

VI RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

INVESTIMENTI E TRASPARENZA
DEI PROCESSI: LE CONDIZIONI PER
GARANTIRE L'EQUITÀ DI ACCESSO
AI MALATI RARI

VI RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

INVESTIMENTI E TRASPARENZA
DEI PROCESSI: LE CONDIZIONI PER
GARANTIRE L'EQUITÀ DI ACCESSO
AI MALATI RARI



Disclaimer: Il presente documento, finito di elaborare nel mese di Gennaio 2023, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta da inviare a collet@osservatoriofarmaciorfani.it e citazione della fonte.

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

OSSFOR

L'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR nasce nel 2016 come primo centro studi e think-tank interamente dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare. Viene fondato da C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e Osservatorio Malattie Rare OMAR con l'obiettivo di sistematizzare le informazioni esistenti e produrre nuove conoscenze e informazioni sul settore.

Da centro studi OSSFOR si è naturalmente evoluto in una piattaforma multistakeholder alla quale oggi partecipano attivamente i maggiori esperti in materia di malattie e tumori rari e farmaci orfani.

Il modello di lavoro promosso dall'Osservatorio favorisce una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale, attraverso un confronto strutturato utile ad identificare criticità e possibili soluzioni.

Tale confronto avviene attraverso il dialogo costante con i partner, una puntuale attività di ricerca ed elaborazione di dati e momenti collettivi di confronto all'interno di tavoli tecnici. Tutto questo lavoro esita ogni anno in un Rapporto Annuale e in una serie di pubblicazioni dal taglio divulgativo, pensate per sottoporre ad un pubblico qualificato analisi e proposte su tematiche di particolare importanza. Le pubblicazioni sono rese disponibili, in versione integrale, sul sito www.osservatoriofarmaciorfani.it

Fanno parte della piattaforma multistakeholders di OSSFOR:

- Alleanza Malattie Rare (AMR), il Tavolo Permanente delle Associazioni che rappresenta un luogo di fattiva collaborazione tra la società civile ed il mondo istituzionale. Ad oggi hanno aderito al Tavolo oltre 340 organizzazioni di Primo e Secondo livello.
- Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, nato nel febbraio del 2012 e ricostituito nel novembre 2022, ha l'obiettivo di creare un interesse coordinato e continuativo su un tema di grande rilevanza socio-sanitaria e per favorire lo sviluppo di politiche di gestione e presa in carico.
- GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani SIF (GdL SIF4RARE) nasce con l'obiettivo principale di promuovere la ricerca traslazionale delle malattie rare, con particolare riferimento alle malattie rare di origine genetica non oncologiche.
- SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie), lavora per la standardizzazione delle cure e di percorsi terapeutici e raggiungere un'assistenza che sia al passo con il progresso della medicina e allo stesso tempo sostenibile.
- Tavolo Permanente dei Coordinamenti Regionali Malattie Rare, formato dai coordinatori regionali che hanno il compito di coordinare la rete di assistenza, fornire informazioni sulle malattie rare, rapportarsi con le associazioni di utenza.

Sei anni di OSSFOR

Uno degli obiettivi dell'Osservatorio Farmaci Orfani è quello di giungere alla proposizione di soluzioni organizzative ed iniziative normative o legislative finalizzati alla ottimizzazione della gestione del settore dei farmaci orfani e delle malattie rare. A questo scopo vengono organizzati i Tavoli Tecnici OSSFOR dedicati ad alcune tematiche scelte a seguito di un confronto con diversi esperti che partecipano attivamente ai lavori. In questi anni la piattaforma multistakeholders ha lavorato su alcuni temi di grande interesse per il settore: Early Access Programmes (EAPs), criteri di HTA alle tecnologie (in primis i farmaci orfani) per le malattie rare, PDTA a livello regionale e locale per le malattie rare, innovatività dei Farmaci Orfani, Assistenza Domiciliare Integrata, PNRR e Sanità digitale.

Frutto di tale attività è stata la produzione periodica de I Quaderni OSSFOR che trattano, con approfondimenti monotematici, tematiche utili a fornire un quadro più organico del mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani:

- Il 1° Quaderno *“La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani”*, pubblicato nel mese di Giugno 2017, è una raccolta di tutte le normative che regolano il settore, accompagnate da alcune informazioni che consentono di fornire una più ampia panoramica del settore.
- Il 2° Quaderno *“Gli Early Acces Programmes (EAPs)”*, pubblicato nel mese di Settembre 2017, è una raccolta dei programmi che garantiscono meccanismi etici, conformi e controllati di accesso ai farmaci sperimentali, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima del lancio commerciale del farmaco, a pazienti con gravi malattie per cui non sono disponibili altre opzioni di trattamento.
- Il 3° Quaderno *“L’HTA dei piccoli numeri”*, pubblicato nel mese di Novembre 2018, è un’analisi dell’adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie per le malattie rare a partire da una revisione della letteratura scientifica nel periodo compreso fra gennaio 1990 e maggio 2018. In particolare, si concentra su alcune delle dimensioni dell’HTA previste nel Core Model dal network europeo per l’HTA (EUnetHTA).
- Il 4° Quaderno *“Proposte per la strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle Malattie Rare”*, pubblicato nel mese di Novembre 2019, nasce con la finalità di suggerire linee di indirizzo a quanti sono impegnati nella progettazione e attuazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) a livello regionale e locale per le malattie rare (MR).
- Il 5° Quaderno *“Il riconoscimento dell’innovatività per i Farmaci Orfani”*, pubblicato nel mese di Novembre 2020, nasce con la finalità di analizzare quanti dei farmaci orfani che hanno richiesto l’innovatività la hanno ottenuta e quanti no oltre che le motivazioni legate al riconoscimento o al non riconoscimento della stessa.
- Il 6° Quaderno *“L’Assistenza Domiciliare Integrata per le malattie rare”*, pubblicato nel mese di maggio 2022, nasce con la finalità di analizzare i servizi proposti sul territorio e la normativa che regola questo settore. La pubblicazione contiene i risultati di un’indagine che ha coinvolto i responsabili dei Coordinamenti Regionali Malattie Rare, le Associazioni dell’Alleanza Malattie Rare e le Aziende che sostengono incondizionatamente le attività di OSSFOR.
- Il 7° Quaderno *“PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro”*, pubblicato nel mese di novembre 2022, contiene i risultati di un tavolo di confronto pubblico organizzato in occasione del Convegno *“Malattie Rare, Sanita’ Digitale e Intelligenza Artificiale. Quali opportunità dal PNRR”* al quale hanno partecipato le Istituzioni, gli specialisti, i clinici e le Associazioni di Pazienti.

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

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



INDICE

EXECUTIVE SUMMARY

CAPITOLO 1

Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale **PAG. 23**

1A - La normativa sui farmaci orfani e malattie rare

1B - Proposta di riforma normativa della 648/96 per un "timely access" di farmaci innovativi

1C - Analisi e proposte delle Associazioni per il futuro del settore delle malattie rare

CAPITOLO 2

Farmaci orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso **PAG. 59**

2A - OsMed: Farmaco-utilizzazione e tempi di accesso regionali

2B - Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

2C - Consumo e spesa dei farmaci orfani

2D - Tasso e tempi di accesso dei farmaci orfani innovativi: la situazione italiana come emerge dallo studio IQVIA "Patients W.A.I.T."

CAPITOLO 3

PNRR e Digital Health **PAG. 139**

3A - L'assistenza territoriale alla luce del PNRR: il D.M. 77

3B - Dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro

CAPITOLO 4

Approfondimenti **PAG. 153**

4A - La ricerca clinica generata dai farmaci orfani in attesa di approvazione nel 2022

4B - Qualità delle evidenze pre e post marketing nello sviluppo di terapie per le malattie rare: l'esempio dell'atrofia muscolare spinale

4C - Legge 3 agosto 2022, n. 129: "Delega al Governo per il riordino della disciplina Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico"

4D - Analisi multidimensionale del percorso terapeutico dei pazienti pediatrici affetti da malattie rare per l'accesso alle terapie off-label

CAPITOLO 5

Speciale regioni **PAG. 203**

Epidemiologia e costi delle malattie rare nella Regione Basilicata

GLOSSARIO **PAG. 215**

SITOGRAFIA **PAG. 216**

Premessa

Quest'anno il Rapporto è stato organizzato in cinque capitoli principali, ognuno formato da più contributi.

Il primo capitolo “Malattie Rare e Farmaci Orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale”, contiene una rassegna aggiornata della principale normativa riguardante Malattie Rare e Farmaci Orfani, redatto da R. Venturi; segue il contributo di V. Viola, G. Mastroianni e C. Timpano, dedicato alla possibilità di una riforma della L. n. 648/1996. Chiude il capitolo l'analisi fatta dalla Alleanza Malattie Rare inerente le necessità legate al PNRR, alla attuazione del Testo unico delle malattie rare, all'aggiornamento del PNMR e all'approvazione del Decreto Tariffe.

Il secondo capitolo, “Farmaci Orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso al mercato”, analizza il settore farmaceutico che rimane fonte principale ed essenziale delle opportunità terapeutiche offerte ai malati rari. Il capitolo apre con il contributo di E. Alessi, A. Di Filippo, M.L. Marino e F. Trotta, dedicato alla farmaco-utilizzazione e ai tempi di accesso regionali; a seguire, A.C. Bernardini, B. Polistena e F. Spandonaro approfondiscono i processi e le tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani in Italia; segue il contributo di D. d'Angela, B. Polistena e F. Spandonaro, che analizzano alcuni trend di spesa e consumo dei Farmaci Orfani a livello nazionale e regionale. Chiude il capitolo il contributo di I. Cecchini, A. Brocca, M. Newton di IQVIA che contiene il risultato dello Studio IQVIA EFPIA Patient W.A.I.T sul tasso e i tempi di accesso dei farmaci orfani innovativi in Italia.

Il terzo capitolo, “PNRR e Digital Health”, effettua una analisi del PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza) e del D.M. 77/2022, e dei relativi impatti sul mondo delle malattie rare: il tema è affrontato prima in generale, con una analisi delle norme, contenuta nel contributo di A. Babetto e R. Venturi e, poi ripreso, nella sintesi del VII Quaderno OSSFOR “PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la Sanità del futuro”.

Il quarto capitolo contiene con una serie di approfondimenti: il contributo di G. d'Alfonso sui trial clinici per i farmaci orfani; quello di G. Trifirò, G. Vitturi, S.Crisafulli, A. De Luca, B. Boccanegra, che si occupano della qualità delle evidenze pre e post marketing nello sviluppo di terapie per le malattie rare, sviluppando un caso studio sui farmaci per l'atrofia muscolare spinale; il contributo di V. Lemma sulla riforma della governance degli IRCCS prevista dalla Legge 3 agosto 2022, n. 129. Chiude il capitolo un'analisi realizzata da A. Mongelli, L. Vallesi, T. Corsetti del percorso terapeutico dei pazienti pediatrici per l'accesso alle terapie off-label.

Il quinto capitolo chiude il Rapporto analizzando l'assistenza ai malati rari erogata dalla Regione Basilicata: evidenza che si aggiunge a quelle già elaborate nei precedenti Rapporti per le Regioni Campania, Lazio, Puglia e Toscana e Lombardia.

EXECUTIVE SUMMARY

Il VI Rapporto Annuale OSSFOR viene pubblicato in una fase segnata dalla ricerca di una normalizzazione dopo la soluzione di continuità rappresentata dai picchi pandemici di COVID-19 del 2020 e 2021: soluzione di continuità che si spererebbe possa almeno avere innescato le condizioni per un rilancio del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e, quindi, le condizioni per il superamento delle criticità che affliggono il settore delle malattie rare e dei farmaci orfani. Il Rapporto con le sue analisi e proposte vorrebbe allora contribuire alla definizione di una nuova *vision* del futuro del settore: e lo ha fatto, anche e soprattutto, grazie alla preziosa collaborazione alle attività di OSSFOR, di singoli ricercatori, Istituzioni e Associazioni scientifiche e di *advocacy*: rimandando al seguito la citazione e il ringraziamento ai singoli ricercatori, ricordiamo qui il contributo (in ordine alfabetico) di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), Alleanza Malattie Rare, IQVIA, Osservatorio Trial, Pharma Value, GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani SIF (Soc. Italiana di Farmacologia), SIFO (Soc. Italiana Farmacisti ospedalieri).

Come sempre, le proposte di OSSFOR derivano dall'analisi dei problemi, emergenti e/o "persistenti", che caratterizzano il settore; quest'anno tre sono le questioni che sono state ritenute prioritarie e, in quanto tali, oggetto di specifico approfondimento: l'implementazione L. n. 175/2021, l'impatto del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza sulla qualità ed efficienza dell'assistenza ai malati rari e l'equità di accesso a livello regionale (grazie ai dati originali resi disponibili da OsMed).

In ordine, la prima importante novità portata dal 2021 nel settore è l'approvazione del Testo Unico sulle malattie rare (L. n. 175/2021).

Si tratta, evidentemente, di un necessario ed imprescindibile "punto di partenza" ma non ancora di un "punto di arrivo"; OSSFOR, con il prezioso contributo dell'Alleanza Malattie Rare, ha approfondito la tematica cercando di individuare cosa sia ancora necessario fare per garantire una reale implementazione della norma, ma anche le aree di criticità da superare.

Per quanto concerne il primo aspetto, quello dell'implementazione, va osservato che la reale operatività della norma rimane condizionata dalla mancata emanazione di una serie di norme attuative, che riguardano l'Istituzione del Fondo di Solidarietà, il Piano Nazionale per le Malattie Rare e il riordino della Rete nazionale per le malattie rare, l'informazione e gli incentivi fiscali per la ricerca.

Per quanto concerne il Piano, che aveva un orizzonte fissato al 2016, va notato che sono scaduti i termini previsti dalla norma per l'aggiornamento.

Analogamente sono scaduti i tempi previsti dalla norma per l'Istituzione del Fondo di Solidarietà per le persone affette da malattie rare, per il quale è stato peraltro già stanziato € 1 mil., come anche quelli per la promozione di campagne nazionali di informazione e sensibilizzazione sulle malattie rare, nonché per l'emanazione del regolamento (su iniziativa del Ministero della Salute, di concerto con il Ministero dell'Università e della ricerca) per la definizione degli incentivi fiscali per la ricerca.

Si desume dalla importanza dei temi trattati come, in assenza di una rapida risposta, il rischio è di cadere in una emparse e, quindi, di vedere rimanere sulla carta la riforma del settore voluta dalla L. n. 175/2021.

La norma, inoltre, contiene vari punti critici, che sarebbe opportuno chiarire e/o superare.

In primo luogo, per quanto concerne il Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato (PDTAP), andrebbero definite le tempistiche per la sua redazione, come sviluppare la previsione di spesa e come integrare, a titolo di esempio, nel processo, la Rete Oncologica, quella delle cure Palliative, etc..

In secondo luogo, in tema di immediata disponibilità dei farmaci orfani a livello regionale, manca la previsione di sanzioni tese ad incentivare le Regioni ad adottare comportamenti virtuosi, con il rischio di vanificare l'auspicio della norma stessa.

Ancora, andrebbero specificati criteri di adesione alla Rete Nazionale per le malattie rare: quelli esistenti risultano ormai insufficienti a garantire la effettiva presa in carico delle persone con malattia rara da parte dei Centri di riferimento e dei presidi che risultano ad oggi inseriti all'interno della Rete Nazionale. Sarebbe, inoltre, utile ed opportuno istituire un sistema informativo in grado di contenere tutte le informazioni relative ai pazienti, così da facilitare la comunicazione tra i diversi specialisti.

Un punto di sicura criticità è quello relativo all'art. 4 L. n. 175/2021 che, ribadendo come siano posti a totale carico del SSN i trattamenti sanitari, già previsti dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) o qualificati salvavita, potrebbe essere letta in maniera difforme a livello regionale, portando in alcuni casi a limitare l'erogazione di terapie farmacologiche e non, e, più in generale, di tutte le prestazioni extra LEA, che pure sono necessarie per il trattamento di alcune malattie rare.

Altra criticità è quella relativa al dimensionamento del Fondo di Solidarietà: la cifra prevista (€ 1 mil. annuo) non sembra infatti sufficiente a soddisfare le necessità; inoltre, la percentuale di invalidità pari al 100% richiesta per l'accesso, di fatto esclude una platea significativa di malati rari dal beneficio.

Analogamente, va annoverata fra le criticità la clausola "isorisorse" applicata al Piano Nazionale Malattie Rare, che evidentemente perpetua le difficoltà finanziarie esistenti: come hanno più volte sottolineato i pazienti, il Piano Nazionale Malattie Rare italiano ha la forza di una bellissima carta di diritti ma, in assenza di un finanziamento espressamente previsto e dedicato, l'attuazione è lasciata alla buona volontà dei singoli attori; in definitiva l'effettiva realizzazione dei contenuti del Piano deve fare i conti con la disponibilità delle singole realtà regionali, generando anche evidenti iniquità.

Le citate iniquità si sommano a quelle evidenti create dalla mancata emanazione delle nuove tariffe per le prestazioni di specialistica ambulatoriale che, di fatto ha, in molti casi, reso inesigibili i cosiddetti "nuovi LEA": situazione che ha determinato un accesso disomogeneo alle prestazioni, discriminando le persone (e fra queste quelle con malattie rare e croniche sono le più fragili) sulla base della Regione di residenza.

Sempre in tema di risorse finanziarie, non ci si può esimere dall'osservare come nel PNRR le malattie rare siano citate soltanto nell'intervento C2.2, investimento 2.1 "Valorizzazione e potenziamento della ricerca

biomedica del SSN": si parla, nel complesso, di € 520 mil., di cui certamente € 200 mil. (poco meno del 40%) per malattie e tumori rari, da spendere fra il 2023 e il 2025.

Ma le opportunità del PNRR per il mondo delle malattie rare possono, e devono, essere molto più ampie, richiedendo però il riconoscimento di alcune peculiarità del settore.

OSSFOR, già nel V Rapporto, ha individuato una serie di "agganci" utili all'interno del PNRR, il cui sfruttamento richiede, però, l'acquisizione di una corretta *vision*, oltre che di una volontà politica.

