rilevanti (Rapporto Monitorare Uniamo).

Il campione analizzato è quello relativo agli assistiti residenti in Lombardia in possesso di almeno una esenzione per patologia rara.

---

<sup>2</sup> Centro di Coordinamento - Rete regionale malattie rare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

<sup>4</sup> Università Telematica San Raffaele, C.R.E.A. Sanità

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001, che aveva sancito l'istituzione della Rete nazionale delle malattie rare, individuava inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, cui applicare le tutele previste. Nel gennaio 2017, ai sensi del DPCM con il quale sono stati definiti i nuovi LEA, è stato aggiornato l'elenco delle malattie rare esenti ampliandolo a 339 singole malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione. I 114 codici di gruppo designano più malattie che hanno aspetti comuni per quanto riguarda la loro classificazione e le caratteristiche cliniche.

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

Tra le ragioni per cui un paziente con malattia rara non richiede l'esenzione, ricordiamo quelle personali, di tipo culturale o sociale; il caso di pazienti già supportati da altre forme di tutela (es. esenzione per reddito), che quindi possono non essere interessati a richiedere una esenzione ulteriore; il caso di malattie non diagnosticate o non comprese nell'elenco delle malattie rare con codice di esenzione.

Considerando che l'individuazione delle malattie rare che danno diritto all'esenzione è legata anche a considerazioni di tipo economico (le malattie rare esenti sono tra quelle a maggiore impatto sul bilancio individuale/familiare), l'universo considerato sottostima la dimensione epidemiologica più dell'aspetto economico/finanziario, di cui ci occuperemo nel capitolo 3 del presente Rapporto.

A quasi 20 anni dalla istituzione della Rete regionale per le malattie rare, pur con i limiti derivanti dalla sottostima descritti, si ha peraltro a disposizione un patrimonio molto rilevante di dati. L'individuazione della popolazione di malati rari in Lombardia permette di conoscerne le caratteristiche socio/demografiche, la distribuzione nel territorio e, più in generale, può rappresentare uno strumento per avviare studi di valutazione dei costi sanitari, individuando aree a maggior impatto assistenziale, fornendo spunti per programmi di sanità pubblica e di ricerca scientifica.

## 2.2 - Il contesto epidemiologico

La popolazione lombarda al 2020 conta 10.027.602 abitanti (fonte: Istat. <http://dati.istat.it>, consultato il 27.10.2021). La prevalenza dei soggetti con almeno un'esenzione per malattia rara (MR) al 31/12/2020 è pari allo 0,76% (76.104 pazienti); rispetto all'anno precedente si osserva un calo di 0,02 punti percentuali (-2,8% di pazienti). Sempre al 31/12/2020, la prevalenza è pari allo 0,81% per le femmine e allo 0,70% per i maschi.

Nel 2015 la prevalenza dei soggetti con almeno un'esenzione per MR in Lombardia era pari allo 0,46% della popolazione residente (44.548 pazienti): 0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi.

Si rammenta tuttavia che il dato 2015 faceva riferimento ai soggetti con MR esenti indicate nell'allegato 1 al DM 279/2001, mentre la presente analisi si estende anche agli assistiti con MR identificate dai nuovi codici di esenzione. Il confronto con il dato della Regione Toscana (analisi effettuata da OSSFOR, relativa al 2018) evidenzia percentuali sostanzialmente sovrapponibili: 0,72%; 0,78% per le femmine e 0,65% per i maschi.

Rispetto alla Regione Lazio, sempre con dati del 2018, è pari allo 0,65%: 0,69% per le femmine e 0,61% per i maschi. Complessivamente, considerando le tre Regioni citate che rappresentano circa il 33% della popolazione italiana (19,5 mln di residenti), la prevalenza di malati rari risulta compresa nel *range* 0,65-0,76%, con 0,69%-0,81% per le femmine e 0,61%-0,70% per i maschi.

La prevalenza si conferma, quindi, sempre maggiore nel genere femminile, nonostante la composizione per genere delle popolazioni regionali sia sostanzialmente sovrapponibile: 51,0% in Lombardia e 51,7% di donne nel Lazio ed in Toscana.



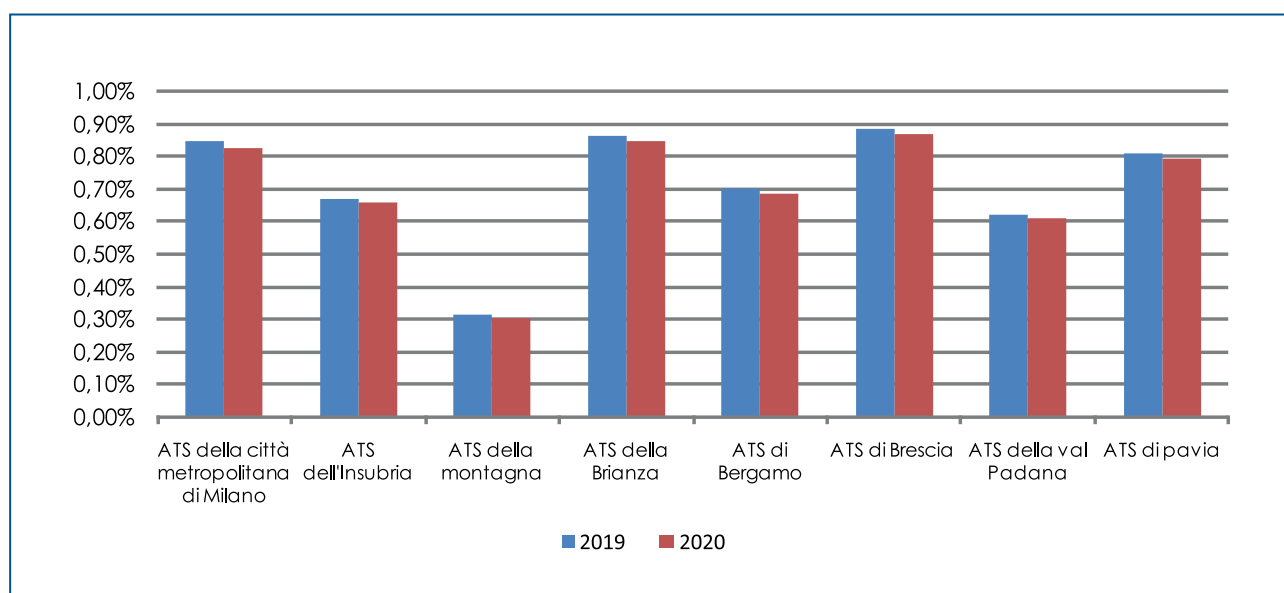
## L'analisi per ASL/ATS di residenza

Dall'analisi della distribuzione infra-regionale dei malati rari emerge come nella Regione Lombardia la prevalenza massima (riferita al 2020), si riscontri nelle ATS di Brescia, della Brianza e della città metropolitana di Milano (prevalenza pari rispettivamente a 0,87%, 0,85% e 0,83%), a fronte di una prevalenza minima nella ATS della montagna (0,31%).

La differenza tra la ATS con prevalenza massima e quella con prevalenza minima è, quindi, di 0,56 punti percentuali, ovvero di 2,85 volte (**Figura 2.1**).

Fenomeni analoghi, anche se di dimensioni inferiori, si sono registrati anche nella Regione Lazio (scarto tra ASL con prevalenza massima e minima, 0,20 punti percentuali, pari a 1,65 volte) e in Toscana (0,14 punti percentuali pari a 1,15 volte).

**Figura 2.1**  
**Prevalenza pazienti con esenzione per MR per ATS**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

La minore differenza registrata in Toscana, potrebbe peraltro essere riconducibile anche alla dimensione maggiore delle ASL.

È ragionevole supporre che le concentrazioni citate siano in significativa parte spiegabili dalla localizzazione geografica dei Presidi di riferimento, anche se non si possono escludere fenomeni epidemiologici, ad esempio legati ad endemismi di alcune patologie.



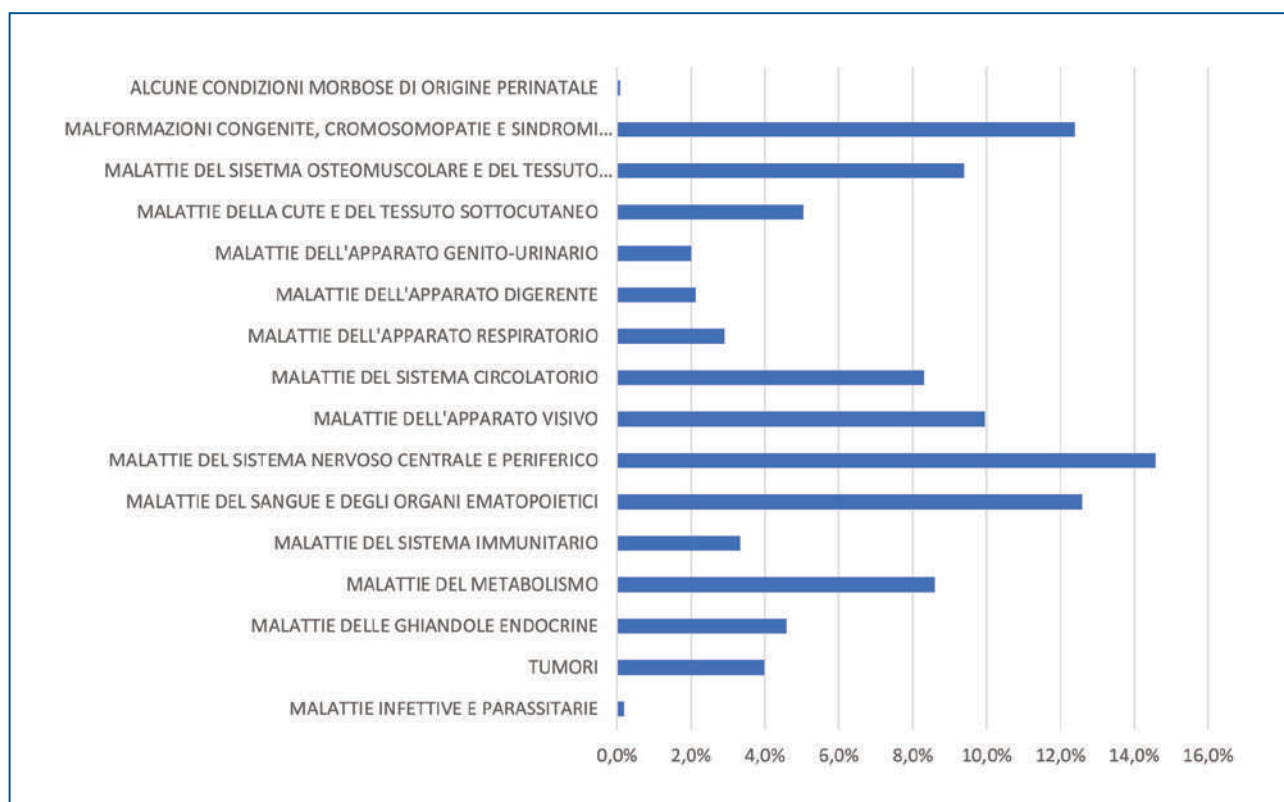
## L'analisi per categoria diagnostica

I malati rari (MR) lombardi nel 2020 (**Figura 2.2**), secondo il nuovo sistema di classificazione, si concentrano prevalentemente nelle categorie delle Malattie del sistema nervoso centrale e periferico (14,6%) e delle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (12,6%).

Per confronto, fra i MR laziali prevalgono le Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (25,1%) e seguono le Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (20,9%); fra i MR toscani si conferma l'ordine del Lazio: prima la categoria delle Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (14,7%), poi quella delle Malattie del sistema nervoso centrale e periferico (13,4%).

Osserviamo che nel Lazio c'è una maggiore e significativa percentuale di pazienti nelle prime due categorie diagnostiche; e che in Lombardia si assiste, invece, ad una maggiore prevalenza di patologie del sistema nervoso centrale e periferico.

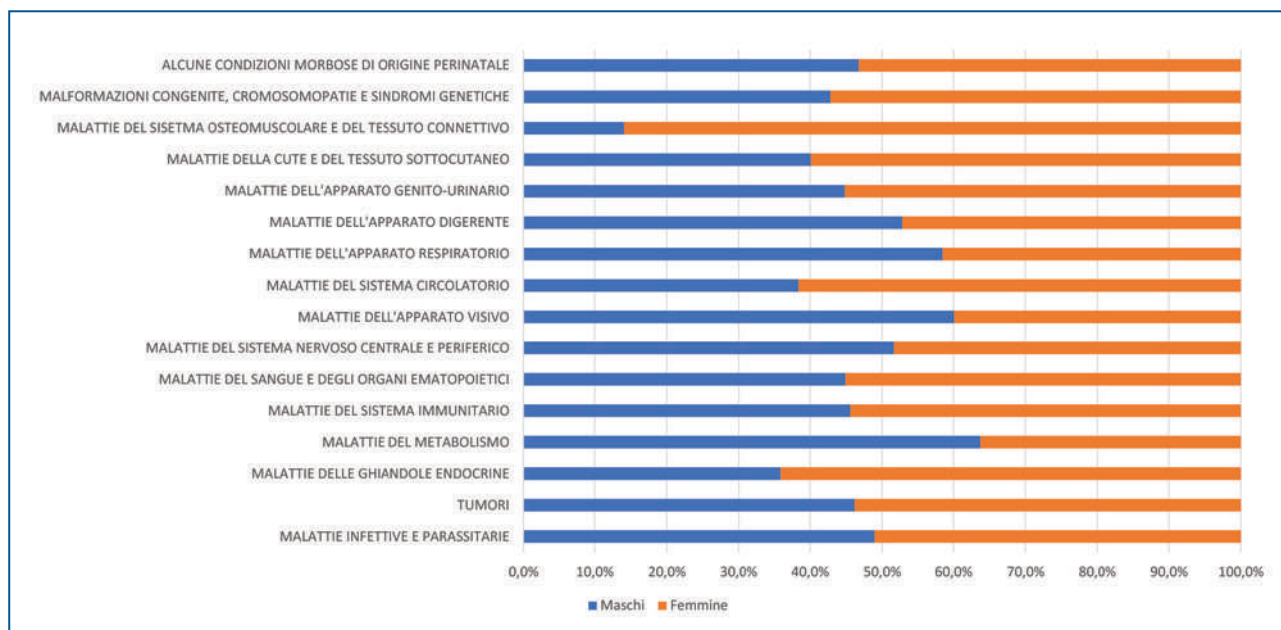
**Figura 2.2**  
**Malati rari per categoria diagnostica. Anno 2020**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

Considerando il genere, in Lombardia, i maschi sono maggiormente prevalenti nelle categorie diagnostiche delle Malattie del Metabolismo (63,8%) e delle Malattie dell'apparato visivo (60,1%); le femmine nelle categorie diagnostiche delle Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (85,9%), delle Malattie delle ghiandole endocrine (64,1%) e delle Malattie del sistema circolatorio (61,6%) (**Figura 2.3**).

**Figura 2.3**  
**Malati rari per categoria diagnostica e genere. Anno 2020**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

Nel Lazio la netta prevalenza maschile si concentra nelle Malattie dell'apparato respiratorio (63,3%), mentre si riscontra una maggiore prevalenza femminile nelle Malattie dell'apparato genito-urinario (87,0%), Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (86,1%), Malattie del sistema circolatorio (62,3%) e Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (60,0%).

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

## L'analisi per classi di prevalenza della patologia

Considerando le patologie ultra-rare (secondo i criteri EU quelle con una prevalenza minore di 0,002%), osserviamo una prevalenza dello 0,10% in Lombardia (2020), dello 0,09% nel Lazio (2018) e dello 0,21% in Toscana (2018).

Dalla prevalenza dei pazienti con malattie ultra-rare per ATS emerge ancora una differenza significativa, passando da valori massimi nelle ATS della città metropolitana di Milano (0,12%), Brianza (0,11%) e Brescia (0,11%) a un minimo dell'ATS della Montagna (0,03%) con una differenza massima di 0,09 punti percentuali.

Tale differenza era pari a 0,05 punti percentuali nella Regione Lazio e a 0,02 nella Regione Toscana. In quest'ultima il ridotto numero di ASL potrebbe rendere meno evidente la variabilità territoriale in termini di prevalenza.

**Tabella 2.1**  
**Prevalenza assistiti con malattie ultra-rare per ATS. Anno 2020**

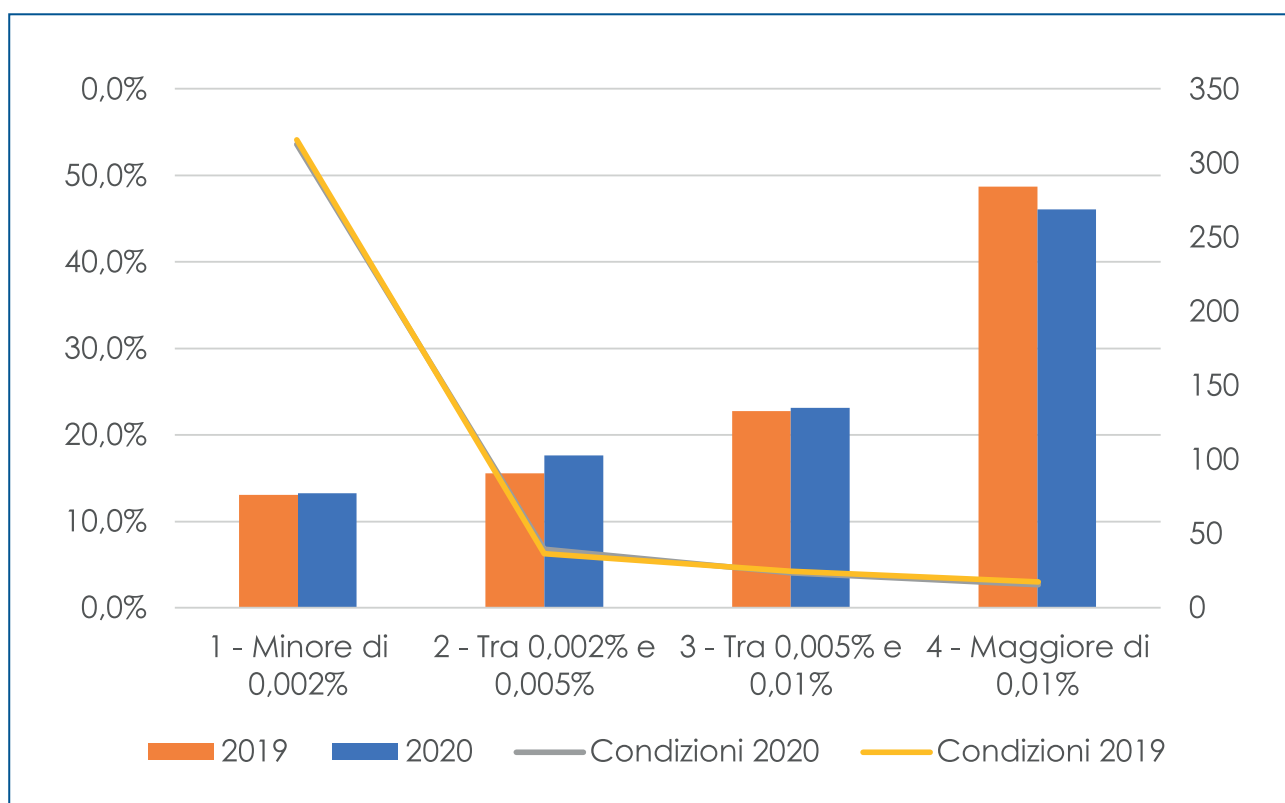
ATS	Prevalenza
ATS della città metropolitana di Milano	0,12%
ATS dell'Insubria	0,09%
ATS della Montagna	0,03%
ATS della Brianza	0,11%
ATS di Bergamo	0,09%
ATS di Brescia	0,11%
ATS della val Padana	0,08%
ATS di Pavia	0,10%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

Stratificando i pazienti con esenzione per MR in quattro gruppi, di cui il primo corrispondente alla definizione europea di patologia ultra-rara e i successivi tre a classi scelte arbitrariamente ai fini del presente lavoro, possiamo osservare che i pazienti con esenzione per malattie ultra-rare, nel 2020, in Lombardia risultano il 13,2%, suddivisi fra 312 codici di esenzione, di cui 64 di gruppo (**Figura 2.4**); per confronto, la percentuale risulta nel Lazio (2018) del 13,9% (+0,7 punti percentuali) con 300 diverse malattie rare/gruppi; e del 15,5% (+2,3 punti percentuali), con 303 diverse malattie rare/gruppi, in Toscana.

Nella seconda fascia considerata, relativa al *range* di prevalenza 20-50 persone per milione di abitanti, in Lombardia (2020) troviamo il 17,6% dei pazienti con esenzione per MR, suddivisi fra 40 codici di esenzione, di cui 19 di gruppo; sono il 17,4% con 36 malattie rare/gruppi nel Lazio (2018) e il 15,5% con 34 malattie rare/gruppi in Toscana (2018). Nella terza fascia considerata, relativa al *range* di prevalenza 51-100 persone per milione di abitanti, in Lombardia (2020) troviamo il 23,1% dei pazienti con esenzione per MR, suddivisi fra 24 codici di esenzione, di cui 11 di gruppo; sono il 29,5% con 27 malattie rare/gruppi nel Lazio (2018) e il 20,6% con 21 malattie rare/gruppi in Toscana (2018). 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: il 46,1% dei soggetti con esenzione per MR lombardi, il 39,2% dei pazienti laziali e il 48,4% dei toscani, suddivisi fra 16 codici di esenzione in Lombardia (di cui 9 di gruppo), 7 nel Lazio e 17 in Toscana.

**Figura 2.4**  
**Composizione universo dei malati rari per fasce di prevalenza della patologia**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

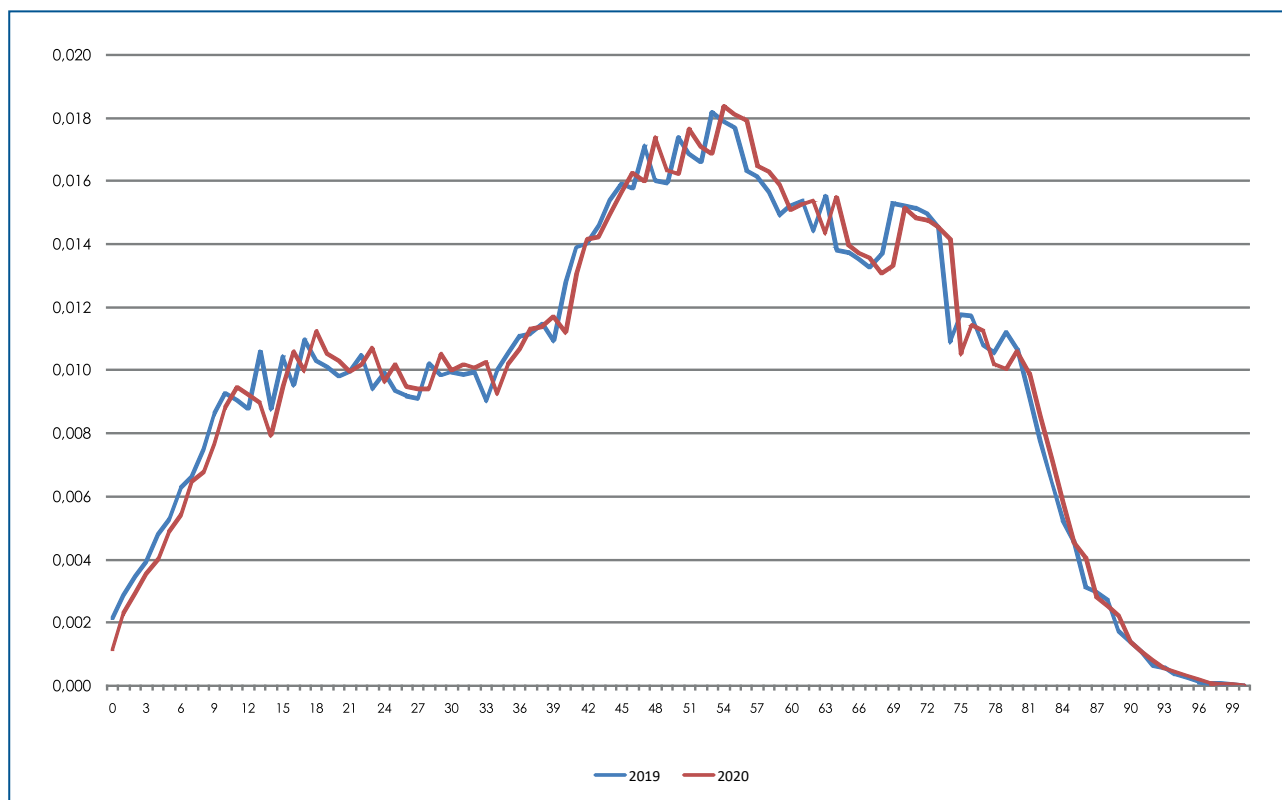
Nel 2015 in Lombardia, nella classe delle patologie ultra-rare, alla quale afferivano 228 codici di esenzione risultavano il 16,5% dei malati rari. Nella seconda fascia, relativa al *range* di prevalenza 20-50 persone per milione di abitanti, per 31 codici di esenzione venivano individuati il 21,4% del totale degli esenti per MR; la terza fascia, relativa al *range* di prevalenza 51-100 soggetti colpiti per milione di abitanti, comprendeva 15 codici di esenzione, ovvero il 20,5% dei MR. Infine, nell'ultima fascia, corrispondente ad una prevalenza di oltre 100 persone colpite per milione di abitanti, si concentrava la maggioranza dei soggetti identificati: il 41,6% dei pazienti per 8 condizioni codici di esenzione.

La crescita del numero delle condizioni da trattare al diminuire della prevalenza delle patologie, rappresenta un ulteriore elemento di complessità per l'organizzazione della tutela dei pazienti con MR.

## L'analisi per età

La distribuzione per età dei pazienti mostra un primo picco di prevalenza nella seconda decade e, quindi, la moda nella quinta decade di vita (**Figura 2.5**). Le distribuzioni sono sovrapponibili nelle tre Regioni considerate.

**Figura 2.5**  
**Distribuzione dei malati rari per età**



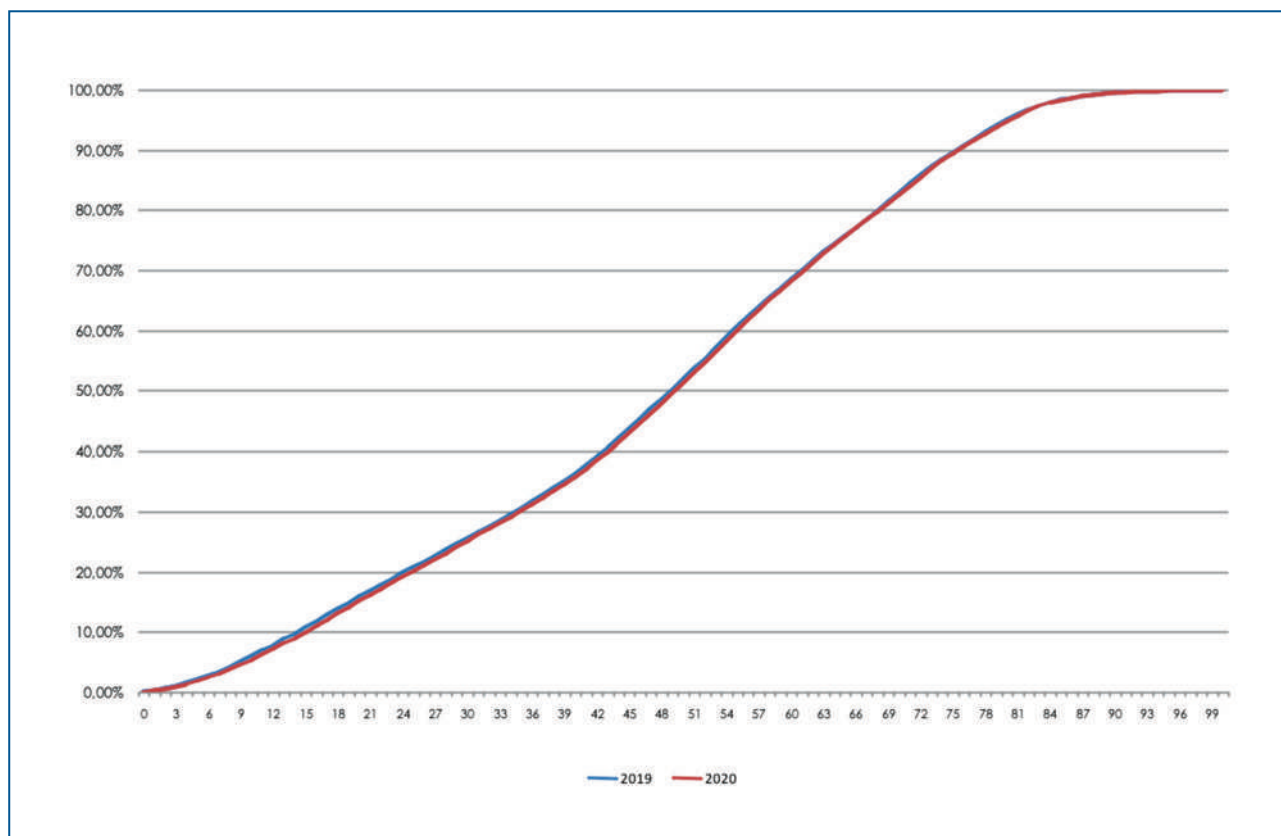
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

Nel 2020 il 4,5% degli assistiti con esenzione per MR in Lombardia ha meno di 10 anni, il 9,5% più di 75. Gli assistiti in età pediatrica (<18 anni) rappresentano complessivamente il 12% della popolazione con esenzione per MR (**Figura 2.6**).

Analizzando il dato per classe di prevalenza della patologia, emerge come, in Lombardia, per i malati portatori di condizioni ultra-rare il *trend* è difforme da quello dei pazienti delle altre fasce di prevalenza, con un picco che si sposta nelle età più giovani: il dato è presumibilmente associabile al fatto che molte patologie ultra-rare sono a insorgenza giovanile e anche, frequentemente, caratterizzate da prognosi infausta (**Figura 2.7**).

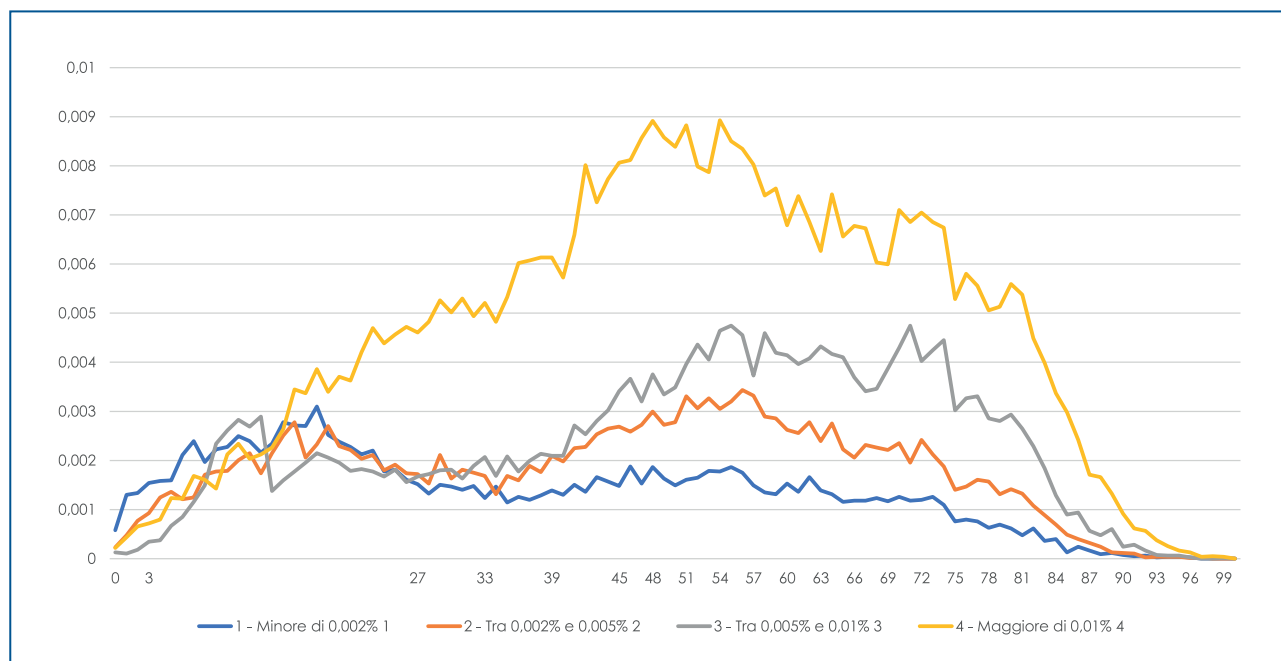
Anche in questo caso il dato si conferma nelle analisi condotte nel Lazio e in Toscana, ma anche con il dato precedentemente rilevato in Lombardia.

**Figura 2.6**  
**Distribuzione cumulata dei malati rari per età**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

**Figura 2.7**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza. Anno 2020**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

## 2.3 - Osservazioni finali

Nella Regione Lombardia la prevalenza di pazienti con esenzione per MR nel 2020 è pari allo 0,76% della popolazione, in riduzione dello 0,02% rispetto al 2019. Sarà interessante valutare tale dato in relazione ai dati di mortalità e al numero di nuove esenzioni rilasciate per anno per verificare se, e in che misura, la pandemia da COVID-19 abbia influito sulla popolazione dei malati rari.

Allargando l'analisi a Lazio e Toscana, quindi a quasi il 33% della popolazione italiana, possiamo ipotizzare una prevalenza a livello nazionale compresa tra lo 0,65% e lo 0,76%, che equivarrebbe a circa 400.000 pazienti portatori di MR.

Si conferma una maggiore prevalenza fra le femmine, che stimiamo dell'ordine del 0,69%-0,81%. L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara evidenzia un picco di prevalenza nella seconda decade ed un altro nella quinta decade: sembra possano essere associati a una maggiore incidenza delle MR in quelle fasce di età.

La distribuzione dei soggetti con malattie ultra-rare appare diversa, con una concentrazione nelle fasce più giovani, associabile alla insorgenza precoce, ma anche alla maggiore letalità.

La variabilità di prevalenza nelle diverse aree geografiche, documentata in tutte le Regioni, ma che in Lombardia è anche più marcata (considerando, peraltro, che l'accorpamento delle ASL avvenuto in Toscana ha certamente "mascherato" il problema), rappresenta un primo elemento degno di nota per i suoi impatti organizzativi ed economico-finanziari.

Certamente la distribuzione sul territorio dei Presidi di riferimento è un elemento determinante le concentrazioni osservate, come si evince dal fatto che le prevalenze di soggetti con esenzione per MR aumentano verso i poli urbani. Un ulteriore elemento potrebbe essere rappresentato dalla diversa specializzazione dei Presidi con conseguente maggiore riconoscimento e certificazione nelle aree di riconosciuta *expertise*.

All'interno di questo quadro generale, i soggetti portatori di MR ultra-rare meritano particolare attenzione: rappresentando una quota che stimiamo compresa tra lo 0,09% e lo 0,21% della popolazione, ma che si distribuisce su oltre 300 condizioni patologiche.

# CAPITOLO 3A

## L'OFFERTA

# Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Bernardini A.C.<sup>5</sup>, Polistena B.<sup>5</sup>, Spandonaro F.<sup>5</sup>

### 3a.1 - Premessa

In continuità con le precedenti edizioni dell'Osservatorio Farmaci Orfani, nel seguito aggiorniamo le dinamiche del percorso autorizzativo dei FO: si prendono in considerazione i diversi *steps* del percorso, dalla designazione orfana alla commercializzazione.

A supporto delle elaborazioni è stata sviluppata una banca dati, che raccoglie le informazioni rilevanti sul percorso dei FO inseriti nelle Liste AIFA (sono stati considerati i farmaci presenti nelle Liste AIFA dal 31.12.2017 al 31.12.2020).

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

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

### 3a.2 - I step: dalla designazione di orfano alla autorizzazione

Il percorso del FO inizia con la designazione quale "orfano". In Europa, la richiesta di designazione viene depositata all'*European Medicines Agency* (EMA) da uno "*Sponsor*" (spesso un'azienda farmaceutica, ma talvolta persone fisiche o Associazioni di Pazienti); l'assegnazione della qualifica spetta al *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP); la Commissione Europea adotta il parere definitivo sulla domanda di medicinale orfano entro 30 giorni dal ricevimento del parere del COMP (Regolamento CE n. 141/2000). I farmaci che ottengono la designazione sono inseriti nel Registro Comunitario dei FO: da notarsi che l'inserimento nel Registro non comporta l'autorizzazione all'immissione in commercio.

---

<sup>5</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"



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

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

La designazione di medicinale orfano non implica un'approvazione per l'uso del farmaco, per la quale devono essere soddisfatti ulteriori criteri di efficacia, sicurezza e qualità. Il Regolamento CE n. 726/2004, che istituisce procedure per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'EMA, stabilisce che i FO devono obbligatoriamente essere valutati e autorizzati tramite procedura centralizzata, quindi con la sottomissione del dossier scientifico del medicinale alla valutazione del CHMP dell'EMA; quest'ultimo, entro 210 giorni, deve esprimere un parere sulla base del quale la Commissione adotta la decisione in merito all'immissione (o meno) in commercio del medicinale.

L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano è riferita esclusivamente alle indicazioni terapeutiche che soddisfano i criteri per l'assegnazione della qualifica (art. 3, Regolamento CE n. 141/2000). Ciò non esclude la possibilità di richiedere, per indicazioni che esulano dal campo di applicazione, un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta.

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

#### *Tempi medi (da designazione orfano ad autorizzazione EMA)*

L'analisi considera 118 FO presenti nelle Lista AIFA pubblicate al 31.12.2017 sino al 31.12.2020<sup>6</sup>; i farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA tra l'anno 1997 e l'anno 2018. Il 40% dei farmaci oggetto di analisi sono oncologici e il 60% non oncologici, il 23% sono (o sono stati) farmaci innovativi (sia oncologici che non oncologici).

Il 44% appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 21% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), il 7% alla Classe "B" (Sangue ed organi emopoietici) ed il 6% alla Classe N (Sistema nervoso centrale), percentuali minori si registrano per le altre Classi (**Tabella 3a.3**). Il tempo medio che intercorre tra la designazione di FO e l'autorizzazione in commercio da parte di EMA, risulta essere di 58 mesi (valore mediano 52), con un valore massimo di 213 mesi ed un valore minimo di 3 mesi (**Tabella 3a.1**).

---

<sup>6</sup> 9 Farmaci sono stati esclusi a causa di informazioni incomplete

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

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Farmaci (da Lista al 31.12.2017 a Lista al 31.12.20)*	118	58	52	213	3
di cui oncologici (36%)	47	52	46	213	11
di cui non oncologici (64%)	71	62	57	160	3
di cui innovativi (24%)	28	59	49	131	19
di cui non innovativi (76%)	90	57	52	213	3

\*Esclusi 9 farmaci per assenza di informazioni complete

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Considerando le frequenze cumulate (**Figura 3a.1**), si osserva come solo il 2% dei farmaci è autorizzato dall'EMA entro il primo anno dal riconoscimento di FO; entro i 2 anni si arriva al 16%, in 5 anni al 59%; l'82% dei farmaci risultano autorizzati entro il settimo anno. I tempi medi risultano inferiori per le ATC M, D G e R, (rispettivamente 27, 30, 35 e 35 mesi il valore medio e mediano), mentre è più elevata la tempistica per le Classi S, V e B dove il valore medio risulta essere di 109, 87 e 64 mesi (100, 89 e 52 il relativo valore mediano) (**Tabella 3a.2**).

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

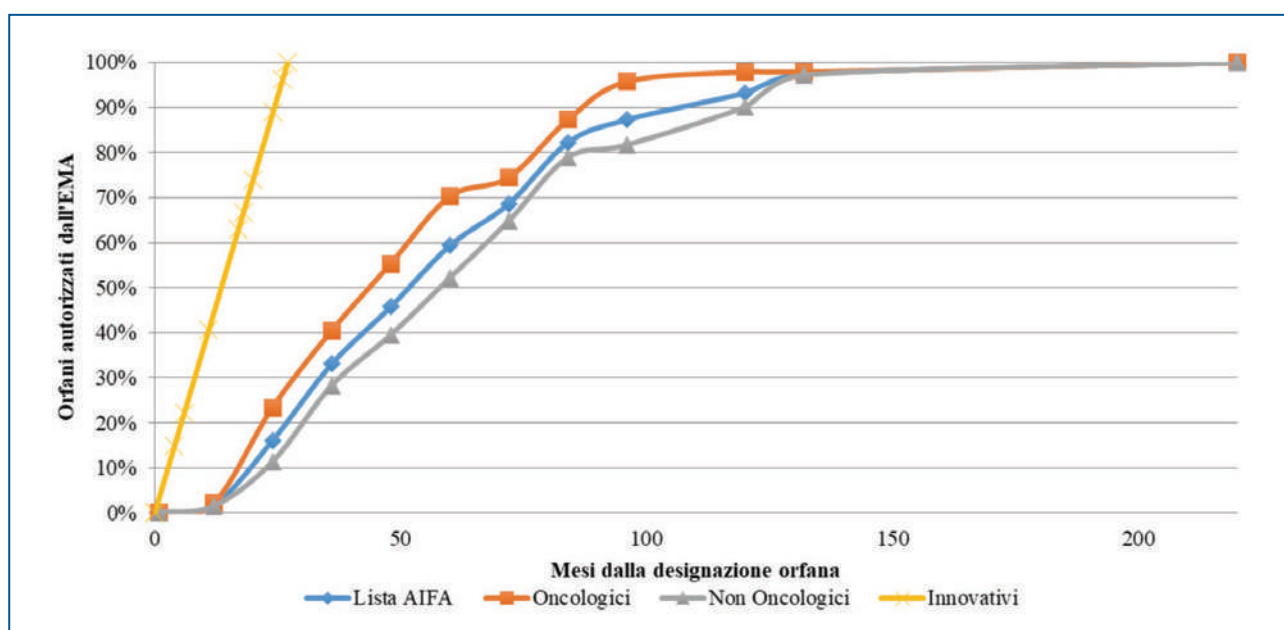
ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	25	59	60	160	17
B	8	64	52	122	28
C	6	44	39	76	12
D	1	30	30	30	30
G	2	35	35	47	23
H	4	38	36	57	21
J	4	54	47	90	31
L	52	60	53	213	11
M	2	27	27	41	13
N	7	48	52	90	3
R	1	35	35	35	35
S	3	109	100	149	77
V	3	87	89	118	54

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici (47 farmaci) e non oncologici (71 farmaci) emerge come questa risulti essere inferiore per i primi: 52 mesi (valore mediano 46), con un valore massimo di 213 mesi ed un valore minimo di 11 mesi; per i farmaci non oncologici, invece, il valore medio è pari a 62 mesi (valore mediano 57) con un massimo di 160 ed un minimo di 3 mesi (**Tabella 3a.1**). Per i farmaci innovativi (27 farmaci) la tempistica osservata è pari a 59 mesi (valore mediano 49) con un massimo di 131 ed un minimo di 19 mesi, per i non innovativi (90 farmaci) il valore medio è pari a 57 mesi (52 il valore mediano) con un massimo di 213 ed un minimo di 3 mesi.

Per i farmaci oncologici si raggiunge, quindi, il 23% delle autorizzazioni entro i due anni, il 55% entro i 4 anni e l'87% entro il settimo anno; per i non oncologici, invece, entro i due anni si arriva all'11%, al 52% entro i 5 e all' 82% entro l'ottavo anno. Per i farmaci innovativi si raggiunge il 15% entro i due anni, il 41% entro i 4 anni e l'89% entro l'ottavo anno.

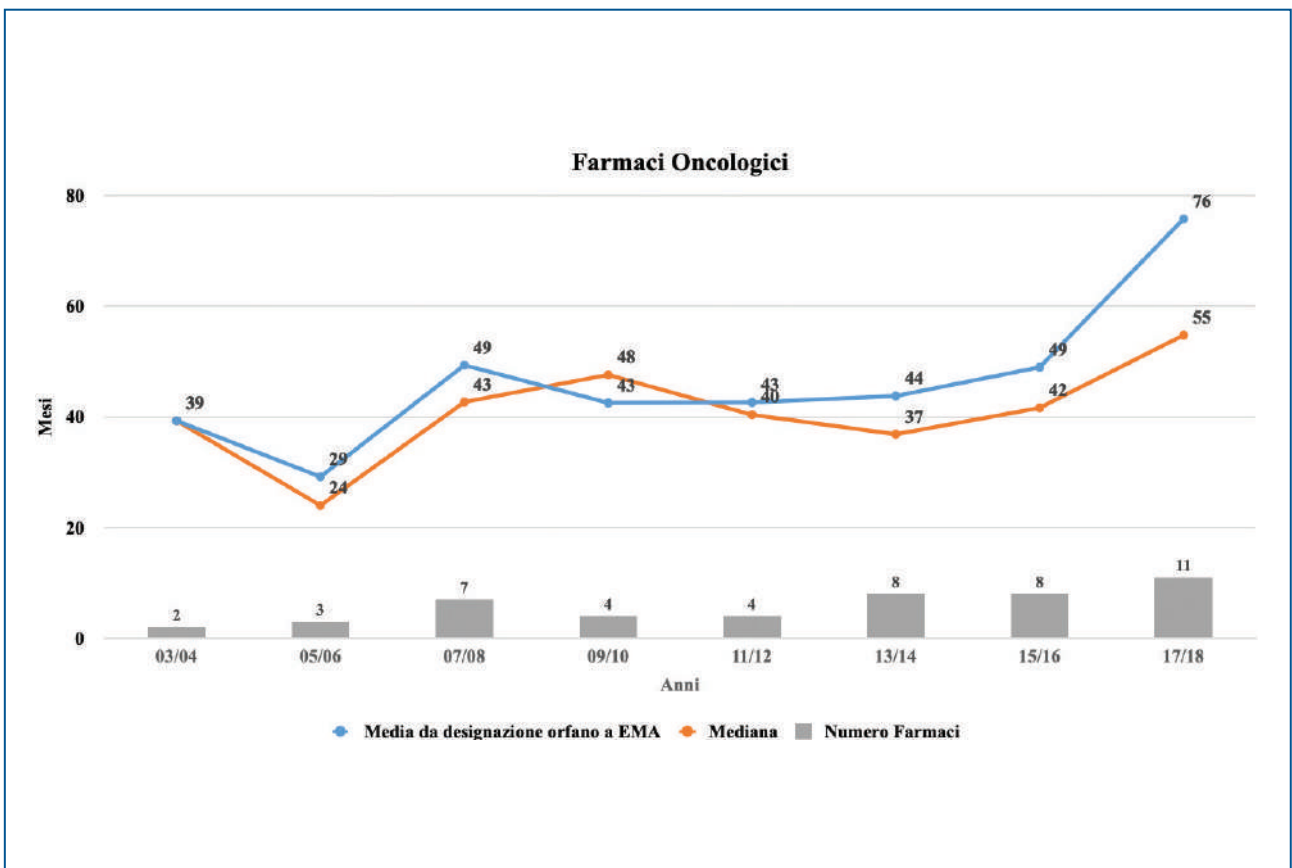
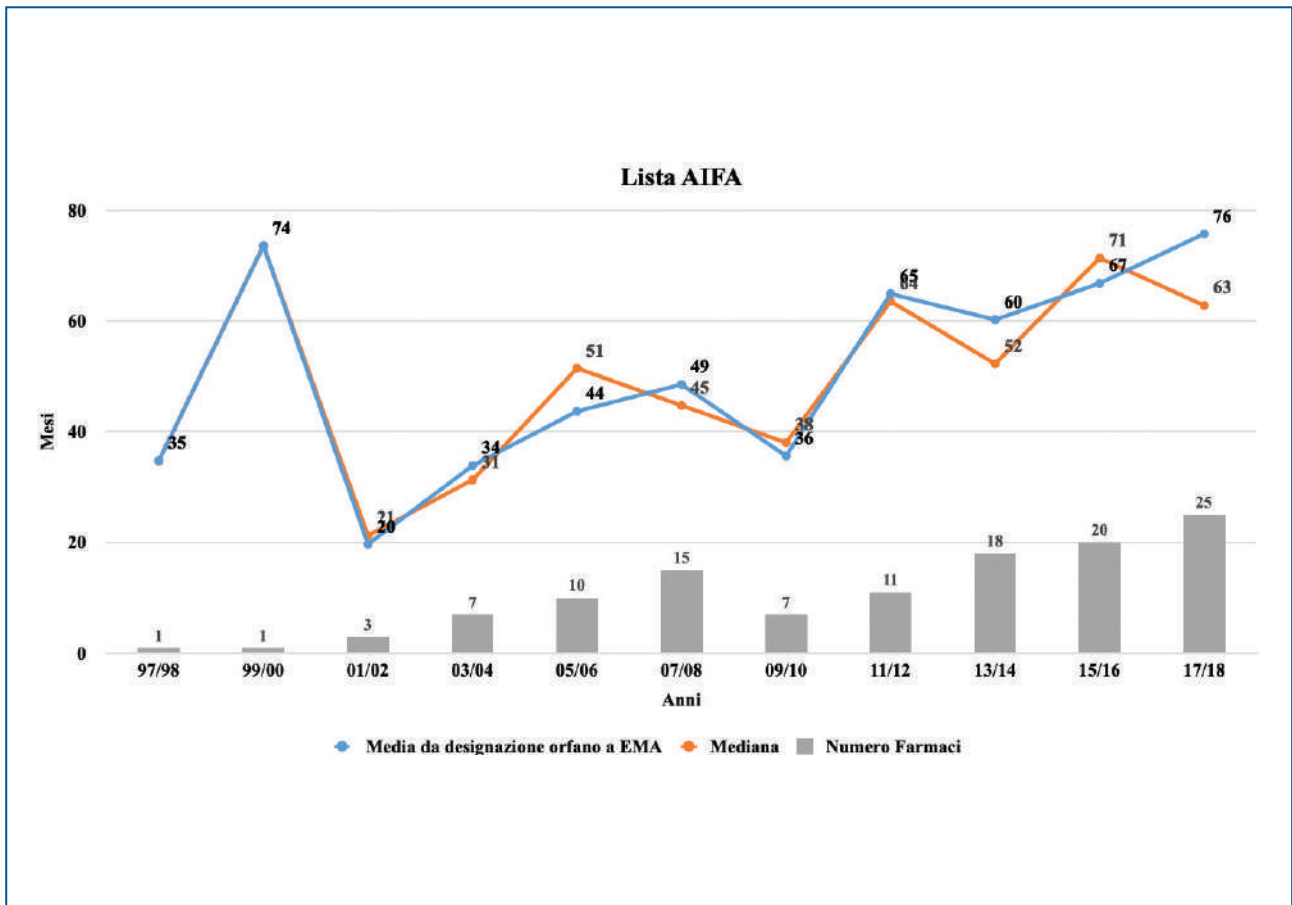
**Figura 3a.1.**  
**Tempi da designazione orfano ad autorizzazione EMA - Frequenza cumulata**

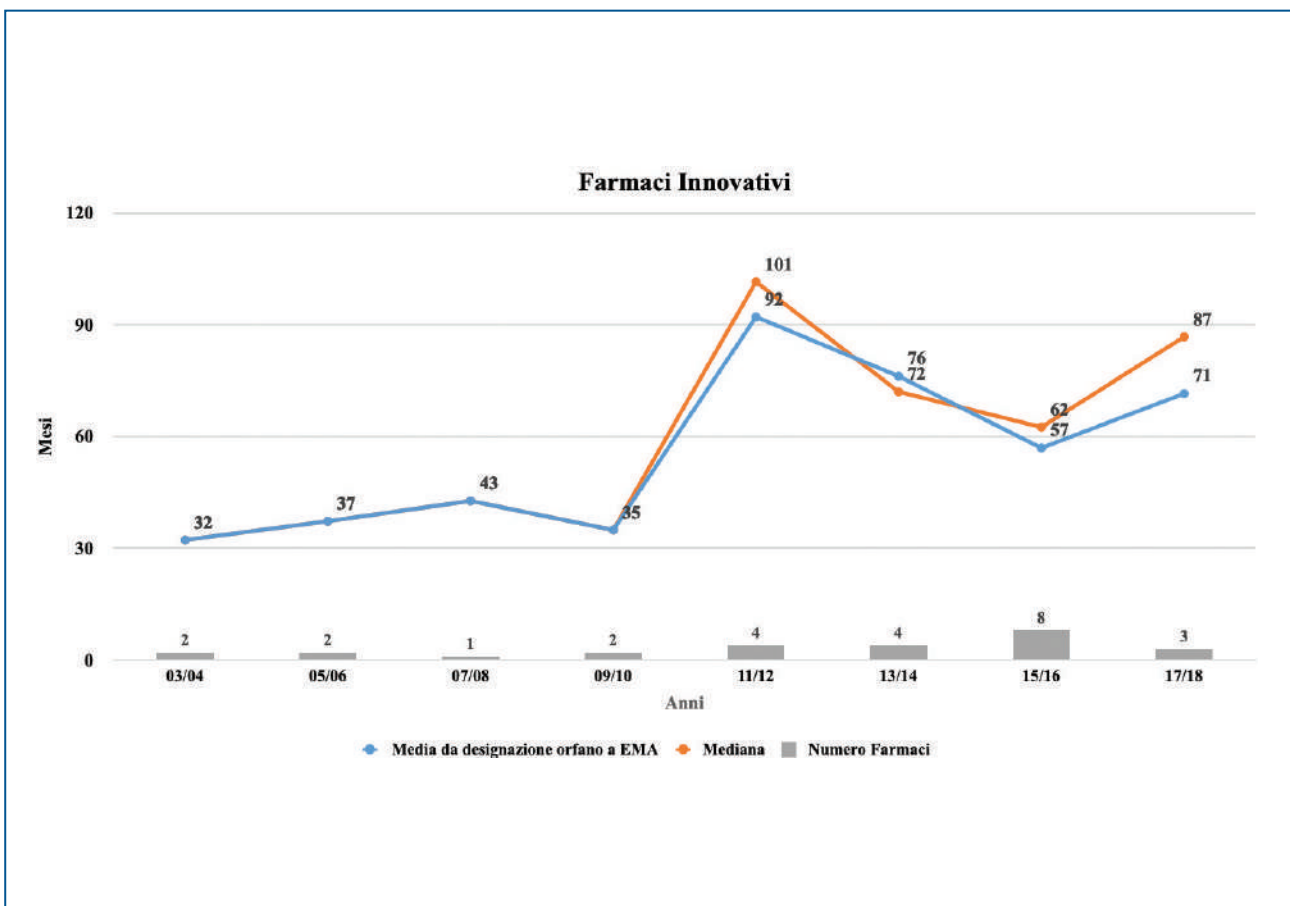
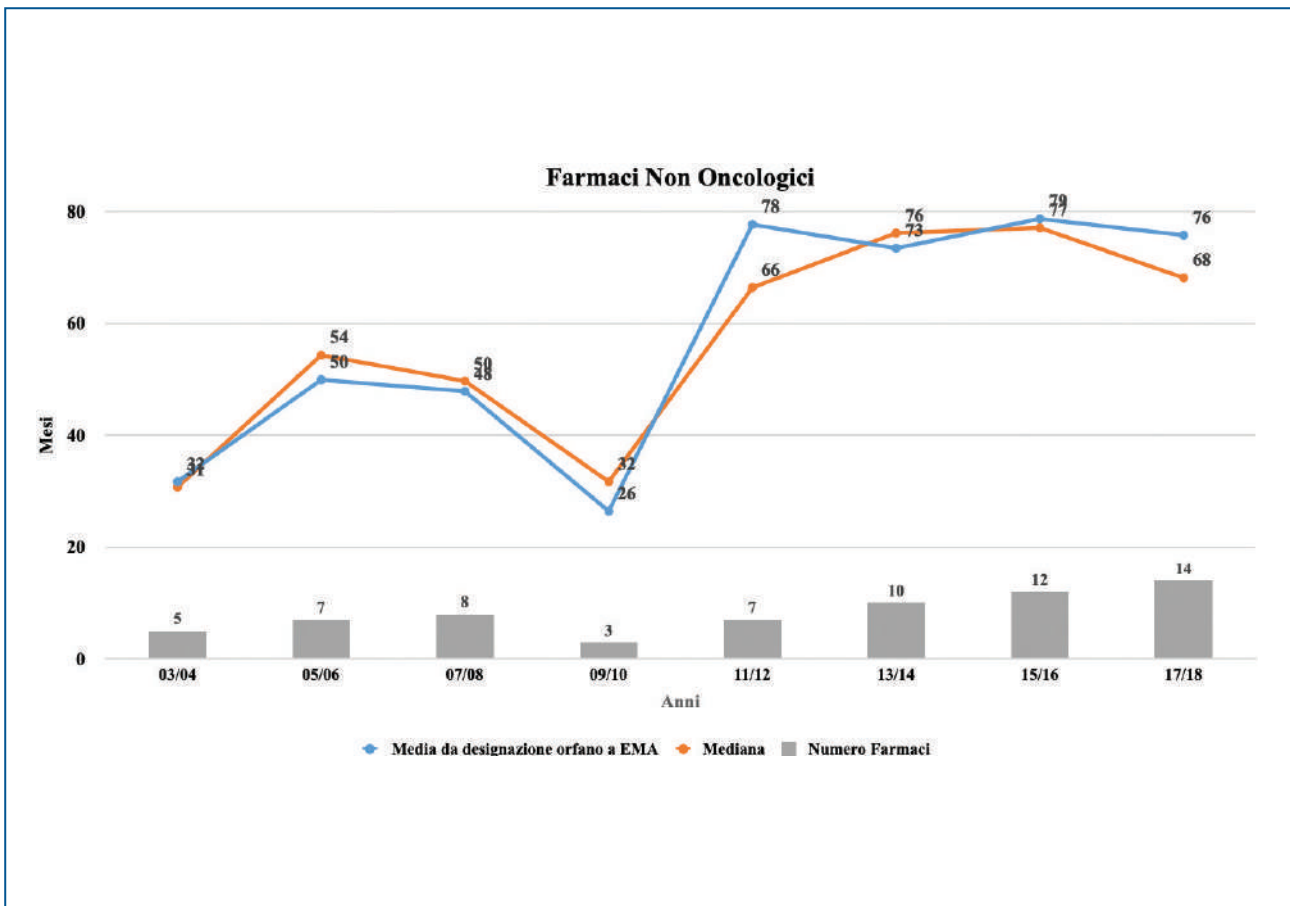


Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Esaminando l'evoluzione negli anni (**Figura 3a.2**) delle tempistiche analizzate, si osserva un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di orfano all'ottenimento dell'autorizzazione EMA all'immissione in commercio; si passa da 34 mesi (31 valore mediano nel periodo 2003/2004 a 76 mesi (63 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018. Per i farmaci oncologici si passa da 39 mesi (valore medio e mediano), per l'unico FO oncologico autorizzato dall'EMA fra il 2003 ed il 2004 (incluso nelle Liste AIFA considerate), a 76 mesi (55 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018, Per i farmaci non oncologici si passa da 32 mesi (31 valore mediano) fra il 2003 ed il 2004 a 76 mesi (68 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018. Per i farmaci innovativi il valore cresce da 32 mesi (valore medio e mediano) a 71 mesi (87 valore mediano) tra il 2017/2018.