Ricordiamo alcune proposte qualificanti:

- l'indicazione nel Fascicolo Sanitario Elettronico dei dati utili per una immediata individuazione dei "malati rari", con indicazione dei bisogni/condizioni specifiche e dei Centri/Professionisti di riferimento che hanno in carico il paziente;
- integrazione e coordinamento dei Registri delle malattie rare, potenziando e portando a regime le progettualità già in essere;
- potenziamento e arricchimento del teleconsulto con funzioni (e funzionalità), finalizzate alla realizzazione di una efficace continuità assistenziale basata sull'integrazione dei servizi di prossimità con il monitoraggio dei Centri di riferimento;
- potenziamento dei servizi di assistenza domiciliare evitando che si trasformi in una mera diffusione del tele-monitoraggio, che è modalità insufficiente per larga parte dei "malati rari";
- riserva di 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;
- investimenti sulle attrezzature portabili al domicilio del paziente
- interventi sulle residenze, come anche le forme di *housing* sociale, per supportare il mantenimento dell'autosufficienza dei malati rari.

In tema di domiciliarità (o prossimità), è importante osservare che purtroppo il PNRR segna una discrasia con la necessità di integrazione socio-sanitaria che caratterizza i bisogni dei pazienti non autosufficienti e, fra questi, l'esperienza dei pazienti con patologie rare, e delle loro famiglie, che rappresentano casi paradigmatici: per questo, le famiglie dei malati rari andrebbero "sentite", al fine di indirizzare correttamente gli investimenti, nel senso di una efficace integrazione socio-sanitaria.

Va, infine, ribadito che il cosiddetto potenziamento del “territorio”, vaticinato dal PNRR, si basa sulla creazione di strutture intermedie, e quindi non ci si può esimere dal chiedersi come impatteranno sulla presa in carico dei “malati rari”, i quali hanno un doppio riferimento, rappresentato dallo specialista, tipicamente del Centro di riferimento, e dal Medico di Medicina Generale (MMG)/Pediatra di Libera Scelta (PLS). Inoltre, l'epidemiologia delle malattie rare è caratterizzata da una alta dispersione geografica dei pazienti: questa dispersione crea distanze rilevanti da colmare per accedere all'assistenza: distanze che potrebbero essere in gran parte colmate sviluppando reti virtuali, capaci di far viaggiare in sicurezza dati e immagini ad alta risoluzione. Chi ha una malattia rara vive quasi sempre una condizione di cronicità, rendere l'assistenza sanitaria il più possibile personalizzata in base alle necessità del paziente e della sua famiglia può agevolare la condizione che si trovano a vivere quotidianamente.

L'aspetto dell'impatto sul settore della “digitalizzazione” è, quindi, essenziale e strettamente connesso al tema degli investimenti del PNRR: ad esempio, la realizzazione delle condizioni per far rete fra Centri di riferimento e strutture territoriali (CdC, ma non solo) dovrebbe trovare una attenzione specifica all'interno del capitolo sulla completa digitalizzazione di alcuni presidi di alta complessità, prevista dal PNRR.

In generale, le opportunità della tecnologia, per esplicarsi, devono essere precedute da una rivisitazione dei processi attuali e da una cultura del dato fondata non tanto sulla proliferazione di informazioni, ma sulla raccolta utile dei dati, con una loro classificazione e una destinazione d'uso specifici. Per questo, il PNRR non dovrebbe essere visto come un mero piano di investimenti, bensì come un piano di riforme, in grado avviare quei cambiamenti strutturali che permettano poi al sistema di mantenersi nel tempo.

Il tema delle opportunità offerte dalle tecnologie digitali è stato, altresì, oggetto di un lavoro di approfondimento e un convegno “Malattie Rare, Sanità Digitale e Intelligenza Artificiale” esitato nella pubblicazione del VII Quaderno OSSFOR.

Si è voluto contribuire al dibattito partendo dalle numerose applicazioni delle tecnologie digitali sviluppate nell'ambito delle malattie rare.

In particolare, ci si è interrogati sulle potenzialità dell'intelligenza artificiale, che è uno strumento utile a tutti i cittadini e pazienti, in particolare alle persone con

malattia rara per le quali la tempestività della diagnosi può essere decisiva.

Dalle evidenze emerse nel citato convegno, OSSFOR ha elaborato una lista di argomenti/proposte, su cui si ritiene opportuno lavorare:

- rivedere i processi e i percorsi assistenziali prima di scegliere le tecnologie;
- utilizzare l'esperienza e la complessità delle malattie rare per ridefinire l'assistenza e la formazione sanitaria;
- impostare un'assistenza personalizzata, sui reali bisogni dei pazienti rari e non standardizzata;
- investire nella formazione del personale e anche di figure essenziali per l'elaborazione dei dati, come data manager e statistici;
- rendere i registri di popolazione per le malattie rare sostenibili, attingendo anche alle esperienze nazionali ed europee (ERN) e alle collaborazioni con il privato;
- stimolare una cultura del dato che punti a raccogliere dati di qualità;
- aumentare la fiducia di pazienti e medici verso la sanità digitale soprattutto verso strumenti come il Fascicolo Sanitario Elettronico e lo Spazio Europeo dei Dati Sanitari, compiendo un'accurata comunicazione sull'importanza di condividere i propri dati, in piena sicurezza;
- lavorare per superare problemi di interoperabilità, data sharing e accesso ai dati, rispettando al tempo stesso il GDPR e la privacy dei pazienti;
- garantire un equo accesso alla cura grazie all'uso efficiente delle tecnologie;
- inserire nei LEA tutte le tecnologie utili per l'assistenza sanitaria, dal sequenziamento genomico ai *device* indossabili;
- coinvolgere i pazienti a tutti i livelli di assistenza e ricerca, dai trial alla partecipazione ai registri, prevedendo restituzioni di valore.

In sintesi, se la ricaduta positiva del PNRR sulle malattie rare dipende dalla capacità di ripensare i processi e i percorsi di cura, evitando standardizzazioni, perché i bisogni dei malati rari non sono standardizzabili, al contempo, prendere come riferimento la complessità del mondo delle malattie rare può aiutare a definirne i percorsi anche per molte altre patologie.

Tornando agli aspetti normativi, con riferimento specifico ai farmaci orfani, si conferma l'importanza di poter disporre, come nella legislazione italiana, di una nutrita serie di dispositivi che regolano gli accessi precoci: in tal modo, si dispone di un notevole ventaglio di opzioni per venire incontro alle esigenze terapeutiche dei malati rari.

Non di meno, se pure le “possibilità” sono molteplici, la loro applicazione è fonte di problematiche irrisolte.

In primis, si deve registrare una insufficiente trasparenza sui requisiti di accesso ai benefici della L. n. 648/1996: non appare per lo più evidente quali siano le ragioni che portano all'accettazione o al rifiuto dell'accesso. Una maggiore trasparenza sarebbe utile tanto per i pazienti, quanto per le Aziende produttrici.

Analogamente sarebbe auspicabile una maggiore trasparenza tanto sui criteri di assegnazione dei Fondi ex L. n. 326/2003, quanto sulla loro utilizzazione, permettendo una compiuta valutazione della congruità, rispetto ai bisogni, dei Fondi disponibili.

Sempre in tema di *Early Access Programs*, va segnalata la proposta, contenuta nel capitolo 1B, di prevedere la valutazione dell'innovatività subito dopo la raccomandazione positiva del CHMP EMA: modifica che permetterebbe ai pazienti che ne hanno necessità, di avere accesso, mediante la L. n. 648/1996, in tempi più brevi ai farmaci innovativi e con una copertura economica, già prevista dalla legislazione, garantita dal Fondo Innovativi.

Si segnala, sempre in tema di accesso, in particolare ai farmaci utilizzati off-label, ex L. 648/1996, Fondo AIFA 5%, uso compassionevole, L. 94/1998 etc., il capitolo 4B che approfondisce il modello organizzativo adottato nella Regione Lazio per la distribuzione diretta delle terapie off-label. Tale modello prevede l'affidamento della distribuzione diretta alla farmacia del centro prescrittore, con la finalità di garantire un rapido accesso alle cure ed uno stretto monitoraggio del loro profilo beneficio/rischio. L'indagine, condotta approfondendo l'esperienza di uno dei principali Centri prescrittori localizzato nella Regione, ha permesso di individuare punti di forza e criticità legate al nuovo modello organizzativo, utili per sviluppare conoscenza sulle *best practices*.

In tema di mercato farmaceutico e di accesso dei farmaci orfani, il Rapporto registra come l'EMA nel 2021 abbia concesso complessivamente l'autorizzazione per 13 nuovi farmaci orfani, per le seguenti aree terapeutiche: oncologia (4 molecole), immunologia (3), endocrinologia (1), ematologia (1), metabolismo (1), oftalmologia (1), infettivologia (1) e gastroenterologia (1).

Di questi, 10 hanno già intrapreso l'iter della negoziazione di prezzi e rimborso e 7 sono stati inclusi in fascia H.

L'Italia si conferma Paese con un ampio accesso alle opportunità terapeutiche: su un totale di 130 farmaci orfani autorizzati dall'EMA (al 31.12.2021), 122 sono disponibili in Italia e di questi l'80% è rimborsato dal SSN; il rimanente 20% è in classe C o in attesa di negoziazione.

Il dato è confermato dallo studio Patients W.A.I.T. (Waiting to Access Innovative Therapies), condotto da IQVIA in collaborazione con EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), il più ampio studio europeo sulla disponibilità di farmaci innovativi e sui relativi tempi di accesso dei pazienti.

Lo studio, considera attualmente 38 Paesi (27 dell'UE e 11 non UE): l'analisi proposta nel Rapporto include 160 farmaci innovativi che hanno avuto autorizzazione da parte di EMA all'immissione in commercio tra il 2017 e il 2020, di cui 57 farmaci orfani oncologici e 42 non oncologici.

L'analisi conferma che l'Italia si posiziona fra i primi Paesi per numero di farmaci orfani disponibili (69% di quelli orfani oncologici approvati da EMA e 75% di quelli non oncologici), con tempi del processo di accesso alle liste di rimborsabilità mediamente più brevi rispetto alla media dei Paesi UE (meno 2-3 mesi), anche se maggiori rispetto ai Paesi più virtuosi (l'Italia si posiziona fra l'11° e il 15° posto).

Il gap dell'Italia rispetto alla Germania, che è prima nella classifica europea, è da attribuirsi principalmente ai farmaci arrivati sul mercato nell'ultimo anno: dato che non sorprende considerato il diverso meccanismo di accesso in vigore in Germania, che non prevede una negoziazione preventiva.

Tornando ai dati strettamente italiani, il 37,7% dei farmaci è sottoposto ad un Registro di monitoraggio e al 26% è stato applicato un *Managed Entry Agreement*, ovvero un accordo finanziario o un accordo basato sugli outcome. Sette farmaci oncologici e dieci non oncologici hanno anche vista riconosciuta l'innovatività.

La spesa SSN relativa ai farmaci orfani assorbe circa l'8% del totale della spesa farmaceutica pubblica.

Sempre dall'analisi dei flussi di consumo e spesa farmaceutica si conferma l'evidenza che il prezzo dei farmaci orfani è in funzione dei volumi di vendita: si evidenzia una forte regolarità nella relazione, che assume un andamento esponenziale negativo, confermando la complessiva coerenza dei processi negoziali di AIFA.

Si conferma, altresì, una crescita negli anni, sostanzialmente lineare, della spesa media per DDD, che almeno in parte (necessitando di ulteriori approfondimenti) può essere attribuita all'incremento di farmaci per molecole ultra-rare e quindi a bassi volumi di vendita.

In ogni caso l'incidenza dei consumi di farmaci orfani sul totale dei consumi è fortemente cresciuta negli anni, dimostrando un aumento delle opportunità terapeutica per i malati rari.

Si consideri, inoltre, che l'accesso alle terapie con farmaci orfani si dimostra di fatto garantito indipendentemente dall'esistenza o meno dello status di "farmaco orfano": in altri termini, anche dopo la perdita dell'esclusività e la fuoriuscita dalla "Lista AIFA", e quindi dalle relative agevolazioni economiche, non si sono osservate differenze in termini di consumo.

Per quel che concerne gli aspetti industriali, le aziende produttrici di farmaci orfani, per oltre il 78%, ne producono al più due. Le prime 10 aziende produttrici di farmaci per malattie rare (18% del totale) coprono oltre il 70% della spesa pubblica; il fatturato SSN medio di tali aziende è di circa € 140 mil. Annuì, di cui in media il 20% attribuibile ai farmaci orfani. Va notato che le Aziende con maggiore quota di fatturato per farmaci orfani, hanno anche in media fatturati più bassi.

Sempre in tema di aspetti industriali e, in particolare, di ricerca clinica sui farmaci orfani, va aggiunto che da una apposita analisi (capitolo 4A) svolta annualmente per il Rapporto OSSFOR, si osserva un ulteriore aumento delle molecole in esame e delle patologie di riferimento, ma anche una diminuzione, piuttosto rilevante, del numero di studi clinici attivi a livello globale.

Mentre la distribuzione nelle fasi di ricerca si conferma sostanzialmente stabile, l'analisi delle fonti di finanziamento conferma i dati storici, con una rilevante eccezione: quest'anno diminuisce significativamente la presenza di realtà non industriali quale fonte di finanziamento degli studi clinici, specialmente nelle fasi più precoci del processo di ricerca. L'industria farmaceutica si mostra, in definitiva, fondamentale per la ricerca, in modo praticamente esclusivo nelle fasi più avanzate, ma ormai anche nelle fasi più precoci, dove entra spesso in qualità di co-finanziatrice della ricerca.

Peraltro, è anche possibile ipotizzare l'esistenza di una relazione diretta tra il calo del numero degli studi clinici e la mancata partecipazione delle realtà non industriali. Dal punto di vista europeo questo potrebbe anche essere imputato all'avvio del nuovo regolamento

della sperimentazione clinica, in vigore dal 31.1.2022, che prevede nuove procedure di gestione della ricerca clinica, richiedendo un adeguamento organizzativo ai promotori degli studi, che può rappresentare una complessità per molte realtà non industriali.

In previsione della imminente e completa adozione del regolamento 563/2014, in vigore dal 31.1.2023, sarà quindi interessante, oltre che necessario, seguire l'evoluzione dell'adattamento di queste realtà non industriali che svolgono un importante ruolo nell'ambito della ricerca clinica.

Per quanto concerne i tempi di accesso al mercato, il monitoraggio annuale di OSSFOR delle dinamiche dei processi autorizzativi evidenzia un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di farmaco orfano all'ottenimento dell'autorizzazione EMA all'immissione in commercio (da 34 mesi nel periodo 2003/2004 a 54 mesi tra il 2019 ed il 2020), dovuto 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 stabile il tempo richiesto da EMA per concedere l'autorizzazione.

A livello nazionale, negli ultimi anni si registra una tendenza alla riduzione della durata dell'iter autorizzativo: tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si osserva una riduzione da 24 mesi in media nel periodo 2012/2014 a 20 mesi nel triennio 2018/2021: il processo rimane, però, certamente lontano dai tempi indicati dalla L. n. 98/2013 (100 giorni per la conclusione della procedura negoziale, calcolati dalla data di presentazione della domanda, dato quest'ultimo che rimane non pubblicamente disponibile). Pur con i limiti dell'analisi e tenendo conto dell'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, si stima che il processo "interno", ovvero quello di definizione della valutazione e negoziazione del prezzo da parte della Commissione Tecnico Scientifica e Comitato Prezzi e Rimborso, si sia allungato fra il 2010/2012 e il 2019/2021, da 149 giorni a 245 giorni. Secondo questa stima solo il 15% dei farmaci analizzati ha visto una durata del processo di autorizzazione interno inferiore ai 100 giorni: per il 56% dei farmaci analizzati la durata è superiore ai 180 e per il 32% ai 300 giorni.

Ovviamente va tenuto conto della rimodulazione dell'attività programmata dalle Commissioni AIFA a causa dell'emergenza pandemica nel periodo 2020/2021, ed anche del fatto che i Farmaci Orfani possono essere comunque disponibili grazie ai vari

schemi di accesso precoce (L. n. 648/1996, L. n. 326/2003, Uso Compassionevole, etc.), ma in media i tempi di autorizzazione risultano ancora maggiori di quanto normativamente previsto. E risultano anche mediamente maggiori dei tempi dei farmaci non orfani, in qualche modo contraddicendo quella che era la ratio della norma che aveva previsto un termine massimo per la conclusione del processo.

Dal Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2021 pubblicato da AIFA ad Aprile 2022, in media nel periodo considerato, tra tutte le tipologie negoziali, è stato concluso il 95,5% delle procedure entrate e in media il tempo stimato su tutto il periodo è risultato pari a 362,2 giorni. Il tempo medio nel periodo 2018-2021 è pari a 484,8 giorni per le procedure relative a farmaci generici e 343,4 giorni medi per tutte le altre procedure non generiche. Il tempo più dilatato tra le procedure non generiche è attribuibile ai farmaci orfani (405,1 giorni medi nel periodo).

Guardando nello specifico l'anno 2021, tra tutte le tipologie negoziali, è stato concluso il 93,8% delle procedure entrate in media in 348,7 giorni (254,4; 443,1); per i farmaci orfani le procedure chiuse sono state il 73,9% con una media di 443,4 giorni (IC 93,7-793,2).

I tempi tecnici di negoziazione si possono allungare per effetto della complessità di valutare farmaco che accedono al mercato con gradi di evidenza mediamente inferiori alla media, ovvero per la complessità di trovare l'accordo sul prezzo.

Di fatto, la prima possibilità non appare così ovvia, visto che molti farmaci orfani hanno comunque ottenuto l'innovatività e, nella natura dei farmaci orfani, c'è la soddisfazione di un rilevante *unmet need*, che "controbilancia" la minore evidenza.

Sembra ragionevole pensare che l'elemento prezzo sia quello discriminante: ma come argomenteremo nel seguito, il prezzo è in larga misura correlato (negativamente) con i volumi di vendite attesi: relazione nota e assolutamente riscontrabile nelle negoziazioni italiane, ma evidentemente non ancora del tutto riconosciuta.

Passando ai tempi relativi alla disponibilità regionale (intesa come prima movimentazione rilevata) sono in media di circa 3,5 mesi, con differenze irrilevanti tra le Regioni. A livello regionale ciò che varia è la numerosità delle specialità orfane movimentate: va però tenuto conto del fatto che, verosimilmente, non

tutte le patologie sono riscontrabili in tutte le Regioni, e laddove vi siano pochi pazienti non è inusuale che le Regioni stipulino accordi extra-regionali per la fornitura.

Se i tempi non sembrano quindi evidenziare particolari criticità equitative, sempre a livello regionale, si evidenzia una forte variabilità nel consumo e quindi nella spesa, che suggerisce la necessità di approfondimenti per meglio comprenderne l'origine ed, eventualmente, mettere a punto politiche correttive.

Rapportando, ad esempio, la spesa per farmaci orfani alla popolazione dei malati rari delle Regioni ove il dato è disponibile (si rimanda al Capitolo 7 del Rapporto OSSFOR 2021), emerge come il differenziale di spesa sia rilevante passando da € 26,0 pro-capite della Liguria a € 62,5 in Umbria con un differenziale di 2,4 volte (escludendo dal calcolo, per prudenza, le Regioni con prevalenze agli estremi del *range*).

Per comprendere le differenze regionali nel consumo pro-capite, come anche nella spesa media per DDD, risulta quindi necessario poter confrontare i dati con la popolazione portatrice di malattia rara, ed anche eliminare le componenti di mobilità, certamente legate alla localizzazione non uniforme dei Centri di Riferimento per le malattie rare.

Peraltro, i dati disponibili, anche elaborati da OSSFOR, sembrano confermare una certa omogeneità del dato epidemiologico "aggregato" a livello regionale (si rimanda alle analisi su Lombardia, Puglia, Toscana e Lazio pubblicate nei precedenti Rapporti OSSFOR): quindi pur in carenza di dati dettagliati, le differenze esistenti non sembrano completamente spiegabili con fattori epidemiologici o legati alla mobilità.

Ancor più forte è la variabilità regionale dell'onere diretto sulle famiglie per l'acquisto di farmaci non rimborsati, che supera le 6 volte fra le Regioni con spesa massima e minima; onere che apparentemente è molto limitato, ma che se riportato alla stima del numero di malati rari (esenti) diventa tutt'altro che trascurabile, con una punta regionale in Abruzzo di quasi € 150 pro-capite annui.

In conclusione, l'equità, intesa come possibilità di uniformi condizioni di accesso dei malati rari alle terapie farmacologiche, e anche di incidenza economica sui bilanci familiari, sembra ancora un obiettivo non raggiunto e certamente dovrebbe rappresentare uno dei principali punti di attenzione delle politiche sanitarie nel settore.

Da ultimo ricordiamo che, in continuità con le analisi pubblicate nei precedenti Rapporti OSSFOR, il Rapporto contribuisce alla conoscenza delle malattie rare sfruttando l'accesso ai database amministrativi regionali, utilizzati per ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti con almeno una esenzione per malattia rara: in particolare viene analizzato il ricorso a ricoveri ospedalieri, alle prestazioni specialistiche ambulatoriali (effettuate sia nelle strutture pubbliche, che in quelle private accreditate), ai consumi farmaceutici territoriali e a quelli registrati nel File F.

Il VI Rapporto OSSFOR ha approfondito l'assistenza ai malati rari erogata dalla Regione Basilicata: evidenza che si aggiunge a quelle già elaborata nei precedenti Rapporti per le Regioni Campania, Lazio, Puglia, Toscana e Lombardia.

La prevalenza nella popolazione lucana di pazienti portatori di MR si stima pari allo 0,79%.

Complessivamente, considerando le quattro Regioni analizzate da OSSFOR (che rappresentano il 33,7% della popolazione italiana pari a circa 20 mln. di residenti), dopo le modifiche apportate dal DPCM del 12.1.2017 ("nuovi LEA"), la prevalenza di MR (esenti) risulta compresa nel range 0,65-0,79%.

All'interno di questo quadro generale, i soggetti portatori di MR ultra-rare meritano particolare attenzione: rappresentano una quota che stimiamo compresa tra lo 0,06% e lo 0,21%, e si distribuiscono su oltre 300 condizioni patologiche; per confronto 19 volte più dei pazienti portatori di MR della classe di prevalenza che raggruppa le patologie che colpiscono più di 100 persone per milione di abitanti.

La spesa pubblica media pro-capite annua sostenuta dai SSR per i malati rari è compresa nel range € 4.248-6.247.

A livello pro-capite, la spesa media regionale registra comunque delle differenze: il 32% fra la Lombardia (con la spesa maggiore) e il Lazio (con la spesa minore). Il range in cui si situano le diverse spese pro-capite regionali (che non comprendono i costi relativi ad assistenza residenziale e ADI che gravano per lo più sui bilanci delle famiglie) è più ampio di quello delle prevalenze (14,5%) e questo sembra indicare che le "gestioni" regionali dei pazienti non sono omogenee.

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 all'81,6% in Basilicata, al 76,2% nel Lazio, al 63,0% in Toscana e al

62,7% in Lombardia; segue la spesa per ricoveri ordinari (valorizzata con le relative tariffe DRG regionali), pari al 19,9% in Lombardia, al 18,6% in Toscana, al 12,7% nel Lazio e al 8,2% in Basilicata.

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 compreso fra 1,7 e 2,2%.

Pur con specificità regionali, e una variabilità connaturata ai "piccoli numeri" che caratterizzano il settore, epidemiologia e costi delle MR stimati si confermano sufficientemente "regolari", e questo può essere di grande utilità per la programmazione degli interventi.

EXECUTIVE SUMMARY

The VI OSSFOR Annual Report is published in a period characterized by the search for a normalization after the interruption caused by the COVID-19 pandemic peaks of 2020 and 2021: an interruption that might have at least triggered the conditions for a relaunch of the National Health Service (NHS) and, therefore, the conditions for overcoming the critical issues that afflict the field of rare diseases and orphan drugs. The Report, with its analysis and proposals, would then contribute to the definition of a new *vision* of the field: and it is possible especially thanks to the precious collaboration in the activities of OSSFOR, individual researchers, institutions and scientific Associations and *advocacy*. Saving the reference and thanks to the researchers for later, we recall here the contribution (in alphabetical order) of AIFA (Italian Medicines Agency), Rare Diseases Alliance, IQVIA, Trial Observatory, Pharma Value, GdL Rare Diseases and Orphan Drugs SIF (Italian Pharmacological Society), SIFO (Italian Society of Hospital Pharmacy).

As always, the OSSFOR proposals come from the analysis of the emerging and/or “persistent” problems which characterize the sector; this year, there are three priority issues which represent the subject of specific in-depth study: the implementation of Law No. 175/2021, the impact of the National Recovery and Resilience Plan on the quality and efficiency of rare patients assistance and the equal access at regional level (thanks to the original data made available by OsMed).

In order, the first important news brought by 2021 is the approval of the Consolidated Act on Rare Diseases (Law No. 175/2021).

It is obviously a necessary and essential “starting point” but not yet a “point of arrival”; OSSFOR, with the precious contribution of Rare Diseases Alliance, has studied this subject trying to identify what is still necessary to do in order to ensure a real implementation of the Act, and to identify also the critical areas to overcome.

With regard to the implementation, it should be noted that the real scope of the Act remains conditioned by the non-issue of a series of implementing rules concerning

the Establishment of the Solidarity Fund, the Italian National Plan for Rare Diseases and the reorganization of the National Network for Rare Diseases, information and tax incentives for research.

Regarding the Plan, which had a deadline set at 2016, it should be noted that the deadlines provided for by the rule for updating have expired.

Similarly, the time required by the rule for the Establishment of the Solidarity Fund for people affected by rare diseases has expired, for which, moreover, €1 million has already been allocated, as well as those for the promotion of national information and awareness campaigns on rare diseases, as well as for the entry into force of the regulation (on the initiative of the Ministry of Health, in consultation with the Ministry of University and Research) for the definition of tax incentives for research.

It is clear from the importance of the topics covered that, in the absence of a quick response, there is the risk of reaching an impasse and, therefore, to see the reform, required by L. No. 175/2021, remaining only on the paper.

The Law also contains several critical points, which should be clarified and/or overcome.

Firstly, with regard to the Personalized Diagnostic Therapeutic Assistance Plan (PDTAP), it should be defined the timing for its drafting, how to develop the expenditure forecast and how to integrate, by way of example, in the process, the Oncology Network, the Palliative Care Network, etc.

Secondly, with regard to the immediate availability of orphan drugs at regional level, there is no provision for sanctions aimed at encouraging Regions to adopt virtuous behaviours, with the risk of nullifying the aim of the rule itself.

Furthermore, criteria for membership in the Italian National Network for Rare Diseases should be specified: the existing ones are now insufficient to guarantee the

effective taking care of people with rare disease by the Reference Centers and medical facilities that are currently included in the National Network. Moreover, It would be useful and appropriate to establish an information system capable of containing all the information relating to patients, so as to facilitate communication between the different specialists.

A point of certain criticism is related to art. 4 L. No. 175/2021 that, reiterating how the health treatments, already provided for by the Essential Assistance Levels (LEA) or qualified life-saving, are charged to the National Health Service (NHS), could be read in a different way at regional level, causing the limitation of the provision of pharmacological and non-pharmacological therapies, and more generally, of all extra-LEA performances, also necessary for the treatment of rare diseases.

Another critical issue is related to the sizing of the Solidarity Fund: the expected figure (€1 million per year) does not seem sufficient to meet the needs. Moreover, the percentage of disability, equal to 100%, required for the access, excludes a significant audience of rare patients from the benefit.

Similarly, the “isorisorse” clause applied to the National Plan for Rare Diseases Plan should be seen as part of the critical issues, which evidently perpetuates the existing financial difficulties: as the patients have repeatedly pointed out, the Italian National Plan for Rare Diseases has the strength of a charter of rights but, in the absence of an expressly provided and dedicated funding, the implementation is left to the goodwill of the individual actors. Ultimately, the effective implementation of the contents of the Plan must deal with the availability of the individual regional realities, also generating obvious inequities.

The aforementioned inequities are added to the obvious ones caused by the non-issue of the new rates for outpatient specialist services which, in many cases, has made the so-called “new LEA” uncollectible: a situation that has determined an unequal access to services, discriminating people (and among these, patients with rare and chronic diseases are the most fragile) on the basis of the region of residence.

Still on the subject of financial resources, rare diseases are mentioned in the NRRP only in the intervention C2.2, investment 2.1 “Strengthening and enhancement of Italian National Health Service biomedical research”: the investment cost is about €520 million, of which certainly €200 million (slightly less than 40%) for rare diseases and tumors, to be spent between 2023 and 2025.

But the opportunities of the NRRP for the world of rare diseases may and must be broader, but requiring the acknowledgment of some peculiarities of the field.

OSSFOR, already in the V Report, has identified a series of useful “hookups” within the NRRP, whose exploitation requires, however, the acquisition of a correct *vision* as well as a political will.

Here is a list of some qualifying proposals:

- indication of the data useful for an immediate identification of “rare patients” in the Electronic Health Record, with indication of the specific needs/conditions and the Centres/Professionals of reference that take charge of the patient;
- integration and coordination of rare disease Registries, strengthening and developing the projects already in place;
- strengthening and enrichment of the teleconsultation as a function of care continuity, by integrating proximity services with the monitoring of reference Centres;
- strengthening of home assistance services preventing it from becoming a mere spread of tele-monitoring, which is an insufficient method for a large part of the “rare patients”;
- investment “chapter” for highly specialized equipment which are related to new advanced therapies (gene, molecular, etc.) which are now the present for many rare diseases;
- investments in equipment to use at the patient’s home;
- interventions on private homes, as well as the forms of social *housing*, finalized to the maintenance of self-sufficiency of rare patients margins.

In terms of proximity, it is important to note that unfortunately NRRP marks a discrepancy with the need for socio-health integration that characterizes the needs of non-self-sufficient patients and, among these, the experience of patients with rare diseases and their families, which represent paradigmatic cases: for this reason, the families of rare patients should be “heard”, in order to correctly direct investments, in the sense of an effective socio-health integration.

Finally, it should be reiterated that the so-called strengthening of the “territory”, anticipated by the NRRP, is based on the creation of intermediate structures, and therefore we cannot exempt ourselves from wondering how they will impact on the taking charge of the “rare patients”, who have a double reference, represented by the specialist of the Reference Center, and the General Practitioner (GP) or Pediatrician of Free Choice (PLS). In addition, the epidemiology of rare diseases

is characterized by a high geographical dispersion of patients: this dispersion creates significant distances to be covered to access assistance: distances that could be largely covered by developing virtual networks, capable of safely traveling data and high-resolution images. Rare patients almost always live a condition of chronicity: making health assistance as personalized as possible according to the needs of the patient and his family may facilitate the condition they live every day.

The aspect of the impact on the sector of “digitization” is, therefore, essential and closely connected to the issue of NRRP investments: for example, the realization of the conditions for networking between Reference Centres and territorial structures (CdC, but not only) should find a specific attention within the chapter about the complete digitization of some high-complexity facilities, provided for by the NRRP.

In general, to better understand the opportunities of technology, they must be preceded by a review of current processes and a culture of data based not so much on the proliferation of information, but on the useful collection of data, with their specific classification and intended use. For this reason, NRRP should not be seen as a mere investment plan, but as a reform plan, capable of initiating those structural changes that then allow the system to maintain itself over time.

The topic of opportunities offered by digital technologies has also been the subject of in-depth work and a conference “Rare Diseases, Digital Health and Artificial Intelligence” wavered in the publication of the VII OSSFOR Handbook.

During the conference, the debate started from the many applications of digital technologies developed in the field of rare diseases.

In particular, a question has emerged on the potential of artificial intelligence, which is a useful tool for all citizens and patients, especially for people affected by rare diseases for whom the timeliness of diagnosis may be decisive.

From the evidence that emerged in the aforementioned conference, OSSFOR has drawn up a list of topics/proposals, which it considers appropriate to work on:

- review assistance processes and pathways before choosing technologies;
- use the expertise and complexity of rare diseases to redefine healthcare assistance and training;
- set up a personalized assistance, based on the real needs of rare patients and not a standardized assistance;

- invest in the training of personnel and also essential figures for data processing, such as data managers and statisticians;
- make sustainable population registries for rare diseases, also drawing on National and European experiences (ERN) and private partnerships;
- stimulate a data culture that aims to collect quality data;
- increase the trust of patients and doctors towards digital health, especially towards tools such as the Electronic Health Record and the European Health Data Space, by making accurate communication on the importance of sharing their data, in full security;
- work to overcome issues of interoperability, data sharing and access to data, while respecting GDPR and patient privacy;
- ensure equal access to assistance thanks to the efficient use of technologies;
- include in LEA all the technologies useful for health assistance, from genomic sequencing to wearable *devices*;
- engage patients at all levels of assistance and research, from *trial* to participation in registers, providing for returning value.

In summary, if the positive impact of NRRP on rare diseases depends on the ability to rethink the processes and care pathways, avoiding standardization, because the needs of rare patients are not standardized, and at the same time, taking as a reference the complexity of the world of rare diseases may help to define the pathways for many other diseases.

Returning to the regulatory aspects, with specific reference to orphan drugs, it is confirmed the importance of being able to have, as in Italian legislation, a large series of devices that regulate early access: in this way, there is a considerable range of options to meet the therapeutic needs of rare patients.

Nevertheless, even if the “possibilities” are multiple, their application is a source of unresolved problems.

First of all, there must be insufficient transparency on the requirements for access to the benefits of L. No. 648/1996: it is mostly unclear what are the reasons that lead to the acceptance or refusal of access. Greater transparency would be useful for both patients and manufacturing companies.

Similarly, greater transparency would be desirable both on the criteria for allocating Funds under L. No. 326/2003, and on their use, allowing a complete assessment of the adequacy of the Funds available, with respect to the needs.

Always on the subject of *Early Access Programs*, it should be noted the proposal, contained in chapter 1B, to provide for the evaluation of innovativeness immediately after the positive recommendation of the CHMP EMA: modification that would allow patients who need it, to have access, through L. No. 648/1996, to innovative drugs in a shorter time and with economic coverage, already provided for by the legislation, guaranteed by the Innovative Fund.

It should be noted, again on the subject of access, in particular to off-label drugs, pursuant to L. 648/1996, AIFA Fund 5%, compassionate use, L. 94/1998 etc., chapter 4B that explores the organizational model adopted in the Lazio Region for the direct distribution of off-label therapies. This model provides for the assignment of direct distribution to the pharmacy of the prescription center, with the aim of ensuring rapid access to care and close monitoring of their benefit/risk profile. The survey conducted by deepening the experience of one of the main prescription Centres located in the Region has allowed to identify strengths and criticalities related to the new organizational model, useful for developing knowledge on best practices.

In terms of pharmaceutical market and access for orphan drugs, the Report records how EMA in 2021 granted a total of 13 new orphan drugs, for the following therapeutic areas: oncology (4 molecules), immunology (3), endocrinology (1), hematology (1), metabolism (1), ophthalmology (1), infectiology (1) and gastroenterology (1).

10 of these have already undertaken the process of price negotiation and reimbursement and 7 have been included in group H.

Italy confirms itself as a country with wide access to therapeutic opportunities: out of a total of 130 orphan drugs authorized by the EMA (as of 31.12.2021), 122 are available in Italy and 80% of these are reimbursed by the NHS; the remaining 20% are in class C or pending negotiation.

The data is confirmed by Patients W.A.I.T. indicator survey (Waiting to Access Innovative Therapies), conducted by IQVIA in collaboration with EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), the largest European study on the availability of innovative drugs and the relative access times of patients.

The study, currently considers 38 countries (27 EU and 11 non-EU): the analysis proposed in the Report includes 160 innovative drugs that were approved by

EMA for the admission to trading between 2017 and 2020, of which 57 are oncological orphan drugs and 42 non-oncological.

The analysis confirms that Italy ranks among the first countries for number of orphan drugs available (69% of those oncological approved by EMA and 75% of those non-oncological), with access times to the reimbursement lists on average shorter than the average of the EU countries (minus 2-3 months), although greater than the most virtuous Countries (Italy ranks between 11th and 15th place).

The gap between Italy and Germany, which is first in the European ranking, is mainly due to drugs that have arrived on the market in the last year: this is not surprising given the different access mechanism in force in Germany, which does not provide for prior negotiation.

Returning to strictly Italian data, 37.7% of drugs are subject to a monitoring Register and 26% have been applied a *Managed Entry Agreement*, a financial agreement or outcome-based agreement. Seven oncological and ten non-oncological drugs are now recognized as innovative.

NHS expenditure on orphan drugs accounts for about 8% of total public pharmaceutical expenditure.

The analysis of pharmaceutical consumption and expenditure flows confirms the evidence that the price of orphan drugs is a function of sales volumes: there is a strong regularity in the report, which assumes a negative exponential trend, confirming the overall consistency of AIFA's negotiating processes.

It also confirms a substantially linear growth over the years in the average expenditure for DDD, which at least in part (requiring further investigation) may be attributed to the increase in drugs for ultra-rare molecules and therefore to low sales volumes.