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





Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

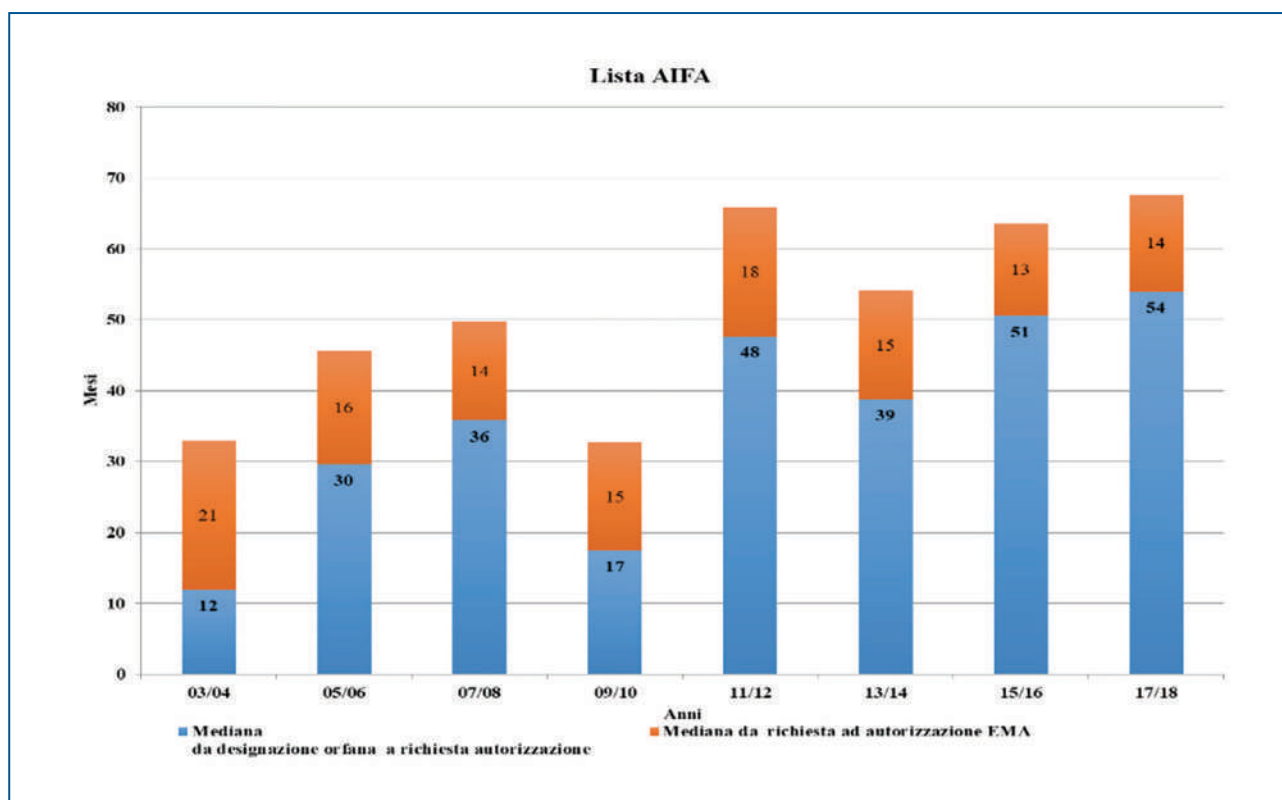
Osservando, per gli stessi anni, il dettaglio della tempistica che intercorre tra la designazione di orfano e la richiesta di autorizzazione da parte dell'Azienda e fra quest'ultima e l'autorizzazione EMA (Figura 3a.3), si può dedurre che la dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è imputabile all'aumento del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende, restando pressoché costante il tempo impiegato da EMA per concedere l'autorizzazione; infatti (le analisi stratificate per categoria di Farmaci, Oncologici, non Oncologici e Innovativi, vanno interpretate con cautela, poiché in alcuni periodi prendono in considerazione un numero esiguo di farmaci):

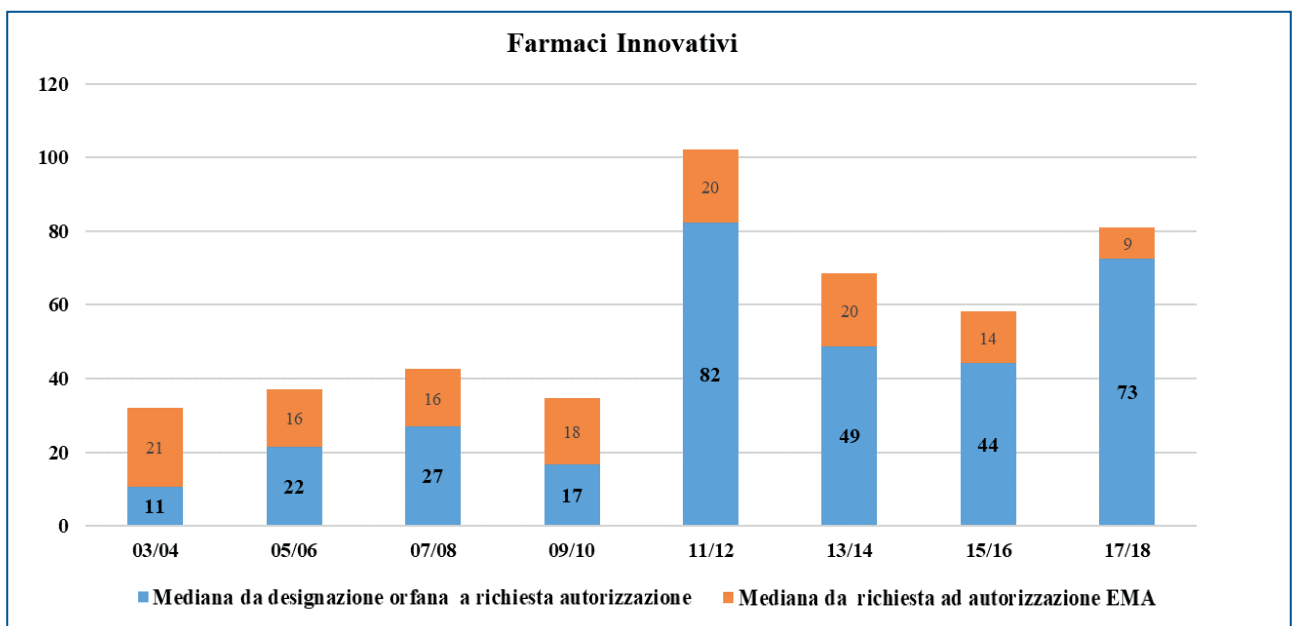
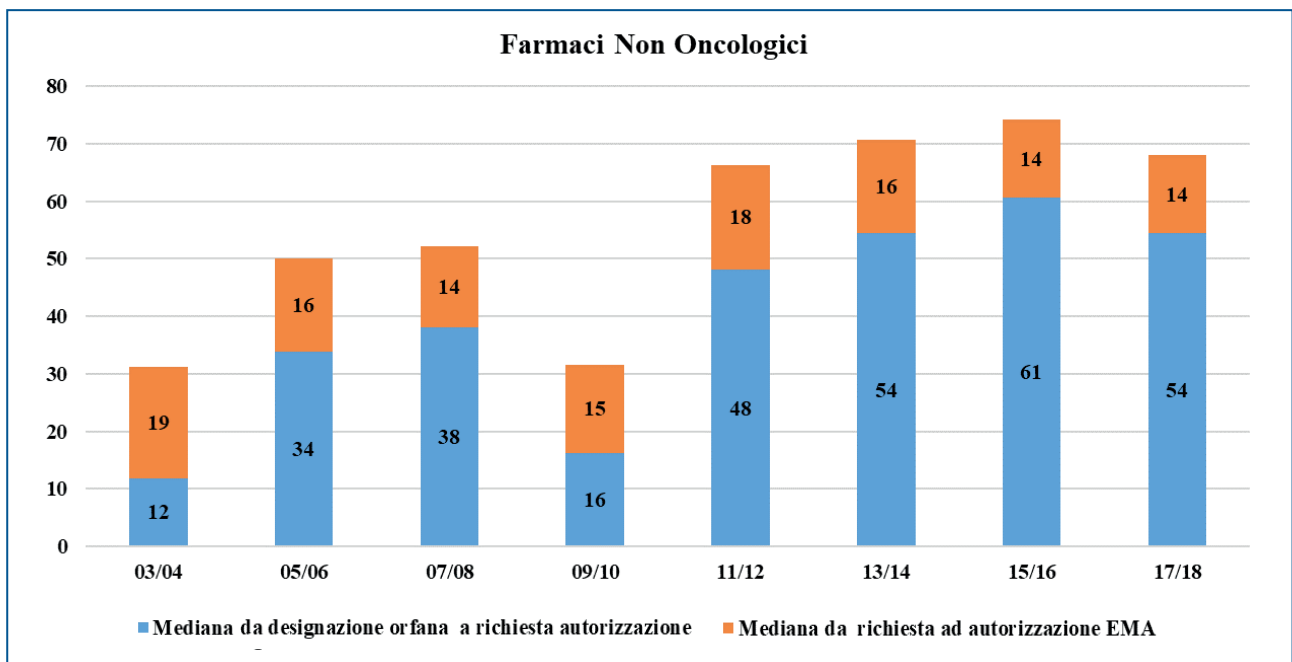
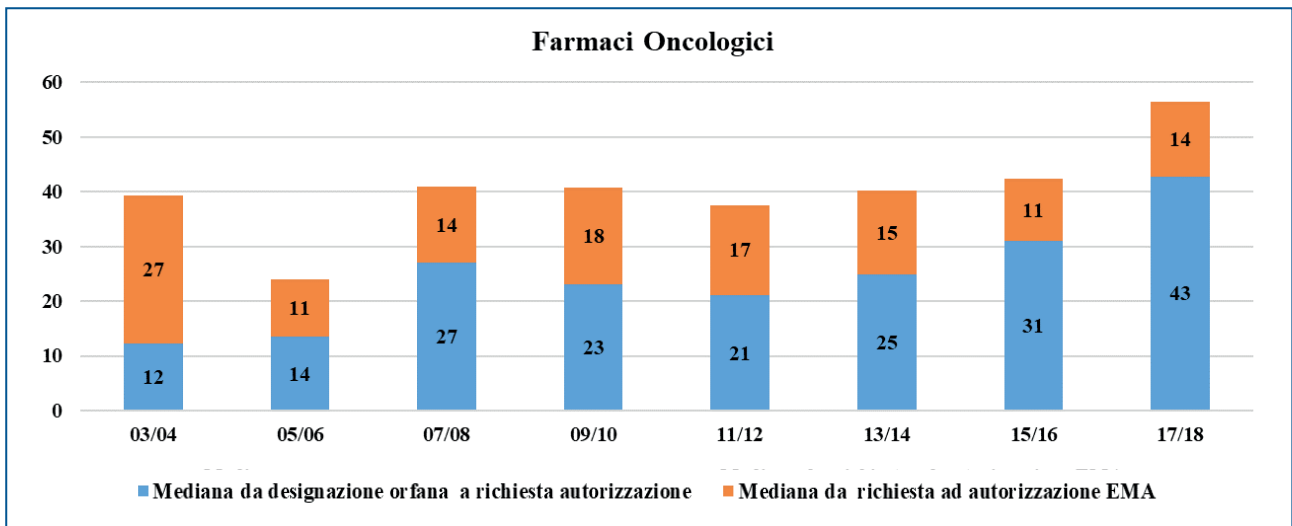
- nel 2003/2004 la richiesta risulta successiva alla designazione orfana, mediamente di 13 mesi (12 il valore mediano); per i farmaci oncologici e non oncologici registriamo 12 e 13 mesi in media (12 il valore mediano per entrambe le categorie); i tempi diventano di 54 mesi (valore mediano 51) nel 2015/2016, con rispettivamente 37 e 65 mesi il valore medio per i farmaci oncologici e non oncologici (31 e 61 i rispettivi valori mediani); salgono a 61 mesi (54 il valore mediano) nel 2017/2018, con 61 il valore medio per i farmaci oncologici e 61 non oncologici (rispettivamente 43 e 54 i valori mediani).
- nel 2003/2004 l'autorizzazione EMA risulta accordata 21 mesi dopo la presentazione della richiesta (rispettivamente 27 per i farmaci oncologici e 19 per i non oncologici); diventa 18 mesi (15 valore mediano) nel 2013/2014 (15 mesi per i farmaci oncologici e 20 per i non oncologici, con 15 e 16 i valori mediani); scende ancora a 14 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018 (14 mesi anche per i farmaci oncologici e non oncologici).

Per i farmaci innovativi i tempi si riducono ulteriormente: la richiesta risulta successiva alla designazione orfana, mediamente di 11 mesi nel 2003/2004, arrivando a 50 mesi (valore mediano 49) nel 2015/2016 e a 61 mesi (73 il valore mediano) nel 2017/2018. L'autorizzazione EMA risulta accordata in media sempre 21 mesi dopo la richiesta da parte dell'Azienda nel 2003/2004, che diventano 26 mesi (valore mediano 20) nel 2015/2016 e si riducono a 10 mesi (9 il valore mediano) nel 2017/2018.

L'allungamento della tempistica fra designazione e richiesta di autorizzazione può, quindi, essere ragionevolmente attribuito alla crescente precocità della richiesta di designazione di FO che, peraltro, può essere avanzata in ogni momento della fase di sviluppo del farmaco, anche quando non sono ancora disponibili dati clinici.

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





Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR Note: l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA dei farmaci analizzati

### 3a.3 - Il step: dall'autorizzazione al rimborso

L'Autorizzazione EMA, di fatto, rappresenta solo il primo *step* del processo di accesso: l'effettiva disponibilità di un FO nei Paesi dell'Unione Europea è subordinata alla procedura locale, ovvero specifica per ciascun Paese membro, di recepimento della decisione EMA, e definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

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

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

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

#### *Tempi medi (da autorizzazione EMA a conclusione della negoziazione)*

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

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

L'analisi comprende 125 FO contenuti nelle Liste AIFA considerate; prima della determina di prezzo e rimborso:

- il 30% (36 farmaci) è stata inserita in Classe Cnn
- il 13% (16 farmaci) è stata inserita nell'elenco dei farmaci erogabili dal SSN ai sensi della L. n. 648/1996.

#### **Tabella 3a.3**

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

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Farmaci	125	19	15	92	2
di cui oncologici (39%)	49	19	14	92	4
di cui non oncologici (66%)	76	19	16	89	2
di cui innovativi (22%)	28	14	12	36	2
di cui non innovativi (78%)	97	21	16	213	4

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: farmaci di cui alle liste AIFA del 31.12.2017 e 31.12.20; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o la collocazione in classe C (quindi non alla determina di inserimento in Cnn o nella Lista L. n 648).



La durata media del processo, per i farmaci esaminati (**Tabella 3a.3**), risulta essere di 19 mesi (valore mediano 15) con un tempo massimo di 92 mesi ed un valore minimo di 2 mesi. Dall'andamento delle frequenze cumulate (**Figura 3a.4**), si osserva come, per il 37% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 76% entro i 2 anni e il 94% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Il campione analizzato è composto per il 43% (54 farmaci) da farmaci appartenenti all'ATC "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori); segue il Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 22% (27 farmaci); percentuali più ridotte si registrano per le altre ATC (**Tabella 3a.4**).

I tempi medi risultano inferiori per le ATC C, V G e J, (rispettivamente 10, 11, e 13 mesi il valore medio e 10,9 e 8 il valore mediano), mentre è più elevata la tempistica per le Classi D e R dove il valore medio risulta essere di 42 e 34 mesi (valore medio e mediano).

**Tabella 3a.4**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA per ATC**

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	27	24	19	89	6
B	10	14	19	89	6
C	4	10	10	13	6
D	1	42	42	42	42
G	1	24	24	24	24
H	4	22	25	29	9
J	6	13	8	35	5
L	54	19	14	92	2
M	3	14	7	30	4
N	7	17	17	27	7
R	1	34	34	34	34
S	4	20	24	25	7
V	3	11	9	18	7

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

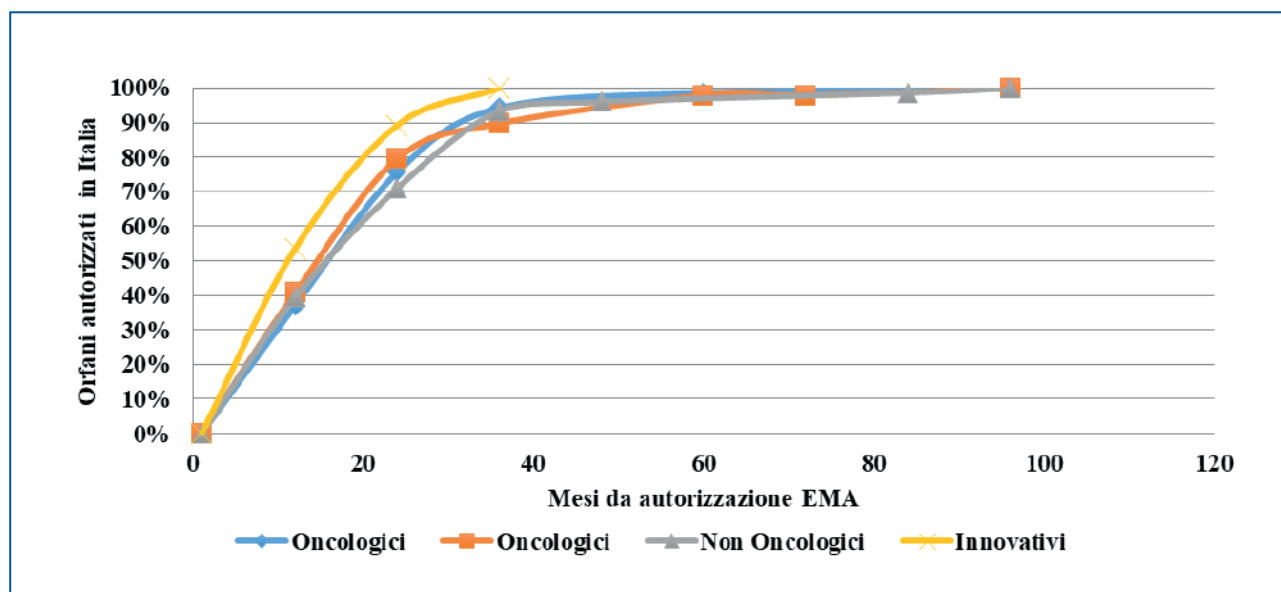
Analizzando distintamente le tempistiche per i farmaci oncologici e non oncologici, registriamo 19 mesi per i farmaci oncologici (valore mediano 14) con un valore massimo di 92 ed un valore minimo di 4; 19 mesi anche per i farmaci non oncologici (valore mediano 16) con un valore massimo di 89 e minimo di 2 mesi.

Per i farmaci innovativi (oncologici e non oncologici) la durata media risulta pari a 14 mesi (valore mediano 12) con un valore massimo di 36 mesi ed un valore minimo di 2 mesi.

Quindi non si osservano differenze fra farmaci oncologici e non, mentre è più rapido il processo per gli innovativi. Per i farmaci oncologici il processo di prezzo e rimborso viene concluso entro il primo anno nel 41% dei casi, entro i 2 anni nell' 80% e entro il terzo anno nel 90%; per i non oncologici, i tempi sono leggermente più lunghi: entro il primo anno si arriva al 39%, al 71% entro i 2 anni e al 93% entro il terzo anno.

Per i farmaci innovativi, come anticipato, il processo si conclude prima: entro il primo anno per il 54% dei farmaci e si raggiunge l'89% entro i due anni.

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



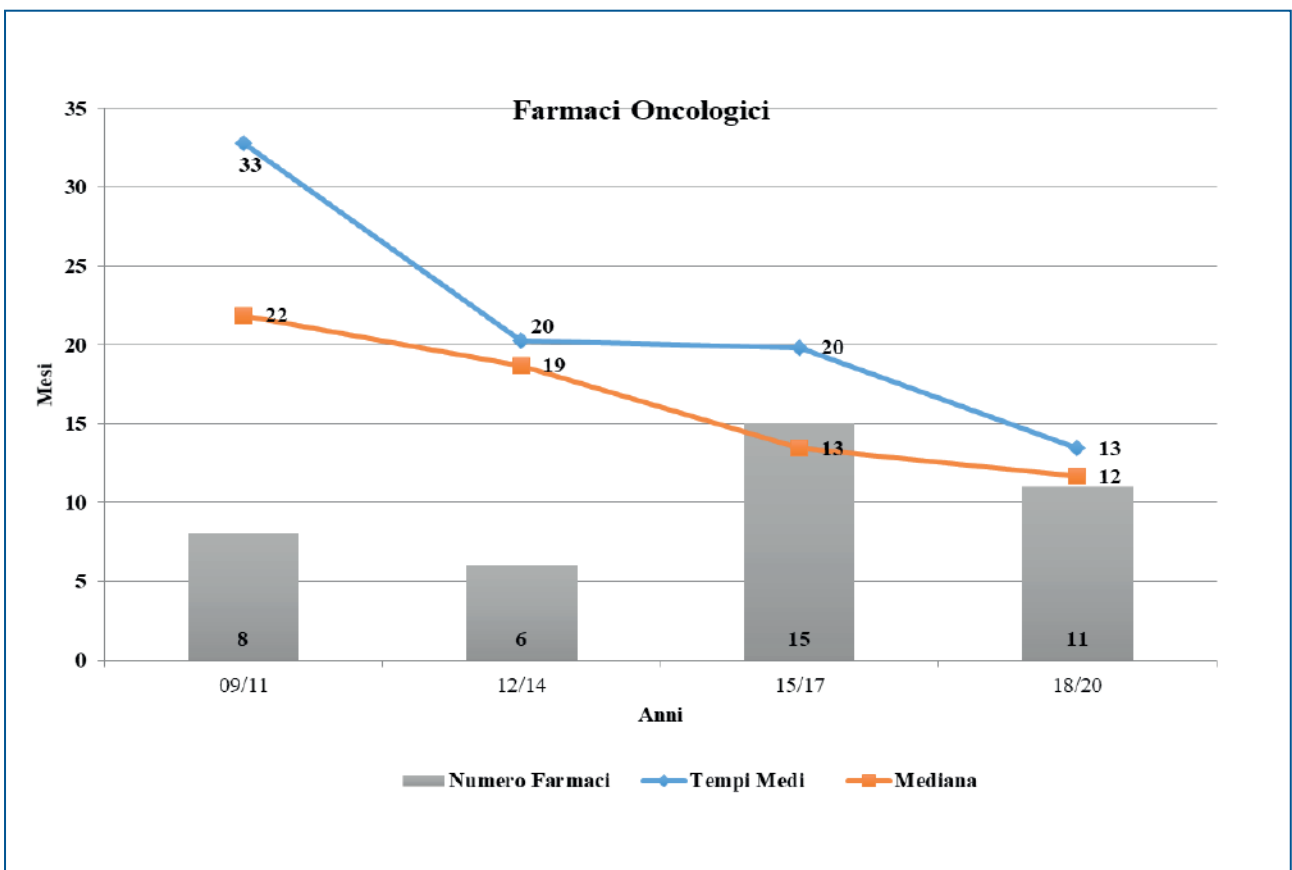
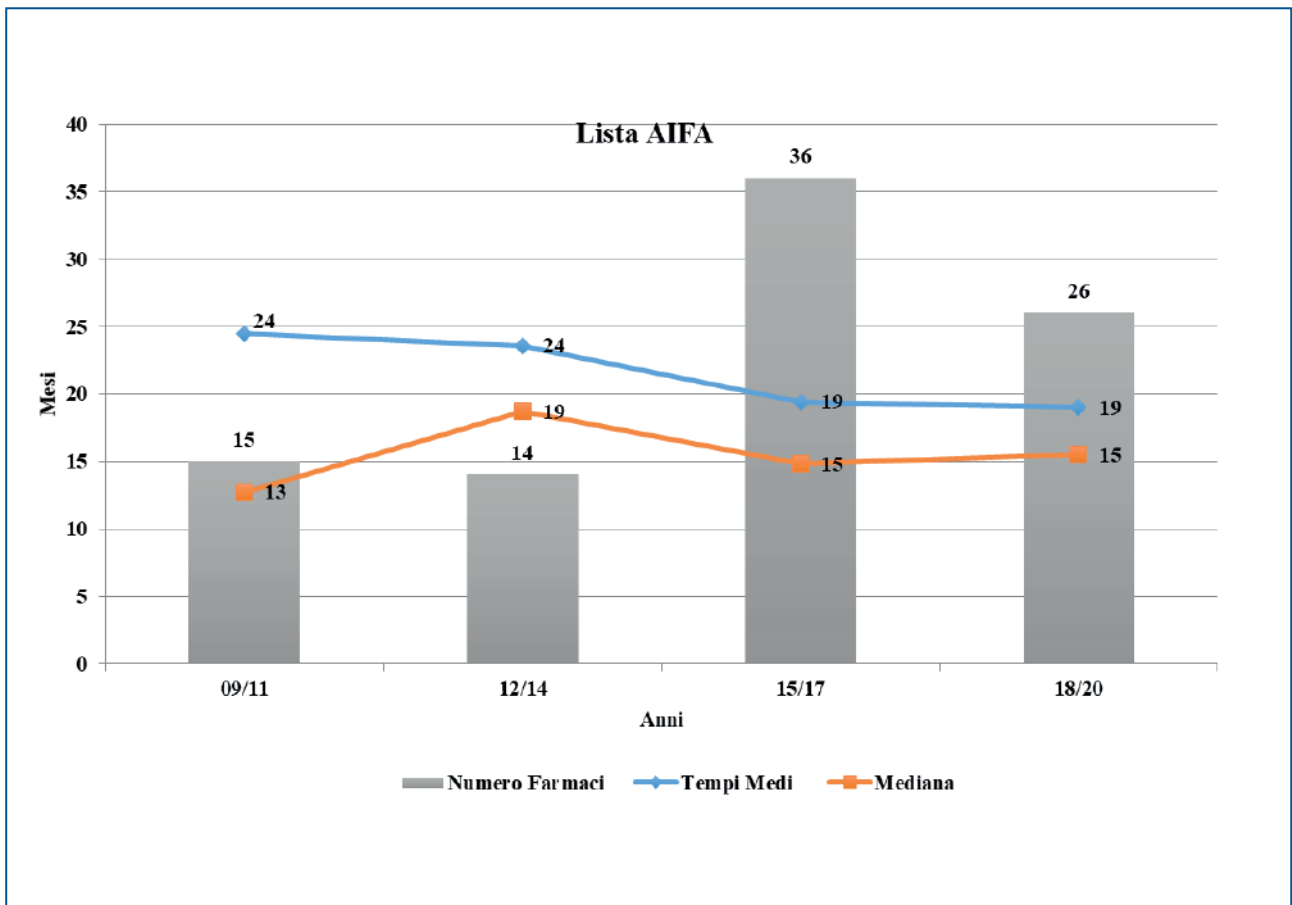
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

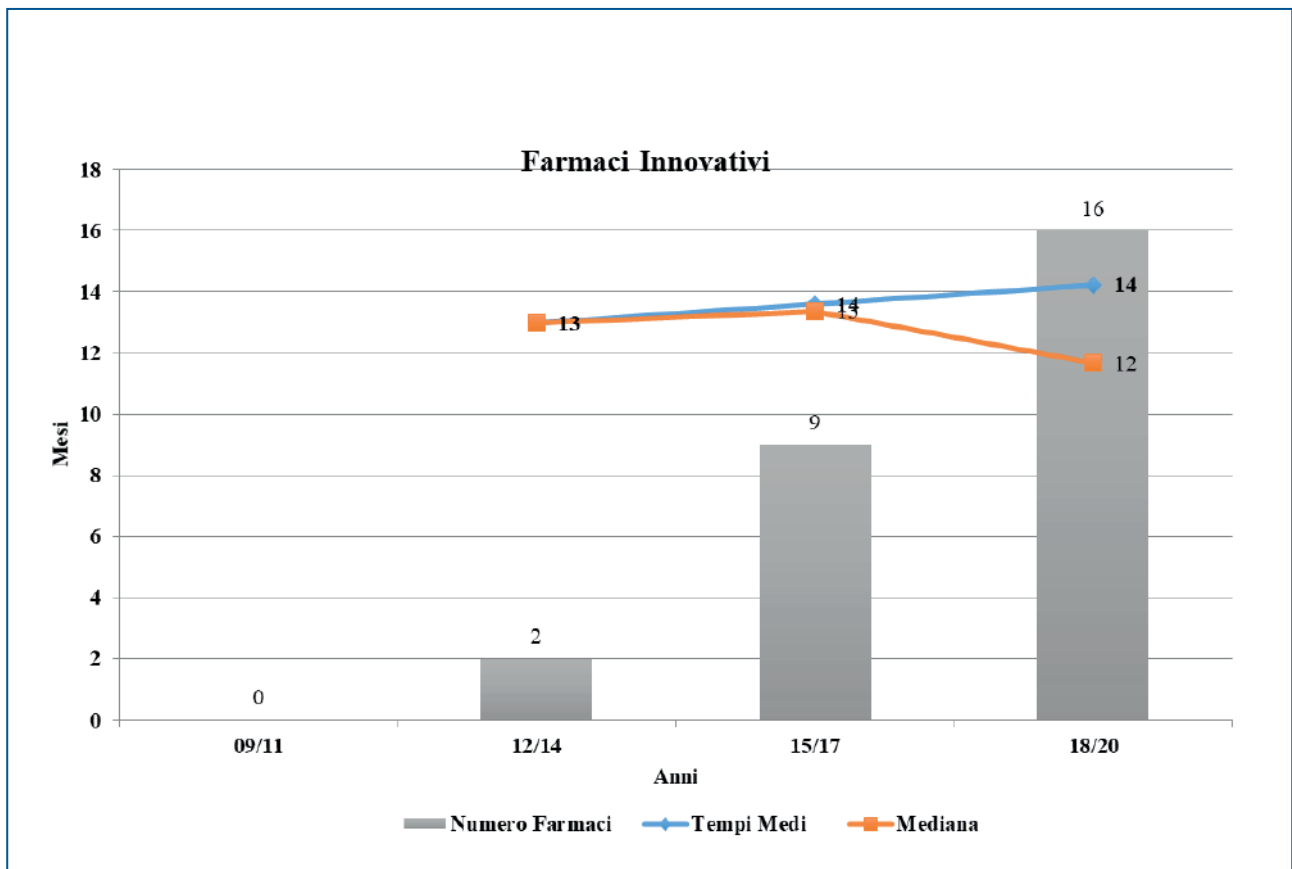
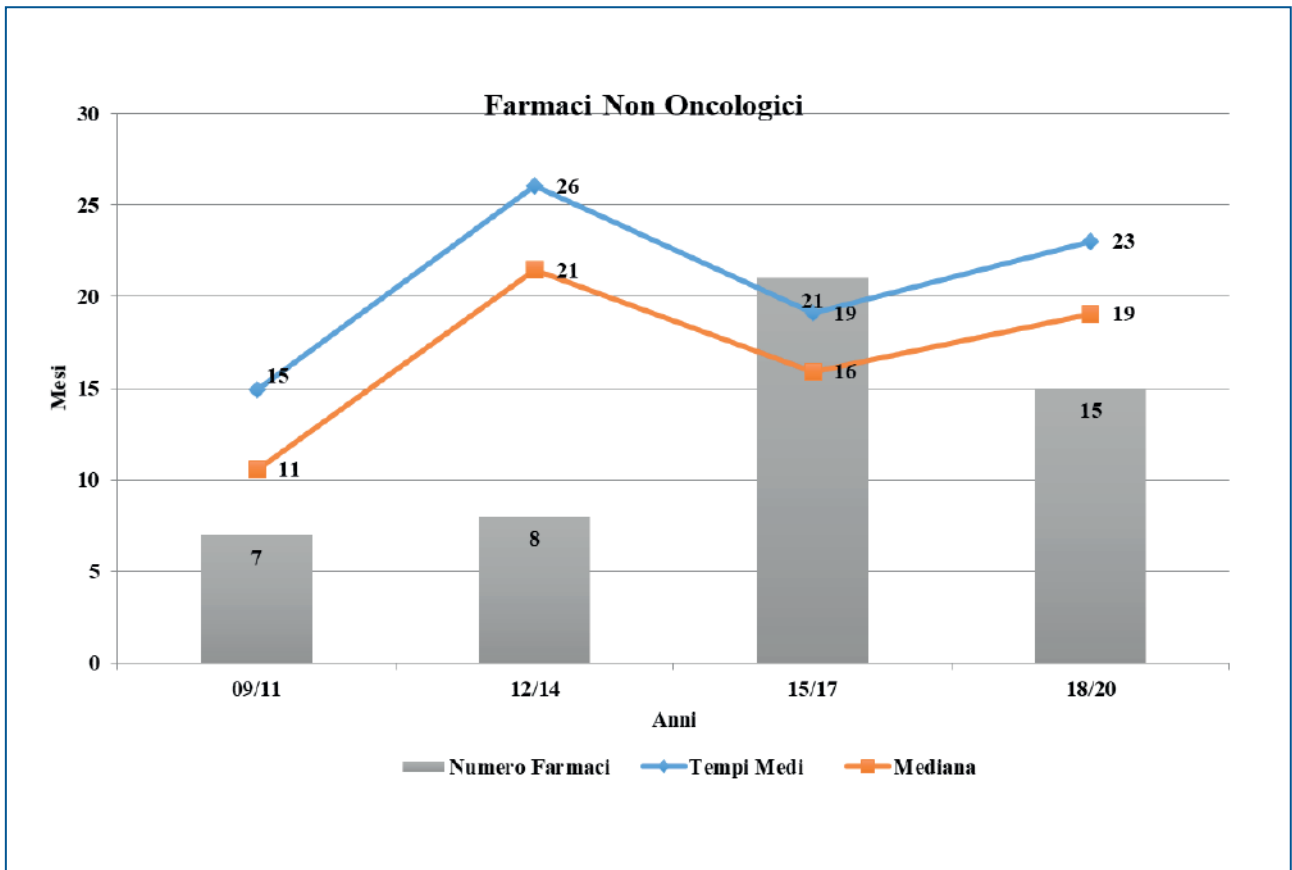
Note: La "data Det. AIFA" si riferisce alla prima Determina con la quale viene definita il prezzo ed il regime di rimborso del farmaco, sono compresi i medicinali precedentemente inseriti in Cnn o nell'elenco L. n. 648/1996.

L'andamento delle tempistiche negli anni (**Figura 3a.5**), registra una loro leggera riduzione: da 24 mesi per i farmaci autorizzati EMA nel periodo 2012/2014 (19 il valore mediano), a 15 mesi (15 il valore mediano) nel 2018/2020.

Seppur con le cautele derivanti dalla bassa numerosità dei farmaci per singola categoria, è possibile osservare alcune differenze delle tempistiche per i Farmaci Oncologici, Non Oncologici e Innovativi; per i primi si registra una riduzione consistente passando da 33 mesi (22 il valore mediano) tra il 2009/2011 a 20 mesi (13 il valore mediano) nel 2015/2017, scendendo ancora a 13 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2019; per i farmaci Non Oncologici si osserva un aumento dal triennio 2009/2001 (15 mesi il valore medio e 11 il valore mediano) al 2012/2014 (26 mesi il valore medio, 21 il valore mediano), seguito da una riduzione nel periodo 2015/2017 (19 mesi il valore medio, 16 il valore mediano) ed un nuovo successivo incremento nel 2018/2019 (23 il valore medio e 19 il valore mediano). Per i farmaci innovativi possiamo osservare una sostanziale stabilità; da 13 mesi (valore medio e mediano) tra il 2012/2014 a 14 mesi (12 il valore mediano) nel 2018/2019.

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





Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

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

La riduzione della tempistica può essere messa in relazione con la pubblicazione della L. n. 189/2012 (Decreto Balduzzi), successivamente modificata dalla L. n. 98/2013 (“Decreto del Fare”), che emenda le procedure per la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani. In particolare, rileva l’istituzione, fatta dalla norma, della classe Cnn: è, quindi, apparso opportuno analizzare separatamente le eventuali peculiarità ascrivibili ai farmaci inseriti in questa Classe e nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della L. n. 648/1996.

### *Farmaci in Cnn: tempi medi (da autorizzazione EMA a conclusione della negoziazione)*

Come anticipato, la L. n. 189/2012 ha previsto, per i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione, l’inserimento in un’apposita sezione della classe C (farmaci non a carico del SSN), 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” (D.L. n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con L. n. 98/2013) ha poi provveduto a stabilire che, per i farmaci orfani, nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di rimborsabilità e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell’AIC, l’AIFA sollecita l’Azienda a presentare la domanda entro un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nella classe Cnn, rendendo così di fatto impossibile la commercializzazione del medicinale.

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

Come anticipato, nell’analisi delle tempistiche di autorizzazione AIFA, fra i 125 farmaci considerati, 35 (28%) erano stati inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità, fra questi 14 Farmaci Oncologici (40%) e 21 Non Oncologici (60%); sono, invece, 11 i Farmaci Innovativi (Oncologici e non).

Nel complesso, la durata media del processo che porta dall’autorizzazione EMA alla Determina AIFA che ne definisce l’inserimento in classe Cnn è di 5 mesi (4 valore mediano) con un tempo massimo di 17 mesi ed uno minimo di 2 mesi.

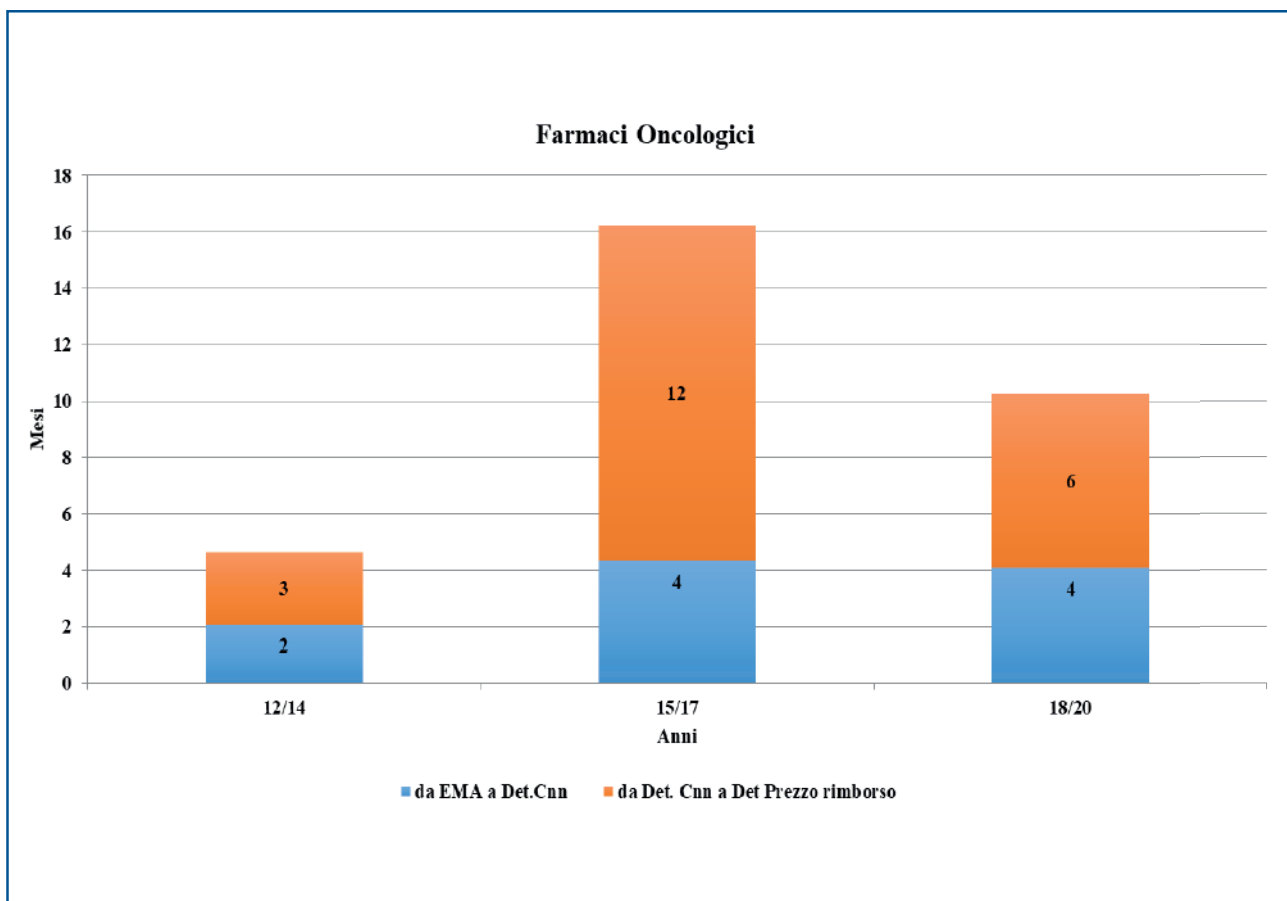
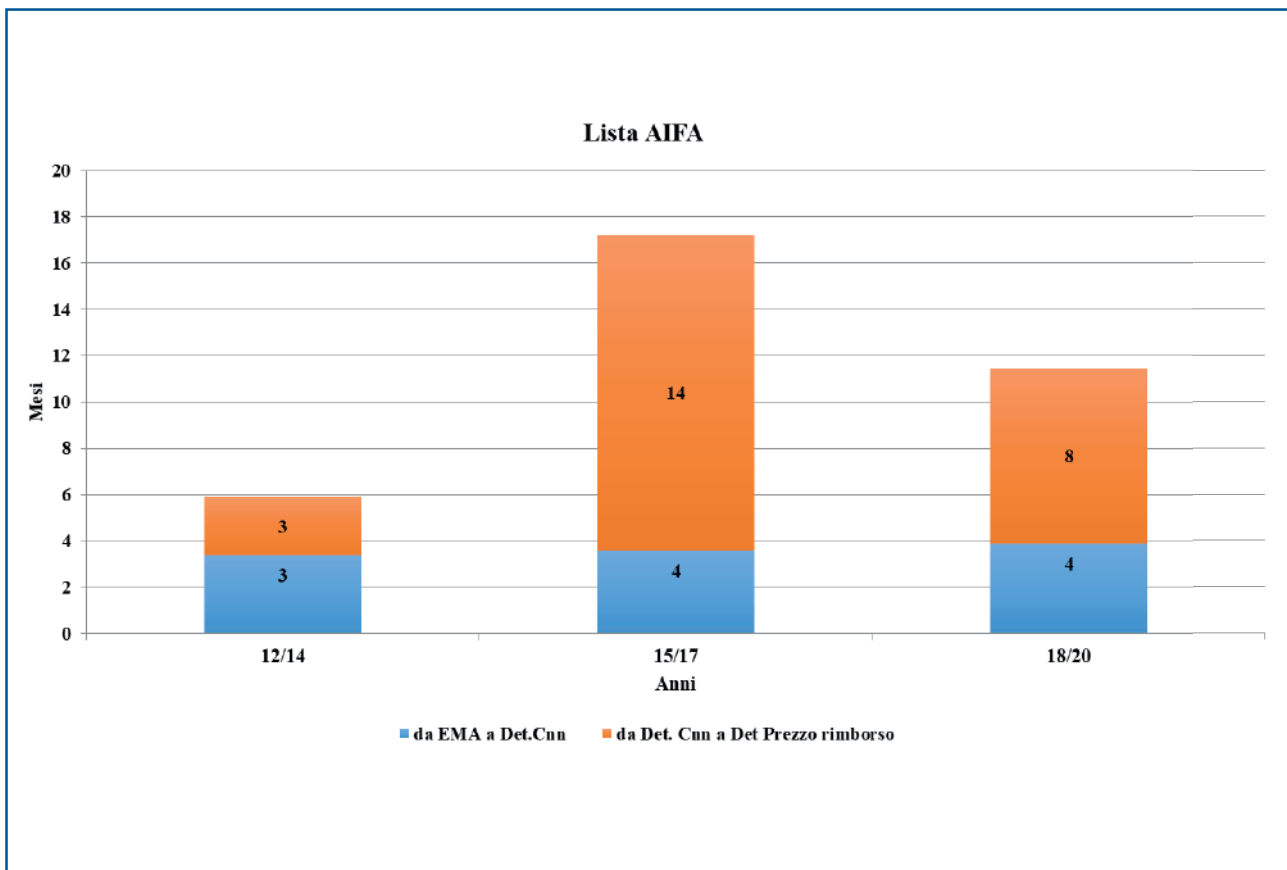
Valori simili si riscontrano analizzando separatamente i farmaci Oncologici e non Oncologici, con una durata media di 6 mesi (4 valore mediano) per i primi e 5 mesi (4 il valore mediano) per i secondi. Per i farmaci innovativi la durata media del processo è di 6 mesi (4 valore mediano).

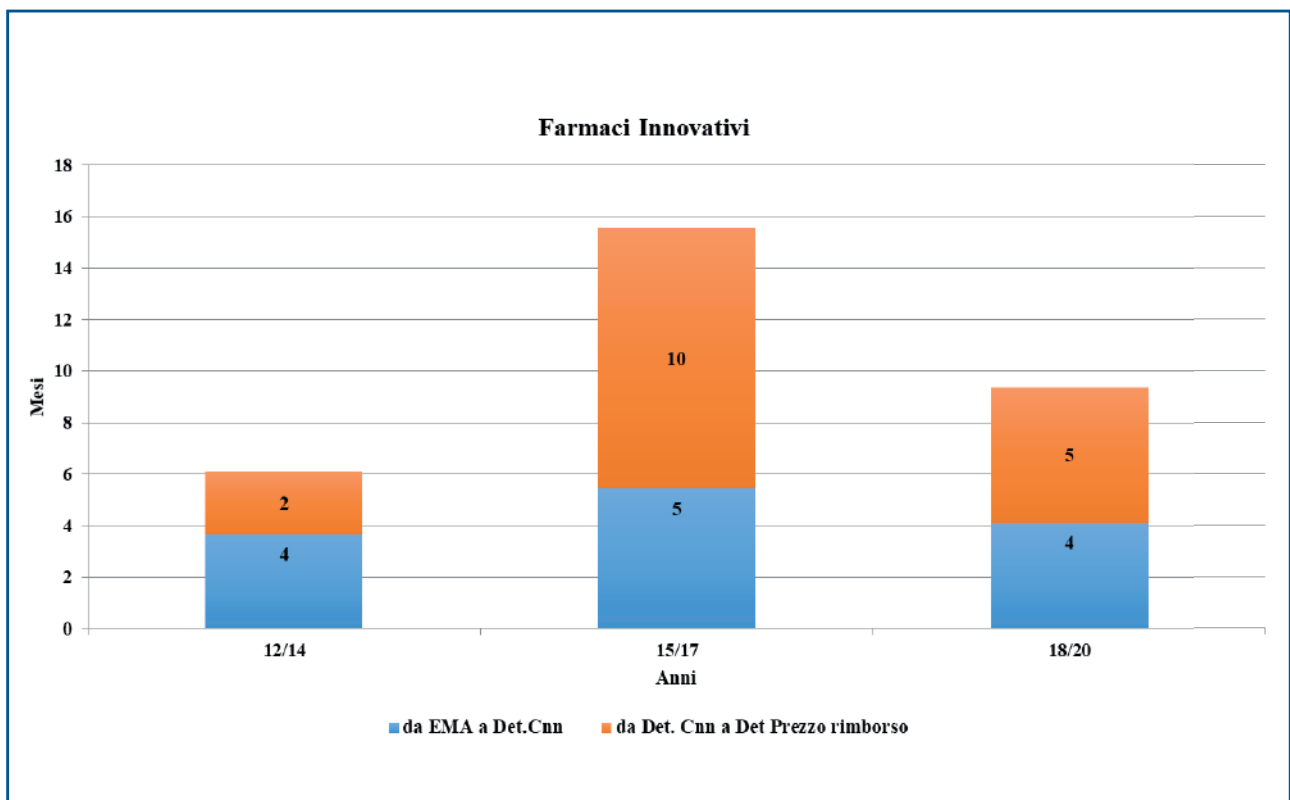
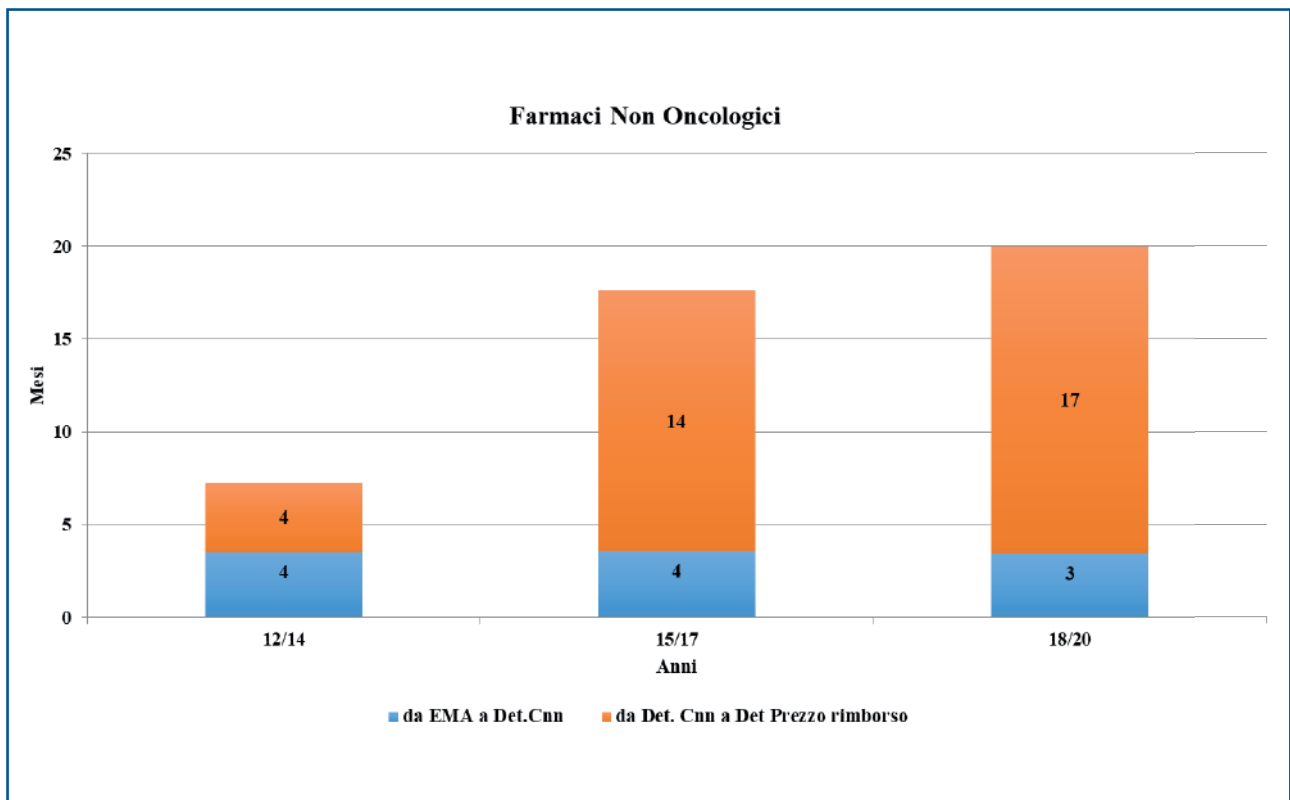
Dopo l’inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è di 13 mesi (10 valore mediano), con un valore massimo di 38 mesi ed un minimo di 0,2, di 10 mesi per i Farmaci Oncologici (7 valore mediano) e di 15 mesi per i Non Oncologici (13 valore mediano); per i farmaci innovativi il tempo medio è pari a 8 mesi (5 valore mediano) .

Il periodo che intercorre dalla Determina con la quale si classifica il medicinale in Cnn e la Determina di definizione di prezzo e rimborso si è allungato fino al 2015/2017 (da 3 mesi nel 2012/2014 a 14 nel 2015/2018 in termini di valore mediano), per poi registrare (**Figura 3a.6**) una riduzione significativa (scendendo ad 8 mesi nel 2018/2020).