In any case, the incidence of orphan drug consumption on total consumption has grown strongly over the years, demonstrating an increase in therapeutic opportunities for rare patients.

It should also be considered that the access to orphan drug therapies is proven to be guaranteed regardless of the existence or not of the status of "orphan drug": in other words, even after the loss of exclusivity and the exit from the "AIFA List", and therefore from the relative financial aid, no differences were observed in terms of consumption.

With regard to industrial aspects, companies producing orphan drugs, for over 78%, produce at most two. The top 10 companies producing drugs for rare diseases (18% of the total) cover more than 70% of public expenditure; the average NHS turnover of such companies is about €140 million per year, of which on average 20% attributable to orphan drugs. It should be noted that companies with higher revenue share for orphan drugs also have on average lower turnovers.

Remaining on the subject of industrial aspects and, in particular, clinical research on orphan drugs, it should be added that from a special analysis (chapter 4A) carried out annually for the OSSFOR Report, a further increase in the molecules under examination and the reference pathologies is observed, but also a rather significant decrease in the number of clinical trials active at a global level.

While the distribution in the research phases remains substantially stable, the analysis of the sources of funding confirms the historical data, with one notable exception: this year the presence of non-industrial realities as a source of funding for clinical trials decreases significantly, especially in the earliest stages of the research process. The pharmaceutical industry shows itself, ultimately, fundamental for research, in particular for the most advanced stages, but now also in the earliest one, where it often enters as a co-financier of research.

Moreover, it is also possible to hypothesize the existence of a direct relationship between the decline in the number of clinical trials and the non-participation of non-industrial realities. From the European point of view, this could also be attributed to the launch of the new clinical trial regulation, in force from 31.1.2022, which provides for new procedures for the management of clinical research, requiring an organizational adjustment to the promoters of studies, which may be a complexity for many non-industrial realities.

In anticipation of the imminent and complete adoption of Regulation 563/2014, in force from 31.1.2023, it will therefore be interesting, as well as necessary, to follow the evolution of the adaptation of these non-industrial realities that play an important role in the field of clinical research.

With regard to market access times, OSSFOR annual monitoring of the dynamics of authorisation processes shows a trend increase in the time from the designation of orphan drug to obtaining EMA trading authorisation (from 34 months in the period 2003/2004 to 54 months between 2019 and 2020), due to the increasing

precocity of the submission of the designation request, and the consequent greater time between this and the authorisation request: the time required by EMA to grant authorisation remains substantially stable.

At national level, in recent years there has been a tendency to reduce the duration of the authorization process: between EMA authorization and price determination and reimbursement there is a reduction from 24 months on average in the period 2012/2014 to 20 months in the three-year period 2018/2021: the process remains, however, certainly far from the times indicated by L. No. 98/2013 (100 days for the conclusion of the negotiation procedure, calculated from the date of submission of the application, since the latter remains not publicly available). Despite the limitations of the analysis and taking into account the absence of timely information on the suspension of the work of the Committees, it is estimated that the "internal" process, which is about the definition of the evaluation and negotiation of the price by the Scientific Technical Commission and the Price and Reimbursement Committee, has lengthened from 149 days to 245 between 2010/2012 and 2019/2021. According to this estimate, only 15% of the analysed drugs saw a duration of the internal authorization process less than 100 days: for 56% of the drugs analysed the duration is more than 180 and for 32% more than 300 days.

Obviously, it should be taken into account the reshaping of the activity planned by the AIFA Committees due to the pandemic emergency in the period 2020/2021, and also the fact that Orphan Drugs may still be available thanks to the various early access schemes (L. No. 648/1996, L. No. 326/2003, Compassionate Use, etc.), but on average the authorization times are still greater than what is normally expected. And they are also on average greater than the times of non-orphan drugs, in some way contradicting what was the ratio of the law which had provided for a maximum deadline for the conclusion of the process.

From the Report about the timing of the procedures for pricing and reimbursement of drugs in the four-year period 2018-2021, published by AIFA in April 2022, on average in the period considered, among all the types of negotiations, 95.5% of the procedures entered were concluded and on average the estimated time over the entire period was equal to 362.2 days. The average time in 2018-2021 is 484.8 days for generic procedures and 343.4 days for all other non-generic procedures. The most extended time between non-generic procedures is attributable to orphan drugs (average 405.1 days in the period).

Looking specifically at the year 2021, among all types of negotiations, 93.8% of procedures entered on average in 348.7 days (254.4; 443.1) were concluded; for orphan drugs, closed procedures were 73.9% with an average of 443.4 days (CI 93.7-793.2).

The technical negotiation times can be lengthened due to the complexity of evaluating drugs that access the market with degrees of evidence lower than average, or due to the complexity of reaching agreement on the price.

In fact, the first possibility does not seem so obvious, given that many orphan drugs have nevertheless obtained innovativeness and, in the nature of orphan drugs, there is the satisfaction of a relevant *unmet need*, which “counterbalances” the lesser evidence.

It seems reasonable to think that the price element is the discriminating one: but as we will see below, the price is largely related (negatively) to the expected sales volumes: a known and absolutely evident connection in Italian negotiations, but evidently not yet fully recognized.

Regarding the times related to regional availability (understood as first movement detected) are on average about 3.5 months, with irrelevant differences between the Regions. At regional level, the number of orphan drugs: however, it must be taken into account that, probably, not all diseases are present in all regions, and where there are few patients it is possible that the Regions stipulate extra-regional agreements for the supply.

If the times do not seem to highlight particular equitable issues, at regional level, there is a strong variability in consumption and therefore in expenditure, which suggests the need for in-depth studies to better understand their origin and, possibly, to develop corrective policies.

For example, comparing the expenditure for orphan drugs to the population of rare patients in the regions where the data is available (please refer to Chapter 7 of the OSSFOR 2021 Report), it emerges that the differential of expenditure is significant, with €26 per capita in Liguria, €62.50 in Umbria with a differential of 2.4 times (excluding from the calculation the regions with prevalences at the opposite sides of the *range*).

To understand the regional differences in per-capita consumption, as well as in the average expenditure for DDD, it is therefore necessary to be able to compare the data with the rare patients, and also to eliminate the

mobility components, certainly linked to the uneven location of the Reference Centres for rare diseases.

Moreover, the available data, also elaborated by OSSFOR, seem to confirm a certain homogeneity of the epidemiological data “aggregated” at regional level (please refer to the analysis on Lombardia, Puglia, Toscana and Lazio published in the previous OSSFOR Reports): therefore, although there is a lack of detailed data, the existing differences do not seem completely explainable with epidemiological or mobility-related factors.

The regional variability of the direct burden on families for the purchase of drugs not reimbursed is even stronger, which exceeds 6 times between the Regions with maximum and minimum expenditure; burden that is apparently very limited, but that if reported to the estimate of the number of rare patients (exempt) becomes anything but negligible, with a regional tip in Abruzzo of almost €150 per-capita per year.

In conclusion, the equity, considered as the possibility of equal access conditions for rare patients to pharmacological therapies, and also of economic impact on household budgets, still seems to be an objective not achieved and certainly it should represent one of the main points of attention of health policies in the field.

Finally, it is important to recall that, in continuity with the analysis published in the previous OSSFOR Reports, the Report contributes to the knowledge of rare diseases by exploiting access to regional administrative databases, used to reconstruct the care pathway of patients with at least one exemption for rare disease: in particular, it is analysed the use of hospitalizations, specialist outpatient services (carried out both in public and accredited private facilities), territorial pharmaceutical consumption and those registered in File F.

The VI OSSFOR Report has deepened the assistance to rare patients provided by Basilicata Region: evidence that is in addition to those already elaborated in the previous Reports for the Regions Campania, Lazio, Puglia, Toscana and Lombardia.

The prevalence of rare patients in Basilicata is estimated to be 0.79%.

Overall, considering the four Regions analysed by OSSFOR (which represent 33.7% of the Italian population, which is about 20 million of residents), after the changes made by the DPCM of 12.01.2017 (“new LEA”), the prevalence of rare patients (exempt) is in the range of 0.65-0.79%.

Within this general framework, subjects affected by ultra-rare diseases deserve special attention: they represent a share that we estimate between 0.06% and 0.21%, and are distributed over more than 300 pathological conditions; for comparison 19 times more than the patients carrying MR of the prevalence class that groups the pathologies that affect more than 100 people per million inhabitants.

The average annual public health expenditure per capita incurred by SSR for rare patients is between the range of € 4,248 - 6,247.

At per-capita level, the average regional expenditure however shows differences: 32% between Lombardia (with the highest expenditure) and Lazio (with the lowest expenditure).

The range in which the different regional per capita expenditures (which do not include costs related to residential assistance and ADI which mostly are a burden on household budgets) are located is wider than the one of the prevalences (14.5%) and this seems to indicate that the regional “management” of patients are not homogeneous.

In all the regions for which the analysis was carried out, the predominant item of expenditure is for pharmacological therapies, which is equal to 81.6% in Basilicata, 76.2% in Lazio, 63.0% in Toscana and 62.7% in Lombardia; followed by expenditure on ordinary hospitalizations (valued with the relative regional DRG tariffs), equal to 19.9% in Lombardia, 18.6% in Toscana, 12.7% in Lazio and 8.2% in Basilicata.

At (regional) system-level, the incidence of total expenditure incurred by NHS 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%.

Although with regional specificities, and a variability inherent to the “small numbers” that characterize the field, epidemiology and costs of the estimated rare diseases are sufficiently “regular”, and this may be very useful for the planning of the interventions.

Ringraziamenti

L'Osservatorio Farmaci Orfani – OSSFOR per sua natura si arricchisce di ogni apporto e contributo proveniente da tutti i soggetti che fanno parte della piattaforma multistakeholder e accoglie ogni spunto di riflessione, individuando in esso il punto di partenza per una nuova attività di ricerca.

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

- **Eva Alessi**, *Settore HTA ed Economia del farmaco - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Brigida Boccanegra**, *Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*
- **Alberto Brocca**, *Direttore Specialty and Global Offering & Operations, IQVIA Italia*
- **Tiziana Corsetti**, *Direttore U.O.C. Farmacia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma – Area Scientifica Malattie Rare, SIFO*
- **Salvatore Crisafulli**, *Dip. di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona*
- **Giulio D'Alfonso**, *Presidente Osservatorio Trial*
- **Aurora Di Filippo**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Annamaria De Luca**, *Professore Ordinario Dip. di Farmacia - Scienze del Farmaco Università degli Studi Aldo Moro di Bari - GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani, SIF*
- **Maria Lucia Marino**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Ginevra Mastroianni**, *Pharma Value*
- **Antonella Mongelli**, *Dirigente Farmacista – IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*
- **Max Newton**, *Engagement Manager, Global Supplier & Association Relations, IQVIA*
- **Cinzia Timpano**, *Università del Piemonte Orientale*
- **Francesco Trotta**, *Dirigente Settore HTA ed Economia del farmaco - Dirigente Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Gianluca Trifirò**, *Professore FISPE di Farmacologia Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona - GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani SIF*
- **Leonardo Vallesi**, *Dirigente Farmacista U.O.C. Farmacia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma*
- **Valeria Viola**, *Istitutional and Regulatory Affairs Consultant, Pharma Value*
- **Giacomo Vitturi**, *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona*

Un ringraziamento particolare a **Francesco Bortolan**, Direttore Generale della Direzione Generale per la Salute e le politiche per la persona della Regione Basilicata, e a tutti i suoi collaboratori.

CAPITOLO 1A - Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale

La normativa sui farmaci orfani e malattie rare

Venturi R.¹

1a.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 identificato 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 mondo².

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.

1a.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 consigliare la Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica in materia di medicinali orfani per l'UE³.

¹ OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

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

³ Art. 4 Reg. (CE) n. 141/2000.

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

- all'art. 6, la possibilità per le aziende produttrici che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di richiedere un parere preliminare all'Agenzia in merito ai diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale;
- all'art. 8, la concessione, al titolare di AIC di un medicinale orfano, di un'esclusiva di mercato pari a 10 anni⁴, 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.

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

⁴ 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.

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 occorran 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 144 farmaci orfani in possesso di AIC sul territorio Europeo, alcuni dei quali autorizzati per più indicazioni terapeutiche.
Aggiornamento al 09.12.2022.

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

1a.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.

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, è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).⁵

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.⁶

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 fatturati⁷. 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").

⁵ 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, e ulteriormente modificato con Legge 5 agosto 2022, n. 118

⁶ Art. 12 comma 3 L. 189/2012.

⁷ 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).

Sempre con riferimento alla necessità di ridurre i tempi di accesso alle terapie disponibili, con il Decreto-Legge 6 novembre 2021, n. 152 è stato modificato l'articolo 10, comma 5 della Legge n. 189/2012, per introdurre una deroga in tema di malattie rare, in merito alle tempistiche previste per l'inserimento dei farmaci nei Prontuari Terapeutici Regionali. Tale comma stabilisce, in via generale, che le regioni e le province autonome sono tenute ad aggiornare, con periodicità almeno semestrale, i prontuari terapeutici ospedalieri e ogni altro strumento analogo regionale; tale aggiornamento deve essere effettuato entro due mesi nel caso di impiego di farmaci per la cura di malattie rare. Contestualmente all'aggiornamento, ciascuna regione è tenuta a indicare, con deliberazione della giunta regionale, i centri di prescrizione di farmaci con nota AIFA o piano terapeutico.

Gli Early Access Programmes in Italia

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

Legge n. 648 del 1996

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

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

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

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

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

I Servizi di Farmacia hanno l'obbligo di trasmettere trimestralmente all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, cui compete l'invio ad AIFA, i dati concernenti la spesa sostenuta e al numero di pazienti trattati per ciascuna indicazione di impiego dei medicinali inseriti in elenco. Le strutture prescrittrici devono inserire in un apposito registro i dati clinici dei pazienti in trattamento e, comunicarli trimestralmente all'AIFA e all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, mediante la compilazione di una scheda di monitoraggio. La legge n. 79/2014,

modificando la legge n. 648/1996, ha statuito una deroga al generale requisito dell'assenza di una valida alternativa terapeutica. A tal proposito, con l'art. 3 si è statuito che qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'AlFA, 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 144, di cui 44 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. Aggiornato al 18 ottobre 2022.

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 di 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 69, di cui 14 avviati nel 2022.

Fonte Aifa, Lista programmi di uso terapeutico, aggiornata al 17 ottobre 2022.

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

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

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

Con nota del 30 novembre 2021, indirizzata agli Assessorati regionali alla Sanità, a seguito di sospensione temporanea per l'accesso al Fondo 5%, precedentemente comunicata con nota del 11 novembre 2012, l'AIFA ha comunicato la riapertura del Fondo 5% e la definizione dei criteri di accesso, anche sulla base della recente approvazione della legge n. 175/2021, il cosiddetto Testo Unico Malattie Rare. A questo proposito, l'art. 11 della nuova legge dispone l'integrazione del Fondo 5% con un'ulteriore quota pari al 2% delle spese sostenute annualmente dalle aziende farmaceutiche per le attività di promozione rivolte al personale sanitario.

Nell'Allegato 1 alla nota, l'AIFA, oltre indicare i criteri di inclusione per l'accesso al Fondo, indica anche quelli di esclusione.

Criteri di inclusione per accesso al fondo AIFA:

- Medicinali, per malattie rare e gravi, richiesti per singoli casi su base nominale in condizione di urgenza.
- Assenza di valida alternativa terapeutica in una condizione di bisogno terapeutico massimo o importante.
- Medicinali/indicazioni per i quali siano disponibili dati di efficacia pubblicati relativi a studi di fase II o, nel caso di malattie rare, evidenze di analogo rilevanza, e che rappresentano, a giudizio del richiedente, una opportunità di cura per il singolo paziente per cui viene effettuata la richiesta, valutata in base alle condizioni cliniche, lo stadio e la rapida progressione della malattia.
- Diniego e/o impossibilità di inserire il paziente in un programma di uso compassionevole o di studio clinico.

Criteri di esclusione per accesso al fondo AIFA:

- Medicinali, per malattie rare e gravi, richiesti per uso ripetuto per una indicazione specifica.
- Medicinali/indicazioni disponibili attraverso altre modalità previste dall'impianto normativo: medicinali/indicazioni rimborsati dal SSN (A, H); medicinali inseriti nell'elenco della legge 648/96 per l'indicazione richiesta; medicinali/indicazioni in classe C(nn) o C; presenza di programmi di uso compassionevole nella medesima condizione clinica; possibilità di inclusione in una sperimentazione clinica in corso con il farmaco per la medesima indicazione.
- Medicinali disponibili in Italia per indicazioni diverse da quelle oggetto della richiesta e non in corso di valutazione EMA.
- Medicinali diniegati dal CHMP per l'indicazione richiesta, o ritirati dal titolare a seguito di valutazione in corso negativa da parte del CHMP.
- Medicinali/indicazioni con diniego da parte della CTS per l'inserimento nella lista della legge 648/96.

Secondo la procedura indicata, i centri di documentata esperienza, verificata la rispondenza del caso ai criteri di inclusione ed esclusione previsti, inviano ad AIFA la richiesta di uso nominale singolo per l'accesso al Fondo 5%. Nel caso in cui le richieste per uso singolo dovessero assumere il carattere di uso ripetitivo e sistematico, considerata la fase di sviluppo clinico o di accesso al mercato in cui si trova il medicinale/indicazione, AIFA valuterà la possibilità di:

- attivare un programma di uso terapeutico compassionevole da parte dell'azienda titolare del medicinale;
- avviare studi clinici anche valutando l'opportunità di un finanziamento mediante strumenti dedicati, quali l'incremento del 2% fondo AIFA introdotto dal Testo Unico Malattie Rare;
- predisporre l'istruttoria per la valutazione da parte della CTS dell'inserimento nelle liste ai sensi della L. 648/96.

Per quanto riguarda, invece, i farmaci già in commercio per cui provengano richieste che riguardano l'estensione di indicazioni non ancora negoziate e per le quali non è prevista la classificazione C(nn), AIFA - nelle more della chiusura dell'iter negoziale - si attiverà al fine di verificare la possibilità di un programma di uso compassionevole. In caso di diniego:

- per singoli casi, AIFA valuterà l'eventuale accesso, in coerenza ai criteri di inclusione/esclusione attraverso il Fondo 5%;
- per usi ripetuti, AIFA predisporrà l'istruttoria per la valutazione da parte della CTS dell'inserimento temporaneo nelle liste ai sensi della L. 648/96. In caso di inserimento, tale percorso potrà essere applicato anche per i pazienti in continuità terapeutica e avviati inizialmente tramite il Fondo 5%.