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 35 farmaci orfani inseriti in Cnn (14 Farmaci Oncologici e 21 Farmaci Non Oncologici), il periodo si riferisce agli anni della Determina AIFA di prezzo e rimborso

In definitiva per questo sottogruppo di farmaci si ha una tempistica media, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e la prima determina di prezzo e rimborso, pari a 18 mesi (valore mediano 16), che risulta minore di 1 mese rispetto alla media della totalità dei farmaci analizzati, e maggiore di 1 mese, considerando il valore mediano.

### Farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996: tempi medi (da autorizzazione EMA a conclusione della negoziazione)

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

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

In questa casistica troviamo 14 farmaci (di cui 6 Farmaci Oncologici e 1 Farmaco Innovativo); 7 sono stati "inseriti in 648" prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 14 mesi prima); i restanti 7 farmaci sono stati inclusi nella lista della L. n. 648/1996 in media 3 mesi dopo l'autorizzazione (4 mesi il valore mediano)<sup>7</sup>.

L'ultimo inserimento nell'elenco della L. n. 648/1996 di un FO risale al dicembre 2014. Il tempo medio che intercorre tra inserimento nella lista e Determina AIFA di rimborsabilità (esclusi i 7 farmaci che hanno ottenuto l'inserimento prima dell'autorizzazione EMA) è stato di 20 mesi (19 valore mediano) con un valore massimo di 26 mesi ed un tempo minimo di 13, con 20 mesi per i Farmaci Oncologici (19 valore mediano) e 21 mesi per i Farmaci non Oncologici (22 valore mediano).

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 24 mesi (valore mediano 26), che risulta maggiore rispetto alla media della totalità dei farmaci analizzati di 5 mesi, e di 11 mesi, considerando il valore mediano.

### Farmaci "direttamente negoziati": tempi medi (da autorizzazione EMA a conclusione della negoziazione)

Fra i farmaci "direttamente negoziati" registriamo che il 43% dei farmaci appartiene alla ATC "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 26% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), percentuali minori si registrano per le altre Classi (**Tabella 3a.5**).

**Tabella 3a.5**

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

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	20	22	16	89	6
B	6	14	12	23	11
C	3	9	9	13	6
G	1	24	24	24	24
J	2	6	6	8	5
H	2	16	16	24	9
L	33	18	13	60	2
M	2	6	6	7	4
N	4	18	19	27	7
R	1	34	34	34	34
V	2	8	8	9	7

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 76 farmaci

<sup>7</sup> La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco, in corso di sperimentazione clinica o con un'indicazione terapeutica diversa; 7 farmaci del campione analizzato sono stati inseriti nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del SSN. ai sensi della succitata Legge; Il tempo medio complessivo risulta quindi essere "negativo" (-3) per effetto dei 7 farmaci inseriti ancor prima dell'autorizzazione EMA.



Escludendo, quindi, dalle elaborazioni sia i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996, sia quelli passati in Classe Cnn<sup>8</sup>, i tempi medi risultano minori (**Tabella 3a.6**).

**Tabella 3a.6**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione**  
**Farmaci “direttamente negoziati”**

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Direttamente negoziati	76	18	13	89	2
di cui oncologici (38%)	29	18	12	60	4
di cui non oncologici (56%)	47	17	13	89	2
di cui innovativi (21%)	16	13	10	36	2
di cui non innovativi (79%)	60	19	13	89	4

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 76 farmaci

Per l'11% dei farmaci analizzati (**Figura 3a.8**), il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi; per il 47% entro il primo anno; e per il 92% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

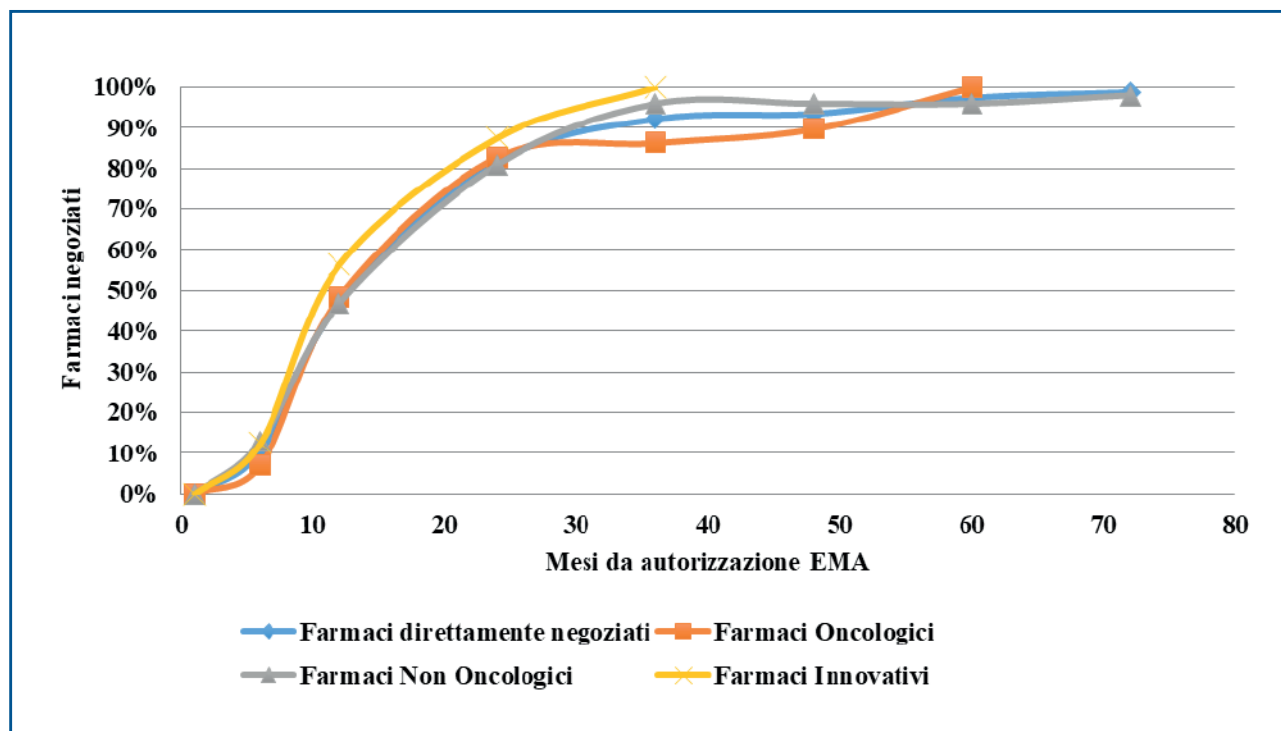
Fra l'autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso passano in media 18 mesi (valore mediano 13), con un tempo massimo di 89 mesi ed un valore minimo di 2 mesi); la tempistica rimane di 18 mesi per i farmaci oncologici (valore mediano 12) con un valore massimo di 60 ed un valore minimo di 4; sono 17 i mesi per i farmaci non oncologici (valore mediano 13) con un valore massimo di 89 e minimo di 2 mesi; infine, sono 13 i mesi necessari per i Farmaci Innovativi (valore mediano 10), con un valore massimo di 36 ed un valore minimo di 2. Per i farmaci oncologici (29 farmaci fra i direttamente negoziati) e quelli non oncologici (47 farmaci fra i direttamente negoziati), si osserva che per primi il processo si conclude per il 7% entro 6 mesi, per il 48% entro il primo anno e per l'86% entro il terzo anno; per i non oncologici, invece, entro i primi 6 mesi si arriva al 13%, al 47% entro il primo anno e al 96% entro il terzo anno.

Per i farmaci innovativi (16 farmaci considerati del campione) si raggiunge il 13% entro i 6 mesi, il 56% entro il primo anno ed il 100% entro il terzo anno.

<sup>8</sup> Dai farmaci direttamente negoziati andrebbero esclusi anche i farmaci che sono stati utilizzati ad uso compassionevole e che hanno avuto accesso al Fondo previsto dalla L. n. 326/2003. Future analisi terranno presenti anche di questi farmaci.

Figura 3a.7

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



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

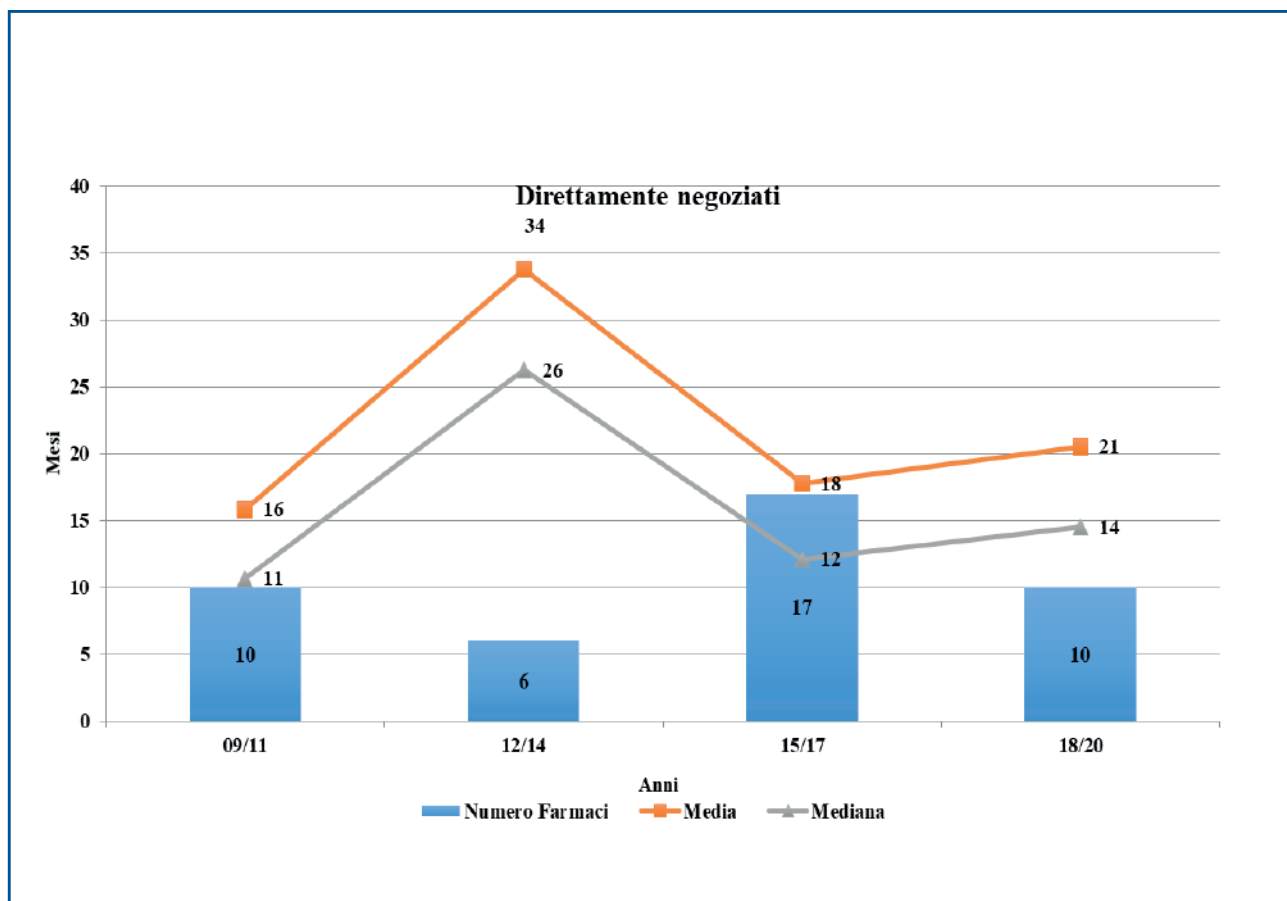
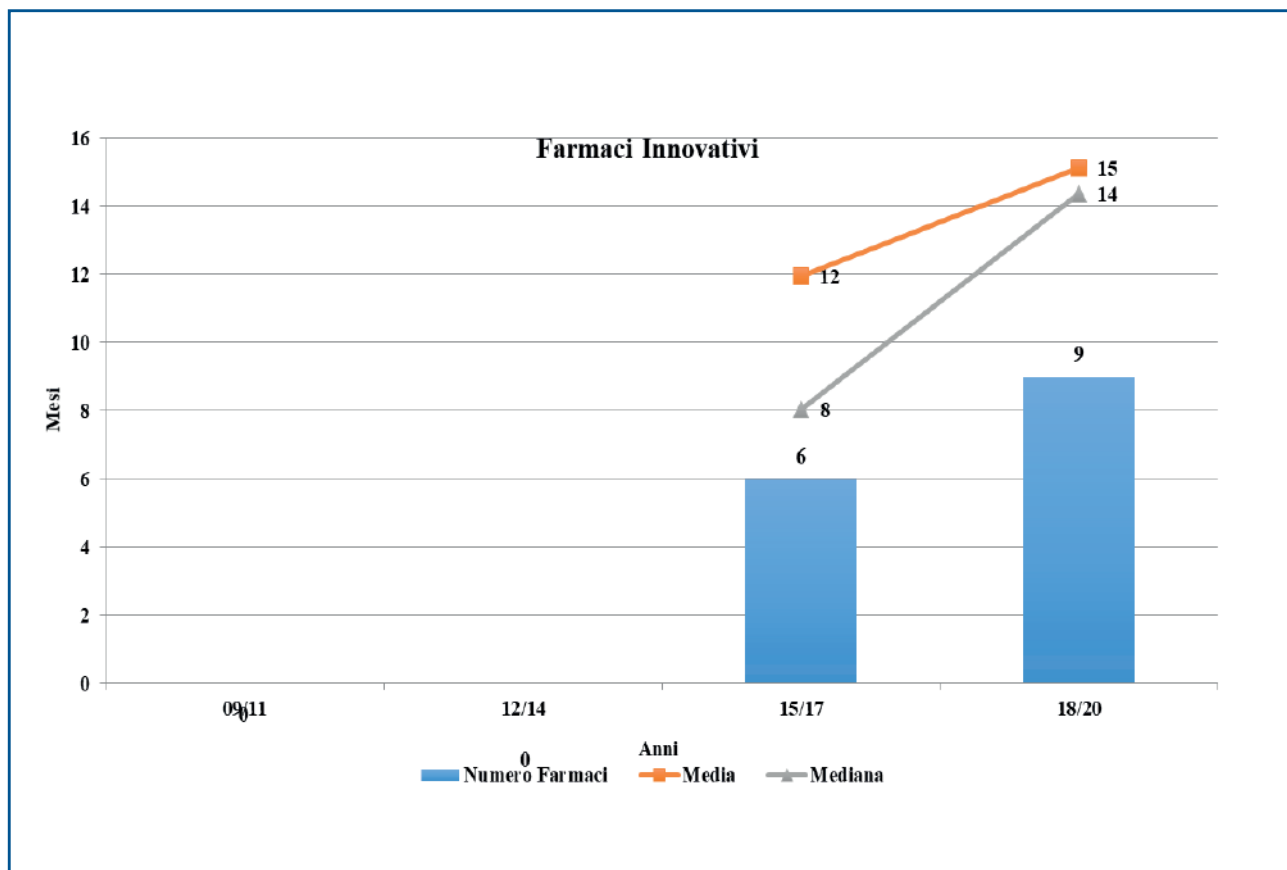
Note: analisi effettuata su 76 farmaci

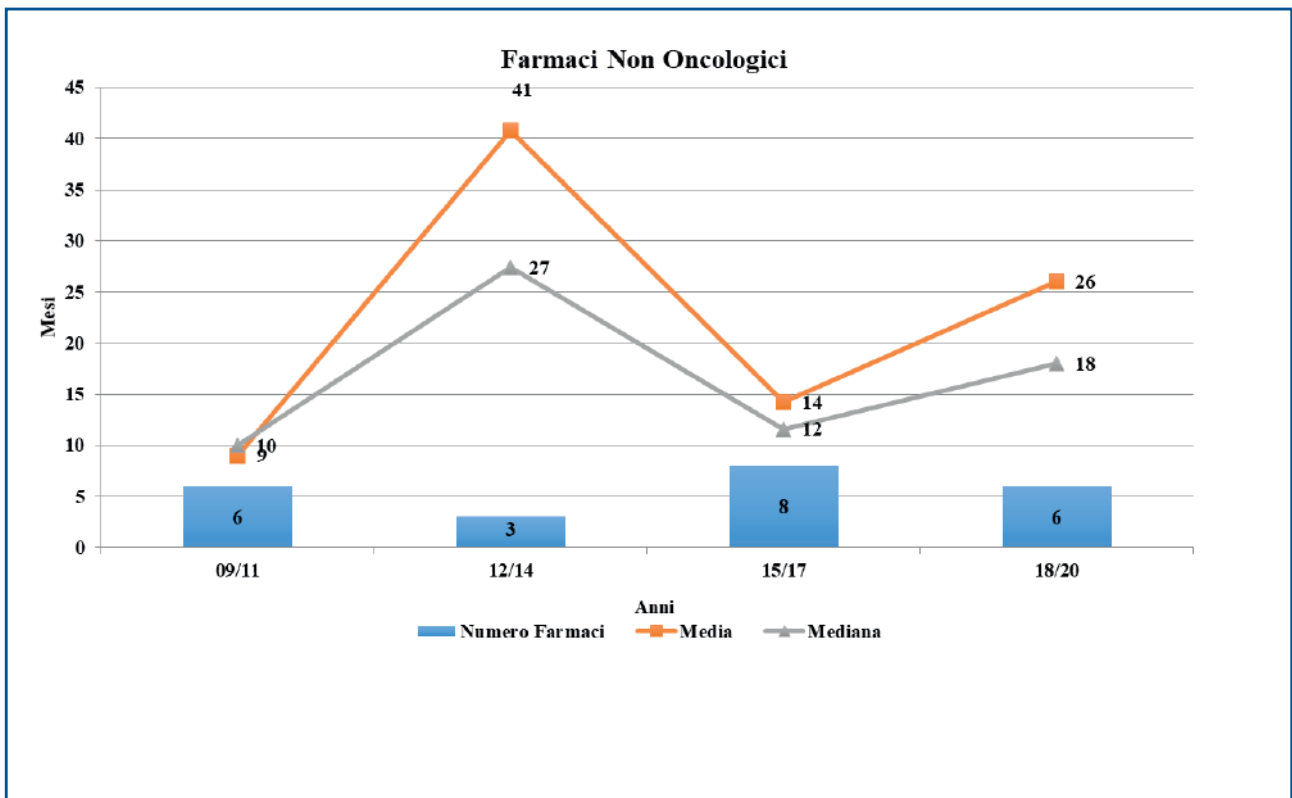
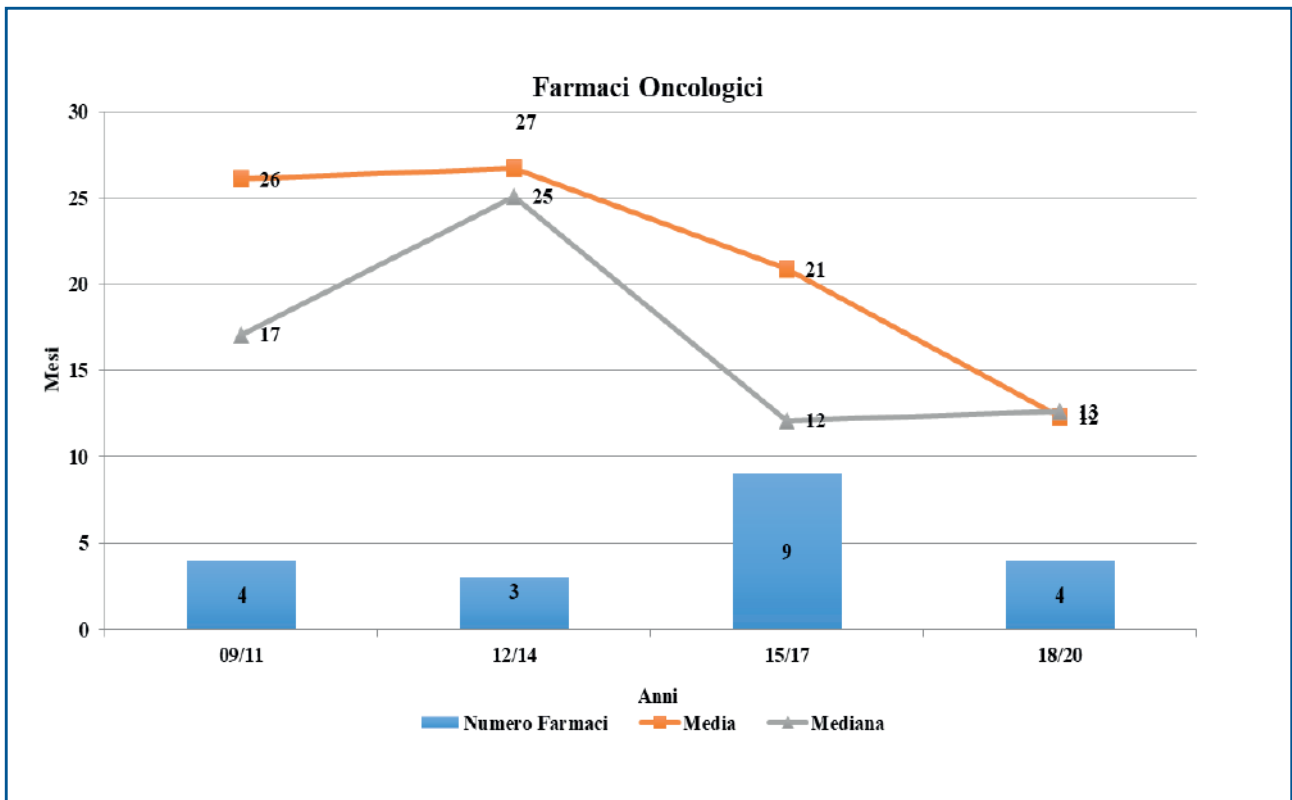
Possiamo osservare un sostanziale aumento della durata del processo fino al triennio 2012/2014: si passa, infatti, da 16 mesi (11 il valore mediano) nel periodo 2009/2011 a 34 mesi (26 valore mediano) nel triennio 2012/2014. Nel triennio 2015/2017 si registra, invece, una marcata riduzione, che la porta a 18 mesi (valore mediano 12), per poi registrare un lieve aumento nel 2018/2020, che riporta la durata a 21 mesi (14 valore mediano); per i farmaci oncologici si passa da 26 mesi (17 il valore mediano) nel periodo 2009/2011, a 27 mesi (25 valore mediano) nel triennio 2012/2014, per poi scendere a 21 mesi (12 valore mediano) nel 2015/2017 e a 12 mesi (13 valore mediano) nel 2018/2020; per i farmaci non oncologici si passa da 9 mesi (10 il valore mediano) nel periodo 2009/2011 a 41 mesi (27 valore mediano) nel triennio 2012/2014 per poi scendere a 14 mesi (12 valore mediano) nel 2015/2017 e risalire a 26 mesi (18 valore mediano) nel 2018/2020 (Figura 3a.8). Per i farmaci innovativi i tempi osservati passano da 8 mesi (valore medio e mediano nel periodo 2006/2008<sup>9</sup>) a 15 mesi (14 il valore mediano) nel 2018/2020.

<sup>9</sup> L'analisi comprende un solo farmaco.

Figura 3a.8

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





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

In definitiva, per i farmaci “direttamente negoziati”, il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso risulta minore di 1 mese rispetto al campione completo, considerando la media, e di 2 mesi, considerando il valore mediano.

### 3a.4 - Il processo di negoziazione presso le Commissioni AIFA

All'interno del II *step*, particolare rilevanza la assume il tempo di negoziazione presso le Commissioni AIFA (CTS e CPR). Per analizzare le tempistiche di negoziazione presso le succitate Commissioni, le informazioni sono state desunte dagli ordini del giorno e dagli esiti delle riunioni delle commissioni AIFA<sup>10</sup> e dai riferimenti presenti nelle stesse determinate AIFA pubblicate sulla GU: in tal modo sono stati analizzati i percorsi di 78 FO autorizzati dall'EMA tra il 2005 ed il 2018, e per cui la Determina di Prezzo e Rimborso è stata pubblicata entro il 31/12/2020.

#### *Tempi tra apertura valutazione CTS e definizione del prezzo da parte del CPR*

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

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

Il campione è composto per il 51% da farmaci appartenenti alla ATC "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 15% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), per l'8% alla Classe J (anti-infettivi ad uso sistemico) mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC (**Tabella 3a.8**).

Nello specifico dei 78 farmaci:

- il 49% (38 farmaci) sono Farmaci Oncologici
- il 35% (27 farmaci) sono o sono stati Farmaci innovativi (Oncologici e non Oncologici)

**Tabella 3a.7**  
**Tempi da apertura CTS a chiusura CPR**  
**Anni 2013-2019**

Farmaci	N. Farmaci	Media (giorni)	Mediana (giorni)	Val. max	Val. min
Farmaci del campione	78	263	197	965	12
Farmaci oncologici	38	212	176	798	21
Farmaci non Oncologici	40	312	217	965	12
Farmaci Innovativi	27	221	169	965	12

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 78 farmaci

I tempi medi dall'apertura CTS alla chiusura CPR (**Tabella 3a.7**), per il campione analizzato, risultano pari a 263 giorni (197 valore mediano); per il 17% dei farmaci in analisi, quindi, la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni (**Figura 3a.12**) risulta concluso entro 100 giorni, per il 47% dei farmaci entro 180 giorni e per il 69% entro i 300 giorni.

<sup>10</sup> Gli ordini del giorno delle riunioni della CTS sono disponibili dal 2009 ma soltanto da ottobre 2012 sono presenti i documenti relativi agli esiti dei lavori

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

Per quanto concerne i farmaci oncologici (38 farmaci del campione complessivamente considerato) i tempi si riducono a 212 i giorni (176 il valore mediano); per i farmaci non oncologici (40 farmaci del campione complessivamente considerato) i tempi risultano maggiori, con 312 giorni (217 giorni il valore mediano); infine, i farmaci innovativi (27 farmaci del campione) presentano un valore medio di 221 giorni (169 il valore mediano).

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

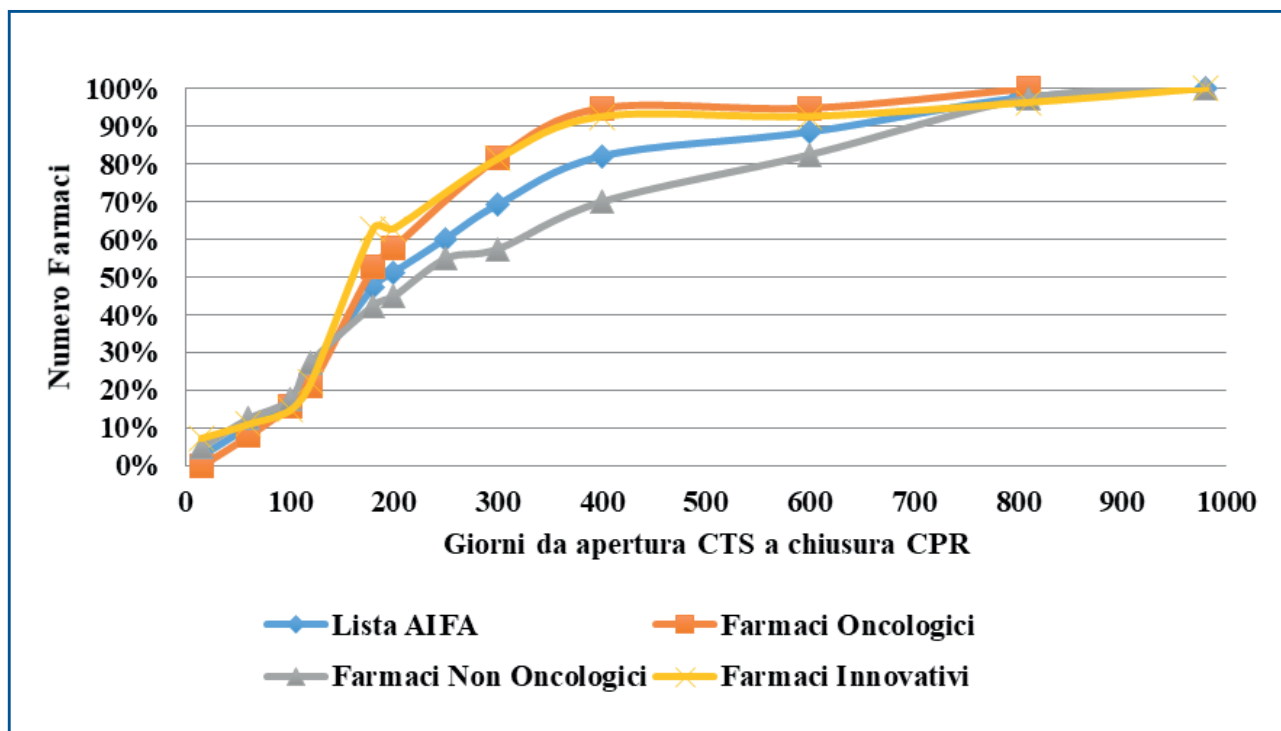
ATC	N. farmaci	Media (giorni)	Mediana (giorni)	Val. max	Val. min
A	12	414	263,5	965	42
B	4	159	125	371	16
C	2	122	122	210	34
D	1	372	372	372	372
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	6	280	133	618	104
L	40	218	183	798	12
M	2	296	296	580	12
N	3	420	360	531	362
R	1	131	131	131	131
S	4	300	340	457	64
V	1	321	321	321	321

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 78 farmaci

Per i farmaci oncologici il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 16%, per il 53% entro i 180 giorni e per l'82% entro i 300 giorni; per i farmaci non oncologici, il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 18%, per il 53% entro i 180 giorni e per il 58% entro i 300 giorni; per i farmaci innovativi il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 15%, per il 63% entro i 180 giorni e per l'81% entro i 300 giorni.

**Figura 3a.9**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR**  
**Frequenza cumulata**



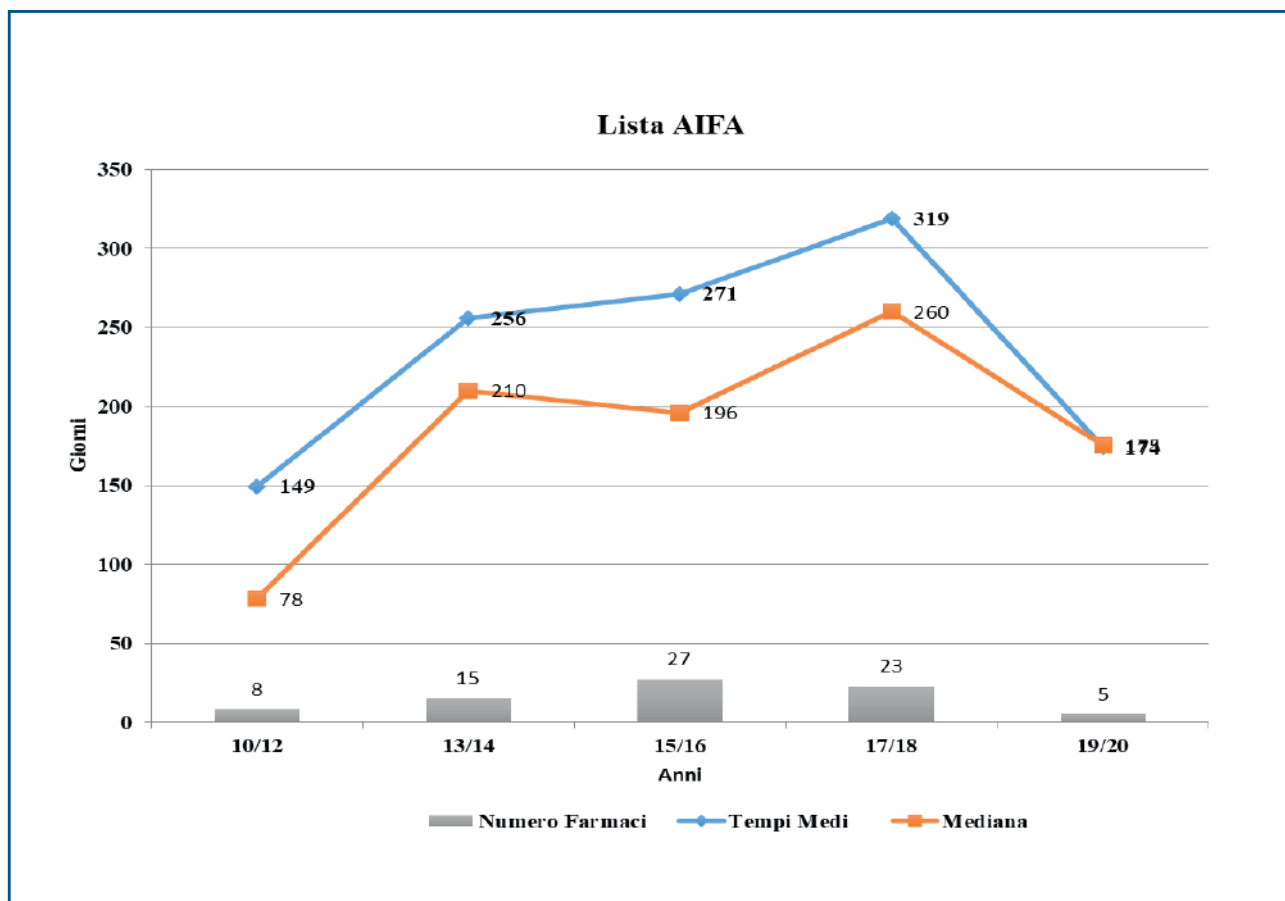
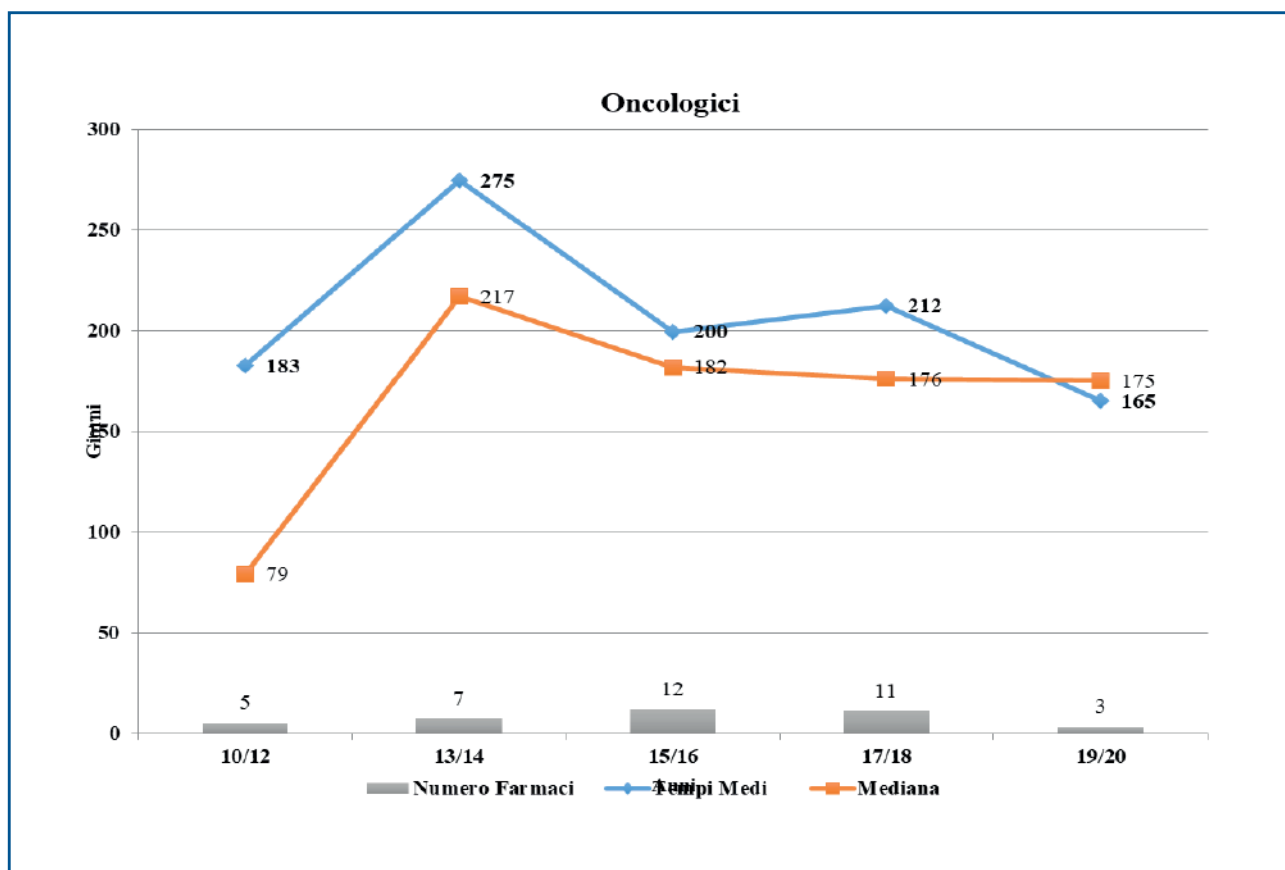
Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 78 farmaci

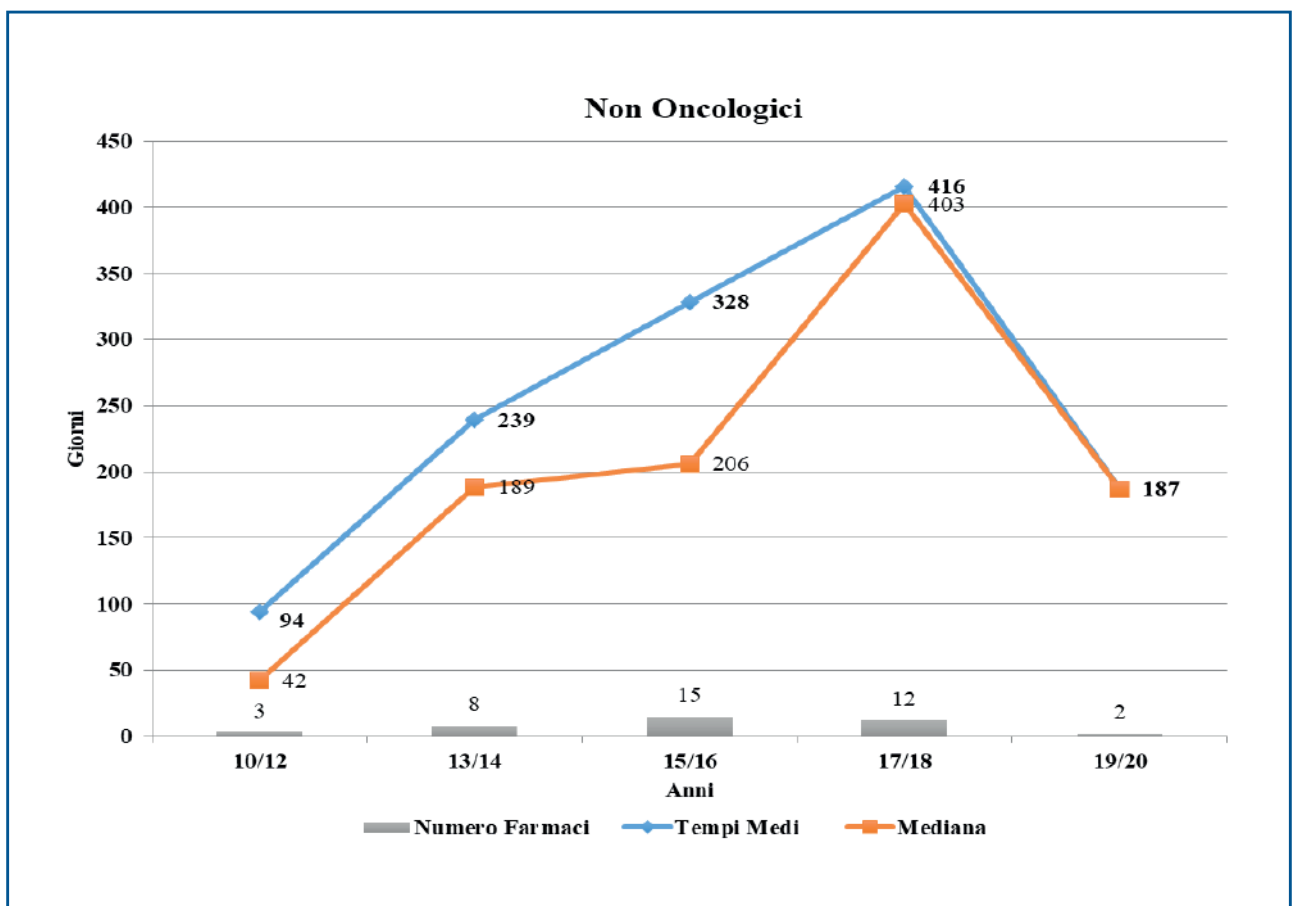
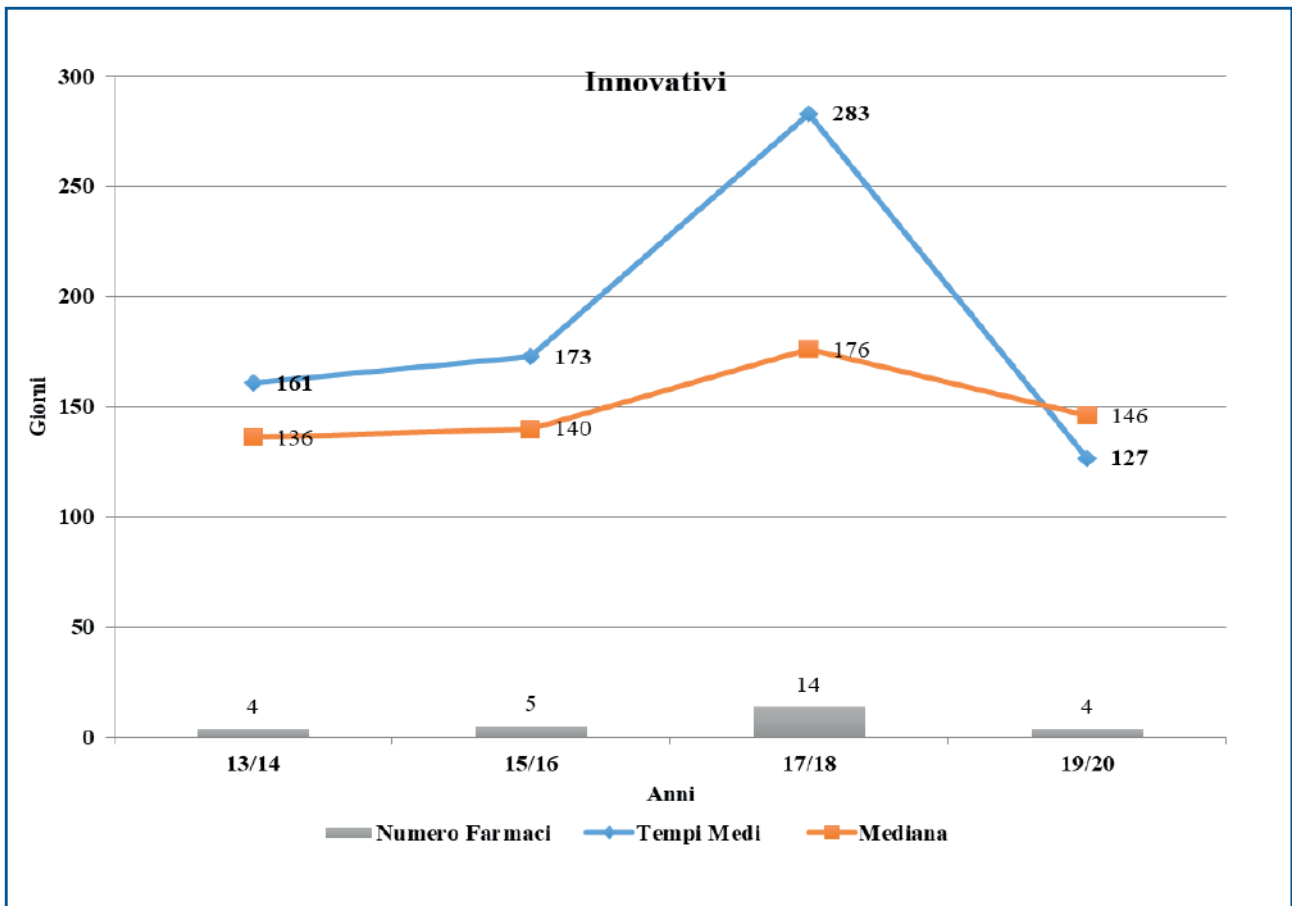
Con le già citate cautele legate al limitato numeri di FO presi in considerazione, si può osservare un aumento delle tempistiche di negoziazione dal periodo 2010/2012 al 2017/2018 (**Figura 3a.13**), che passano da 149 giorni (78 valore mediano) a 319 giorni (260 valore mediano); quindi una successiva inversione di tendenza per il 2019/2020, con una durata media che risulta ridursi a 174 giorni (175 valore mediano).

Per i farmaci oncologici si assiste ad una riduzione a partire dal 2013/2014, con tempi che passano da 275 giorni (217 valore mediano), a 165 giorni (175 il valore mediano) nel periodo 2019/2020; per i farmaci non oncologici si passa da 239 giorni (189 valore mediano) nel 2013/2014 a 187 giorni (valore medio e mediano) nel 2019/2020; per i farmaci innovativi si passa da 161 giorni (136 valore mediano) nel 2013/2014 a 127 giorni (146 valore mediano) nel 2019/2020.

Figura 3a.10  
Tempistica da apertura CTS a chiusura CPR







Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR  
 Note: analisi effettuata su 78 farmaci

Si ribadisce che l'analisi non tiene conto dalle interruzioni dei lavori di CTS e CPR. In particolare, rileva che, con DM 7.8.2015, il Ministro della Salute ha formalizzato le nomine dei Componenti della CTS del CPR operanti presso l'Agenzia, con mandato triennale; quindi, le tempistiche osservate nel 2015 sono sovrastimate per effetto della sospensione dei lavori della Commissioni.

### 3a.5 - Conclusioni

OSSFOR monitora annualmente le dinamiche dei processi autorizzativi, verificando, per i diversi *steps* del percorso, le durate.

A livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e l'autorizzazione (procedura centralizzata EMA): si passa da 34 mesi nel periodo 2003/2004 a 76 mesi tra il 2017 ed il 2018. Per i farmaci oncologici si passa da 39 mesi, per l'unico farmaco orfano oncologico autorizzato dall'EMA fra il 2003 ed il 2004 (incluso nelle Lista AIFA del campione) a 76 mesi (55 valore mediano) tra il 2017 ed il 2018.

Per i farmaci non oncologici si conferma una crescita da 32 mesi fra il 2003 ed il 2004 a 76 mesi tra il 2017 ed il 2018. Per i farmaci innovativi il valore cresce da 32 mesi a 71 mesi tra il 2017/2018.

La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è imputabile alla crescente precocità della presentazione della richiesta di designazione, e al conseguente maggior tempo intercorrente fra questa e la richiesta di autorizzazione; rimane, invece, sostanzialmente costante il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione. A livello nazionale, negli ultimi anni si registra una tendenza alla riduzione della durata del processo, che correla ai cambiamenti legislativi introdotti; tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si osserva una riduzione da 24 mesi per i farmaci autorizzati EMA nel periodo 2012/2014, a 15 mesi nel 2018/2020. Seppur con le dovute cautele nell'interpretazione dei risultati, dovute all'esiguo numero dei farmaci analizzati, è possibile osservare come l'andamento medio delle tempistiche per i Farmaci Oncologici registrano una riduzione consistente tra il 2009/2011, passando da 33 mesi (22 il valore mediano) a 20 mesi (13 il valore mediano) nel 2015/2017, scendendo a 13 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2019; per i farmaci Non Oncologici si osserva un aumento dal triennio 2009/2011 (15 mesi il valore medio) a quello 2012/2014 (26 mesi il valore medio); segue una riduzione nel periodo 2015/2017 (19 mesi il valore medio) ed un successivo incremento nel 2018/2019 (23 il valore medio).

Per i farmaci innovativi possiamo osservare una sostanziale stabilità; da 13 mesi (valore medio e mediano) tra il 2012/2014 a 14 mesi (12 il valore mediano) nel 2018/2019.

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

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

Pur con i limiti del campione e tenendo conto dell'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, possiamo osservare come il processo "interno", ovvero quello di definizione della valutazione e negoziazione del prezzo da parte di CTS e CPR, si sia allungato fra il 2010/2012 e il 2017/2018: da 149 giorni (78 valore mediano) a 319 giorni (260 valore mediano); si osserva poi una inversione di tendenza, e nel 2019/2020 la durata media si riduce a 174 giorni (175 valore mediano).

Con i *caveat* segnalati, risulterebbe che solo per il 17% dei farmaci analizzati la durata del processo di negoziazione si

conclude entro 100 giorni: per il 47% dei farmaci si conclude entro 180 giorni e per il 69% entro i 300 giorni. Ribadendo che le ragioni possono essere di varia natura, e non necessariamente imputabili ad inefficienze del processo, e anche che alcuni farmaci sono comunque disponibili grazie all'uso compassionevole, ovvero all'inserimento nell'elenco dei farmaci erogati ai sensi della L. n. 648/1996 o ancora al rimborso tramite i fondi di cui alla Legge 326/2003, si riscontrano ancora casi di tempi di negoziazione molto lunghi, che certamente implicano costi sociali, tanto da meritare approfondimenti specifici tesi a rimuoverne le cause.

# CAPITOLO 3B

## L'OFFERTA

# I farmaci orfani in Italia: consumo e spesa

Polistena B.<sup>11</sup>, Spandonaro F.<sup>12</sup>

### 3b.1 - Premessa

Il capitolo analizza il consumo in Italia e la spesa sostenuta dal Servizio Sanitario Nazionale per i farmaci orfani (FO).

Dato il contesto nazionale, per FO si intendono nel seguito quelli inseriti da AIFA nelle proprie liste: il campione di farmaci considerati non necessariamente coincide, quindi, con quello dei farmaci che hanno ottenuto il riconoscimento di FO da EMA: come noto, prima all'entrata in vigore della legge 145/2018 (Legge di Stabilità 2019-art. 1 commi 574-585), l'AIFA riconosceva benefici legati ad uno "status" di FO anche a molecole cosiddette *Orphan Like* (terapie per malattie rare entrate in vigore prima del Reg. EU 141/2000) e altre, sempre per malattie rare, approvate successivamente ma senza riconoscimento ai sensi del regolamento citato. Inoltre, il riconoscimento EMA è legato alla indicazione, mentre, di fatto, la permanenza nella lista AIFA sembra gestita per molecola.

L'analisi prende in considerazione il quinquennio 2015-2020; per quanto sopra sottolineato, i *trend* presentano importanti soluzioni di continuità, derivanti dalle revisioni delle liste nel frattempo intervenute: in particolare, quella legata alla citata entrata in vigore della legge 145/2018 che, a partire dall'anno 2019, ha modificato i criteri per l'inserimento nella lista dei farmaci orfani AIFA, estromettendone di fatto alcuni (i cosiddetti *Orphan Like* e tutti i farmaci che erano autorizzati come Orfani dall'EMA ma che hanno esaurito il periodo di esclusività di mercato): la norma ha, infatti, previsto l'inserimento nella lista solo di quelli autorizzati dall'EMA di classe A e H in commercio in Italia, e che non abbiano ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato.

Nel periodo di osservazione, sono state analizzate complessivamente 127 molecole; la **Tabella 3b.1** le riassume per anno di immissione in commercio.

---

<sup>11</sup> Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

<sup>12</sup> Università Telematica San Raffaele Roma, Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

**Tabella 3b.1**  
**Numero di farmaci per anno di immissione in commercio**

Anno	Numero	Composizione
Ante 2000	5	4,3%
2000 - 2004	10	8,5%
2005 - 2009	28	23,9%
2010 - 2014	22	18,8%
2015 - 2019	52	44,4%
2020	10	8,5%
Totale	127	100,0%

Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Nel 2020 sono state prese in considerazione 75 molecole; erano 71 nel 2019, mentre erano 107 nel 2018, a conferma della non comparabilità dei valori assoluti.

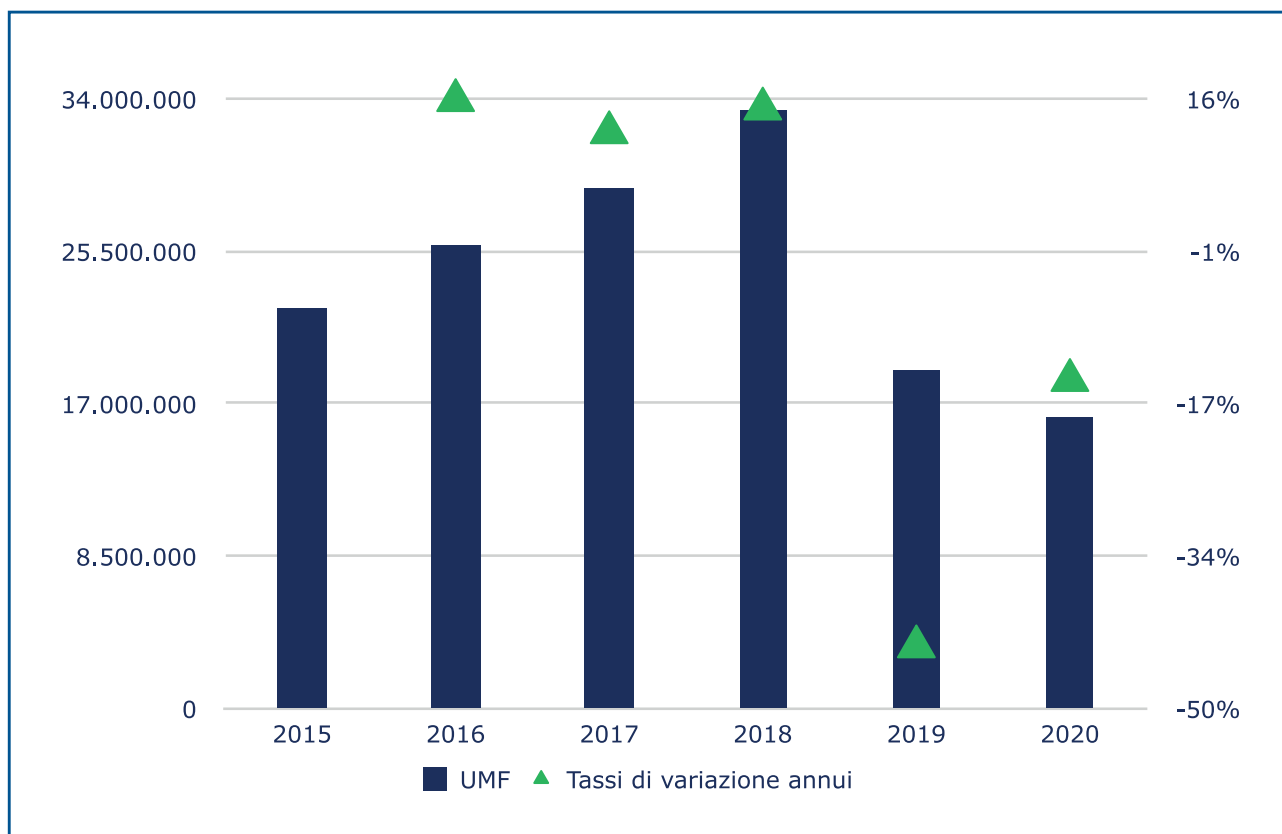
Le analisi hanno anche preso in considerazione, ove possibile, la natura dei FO (oncologici e non), e anche l'eventuale riconoscimento, da parte di AIFA, dell'innovatività.

### 3b.2 - Consumi

Nel 2020, i consumi (espressi in Unità Minime Frazionabili – UMF) si attestano a UMF 16,2 mln. UMF di farmaci orfani; con i caveat espressi erano UMF 18,9 nel 2019 e UMF 33,4 nel 2018.

Il *trend* mostra una riduzione nell'ultimo anno del 14,4%, che segue quella dell'anno precedente che era stata del 43,3%; si ricorda che prima della revisione della lista AIFA, si erano registrati aumenti dei consumi (nel triennio) compresi fra il 12,4% e il 15,9% (Figura 3b.1).