Precisa infine l'Agenzia che resta fermo il principio della garanzia della continuità terapeutica di tutti pazienti, anche di coloro già in trattamento alla data dell'applicazione dei nuovi criteri. Per una valutazione concreta dei potenziali effetti generati dai nuovi criteri stabiliti da AIFA, e in particolare per ciò che concerne i criteri di esclusione per l'accesso al Fondo, sarà necessario monitorarne l'applicazione al fine di raccogliere eventuali istanze ed esperienze di pazienti e clinici.



1a.4 - Testo unico sulle malattie rare

La legge n. 175 del 10 novembre 2021, recante “Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”, entrata in vigore il 12 dicembre 2021, si compone di 16 articoli. 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

farmaceutiche⁸, 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 (CNMR), 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.

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, 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, sentiti il Comitato e il CNMR, deve essere approvato il Piano, con il quale sono definiti gli obiettivi e gli interventi relativi al settore delle malattie rare. mediante

⁸ Articolo 9 della legge 23 dicembre 1994, n.724.

il medesimo accordo, viene disciplinato 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».

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 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.

CAPITOLO 1B - Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale

Proposta di riforma normativa della 648/96 per un “timely access” di farmaci innovativi

Viola V.¹, Mastroianni G.¹, Timpano C.²

1b.1 - Premessa

Gli *Early Access Programmes* (EAPs) sono programmi di accesso precoce di farmaci rivolti a pazienti con patologie senza alternative terapeutiche, altamente invalidanti o che pongono a rischio la sopravvivenza. Le malattie rare spesso rispondono a tutte queste caratteristiche.

La necessità dell'accesso precoce e tempestivo è di rilevante importanza per le aziende ma soprattutto per coloro con un bisogno terapeutico importante insoddisfatto.

In Italia, uno dei modi per poter far arrivare precocemente il farmaco ai pazienti che lo necessitano è l'inserimento nella lista istituita ai sensi della Legge 648/96.

Allo stato attuale nella lista, consultabile sul sito AIFA³, sono rimborsate 143 indicazioni terapeutiche, per 108 molecole, accessibili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale. Di queste, 44 sono per farmaci orfani e/o indicate per malattie rare.

Negli ultimi anni, l'approvazione in 648/96 per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati ma non in Italia oppure per medicinali non ancora autorizzati ma in corso di sperimentazione clinica ha ricevuto sporadici pareri positivi da parte della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA.

È stato più frequente un parere positivo per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata oppure in indicazioni che avessero già una alternativa terapeutica valida secondo parametri di economicità e appropriatezza. Si tratta di farmaci già autorizzati e rimborsati dal SSN e tracciati dal sistema NSIS e l'inserimento in 648/96 di molecole secondo un parametro di economicità inoltre porta risparmio per il SSN.

Abbiamo analizzato 133 richieste di inserimento in lista 648/96 pervenute per il biennio 2020-2021. Delle 76 richieste pervenute ad AIFA nell'anno 2020 solamente il 34,2% ha ottenuto parere favorevole mentre il 63,2% non

¹ Pharma Value

² Università del Piemonte Orientale

³ Ultima analisi aggiornata all'8/08/2022

favorevole. Nell'anno 2021 le richieste sono state 61, di queste il 41% ha ottenuto parere favorevole mentre il 50,8% non favorevole⁴.

Facendo un focus sui farmaci orfani, si è riscontrato un basso ricorso alla Legge 648/96 come strumento di accesso precoce per queste patologie con un alto *unmet medical need*.

Le richieste di inserimento in lista 648/96 per farmaci orfani nel 2020 sono state 4, di cui 1 ha ottenuto parere favorevole e 3 non favorevole, mentre nel 2021 sono state 6 di cui 5 con parere non favorevole e 1 rimasta in approfondimento.

L'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) ha già presentato nel 2018 alcune soluzioni per migliorare la normativa vigente nel primo *Position Paper* dal titolo "Early Access Programmes: le nostre proposte di miglioramento nell'applicazione della normativa".

Negli ultimi 4 anni oltre ad essere cambiata la normativa, è cambiato anche il modo di interpretarla, molto è dipeso dalla scarsità di risorse – il fondo per la spesa degli acquisti diretti viene sforato ogni anno - e dall'incertezza di quanto le Regioni spendano e a quale fondo di spesa afferiscano i farmaci in 648.

1b.2 - Criteri per il riconoscimento dell'innovazione, accesso precoce di un farmaco non autorizzato in Italia e decreto criteri negoziali

La richiesta di innovazione di un farmaco si basa su tre criteri: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e GRADE delle evidenze. Se ci pensiamo bene, i farmaci che vengono inseriti nella lista 648/96 per i quali è stata inizialmente istituita la legge, ossia quei medicinali autorizzati in altri Stati, ma non in Italia o non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica (che abbiano almeno concluso gli studi di fase II) rivolti a pazienti senza alternative terapeutiche valide, rispondono sicuramente in maniera positiva ai primi due criteri dell'innovazione: sono collegati ad un bisogno terapeutico importante insoddisfatto e portano un valore terapeutico in quella patologia. A sostegno della richiesta di 648 il richiedente - un clinico, un'associazione di pazienti, una società scientifica - porta un rationale scientifico con evidenze su efficacia e sicurezza mentre nella richiesta di riconoscimento di innovatività gli studi clinici regolatori vengono misurati nella loro robustezza con il metodo GRADE.

I farmaci che entrano in 648/96 appena hanno ricevuto una raccomandazione positiva dal CHMP sono presumibilmente dei farmaci innovativi (non hanno un'alternativa terapeutica e hanno un valore terapeutico aggiunto) e probabilmente accederanno, una volta conclusa la procedura di P&R, al fondo degli innovativi.

La Legge di Bilancio 2017 ha disposto l'istituzione di due fondi per i farmaci innovativi, con una dotazione di 500 milioni di euro ciascuno, rispettivamente per farmaci innovativi e per gli innovativi oncologici, con l'art. 35 ter del DL n. 73 del 25/05/2021, si è passati alla fusione dei due fondi. Il 1° gennaio 2022 è entrato in vigore un unico fondo per i farmaci innovativi con dotazione di 1 miliardo di euro. Con la Legge di Bilancio 2022 (legge n. 234/2021, art. 1, co. 259) sono stati stabiliti ulteriori incrementi per il finanziamento del Fondo per l'acquisto dei farmaci innovativi: è stato predisposto un aumento della dotazione di 100 milioni per l'anno 2022, 200 milioni per l'anno 2023 e 300 milioni a decorrere dall'anno 2024.

Alcune aziende farmaceutiche nel corso dell'ultimo decennio sono state accusate di un uso surrettizio della 648/96: beneficiando di accesso precoce di un farmaco con un prezzo non negoziato non si impegnavano nel concludere un accordo con l'AIFA per la procedura di prezzo e rimborso, forti di una posizione dominante. Il DM 2 agosto 2019 ha stabilito un correttivo a questo possibile comportamento subordinando la negoziazione del prezzo anche ai farmaci in 648/96 seppur con procedura semplificata e accelerata.

⁴ Le 133 indicazioni complessive del biennio 2020-2021 non rispecchiano la somma delle indicazioni per singolo anno (76 nel 2020 sommate alle 61 del 2021) perché alcune hanno ricevuto l'esito solo alla fine del biennio

Tale specifica tipologia negoziale (TN5) vede la compilazione di un mini-dossier, a carico dell'azienda farmaceutica detentrica dell'AIC o ancora sponsor del farmaco.

Nell'Allegato 1 del "Piano di attività per l'anno 2022 dell'Agenzia Italiana Del Farmaco" approvato con Delibera CDA n.33 del 28/07/2022 troviamo la "Procedura per l'inserimento dei farmaci nella lista di cui alla L. 648/1996 dopo l'entrata in vigore del DM 2 agosto 2019 e della linea guida AIFA di negoziazione dei prezzi" in cui sono riportati i principi di procedura semplificata di negoziazione dei prezzi di farmaci da inserire in lista 648/96.

Non è necessaria la negoziazione del prezzo per un inserimento in lista 648/96 da parte del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) quando:

- si prevede un risparmio o un'invarianza di spesa per il SSN, come nel caso in cui il costo del trattamento delle alternative terapeutiche con indicazioni già rimborsate da parte del SSN sia uguale o superiore a quello del farmaco inserito negli elenchi 648;
- il farmaco inserito in 648 è a brevetto scaduto (generico/biosimilare), in quanto gli acquisti da parte delle strutture del SSN vengono effettuati mediante gare in competizione (e non è quindi rilevante il prezzo nominale degli stessi farmaci);
- si prevede un aumento limitato della spesa SSN, ad esempio, <5% rispetto alla spesa SSN della stessa molecola; in ogni caso, alla scadenza dell'accordo negoziale, la procedura di rinegoziazione terrà conto anche delle indicazioni inserite in 648, quindi quando è un'estensione di indicazione di una molecola già in commercio.

È necessaria la negoziazione da parte del CPR per un inserimento in lista 648/96 nei casi in cui sia prevedibile, dall'inserimento in 648, un impatto di spesa > 5% della spesa SSN della stessa molecola.

Si evidenzia che in questo documento non è descritta la procedura per la negoziazione per farmaci di nuova AIC o in sperimentazione non ancora commercializzati in Italia, che rispondono a un bisogno terapeutico insoddisfatto, seppur è per questi farmaci che sia stata istituita inizialmente la legge.

Per comprendere se il fondo dei farmaci innovativi sarebbe abbastanza capiente per contenere la spesa di un accesso precoce, di seguito, proiettiamo la stima di costi terapia annui.

1b.3 - Analisi delle richieste di inserimento in lista 648/96 nel biennio 2020-2021

Emerge che nel biennio 2020-2021 sono state fatte 133 richieste, di queste 10 erano nuovi medicinali e avevano già una *positive opinion* di EMA.

Per comprendere l'impatto sul fondo, abbiamo proiettato il costo terapia annuo, utilizzando il prezzo *ex factory* senza nessuno sconto confidenziale, per il numero di pazienti che avrebbero avuto accesso al farmaco nel primo anno di disponibilità. Per quanto riguarda la posologia dei singoli farmaci, è stato fatto riferimento all'*EPAR (European Public Assessment Report)* di ogni prodotto.

Il numero dei pazienti interessati dal trattamento al primo anno è stata la parte più complessa da stimare in quanto, soprattutto per le malattie rare, l'epidemiologia è incerta e le quote di mercato vengono previste dalle singole aziende in base a specifiche ricerche di mercato includendo diverse variabili: eventuali competitor già presenti, numerosità di persone dell'azienda farmaceutica nel territorio (start up o azienda già presente in Italia) e conoscenza e presa in carico della patologia.

In linea generale, considerata l'entità delle patologie in esame per lo più severe e/o rare per le quali di fatto non esistono alternative valide, abbiamo considerato come numero di pazienti per il primo anno di utilizzo 1/3 del totale dei pazienti eleggibili che avrebbero potuto beneficiare della terapia.

Da questa lista abbiamo escluso Veklury poiché le spese per questo farmaco afferiscono al fondo farmaci Covid. Sono 9 le richieste di 648/96 di nuovi principi attivi che hanno ottenuto parere positivo EMA per la commercializzazione.

Di questi 9 prodotti solamente 2 (*Rukobia* e *Zolgensma*) hanno ottenuto parere favorevole dalla CTS di AIFA per l'inserimento in 648/96.

5 hanno attualmente ottenuto classificazione in classe di rimborsabilità e di conseguenza l'attribuzione di un prezzo, questi sono: *Rukobia*, *Imcivree*, *Libmeldy*, *Voxzogo* e *Zolgensma* e a 4 di questi è stato riconosciuto il requisito di *innovatività* durante il percorso di prezzo e rimborso: *Imcivree*, *Libmeldy*, *Voxzogo* e *Zolgensma*. Di questi 9 farmaci, 8 sono orfani. Tre farmaci hanno attualmente avuto pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale* per la classificazione in classe C(nn): *Arikayce*, *Qinlock* ed *Elzonris*.

Sulla base dei prezzi *ex factory* pubblicati in *Gazzetta* e di alcuni prezzi di gara pubblicati dalle Regioni, abbiamo calcolato il costo terapia per paziente di sette farmaci, ottenendo una stima di spesa totale annua per il numero totale di pazienti che sarebbero stati trattati nel primo anno di disponibilità di questi farmaci. Per due dei nove farmaci, *Zokinvy* e *Qinlock*, non è stato possibile calcolare il costo terapia in quanto non è reperito il prezzo.

Farmaco	Favorevoli alla 648	Orfani	Innovativi	Rimborsati dal SSN	Pediatrici	ATMP
Arikayce		X				
Rukobia	X			X		
Zokinvy		X			X	
Qinlock		X				
Imcivree		X	X	X	X	
Elzonris		X				
Libmeldy		X	X	X	X	X
Voxzogo		X	X	X	X	
Zolgensma	X	X	X	X	X	X
TOTALE	2	8	4	5	5	2