**Figura 3b.1**  
Livello (UMF) e dinamica (var. %) dei consumi di farmaci orfani<sup>13</sup>



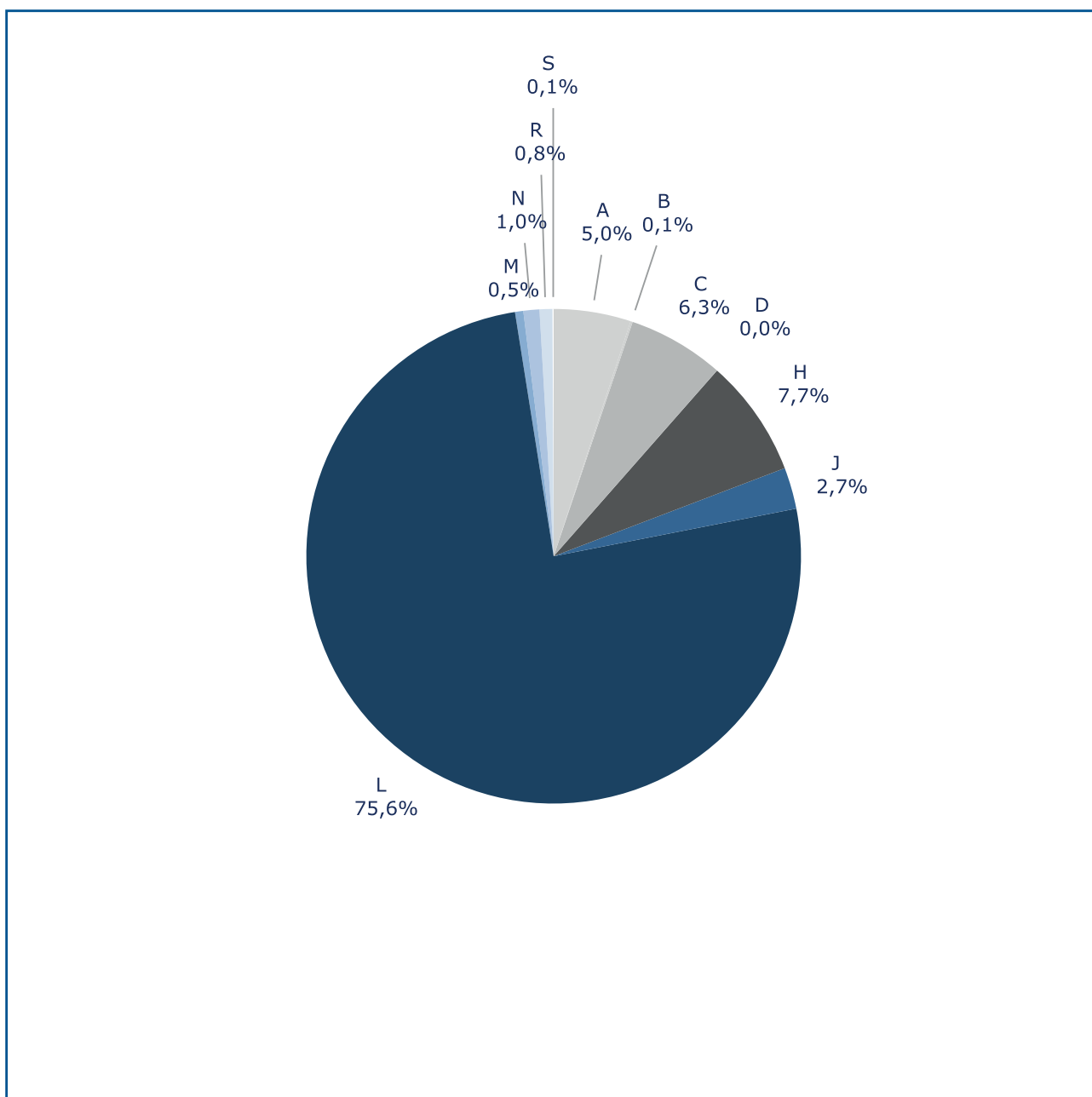
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

In definitiva, la crescita negli anni antecedenti al 2019, in costanza dei criteri di inserimento nella lista AIFA, erano attribuibili all'immissione in commercio di nuovi FO, e dal loro progressivo *uptake* nei primi anni che seguono l'accesso al mercato; il 2019 segna la discontinuità dovuta alla citata entrata in vigore della Legge n. 145/2018; il 2020 continua il ridimensionamento, essenzialmente per effetto di un saldo negativo delle molecole in lista, con la fuoriuscita di molecole di largo consumo.

La composizione per ATC dei consumi (Figura 3b.2) evidenzia come sia largamente predominante la ATC L (Farmaci antineoplastici e immunomodulatori), con una quota del 75,6% (in diminuzione di 4,7 punti percentuali sull'anno precedente); seguono la ATC H (Sistema endocrino) con il 7,7%, la C (Apparato cardiovascolare) con il 6,3% e la A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 5,0%, tutte in aumento nell'ultimo anno.

<sup>13</sup> Rispetto alla lista AIFA non si dispone del dato di xaluprine per l'anno 2016, del dato di holoclax, strimvelis e xaluprine per l'anno 2017, del dato di holoclax, revolade, strimvelis, zejula per l'anno 2018, del dato di farydak e strimvelis per l'anno 2019.

**Figura 3b.2**  
**Composizione consumi farmaci orfani per ATC<sup>13</sup>**



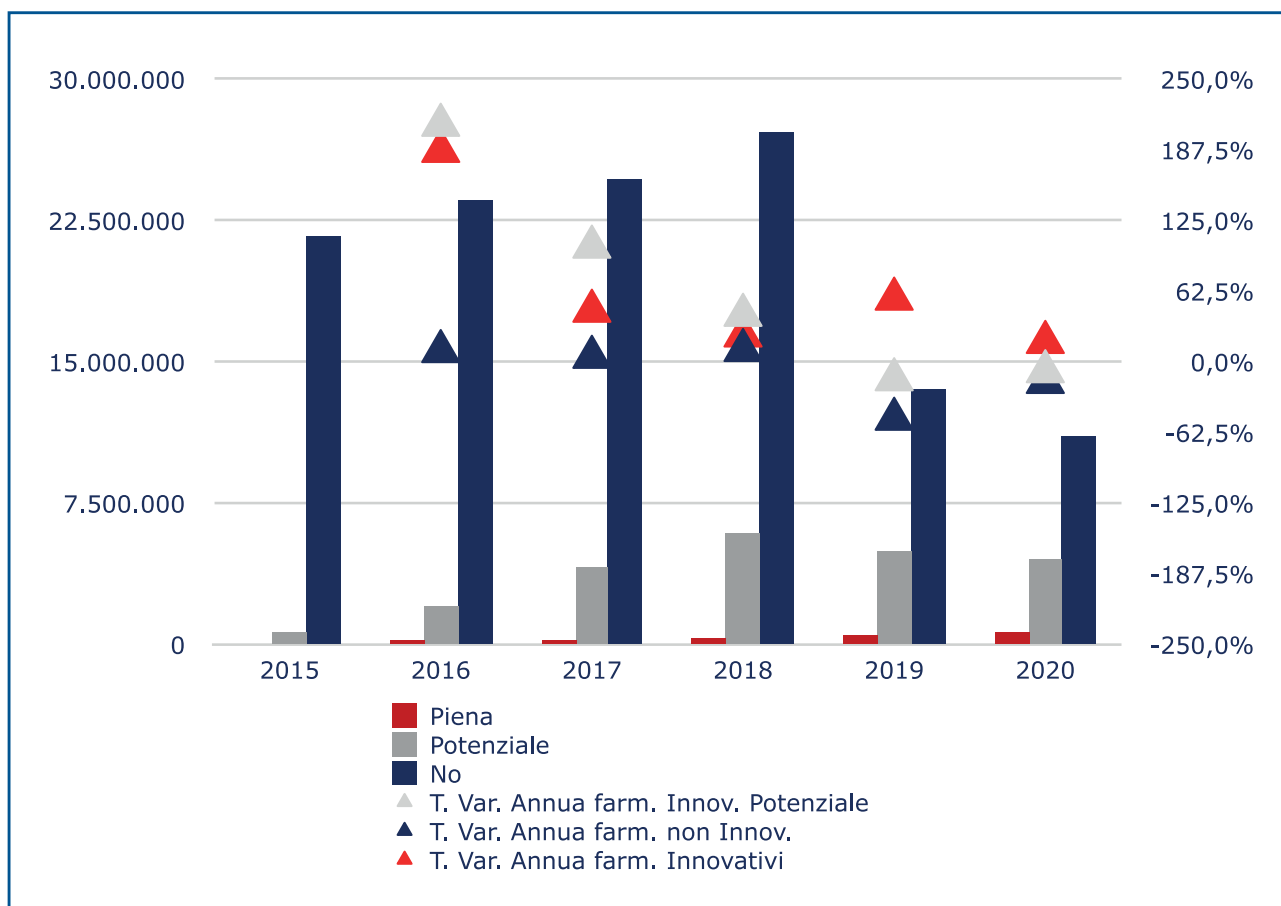
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Precisando che associare il riconoscimento dell'innovatività e quello di status di orfano nella lista AIFA comporta alcune importanti distorsioni<sup>14</sup>, si stima (**Figura 3b.3**) che, nel 2020, a FO della lista AIFA che sono anche stati riconosciuti come innovativi, siano attribuibili il 31,5% dei consumi in UMF (+2,8 punti percentuali rispetto al 2019), di cui il 3,6% relativo a molecole con innovatività "piena" (+2,8 punti percentuali rispetto al 2019).

I consumi di FO che hanno avuto anche un riconoscimento di innovatività piena sono aumentati del 17,6%, mentre quelli dei FO a innovatività potenziale si sono ridotti dell'8,3%.

<sup>14</sup> Lo status di FO è legato a specifiche indicazioni, come anche il diritto all'esclusività; ne segue che possono essere persi per specifiche indicazioni; allo stesso tempo, anche l'innovatività è concessa per indicazione, ma potrebbe determinarsi una discrasia fra le indicazioni che hanno permesso il riconoscimento dei diversi status. Quindi nelle stime si somma un fatturato per molecola che non necessariamente coincide con quello considerato per l'accesso ai Fondi per l'innovatività; come anche potrebbero esserci farmaci che hanno ricevuto il riconoscimento dell'innovatività per indicazioni non orfane.

**Figura 3b.3**  
**Livello (UMF) e dinamica (var. %) dei consumi per farmaci orfani innovativi<sup>13</sup>**



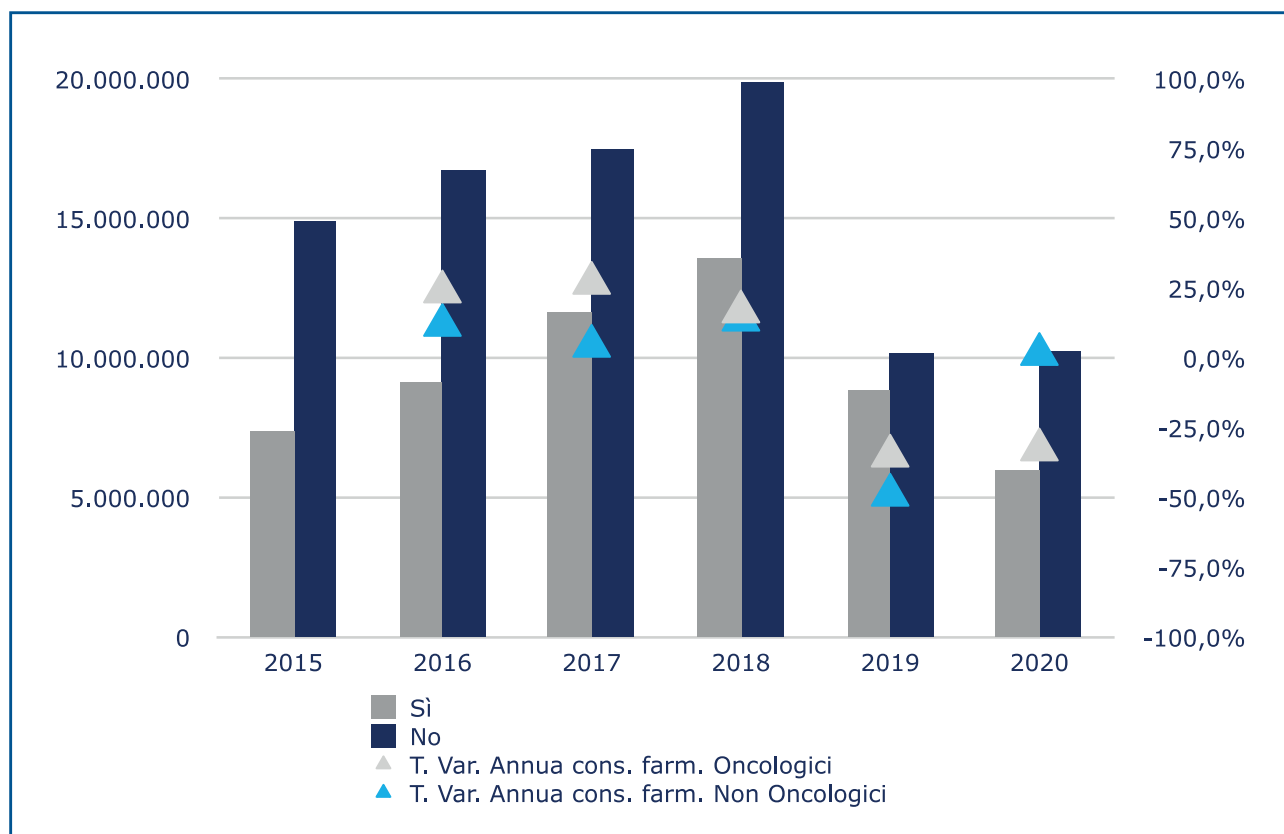
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Si stima (**Figura 3b.4**), inoltre, che nel 2020 siano attribuibili a FO oncologici il 36,6% dei consumi in UMF (-9,9 punti percentuali rispetto al 2019).

I consumi per FO oncologici risultano in diminuzione del 32,7% (-34,9 l'anno precedente), mentre quelli dei FO non oncologici aumentano del 1,5%, dopo una riduzione del 48,9% nel 2019.



**Figura 3b.4**  
**Livello (UMF) e dinamica (var. %) dei consumi per farmaci orfani oncologici e non<sup>13</sup>**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

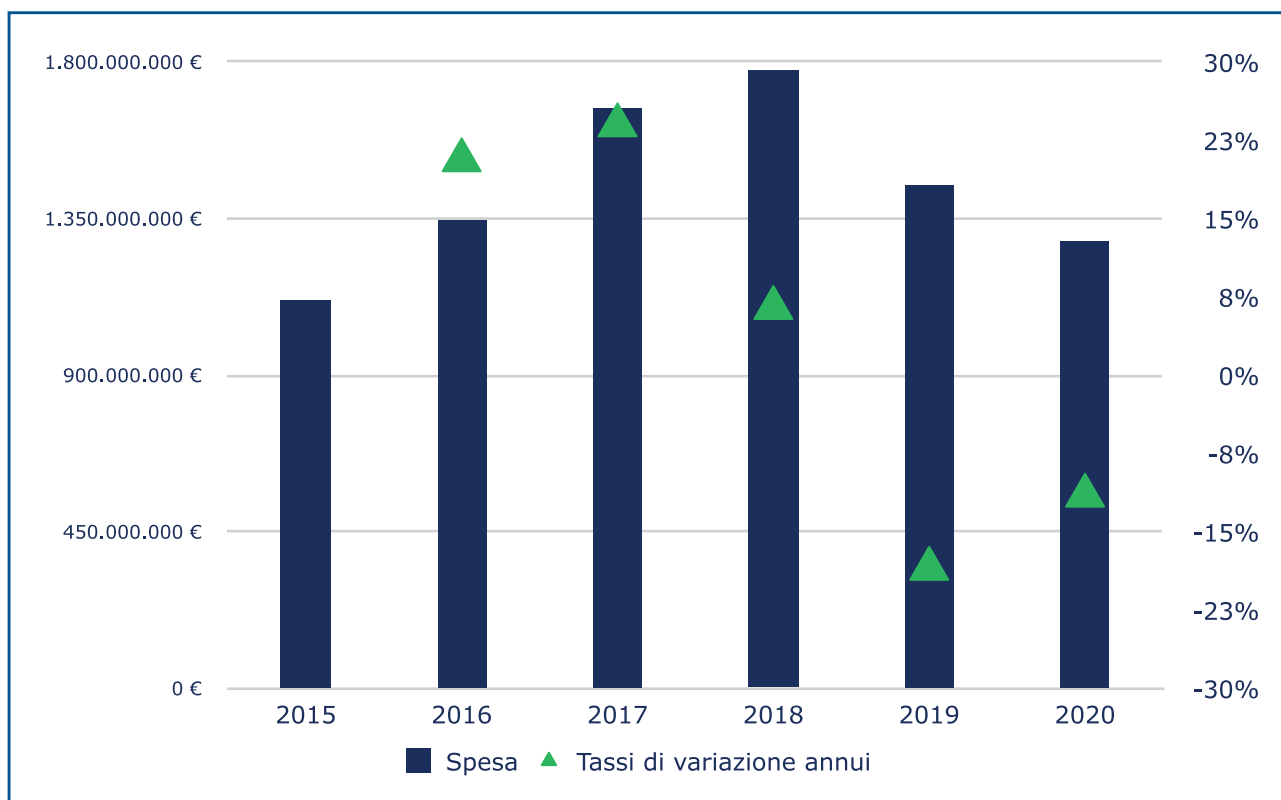
### 3b.3 - Spesa

Nel 2020, la spesa per FO (sempre riferita alla lista AIFA vigente) si attesta a € 1,3 mld.; con i caveat sulla confrontabilità del dato sopra espressi, erano € 1,4 mld. nel 2019 e € 1,8 mld. nel 2018.

Il trend mostra una riduzione nell'ultimo anno dell'11,5%, che segue quella dell'anno precedente che era stata del 18,5%; si ricorda che prima della revisione della lista AIFA, si erano registrati aumenti della spesa (nel triennio) compresi fra il 6,5% e il 24,0% (Figura 3b.5).

Per una corretta valutazione del dato, oltre a quanto già argomentato per i consumi, si segnala che nel 2020 è uscito dalla Lista AIFA il farmaco a maggior fatturato, la cui incidenza sfiorava il 20% della spesa: si segnala, inoltre, che la riduzione della spesa è stata significativamente inferiore a quella delle UMF, sebbene nel 2020 il gap si sia ridotto.

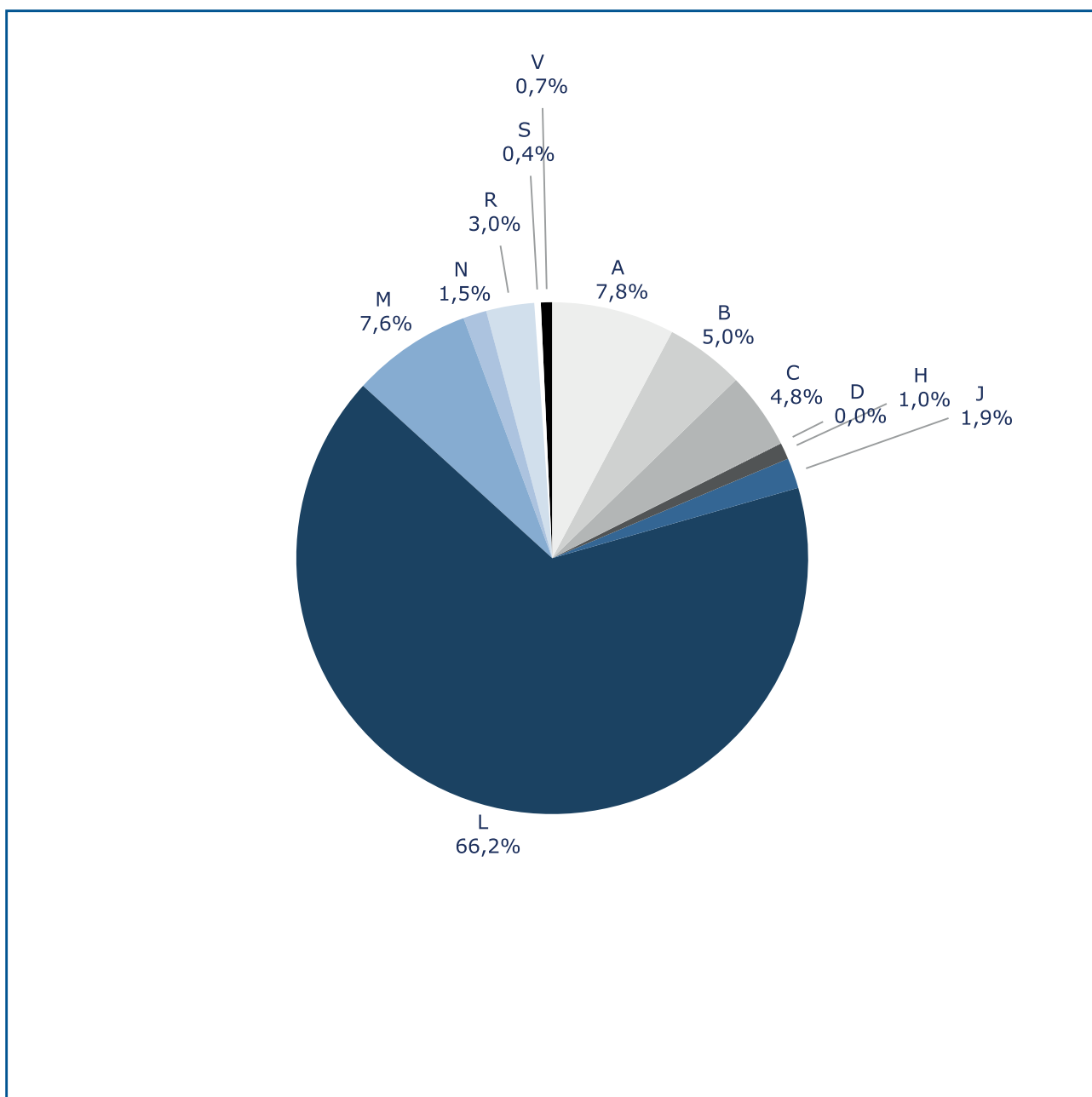
**Figura 3b.5**  
**Livello (€) e dinamica (var. %) della spesa per farmaci orfani<sup>13</sup>**



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

La composizione per ATC dei consumi (**Figura 3b.6**) evidenzia come sia largamente predominante la ATC L (Antineoplastici e immunomodulatori), con una quota del 66,2% (in diminuzione di 8,0 punti percentuali sull'anno precedente); seguono la ATC A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 7,8%, la B (Sangue e sistema emopoietico) con il 5,0% e la C (Apparato cardiovascolare) con il 4,8%, tutte in aumento nell'ultimo anno.

**Figura 3b.6**  
**Composizione spesa per farmaci orfani per ATC<sup>13</sup>**



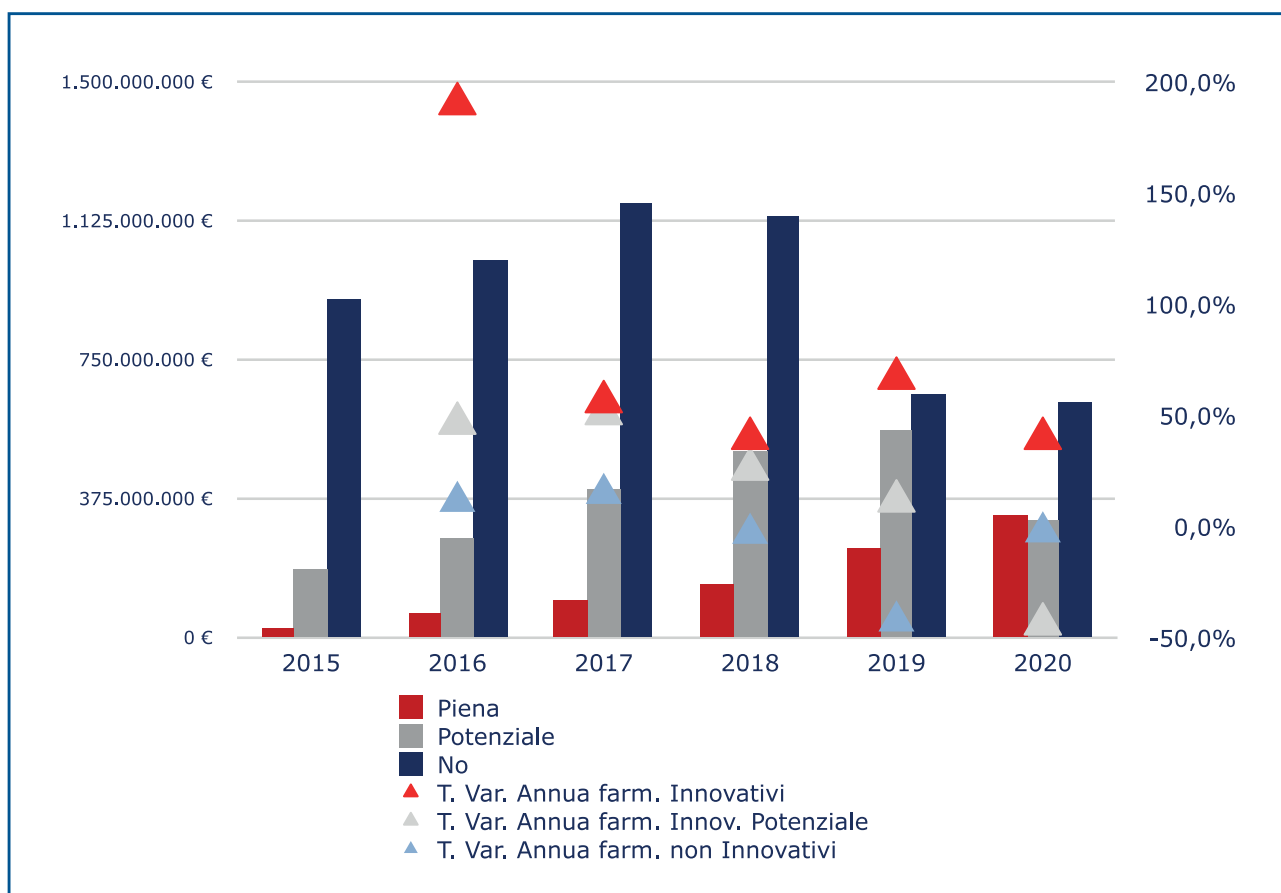
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Si stima (**Figura 3b.7**) che, nel 2020 sia attribuibile a FO che hanno avuto un riconoscimento di innovatività (si vedano i caveat sopra espressi<sup>15</sup>) il 50,3% della spesa (quindi quasi il doppio dei consumi) (-4,6 punti percentuali rispetto al 2019); i farmaci con un riconoscimento di innovatività “piena” rappresentano il 25,8% della spesa (+9,6 punti percentuali rispetto al 2019), mentre quelli a innovazione potenziale riducono la loro quota al 24,5% (-14,1 punti percentuali rispetto al 2019). In altri termini, aumenta di molto la quota di spesa attribuibile ai FO a cui è stata riconosciuta una innovatività “piena”, che in termini di spesa incidono 7,2 volte più di quanto incidono in termini di consumi.

La spesa per i FO a innovatività “piena” cresce nell’ultimo anno del 39,7%, mentre quella dei FO a innovatività potenziale si riduce del 43,8%.

<sup>15</sup> Si vedano i caveat di cui alla nota 15

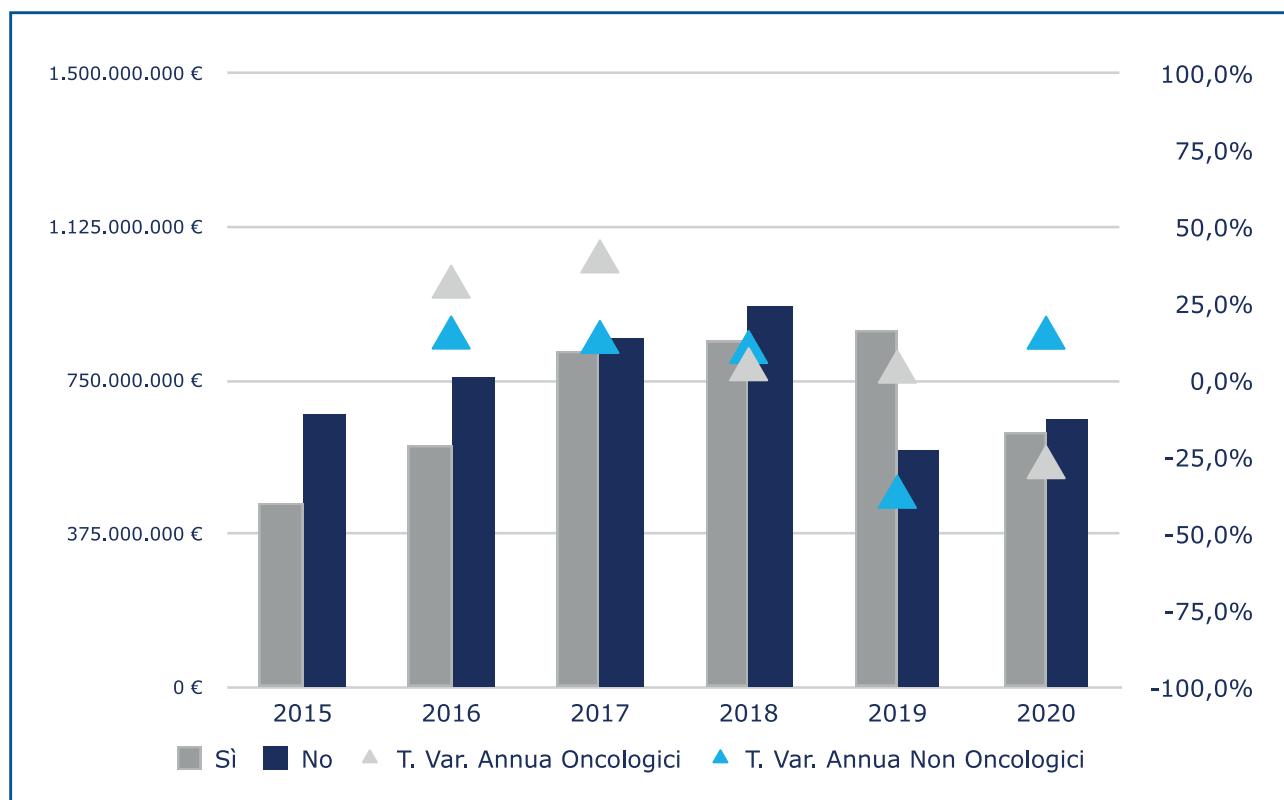
**Figura 3b.7**  
**Livello (€) e dinamica (var. %) della spesa per farmaci orfani innovativi<sup>13</sup>**



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

Si stima (Figura 3b.8), infine, che nel 2020 sia attribuibile a FO oncologici il 48,7% della spesa (-11,5 punti percentuali rispetto al 2019).

La spesa per FO oncologici risulta in diminuzione del 28,3% (+2,8 l'anno precedente), anche a causa della già citata fuoriuscita dalla lista AIFA del FO a maggiore fatturato, mentre quella dei FO non oncologici aumenta del 13,9%, dopo una riduzione del 37,9% nel 2019.

**Figura 3b.8****Livello (€) e dinamica (var. %) della spesa per farmaci orfani oncologici e non<sup>13</sup>**

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

### 3b.4 - Costo per UMF

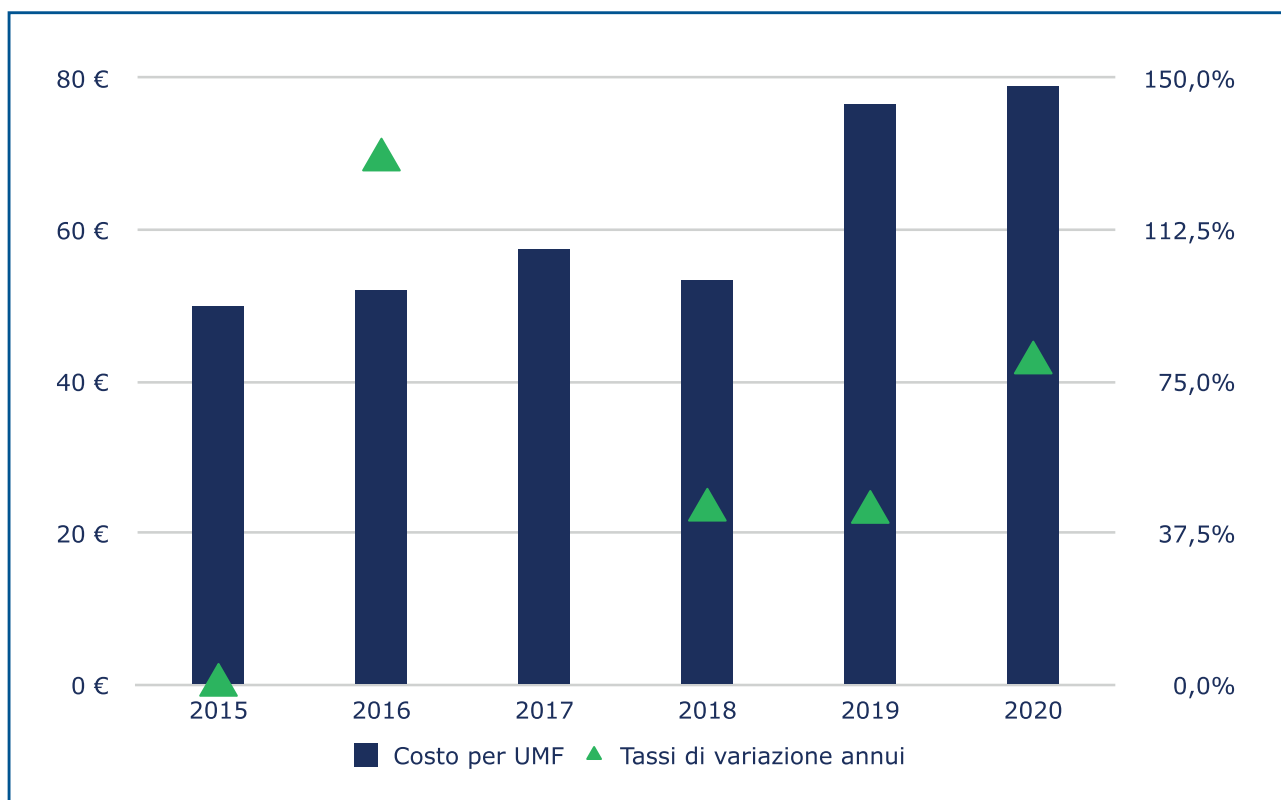
Nel 2020, il costo medio per UMF dei FO (sempre con riferimento alla lista AIFA vigente) risulta pari a € 79,1; con i caveat sulla confrontabilità del dato più volte espressi, erano € 76,5 nel 2019 e € 53,3 nel 2018.

Il *trend* mostra un aumento del 3,4% nell'ultimo anno, dopo l'aumento del 43,6% del 2019, attribuibile alla selezione operata per effetto della Legge n. 145/2018, che evidentemente ha estromesso farmaci mediamente di minore costo unitario (Figura 3b.9).

Fino al 2018 il Costo per UMF rimane sostanzialmente stabile, su livelli intorno a € 55; con la revisione della lista del 2019, il valore supera € 75, a conferma che sono rimasti nella lista farmaci mediamente di maggior costo unitario. Effettivamente, la revisione ha sostanzialmente "escluso" FO non considerati tali da EMA che, per circa l'80%, erano stati introdotti sul mercato prima del 2010, con costi per UMF inferiori.

A riprova di quanto argomentato, l'analisi del costo per UMF stratificato per anno di immissione in commercio, vede registrare un valore di € 54,4 per quelli ante 2004, di 136,1 per quelli immessi nel periodo 2010-2014; sembra doveroso sottolineare una "calmierazione" avvenuta per quelli che hanno avuto accesso successivamente, il cui valore si attesta a € 72,9.

**Figura 3b.9**  
**Livello (€) e dinamica (var. %) costo medio per UMF dei farmaci orfani<sup>13</sup>**

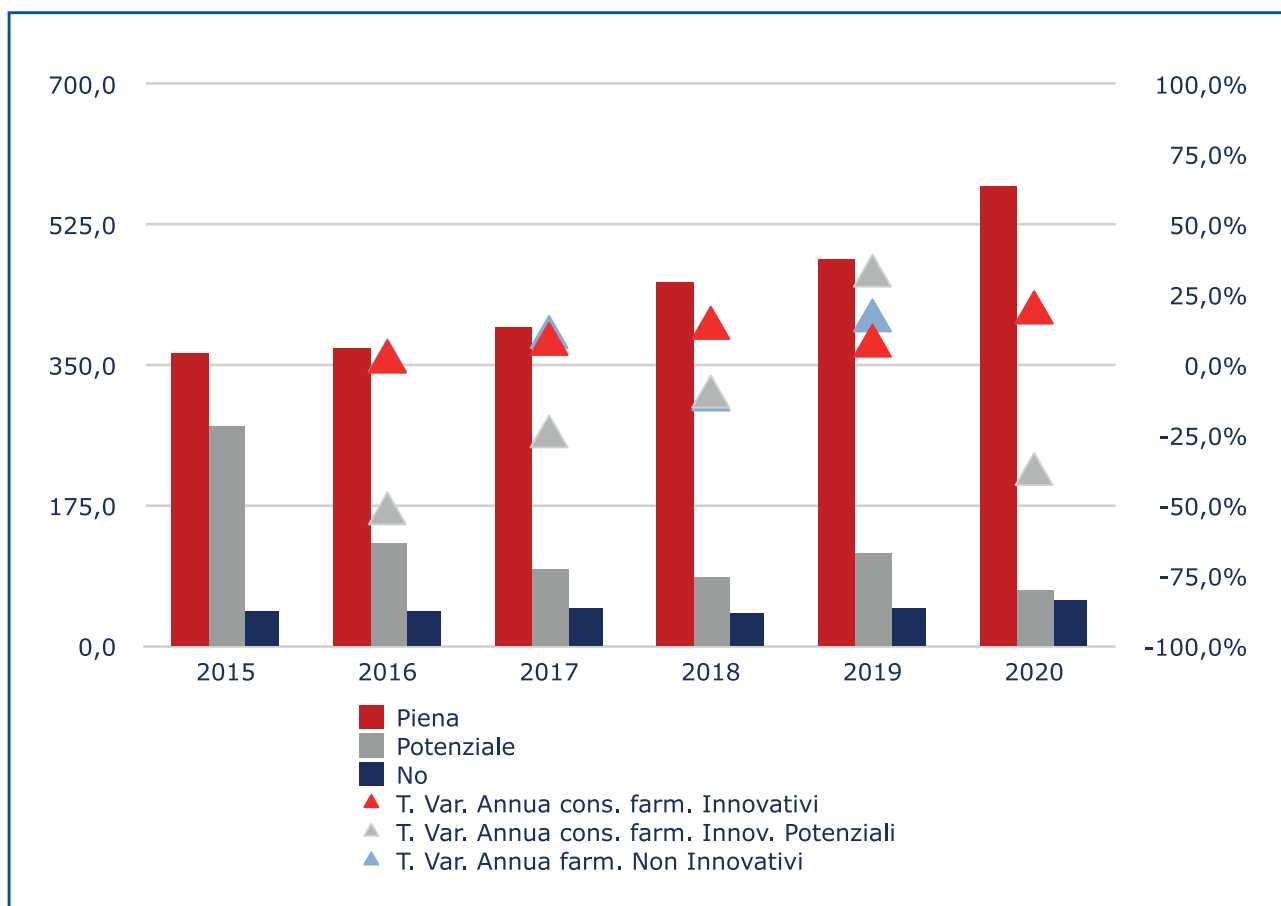


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Il costo medio per UMF è molto variabile in funzione del riconoscimento della innovatività (Figura 3b.10). Nel 2020, per quelli a cui è stata riconosciuta l'innovatività "piena" si registra un valore di € 573,5 (in aumento di € 90,8 rispetto al 2019); per i farmaci a innovatività potenziale il valore si attesta a € 69,5 (in riduzione di € 43,8 rispetto al 2019): in altri termini, per i primi il costo medio per UMF è superiore alla media generale di 7,3 volte, dimostrando il riconoscimento di un significativo *premium price*, mentre i secondi sono sotto (rapporto 0,9).

Figura 3b.10

Livello (€) e dinamica costo medio per UMF - Farmaci orfani innovativi e non<sup>13</sup>



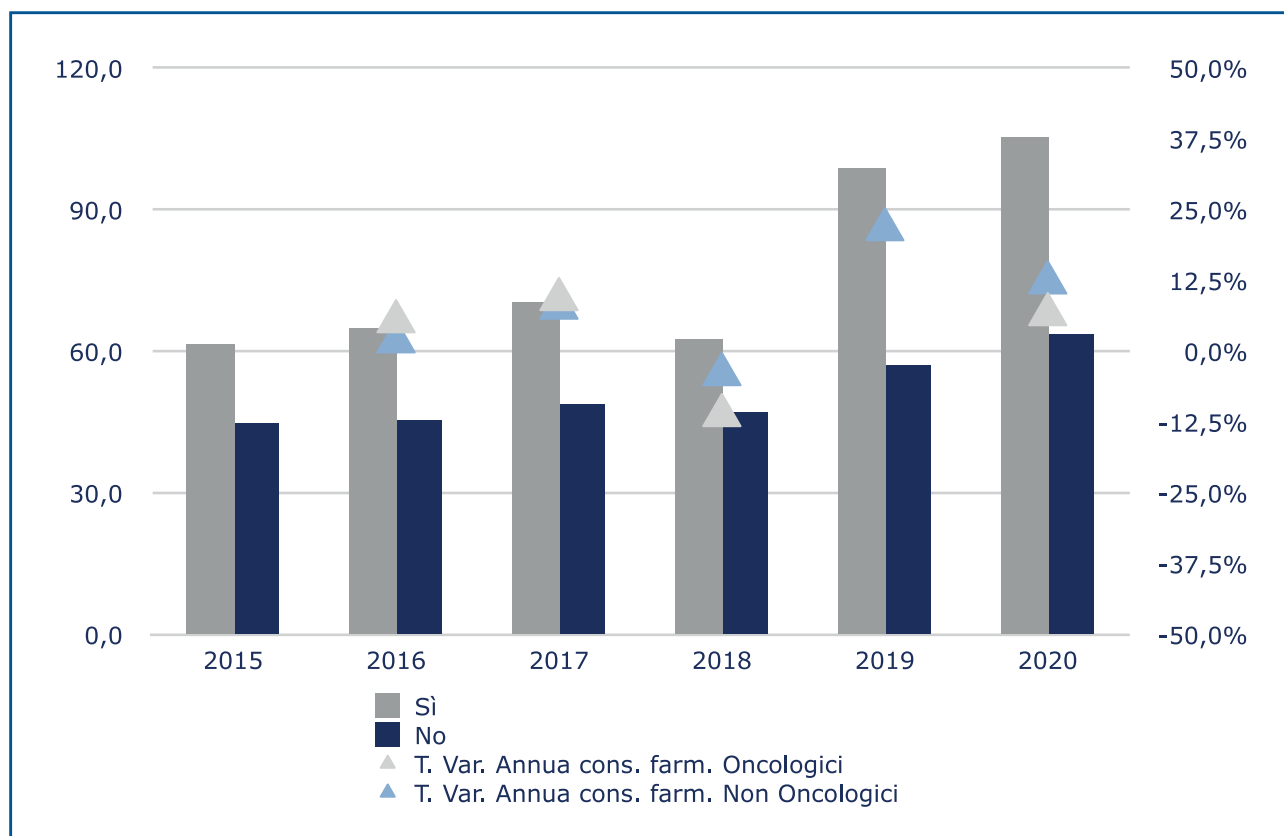
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Per quanto concerne la distinzione fra oncologici e non (Figura 3b.11) è possibile apprezzare che i primi si attestano ad un costo medio per UMF di € 105,4 (in aumento di € 6,1 rispetto all'anno precedente); i secondi si attestano a € 63,9 (in aumento di € 6,9 rispetto all'anno precedente).

Pur in presenza di analoghi aumenti, va segnalato che gli oncologici registrano un costo unitario maggiore di 1,7 volte rispetto agli altri.

**Figura 3b.11**

**Livello (€) e dinamica costo medio per UMF - Farmaci orfani oncologici e non<sup>13</sup>**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

### 3b.5 - Fatturati

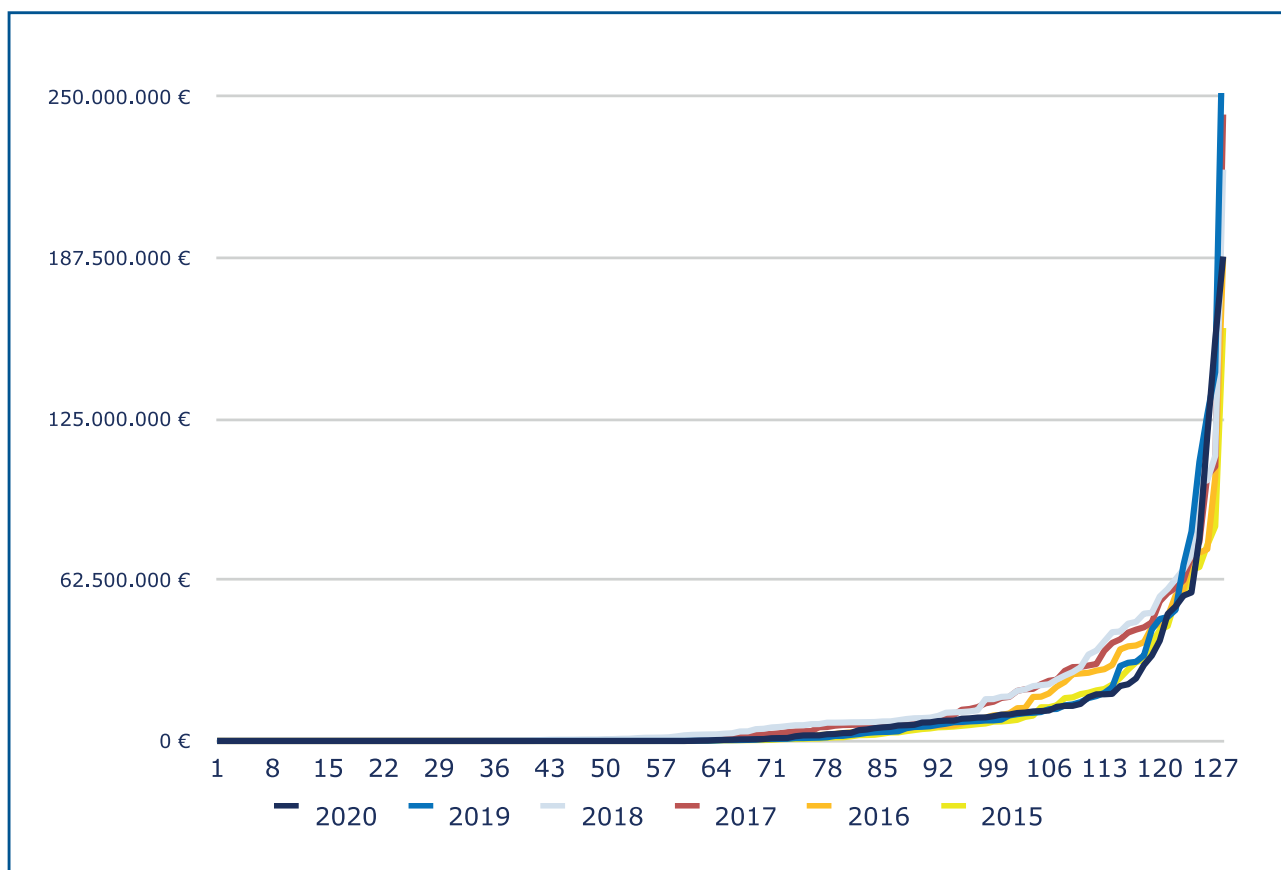
La **Figura 3b.12** mostra la distribuzione dei FO per fatturato nei diversi anni dal 2015 al 2020; si apprezza come la distribuzione confermi una progressiva concentrazione dei fatturati, ovvero il sempre maggior peso di pochi farmaci ad alto assorbimento di spesa.

Nel 2020, il 35,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln. annui (-5,9 punti percentuali rispetto all'anno precedente) e il 57,4% (-2,9 punti percentuali rispetto all'anno precedente) meno di € 10 mln.; superano i € 50 mln. il 10,3% delle molecole (valore immutato rispetto all'anno precedente) e i € 100 mln. il 4,4% (-1,5 punti percentuali rispetto all'anno precedente).

In termini di fatturato, le 24 molecole (28 nel 2019) che fatturano meno di € 5 mln. annui sommano il 3,2% (+0,3 punti percentuali rispetto all'anno precedente) del fatturato totale dei FO; le 39 (41 nel 2019) che fatturano meno di € 10 mln. sommano l'11,9% del fatturato totale dei FO (-2,5 punti percentuali rispetto all'anno precedente); le 14 (16 nel 2019) che superano i € 50 mln. sommano il 55,2% del fatturato totale dei FO (+4,5 punti percentuali rispetto all'anno precedente); infine i 3 farmaci (4 nel 2019) che fatturano più di € 100 mln. sommano il 36,1% (-9,8 punti percentuali rispetto all'anno precedente) del fatturato totale dei FO.



**Figura 3b.12**  
**Distribuzione dei farmaci orfani per fatturato<sup>13</sup>**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Si segnala che fra i farmaci a maggior fatturato, troviamo quasi esclusivamente FO oncologici.

### 3b.6 - Riflessioni finali

Il 2020 mostra una riduzione dell'14,4% dei consumi e del 11,5% della spesa per FO; la riduzione prosegue la tendenza iniziata nel 2019, sebbene l'anno precedente la riduzione è stata molto più marcata per effetto, in larga parte, dell'entrata in vigore della Legge n. 145/2018: quest'ultima ha, infatti, modificato i criteri di inserimento delle molecole nella lista dei farmaci orfani AIFA, escludendo quelli non autorizzati dall'EMA in classe A e H in commercio in Italia, che hanno esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato.

Per il 2020 la diminuzione è quindi continuata, per effetto di una ulteriore riduzione (4, da 75 a 71) dei FO inseriti nella lista.

In particolare, si noti che per quanto concerne i FO a cui è stata riconosciuta l'innovatività piena, l'andamento è in controtendenza; i consumi sono aumentati del 17,6%, e la spesa del 39,7%. Di contro, sia i consumi che la spesa dei FO a cui è stata riconosciuta l'innovatività potenziale, sono diminuiti: di 6,1 punti percentuali in più della media del comparto dei FO i primi, e di 32,3 punti percentuali la seconda.

Inoltre, per quanto concerne i FO oncologici, registriamo una diminuzione dei consumi di 18,3 punti percentuali maggiore del complesso dei FO, e una diminuzione della spesa maggiore di 16,8 punti percentuali. Di contro sono in controtendenza i FO non oncologici, con una crescita dei consumi del 1,5% e della spesa del 13,9%. In definitiva

dopo alcuni anni di stasi, osserviamo una crescita del costo medio per UMF: il 2020 segna un aumento del 3,4%, che porta il costo unitario medio dei FO a € 79,1, dopo l'aumento del 43,6% del 2019, attribuibile alla selezione operata per effetto della Legge n. 145/2018, che ha estromesso farmaci mediamente di minore costo unitario.

Il costo unitario dei FO è certamente legato alla loro "anzianità" e alla loro innovatività: i FO a cui è stata riconosciuta la innovatività "piena" hanno un costo per UMF di 7,3 volte maggiore della media; da notarsi che, al contrario, i FO a innovatività potenziale sono sotto la media. Analogamente, i FO oncologici hanno in media un costo per UMF pari a 1,7 volte quello medio.

Infine, possiamo apprezzare come la distribuzione dei fatturati evidenzia una progressiva concentrazione degli stessi.

Nel 2020, il 35,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln. e il 57,4% meno di € 10 mln.; all'altro estremo della distribuzione troviamo che superano i € 50 mln. il 10,3% delle molecole e i € 100 mln. il 4,4%.

Le 24 molecole (4 in meno nel 2019) che fatturano meno di € 5 mln. annui sommano il 3,2% del mercato dei FO; le 39 (2 in meno del 2019) che fatturano meno di € 10 mln. sommano l'11,9% del mercato; fra quella di maggiore fatturato, le 14 (2 in meno del 2019) che superano i € 50 mln. rappresentano il 55,2% del mercato, e le 3 (1 in meno del 2019) che fatturano più di € 100 mln. il 36,1% del mercato totale dei FO.

Complessivamente, l'onere per i FO, ex lista AIFA, è pari al 6,1% della spesa farmaceutica sostenuta dal SSN, pari a un valore pro-capite di € 21,5, che è in diminuzione negli ultimi anni (-11,2% rispetto al 2019 e -26,8% rispetto al 2018).

# CAPITOLO 4

## I COSTI

# Analisi dei costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara

Polistena B.<sup>16</sup> e Spandonaro F.<sup>17</sup>, Bottanelli L.<sup>18</sup>, d'Angela D.<sup>17</sup>, Schieppati A.<sup>18</sup>, Daina E.<sup>18</sup>

### 4.1 - Premessa

L'ammontare di risorse destinate dal Servizio Sanitario Regionale (SSR) lombardo ai pazienti con esenzione per malattia rara (MR), è analizzato nel seguito adottando la prospettiva dei SSR, concentrandosi quindi sui costi diretti sanitari.

Come per il Capitolo 2, le analisi sono state possibili grazie alla convezione per l'accesso ai dati aggregati del *datawarehouse* regionale lombardo, stipulata fra la Direzione Generale *Welfare* di Regione Lombardia e il Centro di Coordinamento della Rete regionale malattie rare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS.

I *database* amministrativi per alcune voci contengono la spesa effettivamente sostenuta (farmaci e servizi da strutture accreditate), mentre in altri casi (in primis i ricoveri) espongono la valorizzazione effettuata in base alle tariffe regionali riconosciute per le prestazioni.

I termini "costo", "spesa" e "risorse" sono conseguentemente usati (a volte in modo non del tutto appropriato secondo i criteri dell'Economia) con riferimento al criterio di valutazione singolarmente descritto.

Nella interpretazione dei confronti, di seguito esposti, con le evidenze raccolte in altri contesti regionali, va tenuto opportuno conto delle peculiarità regionali (in primis i diversi nomenclatori tariffari), nonché del fatto che le indagini sono state condotte in anni differenti e su universi di riferimento di numerosità differente: in altri termini, i dati regionali non possono essere considerati perfettamente omogenei e, quindi, confrontabili.

In continuità con l'approccio utilizzato negli anni precedenti, nella trattazione non sono stati inclusi i dati relativi all'assistenza residenziale e domiciliare integrata, costi che saranno successivamente oggetto di una specifica analisi e della pubblicazione di un Quaderno OSSFOR.

---

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

<sup>17</sup> Università Telematica San Raffaele, C.R.E.A. Sanità

<sup>18</sup> Centro di Coordinamento - Rete regionale malattie rare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

## 4.2 - La spesa

Con i *caveat* sopra esplicitati, la spesa media sanitaria diretta per malato raro, sostenuta nel 2020 dal servizio pubblico lombardo, comprendente le terapie farmacologiche, protesi e ausili, gli esami diagnostici e di laboratorio, le visite, i ricoveri ordinari e in *day hospital* (DH), risulta ammontare a € 4.248,1. Rispetto alla rilevazione effettuata nel 2015 (riportata in precedenti Rapporti OSSFOR), che stimava un costo pro-capite di € 5.003,1, si registrerebbe una riduzione del 15,1%. Si rileva che buona parte della riduzione si concentra nell'ultimo anno (-6,9%), in corrispondenza con una riduzione della prevalenza pari a 0,02 punti percentuali (- 2,8% dei pazienti) le cui motivazioni saranno oggetto di ulteriori approfondimenti. Il maggior impatto sui costi pro-capite nel 2020 potrebbe essere attribuito alla ridotta possibilità di accesso alle prestazioni conseguente alla pandemia.