Figura 1b.1
Percentuale pareri 648/96

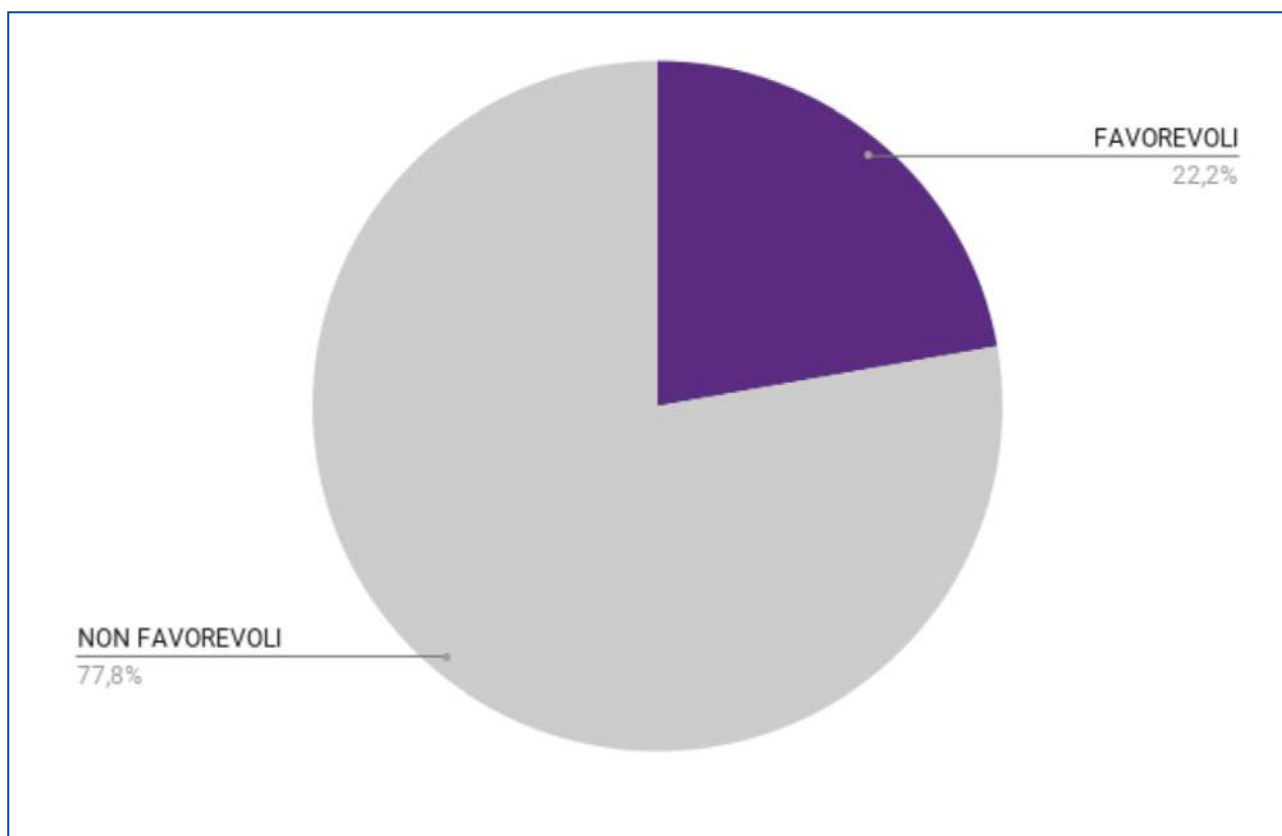


Figura 1b.2
Percentuale farmaci orfani

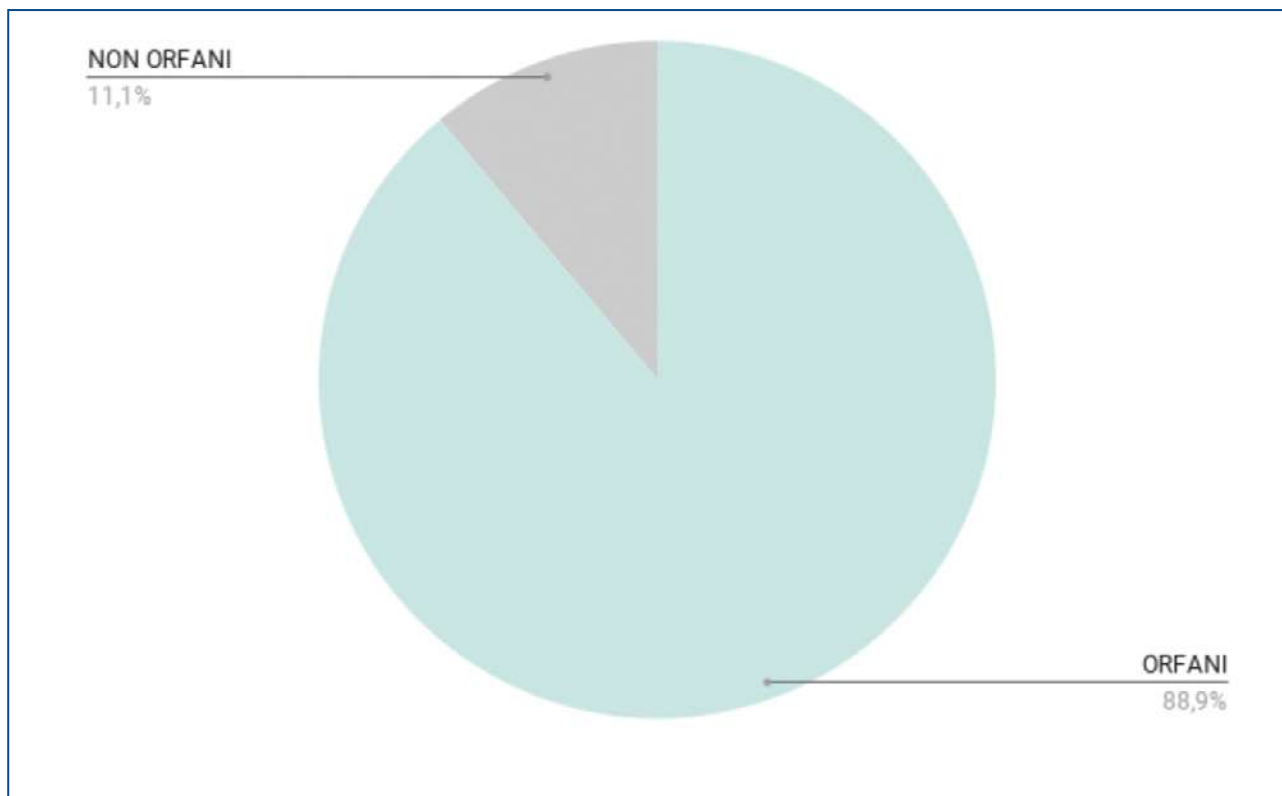


Figura 1b.3
Percentuale farmaci innovativi

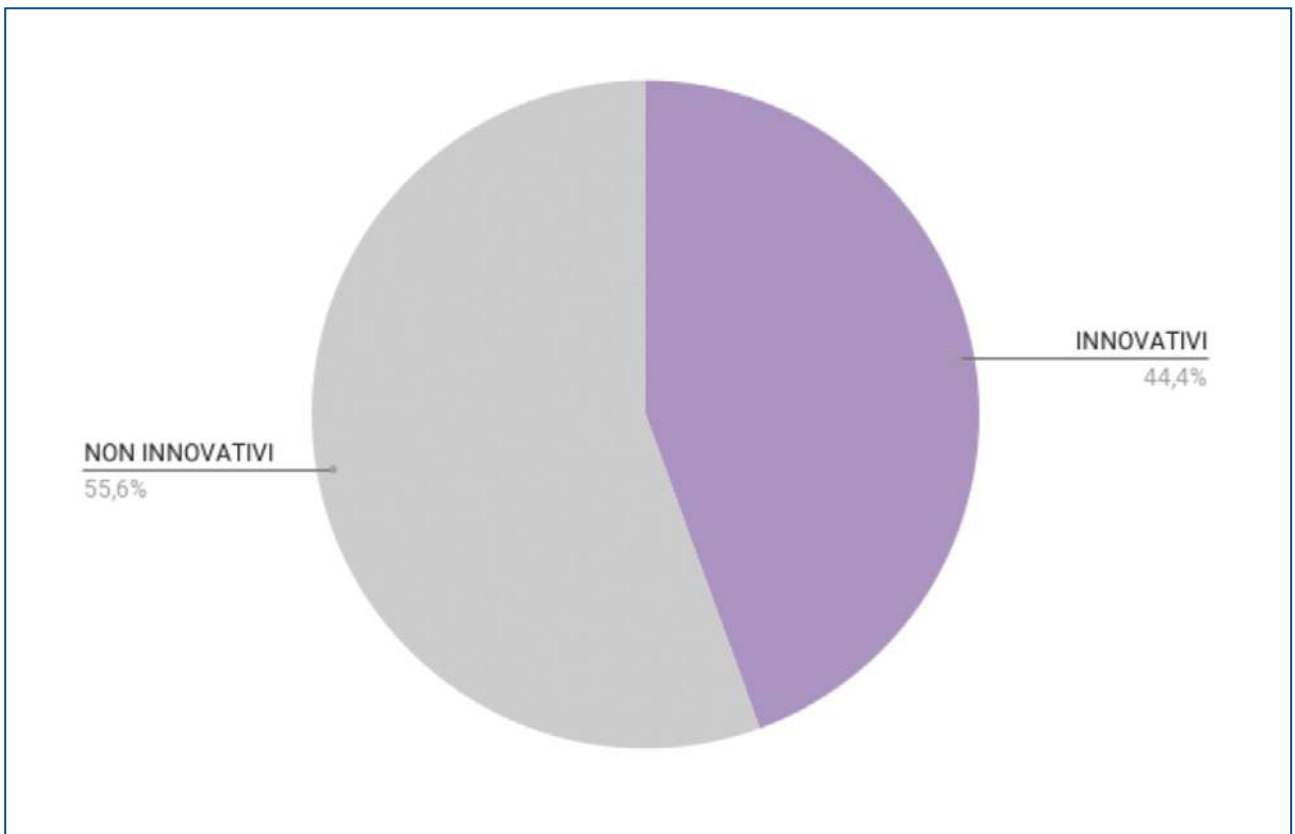


Figura 1b.4
Percentuale di farmaci rimborsati e non ancora rimborsati

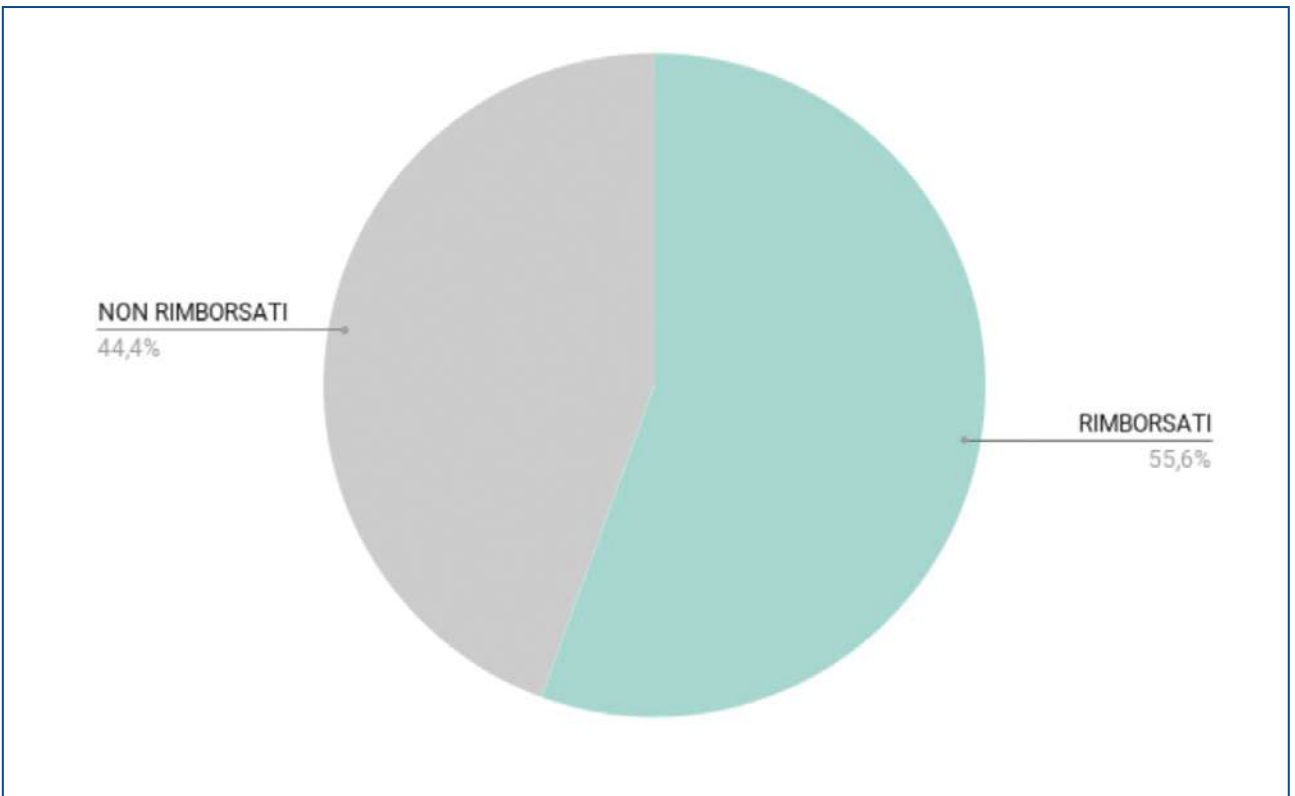


Figura 1b.5
Percentuale di farmaci pediatrici

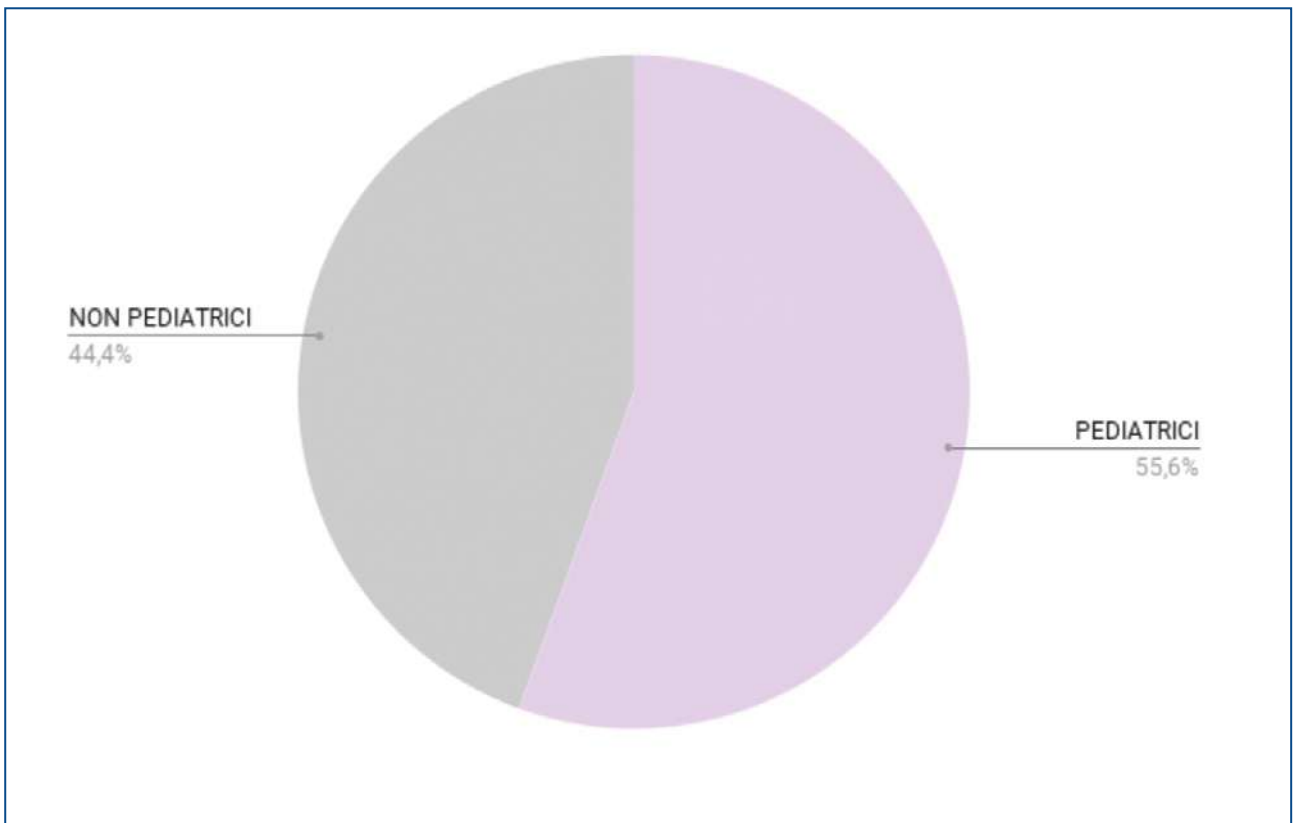
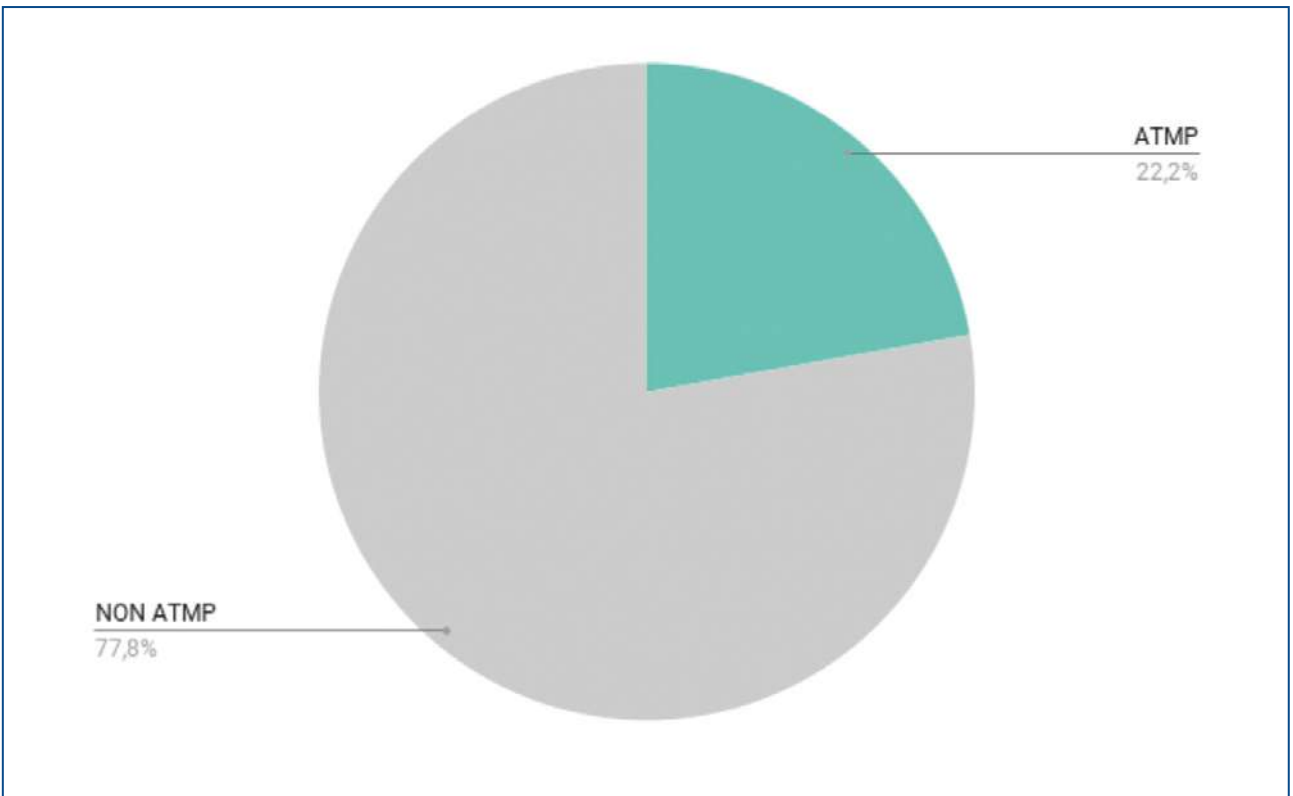


Figura 1b.6
Percentuale ATMP



Per il trattamento con i 7 farmaci in esame il costo annuo per il SSN si aggirerebbe intorno ai 90.830.216,00 €. Il costo terapia medio per paziente trattato sarebbe quindi di circa 120.000 € annui.

Un aspetto che merita attenzione è la valutazione delle indicazioni terapeutiche attribuite ai 5 farmaci che hanno già ottenuto la rimborsabilità.

Nella tabella sottostante sono state riportate le tre differenti indicazioni terapeutiche considerate rispettivamente per: autorizzazione EMA, richiesta di inserimento in lista 648/96 e rimborsabilità da parte di AIFA.

Le indicazioni terapeutiche sono state estrapolate:

- dal RCP per quanto riguarda l'autorizzazione EMA;
- dalle richieste di inserimento in lista 648/96 presentate alla CTS consultabili sul sito AIFA;
- dalle schede di registro dei farmaci sottoposti a monitoraggio e dalla G.U. per quanto riguarda l'indicazione rimborsata dal SSN.

Tabella 1

Differenti indicazioni terapeutiche considerate per i singoli farmaci per autorizzazione EMA, richiesta inserimento in lista 648/96 e rimborsabilità da parte di AIFA

FARMACO	INDICAZIONE EMA	INDICAZIONE 648	INDICAZIONE RIMBORSATA
Rukobia	Rukobia, in associazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo.	in associazione ad altri antiretrovirali, di pazienti con infezione HIV e virus multi- resistente (MDR), in fallimento virologico.	In associazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo.
Imcivree	Imcivree è indicato per il trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl (BBS), deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) geneticamente confermati negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.	Trattamento dell'obesità da deficit di POMC, LEPR o PCSK1.	Trattamento dell'obesità e il controllo della fame associati a deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni.
Voxzogo	Voxzogo è indicato per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età pari e superiore ai 2 anni, le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.	Trattamento dell'acondroplasia.	Trattamento dell'acondroplasia in pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni al momento dell'inizio della terapia e le cui epifisi non siano chiuse. La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.
Libmeldy	Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: - nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, - nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente e prima dell'inizio del declino cognitivo (vedere paragrafo 5.1).	Trattamento della Leucodistrofia Metacromatica (MLD).	Libmeldy è indicato per il trattamento della leucodistrofia metacromatica (MLD) caratterizzata da mutazioni bialleliche del gene arilsulfatasi A (ARSA) che comportano una riduzione dell'attività enzimatica di ARSA: nei bambini con forme infantili tardive o giovanili precoci, senza manifestazioni cliniche della malattia, nei bambini con la forma giovanile precoce, con manifestazioni cliniche precoci della malattia, che conservano la capacità di camminare autonomamente (GMFC-MLD ≤1) e prima dell'inizio del declino cognitivo (QI ≥85).
Zolgensma	Zolgensma è indicato per il trattamento di: - pazienti con atrofia muscolare spinale (SMA) 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure - pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2.	Trattamento di pazienti naïve affetti da atrofia muscolare spinale di tipo I (SMA I) diagnosticati entro i primi sei mesi di vita e dei pazienti SMA pre- sintomatici naïve, aventi fino a tre copie del gene SMN2, provenienti dalle Regioni nelle quali il protocollo di screening neonatale è già attivo.	Zolgensma è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con peso fino a 13,5 kg; diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a due copie del gene SMN2).

Come si può notare dalle indicazioni riportate in tabella, per la richiesta di inserimento in lista 648/96 è generalmente presentata un'indicazione terapeutica *aperta* rispetto a quella successivamente autorizzata da EMA o effettivamente rimborsata da AIFA: sono state evidenziate le restrizioni di indicazione terapeutica previste per la rimborsabilità rispetto all'indicazione originaria di EMA. Non avendo accesso alle richieste di 648 che pervengono in AIFA non sappiamo se nell'ordine del giorno è riportata solo una sintesi o se le richieste che vengono fatte hanno indicazioni aperte in quanto non si ha contezza ancora di quella che verrà approvata in EMA o per scelta del promotore della richiesta.

La differenza tra le indicazioni terapeutiche con una popolazione trattabile molto estesa e quelle eventualmente rimborsare da parte del SSN con una popolazione più ristretta potrebbe creare delle difficoltà nel momento in cui, a valle di una valutazione in CTS per la classificazione e la determina del prezzo, si dovesse selezionare – per mancanza di dati o ancora immaturi - la popolazione trattata.

Nel caso di un'eventuale riduzione, si porrebbe per il decisore un problema etico sulla necessità di garantire continuità terapeutica ed equità di trattamento a chi sta beneficiando e chi beneficerà di quel farmaco. È auspicabile che in un futuro le indicazioni terapeutiche presentate in sede di richiesta di inserimento di un farmaco in lista 648/96 siano sovrapponibili a quelle poi previste per la rimborsabilità di AIFA, il richiedente dovrebbe considerare la robustezza delle evidenze eventualmente richiedendo una popolazione più ristretta.

1b.4 - Conclusioni e proposta

Dall'analisi condotta è emerso che nell'ipotesi di una revisione del fondo per i farmaci innovativi associata all'accesso precoce di farmaci in lista 648/96, questo potrebbe essere sufficientemente capiente per contenere i costi legati ai farmaci "early access" che vi troverebbero allocazione. La spesa rappresenterebbe il 9% del totale, circa 91.000.000 di euro su un miliardo di euro per il 2022. Questa stima, tra l'altro, non prevede la negoziazione prevista dal nuovo DM Criteri Negoziati.

Per integrare questo tipo di farmaci nel fondo degli innovativi, la modifica della normativa dovrebbe prevedere la valutazione dell'innovatività subito dopo la raccomandazione positiva del CHMP EMA.

Questo permetterebbe ai pazienti che ne hanno necessità, di avere accesso a tali farmaci in tempi più brevi e con una copertura economica già prevista dal sistema.

CAPITOLO 1C - Malattie rare e farmaci orfani: lo stato della regolamentazione nazionale e internazionale

Analisi e proposte delle Associazioni per il futuro del settore delle malattie rare

Alleanza Malattie Rare¹

1c.1 - Introduzione

Le malattie rare sono un ampio gruppo di patologie (le ultime stime parlano di circa 10.000 singole patologie), per l'80 per cento di origine genetica, caratterizzate dalla bassa prevalenza nella popolazione (non superiore a 5 casi su 10.000 abitanti secondo i criteri adottati nell'Unione europea). Oltre che numerose, queste malattie sono molto eterogenee tra loro, sia nell'eziopatogenesi sia nelle manifestazioni sintomatologiche. Tuttavia sono accomunate da una precisa caratteristica sotto il profilo sociosanitario: la bassa prevalenza nella popolazione spesso si associa alla difficoltà di ottenere una rapida e corretta diagnosi e di trovare un'adeguata terapia.

La pandemia che ha toccato il mondo intero, e dunque anche il nostro Paese, ha avuto da una parte l'effetto di riaccendere le luci sulla medicina e sul funzionamento del sistema sanitario, dall'altro però – concentrandosi sui grandi numeri – ha messo in ombra le già forti problematiche di chi vive le condizioni di una patologia “dai piccoli numeri”. Per queste persone i problemi sono aumentati in modo esponenziale ed oggi, che si comincia a guardare allo scenario “post Covid”, ancora pochissime attenzioni vengono rivolte al mondo delle malattie rare. Una mancanza che tanto il mondo scientifico quanto quello delle associazioni dei pazienti sentono molto forte sulla propria pelle: per loro, non solo tutti i problemi pregressi sono rimasti immutati, in certi casi anche amplificati, ma ne sono anche sorti di nuovi legati alla pandemia o alla minore attenzione.

Nonostante la pandemia abbia interessato tutto il Paese, gli effetti e le soluzioni messe in campo sono state molto diverse da Regione a Regione. Le forti competenze regionali nell'ambito della salute hanno avuto l'effetto di creare zone in cui le prestazioni sono state più garantite e zone in cui lo sono state molto meno. Un esempio evidente si è potuto vedere nell'ambito della continuità terapeutica per i malati rari che necessitano di periodiche terapie, talvolta anche settimanali, da somministrare in ambito ospedaliero o comunque sotto diretto controllo medico. Un'esigenza che durante la pandemia è andata a scontrarsi con la necessità, soprattutto per le categorie a rischio, di rimanere a casa, evitare i luoghi del possibile contagio, e dunque, in primis, ospedali e ambulatori. Se in alcune Regioni ci si è velocemente organizzati affinché queste terapie potessero essere fatte a casa, con i massimi protocolli di sicurezza

¹ <https://www.osservatoriomalattierare.it/alleanza-malattie-rare>

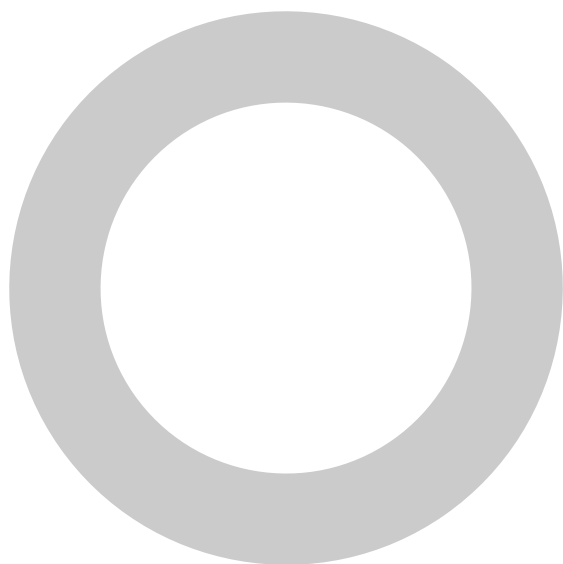
Un ringraziamento particolare va a Italia Agresta, di APMMAR Associazione Nazionale Persone con Malattie reumatologiche e Rare APS, Federica Chiara, di LINFA OdV Lottiamo insieme contro le neurofibromatosi, e Sandra Frateiacchi, di ALAMA - Associazione Liberi dall'Asma, dalle Malattie Allergiche, Atopiche, Respiratorie e Rare - APS, per aver contribuito all'elaborazione del capitolo.

- e in alcuni casi questo già veniva fatto prima della pandemia per migliorare la qualità di vita dei pazienti -, in altre non è accaduto. Non poche persone hanno dovuto sospendere o diradare terapie, indispensabili per rallentare almeno gli effetti della propria malattia. Talvolta sono stati gli ospedali a consigliare l'interruzione ai pazienti per evitare qualsiasi ipotesi di rischio di contagio, in altri casi sono stati gli stessi pazienti, spaventati dal potenziale effetto sinergico dell'infezione virale e della loro patologia, a rifiutare l'erogazione di terapie o altre prestazioni, anche di natura assistenziale, pagandone però le conseguenze in ogni caso.

Quello che milioni di pazienti e familiari adesso chiedono, anche alla luce di quello che è emerso durante la pandemia, è che il complesso mondo delle malattie rare venga considerato una priorità di Sanità pubblica e che questo si traduca in azioni concrete e tangibili su quelle che i malati rari ritengono essere le maggiori priorità di settore.

Per facilitare il lavoro dei decisori, chiamati a trovare soluzioni utili a risolvere i problemi derivanti dalle carenze finanziarie e programmatiche del sistema socio-sanitario, il Tavolo Tecnico dell'Alleanza Malattie Rare, istituito nel 2016 dall'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare e al quale aderiscono oltre 340 Associazioni di Primo e Secondo Livello, ha realizzato un lavoro di analisi che ha consentito di classificare e dividere le criticità individuate in categorie omogenee:

1. Attuazione legge n. 175/2021, recante "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani"
2. Aggiornamento e finanziamento del Piano Nazionale Malattie Rare – PNMR
3. Approvazione del Decreto Tariffe e conseguenziale aggiornamento dei LEA
4. Utilizzo dei fondi del Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR)



1c.2 - Attuazione legge n. 175/2021, recante “disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”

Al fine di fornire una disciplina organica per i bisogni e le necessità legate a queste, il 12 dicembre 2021 è entrata in vigore la legge n. 175/2021, recante “**Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani**”² con l'obiettivo di introdurre misure innovative a sostegno della diagnosi, dell'assistenza e della cura delle persone affette da malattie rare; della tutela dei diritti e di definire i doveri da parte dello Stato, delle regioni, delle autonomie locali e della pubblica amministrazione; di garantire alle persone colpite da malattie rare, in osservanza di un principio costituzionale, lo stesso diritto alla salute di cui godono gli altri malati.

La concreta entrata in vigore della Legge n. 175/2021 (ampiamente descritta nel Capitolo 1A "La normativa sui farmaci orfani e malattie rare", ndr) risulta essere fortemente condizionata dall'emanazione degli atti indicati nel testo della stessa. A questo proposito, la legge rinvia la regolamentazione di alcuni principi in essa contenuti ad una serie di atti: 2 accordi, 2 decreti ministeriali ed un regolamento specificando i termini, alcuni di loro coincidenti, per la loro emanazione. Tale premessa è d'obbligo se consideriamo che molti degli effetti che la legge si prefigge di produrre sono al momento vincolati all'assenza di questi atti.

Sul testo della legge n.175/2021, l'Alleanza Malattie Rare ha organizzato un confronto con Istituzioni e tecnici che ha consentito di classificare e dividere le criticità individuate in categorie omogenee:

- Adempimenti previsti dalla norma
- Elementi da chiarire nel testo
- Criticità

Adempimenti previsti dalla norma: questa categoria fa riferimento a tutti gli atti previsti dalla norma, la cui emanazione è demandata ad altre Istituzioni competenti nella determinazione delle modalità e di quanto riferito dalla legge stessa. I termini previsti per l'emanazione di questi atti e decreti attuativi, stabiliti dalla legge, sono ormai scaduti; in assenza di tali atti, alcune disposizioni non trovano ancora concreta applicazione. Nella parte del documento dedicata, sono riportati gli atti previsti dalla norma, i contenuti, i relativi termini e i soggetti chiamati alla loro elaborazione.

Elementi da chiarire: alcune disposizioni stabiliscono dei principi di carattere generale che necessitano di maggiore dettaglio. Una maggiore esplicitazione dei principi generali contenuti dalla norma potrebbe contribuire ad una piena ed uniforme applicazione della stessa.

Criticità: alcuni articoli della norma ed in particolare alcuni elementi e riferimenti contenuti nella stessa potrebbero generare delle criticità nella loro applicazione o, ancora, potrebbero essere oggetto di interpretazione difforme tra le Regioni. Per questa ragione, oltre ad evidenziare gli elementi per cui sarebbe opportuna una modifica o una maggiore integrazione di risorse necessarie, sono stati riportati elementi da considerarsi in una fase di revisione di altre norme che, in molteplici occasioni, vengono utilizzate quale punto di riferimento per le malattie rare.

² <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=84155>

Tabella 1c.1
Adempimenti previsti dalla norma

Riferimento	Atto, competenza, termine
<p>Articolo 8, comma 1 – Istituzione del Comitato nazionale per le malattie rare La nomina del Comitato malattie rare rappresenta uno step fondamentale per la concreta applicazione della normativa. In particolare, secondo quanto previsto dall'art. 9 il Comitato deve essere sentito ai fini dell'accordo da stipulare in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, relativo al PNMR.</p>	<p>Secondo quanto si apprende dal Decreto firmato dal Sottosegretario, Pierpaolo Sileri (XVIII Legislatura), il Comitato svolge funzioni di indirizzo e di coordinamento, definendo le linee strategiche delle politiche nazionali e regionali in materia di Malattie Rare. Oltre a contenere la lista dei soggetti che dovranno nominare i propri rappresentanti nel Comitato, il quale durerà in carica per tre anni, il Decreto ribadisce i compiti ad esso attribuiti, già identificati dalla Legge 175/21, ovvero, oltre a quanto già detto inizialmente, il dovere di esprimere pareri in merito ad altri atti molto importanti e lungamente attesi, a partire dal nuovo Piano Nazionale Malattie Rare, di cui si sottolinea la cadenza triennale, insieme al riordino della Rete Nazionale Malattie Rare. Sempre il Comitato dovrà inoltre pronunciarsi sulle periodiche campagne nazionali di informazione e sensibilizzazione dell'opinione pubblica sulle Malattie Rare, supportando infine il Ministro della Salute per la presentazione alle Camere, entro il 31 dicembre di ogni anno, di una relazione sullo stato di attuazione del Testo Unico sulle Malattie Rare.</p>
<p>Articolo 6, comma 2 – Istituzione del Fondo di solidarietà per le persone affette da malattie rare Istituzione del Fondo di Solidarietà per il quale è stato già stanziato 1 milione di euro</p>	<p>REGOLAMENTO DI ATTUAZIONE attraverso DECRETO su iniziativa del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, di concerto con il Ministero della salute e col Ministero dell'economia e delle finanze, previa intesa della Conferenza Stato Regioni, sentito l'INPS Termine scaduto il 12 marzo 2022</p>
<p>Articolo 9, comma 1 - Piano nazionale per le malattie rare e riordino della Rete nazionale per le malattie rare Per l'approvazione del PNMR il ritardo maturato non riferibile a quanto previsto solo dal Testo Unico MR. Il precedente Piano è infatti scaduto nel 2016. La questione che si pone, stando a quanto previsto dal Testo di legge, è che ai fini dell'accordo in CSR è necessario il parere del Comitato di cui all'Art. 8.</p>	<p>ACCORDO da stipulare in Conferenza Stato regioni, sentiti il Comitato e il Centro Nazionale per le Malattie rare In sede di prima attuazione termine scaduto 12 marzo 2022. E' prevista successiva approvazione ogni tre anni.</p>
<p>Articolo 14 – Informazione sulle malattie rare Informazione sulle Malattie Rare</p>	<p>ACCORDO Conferenza stato regioni Termine scaduto 12 marzo 2022 Comma 4 – Il Ministero della Salute, sentito il Comitato, attua periodiche campagne nazionali di informazione e sensibilizzazione.</p>
<p>Articolo 12, comma 3 – incentivi fiscali Incentivi fiscali alla ricerca</p>	<p>CRITERI E LE MODALITÀ DI ATTUAZIONE REGOLAMENTO su iniziativa del Ministero della Salute, di concerto con il Ministero dell'Università e della ricerca Termine scaduto 12 giugno 2022</p>

Art. 4 - (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato e Livelli Essenziali di Assistenza per le malattie rare)

Comma 1. I centri di riferimento individuati ai sensi del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n.279, definiscono il Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato (PDTAP), compresi i trattamenti e i monitoraggi di cui la persona affetta da una malattia rara necessita, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta. Il piano, corredato di una previsione di spesa, è 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.

Chiarimenti: potrebbe essere utile specificare il percorso che il PDTAP è chiamato a seguire, in particolare i seguenti punti necessitano di una specifica:

- le tempistiche in cui deve essere effettivamente redatto;
- il percorso che deve seguire, considerando che il clinico non dispone di informazioni sufficienti per corredarlo di una previsione di spesa;
- per alcune malattie rare l'attivazione del Piano non può essere affidata solo alla Rete Malattie Rare ma deve necessariamente essere integrata con altre Reti di riferimento (a titolo di esempio Rete Oncologica, Rete delle cure Palliative).

Possibile soluzione: il chiarimento potrebbe essere inserito all'interno di uno dei decreti attuativi previsti dalla stessa norma, a titolo di esempio l'atto relativo al Piano Nazionale Malattie Rare, che indica e definisce l'organizzazione dell'intero settore, potrebbe rappresentare uno strumento utile in questo senso.

Per quanto riguarda l'attivazione del Piano, il sistema integrato di Reti potrebbe essere coordinato dalla Rete Malattie Rare e, in particolare dai Centri di Coordinamento Regionale.

Art. 5 – (Assistenza farmaceutica e disposizioni per assicurare l'immediata disponibilità dei farmaci orfani)

Comma 3. 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 del presente articolo sono resi comunque disponibili dalle Regioni.

Chiarimento: nonostante la deroga prevista dall'articolo 10, comma 5, del Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158, a seguito della modifica introdotta a favore delle malattie rare, secondo cui le Regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sono tenute ad aggiornare, con periodicità almeno bimestrale, i prontuari terapeutici ospedalieri e ogni altro strumento analogo regionale, l'assenza di un elemento di coercizione non assicura l'effettivo e tempestivo aggiornamento di questi elenchi.

Possibile soluzione: Anche in questo caso, attraverso uno dei decreti attuativi previsti dalla norma potrebbe essere utile specificare in che modo i trattamenti terapeutici debbano essere resi comunque disponibili dalle Regioni.

Art. 9 – (Piano Nazionale per le Malattie Rare e riordino della Rete nazionale per le malattie rare)

Comma 3. 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.

Chiarimento: la determinazione dei criteri di adesione alla Rete nazionale per le malattie rare, 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 Centri di riferimento e dei presidi che risultano ad oggi inseriti all'interno della Rete Nazionale. In questo senso, sarebbe, inoltre, utile ed opportuno istituire un sistema informativo in grado di contenere tutte le informazioni relative ai pazienti così da facilitare la comunicazione tra i diversi specialisti.

CRITICITÀ

Art. 4 - (Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato e Livelli Essenziali di Assistenza per le malattie rare)

Comma 2. Sono posti a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale i trattamenti sanitari, già previsti dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) o qualificati salvavita, compresi nel Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato e indicati come essenziali, appartenenti alle seguenti categorie: [...] le terapie farmacologiche, anche innovative, di fascia A o H, i medicinali da erogare ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n.536, convertito, con modificazioni, dalla 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 Servizio Sanitario Nazionale, per quanto riguarda queste ultime nel rispetto di specifici protocolli adottati dalle Regioni.

Criticità: questo articolo potrebbe essere interpretato in maniera difforme e disomogenea da parte delle Regioni, anche non in piano di rientro, e limitare l'erogazione di terapie farmacologiche e non, più in generale tutte le prestazioni extra LEA, necessarie per il trattamento di alcune malattie rare, anche da parte di quelle Regioni che dispongono di risorse proprie e dunque in grado di garantirle.