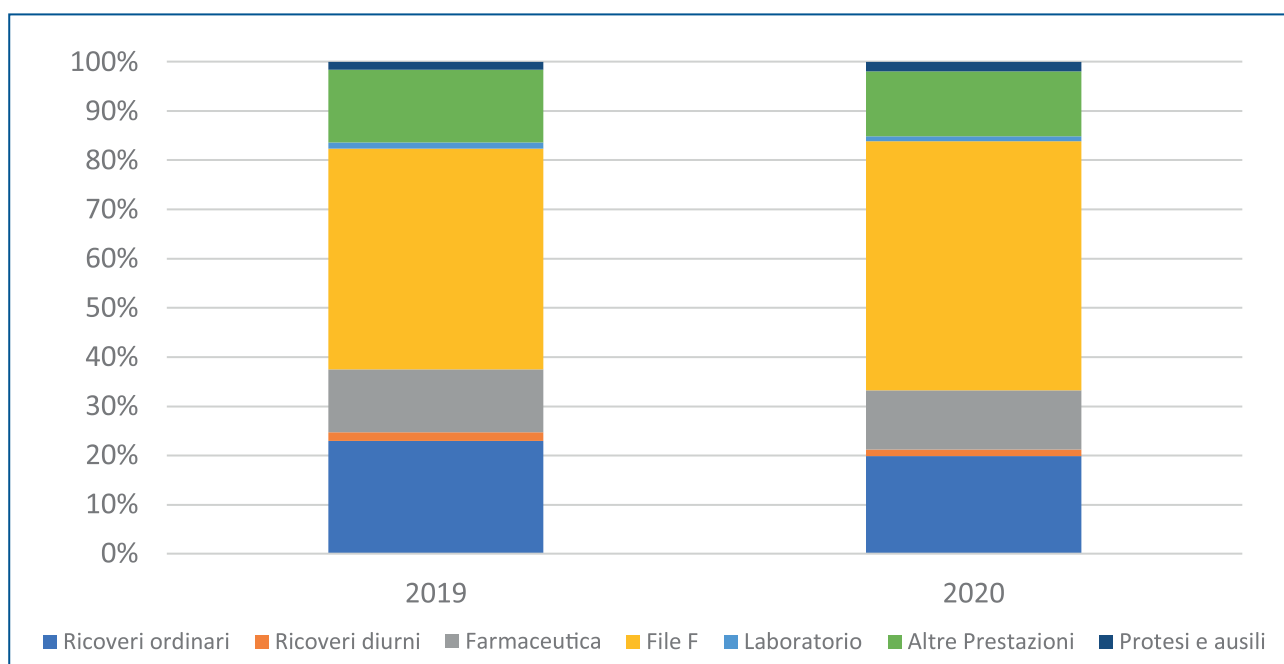
I valori economici considerati sono lordi, ovvero non nettati delle compartecipazioni dei pazienti: tuttavia, trattandosi di pazienti esenti per malattia rara, tale valore dovrebbe essere residuale.

Per confronto la spesa media della Regione Lazio, relativa all'anno 2018, risultava superiore di quasi € 2.000 pro-capite (€ 6.247,3), mentre quella della Regione Toscana di € 540,7 (€ 4.788,7). La variabilità regionale del costo è quindi rilevante: il 32% fra la Lombardia (che spende meno di tutte) e il Lazio (che spende di più). Si segnala che il *range* in cui si situano le diverse spese pro-capite regionali è molto più ampio di quello delle prevalenze (14,5%): si conferma, di conseguenza, che le "gestioni" regionali dei pazienti non sono omogenee.

Nel 2020 la spesa pro-capite per MR in Lombardia è attribuibile per il 62,7% ai farmaci (incluso il FILE F) (+5,0 punti percentuali rispetto al 2019), per il 19,9% ai ricoveri ordinari (-3,0 punti percentuali rispetto al 2019), per l'1,9% per protesi e ausili (+0,3 punti percentuali rispetto al 2019), per l'1,3% ai ricoveri in *day hospital* (-0,5 punti percentuali rispetto al 2019), per l'1,0% per le analisi di laboratorio (-0,2 punti percentuali rispetto all'anno 2019), e per il 13,2% per altre prestazioni (-1,6 punti percentuali rispetto al 2019).

Sembra quindi confermarsi come fra il 2019 e il 2020 ci sia stato un rallentamento delle attività di ricovero e di accesso alle prestazioni di assistenza specialistica, in prima ipotesi legato alle difficoltà conseguenti alla pandemia da COVID-19.

**Figura 4.1**  
**Composizione della spesa per i malati rari – Lombardia.**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

In tutte le Regioni per cui si è potuto effettuare l'analisi, la voce predominante di spesa rimane quella per le terapie farmacologiche, che risulta pari al 62,7% in Lombardia, al 76,2% nel Lazio al 63,0% in Toscana; segue la spesa per ricoveri ordinari (valorizzata con le relative tariffe DRG regionali), pari al 19,9% in Lombardia, 12,7% nel Lazio e al 18,6% in Toscana. Il dato lombardo appare, inoltre, "stabile" nei diversi anni considerati.

Sulla base dei costi per paziente e della prevalenza di MR esenti, si può stimare una spesa pubblica regionale, al netto di prestazioni residenziali e domiciliari, pari a € 323,3 milioni, corrispondente all'1,7% della spesa sanitaria pubblica totale lombarda. La stima era di € 240,3 milioni. nel Lazio (sempre 1,7% della spesa) e di € 124,5 milioni (2,2% della spesa) in Toscana nel 2018.

L'impatto economico complessivo dei malati rari sul *budget* regionale risulta, quindi, limitato, anche se la spesa media per paziente eccede la quota capitaria media di finanziamento: in Lombardia di 2,0 volte (il dato medio di finanziamento per la popolazione lombarda è pari a € 2.102,5 nel 2020), nel Lazio di 3,4 volte (il dato medio di finanziamento per la popolazione laziale è pari a € 1.825,1 nel 2018) e in Toscana di 2,4 volte (il dato medio di finanziamento sostenuto per la popolazione toscana è pari a € 2.002,9 nel 2018). Nella valutazione dei dati esposti va tenuto conto che le spese medie riferite alle popolazioni regionali sono ridotte dalla presenza di cittadini non consumatori, nel caso dei MR è praticamente impossibile trovare "non consumatori".

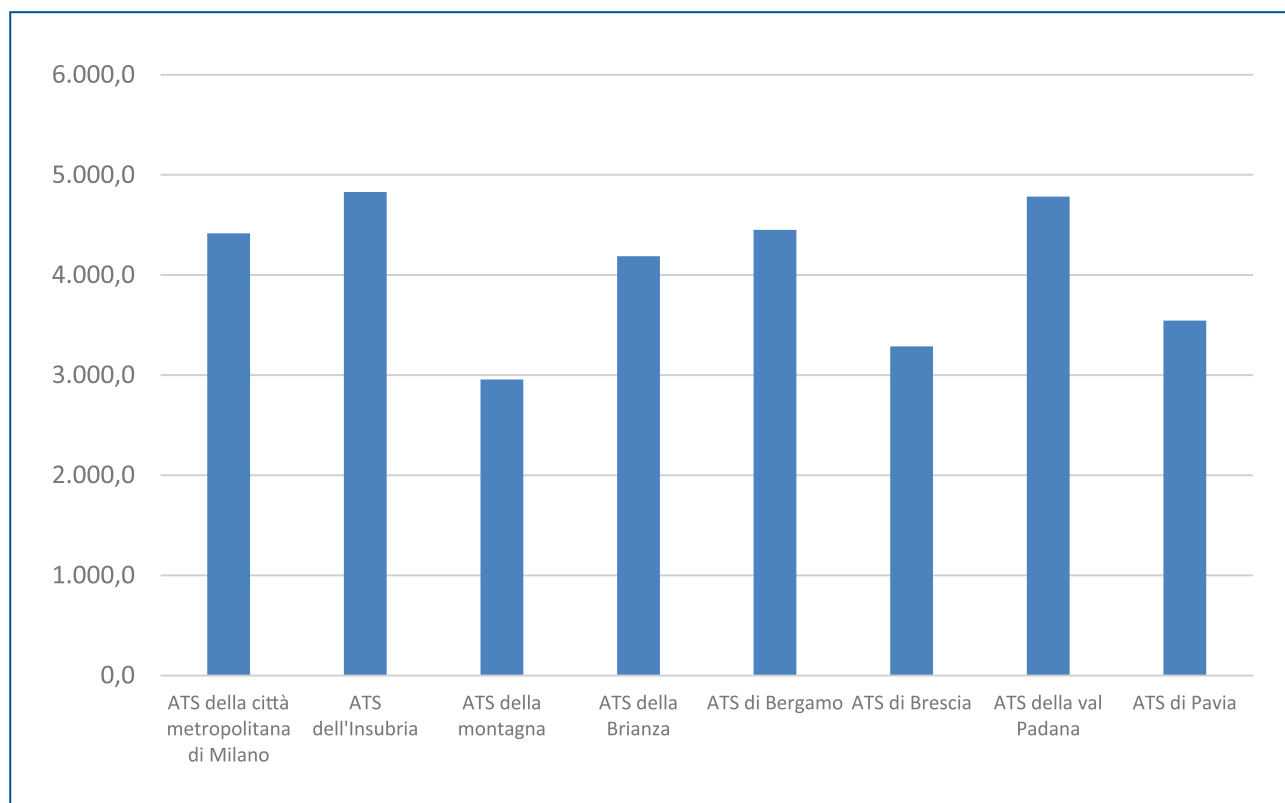
## Analisi per ASL/ATS

Si osserva una forte variabilità della spesa media pro-capite a livello di ATS: l'ammontare varia da € 2.956,8 nella ATS della Montagna, ATS che ricordiamo registrava anche la prevalenza inferiore, a € 4.828,8 nella ATS della Insubria con un differenziale di 1,6 volte (il differenziale tra ASL era pari a 2,2 volte nel 2015); nelle altre Regioni si osservano differenziali interni regionali che si situano nel range che va da 1,3 a 1,7 (Figura 4.2).

Anche in questo caso, il dato sembra poter essere interpretato come una conferma del fatto che le diverse concentrazioni epidemiologiche sono da associarsi all'attrazione dei Centri di Riferimento, almeno per i pazienti più complessi (e costosi).

Il fatto che in alcune ATS si concentri una maggiore prevalenza di MR e che questi sono anche mediamente più costosi, conferma che andrebbe valutata l'opportunità di prevedere finanziamenti ad hoc per i pazienti con MR, onde limitare gli effetti della loro concentrazione.

**Figura 4.2**  
**Spesa pro-capite dei malati rari per ATS - Lombardia. Valori in €. Anno 2020**



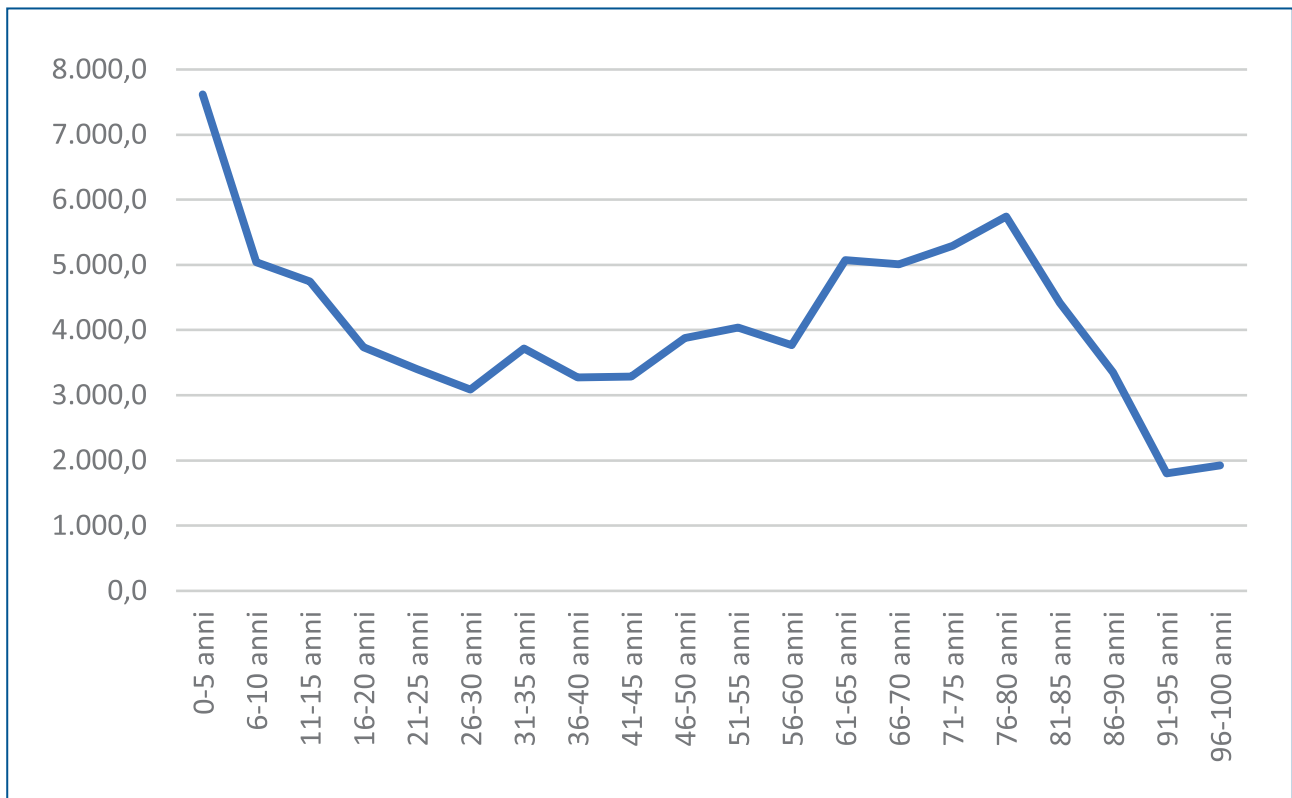
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

## Analisi per età

In Lombardia, nel 2020, la spesa pro-capite risulta più alta per i pazienti nei primi anni di vita (periodo in cui molte patologie rare esordiscono); un secondo picco di spesa si osserva tra i 31-35 anni e tra i 46 e 55 anni; infine la spesa cresce definitivamente a partire dai 71 anni quando, verosimilmente, agli oneri della patologia rara si associano quelli di altre comorbidità legate all'invecchiamento (Figura 4.3).

Nel Lazio e in Toscana, la spesa media pro-capite risulta più alta nei pazienti più giovani, in particolare quelli nei primi anni di vita e in quelli tra gli 11 e i 15 anni; un secondo picco di spesa si registra tra i 76 e gli 81 anni in Toscana e dopo gli 81 anni nel Lazio.

**Figura 4.3**  
**Spesa media pro-capite malati rari per età – Lombardia. Valori in €. Anno 2020**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - ©OSSFOR

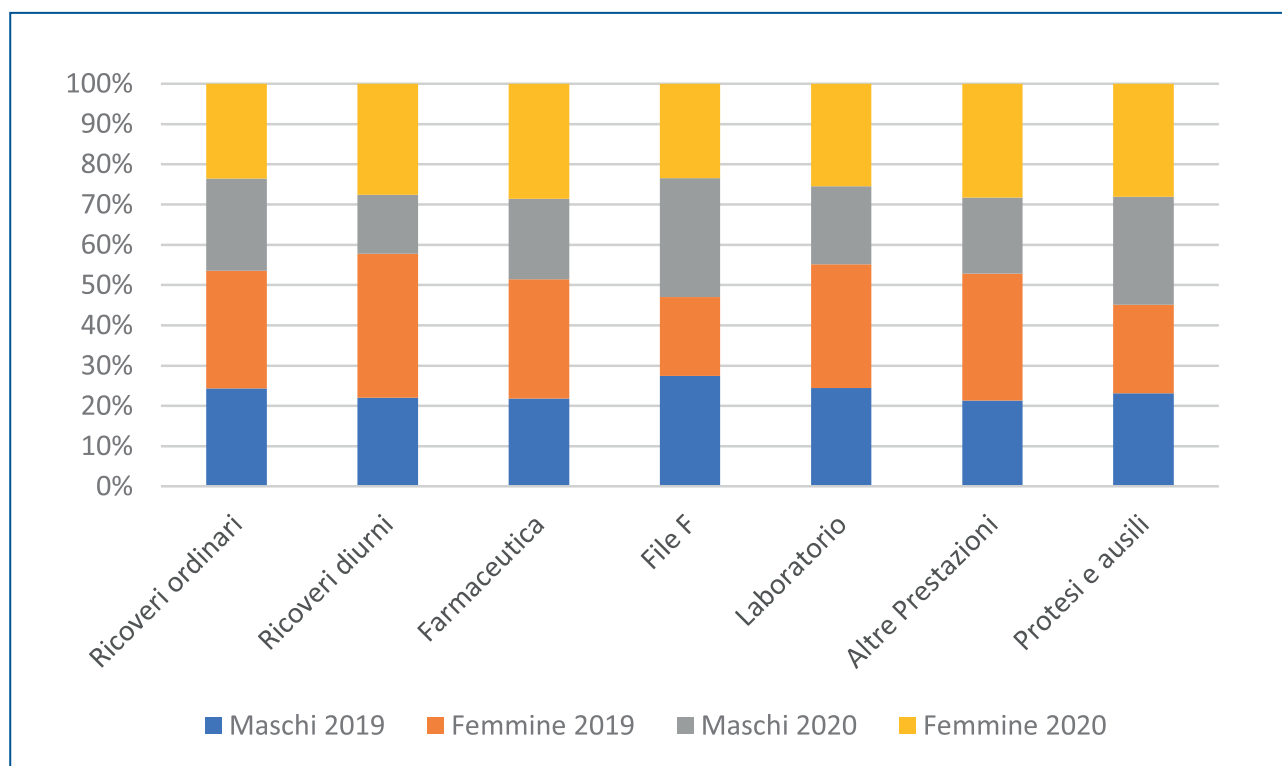
## Analisi per genere

Si conferma l'esistenza di differenze di genere già osservate per la prevalenza: peraltro si invertono, con i maschi che pur essendo meno assorbono una quota maggiore (53,7%) delle risorse; il fenomeno è ancora più marcato nelle altre Regioni considerate: il 65,8% del totale della spesa per MR nel Lazio e il 54,6% in Toscana.

La spesa pro-capite media dei maschi è 1,4 volte quella delle femmine in Lombardia (in riduzione rispetto al 2015 quando la spesa per i maschi era quasi il doppio di quella delle femmine), 2,3 volte quella delle femmine nel Lazio e 1,5 volte in Toscana.

La differenza di genere potrebbe essere ricondotta alla maggiore disponibilità di trattamenti per malattie ad espressione fenotipica più severa nei maschi: l'ipotesi sembrerebbe essere suffragata dall'osservazione per cui la differenza si concentra nella spesa farmaceutica. Quest'ultima, per i maschi (incluso il File F) assorbe il 66,1% della spesa totale in Lombardia, l'83,6% della spesa totale nel Lazio e il 69,8% in Toscana, mentre per le femmine assorbe il 59,0% in Lombardia, il 62,0% nel Lazio e il 54,8% in Toscana (**Figura 4.4**).

**Figura 4.4**  
**Composizione della spesa media malati rari per genere – Lombardia. Anno 2019 e 2020**



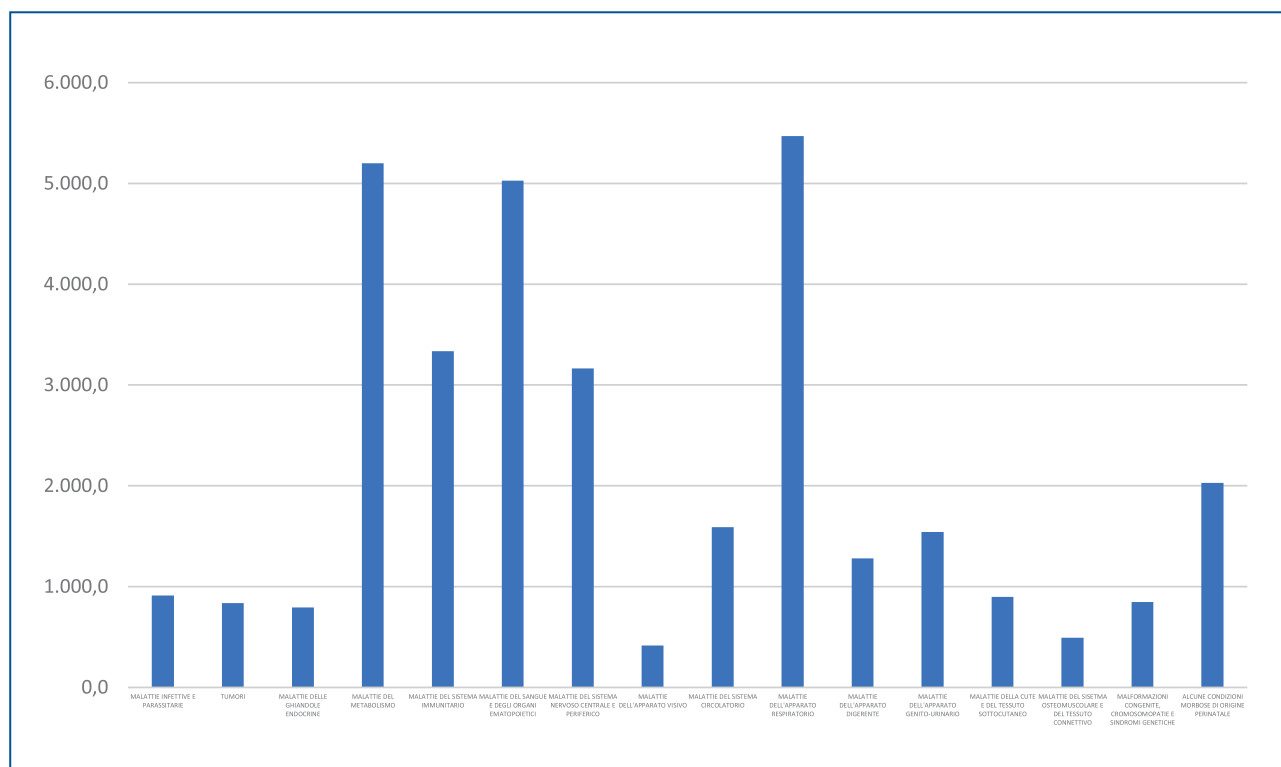
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - ©OSSFOR

## Analisi per categoria diagnostica

Fra le diverse categorie diagnostiche il differenziale di spesa è molto elevato: in Lombardia arriva a 10,7 volte fra le categorie diagnostiche Malattie dell'apparato respiratorio e Malattie dell'Apparato visivo (**Figura 4.5**). Analogamente, nel Lazio e in Toscana, il differenziale arriva rispettivamente a 7,6 e 10,1 volte fra la categoria diagnostica con spesa massima e minima.



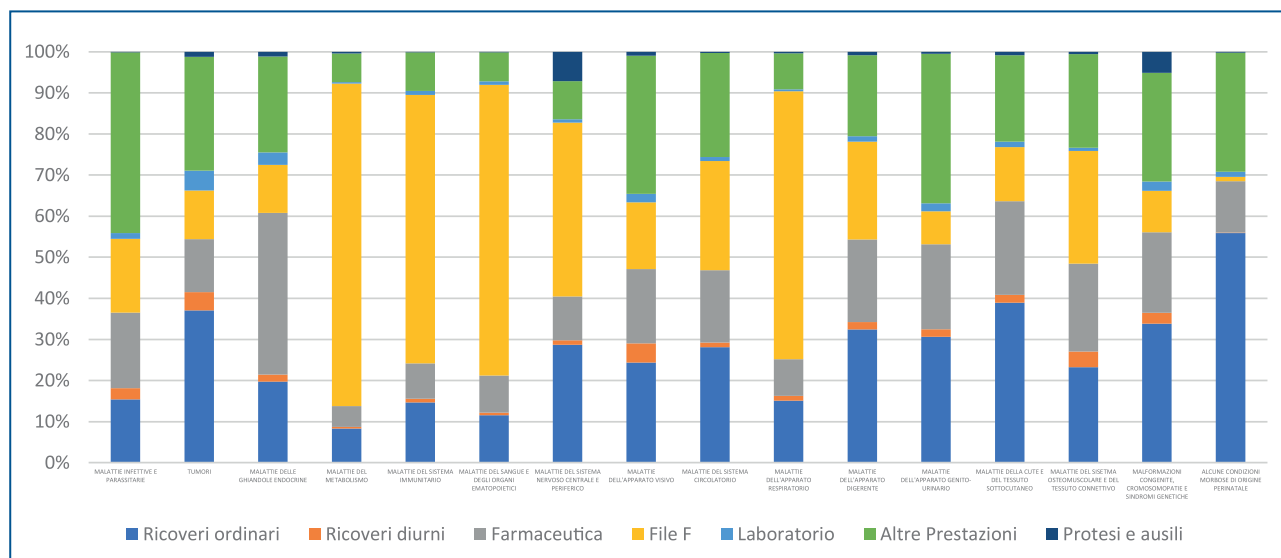
**Figura 4.5**  
**Spesa media per-paziente per categoria diagnostica - Lombardia. Valori in €. Anno 2020**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

Nella **figura 4.6** è possibile apprezzare la composizione della spesa per categoria diagnostica.

**Figura 4.6**  
**Composizione della spesa per categoria diagnostica. Lombardia. Valori %. Anno 2020**



\*Non è disponibile il dato di dettaglio sulla specialistica per branca

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - ©OSSFOR

### Analisi per classi di prevalenza

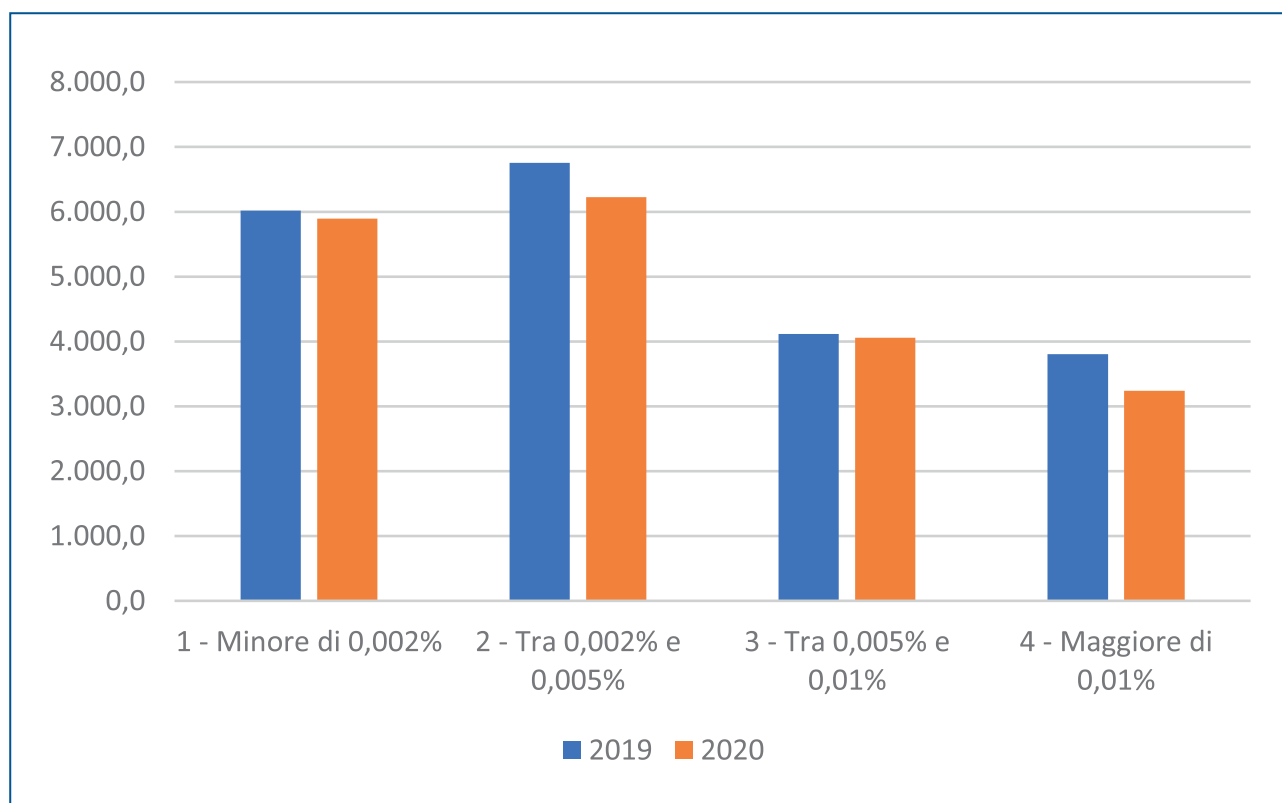
La spesa media per paziente risulta fortemente legata alla classe di prevalenza della patologia. In Lombardia, alle condizioni ultra-rare (ricordiamo quelle con una prevalenza minore dello 0,002%, ovvero meno di 600 pazienti totali in Italia) è associata una spesa annua per paziente di € 5.891,9 in linea con quella riscontrata nelle Regioni Lazio e Toscana (rispettivamente € 5.975,3 e € 5.601,1).

Alla seconda classe, definita convenzionalmente come quella delle patologie con una prevalenza compresa tra lo 0,002% e lo 0,005%, in Lombardia è associata una spesa media per paziente pari a € 6.227,1, valore che si colloca all'incirca a metà tra quello riscontrato nel Lazio e in Toscana (rispettivamente € 7.787,5 e € 5.159,5).

I pazienti portatori di patologie nella fascia di prevalenza "0,005%-0,01%" registrano una spesa pari a € 4.057,6, in linea con quella del Lazio (€ 4.139,3), ma inferiore di quasi l'11% rispetto a quella della Toscana.

Infine, la spesa per i MR portatori di patologie incluse nella fascia di prevalenza >0,01 è pari, in Lombardia a € 3.237,4: il valore è significativamente difforme da quello delle altre Regioni in cui era pari a € 7.250,1 nel Lazio, e a € 4.850 circa in Toscana.

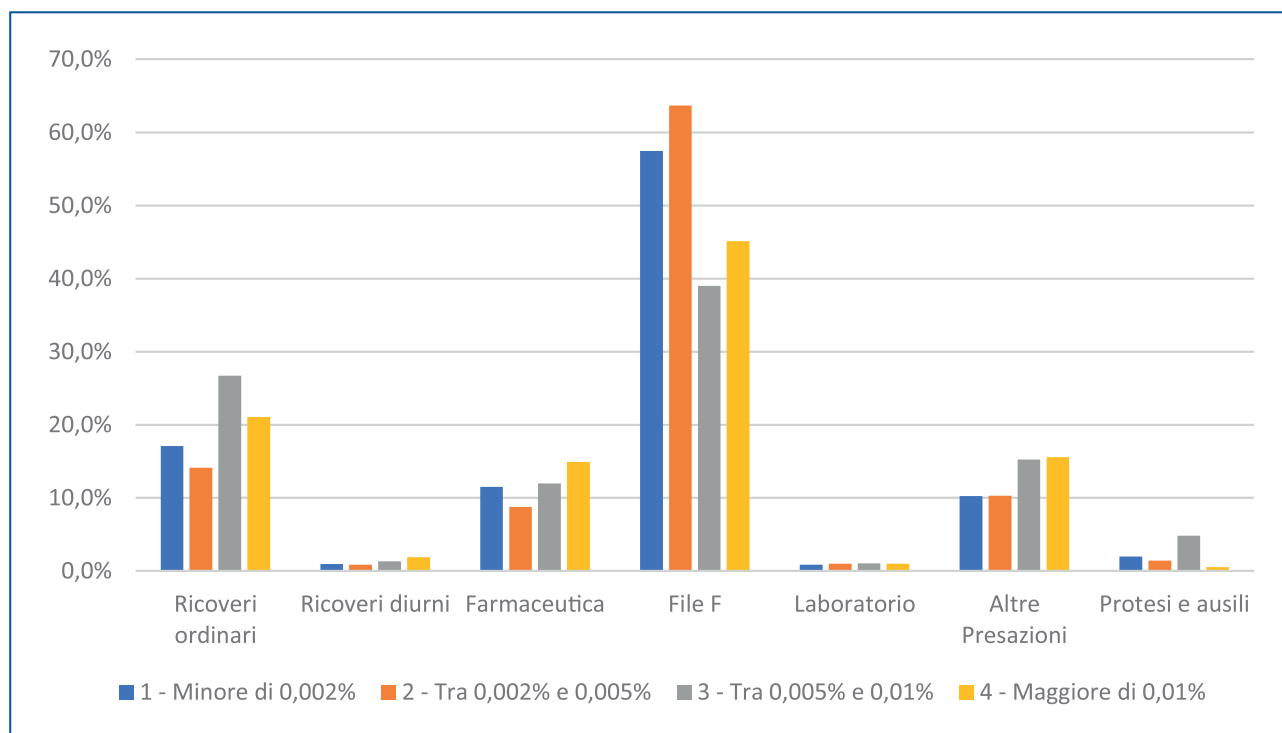
**Figura 4.7**  
**Spesa media annua per caso e fascia di prevalenza - Lombardia. Valori in €.**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

Nella **figura 4.8** è possibile apprezzare la composizione della spesa per classe di prevalenza. Appare evidente come il fattore di "diversificazione" sia rappresentato dalla spesa per i farmaci, in particolare quelli ad alto costo inseriti nel File F, che incidono molto di più, come era lecito aspettarsi, nelle patologie ultra-rare.

**Figura 4.8**  
**Composizione della spesa per classi di prevalenza Lombardia. Anno 2020**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © OSSFOR

## Conclusioni

La spesa pubblica media pro-capite annua sostenuta dai SSR per i malati rari è compresa nel *range* € 4.248-6.247. Sebbene si tratti dei soli pazienti ai quali è stata riconosciuta una esenzione per MR, numericamente inferiori rispetto ai casi complessivi, la sottostima dell'impatto economico sui SSR dovrebbe essere limitata, in virtù del fatto che l'esenzione è (almeno in teoria) riconosciuta per le patologie a maggiore impatto socio-sanitario. Ricordiamo che le valutazioni non descrivono i costi relativi ad assistenza residenziale ed ADI, che saranno oggetto di un ulteriore studio e che gravano spesso anche sulle famiglie. È importante inoltre sottolineare come verosimilmente il *range* risulti "allargato" dal fatto che i dati elaborati in Lombardia per il 2020 riflettano l'impatto della pandemia, che sembra avere ridotto tanto la prevalenza dei casi, quanto il loro costo medio.

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

- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quella per l'assistenza farmaceutica e quella per i ricoveri
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare esordiscono e vengono riconosciute), per poi registrare un nuovo picco dopo i 75 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità
- le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile, malgrado la prevalenza sia minore
- la variabilità della spesa media a livello locale è importante e anche maggiore di quella relativa alla prevalenza.

A livello di sistema (regionale), l'incidenza della spesa complessivamente sostenuta dal SSN per i MR (con riferimento a quelli a cui è stata riconosciuta almeno una esenzione per patologia rara) sul totale del bilancio della Sanità pubblica, sembra sovrapponibile: il *range* stimato è del 1,7-2,2%, peraltro a fronte di una prevalenza dell'ordine del 0,65%-0,76%.

# CAPITOLO 5A

## LA GOVERNANCE

# La normativa sui farmaci orfani

Venturi R.<sup>19</sup>

### 5a.1 - Premessa

Una patologia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi che si presentano su una determinata popolazione sia pari a 5 su 10.000 persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization*, WHO) ha indentificato dalle 6.000 alle 7.000 patologie rare, che affliggono un numero compreso tra i 27 e i 36 milioni di cittadini in Europa e circa 350 milioni di individui nel mondo.<sup>20</sup>

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

### 5a.2 - Interventi Normativi Europei

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

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

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

Con il medesimo Regolamento, viene poi istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA), un Comitato per i Medicinali Orfani (*Committee for Orphan Medicinal Products* – COMP) con il compito di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, assistere e

---

<sup>19</sup> OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

<sup>20</sup> Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization*, WHO) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.

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<sup>21</sup> 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<sup>22</sup>, nel corso dei quali la Comunità e gli Stati membri si impegnano a non rilasciare ulteriori autorizzazioni per le medesime indicazioni a medicinali analoghi;
- all'art. 9, l'opportunità per i farmaci qualificati come orfani di beneficiare degli incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati Membri al fine di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi.

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

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

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

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

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

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

Nello stesso Regolamento, le Istituzioni Europee hanno previsto, al fine di incentivare la produzione di medicinali orfani e per alcune categorie di medicinali che rispondono a necessità mediche insoddisfatte, la possibilità di concedere delle autorizzazioni all'immissione in commercio basate su dati più limitati rispetto a quelli normalmente richiesti.

---

<sup>21</sup> Art. 4 Reg. (CE) n. 141/2000.

<sup>22</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.

A tal proposito, si fa riferimento: all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata e all'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali.

L'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, disciplinata dal Regolamento (CE) n. 507/ 2006, consente la rapida approvazione di un farmaco sulla base di dati clinici meno completi rispetto a quelli generalmente richiesti. Tale forma di autorizzazione, può essere richiesta per un medicinale destinato a un bisogno medico non soddisfatto, per una malattia gravemente invalidante o pericolosa per la vita, per una malattia rara o per l'uso in situazioni di emergenza in risposta a una minaccia per la salute pubblica.

Al fine di conseguire il giusto equilibrio tra la riduzione dei tempi di accesso ai medicinali e le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali basate su un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, è necessario che le stesse siano subordinate ad obblighi specifici. È opportuno, infatti, richiedere che il titolare completi o intraprenda determinati studi per confermare che il rapporto rischio/beneficio sia positivo e per risolvere qualsiasi dubbio in merito alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del prodotto.

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

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

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

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

Attualmente, nel Registro EMA dei Farmaci Orfani, sono presenti 128 farmaci orfani in possesso di AIC sul territorio Europeo, alcuni dei quali autorizzati per più indicazioni terapeutiche. Di questi cui 15 autorizzati nel 2021.

Aggiornamento al 24.09.2021.

[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a)

### 5a.3 - Interventi Normativi Nazionali

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

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

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

Al fine di consentire un rapido accesso ai farmaci orfani, la Legge n. 189/2012, anche conosciuta come Legge Balduzzi, prevede la possibilità per l'azienda produttrice di presentare domanda di prezzo/rimborso all'AIFA subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP e, dunque, ancora prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco. Tale deroga alla normale procedura è riferibile, oltre che ai farmaci orfani, ai medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e ai farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica.<sup>23</sup>

Ulteriore incentivo rivolto alla ricerca e alla produzione di farmaci orfani è rappresentato dal Decreto Legge n. 95/2012, modificato con legge di stabilità 2014 (Legge 27 dicembre 2013, n. 147) con il quale si è stabilito che nel caso di superamento del budget attribuito all'azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani, questo, ai fini del ripiano, al lordo IVA, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC per medicinali non innovativi coperti da brevetto in proporzione ai rispettivi fatturati.<sup>24</sup> Tale normativa, è stata parzialmente modificata dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145), che ha mantenuto l'incentivo per tutti i farmaci orfani contenuti nel Registro Europeo dei farmaci orfani, istituito dal Reg. (CE) n. 141/2000, nel quale sono inseriti i farmaci per i quali è ancora vigente l'incentivo dell'esclusività di mercato. Sono stati invece esclusi e, pertanto, non beneficiano più dell'incentivo tutti quei codici AIC relativi a farmaci che rispettano i requisiti previsti dal Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000 per la designazione a farmaco orfano e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia Europea per i Medicinali EMEA/7381/01/EN del 30 marzo 2001, nonché gli altri farmaci precedentemente individuati con apposita delibera dell'AIFA tra quelli già in possesso dell'autorizzazione in commercio destinati alla cura delle malattie rare che soddisfano i criteri dell'art. 3 del Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000.

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

Nel caso di mancata presentazione entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione entro i successivi 30 giorni. Decorso inutilmente tale termine, ne viene data informativa sul sito istituzionale dell'AIFA e, di conseguenza, decade la collocazione presso la Fascia C non negoziata (C-nn).<sup>25</sup>

---

<sup>23</sup> Art. 12 comma 3 L. 189/2012.

<sup>24</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>25</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.

## *Gli Early Access Programmes in Italia*

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

### *Legge n. 648 del 1996.*

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

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

La richiesta viene sottoposta al controllo del Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre Autorizzazione e, in seguito, della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA che esprime il parere finale. Una volta acquisito il parere favorevole da parte della CTS, i medicinali vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche. La dispensazione dei farmaci inseriti nella Legge 648/1996 avviene tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente. I Servizi di Farmacia hanno l'obbligo di trasmettere trimestralmente all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, cui compete l'invio ad AIFA, i dati concernenti la spesa sostenuta e al numero di pazienti trattati per ciascuna indicazione di impiego dei medicinali inseriti in elenco. Le strutture prescrittrici devono inserire in un apposito registro i dati clinici dei pazienti in trattamento e, comunicarli trimestralmente all'AIFA e all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, mediante la compilazione di una scheda di monitoraggio. La legge n. 79/2014, modificando la legge n. 648/1996, ha statuito una deroga al generale requisito dell'assenza di una valida alternativa terapeutica. A tal proposito, con l'art. 3 si è statuito che qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AIFA, possono essere inseriti nell'elenco previsto dalla legge n. 648/96, con conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, i medicinali utilizzabili per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico- scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Complessivamente, il numero di farmaci attualmente presenti nell'elenco istituito ai sensi della legge n. 648/96 è pari a 125, di cui 35 impiegati per il trattamento di malattie rare.

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



## Decreto Ministeriale 7 settembre 2017

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

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

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

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

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

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

Nel caso di richiesta di un farmaco per malattia rara o tumore raro devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi, in grado di documentare la sicurezza del medicinale; inoltre, la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal trattamento con il medicinale richiesto deve essere ragionevolmente fondata.

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

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

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

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

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

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

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

I programmi ad Uso Compassionevole attualmente in corso sono 50, di cui 16 avviati nel 2020 e 16 nel 2021.

*Fonte AIFA, Lista programmi di uso terapeutico, aggiornata al 27 luglio 2021*

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

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

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

## CAPITOLO 5B LA GOVERNANCE

# Il ruolo della Real-World Evidence per la valutazione post-marketing dei farmaci orfani e dell'epidemiologia delle malattie rare

Gianluca Trifirò<sup>26</sup>, Salvatore Crisafulli<sup>27</sup>

### 5b.1 - Premessa

La conduzione di studi clinici controllati randomizzati (RCT) nell'ambito delle terapie per le malattie rare non è sempre fattibile a causa di una serie di criticità legate alla ridotta numerosità dei pazienti ed altri aspetti specifici delle malattie rare. Per tale motivo, ed alla luce di *unmet clinical need* nel trattamento delle malattie rare, spesso i farmaci orfani sono introdotti in commercio sulla base del *conditional approval* ed altri schemi di *accelerated approval*, che si basano sulla produzione parziale di evidenze sul loro profilo beneficio-rischio nel setting *pre-marketing* che devono essere integrate con evidenze derivate dal loro uso nel *real-world setting*. La generazione di *real-world evidence* risulta quindi essenziale per supportare i processi regolatori e comprendere meglio il profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani. Nello specifico, i *real-world data*, cioè i dati relativi allo stato di salute dei pazienti e all'erogazione di servizi sanitari che vengono raccolti durante la pratica clinica quotidiana, hanno un notevole potenziale scientifico per valutare la sicurezza e l'efficacia dei farmaci orfani, ma anche per approfondire la conoscenza su epidemiologia e decorso delle malattie rare.

### 5b.2 - I principali limiti degli studi sperimentali nella valutazione pre-marketing dei farmaci orfani

In generale, la valutazione *pre-marketing* dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci orfani, così come per altri farmaci, richiede un adeguato disegno dello studio ed un'accurata pianificazione dell'analisi dei dati, la definizione di *endpoint* clinicamente rilevanti, una dimensione campionaria sufficiente per valutare gli *endpoint* predefiniti nonché fondi sufficienti a sostenere la ricerca. Soddisfare tali requisiti può risultare complesso per lo studio di qualsiasi farmaco, ma senz'altro lo è ancor di più per i farmaci orfani. Gli RCT in doppio cieco sono generalmente considerati lo standard di riferimento per la valutazione dell'efficacia dei farmaci prima della loro immissione in commercio, poiché questo disegno di studio limita il confondimento distribuendo i fattori confondenti attraverso la randomizzazione e la cecità. Tuttavia, gli RCT presentano spesso notevoli criticità per lo studio dei farmaci orfani [1,2], specialmente nelle malattie ultrarare. Una delle principali criticità degli RCT riguarda il reclutamento di pazienti affetti da malattie rare: identificare correttamente i pazienti rari è difficile a causa della complessità e della potenziale rarità delle manifestazioni cliniche [3]. Inoltre, poiché spesso le malattie rare sono caratterizzate

---

<sup>26</sup> Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

<sup>27</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Odontoiatriche e delle Immagini Morfologiche e Funzionali, Università degli Studi di Messina, Messina, Italia

dalla presenza di fenotipi clinicamente differenti e caratterizzati da manifestazioni cliniche e decorso notevolmente differenti, gli RCT possono non essere in grado di valutare accuratamente l'efficacia delle terapie in studio. Gli studi sperimentali possono inoltre presentare criticità di natura logistica legate al numero esiguo di pazienti eleggibili e di centri specialistici che possiedono le competenze necessarie per la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare. Inoltre, la dispersione geografica dei pazienti eleggibili per l'inclusione nei trial clinici spesso richiede una collaborazione a livello internazionale [2,4].

L'epidemiologia delle malattie rare ha delle implicazioni anche sulla progettazione degli RCT, specialmente per quanto riguarda la cecità e la randomizzazione. Gli RCT sui farmaci orfani sono spesso *open-label* e non-randomizzati e utilizzano *endpoint* surrogati per valutare l'efficacia. In generale, questi studi hanno una durata minore e vengono condotti su un numero più ridotto di pazienti rispetto agli RCT registrativi dei farmaci non orfani [5]. Inoltre, in assenza di un controllo attivo, l'utilizzo del placebo come trattamento di controllo presenta diverse criticità di natura etica, soprattutto nel caso di malattie rare caratterizzate da una prognosi sfavorevole [2]. Per questo motivo, spesso i farmaci orfani vengono approvati esclusivamente sulla base dei risultati degli RCT di fase I/II.

Nel caso delle malattie rare, è difficile definire gli *outcome* clinici per quantificare il successo del trattamento, poiché molte di queste malattie hanno una fisiopatologia non del tutto nota. Di conseguenza, è difficile identificare idonei biomarcatori dello stato di malattia (remissione, progressione o stabilità), al di là dei segni e dei sintomi clinici. L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche delle malattie rare (differenze in termini di gravità, età di insorgenza, velocità di progressione, impatto globale sullo stato di salute e responsività al trattamento), ha anche implicazioni cliniche per gli studi. Ciò rende difficile sviluppare misure significative di efficacia e quindi rilevare variazioni significative degli *outcome* clinici [6].

Secondo le linee guida dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sugli studi clinici in piccole popolazioni, i marcatori surrogati possono essere utilizzati come sostituti di un *endpoint* clinico ed essere considerati indicatori primari della risposta al trattamento. Tuttavia, essi non possono costituire la prova finale dell'efficacia clinica o del beneficio a lungo termine di un farmaco e quindi tali studi dovrebbero essere integrati con ulteriori evidenze a sostegno dell'efficacia e della sicurezza nel *post-marketing* [7].

Per tali motivi, la conduzione di studi osservazionali e trial clinici di fase IV ha un ruolo fondamentale nel colmare il *gap* di evidenze della fase *pre-marketing* e comprendere il profilo beneficio-rischio, l'efficacia clinica e la costo-efficacia dei farmaci orfani.

### 5b.3 - Fonti di real-world data per lo studio dei farmaci orfani in Italia

La quantità dei *real-world data* è aumentata in modo considerevole nell'ultimo decennio e la possibilità di accedere ed integrare questi dati permette di generare evidenze significative provenienti dal mondo reale in modo tempestivo. Le agenzie regolatorie ricorrono sempre più spesso all'utilizzo dei *real-world data* per supportare i processi autorizzativi, soprattutto in specifiche popolazioni target, quali i pazienti oncologici e quelli affetti da malattie rare. In particolare, l'EMA e la *Food and Drug Administration* (FDA) hanno accettato l'utilizzo di *real-world data* a supporto dell'approvazione dei farmaci, nel caso in cui questa si basi su ridotte evidenze *pre-marketing* [8,9]. La conoscenza completa del decorso naturale di una malattia rara è fondamentale per pianificare e condurre un programma di sviluppo di farmaci che possa portare all'approvazione da parte delle agenzie regolatorie. Le principali fonti di *real-world data* utili per lo studio delle malattie rare e della sicurezza ed efficacia dei farmaci orfani sono i registri di pazienti, i registri per la sorveglianza *post-marketing* dei farmaci, le banche dati sanitarie ed amministrative ed i record sanitari elettronici (**Tabella 1**).

## Registri di patologia/farmaco

Secondo la *Agency for Healthcare Research and Quality*, “un registro di pazienti è uno strumento che utilizza i metodi degli studi osservazionali, e nel quale vi è una raccolta sistematica di dati in una popolazione definita in base a una malattia o condizione o esposizione, per valutare outcome specifici e perseguire scopi scientifici, clinici o di *policy*, predefiniti”. In generale, i registri permettono il monitoraggio di specifiche coorti di pazienti o utilizzatori di farmaci, allo scopo di favorire l'uso appropriato e acquisire ulteriori informazioni sull'efficacia nella reale pratica clinica e sulla frequenza di eventi avversi [10]. I registri rappresentano sempre più una risorsa negli studi *post-marketing* in pazienti affetti da malattie rare e forniscono un importante supporto per i processi regolatori.

In Italia, nel 2001 è stato istituito il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) tramite il DM 279/2001. Con la progressiva istituzione di Registri Regionali/Interregionali, il RNMR ha raggiunto la completezza nel 2012 costituendosi come un registro con copertura nazionale. I Registri Regionali/Interregionali che confluiscono nel RNMR hanno caratteristiche peculiari e diverse tra di loro e si differenziano in termini di finalità, tipologia di organizzazione ed informazioni raccolte. Più in dettaglio, alcuni di essi hanno finalità prettamente epidemiologiche e di supporto alla programmazione regionale, mentre altri sono organizzati in modo da supportare le attività assistenziali e coordinare la presa in carico dei pazienti affetti da malattie rare, raccogliendo e rendendo disponibili le informazioni ai servizi e agli operatori sanitari. Il RNMR contiene i dati demografici dei pazienti e dati relativi alla malattia rara (ad esempio tipologia di malattia rara, centro di diagnosi, data dell'insorgenza della malattia). Al 31 dicembre 2018 sono state inserite nel RNMR 324.292 segnalazioni, di cui 70.600 erano diagnosi relative al biennio 2017/2018.

Ad oggi, l'Italia è al terzo posto in Europa per numero di registri sulle malattie rare, con 89 registri istituiti fino a Settembre 2020. Di questi, 7 (7.9%) contribuiscono a registri internazionali, 5 (5.6%) contribuiscono a registri con copertura europea, 64 (71.9%) sono nazionali e 13 (14.6%) sono di carattere regionale [11]. Alcuni registri di malattia rara sono supportati clinicamente da centri specialistici, sulla base di iniziative indipendenti, mentre altri sono gestiti da società scientifiche non governative.

I registri di patologia sono essenziali per valutare il decorso clinico delle malattie rare. L'analisi dei dati raccolti in questi registri può essere utile non solo per calcolare la prevalenza di queste malattie nella popolazione, ma anche per valutare i fattori prognostici e gli esiti delle opzioni terapeutiche disponibili. Poiché l'iscrizione a tali registri è volontaria, i dati sulla prevalenza di una specifica malattia rara possono essere sottostimati, ma, se vengono arruolati molti pazienti, i dati raccolti possono essere rappresentativi della prevalenza in una specifica area geografica. Tuttavia, la raccolta non sistematica dei dati in questi registri limita il loro potenziale per la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani. Il numero di iniziative volte a migliorare, coordinare e armonizzare i registri dei pazienti è aumentato nel corso degli ultimi anni, con la necessità di far comunicare tra loro i dati provenienti da fonti diverse per ottenere dataset più grandi e più funzionali. Un esempio è il progetto *RD-Connect*, finalizzato nel 2018, che ha portato alla creazione di una piattaforma integrata che mette insieme database, registri e biobanche per la ricerca sulle malattie rare [12].

I registri di pazienti sono una fonte di dati molto valida per ottenere dati per la conduzione di studi di storia naturale, ossia studi osservazionali con lo scopo di valutare il decorso della malattia per identificare variabili demografiche, genetiche, ambientali o di altro tipo correlate allo sviluppo, alla progressione e alla prognosi della malattia. Un esempio di farmaco orfano approvato da FDA ed EMA sulla base dei risultati di uno studio di storia naturale basato su un registro di patologia è il cerliponase alfa, un farmaco indicato per il trattamento della patologia ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2 (CLN2). L'efficacia di questo farmaco è stata stabilita in uno studio non randomizzato, a braccio singolo, in aperto, su 24 pazienti pediatrici sintomatici di almeno 3 anni affetti da CLN2. La popolazione in studio è stata confrontata con 42 pazienti affetti da CLN2 non trattati, con caratteristiche simili ma non identiche, identificati da un registro di storia naturale [13]. Le conclusioni sull'efficacia del farmaco si sono basate su analisi multiple dei pazienti meglio associati nelle due coorti, aggiustate per fattori confondenti quali età e genotipo. Il gruppo di controllo è stato ricavato dal database DEM-CHILD NCL, che contiene dati retrospettivi e prospettici sulla storia naturale di più di 500 pazienti con diverse forme di NCL in tutta Europa.

Anche i registri farmaco-specifici rappresentano delle fonti dati potenzialmente utili per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia clinica dei farmaci orfani. Una volta che i pazienti sono stati inclusi in un registro farmaco-

specifico, essi possono essere seguiti nel tempo e quindi è possibile calcolare con precisione l'incidenza degli eventi avversi. Per molti farmaci orfani sono stati utilizzati registri farmaco-specifici per raccogliere dati sulla sicurezza durante l'uso di un farmaco sul mercato. Questi registri sono particolarmente utili anche nel caso in cui sia necessario studiare un *outcome* di sicurezza specifico. A questo proposito, un buon esempio è rappresentato dal registro europeo di monitoraggio del bosentan, un farmaco indicato per il trattamento di pazienti affetti da ipertensione polmonare. Poiché gli studi clinici su questo farmaco hanno dimostrato un rischio di tossicità epatica, questo registro è stato utilizzato per ottenere dati sull'esatta incidenza della tossicità epatica durante l'uso del farmaco e ha anche consentito di valutare sottogruppi di pazienti maggiormente a rischio di questo specifico evento avverso [14].

In Italia, i registri di monitoraggio AIFA sono registri *web-based* e rappresentano uno strumento di controllo regolatorio ed amministrativo nell'erogazione dell'assistenza farmaceutica. Questi registri sono principalmente volti a garantire un uso appropriato e rilevare gli outcome conseguenti all'uso in pratica clinica dei medicinali soggetti a monitoraggio. Per tale motivo, queste fonti dati non sono strumenti sempre idonei per valutazioni *post-marketing* sul profilo beneficio-rischio dei farmaci, sebbene abbiano il potenziale per esserlo.

### *Banche dati amministrative e record sanitari elettronici*

Le banche dati amministrative contengono dati raccolti principalmente per scopi amministrativi. Tuttavia, questi dati vengono utilizzati da molti anni anche per condurre studi osservazionali nella fase *post-marketing* ed il loro utilizzo viene proposto sempre più spesso per generare evidenze complementari a supporto delle attività regolatorie durante il ciclo di vita del farmaco. Le banche dati amministrative includono informazioni relative a condizioni mediche, quali comorbidità e procedure chirurgiche, e prescrizioni di farmaci o visite specialistiche e vengono oggi ampiamente utilizzate negli studi di farmacoepidemiologia per fornire evidenze sul *burden* delle patologie in studio, sui modelli di trattamento nel mondo reale, sull'utilizzo delle risorse sanitarie e sui costi. Inoltre, consentendo l'accesso ai dati sanitari relativi a grandi popolazioni, possono fornire utili informazioni cliniche anche sulle malattie rare. I dati sono registrati tramite sistemi di classificazione internazionali, quali l'*International Classification of Diseases* (ICD) per le diagnosi e la classificazione anatomica-terapeutica-chimica (ATC) per i farmaci. I dati delle banche dati amministrative potrebbero essere ancora più informativi se combinati con quelli provenienti dai registri, poiché i pazienti affetti da malattie rare possono essere identificati in maniera affidabile tramite i registri, mentre la loro storia sanitaria può essere ricostruita tramite le banche dati amministrative. Infatti, soprattutto nel caso delle malattie rare, l'identificazione delle diagnosi tramite i codici ICD o i codici di esenzione può essere difficoltosa a causa della mancanza di codici specifici. È, ad esempio, il caso delle distrofie muscolari che vengono tutte identificate con un singolo codice di diagnosi (codice ICD-9: 359.1) o esenzione (RFG080), che non permettono di distinguere tra le diverse tipologie di distrofia muscolare. Di conseguenza, una specifica tipologia di distrofia muscolare (ad esempio la distrofia muscolare di Duchenne) può essere identificata nelle banche dati amministrative solo tramite specifici algoritmi identificativi, la cui accuratezza dovrebbe idealmente essere validata tramite appositi studi di validazione. Gli algoritmi identificativi possono infatti diventare obsoleti a causa di possibili variazioni, nel corso del tempo, dei sistemi di codifica all'interno dei database sanitari ed amministrativi o variazioni nelle modalità di erogazione dei servizi sanitari. Quindi, per garantire la loro validità, questi dovrebbero essere validati con uno standard di riferimento (*gold standard*). Il *linkage* delle banche dati amministrative con i registri delle malattie rare potrebbe consentire la validazione delle diagnosi registrate nelle banche dati amministrative tramite un confronto con il *gold standard* nei registri di patologia.

Anche i record elettronici sanitari, che includono le cartelle cliniche informatizzate, e gli archivi elettronici dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta sono fonti di *real-world data* molto utili per ricostruire e studiare il percorso dei pazienti affetti da malattie rare per arrivare alla diagnosi. Questi database contengono informazioni relative ai dati demografici dei pazienti, alle prescrizioni di farmaci, alle diagnosi e alle visite specialistiche. Un esempio dell'utilizzo di *real-world evidence* ottenuta dall'analisi di record elettronici sanitari a supporto dei processi regolatori è quello dell'asfotase alfa, un farmaco orfano indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine per il trattamento delle manifestazioni ossee in pazienti con ipofosfatasia (HPP) ad esordio pediatrico. L'approvazione di questo farmaco per i pazienti con le forme perinatali e infantili di HPP si è basata su due studi interventistici multicentrici, multinazionali, a braccio singolo, in aperto, di fase 2 su 68 pazienti trattati, confrontati



con i dati di 48 pazienti con età e caratteristiche di HPP simili da uno studio retrospettivo di storia naturale [15]. Poiché l'HPP perinatale e infantile presenta un alto tasso di mortalità durante il primo anno di vita, non è stato possibile stabilire un gruppo di controllo con placebo. Per questo motivo sono stati selezionati dei controlli storici tramite una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche informatizzate dei casi di ipofosfatasia perinatale e infantile presso centri medici accademici che avevano diagnosticato o gestito questi casi. I risultati dello studio autorizzativo hanno mostrato che l'asfotase alfa ha permesso una maggiore sopravvivenza nei pazienti trattati rispetto ai controlli storici (la sopravvivenza globale era del 91,2% tra i pazienti trattati con asfotase alfa e del 27,1% tra i controlli storici).

### *Sistema di segnalazione spontanea delle reazioni avverse ai farmaci*

I sistemi di segnalazione spontanea rappresentano la fonte più importante per identificare le reazioni avverse ai farmaci (ADR) non note sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta. In Italia, le segnalazioni di ADR spontanee vengono raccolte attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, istituita nel 2001. Le segnalazioni di ADR sospette includono informazioni sui dati demografici del paziente, fonte della segnalazione, data di insorgenza, gravità ed esito delle ADR sospette, informazioni sul farmaco (ad esempio: nome del principio attivo, nome commerciale, indicazioni d'uso) e date di inizio e fine della terapia. Il sistema di segnalazione spontanea è uno strumento molto utile per l'identificazione di potenziali segnali di sicurezza relativi anche a farmaci orfani, in quanto anche poche segnalazioni di ADR gravi possono portare ad azioni regolatorie volte a minimizzare il rischio. Nel caso dei farmaci orfani, anche un singolo caso individuale ben documentato di un'importante reazione avversa sospetta può essere utile per identificare ADR sconosciute, sebbene ciò richieda molti sforzi per raccogliere informazioni esaustive sul paziente e per stabilire il nesso di causalità, potenziali fattori di rischio e potenziali considerazioni di plausibilità [14].

### *L'intelligenza artificiale a supporto della diagnosi precoce delle malattie rare*

L'insufficiente conoscenza e la ridotta *expertise* clinica al di fuori di pochi centri specialistici di riferimento, soprattutto nell'ambito della medicina generale, sono le cause principali del ritardo diagnostico o della mancata diagnosi delle malattie rare. La bassa incidenza di queste patologie, associata ad un vasto numero di possibili patologie rare, porta quasi inevitabilmente ad una conoscenza insufficiente di queste malattie e, quindi, ad errori diagnostici. Inoltre, la maggior parte delle malattie rare si presenta con sintomi aspecifici e facilmente confondibili con quelli di patologie più comuni e richiede test diagnostici molto specifici per essere diagnosticata.

I recenti progressi tecnologici, però, potrebbero aiutare i medici a ridurre il tempo necessario per diagnosticare queste malattie. Molte delle fonti di *real-world data* hanno un potenziale inutilizzato che potrebbe contribuire sostanzialmente al progresso nello studio degli *outcome* clinici e dell'utilizzo dei farmaci orfani nei pazienti con malattie rare. Nonostante ciò, sono necessari ulteriori sforzi per armonizzare la raccolta dei dati al fine di facilitare il *linkage* tra le diverse fonti di dati, che tuttavia sono ancora poco utilizzate a fini regolatori in Italia. Sarebbe auspicabile far dialogare queste fonti, mettendo in rete le banche dati delle diverse Regioni e integrando le informazioni disponibili nelle varie fonti di dati, nel rispetto delle normative sulla privacy. La creazione di un'infrastruttura di dati sanitari informatizzati e integrati a livello nazionale è necessaria anche per fornire informazioni clinicamente utili anche sui farmaci orfani e per poter sviluppare algoritmi in grado di predire le diagnosi future sulla base dei dati storici di un paziente (*patient journey*).

Negli ultimi anni, l'intelligenza artificiale ed il *machine learning* si sono confermati come potenti strumenti per risolvere problemi complessi in diversi ambiti, incluso quello sanitario. In particolare, le tecniche di *machine learning* possiedono un notevole potenziale per rivoluzionare l'assistenza sanitaria sfruttando l'elevata quantità di dati clinici dei pazienti per fornire diagnosi precise e personalizzate. Le metodologie di intelligenza artificiale possono essere suddivise in due macro-categorie: *knowledge-based*, basate su pregresse conoscenze di esperti e dati della letteratura scientifica, e *data-driven*. Queste ultime stanno attualmente ricevendo molta attenzione grazie alla crescente quantità di dati disponibili in forma elettronica, alla disponibilità di tecniche computazionali innovative

e al significativo progresso delle tecniche di *machine learning* in grado di identificare le caratteristiche peculiari dei pazienti affetti da malattie rare e i *pattern* dei dati con un alto livello di accuratezza. Queste metodologie vengono applicate su grandi quantità di dati, che vengono elaborati con tecniche di *machine learning* per generare modelli predittivi di diagnosi. Considerando la crescente complessità delle conoscenze mediche e della crescente disponibilità di fonti di *real-world data*, potranno essere sviluppati diversi sistemi di supporto per assistere i medici nel loro processo decisionale, in particolare per le attività di diagnosi.

#### 5b.4 - Conclusioni e prospettive future

La ricerca sulle malattie rare può senz'altro trarre beneficio dall'uso corretto dei *real-world data*, anche per supportare le attività regolatorie. Il numero crescente di fonti di *real-world data* offre un'opportunità unica per i ricercatori che desiderino ricercare interventi terapeutici per queste patologie. Se usati in modo appropriato, i *real-world data* possono giocare un ruolo molto importante nello sviluppo di nuove terapie per le malattie rare. La creazione di *network* distribuiti di database a livello nazionale è fondamentale per rispondere sia alle necessità della ricerca che ai requisiti normativi e per fornire informazioni clinicamente utili anche sul profilo beneficio-rischio dei farmaci orfani. L'analisi del percorso dei pazienti affetti da malattie rare per arrivare alla diagnosi inoltre, anche tramite metodologie di intelligenza artificiale è importante anche per sviluppare algoritmi predittivi di diagnosi e ridurre quindi il ritardo diagnostico delle malattie rare.



**Tabella 1.** Principali punti di forza e limiti delle fonti di **real-world data** per lo studio delle malattie rare e del *pattern* di utilizzo e della sicurezza dei farmaci orfani in Italia (Adattata da *Crisafulli S et al, Expert Opin Drug Saf. 2019;18(6):497-509*)

		Record sanitari elettronici			Registri	
		Banche dati amministrative	Archivi di medici di medicina generale	Archivi di pediatri di libera scelta	Registri di patologia	Registri di farmaci
<b>Uso di farmaci orfani</b>						
Indicazione d'uso		+	+	++	+*	Non noto
Assistenza primaria	Prescrizioni di farmaci rimborsati dal SSN	ND	+++	+++	+*	
	Dispensazioni di farmaci rimborsati dal SSN	+++	ND	ND	+*	
	Prescrizioni di farmaci non rimborsati dal SSN	ND	+++	+++	+*	
	Dispensazioni di farmaci non rimborsati dal SSN	ND	ND	ND	+*	
Assistenza secondaria	Dispensazioni di farmaci rimborsati dal SSN	+++	++	++	+*	
	Prescrizioni di farmaci non rimborsati dal SSN	ND	+	+	+*	
Prescrizione/dispensazione di farmaci in ambito ospedaliero		ND	ND	ND	+*	
Anamnesi farmacologica del paziente		+++	+++	+++	+*	
<b>Diagnosi e trattamento delle malattie rare</b>						
Diagnosi		+++	+++	+++	+*	Non noto
Data di insorgenza		ND	++	++	+*	
Gravità		ND	ND	ND	+*	
<b>Sicurezza dei farmaci</b>						
Condizioni acute		+++	++	++	+*	Non noto
Condizioni croniche		++	+++	+++	+*	
Data di decesso		+++	+++	ND	+*	
Causa del decesso		ND	+	+++	ND	
<b>Storia clinica del paziente ed utilizzo dei servizi sanitari</b>						
Ospedalizzazioni		+++	ND	ND	ND	Non noto
Ammissioni in pronto soccorso		+++	+	+	ND	
Visite specialistiche, esami di laboratorio, procedure diagnostiche		+++	+	ND	ND	

**Abbreviazioni:** SSN = Servizio Sanitario Nazionale; ND = non disponibile

**Legenda:** +: ridotta quantità di informazioni raccolte; ++: moderata quantità di informazioni raccolte in maniera consistente; +++: ampia quantità di informazioni raccolte in maniera consistente; +\*: disponibilità dei dati fortemente dipendente dal registro specifico.

## Bibliografia

1. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet*. 2008;371:2051–5.
2. Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: Challenges and opportunities. *J Child Neurol*. 2013;28(9):1142–50.
3. Valdez R, Ouyang L, Bolen J. Public Health and Rare Diseases: Oxymoron No More. *Prev Chronic Dis*. 2016;13:150491.
4. Hilgers R, Koenig F, Molenberghs G, Senn S. Design and analysis of clinical trials for small rare disease populations. *J Rare Dis Res Treat* [Internet]. 2016;1:53–60. Available from: <http://www.rarediseasesjournal.com/articles/design-and-analysis-of-clinical-trials-for-small-rare-disease-populations-raredis-1-1054.pdf>
5. Kesselheim AS, Gagne JJ. Strategies for Postmarketing Surveillance of Drugs for Rare Diseases. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:265–8.
6. Rath A, Salamon V, Peixoto S, Hivert V, Laville M, Segrestin B, et al. A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases : what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? *Trials*; 2017;18:1–11.
7. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Trials in Small Populations [Internet]. 2006. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf)
8. European Medicines Agency. Observational data (Real World Data) [Internet]. 2017. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/observational-data-real-world-data-subgroup-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/observational-data-real-world-data-subgroup-report_en.pdf)
9. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/120060/download>
10. Traversa G, Sagliocca L, Magrini N, Venegoni M. Una prospettiva per i registri nella sorveglianza post-marketing dei farmaci. 2013;280–7.
11. Orphanet Report Series. Rare Disease Registries in Europe [Internet]. *Rare Dis. Collect*. Available from: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
12. RD-Connect Project [Internet]. Available from: <https://rd-connect.eu/>
13. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378:1898–907. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712649>
14. Sardella M, Belcher G. Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2018;9:631–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098618792502>
15. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;101:334–42. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-3462>

# La revisione dei regolamenti per i farmaci orfani e pediatrici

Armando Magrelli<sup>28</sup>

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare. Le malattie rare sono altamente complesse ed eterogenee per le quali si dispone di una limitata conoscenza clinica e scientifica. Inoltre, proprio per la loro bassa prevalenza, in normali condizioni di mercato i farmaci per la loro cura non avrebbero attrattività commerciale. Allo scopo di incentivare il loro sviluppo, i farmaci orfani sono stati oggetto di specifiche iniziative legislative. In Europa, il regolamento CE 141/2000 ha predisposto una politica unificata per tutti gli Stati Membri, grazie alla quale le aziende farmaceutiche che investono nella ricerca e nello sviluppo dei farmaci orfani possono usufruire di agevolazioni fiscali sulla procedura di valutazione, di assistenza scientifica e sullo sviluppo del protocollo clinico; parallelamente, ogni farmaco designato come orfano ha diritto a un periodo di esclusività di mercato di dieci anni, successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio. L'entrata in vigore del regolamento europeo ha generato, come auspicato, un impulso significativo allo sviluppo di nuovi trattamenti per le malattie rare, incentivando gli investimenti da parte delle aziende farmaceutiche. Secondo i dati dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), le designazioni dello status di farmaco orfano tra il 2000 e il 2018 sono cresciute del 15% ogni anno fino ad arrivare a 2,233 alla fine del 2019. Dall'adozione del regolamento europeo, oltre 23 Paesi membri hanno inoltre istituito un piano nazionale per le malattie rare.

Il regolamento ha segnato pertanto un punto di svolta nella storia e nella ricerca per la cura delle malattie rare, trasformando considerevolmente la vita dei pazienti e delle loro famiglie; ha migliorato la loro salute e più in generale la loro qualità di vita, rivelandosi al contempo fondamentale per lo sviluppo di opzioni di trattamento per condizioni precedentemente non trattabili; ha determinato ulteriori sviluppi delle conoscenze mediche e ha promosso un circolo virtuoso favorevole alla ricerca, all'innovazione e agli investimenti in Europa. Tuttavia, non possiamo ritenerci soddisfatti, né possiamo pensare di aver raggiunto il traguardo: rimangono infatti, ancora sfide sostanziali per affrontare le malattie emergenti o ancora neglette, i cosiddetti "unmet medical needs"; allo stesso tempo il progresso scientifico richiede sempre più al mondo regolatorio un'azione critica di revisione, per adeguare coerentemente e in tempo reale il quadro normativo di riferimento.

---

<sup>28</sup> Vice Chair Committee Orphan Medicinal Products Member Scientific Advice Working Party National Center for Drug Research and Evaluation - Istituto Superiore di Sanità

Proprio in questa direzione, la Commissione Europea ha annunciato nella sua strategia farmaceutica adottata il 25 novembre 2020 ([https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/pharma-strategy\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/human-use/docs/pharma-strategy_report_en.pdf)), che nei prossimi anni lancerà diverse azioni legislative e non legislative; tra queste è doveroso citare la revisione della legislazione dell'UE in materia di medicinali per malattie rare e bambini, detti anche medicinali "orfani" e "pediatrici", rispettivamente:

- Regolamento (CE) n. 141/2000 sui medicinali orfani ("Regolamento orfani")
- Regolamento (CE) n. 1901/2006 sui medicinali per uso pediatrico ("Regolamento Pediatrico")

Nell'ambito delle iniziative portanti della strategia farmaceutica sugli unmet medical needs, si propone quindi di rivedere entrambi i regolamenti per migliorare il panorama terapeutico e affrontare le esigenze insoddisfatte (ad esempio nel cancro pediatrico) attraverso incentivi più personalizzati.

Secondo la Commissione, questa revisione mira a garantire che:

- vengano sviluppati farmaci che rispondono alle esigenze specifiche dei bambini e più in generale dei pazienti affetti da malattie rare;
- questi gruppi abbiano accesso tempestivo ai farmaci;
- esistano procedure di valutazione e autorizzazione più efficienti.

Inoltre, già dal 2018 la Commissione Europea ha avviato una serie di consultazioni con i vari stakeholder, per valutare i punti di forza e di debolezza dei due Regolamenti "Orfano e Pediatrico", sia separatamente che in combinazione tra loro, analizzando gli usi passati degli incentivi e dei premi, e le relative conseguenze finanziarie. Tale analisi ha dato vita alla pubblicazione della Joint Evaluation (JE)<sup>29</sup>, un documento chiave, che guiderà la Commissione nel proporre modifiche al quadro normativo.

Il documento ha preso in considerazione cinque aspetti dei regolamenti (operando congiuntamente e separatamente), ovvero:

- efficacia,
- efficienza,
- pertinenza,
- coerenza,
- valore aggiunto dell'UE.

La valutazione congiunta ha confermato che i due regolamenti esaminati hanno favorito lo sviluppo e la disponibilità di medicinali per le malattie rare e per i pazienti pediatrici.

Tuttavia, né il regolamento sugli orfani, né il regolamento pediatrico hanno adeguatamente sostenuto lo sviluppo nelle aree in cui la necessità di medicinali è maggiore. In pratica, i medicinali sono stati sviluppati nelle aree terapeutiche più redditizie e il numero di prodotti destinati a tali aree è tuttora in aumento.

Inoltre, i medicinali supportati dai Regolamenti non sono fruibili dai pazienti allo stesso modo in tutti i paesi dell'UE, determinando una iniquità di accesso alle cure difficilmente accettabile. Ciò è dovuto principalmente a fattori che esulano dall'ambito di applicazione dei Regolamenti, come le decisioni strategiche di lancio da parte delle aziende farmaceutiche e le politiche nazionali sui prezzi e i sistemi di rimborso. Condizioni di mercato favorevoli (influenzate da rimborsi e prezzi, tassazione delle imprese e copertura dei costi sanitari) hanno dunque inciso in modo significativo e preoccupante sulla disponibilità sul mercato.

Lo studio sottolinea quindi, la necessità che la futura legislazione dell'UE sulla valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) ponga le basi per una maggiore convergenza e coerenza tra i diversi regimi nazionali, al fine di supportare accessibilità e "equity". La questione chiave sollevata dalla JE non è tanto se il quadro giuridico dell'UE debba essere rivisto, ma piuttosto se tale revisione debba sostituire i regolamenti con un nuovo regolamento sugli *unmet medical needs*, o invece debba solo modificare i regolamenti esistenti, al fine di correggerne le inefficienze.

---

<sup>29</sup> ([https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation\\_eval\\_swd\\_2020-163\\_part-1.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/paediatrics/docs/orphan-regulation_eval_swd_2020-163_part-1.pdf))

Le evidenze presentate nel documento suggeriscono che l'adozione di un regime giuridico specifico per affrontare le esigenze mediche (elevate) insoddisfatte (unmet medical needs), sia di fatto la strada migliore da percorrere. Il documento infine, ricorda che le malattie rare non possono più essere viste come un gruppo omogeneo di patologie per il quale non sono disponibili cure, ma che sono necessari strumenti più differenziati per indirizzare gli investimenti in aree specifiche. La stessa osservazione può essere estesa all'area pediatrica (allo stato attuale non vi è ancora lo sviluppo di un numero sufficiente di prodotti "puramente" pediatrici), e agli antibiotici (al momento analizzati insieme ai medicinali orfani e ai pediatrici a causa della mancanza di ritorno sull'investimento).

La Commissione potrebbe quindi proporre, in linea con la nuova strategia farmaceutica EU, un nuovo regolamento che riguardi determinati medicinali orfani e pediatrici, nonché uno per gli antibiotici.

Successivamente alla JE, la Commissione ha avviato diverse consultazioni per ottenere pareri dai vari stakeholder sulle proposte di modifica della normativa.

(A) Nel novembre 2020, la Commissione ha lanciato una consultazione iniziale sulla "valutazione d'impatto", che proponeva le seguenti opzioni in relazione ai medicinali pediatrici:

1. L'estensione dell'SPC (certificati protettivi complementari) di 6 mesi come principale ricompensa per il completamento del Pediatric Investigational Plan (PIP);
2. Proroga di 6 mesi dell'SPC solo per i farmaci destinati agli unmet medical needs dei bambini;
3. Estensione di 6 mesi dell'SPC per il completamento del PIP e nuovo premio per i farmaci destinati agli unmet medical needs;
4. Nuovo premio per i farmaci che rispondono agli unmet medical needs (nessuna estensione del SPC di 6 mesi).

Mentre le opzioni proposte in relazione ai medicinali orfani erano:

1. L'esclusività di mercato come premio principale (ma con durata variabile);
2. L'esclusività di mercato con durata variabile e modifiche ai criteri di designazione per identificare meglio le malattie rare;
3. L'esclusività di mercato con durata variabile e una nuova ricompensa per i medicinali che rispondono a "bisogni insoddisfatti";
4. Nuovo premio per i farmaci che rispondono a "bisogni insoddisfatti" (nessuna esclusività di mercato).

Le risposte alla consultazione sono state numerose e di ampia portata, con opinioni divergenti sull'efficacia dell'attuale regime. Alcune hanno anche osservato che qualsiasi revisione dei premi e degli incentivi avrebbe dovuto essere progettata per mantenere e migliorare la solida base europea per l'innovazione, e che ridurre i premi o limitarli a malattie meno diffuse avrebbe rischiato di escludere un numero significativo di pazienti, anziché aumentarne la rappresentatività. La Federazione europea delle industrie e associazioni farmaceutiche (EFPIA) ha anche notato che c'erano molti fattori al di fuori della legislazione, come i prezzi, i rimborsi e il funzionamento del sistema sanitario nazionale, che potevano avere un impatto sull'accesso e l'adozione di questi medicinali.

(B) Dopo aver esaminato le risposte alla "valutazione d'impatto", nel maggio 2021 la Commissione ha avviato una seconda consultazione pubblica, per rivedere la normativa sui medicinali pediatrici e le malattie rare. Le parti interessate sono state invitate a condividere le proprie opinioni tramite un questionario sino al 31 luglio 2021.

Il questionario si focalizzava sugli ostacoli allo sviluppo del trattamento per le malattie rare e per i bambini, e chiedeva opinioni sugli approcci da considerare per rispondere meglio alle esigenze dei pazienti, inclusi gli incentivi da utilizzare per favorire l'innovazione non solo negli unmet medical needs, ma anche per quelle patologie che dispongono già di altri trattamenti, e la condizione che detti premi possano essere erogati solo quando l'accesso dei medicinali può essere garantito in modo equo in tutti gli Stati Membri.

Il piano attuale prevede che la Commissione pubblichi la sua proposta di nuova legislazione nel primo trimestre del 2022. Tuttavia, la modifica dei due regolamenti richiederà una più ampia revisione della strategia farmaceutica europea, che miri a creare un quadro normativo adatto al futuro, sostenendo l'industria nella promozione della ricerca e dello sviluppo tecnologico, e tenendo in considerazione le carenze del mercato. La strategia farmaceutica per l'Europa, adottata il 25 novembre 2020, terrà inoltre conto delle criticità evidenziate dalla pandemia di COVID-19 e adotterà misure adeguate a rafforzare il sistema.

La comunicazione sulla strategia farmaceutica per l'Europa comprende una serie di azioni. I lavori in alcuni settori sono già stati avviati, come la revisione della legislazione sulle malattie rare e sui farmaci pediatrici. L'attuazione della strategia coprirà il mandato dell'attuale Commissione e, in particolare, vedrà una proposta di revisione della legislazione farmaceutica nel 2022.

Essa si baserà su 4 pilastri, che prevedono un'azione legislativa e una non legislativa:

- garantire ai pazienti l'accesso a medicinali "a buon mercato" e rispondere alle esigenze mediche non soddisfatte (per esempio per quanto riguarda la resistenza antimicrobica, il cancro e le malattie rare);
- favorire la competitività, la capacità di innovazione e la sostenibilità del comparto farmaceutico dell'UE e la produzione di medicinali di alta qualità, sicuri, efficaci e più ecologici;
- migliorare i meccanismi di preparazione e risposta alle crisi, predisporre catene di approvvigionamento diversificate e sicure, affrontare le carenze di medicinali;
- assicurare una posizione solida dell'UE sulla scena mondiale, promuovendo standard elevati in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

Nonostante si ipotizzi una revisione a livello europeo, è importante che in ogni Paese si attivi un dibattito per rispondere alle peculiarità nazionali, che tenga in considerazione il contributo che possono apportare i pazienti, gli esperti e l'industria.

Questa ipotesi di revisione comporta infatti anche numerosi pericoli. Si rischia infatti, di regredire verso una situazione di minore o nessuna tutela, a causa di considerazioni economiche che, seppure valide nel breve periodo, possono ricadere su se stesse nel medio e lungo termine, comportando spese aggiuntive per i servizi sanitari nazionali. Peraltro, poiché il processo di revisione ha durata pluriennale e implica un clima di incertezza a scapito dei pazienti e delle decisioni di investimento per lo sviluppo dei farmaci in questione, il rischio maggiore è che la revisione del quadro normativo ne comporti di fatto l'indebolimento, con effetti negativi sull'innovazione nei trattamenti per le malattie rare, senza al contempo creare valore aggiunto concreto, in termini di accesso alle cure. Al fine di prepararsi alla potenziale riapertura della legislazione, diversi attori europei, sotto la guida di EURORDIS e la European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs (EUCOPE) hanno istituito lo European Expert Group on Orphan Drug Incentives (OD Expert Group). Questo gruppo multidisciplinare mira a diventare una fonte di idee innovative e potenziali soluzioni nella valutazione del regolamento per i farmaci orfani. L'impostazione del gruppo, che unisce le diverse prospettive degli stakeholder, consente di avere una panoramica completa su come lo sviluppo dei farmaci orfani si svolga in Europa e come i policy makers possano coadiuvarne il processo di revisione e miglioramento.

Le sfide per lo sviluppo dei farmaci orfani sono multiformi e complesse, quasi quanto le malattie rare che si prefiggono di curare; anche per questo la cooperazione internazionale e la convergenza regolatoria risultano quanto mai necessarie, per continuare nella giusta direzione, per dare a un numero sempre maggiore di pazienti rari opzioni terapeutiche valide, accessibili e che costituiscano il punto di svolta per la qualità della loro vita.

## Referenze

- *Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1–5)*
- *Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L 378, 27.12.2006, p. 1–19)*
- *European Commission, Communication A Pharmaceutical Strategy for Europe, COM (2020) 761*
- *European Commission, A pharmaceutical strategy for Europe, website*
- *European Commission, Evaluation of the medicines for rare disease and children legislation, website*
- *European Commission, Medicines for children and rare diseases updated rules, website*

# CAPITOLO 5D

## LA GOVERNANCE

# La Legge per le Malattie Rare

Venturi R.<sup>30</sup>

### 5d.1 - Premessa

Nel corso dell'attuale legislatura sono state presentate diverse proposte di legge con l'obiettivo di uniformare, in maniera organica, la normativa relativa al settore delle malattie rare e dei farmaci orfani. Il 7 marzo 2019 è stato avviato l'esame in sede referente ed in prima lettura presso la XII Commissione "Affari sociali" della Camera dei deputati della Proposta di legge AC. 1317 recante "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare" a prima firma dell'On. Bologna, successivamente abbinata ad altre proposte di legge sul tema AC. 164 Paolo Russo (FI), AC. 1666 De Filippo (IV), AC. 1907 Bellucci (FDI) e AC. 2272 Panizzut (Lega).

A margine di un ampio ciclo di audizioni e del lavoro condotto da parte del Gruppo Ristretto (costituito dai primi firmatari delle diverse proposte di legge), il 12 febbraio 2020 è stato elaborato il Testo unificato, adottato come testo base dalla Commissione per l'esame.

A seguito di numerose calendarizzazioni della discussione sul Testo Unico e altrettanti rinvii, il 27 ottobre 2020, la Commissione "Affari sociali" della Camera dei Deputati, ha avviato l'esame delle proposte emendative presentate, incluse quelle della Relatrice. Il testo precedentemente elaborato dal Comitato Ristretto ha subito delle modifiche, in particolare: è stato riformulato l'articolo 4 relativo al Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) ed è stato modificato il comma 5 dell'articolo 5 relativo all'inserimento diretto dei farmaci orfani nei prontuari terapeutici regionali. Il testo, per come modificato in Commissione XII, è stato poi trasmesso alle altre Commissioni competenti per l'espressione dei rispettivi pareri. Il 31 marzo è stata depositata inerente nota della Ragioneria di Stato, in seguito alla quale anche la Commissione V "Bilancio" della Camera dei Deputati, ha emesso il proprio parere.

A seguito della votazione all'unanimità presso l'Aula della Camera dei Deputati, il 26 maggio 2021, il Testo Unificato è stato inviato al Senato della Repubblica per la seconda lettura ed è stato definitivamente approvato dalla stessa Commissione XII, in sede deliberante, il 3 novembre 2021.

---

<sup>30</sup> OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

## 5d.2 - La legge del 10 novembre 2021, n. 175

La legge del 10 novembre 2021, n. 175 “Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”, composta da 16 articoli, (GU Serie Generale n.283 del 27-11-2021) entrata in vigore il 12 dicembre 2021.

L'articolo 1 indica le finalità del provvedimento, il quale oltre a tutelare il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare, garantisce: l'uniformità dell'erogazione nel territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, compresi quelli orfani, il coordinamento e l'aggiornamento periodico dei livelli essenziali di assistenza e dell'elenco delle malattie rare, il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, istituita dall'articolo 2 del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n.279, il sostegno della ricerca.

L'articolo 2 oltre riportare la definizione di malattia rara ed ultra rara, secondo quanto stabilito al livello Europeo, fornisce anche una definizione di tumore raro, la cui identificazione deriva dal criterio d'incidenza, in conformità ai criteri internazionali e concordati a livello europeo nonché all'intesa 21 settembre 2017, n.158/CSR, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano per la realizzazione della Rete nazionale dei tumori rari. Allo stesso modo, l'articolo 3 al fine di fornire una definizione riporta quanto previsto dall'articolo 3 del regolamento (CE) n.141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999.

Il successivo articolo 4, ribadisce la competenza dei Centri di riferimento, individuati ai sensi del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n.279, nella definizione del piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato. Il piano, corredato di una previsione di spesa, deve essere condiviso con i servizi della Rete nazionale per le malattie rare, che hanno il compito di attivarlo, dopo averlo condiviso, tramite consenso informato, con il paziente o chi esercita la responsabilità genitoriale e con i familiari.

I trattamenti compresi nel piano diagnostico terapeutico, già previsti dai livelli essenziali di assistenza (LEA) o qualificati salvavita, sono posti a totale carico del SSN, in particolare l'articolo fa riferimento:

- alle prestazioni rese nell'ambito del percorso diagnostico a seguito di sospetto di malattia rara, compresi gli accertamenti diagnostici genetici sui familiari utili per la formulazione della diagnosi, anche in caso di diagnosi non confermata;
- alle prestazioni correlate al monitoraggio clinico;
- alle terapie farmacologiche, anche innovative, di fascia A o H, i medicinali da erogare ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n.648, i prodotti dietetici e le formulazioni galeniche e magistrali preparate presso le farmacie ospedaliere e le farmacie pubbliche e private convenzionate con il SSN;
- alle cure palliative e le prestazioni di riabilitazione motoria, logopedica, respiratoria, vescicale, neuropsicologica e cognitiva, di terapia psicologica e occupazionale, di trattamenti nutrizionali, in regime ambulatoriale, semiresidenziale, residenziale e domiciliare;
- alle prestazioni di assistenza socio-sanitaria.

Allo stesso modo, i dispositivi medici e i presidi sanitari, presenti nei piani diagnostici terapeutici assistenziali personalizzati, sono posti a carico del SSN, compresi la manutenzione ordinaria e straordinaria e l'eventuale addestramento all'uso. Al fine di tutelare la salute dei soggetti affetti da malattie rare e garantire un costante aggiornamento delle patologie e delle prestazioni contenute nei LEA, nelle more del perfezionamento della procedura di aggiornamento degli stessi, il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, provvede, con proprio decreto, ad aggiornare l'elenco delle malattie rare individuate, sulla base della classificazione *orphan code* presente nel portale Orphanet, dal Centro nazionale per le malattie rare dell'ISS, nonché le prestazioni necessarie al trattamento delle malattie rare.

L'articolo 5, dedicato all'assistenza farmaceutica, indica al primo comma i soggetti che possono erogare i farmaci di fascia A o H prescritti per l'assistenza dei pazienti affetti da una malattia rara; oltre alle farmacie dei presidi sanitari e le aziende sanitarie territoriali di appartenenza del paziente, anche qualora la malattia rara sia stata diagnosticata in una regione diversa da quella di residenza, i farmaci prescritti possono essere erogati dalle farmacie pubbliche e private convenzionate con il SSN.



In deroga a quanto previsto in materia di prescrizioni farmaceutiche<sup>31</sup>, per le prescrizioni relative a una malattia rara il numero di pezzi prescrivibili per ricetta può essere superiore a tre quando previsto dal piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato. Al fine di assicurare il tempestivo accesso alle terapie, l'articolo 5 stabilisce, inoltre, che nelle more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali i farmaci cui la legge si riferisce devono essere resi comunque disponibili dalle regioni.

L'articolo 6 istituisce, nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, il Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare, con una dotazione pari a 1 milione di euro annui a decorrere dall'anno 2022, destinato al finanziamento delle misure per il sostegno del lavoro di cura e assistenza delle persone affette da malattie rare, con una percentuale di invalidità pari al 100 per cento, e disabilità con connotazione di gravità ai sensi dell'articolo 3, comma 3, della legge 5 febbraio 1992, n.104, e che necessitano di assistenza continua. Spetterà al Ministro del lavoro e delle politiche sociali, di concerto con il Ministro della salute e con il Ministro dell'economia e delle finanze, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentito l'Istituto nazionale della previdenza sociale, adottare entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della legge, il regolamento di attuazione.

Le misure contenute nel Fondo saranno destinate a favorire l'inserimento e la permanenza delle persone affette da malattie rare nei diversi ambienti di vita e di lavoro, in particolare: a riconoscere alle famiglie e ai caregiver delle persone affette da malattie rare benefici e contributi per il sostegno e la cura delle persone affette da malattie rare in funzione della disabilità e dei bisogni assistenziali e a garantire il diritto all'educazione e alla formazione delle persone affette da malattie rare, nelle scuole di ogni ordine e grado, assicurando che il piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato di cui all'articolo 4, comma 1, sia attivato anche in ambiente scolastico, con il supporto del personale della scuola appositamente formato, degli operatori delle reti territoriali di assistenza ed eventualmente dei familiari o del caregiver, a favorire l'inserimento lavorativo della persona affetta da una malattia rara, garantendo a essa la possibilità di mantenere una condizione lavorativa autonoma.

L'articolo 7, dedicato al Centro nazionale per le malattie rare, istituito ai sensi del regolamento di cui al decreto del Ministro della salute del 2 marzo 2016, conferma lo svolgimento da parte dello stesso di attività di ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e sui farmaci orfani finalizzate alla prevenzione, al trattamento e alla sorveglianza degli stessi. Il Centro nazionale è incaricato, inoltre, della tenuta e della gestione del Registro nazionale delle malattie rare.

Uno degli elementi di novità del Testo Unico sulle Malattie Rare è contenuto nell'articolo 8 che prevede l'istituzione del Comitato nazionale per le malattie rare, da nominarsi entro 60 giorni dall'entrata in vigore della legge.

La composizione del Comitato è volta ad assicurare la partecipazione di tutti i soggetti che, a diverso titolo, sono portatori di interesse del settore e, in particolare, dei rappresentanti dei Ministeri della salute, dell'università e della ricerca e del lavoro e delle politiche sociali, della Conferenza delle regioni, dell'AIFA, dell'ISS e dell'Age.Na.S, dell'INPS, degli Ordini delle professioni sanitarie, delle società scientifiche, degli enti di ricerca senza scopo di lucro riconosciuti dal Ministero dell'università e della ricerca che si occupano di malattie rare e delle associazioni dei pazienti affetti da una malattia rara più rappresentative a livello nazionale. Al Comitato viene attribuito il compito di svolgere funzioni di indirizzo e di coordinamento, definendo le linee strategiche delle politiche nazionali e regionali in materia di malattie rare.

L'articolo 9, dedicato al Piano nazionale per le malattie rare e al riordino della Rete nazionale per le malattie rare, stabilisce che, ogni tre anni, attraverso accordo da stipularsi in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentito il Comitato e il Centro nazionale per le malattie rare, deve essere approvato il Piano, con il quale sono definiti gli obiettivi e gli interventi relativi al settore delle malattie rare. mediante il medesimo accordo, viene disciplinato il riordino della Rete nazionale per

---

<sup>31</sup> *Articolo 9 della legge 23 dicembre 1994, n.724.*

le malattie rare, articolata nelle reti regionali e interregionali, con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di riferimento europee «ERN».

Con l'articolo 10, in riferimento alla Rete Nazionale di cui all'articolo precedente, si disciplinano i flussi informativi delle reti per le malattie rare, che devono essere assicurati dalle regioni, attraverso i centri regionali e interregionali di coordinamento. L'articolo 11, dedicato al finanziamento della ricerca sulle malattie rare e dello sviluppo dei farmaci orfani, stabilisce che a decorrere dall'anno 2022, il fondo istituito dalla legge 24 novembre 2003, n.326, è integrato con un ulteriore versamento pari al 2 per cento delle spese autocertificate entro il 30 aprile di ogni anno da parte delle aziende farmaceutiche sull'ammontare complessivo della spesa sostenuta nell'anno precedente per le attività di promozione rivolte al personale sanitario. Queste risorse sono destinate alla realizzazione di una serie di attività stabilite dalla legge: studi preclinici e clinici promossi nel settore delle malattie rare, studi osservazionali e registri di uso compassionevole di farmaci non ancora commercializzati in Italia, programmi di sorveglianza su farmaci orfani e su altri trattamenti innovativi immessi in commercio sulla base di ipotesi biologiche e di evidenze iniziali di efficacia, ma privi di conoscenze certe sull'efficacia e sulla sicurezza del loro uso a medio e a lungo termine, ricerca e sviluppo di farmaci orfani plasmaderivati, progetti di sviluppo di test per screening neonatali per la diagnosi di malattie rare per cui sia disponibile, o in fase di sviluppo avanzato comprovato, una cura.

Al fine di incentivare la ricerca e lo sviluppo di farmaci orfani per malattie rare, con l'articolo 12, il legislatore ha previsto, per soggetti pubblici o privati che svolgono tali attività di ricerca o che finanziano progetti di ricerca sulle malattie rare o sui farmaci orfani svolti da enti di ricerca pubblici o privati, a decorrere dall'anno 2022, nel rispetto della normativa europea sugli aiuti di Stato, un contributo, nella forma di credito d'imposta, pari al 65 per cento delle spese sostenute per l'avvio e per la realizzazione dei progetti di ricerca, fino all'importo massimo annuale di 200.000 euro per ciascun beneficiario, nel limite di spesa complessivo di 10 milioni di euro annui.

Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della legge, il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca e con il Ministro dell'economia e delle finanze, è tenuto ad adottare un regolamento con cui stabilire i criteri e le modalità di attuazione di quanto previsto dall'articolo.

L'articolo 13, dedicato alla promozione della ricerca, stabilisce che il Ministero della salute, il Ministero dell'università e della ricerca, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sono tenuti a promuovere la tematica delle malattie rare nell'ambito della ricerca indipendente.

Al fine di sensibilizzare quanto il più possibile, secondo l'articolo 14, il Ministero della salute, promuove azioni utili per assicurare un'informazione tempestiva e corretta ai pazienti affetti da una malattia rara e ai loro familiari e per sensibilizzare l'opinione pubblica sulle malattie rare. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della legge, con accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono definite le modalità per assicurare un'adeguata informazione dei professionisti sanitari, dei pazienti coinvolti e delle loro famiglie.

Anche i centri di coordinamento regionali e interregionali, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della legge, devono dotarsi di strumenti adeguati al fine di fornire le informazioni necessarie per consentire di accedere e utilizzare in modo ottimale le reti regionali e interregionali di assistenza per le malattie rare da loro coordinate e per orientare le persone affette da tali malattie anche rispetto alle offerte assistenziali organizzate da regioni diverse da quella di rispettiva residenza.

Il disegno di legge si conclude con gli articoli 15 e 16 che disciplinano, rispettivamente, le disposizioni finanziarie e la clausola di salvaguardia.

### Sd.3 - Le proposte dell'Alleanza Malattie Rare

Gli articoli sui quali l'Alleanza Malattie Rare propone una riflessione sono:

- Articolo 4 – Piano diagnostico Terapeutico assistenziale personalizzato e livelli essenziali di assistenza per le malattie rare
- Articolo 5 - Assistenza farmaceutica e disposizioni per assicurare l'immediata disponibilità dei farmaci orfani
- Articolo 9 – Piano Nazionale per le Malattie Rare e riordino della Rete nazionale per le malattie rare
- Art. 14 - Formazione e informazione sulle malattie rare

#### Articolo 4 – Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato e Livelli Essenziali di Assistenza per le malattie rare

##### Comma 2

Secondo quanto previsto dal comma 2 **“Sono posti a totale carico del Servizio sanitario nazionale i trattamenti sanitari, già previsti dai livelli essenziali di assistenza (LEA) o qualificati come salvavita compresi nel piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato e indicati come essenziali, appartenenti alle seguenti categorie: [...] c) le terapie farmacologiche, anche innovative, in fascia A o H ... [...]”**. Il chiaro richiamo ai farmaci classificati in fascia A e H, rafforzato dal richiamo alle medesime classi di farmaci riportato all'articolo 5 – relativo all'assistenza farmaceutica - esclude ogni possibilità di riferimento, anche in via interpretativa, ai farmaci classificati in fascia C talvolta essenziali per il trattamento di alcune patologie rare.

Una formulazione di questa natura, infatti, non risolve in alcun modo quello che è il problema effettivamente esistente riguardante i farmaci classificati in fascia C. In via generale questi farmaci, se inseriti nel Piano Terapeutico Personalizzato del paziente con la dicitura “indispensabile e insostituibile”, sono erogati e forniti ai pazienti in regime di esenzione. Il problema però si pone con le Regioni sottoposte a Piano di rientro, per le quali, indipendentemente dalla dicitura che li accompagna all'interno del piano terapeutico, non possono essere erogati in regime di esenzione, poiché considerati extra LEA. Il Ministero della Salute, in risposta alla regione Campania e Puglia poi, ha confermato che per l'erogazione dei farmaci in fascia C, per casi del tutto eccezionali, “resta ferma la possibilità, che la famiglia presenti una specifica istanza alla ASL per l'emanazione di un provvedimento ad hoc che disponga l'erogazione di prodotti in questione, a seguito di una valutazione clinica che ne attesti la “indispensabilità e insostituibilità” [...]”. In questo modo, per quanto la criticità possa sembrare apparentemente risolta, nella realtà dei fatti, e non in tutte le Asl presenti sul territorio nazionale, questa strada non risulta essere percorribile e quando lo è, non di rado, comporta un importante impegno da parte delle famiglie per ottenerli. Non tutti i familiari, infatti, hanno la capacità di attivare questa modalità che presuppone conoscenza del sistema e un impiego di energie che vengono sottratte al tempo di cura.

Per tutte queste ragioni, il comma così formulato potrebbe non essere sufficiente a garantire un'uniformità di accesso a queste terapie.

##### Comma 4

Con la legge di stabilità 2016 (L. n. 208/2015 articolo 1 commi dal 554) si è stabilito che la definizione e l'aggiornamento dei LEA sono effettuati con decreto del Presidente del Consiglio dei ministri su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, d'intesa con la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e previo parere delle competenti Commissioni parlamentari.

A questo proposito, con la medesima legge, è stata istituita, presso il Ministero della Salute, la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio sanitario nazionale, che formula annualmente una proposta di aggiornamento dei LEA, successivamente effettuato attraverso decreto del Ministro della salute, adottato di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato e le regioni. Con l'obiettivo di tutelare la salute dei soggetti affetti da malattie rare, il comma 4 della legge 10 novembre 2021 num. 175 prevede che **“nelle more del perfezionamento della procedura di aggiornamento dei LEA, il Ministro della Salute, di concerto con il Ministro dell'Economia e**

delle finanze, provvede, con proprio decreto, ad aggiornare l'elenco delle malattie rare individuate sulla base della classificazione *orphan code* presente nel portale Orphanet, dal Centro nazionale per le malattie rare dell'Istituto Superiore di sanità [...], nonché le prestazioni necessarie per il trattamento delle malattie rare”.

Appare logico immaginare che la procedura alternativa prevista potrebbe comportare un aggravio, in termini di tempo, per i pazienti che in presenza di una malattia rara diagnosticata non dispongono di un codice valido e riconosciuto ai fini dell'esenzione dalla partecipazione alla spesa.

#### Articolo 5 - Assistenza farmaceutica e disposizioni per assicurare l'immediata disponibilità dei farmaci orfani

Versione precedente	Versione attuale
<p><i>Comma 3</i> L'AIFA, recepite le indicazioni del Comitato nazionale per le malattie rare di cui all'articolo 8 della presente legge, provvede all'istituzione, all'interno dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale di cui all'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, di un'apposita sezione dedicata alle malattie rare recante l'elenco dei farmaci e dei trattamenti non farmacologici di cui all'articolo 4. La sezione è aggiornata dall'Agenzia italiana del farmaco, con la medesima procedura, con cadenza annuale. I medicinali inseriti dall'AIFA nella sezione dedicata alle malattie rare di cui al presente comma sono resi disponibili dalle regioni indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri analoghi elenchi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali.</p> <p><i>Comma 5</i> Al fine di garantire il rispetto dei livelli essenziali di assistenza in tutto il territorio nazionale, le regioni sono tenute ad assicurare l'immediata disponibilità dei medicinali erogati a carico del Servizio sanitario nazionale che possono essere qualificati come medicinali orfani ai sensi dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000, anche se approvati prima della data di entrata in vigore del citato regolamento.</p>	<p><i>Comma 3</i> Nelle more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali ai sensi dell'articolo 10, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, i farmaci di cui al comma 1 sono resi comunque disponibili dalle regioni.</p>

#### Motivazione

La disposizione in oggetto, che disciplina il tema dell'assistenza farmaceutica, è stata profondamente modificata rispetto alla sua prima formulazione. Allo stato attuale essa comporta una criticità legata all'erogazione delle terapie farmacologiche per malattie rare, in particolare in riferimento alle tempistiche di accesso alle nuove terapie per questi pazienti.

L'attuale formulazione del comma 3 dell'articolo 5, riferisce che nelle **“more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità**

**regionali o locali**". In virtù di quanto previsto dall'articolo 10, comma 5, del Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sono tenute ad aggiornare, **con periodicità almeno semestrale**, i prontuari terapeutici ospedalieri e ogni altro strumento analogo regionale; tuttavia l'esperienza insegna che tale termine, da non considerarsi perentorio, non è sempre rispettato, pertanto, non di rado si assiste ad una dilazione dei tempi e alla conseguente variabilità degli stessi in funzione delle diverse regioni che vengono prese in considerazione.

Per questa ragione sarebbe opportuno, al fine di garantire non solo la tempestività nell'accesso alle nuove terapie ma anche l'uniformità su tutto il territorio nazionale, **tornare alla precedente formulazione dell'articolo** in questione oppure, rendere il termine per l'aggiornamento dei prontuari terapeutici regionali o locali perentorio e minore di sei mesi, solo ed esclusivamente per i farmaci orfani per malattia rara, a titolo di esempio **"entro 2 mesi dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale"**.

## Articolo 6 – istituzione del Fondo di solidarietà per le persone affette da malattia rara

### Comma 1

Nello stato di previsione del Ministero del lavoro e delle politiche sociali è istituito il Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare, con una dotazione pari a 1 milione di euro annui a decorrere dall'anno 2022, destinato al finanziamento delle misure per il sostegno del lavoro di cura e assistenza delle persone affette da malattie rare, con una percentuale di invalidità pari al 100 per cento, con una disabilità con connotazione di gravità ai sensi dell'articolo 3, comma 3, della legge 5 febbraio 1992, n.104, e che necessitano di assistenza continua ai sensi di quanto previsto dalla tabella di cui al decreto del Ministro della sanità 5 febbraio 1992, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.47 del 26 febbraio 1992.

### Motivazione

L'articolo 6 prevede l'istituzione del Fondo di solidarietà per le persone con malattie rare, destinato al finanziamento delle misure per il sostegno del lavoro, di cura e assistenza per queste persone, con una percentuale di invalidità pari al 100 per cento, disabilità con connotazione di particolare gravità, ai sensi dell'articolo 3, comma 3 della legge n. 104 del 1992.

La perplessità legata all'articolo in questione si riferisce all'ammontare delle risorse destinate al Fondo. Tale somma, seppur incrementata di anno in anno, potrebbe non essere sufficiente a soddisfare le esigenze indicate.

## Articolo 9 – Piano Nazionale per le Malattie Rare e riordino della Rete nazionale per le malattie rare

### Comma 3

Con l'accordo di cui al comma 1 è disciplinato, altresì, il riordino della Rete nazionale per le malattie rare, articolata nelle reti regionali e interregionali, con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di riferimento europee «ERN», ai sensi dell'articolo 13 del decreto legislativo 4 marzo 2014, n.38.

### Motivazione

La costituzione della rete è poco chiara e la norma individua centri di eccellenza (ERN) e centri di riferimento, questa definizione potrebbe portare i pazienti a preferire i primi rispetto ai secondi, penalizzando i centri di riferimento e sbilanciando il carico verso i pochi centri di eccellenza (ERN).

In senso più ampio rispetto al dettato del Disegno di legge, si ritiene di dover sottolineare una criticità ulteriore che seppur non direttamente citata, risulta essere correlata ad alcuni degli articoli presenti nel testo.

Con l'articolo 2 del Decreto del Ministero della Salute n. 279/2001 è stata istituita la Rete nazionale dedicata alle malattie rare, costituita da tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata

e ciascuno in relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, implementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e al trattamento e promuovere l'informazione e la formazione. Più in dettaglio, nodi principali della Rete nazionale delle MR sono i Presidi accreditati, preferibilmente ospedalieri, appositamente individuati dalle Regioni tra quelli in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche MR o di gruppi di MR, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ad esempio per la gestione delle emergenze e per la diagnosi biochimica, genetica e molecolare (art. 2, comma 2, D.M. n. 279/2001). La determinazione dei criteri sopra riportata, risulta ormai essere risalente nel tempo pertanto sarebbe opportuna una loro revisione al fine di individuare dei criteri in grado di garantire effettivamente la presa in carico delle persone con malattia rara da parte dei presidi che risultano ad oggi inseriti all'interno della Rete Nazionale. Ciò che quotidianamente queste persone vivono e di seguito rappresentano, è l'incongruità tra ciò che risulta formalmente scritto e ciò che nella pratica e nel trattamento del paziente può essere applicato. Molti dei presidi accreditati all'interno della Rete non dispongono concretamente di quanto necessario per far fronte alla complessità di una malattia. Oltre all'inidoneità dell'organizzazione, spesso si riscontrano inidoneità della struttura e assenza di specialità mediche necessarie per la presa in carico delle persone con malattia rara, proprio in virtù di quell'approccio multidisciplinare da sempre ritenuto fondamentale per il trattamento di queste patologie.

Altra criticità che generalmente si riscontra è il continuo cambiamento dei professionisti che entrano in contatto con i diversi pazienti; in fase di prenotazione dei diversi esami o controlli attraverso il Servizio Sanitario Nazionale non sempre il paziente o la famiglia di quest'ultimo è in grado di individuare il nome specifico del Professionista. Questo comporta per il paziente criticità enormi: l'assenza di continuità nel percorso di presa in carico e, di conseguenza, la necessità di rappresentare ogni volta la propria storia clinica corredata da tutta la relativa documentazione, talvolta infinita.

Proprio in virtù dell'ultima criticità segnalata, sarebbe opportuno istituire un sistema informativo in grado di contenere tutte le informazioni relative ai pazienti così da facilitare la comunicazione tra i diversi specialisti.

#### *Comma 4*

Dall'attuazione del presente articolo non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica. Le amministrazioni interessate vi provvedono nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente.

#### *Motivazione*

L'assenza di un finanziamento del Piano stabilito per legge, identificato e costante nel tempo, potrebbe comportare le stesse criticità riscontrate fino ad oggi. Il Piano scaduto ormai nel 2016, che attualmente rappresenta l'unico riferimento concreto in questo senso, contiene tutta una serie di principi di natura organizzativa a beneficio delle persone con malattia rara, tuttavia l'assenza di un finanziamento ad esso dedicato non ha consentito di dare concreta applicazione a tutto quanto in esso contenuto. Per questa ragione, l'Alleanza ribadisce la necessità di un **finanziamento chiaro e costante nel tempo**, al fine di dare concreta applicazione alle disposizioni in esso contenute.

## APPROFONDIMENTI

Requisiti determinazione ERN.

Ai fini della determinazione dei Presidi i requisiti richiesti sono:

A. Documentata esperienza diagnostica, clinica, assistenziale:

- a) svolgimento di qualificata attività di ricerca sulle malattie rare, valutata secondo criteri oggettivi condivisi dalla comunità scientifica, con particolare riferimento alla ricerca clinica ed alla sperimentazione di terapie innovative;
- b) numero di nuove diagnosi ed età dei soggetti (da documentarsi, a regime, tramite analisi dei dati del Registro Nazionale delle MR);
- c) percentuale di casi diagnosticati provenienti da altre Province della stessa Regione e da altre Regioni (da documentarsi, a regime, tramite analisi dei dati del Registro Nazionale delle MR);
- d) numero di casi trattati per gruppo di patologia e classe d'età;
- e) percentuale di casi trattati provenienti da altre Province della stessa Regione e da altre Regioni;

B. Dotazione strutturale e funzionale certificata al momento dell'individuazione del presidio sovraregionale:

- a) Idonea dotazione, garantita anche mediante il collegamento funzionale tra strutture diverse, definito con atti formali, di strutture di supporto e di servizi complementari, inclusi, per le malattie che lo richiedono: servizi per l'emergenza; laboratori specializzati per la diagnostica biochimica e genetico-molecolare della malattia di interesse;
- b) utilizzo di procedure standard per la valutazione delle tecnologie nell'ambito dell'HTA;
- c) disponibilità di un sistema informativo e di supporto informatico idoneo all'attività da svolgere;
- d) disponibilità di organico numericamente e funzionalmente adeguato all'attività da svolgere;
- e) presenza di funzioni per la valutazione e la gestione del Governo clinico, mediante il piano per la gestione del rischio clinico e l'utilizzo di report secondo metodologia strutturata;
- f) accesso a banche dati nazionali ed internazionali;
- g) adozione di soluzioni che garantiscano la facilità di accesso da parte dei pazienti;

C. Essere funzionalmente e strutturalmente inserito all'interno di reti formali regionali e/o sovraregionali di assistenza per le malattie rare;

D. Dotazione di protocolli o algoritmi diagnostico-terapeutici che definiscano i percorsi assistenziali e documentino l'adozione di procedure organizzative funzionali alla gestione dell'assistenza del paziente con malattia rara, ad includere:

- a) approccio interdisciplinare al paziente;
- b) integrazione con i servizi territoriali ed il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta per tutte le prestazioni che possono essere svolte nel luogo più vicino all'abitazione del paziente o in ambito domiciliare;
- c) attività di follow up a distanza



## Art. 14 - Formazione e informazione sulle malattie rare

### Comma 2

I centri di coordinamento regionali e interregionali, entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, si dotano di strumenti adeguati, preferibilmente linee telefoniche dedicate, siti web e sistemi di dialogo via e-mail, al fine di fornire le informazioni necessarie per accedere e per utilizzare in modo ottimale le reti regionali e interregionali di assistenza per le malattie rare da loro coordinate e per orientare le persone affette da tali malattie anche rispetto alle offerte assistenziali organizzate da regioni diverse da quella di rispettiva residenza.

### Proposta di integrazione del comma 2)

Per evitare duplicazioni ed ottimizzare tempi e risorse, sarebbe utile prevedere che i coordinamenti regionali e interregionali si relazionassero con enti e associazioni operanti in rappresentanza o a sostegno delle persone con malattia rara che già dispongono di numeri telefonici dedicati, oltre che di risorse informative e competenze su specifiche malattie rare, sia a livello regionale/interregionale che a livello nazionale (esempi di numeri dedicati esistenti: numero verde LIRH per la malattia di Huntington – numero verde Federasma per allergie, numero verde Anlaid per l'AIDS, numero verde Aparr per le malattie reumatiche, solo per citarne alcuni)

### Comma 3

Il Ministero della salute, sentito il Comitato nazionale per le malattie rare di cui all'articolo 8, attua periodiche campagne nazionali di informazione e di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sulle malattie rare nell'ambito delle attività informative e comunicative previste a legislazione vigente.

### Proposta di integrazione del comma 3)

Sempre per ottimizzare risorse, e anche per evitare il rischio di possibili duplicazioni, ridondanze o incoerenze di messaggi tra il Ministero e la comunità dei pazienti rari, si suggerisce di operare in collaborazione con le più accreditate organizzazioni di riferimento per malattia rara e/o gruppi di malattie rare, in termini di consultazione, scambio e approfondimento sui messaggi chiave da veicolare. In alternativa, il Ministero della Salute potrebbe mettere a disposizione di enti e associazioni operanti in rappresentanza o a sostegno delle persone con malattia rara un budget per la realizzazione di campagne di comunicazione/informazione, che verrebbero condivise con, e patrocinate dal, Ministero stesso.

### Motivazione

Le due proposte hanno la stessa ratio: le Istituzioni che ai vari livelli (nazionale, regionale, interregionale, territoriale) vogliono, o devono, occuparsi di malattie rare dovrebbero, per garantire al proprio ruolo valore aggiunto e aderenza alla realtà, svolgerlo concretamente in collaborazione con enti operanti nell'ambito delle malattie rare e con le organizzazioni dei pazienti, oltre che in collaborazione con i Centri di riferimento/eccellenza, valorizzandone competenza ed esperienza. Così facendo, rafforzeranno l'efficacia dei propri interventi, a vantaggio dell'efficienza del sistema sanitario e a beneficio dei pazienti rari.



# Gestione del Farmacista Ospedaliero dei Farmaci Orfani nella continuità Ospedale - Territorio

T. Corsetti<sup>32</sup>, L. Vallesi<sup>32</sup>

Questo capitolo si incentra sull'analisi del processo organizzativo per l'accesso ai farmaci orfani destinati ai pazienti affetti da malattie rare. L'intento è quello di prendere in esame le criticità relative alla continuità assistenziale ospedale-territorio, dal punto di vista del farmacista di un centro ospedaliero Hub.

### 5e.1 - Premessa

Nel periodo della pandemia scatenata dal Covid-19, anche il paziente affetto da malattia rara è stato penalizzato in termini di qualità della vita, in quanto soggetto fragile e a rischio di contagio. La scarsa disponibilità di terapie specifiche e le limitate conoscenze scientifiche sono un'aggravante già nota, che si aggiungono al quadro complesso della continuità assistenziale dei pazienti affetti da malattie rare. La garanzia dell'accesso ai farmaci orfani, tema ancor più sentito negli ultimi anni, implica la conoscenza di alcuni meccanismi che possono facilitare l'erogazione al paziente della cura più adeguata. Il farmaco orfano è un farmaco indicato in una patologia rara in grado di mettere in pericolo di vita il paziente, in una situazione in cui non siano disponibili trattamenti. In questo contesto si inserisce la figura del farmacista ospedaliero, che ricopre un ruolo di esperto conoscitore del farmaco, per garantire il *transitional care* ed un *empowerment* del paziente, lavorando a stretto contatto con il clinico [1]. Il mondo delle malattie rare è estremamente complesso poiché al suo interno coesistono due fattori: rarità (bassa prevalenza della patologia nella popolazione) e variabilità (alta eterogeneità e numerosità di malattie rare). Si rende necessaria quindi la presenza di una figura professionale in grado di applicare le varie leggi in vigore ed i passaggi tecnico-istituzionali, per favorire l'accesso alle cure secondo appropriatezza e sostenibilità economica [2].

Da un punto di vista organizzativo il territorio si articola in centri specializzati in malattie rare, distribuiti a livello regionale secondo un modello Hub & Spoke (Piano Sanitario Regionale 1999-2001 con DGR n. 1267/2002).

I centri che costituiscono una rete Hub & Spoke sono di due tipologie:

- Il centro Hub è il centro regionale di eccellenza, in cui risiede l'expertise necessaria per svolgere una funzione di collegamento e supporto per i centri Spoke
- I centri Spoke sono ampiamente diffusi sul territorio e anch'essi con competenze specifiche nel trattamento della patologia rara

---

<sup>32</sup> Farmacia Ospedaliera, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, Roma, Italia

## 5e.2 - Il ruolo del farmacista Ospedaliero

Il ruolo predominante del farmacista in Italia ad oggi, in ambito di malattie rare, non si limita solo alla gestione degli acquisti e della logistica. Attraverso strumenti come i Registri Aifa e la Farmacovigilanza svolge anche un importante compito di monitoraggio, supportando anche il clinico nella compilazione. È inoltre ormai noto come i modelli sanitari statunitensi ed europei traggano grande beneficio dalla professione del farmacista ospedaliero, come figura di supporto in ambito farmacologico.

Si riporta ad esempio un'esperienza americana in cui il farmacista ospedaliero è inserito in un team multidisciplinare per la gestione del paziente affetto da ipertensione arteriosa polmonare. Il farmacista segue il paziente dal ricovero in terapia intensiva fino alla sua dimissione, supportandolo in caso si verificano effetti collaterali legati ai farmaci o identificando gli scenari che richiedono un più stretto monitoraggio terapeutico. Si parla quindi di una realtà in cui il farmacista diviene vero e proprio consulente nel *management* della terapia farmacologica. Sono inoltre molteplici le esperienze ospedaliere internazionali che evidenziano la necessità di un farmacista all'interno dei reparti, in grado di prevenire eventi avversi legati al farmaco [3].

In Italia il farmacista ospedaliero assume un ruolo differente dai modelli internazionali, ad eccezione di poche realtà avanzate. La conoscenza legislativa, è una competenza fondamentale per favorire l'integrazione del paziente nel territorio. Unitamente alle sue competenze in ambito clinico, il farmacista è quindi in grado di supportare il clinico nella scelta del piano di cure più adeguato, mettendosi al servizio delle malattie rare. Il farmacista svolge inoltre una funzione di controllo prendendo parte, insieme ai clinici, alla riconciliazione farmacologica, un'importante strategia di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva. Lo scopo è quello di garantire la sicurezza del paziente e prevenire gli errori non solo in ospedale, ma anche sul territorio [4].

In tale ottica il Ministero della Salute ha emanato la Raccomandazione n.17 per una corretta riconciliazione della terapia farmacologica, particolarmente critica nelle fasi di transizione di cura del paziente. Nelle "multi-terapie" si riscontrano di frequente interazioni farmacologiche negative con i farmaci orfani, ad esempio tra oncologici ed anticoagulanti o anticonvulsivanti. Nel processo di riconciliazione farmacologica si prendono in esame tutte le molecole prescritte al paziente e si verifica indicazione, dosaggio, posologia e modo di somministrazione [6].

## 5e.3 - Integrazione Ospedale – Territorio

L'integrazione Ospedale – Territorio è un argomento cruciale poiché influisce sulla qualità delle cure ed è spesso limitata dallo scarso coordinamento fra le due realtà. Il farmacista ospedaliero si inserisce come figura professionale in grado di mediare tra questi due mondi, seguendo il paziente dal ricovero fino alla dimissione e alla presa in carico sul territorio.

Facendo riferimento al IV Quaderno OSSFOR, i PDTA assolvono il compito di delineare il percorso di cura migliore per il paziente, dalla diagnosi fino alla terapia farmacologica. I PDTA costituiscono il punto di incontro tra centri Hub ospedalieri ed il territorio. In tale ambito si discute infatti, tramite un approccio multidisciplinare, delle migliori scelte terapeutiche per una determinata patologia rara, in prospettiva di una sostenibilità economica. I PDTA sono quindi uno strumento prezioso per il farmacista per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva di un piano terapeutico, un compito che istituzionalmente è chiamato a svolgere ogni giorno.

Tuttavia, nonostante i PDTA, ci si ritrova spesso nella situazione in cui i percorsi prescrittivi non vengano rispettati, provocando confusione a livello territoriale e disagi al paziente. Per risolvere questa criticità può essere utile redigere una SOP (*Standard Operating Procedure*) interna ad ogni ospedale, per tipologia di malattia rara, in cui si descrivano tutte le operazioni da effettuare. Ad esempio, per la redazione dei piani terapeutici, il medico può riferirsi alla SOP interna per identificare quale specialista sia autorizzato a prescrivere un determinato farmaco o dispositivo (ad es. nella nutrizione artificiale domiciliare), quale struttura debba procedere all'erogazione (in base all'indicazione o al tipo di gestione a livello regionale) o quale determina regionale sia necessario consultare per identificare i principi attivi disponibili per quella determinata patologia (ad es. in ambito dermatologico).

La recente approvazione del Testo Unico sulle Malattie Rare ha determinato un ulteriore passo avanti, uniformando e raggruppando decreti ministeriali preesistenti, con lo scopo di eliminare discrepanze tra regioni.

L'articolo 5 (Trattamenti con farmaci, dietetici, parafarmaci, galenici e dispositivi medici) è direttamente rivolta ai farmacisti ospedalieri e territoriali e sancisce la necessità di un più rapido accesso alle cure tramite un piano assistenziale personalizzato. Il farmacista ha un ruolo chiave poiché è garante e responsabile della corretta erogazione del farmaco al paziente affetto da malattia rara.

Citando lo stesso articolo 5: *“Qualora condizioni cliniche individuali specifiche, non comprese nei protocolli di cui al comma 1, possano comportare l'utilizzo di farmaci, parafarmaci, dietetici, galenici e dispositivi medici non compresi nei protocolli stessi, il centro di riferimento è tenuto a redigere una relazione tecnica contenente le motivazioni che supportano la prescrizione e in base ad essa l'azienda sanitaria locale di residenza della persona affetta da malattia rara provvede all'erogazione di quanto previsto”.*

La prescrizione di un farmaco *off-label* è una pratica clinica frequente nell'ambito delle malattie rare. Come è noto secondo la normativa, l'accesso al farmaco può avvenire secondo diverse modalità, se non rimborsato: Legge 648/96, Legge 326 del 2003, successivo DM 7.9.2017 del 2 dicembre 2017 e Legge 94 del 1998 (ex legge Di Bella) [6].

Il farmacista territoriale svolge l'importante compito di verifica dei piani terapeutici provenienti dai vari centri prescrittori Hub. Lo scarso collegamento tra le due realtà territorio-ospedale, può provocare dei disagi al paziente, che si traducono in un ritardo dell'inizio della terapia (ad es. a causa di tempi dilungati per assenza di documentazione clinica adeguata, mancato adempimento alle normative locali riguardanti la corretta erogazione del farmaco) o lo spreco di risorse economiche che potrebbero essere incanalate nelle nuove tecnologie mediche. Il farmacista ospedaliero del centro Hub può porsi all'interfaccia tra le due realtà e favorire tale sinergia, essendo esperto nelle patologie rare del suo centro Hub, grazie all'esperienza sul campo.

Fornendo inoltre supporto informativo ai prescrittori del centro Hub, vengono favoriti spunti di riflessione in merito ad eventuali aggiornamenti dei PDTA già esistenti, in base alle esigenze del paziente o alle disponibilità terapeutiche.

La conoscenza del prontuario regionale o dei prodotti inseriti in gara regionale in fase di prescrizione di farmaci, alimenti speciali e dispositivi, può di gran lunga ridurre i tempi di accesso alle cure. Questo valore aggiunto può essere fornito dal farmacista ospedaliero che supporta il clinico nella redazione del piano terapeutico personalizzato.

Inoltre la presenza di un Prontuario terapeutico specifico per le malattie rare può semplificare e soprattutto definire i percorsi terapeutici del malato raro. Sebbene esistano poche esperienze in Italia (ad es. in Veneto), senza dubbio tutto il territorio italiano ne trarrebbe vantaggio. Parallelamente, inoltre, si rende necessaria un'implementazione nell'ambito di dispositivi o alimenti speciali e l'aggiornamento periodico dei Prontuari già esistenti.

La via da percorrere è quindi la standardizzazione della cura e la definizione di un numero sempre crescente di percorsi terapeutici definiti, in modo tale da raggiungere un'assistenza che sia al passo con il progresso della medicina e sostenibile allo stesso tempo.

## 5e.4 - Il farmacista ospedaliero e gli ATMP (Advanced Therapy of Medicinal Product)

Quando si parla di farmaci orfani non si può non fare riferimento agli ATMP (Advanced Therapy of Medicinal Product), che stanno avendo ed avranno un impatto economico importante sul SSN. Gli ATMP sono medicinali biologici il cui materiale di partenza per la produzione è in genere di origine umana (cellule di donatori sani o dagli stessi pazienti). Molte di queste terapie vengono utilizzate per curare determinate malattie rare, rivoluzionando la medicina ed il concetto di farmaco come lo abbiamo sempre conosciuto. Si tratta di terapie *one-shot* che potrebbero nel tempo offrire dei vantaggi in termini economici e di qualità di vita del paziente [7].

Gli ATMP vengono classificati in quattro gruppi principali:

- Medicinali di terapia genica
- Medicinali di terapia cellulare somatica
- Medicinali di ingegneria tissutale
- Medicinali per terapie avanzate combinate

Di seguito vengono elencate le normative di riferimento che regolano gli ATMP:

- Regolamento CE 1394/2007
- Direttiva 2009/120/CE
- Direttiva 2001/20/CE
- EU Reg.1394/2007: Farmacovigilanza
- GLP, GMP, GCP [8]

Data la complessità farmaceutica e gestionale degli ATMP, vengono sempre forniti e somministrati in ambito ospedaliero, dove vi sono competenze ed infrastrutture specialistiche adibite. Con l'avvento degli ATMP il ruolo del farmacista ospedaliero si è evoluto ulteriormente, trovandosi a gestire dei medicinali conservati a temperature minori di 150°C, il cui trasporto viene effettuato in azoto liquido [9].

A livello nazionale Italiano, con poche eccezioni in centri specialistici, siamo lontani dalla realtà anglosassone in cui il farmacista è responsabile della sicurezza ed efficacia del farmaco, monitorando il paziente dopo l'infusione e gestendo le tossicità farmacologiche.

Le farmacie ospedaliere devono fornire un'adeguata assistenza clinica farmaceutica prima del ricovero, durante l'episodio di cura e dopo il ricovero, per tutti i pazienti che ricevono gli ATMP.

Nel caso specifico di Tisagenlecleucel ad esempio, la farmacia ospedaliera provvede all'allestimento della chemioterapia linfodepletiva.

Numerose sono le criticità che si riscontrano nella gestione di queste terapie innovative. Il coinvolgimento del farmacista ospedaliero avviene nella gestione del rischio in fase di somministrazione (velocità di infusione, necessità di eventuali dispositivi per terapie geniche), approvvigionamento di farmaci per il trattamento della tossicità immediata o ritardata, o nella garanzia della sicurezza dell'operatore che allestisce e somministra il farmaco. Il farmacista ha inoltre il compito di verificare l'eleggibilità del paziente al trattamento, essendo responsabile della gestione del rischio finanziario derivante dagli sprechi di farmaco. Il farmaco deve essere somministrabile al momento della preparazione, per evitare aggravati economici sul SSN.

Gli studi clinici sugli ATMP sono condotti in strutture ospedaliere e vengono gestiti adeguatamente dal farmacista ospedaliero dedicato alle sperimentazioni cliniche. In questo modo si sviluppa l'*expertise* necessaria per la gestione di queste particolari terapie, poiché le conoscenze acquisite in ambito di sperimentazione vengono trasferite alla pratica clinica di routine [7].

I servizi farmaceutici sono fondamentali per ottenere una gestione ottimale degli ATMP e pertanto è necessaria una stretta collaborazione multidisciplinare a più livelli: farmacista-clinico ma anche ospedale-territorio. La gestione di queste terapie innovative avviene in collaborazione con il territorio che acquista il farmaco in maniera centralizzata, mentre il centro Hub, ovvero il centro prescrittore, è il riferimento per l'expertise clinica e di gestione del farmaco (logistica, stockaggio, preparazione e somministrazione del farmaco). Questa gestione multidisciplinare offre notevoli vantaggi in termini di *safety*, efficacia terapeutica e di sostenibilità economica.

## 5e.5 - Preparazioni galeniche e Farmaci Orfani

Un altro importante ambito in cui il farmacista è coinvolto in prima persona è quello della galenica sterile e non sterile. Non è raro che, per motivi economici, l'azienda produttrice decida di cessare la commercializzazione di un farmaco, oppure che una formulazione farmaceutica non sia adatta per la somministrazione in una determinata situazione clinica (es. dosaggio troppo basso o somministrazione per PEG, Gastrostomia Endoscopica Percutanea). In alcune situazioni il preparato galenico può rivelarsi l'unica possibilità di accesso alla terapia per il malato raro. La definizione di farmaco orfano si estende quindi a medicinali, utilizzati per curare patologie rare, che non vengono più prodotti o le cui formulazioni specifiche non sono più disponibili. In queste occasioni il farmacista mette a disposizione per il paziente dei preparati galenici, che si suddividono in preparati magistrali (in base alla prescrizione medica) ed officinali (in base alle indicazioni della Farmacopea).

Nell'ambito della galenica non sterile i preparati che vengono richiesti più di frequente sono antiaritmici o antiipertensivi in capsule o sospensione, colliri di ciclosporina e tacrolimus, levotiroxina, l-citrullina, acido chenodesossicolico, riboflavina sospensione orale, idebenone capsule o ubidecarenone capsule. I dosaggi di tali preparazioni sono personalizzati, costituendo un ulteriore vantaggio in termini di *compliance* del paziente [10].

Le preparazioni galeniche non seguono l'iter delle specialità medicinali immesse in commercio, la cui efficacia e sicurezza sono garantite da studi randomizzati. Per un appropriato allestimento del preparato galenico il farmacista si riferisce, oltre che alle Norme di Buona Preparazione, anche alle *Good Manufacturing Practices* (GMP), soprattutto per i preparati "ad alto rischio" [11].

Qualora vi sia necessità viene effettuato l'allestimento anche di preparazioni galeniche sterili. In ambito pediatrico, ad esempio, è fondamentale la nutrizione parenterale totale per pazienti con malattie metaboliche, che necessitano dell'allestimento di sacche per nutrizione personalizzate.

Infine la galenica sterile applicata ai farmaci orfani è un valido strumento di razionalizzazione delle spese, poiché tramite preparazioni estemporanee, allestite sulla base di studi di stabilità, il farmacista è in grado di centralizzare le terapie e quindi determinare un risparmio farmaceutico.

## Referenze

1. [https://www.koncept.it/wp-content/uploads/2020/06/Instant-Book-Malattie\\_rare\\_e\\_farmacisti\\_del\\_SSN\\_maggio-2020.pdf](https://www.koncept.it/wp-content/uploads/2020/06/Instant-Book-Malattie_rare_e_farmacisti_del_SSN_maggio-2020.pdf)
2. <http://www.osservatoriofarmaciorfani.it>
3. Amber Lanae Martirosov, Improving transitions of care for critically ill adult patients on pulmonary arterial hypertension medications, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 77, Issue 12, 15 June 2020, Pages 958–965)
4. <https://www.salute.gov.it/portale/sicurezzaCure/dettaglioContenutiSicurezzaCure.jsp?lingua=italiano&id=5151&area=qualita&menu=sicurezzaterapie>
5. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2839\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2839_allegato.pdf)
6. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani>
7. <https://www.theattcnetwork.co.uk/wp-content/uploads/2021/06/Role-of-Pharmacy-for-delivery-of-ATMPs-in-NHS-Scotland.pdf>
8. <https://www.aifa.gov.it/terapie-avanzate>
9. <https://pharmaceutical-journal.com/article/opinion/working-as-a-pharmacist-on-the-groundbreaking-new-car-t-therapy>
10. <https://www.pharmastar.it/news/altre-news/sifo-58-laboratori-galenici-per-farmaci-su-misura-per-le-malattie-rare-10475>
11. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0741-y>

## CAPITOLO 6A LA RICERCA

# La ricerca clinica generata dai farmaci orfani in attesa di approvazione nel 2021

D'Alfonso G.<sup>33</sup>

### 6a.1 - Premessa

Osservatorio Trial, associazione non profit dedicata alla valorizzazione della ricerca clinica italiana, ha svolto un'analisi sulla ricerca clinica generata dalle molecole che sono oggetto di questo rapporto sui farmaci orfani partendo innanzitutto dai dati del rapporto AIFA "Orizzonte Farmaci", alla sua terza edizione nel 2021. Da questa base di informazioni è stato poi approfondito l'intero scenario della ricerca clinica globale e analizzata la specifica situazione italiana nel contesto generale.

Gli studi clinici analizzati sono quelli riferiti ai principi attivi dei farmaci orfani in attesa di autorizzazione e che sono al momento in corso di svolgimento, attivi e accessibili ai pazienti.

Le sperimentazioni cliniche prese in considerazione nell'analisi, risultano "aperte all'arruolamento" o "in attesa di apertura" o "in arruolamento su invito" ai primi giorni di novembre 2021. I dati sono stati estratti dal nostro sito [www.sperimentazioncliniche.it](http://www.sperimentazioncliniche.it) e dalla banca dati [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

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

---

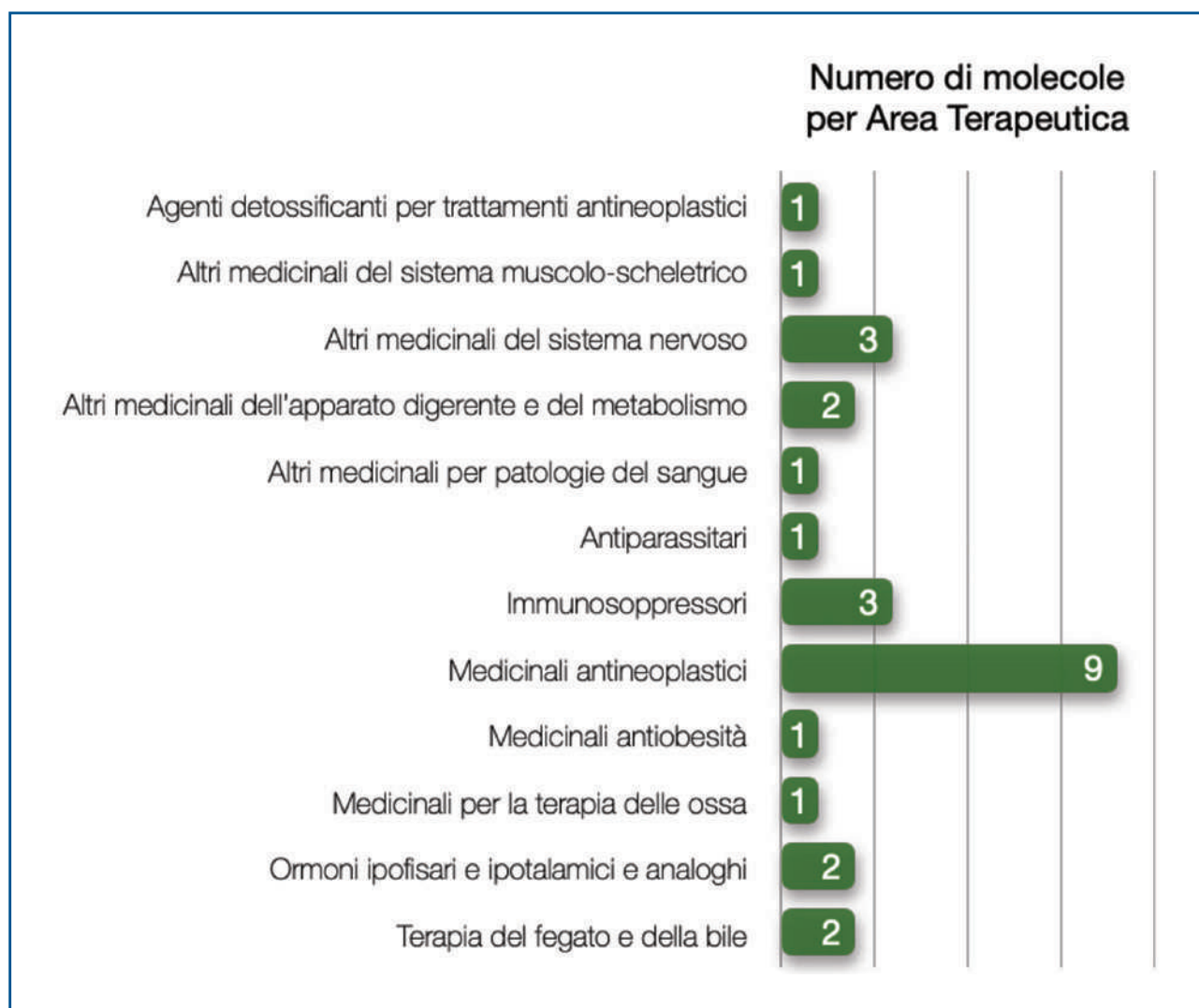
<sup>33</sup> Osservatorio Trial

## 6a.2 - La ricerca clinica dei farmaci orfani

Uno sguardo al passato mostra che nel rapporto dello scorso anno (Orizzonte Farmaci 2020), AIFA prevedeva l'approvazione di 22 farmaci orfani. A questi andavano aggiunti i farmaci non ancora approvati dall'anno precedente (2019), seppur inizialmente previsti. Nel complesso i farmaci in attesa di approvazione nel 2020 erano quindi 28. Di questi, 15 hanno ricevuto l'approvazione di EMA nei tempi previsti, 7 risultano approvati nell'anno successivo alla previsione iniziale e 1 è tuttora in corso di valutazione. Non hanno invece ricevuto l'approvazione 5 farmaci.

Nel rapporto 2021, AIFA prevede l'approvazione di 24 farmaci nel corso di questo anno. Come già visto negli scorsi anni, la maggior parte delle nuove molecole sono medicinali antineoplastici (8 molecole). (Tab 6a.1)

**Tabella 6a.1**  
**Numero molecole in attesa di approvazione per Area Terapeutica**



Le aree terapeutiche interessate confermano una interessante, e auspicata, tendenza di crescita rispetto agli anni precedenti, passando dalle 8 del 2019 alle attuali 12. Anche dal punto di vista delle malattie rappresentate si ha un deciso incremento rispetto agli anni passati, arrivando oggi a rappresentare 25 patologie differenti. (Tab 6a.2)

Questa crescita si riflette anche nei numeri che rappresentano gli studi clinici: 209 in questo momento attivi a livello globale. Il 69% di questi studi sono concentrati su medicinali antineoplastici e questa preponderanza si riflette anche sul numero di pazienti che parteciperanno agli studi (55% degli oltre 38.000 totali).



**Tabella 6a.2**
**Studi clinici mondiali. Numero di studi per area terapeutica, molecola, patologia e numero di pazienti previsti**

Area terapeutica	Principio Attivo	Patologia di riferimento	Studi in corso	Pazienti coinvolti
Agenti detossificanti per trattamenti antineoplastici	Glucarpidase	Tossicità da metotrexato a dosi alte	7	1172
Altri medicinali del sistema muscolo-scheletrico	Risdiplam	Atrofia muscolare spinale (SMA)	3	428
Altri medicinali del sistema nervoso	Arimoclomol	Malattia di Niemann-Pick di tipo C (NPC)	1	150
	Eladocagene exuparvovec	Deficit di decarbossilasi degli L aminoacidi aromatici	1	3
Altri medicinali dell'apparato digerente e del metabolismo	Avalglucosidase alfa	Malattia di Pompe - deficit dell'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida	1	16
	Lonafarnib	Laminopatie e progeria	2	480
Altri medicinali per patologie del sangue	Bertralstat	Angioedema ereditario	1	110
Antiparassitari	Artenusato	Malaria	20	10406
Immunosoppressori	Pegcetacoplan	Emoglobinuria notturna parossistica	7	1639
	Satralizumab	Disturbo dello spettro della neuromielite optica (NMOSD)	1	240
Medicinali antineoplastici	Duvelisib	Leucemia linfocitica cronica e linfoma	19	1171
	Idecabtagene vicleucel	Mieloma multiplo	12	1236
	Lisocabtagene maraleucel	Linfoma a cellule B	7	1096
	Pemigatinib	Colangiocarcinoma	13	2393
	Ripretinib	Tumore stromale gastrointestinale (GIST)	3	221
	Selinexor	Mieloma multiplo	49	7839
	Tafasitamab	Linfoma a cellule B	7	1802
	Zanubrutinib	Macroglobulinemia di Waldenström	34	5809
Medicinali antiobesità	Setmelanotide	Obesità	6	1307
Medicinali per la terapia delle ossa	Vosoritide	Acondroplasia	3	125
Ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi	Lonapegsomatropin	Deficit dell'ormone della crescita	1	240
	Somapacitan	Deficit dell'ormone della crescita	2	182
Terapia del fegato e della bile	Maralixibat	Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 2	1	30
		Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 3	1	124
		Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 4	1	12
		Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 5	1	72
		Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 6	1	30
	Odevixibat	Colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC)	4	446

Rispetto allo scenario globale l'Italia è direttamente coinvolta in una frazione più limitata di questi studi. Come si vede dalla seguente tabella gli studi clinici che coinvolgono il nostro paese sono 30, distribuiti su tre aree terapeutiche interessano 14 malattie e coinvolgono nel complesso oltre 8000 pazienti (globali). (Tab 6a.3).

**Tabella 6a.3**

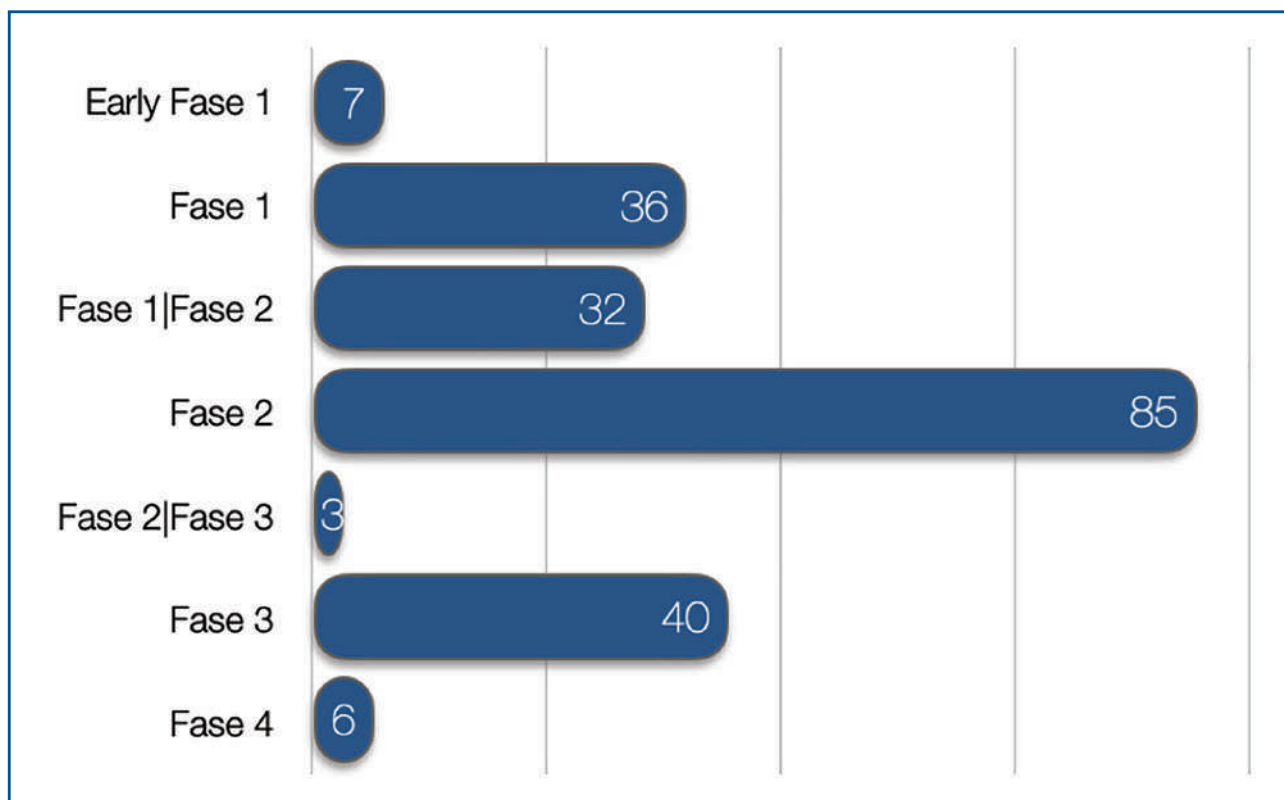
**Studi clinici Italia. Numero di studi per area terapeutica, molecola, patologia e numero di pazienti previsti**

Area terapeutica	Principio Attivo	Patologia di riferimento	Studi in corso	Pazienti coinvolti
Altri medicinali dell'apparato digerente e del metabolismo	Avalglucosidase alfa	Malattia di Pompe - deficit dell'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida	1	16
	Lonafarnib	Laminopatie e progeria	1	400
Immunosoppressori	Pegcetacoplan	Emoglobinuria notturna parossistica	1	228
	Satralizumab	Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)	1	240
Medicinali antineoplastici	Duvelisib	Leucemia linfocitica cronica e linfoma	1	120
	Idecabtagene vicleucel	Mieloma multiplo	2	562
	Lisocabtagene maraleucel	Linfoma a cellule B	3	425
	Pemigatinib	Colangiocarcinoma	5	1708
	Selinexor	Mieloma multiplo	3	1029
	Tafasitamab	Linfoma a cellule B	2	124
	Zanubrutinib	Macroglobulinemia di Waldenström	5	2820
Terapia del fegato e della bile	Maralixibat	Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 2	1	30
		Colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 6	1	30
	Odevixibat	Colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC)	3	383

## Fasi di studio e finanziamenti

Analizzando la tipologia degli studi si conferma, come già visto lo scorso anno, un'ampia distribuzione tra le fasi, con una maggiore concentrazione nelle fasi I e II e un numero comunque importante di studi (40) nella fase III, che interessano 18 patologie, oltre il 70% delle totali qui considerate. (Tab 6a.4)

**Tabella 6a.4**  
Studi clinici globali: numero di studi attivi per fase di studio



Andando poi ad osservare le fonti di finanziamento delle sperimentazioni si conferma lo scenario già evidenziato lo scorso anno. Nell'ambito degli studi clinici mondiali la maggior parte della ricerca è sostenuta da enti differenti dall'industria farmaceutica, in modo indipendente o in collaborazione con questa. Infatti, nelle fasi 1 e 2 (compresa la Fase 1 precoce e la fase 1-2) a fronte dei 60 studi finanziati dall'industria ne troviamo 43 finanziati in modo esclusivo da altre realtà, numero che però arriva a 96 studi se si considerano anche le collaborazioni. (Tab 6a.5)

**Tabella 6a.5**  
Globale - Finanziatori degli studi clinici per fase di studio

	Early Fase 1	Fase 1	Fase 1   Fase 2	Fase 2	Fase 2   Fase 3	Fase 3	Fase 4	Totale
Industria		12	16	32	3	30	1	94
NIH		3	1					4
Altro	3	6	7	30		4	5	55
Altro   Industria	3	8	4	16		4		35
Altro   NIH		7	3	6		1		17
Altro   Industria   NIH	1		1	1				3
Altro   U.S. Fed						1		1

L'esame del contesto italiano però non conferma lo stesso andamento, poiché la ricerca clinica risulta quasi totalmente a carico dell'industria farmaceutica, come si evince dalla **tabella 6a.6**.

**Tabella 6a.6**  
**Italia - Finanziatori degli studi clinici per fase di studio**

	Fase 1   Fase 2	Fase 2	Fase 2   Fase 3	Fase 3	Totale
Industria	3	6	1	14	24
Altro	0	2		0	2
Altro   Industria	0	2		2	4

Questa univocità delle fonti di finanziamento sembrerebbe la caratteristica principale che fa apparire l'Italia marginalmente utilizzata nelle prime fasi di studio, con un coinvolgimento pari all'8% degli studi globali.

Al contrario, quando si guarda alla Fase III dove, anche globalmente, la gestione della ricerca è prettamente a carico dell'industria, l'Italia mostra un dato incoraggiante, essendo coinvolta in circa il 40% delle sperimentazioni.

### *I pazienti*

La ricerca clinica, soprattutto in contesti di malattia come quelli qui trattati, rappresenta anche una grande opportunità per i pazienti ed è per quello che, dallo scorso anno, analizziamo anche questi numeri. Complessivamente gli studi qui riportati coinvolgeranno oltre 38.000 pazienti a livello globale. Selezionando gli studi in cui è coinvolta anche l'Italia vediamo che la potenzialità di accesso è pari al 21% di questo totale. (**Tab 6a.7**)

**Tabella 6a.7**  
**Pazienti per fase di studio**

	Early Fase 1	Fase 1	Fase 1   Fase 2	Fase 2	Fase 2   Fase 3	Fase 3	Fase 4	TOTALE
Pazienti (globale)	124	2859	4797	7636	1053	19606	2704	38779
Pazienti (Italia)			1081	2133	501	4400		8115
Potenziale % Italia rispetto al globale			23%	28%	48%	22%		21%

### 6a.3 - Conclusioni

L'analisi qui condotta evidenzia come la ricerca clinica generata dalle molecole qui prese in esame sia ampia e diffusa. Rispetto agli scorsi anni osserviamo un incremento delle aree terapeutiche coinvolte e delle patologie trattate, con un aumento importante degli studi clinici, distribuito in tutte le fasi di ricerca.

L'analisi delle fonti di finanziamento evidenzia come sia rilevante il contributo di realtà diverse dall'industria nelle fasi I e II e come nelle Fasi III e IV l'industria torni ad essere assoluta protagonista, come peraltro lecito attendersi. In questo contesto l'Italia si posiziona in modo variabile. Da una parte con un buon coinvolgimento nell'ambito degli studi di fase III, dall'altra con una sostanziale assenza nelle fasi più precoci. Quello che qui sembra mancare veramente è il contributo da parte delle altre realtà, sia in forma indipendente che in collaborazione con l'industria. In questo senso noi "paghiamo" la peculiarità della distinzione normativa tra profit e non profit e dei vincoli da essa posti. Su questo punto però tutto sarà rimesso in discussione nei prossimi mesi. Dal gennaio 2022 sarà infatti applicabile il nuovo regolamento europeo (536/2014) ed è previsto il conseguente aggiornamento del DM 17/12/2004, con l'introduzione di modelli collaborativi per partenariati pubblico-privato e la rimozione degli attuali ostacoli che ne impediscono l'adozione.

Non ci si aspetta comunque che la tendenza si modificherà in modo repentino perché da una parte le realtà non industriali dovranno riorganizzarsi, dall'altra per il primo anno coesisteranno sia il vecchio che nuovo sistema di gestione della ricerca clinica.

Nonostante ciò, sarà interessante seguire questo adattamento nel tempo per vedere se anche in Italia riusciremo, e in quanto tempo, ad attivare questi modelli di sviluppo collaborativi nel primario interesse della ricerca e di tutti i pazienti.

## CAPITOLO 6B LA RICERCA

# Modelli di de-risking della ricerca traslazionale nelle malattie rare: dalla ricerca pre-clinica ai tavoli di lavoro indipendenti

Annamaria De Luca<sup>34</sup>

### 6b.1 - Le malattie rare e i farmaci orfani

Le malattie rare sono patologie a bassa incidenza sulla popolazione totale (5 casi su 10.000 persone nella classificazione di EU), per la maggior parte di origine genetica e che riguardano in più del 50% dei casi la popolazione pediatrica. Nella loro complessità e varietà, molte malattie rare sono croniche, disabilitanti e ad alto rischio di mortalità. Nonostante la bassa incidenza, le malattie rare sono migliaia. Molte di esse non vengono diagnosticate, e colpiscono nel complesso centinaia di milioni di pazienti nel mondo. Solo il 5% di esse ha una terapia. In questo ambito, gli sforzi nel disegno e sviluppo di cosiddetti “farmaci orfani” e di terapie avanzate (*Advanced Therapy Medicinal Products*; ATMP), sono fondamentali sia per l'elevato bisogno clinico, sia per la necessità di gestire pazienti complessi, con i conseguenti risvolti clinici, umani, etici, socio-sanitari e socio-economici. L'innovazione terapeutica nelle patologie rare, deve fare i conti con l'incertezza che caratterizza le diverse fasi di ricerca e sviluppo (R&D) e con il rischio di mancato ritorno di investimento, entrambi legati alla natura stessa della malattia rara. Tuttavia, gli incentivi messi in atto dalle principali agenzie regolatorie a favore delle aziende che sviluppano farmaci orfani, rappresentano un'importante spinta verso la ricerca da parte di biotech e big pharma in questo settore, e rafforzano il trasferimento tecnologico dell'innovazione dalla ricerca di base ed applicata dei laboratori accademici verso le aziende e viceversa, nell'ambito di virtuose collaborazioni tra pubblico e privato. Il coinvolgimento dei vari *stakeholders* (pazienti, aziende, ricercatori, decisori) nell'intero processo è vitale; consorzi e *network* internazionali quali l'*International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)*, rappresentano un percorso condiviso di sforzi centrato sul paziente e i suoi bisogni [1-3].

Grazie agli incentivi messi in atto dalle agenzie regolatorie, a seguito delle normative istituite dal U.S. Congress (1983) e dal Parlamento Europeo (1999), le aziende che sviluppano farmaci orfani possono beneficiare di vantaggi sull'esclusività di mercato, riduzione del carico fiscale, accesso a fondi dedicati, procedure di autorizzazione centralizzata, nonché della possibilità di condurre studi flessibili, di ottenere assistenza durante le procedure di approvazione e di usufruire di metodi di revisione ed approvazione accelerata. Ciò con l'obiettivo di poter garantire l'accesso a possibili cure da parte di pazienti senza alternative terapeutiche.

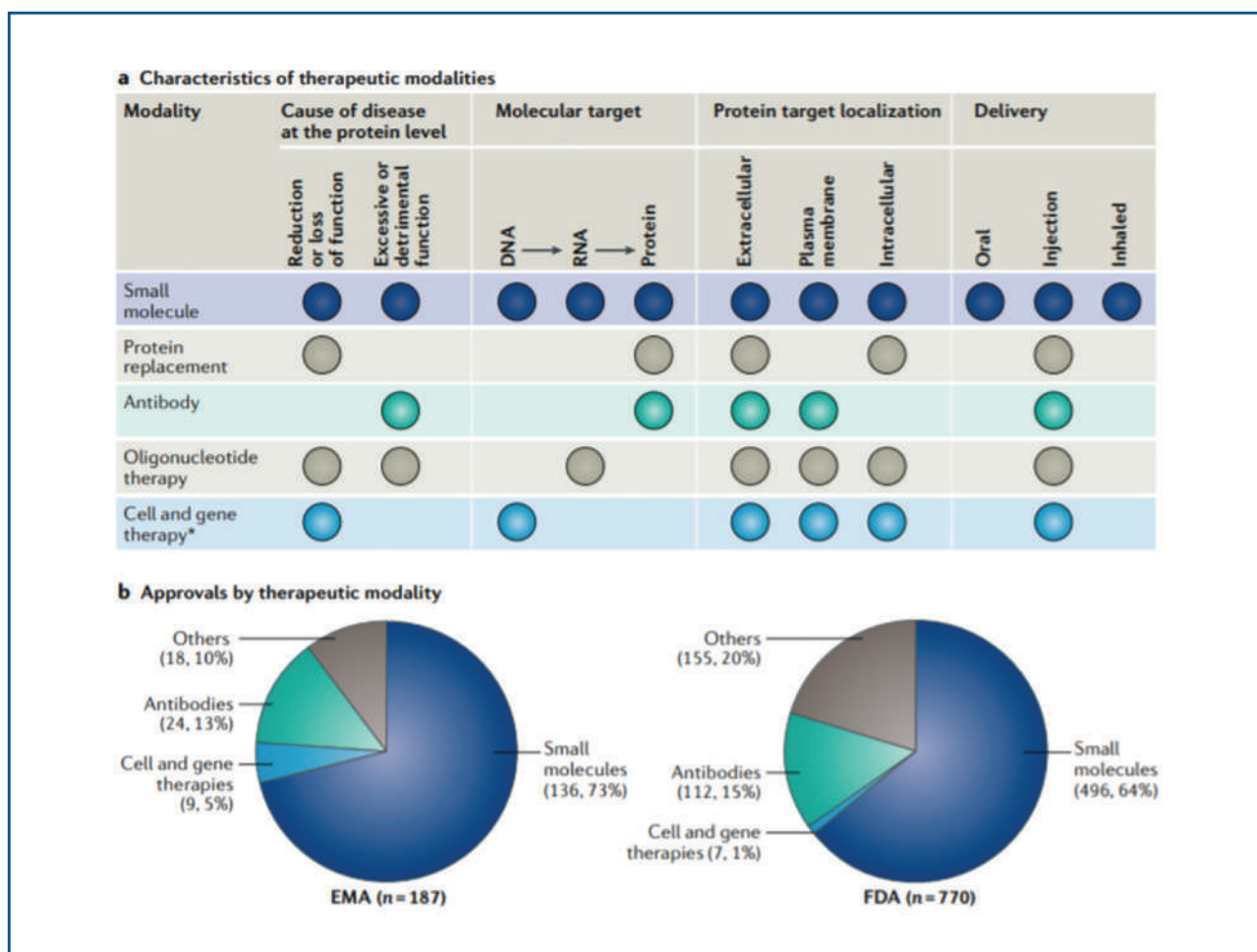
Perseguendo percorsi canonici, lo sviluppo di farmaci orfani parte dalla comprensione dei meccanismi molecolari alla base della patologia, al fine di identificare bersagli farmacologici o approcci innovativi con l'obiettivo ambizioso di modificare il decorso clinico agendo sulle cause primarie della patologia [1,2].

---

<sup>34</sup> Dipartimento di Farmacia- scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Il percorso di *drug discovery* nelle malattie rare segue quindi percorsi ampi, come ben descritto in una recente monografia di Tambuyzer et al. [1]. Si parte dallo sviluppo di *small molecules* in grado di agire su manifestazioni cliniche della patologia e quindi di controllare la sintomatologia, determinando un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, obiettivo già di per sé non trascurabile per molte patologie rare, e talvolta un rallentamento della progressione di malattia. In tale contesto, il riposizionamento di farmaci può rappresentare un'importante strategia grazie al profilo farmacodinamico e tossicologico già noto che offre l'opportunità di un rapido trasferimento "bench-to-bedside" e di un tempestivo allargamento delle strategie di trattamento per pazienti altrimenti incurabili. Notevole è anche lo sforzo per identificare *small molecules* e/o farmaci biotecnologici (anticorpi monoclonali, proteine, oligonucleotidi antisense etc.) in grado di agire con meccanismo "a bersaglio", ossia modulando eventi molecolari, come l'espressione genica, direttamente correlati al difetto primario. Tali approcci sono quindi mirati a trasformare il decorso della patologia, e diventano sempre più ambiziosi e sofisticati, grazie alle ATMP, basate sull'impiego di terapie geniche e/o cellulari e di meccanismi di editing genomico per sostituire o correggere il gene difettoso. Negli ultimi anni abbiamo quindi assistito a importanti progressi; ad esempio, i traguardi raggiunti nell'atrofia muscolare spinale sono entusiasmanti evidenze della possibilità di ottenere approcci innovativi in grado di modificare efficacemente il decorso della patologia.

**Fig. 6b.1**  
**Approcci terapeutici perseguiti e distribuzione delle approvazioni nelle malattie rare [1]**



Si è così osservato un progressivo aumento del numero di farmaci orfani presenti sul mercato, con il raggiungimento di obiettivi di cura non immaginabili fino a pochi anni fa. Nel contempo, la complessità delle patologie rare e l'accelerazione dei processi, hanno portato, a loro volta, ad un aumento del livello d'incertezza sul rapporto rischio-beneficio di prodotti approvati con un basso numero di evidenze a supporto, ponendo importanti interrogativi su opportunità di accesso e sostenibilità.

## 6b.2 - I rischi della ricerca traslazionale nelle malattie rare

Nonostante gli sforzi della ricerca pubblica e privata, in parallelo agli incentivi messi in atto dalle agenzie regolatorie e alle attività di sensibilizzazione e di supporto da parte delle associazioni di pazienti, la ricerca traslazionale delle malattie rare rimane a tutt'oggi rischiosa e costellata di molti insuccessi o di approvazioni raggiunte con importanti incertezze. Questo si ripercuote sulle attività delle agenzie regolatorie. Infatti, se da un lato è relativamente facile il conferimento di innovatività ad un farmaco orfano per patologie che non hanno alternative terapeutiche, dall'altro resta estremamente complessa la valutazione del rapporto rischio-beneficio. Infatti, spesso questi prodotti vengono approvati con un basso livello di evidenze; in più, le attività di farmacovigilanza e i dati di *real-world* devono superare numerosi ostacoli, sia per i bassi numeri, sia per la difficoltà di accesso a dati di qualità. Diventa quindi complesso determinare costi, rimborsabilità ed accesso, con importanti differenze tra i diversi Paesi in relazione all'organizzazione dei sistemi sanitari [4].

Nello specifico, il basso livello di evidenze con cui i farmaci orfani arrivano all'approvazione è legato alla complessità delle patologie e al ridotto numero di pazienti per ciascuna patologia, sia in fase di studio clinico che nella successiva fase di HTA. Tra i diversi motivi rientrano la difficoltà di diagnosi certa e precoce, le scarse informazioni sulla storia naturale della patologia, la difficoltà nell'identificazione dei pazienti eleggibili per gli studi clinici e degli *outcome* clinici su cui valutare l'efficacia del trattamento, nonché il ridotto numero di pazienti (a volte poche decine per le patologie ultra-rare) che impedisce la conduzione di studi clinici "robusti" secondo i protocolli canonici. Ciò è ancora più complicato per le ATMP, poiché questi prodotti deviano dalle classiche regole di farmacodinamica e farmacocinetica e richiedono nuovi paradigmi per valutarne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine, nonché il valore, come recentemente evidenziato dalla *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* [4,5].

È quindi fondamentale ottimizzare le risorse e gli sforzi, al fine di ridurre il livello di incertezza della ricerca traslazionale in questo settore specifico ed arrivare al paziente con un maggior grado di consapevolezza sulla "*clinical promise*" delle nuove terapie. Questo documento prende in esame due strategie su cui può essere utile trovare un consenso allargato per mettere in atto modelli innovativi di *de-risking* della ricerca traslazionale, prendendo spunto da attività di *networking* nell'ambito della comunità scientifica delle malattie rare neuromuscolari, che di fatto rappresentano tra il 50 ed il 70% delle malattie rare di origine genetica [6]. Le due strategie prese in esame si soffermano su nuovi modelli per:

1. migliorare la predittività dei dati pre-clinici ottenuti con i modelli animali;
2. valutare precocemente la qualità di programmi di ricerca e sviluppo con tavoli tecnici multidisciplinari ed indipendenti.

## 6b.3 - Ricerca pre-clinica e modelli animali: il valore di dati robusti di "clinical promise" per le malattie rare ed i farmaci orfani

Gli studi pre-clinici offrono importanti opportunità per la ricerca di base, in quanto consentono di comprendere i meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie nonché identificare e validare potenziali bersagli farmacologici, rappresentando quindi un momento cruciale nel complesso e lungo processo di *drug discovery*. Sebbene questi siano ambiti generali di interesse nella ricerca farmaceutica, il ruolo degli studi pre-clinici diventa cruciale per le malattie rare ed ultra-rare perché forniscono informazioni difficili da ottenere dai pochi pazienti e dal complesso percorso diagnostico.

I modelli di patologia prevedono oggi un importante contributo di cellule staminali pluripotenti ottenute da pazienti, nonché il relativo sviluppo di organoidi e di modelli *in silico* che permettono un efficace ed etico processo di *disease modeling*, *drug discovery* e di medicina di precisione, come dimostrato per la fibrosi cistica con i correttori di CFTR, oltre che per applicazioni di medicina rigenerativa [2,7].

Questi nuovi modelli d'indagine rappresentano importanti complementi alla ricerca pre-clinica condotta sui modelli animali, anche al fine di implementare le norme di contenimento dell'uso di animali da esperimento secondo la



politica delle 3R: *Reduction, Refinement and Replacement*. Tuttavia, è innegabile che il progressivo e crescente uso dei modelli animali nel XX secolo abbia permesso l'avanzamento delle conoscenze delle patologie genetiche, contribuendo largamente all'identificazione di nuovi farmaci e terapie per le malattie rare.

Infatti i modelli animali, soprattutto quelli murini (che rappresentano oltre il 60% dei modelli animali utilizzati nelle *life sciences*), possono sviluppare spontaneamente difetti genetici simili a quelli osservati nelle patologie umane rare o possono essere “facilmente” manipolati in laboratorio per indurre la patologia stessa. I modelli animali, a diverso grado di complessità, permettono di identificare biomarcatori e modificatori di patologia, di monitorare la progressione delle patologie croniche e multi-organo, valutare gli effetti di trattamenti su indici tipici della patologia e sulla vita media, nonché l'efficacia molecolare di strategie terapeutiche geniche e cellulari. Riproducono, quindi, molti aspetti della biologia e dei processi patologici umani e forniscono informazioni chiave sui complessi meccanismi patogenetici, che non possono essere soddisfatti dai metodi alternativi, restando quindi uno strumento fondamentale ed il modello migliore - sebbene imperfetto - per la ricerca traslazionale [8,9].

Le imperfezioni dei modelli animali sono legate fondamentalmente a:

1. differenze di specie che possono essere alla base di un diverso fenotipo “clinico” a fronte dello stesso difetto primario;
2. gli approcci sperimentali utilizzati e gli obiettivi perseguiti che a volte minano la trasparenza e robustezza degli studi pre-clinici, diventando fonte di “irriproducibilità”.

Questi due aspetti sono cruciali, perché mettono in discussione l'affidabilità dei dati pre-clinici di efficacia, contribuiscono ai fallimenti nel processo di *R&D*, ed alimentano la visione politica di scarsa rilevanza del modello animale nella ricerca traslazionale. A sostegno di ciò ed al contrario degli studi tossicologici, gli studi di efficacia pre-clinica o “*clinical promise*” prima degli studi sull'uomo, non sono considerati indispensabili per il processo di approvazione da parte delle agenzie regolatorie, rafforzando il dubbio sulla necessità di tali studi negli animali [10]. In alcuni ambiti, quali quello delle malattie rare neuromuscolari, queste problematiche sono state oggetto di profonda riflessione da parte della comunità scientifica sulla base di dati oggettivi e ciò ha portato ad identificare strumenti di correzione, descritti nei paragrafi a seguire, al fine di migliorare e velocizzare la ricerca traslazionale.

### *Procedure Operative Standard e linee guida per aumentare robustezza e trasparenza dei dati pre-clinici: l'esperienza della Distrofia Muscolare di Duchenne*

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una tra le più frequenti malattie rare neuromuscolari ad insorgenza pediatrica, che colpisce circa 1/2500 – 5000 bambini maschi nati vivi. La patologia, complessa, progressiva ed altamente invalidante, è dovuta a mutazioni del gene localizzato sul cromosoma X che codifica per la distrofina, una grande proteina subsarcolemmale coinvolta nella stabilità del sarcolemma e nel processo di mecano-trasduzione. Nella DMD, queste mutazioni determinano instabilità o totale assenza della distrofina nei muscoli scheletrici [11]. La severità della patologia giustifica l'intensa ricerca di base e traslazionale che ha visto un progressivo aumento del numero di pubblicazioni sulla DMD a partire dalla metà degli anni '80, da quando cioè sono stati identificati sia il difetto genetico che la presenza di simili mutazioni spontanee in un modello murino: il topo distrofico *mdx*. Il topo *mdx*, infatti, manifesta una mutazione con codone di stop prematuro sull'esone 23 del gene della distrofina che determina assenza della proteina. L'uso del modello ha permesso quindi di comprendere il ruolo della proteina, la complessità degli eventi patogenetici scatenati dalla sua assenza ed ha inoltre aperto la strada verso l'identificazione di altri modelli di DMD [12]. La chiarezza del difetto biochimico nel topo *mdx* ha permesso di avere biomarcatori surrogati per terapie molecolari, alcune delle quali, come gli oligonucleotidi antisense per il salto di esoni o le *small molecules* in grado di forzare la lettura dei codoni di stop prematuro, hanno visto l'approvazione da parte di FDA ed EMA, rispettivamente.

Il topo *mdx* è stato anche largamente utilizzato per valutare l'efficacia di farmaci nuovi o riposizionati sulla base delle conoscenze progressivamente acquisite sulla cascata patogenetica. Tuttavia, l'utilità del topo *mdx* per studi di *clinical promise* è stata, ed è, molto dibattuta, soprattutto a causa delle importanti differenze nel fenotipo clinico. Infatti, il topo *mdx* sviluppa un fenotipo lieve della patologia, rendendo complessa la valutazione di efficacia di alcuni approcci farmacologici, inclusi quelli mirati a ripristinare, del tutto o in parte, la distrofina. Ciò è stato considerato

come il principale motivo alla base del fallimento di molti studi clinici nella DMD con farmaci promettenti, così come accaduto anche per altre patologie come la sclerosi laterale amiotrofica.

### *Il consenso sulle Standard Operating Procedures*

All'inizio degli anni 2000, è iniziata una riflessione approfondita da parte della comunità scientifica, nel tentativo di comprendere i limiti del modello animale o gli errori del suo utilizzo per gli studi pre-clinici traslazionali e nello stesso tempo definire gli *endpoint* funzionali, biochimici e morfologici di maggiore rilevanza per la clinica e con maggiore similitudine con il paziente DMD. Da un primo confronto, è emersa la necessità di trovare un consenso allargato finalizzato alla standardizzazione degli approcci sperimentali, al fine di meglio comprendere e gestire le cause per l'elevata variabilità inter-animale e la scarsa riproducibilità dei dati tra i diversi laboratori [13]. Questo ha portato, nell'ambito del network Europeo *Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of NeuroMuscular Diseases* (TREAT-NMD) in concerto con il *Wellstone Muscular Dystrophy Research Network* in U.S., ad istituire nel 2007 una *task force* internazionale di esperti con l'obiettivo di identificare gli endpoint primari e secondari e di armonizzare gli approcci sperimentali, in modo da favorire il confronto dei dati ottenuti nei diversi laboratori sui modelli animali e ridurre la frammentazione degli sforzi negli studi traslazionali. Questo ha portato, come risultato di incontri e confronti, ad una serie di *Standard Operating Procedures* (SOP), pubblicate e disponibili gratuitamente per tutta la comunità scientifica sul sito web del TREAT-NMD, ed ha aperto a simili approcci per altri modelli di DMD e per modelli animali di altre patologie neuromuscolari (<https://treat-nmd.org/research-overview/preclinical-research>) [13-17]. Le SOP non devono essere intese come una limitazione alla libertà del ricercatore, ma piuttosto come una guida per mettere in luce i problemi alla base di differenze tra i laboratori, riducendo il perpetuarsi di errori, implementando la qualità e la riproducibilità del dato, pur nella sua naturale variabilità biologica, ed accelerandone quindi la trasferibilità dal laboratorio al paziente. Le SOP sono continuamente aggiornate alla luce delle più recenti scoperte negli ambiti specifici, di nuovi modelli animali e delle nuove metodologie di indagine, sforzo che viene perseguito oggi sempre nell'ambito di TREAT-NMD ma anche con il contributo di associazioni di pazienti [17].

### *Studi “proof-of-concept” o “clinically oriented”?*

Un altro aspetto fondamentale relativo alla qualità del dato pre-clinico consiste nella chiarezza della finalità dello studio pre-clinico stesso che definisce gli ambiti di trasferibilità del dato dall'animale al paziente. Risulta infatti sempre più importante la distinzione tra “studio esplorativo” *proof-of-concept* e “studio confermativo” *clinically-oriented* [15-19]. Gli studi esplorativi, condotti sui modelli animali sono studi flessibili ed innovativi, in quanto finalizzati principalmente all'identificazione di nuove vie di segnale coinvolte nelle patologie e di nuovi potenziali bersagli farmacologici, spesso usando tecniche sofisticate e all'avanguardia, e nonché alla validazione degli stessi usando molecole con attività biologica sul bersaglio di interesse. I risultati di tali studi sono spesso pubblicati su riviste scientifiche ad elevato fattore di impatto per la loro innovatività ed hanno un'importante risonanza, anche mediatica. L'elevato bisogno di salute dei pazienti rari spinge spesso ad utilizzare i risultati di tali studi esplorativi come razionale per giustificare immediati studi clinici. Questa pratica ha in sé un elevato rischio di generare falsi positivi o falsi negativi, con la conseguenza di abbandonare farmaci promettenti, oppure di esporre il paziente a farmaci inutili e a volte dannosi, sottraendoli ad altre opportunità di studio clinico. La spinta verso la clinica di composti che hanno risultati pre-clinici parziali, poco trasparenti o non robusti, rappresenta quindi uno dei motivi principali alla base del fallimento del processo traslazionale ed è quello che è spesso successo nell'ambito della DMD e in diverse altre patologie, rare e non [18]. Appare dunque progressivamente chiaro che lo sforzo traslazionale deve prevedere, insieme alla qualità del dato, anche una fase di ricerca pre-clinica disegnata con l'obiettivo preciso di valutare la “*clinical promise*” del farmaco di interesse [10]. Tale studio diventa quindi *clinically-oriented*, nel senso che è costruito con lo stesso rigore con cui viene disegnato uno studio clinico: definendo i criteri di inclusione, l'età ed il genere degli animali, i *readouts* di interesse terapeutico, la numerosità del campione per un'analisi statistica robusta, le condizioni sperimentali, l'uso del *blind* per ridurre il rischio di *bias* operatore-dipendente, l'inclusione di gruppi controllo (incluso il comparatore), la valutazione degli effetti cronici e dose-dipendenti, possibilmente anche prevedendoci una fase di validazione indipendente [15-16]. Questi studi richiedono quindi protocolli rigorosi,

un elevato numero di animali, possono avere un livello limitato di innovatività e possono anche portare a risultati negativi. Questi ultimi non devono necessariamente esser visti come un fallimento, ma piuttosto come una chiara indicazione a non portare in clinica un prodotto di scarsa efficacia limitando quindi i danni che derivano da un trasferimento troppo rapido ed impreciso dall'animale all'uomo. Estremamente importante è anche la trasparenza dei risultati e quindi la sensibilizzazione alla pubblicazione del dato confermatario (anche se poco innovativo) e del dato negativo che, come già accennato, è estremamente prezioso per evitare dispendio di risorse e inutili moltiplicazioni di sforzi. L'approccio sembra funzionare, in quanto validazioni indipendenti e in cieco dello stesso farmaco usando protocolli rigorosi ed SOP ha portato a risultati altamente sovrapponibili in laboratori diversi e distanti [20]. Inoltre, la ripetizione di test farmacologici utilizzando procedure rigorose e protocolli controllati ha anche permesso di riconciliare la mancata azione terapeutica osservata in trials clinici di farmaci molto promettenti in studi pre-clinici non controllati, come è avvenuto per la Sclerosi Laterale Amiotrofica [21].

È quindi importante continuare ad implementare la cultura del rigore per assicurare dati ripetibili e ad alto grado di predittività. Fortunatamente, si osserva anche un crescente interesse delle agenzie regolatorie verso la valutazione e acquisizione di nuove *guidelines* sulla ricerca pre-clinica [22]

#### **6b.4 - Modelli di tavoli tecnici indipendenti per il de-risking della ricerca traslazionale: l'esperienza del TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics (TACT)**

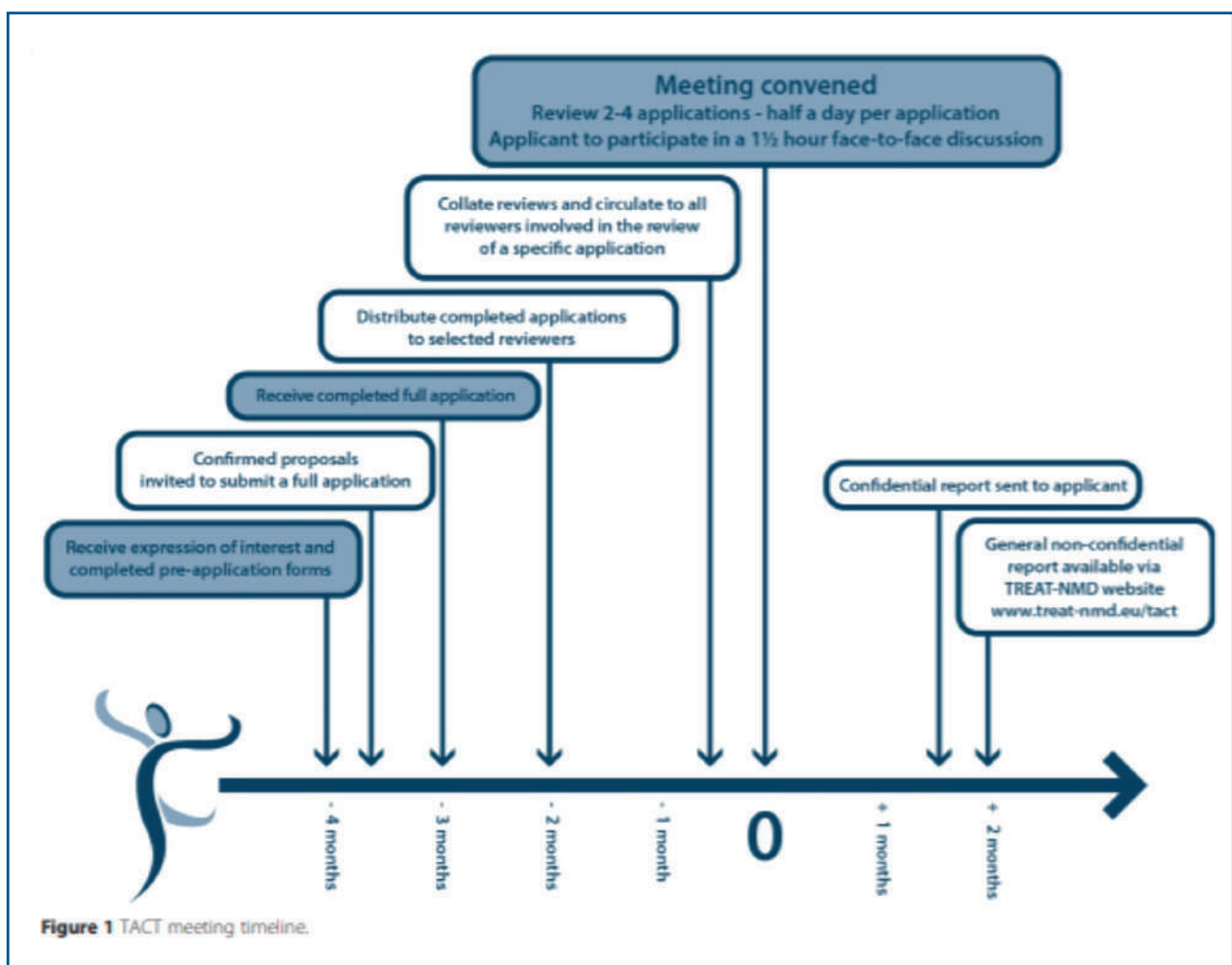
A parte le considerazioni descritte precedentemente, ottimizzare il processo di sviluppo clinico nell'ambito delle malattie rare resta un obiettivo importante quanto difficile. Accanto alle aspettative dei pazienti, a volte elevate per i dati pre-clinici pubblicati o resi noti in convegni e conferenze stampa, bisogna tener conto delle difficoltà di ricercatori, sponsor ed aziende nei processi di decisione e di pianificazione degli studi clinici sulla base di informazioni spesso insufficienti o non esaustive e del rischio di fallimento a fronte di elevati investimenti. Queste problematiche sono anche correlate al fatto che spesso i gruppi accademici e le piccole *drug companies* non hanno la visione completa delle complesse implicazioni del processo di *drug discovery*, così come anche le *big pharma* possono non avere conoscenza approfondita delle specificità e peculiarità delle malattie rare in cui non hanno esperienza pregressa. Inoltre, anche le associazioni dei pazienti ed altri enti finanziatori vengono spesso sollecitati a finanziare programmi di ricerca traslazionale e di sviluppo clinico, ma non tutti hanno un sistema di valutazione e consulenza interni in grado di apprezzare il potenziale clinico di una determinata molecola e soprattutto un sistema di tavolo consuntivo indipendente che possa guidare, in maniera oggettiva, la decisione di finanziare o meno il programma e valutarne oggettivamente il rischio connesso. Sulla base di queste considerazioni, nel 2009 è stato istituito il *TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics* (TACT), uno strumento dinamico, flessibile ed indipendente, composto da esperti multidisciplinari con l'obiettivo di fornire, su richiesta dei vari soggetti interessati, linee guida e raccomandazioni su progetti di ricerca e sviluppo nell'ambito delle patologie neuromuscolari (<https://treat-nmd.org/tact-treat-nmd-advisory-committee-for-therapeutics/>).

Il TACT è costituito da una Segreteria, che gestisce il contatto con i richiedenti e gli aspetti organizzativi del processo di revisione, ed un *Core committee* formato da una decina di esperti di varie discipline della ricerca traslazionale, presieduto da un *Chair*, con ruolo di supervisione dei lavori e attività di indirizzo. *Core Committee* e *Chair* sono periodicamente rinnovati a garanzia di trasparenza. Il lavoro di revisione di vari progetti viene espletato anche grazie ad un gruppo esteso di circa 70 revisori internazionali che vengono reclutati in base alle specifiche *expertise* richieste dal progetto, dalla patologia di interesse e dalla strategia terapeutica. Le *expertise* di ciascun revisore rientrano in ambiti specifici in modo da coprire in maniera multidisciplinare tutto il percorso di ricerca e sviluppo, ossia: la chimica farmaceutica, la farmacologia, la ricerca di base e traslazionale non clinica, i modelli animali e cellulari, gli aspetti formulativi e la tossicologia, la biostatistica, la ricerca clinica e la fisioterapia, gli aspetti regolatori (EMA ed FDA) ed etici, e, molto importante, la visione e l'esperienza dei pazienti e delle associazioni dei pazienti [23].

*Come funziona il TACT?* Soggetti interessati a programmi di ricerca e sviluppo, siano essi accademici, piccole biotech, grosse aziende farmaceutiche, possono inviare la richiesta di valutazione del loro programma traslazionale alla Segreteria del TACT, che insieme al *Chair* ed al *Core committee* valuta in pre-analisi la congruenza e la fattibilità

del processo di revisione. Passato questo primo contatto l'*applicant* può preparare un dossier con una istanza di revisione dettagliata, insieme ai documenti necessari per la valutazione globale del programma, nonché specificare domande al TACT sul progetto di R&D in oggetto. Sulla base dell'ambito di ricerca ed il grado di avanzamento, la Segreteria ed il *Chair* identificano i revisori esperti da coinvolgere, assicurando sempre la confidenzialità e chiedendo di esplicitare e verificare i possibili conflitti d'interesse da parte di tutti i soggetti coinvolti. Ciò al fine di assicurare il massimo della trasparenza e della indipendenza durante il processo. Dopo una prima revisione individuale da parte dei revisori, viene organizzata una riunione collegiale, guidata da un *lead reviewer*, in cui le varie opinioni vengono considerate e discusse, sottolineando i punti di maggiore criticità che richiedono ulteriori chiarimenti con l'*applicant*. Questo viene ottenuto in un momento di discussione del tavolo di revisori con l'*applicant* stesso. Solo dopo aver acquisito tutti gli elementi, il tavolo di revisori esprime i suoi commenti e suggerimenti che vengono raccolti in un documento finale dettagliato e riservato che viene inviato al soggetto proponente. Tale report è di totale utilità e proprietà dell'*applicant*, che può, a sua totale discrezione, utilizzarlo e condividerlo con terze parti (esclusivamente nella sua interezza) per qualsiasi obiettivo necessario al progetto di sviluppo. Il valore aggiunto del TACT è che la revisione effettuata ha l'unico obiettivo di aiutare e guidare l'*applicant* a prendere decisioni autonome sulla base di una revisione circostanziata, senza avere di per se potere decisionale su enti finanziatori e sponsor. Quindi, il TACT è tenuto alla confidenzialità assoluta, tranne un breve report che verrà concordato con l'*applicant* e pubblicato sulla pagina web del TACT [23]. Uno schema delle diverse fasi di revisione proposte dal TACT è illustrato nella Fig. 2.

**Fig. 6b.2**  
**Fasi ed organizzazione temporale di un processo di revisione del TACT [da 23]**



Il TACT ha ormai compiuto 10 anni ed è possibile quindi effettuare un'analisi delle attività svolte [24,25]. Dal 2009 ad oggi sono state valutate circa 70 *applications*, ed il processo non si è fermato neanche durante la pandemia da COVID-19, garantendo il servizio su piattaforme virtuali. Gli ambiti di interesse patologico hanno riguardato principalmente la DMD (circa il 70%), che resta quindi la patologia su cui si concentrano gli sforzi maggiori, seguita però in maniera progressivamente crescente da altre distrofie (distrofia muscolare di Becker, LGMD, FSHD, miotonia distrofica), miopatie congenite e mitocondriali, miotonie non distrofiche, atrofia muscolare spinale, miopatie da disordini lisosomiali ed anche strategie “a bersaglio” che possono richiedere nuovi modelli di studio clinico (ad esempio *basket trials*).

Le strategie terapeutiche seguono l'andamento generale perseguito per altre patologie rare e vedono circa il 40% di piccole molecole disegnate *ad hoc*, il 30% di progetti di *drug repurposing*, il 5% di integratori ed approcci nutraceutici e il 25 % di terapie “biologiche” (anticorpi monoclonali, proteine, oligonucleotidi antisense, etc) e ATMP (terapie geniche e cellulari, Crispr-cas9 etc.). La maggior parte dei progetti è in fase pre-clinica, anche come programmi *first-in-human*, o in fase clinica precoce (fase I). Questo aspetto è fondamentale, in quanto le raccomandazioni del TACT in fase precoce possono essere più efficaci per il *de-risking*. Il TACT era stato in principio pensato soprattutto come supporto a ricercatori accademici, che hanno meno dimestichezza con le procedure di *drug development*. Si è osservato tuttavia che la maggior parte dei proponenti è costituito da aziende private, sia *small biotech* che *big pharma*, alcune delle quali hanno fatto ricorso al TACT più di una volta e con diversi progetti. Ciò, oltre a fornire un indice degli investimenti privati nel settore specifico, suggerisce che il TACT viene considerato un utile strumento critico di valutazione indipendente. Il TACT, infatti, fornisce un parere sulla globalità del programma presentato, fornendo pareri, suggerimenti prospettici e risposte sul disegno dello studio clinico e sugli aspetti regolatori, ma anche commentando l'insieme degli aspetti chimico-formulativi, farmacologici nonché la qualità e robustezza degli studi pre-clinici. A tale proposito, l'analisi dei report forniti in 10 anni di attività mette in evidenza che molti dei dossier presentati mostrano importanti debolezze nel disegno degli studi pre-clinici e nelle solidità delle evidenze (Fig. 3) [25], a sottolineare la necessità di continuare ad implementare la ricerca traslazionale fin dalle prime fasi di ricerca non clinica, secondo quanto illustrato nel capitolo precedente.

**Fig. 6b.3**

**Raccomandazioni più frequenti e comuni presenti nei report TACT al fine di rafforzare le evidenze pre-cliniche di efficacia in 56 programmi analizzati dal 2010 e 2019 [25]**

<b>TACT advice to applicants</b>	<b>Frequency (%)</b>
Dose or administration route not clinically relevant or not appropriate	36
Readouts or tissue choice not relevant for the question	34
Preclinical data do not support or are unrelated to the claimed efficacy	30
External (independent) validation requested	29
Concerns regarding control groups, randomization or blinding	29
Encouragement to use available SOPs	27
Additional model requested; available animal model not tested	27
Additional data requested	21
Concerns on the choice of animal age, gender or study length	20
Statistical design not sufficiently powered or lacking key details	14
Inappropriate statistical analysis	7
Insufficient reporting of experimental conditions	5

I *feedback* ricevuti dagli *applicant*, suggeriscono che le raccomandazioni del TACT hanno aiutato nella valutazione della qualità e delle prospettive reali dei programmi presentati, e nel mettere in atto momenti decisionali precisi sulla base di dati oggettivi e robusti permettendo così una uso ottimale di fondi e risorse. Il TACT ha rappresentato

uno strumento innovativo nel settore delle malattie rare e dei farmaci orfani ed è adesso un modello consolidato che può essere trasferito per approcci di *de-risking* della ricerca traslazionale per altre malattie rare.

Un insieme di strumenti operativi sono stati approntati dalla University of Newcastle, che è sede della Segreteria del TACT, e condivisi con la comunità allargata delle malattie rare attraverso *network* internazionali, ed il modello del TACT è stato presentato, insieme a precise simulazioni, durante Congressi internazionali o nell'ambito di *workshop* dedicati come quello tenutosi il 7-8 Luglio 2021 nell'ambito dell' *European Joint Programme on Rare Diseases* (EJR-PD) (<https://www.ejprarediseases.org/event/ejp-rd-advisory-committee-for-therapeutics-act-workshop-ern-focused-event/>), sempre con l'obiettivo ampio di espandere le buone pratiche ed i modelli innovativi per lo studio traslazionale delle malattie rare.

## Conclusioni

La ricerca di farmaci orfani per le malattie rare sta vivendo un momento di grande fermento e di importanti progressi grazie agli avanzamenti scientifici e tecnologici, agli incentivi messi in atto dalle agenzie regolatorie e delle *partnership* virtuose pubblico – privato che trovano anche sostegno e forza nei *network* internazionali e nelle associazioni dei pazienti. Sempre più importante è il coinvolgimento di diversi *stakeholder* nel processo decisionale e nell'interpretazione di dati oggettivi e dei bisogni di salute, e tale dialogo deve essere funzionale anche a supporto delle attività regolatorie nel difficile processo di approvazione di farmaci orfani sulla base di limitate e controverse evidenze.

In tale contesto, il settore delle malattie neuromuscolari ci insegna l'importanza di una riflessione attenta e critica sulla qualità dei dati pre-clinici pubblicati e che spesso sono alla base di studi clinici che non hanno attentamente effettuato un adeguato processo di gestione del rischio. Ci insegna il valore del *networking* finalizzato ad attività di servizio indipendente finalizzate ad accelerare il processo traslazionale riducendone al contempo il rischio di fallimento anche grazie tavoli di lavoro *ad hoc* e dialoghi aperti e continui tra gli *stakeholder* [26], sempre perseguendo l'importante obiettivo di soddisfare il bisogno terapeutico di milioni di pazienti rari.



## Referenze

1. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Miller Needleman KI, Valentine J, Davies K, Groft SC, Preti R, Oprea TI, Prunotto M. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Feb;19(2):93-111. doi: 10.1038/s41573-019-0049-9.
2. Sun W, Zheng W, Simeonov A. Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A.* 2017 Sep;173(9):2307-2322. doi: 10.1002/ajmg.a.38326.
3. Hechtelt Jonker A, Hivert V, Gabaldo M, Batista L, O'Connor D, Aartsma-Rus A, Day S, Sakushima K, Ardigo D. Boosting delivery of rare disease therapies: the IRDiRC Orphan Drug Development Guidebook. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Aug;19(8):495-496. doi: 10.1038/d41573-020-00060-w.
4. Nicod E, Whittal A, Drummond M, Facey K. Are supplemental appraisal/reimbursement processes needed for rare disease treatments? An international comparison of country approaches. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jul 20;15(1):189. doi: 10.1186/s13023-020-01462-0.
5. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, Morel T, Simoens S, Kaló Z, Gatermann R, Redekop W. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health.* 2018 May;21(5):493-500. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.004.
6. Cowling BS, Thielemans L. Translational medicine in neuromuscular disorders: from academia to industry. *Dis Model Mech.* 2019 Oct 24;13(2):dmm041434. doi: 10.1242/dmm.041434.
7. Pollard BS, Pollard HB. Induced pluripotent stem cells for treating cystic fibrosis: State of the science. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Nov;53(S3):S12-S29. doi: 10.1002/ppul.24118.
8. Garattini, S., and Grignaschi, G. (2017). Animal testing is still the best way to find new treatments for patients. *Eur. J. Intern. Med.* 39, 32–35. doi: 10.1016/j.ejim.2016.11.013
9. Murillo-Cuesta S, Artuch R, Asensio F, de la Villa P, Dierssen M, Enríquez JA, Fillat C, Fourcade S, Ibáñez B, Montoliu L, Oliver E, Pujol A, Salido E, Vallejo M, Varela-Nieto I. The Value of Mouse Models of Rare Diseases: A Spanish Experience. *Front Genet.* 2020 Oct 14;11:583932. doi: 10.3389/fgene.2020.583932.
10. Kimmelman J, Federico C. Consider drug efficacy before first-in-human trials. *Nature.* 2017 Jan 30;542(7639):25-27. doi: 10.1038/542025a.
11. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Feb 18;7(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.
12. van Putten M, Lloyd EM, de Greef JC, Raz V, Willmann R, Grounds MD. Mouse models for muscular dystrophies: an overview. *Dis Model Mech.* 2020 Feb 21;13(2):dmm043562. doi: 10.1242/dmm.043562.
13. Grounds MD, Radley HG, Lynch GS, Nagaraju K, De Luca A. Towards developing standard operating procedures for pre-clinical testing in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiol Dis.* 2008 Jul;31(1):1-19. doi: 10.1016/j.nbd.2008.03.008. Epub 2008 Apr 9.
14. Willmann R, De Luca A, Benatar M, Grounds M, Dubach J, Raymackers JM, Nagaraju K; TREAT-NMD Neuromuscular Network. Enhancing translation: guidelines for standard pre-clinical experiments in mdx mice. *Neuromuscul Disord.* 2012 Jan;22(1):43-9. doi: 10.1016/j.nmd.2011.04.012. Epub 2011 Jul 6.
15. Willmann R, Luca A, Nagaraju K, Rüegg MA. Best Practices and Standard Protocols as a Tool to Enhance Translation for Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis.* 2015 May 14;2(2):113-117. doi: 10.3233/JND-140067.
16. van Putten M, Aartsma-Rus A, Grounds MD, Kornegay JN, Mayhew A, Gillingwater TH, Takeda S, Rüegg MA, De Luca A, Nagaraju K, Willmann R. Update on Standard Operating Procedures in Preclinical Research for DMD and SMA Report of TREAT-NMD Alliance Workshop, Schiphol Airport, 26 April 2015, The Netherlands. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(1):29-34. doi: 10.3233/JND-170288.
17. Gordish-Dressman H, Willmann R, Dalle Pазze L, Kreibich A, van Putten M, Heydemann A, Bogdanik L, Lutz C, Davies K, Demonbreun AR, Duan D, Elsey D, Fukada SI, Girgenrath M, Patrick Gonzalez J, Grounds MD, Nichols A, Partridge T, Passini M, Sanarica F, Schnell FJ, Wells DJ, Yokota T, Young CS, Zhong Z, Spurney C, Spencer M, De Luca A, Nagaraju K, Aartsma-Rus A. "Of Mice and Measures": A Project to Improve How We Advance Duchenne Muscular Dystrophy Therapies to the Clinic. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(4):407-417. doi: 10.3233/JND-180324.
18. Landis SC, Amara SG, Asadullah K, Austin CP, Blumenstein R, Bradley EW, Crystal RG, Darnell RB, Ferrante RJ, Fillit H, Finkelstein R, Fisher M, Gendelman HE, Golub RM, Goudreau JL, Gross RA, Gubitza AK, Hesterlee SE, Howells DW, Huguenard J, Kelner K, Koroshetz W, Krainc D, Lazic SE, Levine MS, Macleod MR, McCall JM, Moxley RT 3rd, Narasimhan K, Noble LJ, Perrin S, Porter JD, Steward O, Unger E, Utz U, Silberberg SD. A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature.* 2012 Oct 11;490(7419):187-91. doi: 10.1038/nature11556.

19. Kimmelman J, Mogil JS, Dirnagl U. Distinguishing between exploratory and confirmatory preclinical research will improve translation. *PLoS Biol.* 2014 May 20;12(5):e1001863. doi: 10.1371/journal.pbio.1001863.
20. Capogrosso RF, Mantuano P, Uaesoontrachoon K, Cozzoli A, Giustino A, Dow T, Srinivassane S, Filipovic M, Bell C, Vandermeulen J, Massari AM, De Bellis M, Conte E, Pierno S, Camerino GM, Liantonio A, Nagaraju K, De Luca A. Ryanodine channel complex stabilizer compound S48168/ARM210 as a disease modifier in dystrophin-deficient mdx mice: proof-of-concept study and independent validation of efficacy. *FASEB J.* 2018 Feb;32(2):1025-1043. doi: 10.1096/fj.201700182RRR
21. Scott S, Kranz JE, Cole J, Lincecum JM, Thompson K, Kelly N, et al. Design, power, and interpretation of studies in the standard murine model of ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9:4–15
22. Langhof H, Chin WWL, Wieschowski S, Federico C, Kimmelman J, Strech D. Preclinical efficacy in therapeutic area guidelines from the U.S. Food and Drug Administration and the European Medicines Agency: a cross-sectional study. *Br J Pharmacol.* 2018 Nov;175(22):4229-4238. doi: 10.1111/bph.14485.
23. Heslop E, Csimma C, Straub V, McCall J, Nagaraju K, Wagner KR, Caizergues D, Korinthenberg R, Flanigan KM, Kaufmann P, McNeil E, Mendell J, Hesterlee S, Wells DJ, Bushby K; TACT. The TREAT-NMD advisory committee for therapeutics (TACT): an innovative de-risking model to foster orphan drug development. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Apr 23;10:49. doi: 10.1186/s13023-015-0258-1.
24. Wagner KR, De Luca A, Caizergues D, Dowling J, Goemans N, Gordish-Dressman H, Grounds MD, Kelly M, Mayhew A, McNally EM, Zoetis T, Lee J, Turner C, Wells DJ, Csimma C, Straub V. A decade of optimizing drug development for rare neuromuscular disorders through TACT. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Jan;19(1):1-2. doi: 10.1038/d41573-019-00199-1.
25. Willmann R, Lee J, Turner C, Nagaraju K, Aartsma-Rus A, Wells DJ, Wagner KR, Csimma C, Straub V, Grounds MD, De Luca A. Improving translatability of preclinical studies for neuromuscular disorders: lessons from the TREAT-NMD Advisory Committee for Therapeutics (TACT). *Dis Model Mech.* 2020 Feb 7;13(2):dmm042903. doi: 10.1242/dmm.042903.
26. Straub V, Balabanov P, Bushby K, Ensini M, Goemans N, De Luca A, Pereda A, Hemmings R, Campion G, Kaye E, Arechavala-Gomez A, Goyenvalle A, Niks E, Veldhuizen O, Furlong P, Stoyanova-Beninska V, Wood MJ, Johnson A, Mercuri E, Muntoni F, Sepodes B, Haas M, Vroom E, Aartsma-Rus A. Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol.* 2016 Jul;15(8):882-890. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30035-7.



# CAPITOLO 7

## APPROFONDIMENTI

# L'assistenza domiciliare ai malati rari in Italia

Tavolo tecnico interregionale malattie rare presso la Commissione Salute, Silvia Di Michele (Regione Abruzzo), Giulia Motola (Regione Basilicata), Francesco Benedicenti (Provincia Autonoma di Bolzano), Elisa Rozzi, Matteo Volta (Regione Emilia Romagna), Maurizio Scarpa (Regione Friuli Venezia Giulia), Rosa Bellomo (Regione Liguria), Erica Daina, Federica Falcone (Regione Lombardia), Alba Minnozzi (Regione Marche), Simone Baldovino (Regione Piemonte), Giuseppina Annicchiarico, Sonia Storelli (Regione Puglia), Stefano Campo, Maria Piccione (Regione Sicilia), Cecilia Berni, Valeria Di Fabrizio (Regione Toscana), Maria Concetta Patisso, Ombretta Checconi (Regione Umbria), Alessandra Caci, (Regione Valle d'Aosta), Paola Facchin, Monica Mazzucato, Laura Visonà Dalla Pozza, (Regione Veneto)

### 7.1 - Premessa

La progressiva costruzione delle reti di assistenza per i malati rari è iniziata circa 20 anni fa con la definizione e successiva rivalutazione dei Centri di riferimento per malattie rare via via programmati in modo sempre più omogeneo per ampi gruppi di patologia e spesso comprendenti più UU.OO. per garantire la necessaria multidisciplinarietà che la diagnosi e la presa in carico dei malati rari richiede. Man mano che questo lavoro andava sempre più coinvolgendo tutte le regioni d'Italia e assumendo connotati più omogenei e relazionati a dati oggettivi di attività, si è resa sempre più evidente la necessità di integrare l'attività di questi Centri con quella della rete costituita dai servizi territoriali e ospedalieri che operano più vicino al luogo di vita del malato fino al suo proprio domicilio.

L'importanza dell'assistenza territoriale e di una sotto-parte di essa, quali le cure domiciliari, è stata ulteriormente evidenziata con le vicende che hanno caratterizzato gli ultimi 2 anni, in cui i sistemi sanitari sono stati completamente travolti e orientati dalla pandemia di COVID-19. Una prima lezione che la pandemia ha dato è stata quella della necessità assoluta di creare sistemi sanitari regionali e quindi nazionali caratterizzati da un equilibrio tra offerte assistenziali e risorse impiegate per lo sviluppo e la qualità della rete ospedaliera e offerte di servizio e risorse gestite dalla rete territoriale. La seconda lezione è stata quella di imporre, vista la limitazione dell'accesso a strutture anche ambulatoriali gestite dagli ospedali, organizzazioni alternative alle tradizionali per permettere la continuità assistenziale specie dei malati cronici e complessi o comunque in situazioni di gravità.

Le conseguenze di queste due lezioni sono state da un lato il rinnovato interesse per l'organizzazione territoriale che si rispecchia con l'ipotesi di un D.M. sugli standard (il cosiddetto D.M. 71) che riguarda il territorio, analogamente a quanto è già stato prodotto per le reti ospedaliere (D.M. 70). Un secondo prodotto è stato quello di accelerare in modo improvviso e spesso spettacolare l'utilizzo di modalità di tele-assistenza o assistenza via web e di organizzazione a domicilio di assistenza fino alla distribuzione di prodotti per trattamenti che non potevano essere sospesi né approvvigionati direttamente dalle farmacie aperte al pubblico. Stiamo parlando di erogazione e somministrazione di farmaci spesso innovativi e ad alto costo, di dietetici, di presidi e altri supporti distribuiti direttamente a domicilio dei malati. Queste conseguenze della pandemia da COVID-19 hanno interessato, come già detto, molte categorie di malati cronici e complessi.

Non ci sono dati a livello nazionale che possano orientare circa l'impatto che questi cambiamenti hanno prodotto nell'assistenza ai malati rari. Esistono solo alcune rilevazioni prodotte da alcune associazioni di utenza basate su interviste che hanno interessato in modo volontario solo alcune classi di malati rari e un numero abbastanza ridotto di pazienti. È pertanto molto difficile estrapolare da questi dati ciò che è davvero successo nell'universo dei malati rari e del tutto impossibile fare qualsiasi inferenza statistica rispetto alla complessiva situazione attuale e futura. Per tale ragione, i rappresentanti delle reti regionali per malati rari presenti nel Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare istituito presso la Commissione Salute si sono posti una prima domanda: ma quanti sono i malati rari che prima e successivamente alla pandemia sono seguiti in Italia in una assistenza domiciliare integrata? Quanti in età pediatrica e quanti in età adulta e anziana? Per quali gruppi di patologie prevalenti?

Per rispondere a queste domande preliminari è stata quindi condivisa una rilevazione attuata in tutte le regioni di cui questo breve capitolo porta i primi risultati.

## 7.2 - Materiali e metodi

Per rendere omogenea la rilevazione per tutte le regioni italiane e quindi comparabili i dati raccolti, si è deciso di utilizzare flussi informativi correnti all'interno della struttura NSIS, flussi peraltro legati al monitoraggio LEA. Il vantaggio di questa scelta sta nella omogeneità dei contenuti raccolti e del metodo di rilevazione, nell'eshaustività delle informazioni interessanti tutte le regioni e infine, dato da non sottovalutare, nella disponibilità di dati senza dover ricorrere a raccolte ad hoc costose e richiedenti un tempo futuro di rilevazione e monitoraggio. Si è pertanto deciso di utilizzare fondamentalmente due fonti di rilevazione: la prima data dalle Anagrafi sanitarie che registrano i dati anagrafici e nominativi dei pazienti e la presenza di eventuali esenzioni tra cui quelle per gruppi di malattie rare. In questo modo è stato possibile rilevare i denominatori per ciascuna Regione o PP.AA. dati dai residenti o domiciliati assistiti in regione noti perché affetti da malattie rare.

Estratti questi record è stato poi possibile utilizzare l'identificativo univoco non nominativo mantenendo alcune informazioni anagrafiche, quali l'età divisa nelle classi 0-17 e  $\geq 18$ , lo stato in vita e il macro-gruppo di malattie rare di cui il soggetto è affetto secondo la codifica ICD9-CM. Per fare questo, sono stati predisposti 16 gruppi contenenti i codici di esenzione del D.M. del febbraio 2017 in modo che la rilevazione fosse omogenea in tutte le regioni. La seconda fonte d'informazione è consistita nel flusso informativo nazionale per il monitoraggio dell'assistenza domiciliare (NSIAD), flusso istituito con D.M.S. del 2008, in seguito ad Accordo tra Stato e Regioni e PP.AA. e modificato con D.M.S. del 2012.

Alcune regioni avevano istituito un flusso sull'assistenza domiciliare integrata ADI in precedenza al sistema informativo di monitoraggio nazionale ma, in seguito all'istituzione di tale sistema di monitoraggio tutti i flussi già eventualmente esistenti si sono adeguati nelle strutture, definizioni operative e modalità di raccolta. Il flusso è complesso raccogliendo informazioni sui soggetti per cui è attivata un'assistenza domiciliare, comprese le codifiche delle diagnosi e dei profili di bisogni assistenziali. Nel caso di pazienti complessi con più di 4 bisogni sono rilevate anche le caratteristiche principali tratte dalle Unità Valutative distrettuali. Sono poi rilevati gli accessi a domicilio, gli operatori interessati, la chiusura dell'assistenza domiciliare che avviene in caso di guarigione o decesso o di ricovero ospedaliero per più di 5 giorni o di chiusura per durata superiore all'anno.

Di tutto questo patrimonio informativo si è deciso di utilizzare solo l'informazione circa i soggetti con assistenza domiciliare e la loro divisione nelle due classi di età pediatrica e dell'adulto. Una volta rilevati i dati si è predisposto un file merge sui record pseudo-anonimizzati per definire i malati rari che erano presenti nel flusso dell'assistenza domiciliare e le loro distribuzioni nelle due classi d'età e nei 16 macro-gruppi di patologia. Poiché la diffusione dell'assistenza domiciliare ha delle variazioni tra le regioni si è voluto anche verificare la frequenza di assistenza domiciliare in base alla popolazione residente in toto oltre che le due percentuali di assistenza domiciliare sui malati e di assistenza domiciliare per malati rari su tutti coloro che hanno un'assistenza domiciliare.

Di seguito si riportano le tabelle delle regioni che hanno potuto rilevare i dati entro la scadenza prefissata. La regione Lazio è stata impossibilitata a partecipare alla rilevazione a causa della difficoltà di utilizzare i flussi

informativi dell'ADI per le annualità 2019-2020 in seguito all'attacco hacker subito qualche tempo fa. La regione Sardegna è riuscita a fornire per la data prefissata solo dati parziali di alcune ASL e la PP.AA. di Trento e le Regioni Molise, Campania e Calabria non sono riuscite a completare la rilevazione entro il tempo previsto. Sono presenti le rilevazioni di 15 Regioni o PP.AA.

Nelle tabelle successive sono riportati i risultati riguardanti 45.433.594 milioni di abitanti sottoposti a monitoraggio (76,2% della popolazione italiana), 14.207.894 milioni non sono stati invece monitorati entro la scadenza temporale prevista (24% della popolazione italiana).

### 7.3 - Risultati

Nella **tabella 1** sono riportati i dati per gli anni 2019 (pre-COVID) e 2020 (primo anno di pandemia) per regione e nel totale delle regioni monitorate. Per l'anno 2020 su circa 45.434.000 soggetti 320.101 sono registrati come malati rari e di questi 10.762 hanno ricevuto un'assistenza domiciliare integrata. Tra tutti i malati rari quelli con ADI sono stati mediamente 3,4% e tra tutti i malati seguiti in ADI 1,6% sono malati rari. Questi dati sono relativi all'estensione dell'assistenza domiciliare integrata sui residenti delle varie regioni che come è evidente fluttua in modo anche consistente da un massimo di 5,5% residenti a un minimo di 0,3% residenti. È evidente che dove il numero di pazienti seguiti in ADI è più elevato minore è la percentuale dei malati rari seguiti in ADI su tutti i seguiti in ADI.

Ciò che è interessante sottolineare è peraltro il numero consistente pari a 10.762 migliaia di malati rari che sono stati seguiti in ADI nel 2020, dato in crescita nel primo anno di pandemia rispetto a quello nell'anno immediatamente precedente. Il delta percentuale della crescita tra i seguiti in ADI dei malati rari è peraltro del tutto sovrapponibile al delta percentuale della crescita dei malati seguiti in ADI in generale nel corso del primo anno di pandemia. Ciò significa che la decisione di seguire più malati rari in ADI non ha risposto tanto ad una programmazione unicamente riservata ai malati rari ma piuttosto ad un atteggiamento diffuso che ha coinvolto varie categorie di malati cronici e complessi tra cui anche i malati rari.

Nella tabella successiva (**tabella 2**) si riproduce per regione la distribuzione dei malati rari in ADI per le due classi d'età pediatrica e dell'adulto e i rapporti percentuali di malati rari in ADI rispetto a tutti i malati rari e i malati rari in ADI rispetto a tutti i pazienti in ADI. Infine, nella **tabella 3** sono riportati globalmente le distribuzioni dei malati rari in ADI per i 16 gruppi di patologia e per l'età pediatrica e dell'adulto.

Questo lavoro riproduce solo dei risultati preliminari ma è comunque di interesse poiché mette in luce come l'attività di assistenza domiciliare sia presente e sviluppata nel territorio nazionale, e sia cresciuta durante la pandemia. Bisogna tenere conto che le fonti utilizzate producono una sottostima del fenomeno in quanto non registrano tutte le assistenze a domicilio ma solo quelle che hanno una certa caratteristica di attività e intensità e quindi molte attività che comunque possono essere sviluppate nei confronti dei malati rari possono non essere comprese in questa rilevazione. Nonostante questo, certamente le attività di assistenza domiciliare vanno ancora potenziate e sviluppate ma è molto importante, nel momento in cui si sta pensando alla riorganizzazione e al nuovo modello di cure territoriali, pensare che già ora e tanto più nel futuro malati molto complessi, tra cui certamente i malati rari, devono essere assistiti e richiedono un'organizzazione che tenga conto dei loro bisogni e che sviluppi una struttura anche verticale dell'offerta dei servizi territoriali per diverse aree di complessità così come già avvenuto nello sviluppo delle reti ospedaliere.

Tabella 7.1

	2019							2020						
	MR	MR in ADI	%MR in ADI/ tot MR	TOT PAZ ADI	%MR in ADI/ tot paz ADI	% ADI/ res	MR	MR in ADI	%MR in ADI/ tot MR	TOT PAZ ADI	%MR in ADI/ tot paz ADI	% ADI/ res		
ABRUZZO	1.591	194	12,2	17.028	1,1	1,3	2.765	255	9,2	18.713	1,4	1,4		
BASILICATA	3.476	78	2,2	9.120	0,9	1,6	3.670	93	2,5	8.346	1,1	1,5		
PA BOLZANO							4.832	63	1,3	2.622	2,4	0,5		
EMILIA ROMAGNA	33.742	1.471	4,4	101.125	1,5	2,3	36.706	1.605	4,4	100.703	1,6	2,3		
FRIULI VENEZIA GIULIA	1.052	222	21,1	66.429	0,3	5,5	864	126	14,6	66.567	0,2	5,5		
LIGURIA	14.588	405	2,8	34.709	1,2	2,3	14.230	696	4,9	53.498	1,3	3,5		
LOMBARDIA	80.516	2.163	2,7	105.722	2,0	1,1	83.587	2.471	3,0	119.424	2,1	1,2		
MARCHE							8.705	216	2,5	14.469	1,5	1,0		
PIEMONTE	46.618	576	1,2	20.448	2,8	0,5	46.190	710	1,5	29.137	2,4	0,7		
PUGLIA	21.974	1.253	5,7	25.159	5,0	0,6	24.210	807	3,3	24.255	3,3	0,6		
SICILIA	13.822	409	3,0	70.496	0,6	1,4	16.322	437	2,7	64.696	0,7	1,3		
TOSCANA	27.749	413	1,5	13.875	3,0	0,4	29.350	395	1,3	11.264	3,5	0,3		
UMBRIA	6.274	149	2,4	11.209	1,3	1,3	6.632	161	2,4	10.561	1,5	1,2		
VALLE D'AOSTA	819	16	2,0	400	4,0	0,3	866	12	1,4	351	3,4	0,3		
VENETO	38.706	2.312	6,0	132.198	1,7	2,7	41.172	2.715	6,6	145.500	1,9	3,0		
<b>TOTALE</b>	<b>290.927</b>	<b>9.661</b>	<b>3,3</b>	<b>607.918</b>	<b>1,6</b>	<b>1,4</b>	<b>320.101</b>	<b>10.762</b>	<b>3,4</b>	<b>670.106</b>	<b>1,6</b>	<b>1,5</b>		

Tabella 7a.2

	2019						2020									
	PAZ MR in ADI		%MR in ADI/ tot MR		PAZ TOT ADI		%MR in ADI/ tot ADI		PAZ MR in ADI		%MR in ADI/ tot MR		PAZ TOT ADI		%MR in ADI/ tot ADI	
	0-17	≥18	0-17	≥18	0-17	≥18	0-17	≥18	0-17	≥18	0-17	≥18	0-17	≥18	0-17	≥18
ABRUZZO	19	175	5,0	14,4	*	*	*	*	16	239	3,0	10,7	*	*	*	*
BASILICATA	24	54	4,8	1,8	104	9.016	23,1	0,6	24	69	4,6	2,2	95	8.251	25,3	0,8
PA BOLZANO									27	36	4,0	0,9	598	2.024	4,5	1,8
EMILIA ROMAGNA	208	1.263	3,9	4,4	665	100.460	31,3	1,3	215	1.390	3,6	4,5	663	100.040	32,4	1,4
FRIULI VENEZIA GIULIA	23	199	10,8	23,7	479	65.950	4,8	0,3	14	112	5,6	18,2	524	66.043	2,7	0,2
LIGURIA	30	375	1,6	3,0	183	34.526	16,4	1,1	73	623	4,1	5,0	3.407	50.091	2,1	1,2
LOMBARDIA	275	1.888	2,8	2,7	1.050	104.672	26,2	1,8	327	2.144	3,3	2,9	1.371	118.053	23,9	1,8
MARCHE									42	174	2,9	2,4	138	14.331	30,4	1,2
PIEMONTE	74	502	0,9	1,3	178	20.270	41,6	2,5	78	632	1,0	1,6	306	28.831	25,5	2,2
PUGLIA	255	998	6,5	5,5	*	24.928	*	4,0	124	683	2,8	3,4	209	24.046	59,3	2,8
SICILIA	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
TOSCANA	89	324	2,3	1,4	*	13.847	*	2,3	65	330	1,6	1,3	*	11.224	*	2,9
UMBRIA	20	129	2,0	2,5	47	11.162	42,6	1,2	25	136	2,3	2,4	58	10.503	43,1	1,3
VALLE D'AOSTA	5	11	4,1	1,6	14	386	35,7	2,8	4	8	3,2	1,1	12	339	33,3	2,4
VENETO	282	2.030	4,1	6,4	1.062	131.136	26,6	1,5	335	2.380	4,7	7,0	3.137	142.363	10,7	1,7
<b>TOTALE</b>	<b>1.304</b>	<b>7.948</b>	<b>2,9</b>	<b>3,2</b>	<b>3.782</b>	<b>516.353</b>	<b>34,5</b>	<b>1,5</b>	<b>1.369</b>	<b>8.956</b>	<b>2,8</b>	<b>3,3</b>	<b>10.518</b>	<b>576.139</b>	<b>13,0</b>	<b>1,6</b>

\* mancano i dati per fasce d'età

Tabella 7.3

GRUPPI MALATTIE	2019						2020					
	PAZ MR	PAZ MR 0-17	PAZ MR ≥18	PAZ MR in ADI	PAZ MR in ADI 0-17	PAZ MR in ADI ≥18	PAZ MR	PAZ MR 0-17	PAZ MR ≥18	PAZ MR in ADI	PAZ MR in ADI 0-17	PAZ MR in ADI ≥18
MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE	650	23	627	21	0	21	714	20	694	20	0	20
TUMORI	10.950	2.593	8.357	113	18	89	12.479	2.884	9.595	147	20	121
MALATTIE DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE	14.175	4.899	9.276	97	36	57	16.025	5.549	10.476	118	41	74
MALATTIE DEL METABOLISMO	20.908	4.151	16.757	591	202	362	22.427	4.529	17.898	625	191	403
MALATTIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO	11.059	1.817	9.242	161	26	131	12.333	1.960	10.373	245	34	205
MALATTIE DEL SANGUE E DEGLI ORGANI EMATOPOIETICI	46.866	5.511	41.355	561	60	469	50.735	5.831	44.904	813	68	708
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO	41.707	3.069	38.638	4.822	358	4.220	45.361	3.362	41.999	4.890	384	4.254
MALATTIE DELL'APPARATO VISIVO	27.682	947	26.735	196	13	176	31.250	955	30.295	282	22	251
MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	19.406	1.153	18.253	459	5	444	21.050	1.226	19.824	582	7	563
MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO	8.899	186	8.713	213	13	191	10.280	211	10.069	290	9	264
MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	5.323	463	4.860	134	19	109	5.949	482	5.467	149	15	131
MALATTIE DELL'APPARATO GENITO - URINARIO	5.892	530	5.362	83	10	70	6.608	609	5.999	97	15	80
MALATTIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	13.089	1.316	11.773	518	28	473	15.246	1.758	13.488	549	28	505
MALATTIE DEL SISTEMA OSTEOMUSCOLARE E DEL TESSUTO CONNETTIVO	23.155	254	22.901	817	4	802	23.398	252	23.142	925	4	910
MALFORMAZIONI CONGENITE, CROMOSOMOPATIE E SINDROMI GENETICHE	40.917	18.198	22.719	861	510	322	44.714	19.479	25.235	998	527	439
ALCUNE CONDIZIONI MORBOSE DI ORIGINE PERINATALE	249	132	117	14	2	12	1.532	222	1.314	32	4	28
<b>TOTALE</b>	<b>290.927</b>	<b>45.242</b>	<b>245.685</b>	<b>9.661</b>	<b>1.304*</b>	<b>7.948*</b>	<b>320.101</b>	<b>49.329</b>	<b>270.772</b>	<b>10.762</b>	<b>1.369*</b>	<b>8.956*</b>

\* mancano i dati per fasce d'età per 1 regione

# GLOSSARIO

## AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

## AIC

Autorizzazione all'Immissione in Commercio

## ATC

Gruppi Anatomici Principali

## CE

Commissione Europea

## CHMP

Committee for Medicinal Products for Human Use

## CTS

Commissione Tecnico Scientifica

## CPR

Commissione prezzo e rimborso

## EMA

European Medicines Agency

## GU

Gazzetta Ufficiale

## GUUE

Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

## SSN

Servizio Sanitario Nazionale

## UE

Unione Europea

# SITOGRAFIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<http://malattierare.marionegri.it>

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

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

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

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

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

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

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



Centro per la Ricerca Economica  
Applicata in Sanità

Il Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità), già consorzio promosso nel 2013 dall'Università di Roma "Tor Vergata" e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (F.I.M.M.G.), nasce con l'aspettativa di essere un punto di aggregazione di competenze multi-disciplinari e con l'obiettivo di sviluppare analisi, studi e progetti di formazione rivolti alle professioni sanitarie e sociali. Il team di ricerca di C.R.E.A. Sanità realizza ricerche nel campo dell'economia e del management sanitario, sviluppa banche dati, offre formazione e supporto a enti pubblici e privati, elabora valutazioni di HTA e di farmacoeconomia, oltre a servizi di consulenza e organizzativi.

C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità  
[www.creasanita.it](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, negli anni ha costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con il mondo delle associazioni pazienti, con le istituzioni, con i medici e i ricercatori attivi nel settore e con le aziende farmaceutiche impegnate nel settore dei farmaci orfani. Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

Osservatorio Malattie Rare - O.Ma.R.  
[www.ossevatoriomalattierare.it](http://www.ossevatoriomalattierare.it)  
[direttore@ossevatoriomalattierare.it](mailto:direttore@ossevatoriomalattierare.it)



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