Potenziale soluzione: Per quanto riguarda il tema dell'erogazione di prestazioni extra LEA, la criticità potrebbe essere risolta attraverso un'attività di interpretazione da parte del legislatore, del concetto di terapia "salvavita" nel contesto delle malattie rare. Moltissime di queste malattie non dispongono di una terapia specifica autorizzata, per questa ragione, non di rado, vengono utilizzati farmaci che, seppure in grado di attenuare i sintomi della stessa, non sono direttamente ricollegabili alla patologia. In questo senso dunque, acquisisce rilevanza l'indicazione di ciò che deve ritenersi indispensabile e insostituibile per una persona con malattia rara. A questa attività di interpretazione, valida su tutto il territorio nazionale, potrebbe seguire poi la stesura di una serie di liste, da parte delle Istituzioni competenti, in collaborazione con i Centri di Coordinamento Regionale Malattie Rare, con l'obiettivo di individuare tutti i trattamenti, farmacologici e non, e tutte le prestazioni necessarie per il trattamento di una malattia rara.

Per consentire una risoluzione definitiva della criticità sarebbe opportuna un'interpretazione in grado di consentire la considerazione del singolo caso concreto; dunque l'indispensabile ed insostituibile dovrebbe essere "plasmato ad hoc" sulla singola persona con malattia rara.

Art. 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.

Criticità: la capienza del Fondo risulta essere irrisoria. La cifra ad esso destinata non è infatti sufficiente a soddisfare le necessità indicate dall'articolo; inoltre, il requisito indicato per l'accesso al Fondo - articolo 3, comma 3, della legge 5 febbraio 1992, n.104 - è troppo stringente se considerato nell'ambito delle malattie rare, dove la disabilità non sempre viene riconosciuta.

Proposta di soluzione: La previsione e l'istituzione di un Fondo di solidarietà rappresenta una opportunità importante per le persone con malattia rara. Le risorse irrisorie ad esso attualmente dedicate rappresentano un punto di inizio per la futura integrazione che, vista la presenza del Fondo all'interno di una legge può essere fatta in qualsiasi momento, attraverso delle proposte emendative.

Per quanto riguarda il criterio di accesso indicato, ritenuto stringente rispetto all'eterogeneità delle malattie rare e soprattutto alle differenze regionali in tema di riconoscimento della disabilità, non rappresentano argomento affrontabile in questa sede. È attualmente in corso una discussione orientata alla revisione della legge n. 104/1992, "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate" che, già a partire dal lessico, non risulta essere più adatta rispetto all'attuale contesto storico e soprattutto non conforme a quanto stabilito dalla Convenzione delle Nazioni unite sui diritti delle persone con disabilità.

Art. 9 – (Piano Nazionale per le Malattie Rare e riordino della Rete nazionale per le malattie rare)

Comma 4. In relazione al Piano Nazionale Malattie Rare, 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.

Criticità: l'assenza di un finanziamento del Piano stabilito per legge, identificato e costante nel tempo, potrebbe comportare le stesse criticità riscontrate fino ad oggi.

Proposta di soluzione: Il finanziamento del Piano potrebbe essere perseguito attraverso un Decreto Ministeriale oppure, in alternativa, attraverso un emendamento in legge di bilancio.



1c.3 - Aggiornamento e finanziamento del Piano Nazionale Malattie Rare

Con la Raccomandazione 2009/C 151/02, il Consiglio dell'Unione Europea ha imposto agli Stati Membri di adottare un Piano Nazionale per le MR entro il 2013. Il Piano doveva rispondere all'esigenza di dare unitarietà all'insieme delle azioni intraprese da parte del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), delle Regioni e delle Aziende del Servizio Sanitario Nazionale, ma soprattutto per rispondere alla necessità sempre più impellente di condividere, con tutti gli attori del sistema, una strategia nazionale di pianificazione delle attività. L'Italia, se pur in ritardo, si è dotata del suo primo Piano, approvandolo il 16 ottobre del 2014: un piano scritto in maniera partecipata ma senza alcuna dotazione finanziaria. Questo piano, scaduto nel 2016, non è ancora stato rinnovato: mentre l'Italia è in ritardo di 4 anni, ci sono Paesi che hanno fatto un secondo Piano ed alcuni che stanno già lavorando al terzo. Nel giugno 2019 è stato istituito, presso il Ministero della Salute, il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del PNMR, composto anche dai rappresentanti delle Associazioni di pazienti. Nonostante il lavoro condotto dal Gruppo, anche in merito al riordino della Rete, oggi, a distanza di anni, il lavoro non è ancora stato pubblicato e dunque reso concreto.

Del primo Piano Nazionale Malattie Rare solo pochissime indicazioni sono state attuate, questo perché – come hanno più volte sottolineato i pazienti – per come è scritto e istituzionalizzato il PNMR italiano ha la forza di una bellissima carta di diritti, la cui attuazione è lasciata alla buona volontà dei singoli attori. In assenza di un finanziamento espressamente previsto e dedicato, l'effettiva realizzazione dei contenuti deve fare i conti con la volontà e la disponibilità delle singole realtà regionali e delle relative risorse a disposizione. Per questo motivo, la previsione di risorse da associare a questa carta dei diritti determinerebbe una maggiore rispondenza dell'assistenza su tutto il territorio nazionale a quanto in esso contenuto, nonché una effettiva realizzazione di quanto deliberato nel Piano stesso.

La presenza di risorse stabilite e dedicate alle malattie rare, avrebbe probabilmente permesso durante l'emergenza Covid- 19 di individuare dei percorsi preferenziali per le malattie rare, così da non portare, in alcune regioni, all'interruzione della somministrazione delle terapie e dei servizi assistenziali, mettendo a repentaglio non solo la salute dei cittadini ma anche l'effettività del diritto alla tutela della salute per come previsto dall'articolo 32 della Carta Costituzionale.

1c.4 - Approvazione del decreto tariffe e aggiornamento dei LEA

Cinque anni fa veniva pubblicato il DPCM 12 gennaio 2017, che ancora oggi viene chiamato “Nuovi LEA”, con il quale si definisce l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza. A partire da quel momento, e tuttora, le persone con malattie rare e croniche ne attendono la piena attuazione attraverso la definizione delle tariffe delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e di assistenza protesica, da inserire all'interno di un nuovo Nomenclatore Tariffario con un apposito decreto. Secondo il Decreto istitutivo dei Nuovi LEA, questo doveva essere emanato entro il 28 febbraio 2018. L'approvazione del Decreto garantirebbe a tutti i cittadini, a partire dai pazienti con malattia rara e ai loro familiari, l'aggiornamento delle tariffe della specialistica ambulatoriale e del comparto protesico e quindi l'erogazione di nuove e lungamente attese prestazioni, ma soprattutto ne assicurerebbe l'erogazione uniforme, su tutto il territorio nazionale.

L'attesa di un Decreto relativo alle tariffe delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e di assistenza protesica ha infatti generato e favorito evidenti disparità tra regioni, in ragione delle differenti condizioni economiche. Alcune di esse hanno reso esecutivi, con propri provvedimenti e investimenti, i cosiddetti extra LEA, prestazioni inserite nell'aggiornamento del 2017 che non erano presenti in precedenza, con l'obiettivo di consentire le prescrizioni necessarie da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) ed al fine di agevolare gli assistiti affetti da condizioni croniche. Altre Regioni, a causa della diversa disponibilità di risorse e dei Piani di rientro, non sono riuscite ad assicurare le prestazioni riconosciute essenziali per garantire la salute stessa degli individui e la salute collettiva. Questa situazione ha determinato un accesso disomogeneo alle prestazioni discriminando le persone con malattie rare e croniche sulla base della regione di residenza, nonostante la nostra Costituzione riconosca il diritto alla tutela della salute uguale e omogeneo sul territorio nazionale. Tutto questo non è più accettabile, la sopravvivenza e la qualità della vita delle persone non possono più essere oggetto di

discussioni che durano anni. Per i pazienti il tempo è estremamente prezioso, molte delle patologie croniche e rare sono caratterizzate da un decorso estremamente veloce e da esiti altamente invalidanti, per cui si ritiene doveroso che le Istituzioni si adoperino per rendere esigibili il diritto alla salute dei cittadini e il diritto ad una migliore qualità di vita.

Fin quando il nuovo Nomenclatore Tariffario non sarà approvato e operativo, non sarà possibile fare ulteriori passi in avanti su molti altri fronti, nonostante vi siano tutti i presupposti. Tra i provvedimenti che trovano un blocco in questa mancata attuazione dei “Nuovi LEA” c’è il Decreto di aggiornamento del panel dello screening neonatale, fermo al 2016; l’inserimento nella lista di malattie esenti di malattie rare e croniche precedentemente non incluse; il riconoscimento al diritto alla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) per alcune persone affette da patologie genetiche trasmissibili.

Fondamentale, inoltre, è realizzare la revisione periodica e certa, come prevista da legge, non solo dei Livelli Essenziali di Assistenza ma dei Decreti ad essa connessi per evitare futuri ritardi e perdite di tempo che incidono irrimediabilmente sulla vita delle persone affette da malattie croniche e rare, dei caregiver e dei familiari.

1c.5 - I fondi del Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR)

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. In particolare si fa riferimento 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.

Nello specifico, alla Missione 6 del PNRR dedicata alla Sanità, sono destinate risorse per € 20,2 mld che, in percentuale del totale, rappresentano più o meno esattamente l’incidenza della spesa sanitaria sul PIL nazionale. La Missione 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. E’ bene ricordare che le malattie rare, nel PNRR, sono citate soltanto nell’intervento C2.2, investimento 2.1 “Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN”: si parla, nel complesso, di € 520 mil., di cui certamente € 200 mil. (poco meno del 40%) per malattie e tumori rari, da spendere fra il 2023 e il 2025.

Ma le opportunità del PNRR per il mondo delle malattie rare possono, e devono, essere molto più ampie, richiedendo però il riconoscimento di alcune peculiarità del settore.

In generale, le opportunità della tecnologia, per esplicarsi, devono essere precedute da una rivisitazione dei processi attuali e da una cultura del dato fondata non tanto sulla proliferazione di informazioni, ma sulla raccolta utile dei dati, con una loro classificazione e una destinazione d’uso specifici. Per questo, il PNRR non dovrebbe essere visto come un mero piano di investimenti, bensì come un piano di riforme, in grado avviare quei cambiamenti strutturali che permettano poi al sistema di mantenersi nel tempo.

OSSFOR, già nel V Rapporto, ha individuato una serie di “agganci” utili all’interno del PNRR, il cui sfruttamento richiede, però, l’acquisizione di una corretta vision, oltre che di una volontà politica. Di seguito sono stati sintetizzati gli investimenti delle Missioni 1, 4, 5 del PNRR che potrebbero contribuire ad elaborare un modello di presa in carico che tenga conto dell’esperienza dei malati rari, e delle loro famiglie, che 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.

1c.5.1 - Missione 1 – Digitalizzazione, innovazione, competitività, cultura e turismo

La Missione 1 DIGITALIZZAZIONE, INNOVAZIONE, COMPETITIVITÀ, CULTURA E TURISMO – alla quale sono destinati 40,29 Mld - nasce con l'obiettivo di dare un impulso decisivo al rilancio della competitività e della produttività del Sistema Paese. Per una sfida di questa entità è necessario un intervento in grado di agire su più elementi chiave del nostro sistema economico: la connettività per cittadini, imprese e pubbliche amministrazioni, una PA moderna e alleata dei cittadini e del sistema produttivo e la valorizzazione del patrimonio culturale e turistico. Lo sforzo di digitalizzazione e innovazione è centrale in questa Missione, ma interessa trasversalmente anche tutte le altre Missioni in quanto riguarda il continuo e necessario aggiornamento tecnologico.

Per quanto riguarda l'ambito delle malattie rare, di grande importanza è la Componente 1 della Missione 1 (M1C1) che ha l'obiettivo di trasformare la Pubblica Amministrazione (PA) attraverso una strategia centrata sulla digitalizzazione al fine di rendere la Pubblica Amministrazione la migliore "alleata" di cittadini e imprese, con un'offerta di servizi sempre più efficienti e facilmente accessibili. Per fare ciò, da un lato si agisce sugli aspetti di "infrastruttura digitale", spingendo la migrazione al cloud delle amministrazioni, accelerando l'interoperabilità tra gli enti pubblici, snellendo le procedure secondo il principio "once only" e rafforzando le difese di *cybersecurity*. Dall'altro lato vengono estesi i servizi ai cittadini, migliorandone l'accessibilità e adeguando i processi prioritari delle Amministrazioni Centrali agli standard condivisi da tutti gli Stati Membri della UE.

Questo sforzo sul lato dell'offerta di un servizio digitale performante è accompagnato da interventi di supporto per l'acquisizione e l'arricchimento delle competenze digitali (in particolare quelle di base), realizzati in coordinamento con le altre Missioni (in primo luogo la Missione 4). Infine, a complemento degli interventi di digitalizzazione e concorrendo ai medesimi obiettivi di produttività, competitività ed equità del sistema economico-sociale, la Componente 1 si prefigge il rafforzamento delle competenze del capitale umano nella PA e una drastica semplificazione burocratica.

Questa componente prevede un programma di digitalizzazione della Pubblica Amministrazione che include ogni tassello tecnologico necessario ad offrire a cittadini e imprese servizi efficaci, in sicurezza e pienamente accessibili: infrastrutture, interoperabilità, piattaforme e servizi, e *cybersecurity*.

Questa componente riguarda dunque la Pubblica Amministrazione in modo capillare, con riflessi sulle dotazioni tecnologiche, sul capitale umano e infrastrutturale, sulla sua organizzazione, sui suoi procedimenti e sulle modalità di erogazione dei servizi ai cittadini.

La digitalizzazione delle infrastrutture tecnologiche e dei servizi della PA è un impegno non più rimandabile in quanto unica soluzione in grado di accorciare drasticamente le "distanze" tra enti e individui e ridurre radicalmente i tempi di attraversamento della burocrazia. Questo è ancora più vero alla luce della transizione "forzata" al distanziamento sociale imposto dalla pandemia, che ha fortemente accelerato la digitalizzazione di numerose sfere della vita economica e sociale del paese, di fatto mettendo in evidenza i ritardi accumulati su questo fronte dalla nostra PA e facendo alzare le aspettative di cittadini, residenti e imprese nei confronti di essa.

1c.5.2 - Missione 4 – Istruzione e ricerca

Sull'importanza della ricerca scientifica in medicina c'è sempre stato un largo accordo formale, ma con l'arrivo della pandemia queste dichiarazioni di principio si sono tradotte in esigenze concrete. La mancanza di test diagnostici specifici, veloci e precisi, la ricerca di terapia in grado di evitare gli esiti peggiori del virus e infine l'esigenza fortissima di disporre di un vaccino, hanno fatto percepire in tutta la sua concretezza quanto una ricerca ben organizzata e altrettanto ben finanziata sia indispensabile e come questa non possa essere organizzata a partire dal momento del bisogno ma portata avanti con costanza e con i massimi criteri di competenza e qualità.

Nelle Malattie Rare, l'80% con origine genetica, la ricerca obbliga a ricorrere alle più evolute conoscenze e spesso si traduce nella messa a punto di terapie – i cosiddetti 'farmaci orfani' – basati oltre che sulla più tradizionale chimica farmaceutica anche, e sempre più spesso, sulle 'terapie avanzate', dalla terapia genica alla rigenerazione cellulare fino alle tecniche di *editing*.

Le malattie rare sono al tempo stesso una sfida difficile per la ricerca quanto una grande opportunità di conoscenza e di messa a punto, su scala ridotta, di approcci innovativi che potranno poi trovare impieghi più ampi.

Se da sempre la ricerca è un'attività che richiede fondi è però evidente come una ricerca innovativa richieda sforzi ancora più ingenti: per questo oggi, più che in passato, occorre convogliare tutti i fondi a disposizione sui progetti più solidi. La logica – che ormai va superata – del finanziamento a pioggia su base regionale o erogato da soggetti differenti, non riesce ad aggregare la ricerca in modo efficace ed efficiente.

Grazie alla MISSIONE 4 “ISTRUZIONE E RICERCA” del PNRR, per la quale sono stati stanziati 30,88 miliardi di euro che serviranno a rafforzare il sistema educativo, le competenze digitali e tecnico-scientifiche, la ricerca e il trasferimento tecnologico, sarà possibile realizzare un modello d'intervento che preveda di individuare un unico soggetto erogatore dei finanziamenti pubblici alla ricerca e di individuare criteri stringenti di valutazione per la relativa assegnazione.

1c.5.3 - Missione 5 – Inclusione e coesione

La Missione 5 INFRASTRUTTURE SOCIALI, FAMIGLIE, COMUNITÀ E TERZO SETTORE, per la quale sono previsti 11,20 Mld di finanziamento, prevede di rafforzare il ruolo dei servizi sociali territoriali come strumento di resilienza mirando alla definizione di modelli personalizzati per la cura delle famiglie, delle persone di minore età, degli adolescenti e degli anziani, così come delle persone con disabilità. In particolare questa componente mira a intercettare e supportare situazioni di fragilità sociale ed economica, sostenere le famiglie e la genitorialità.

Specifiche linee d'intervento sono dedicate alle persone con disabilità e agli anziani, a partire dai non autosufficienti. Esse prevedono un rilevante investimento infrastrutturale, finalizzato alla prevenzione dell'istituzionalizzazione attraverso soluzioni alloggiative e dotazioni strumentali innovative che permettano di conseguire e mantenere la massima autonomia, con la garanzia di servizi accessori, in particolare legati alla domiciliarità, che assicurino la continuità dell'assistenza, secondo un modello di presa in carico socio-sanitaria coordinato con il parallelo progetto di rafforzamento dell'assistenza sanitaria e della rete sanitaria territoriale previsto nella componente 6 Salute (in particolare il progetto Riforma dei servizi sanitari di prossimità e il progetto Investimento Casa come primo luogo di cura).

Secondo quanto previsto dal PNRR, *“le azioni previste nel più generale ambito sociosanitario, con riferimento a progetti inseriti sia nella Missione 5 che nella Missione 6, troveranno una opportuna declinazione per le specificità connesse alle condizioni degli anziani non autosufficienti, tanto da poter essere considerate l'avvio di una riforma organica degli interventi in favore degli anziani non autosufficienti da approvarsi con apposito provvedimento legislativo entro la fine della legislatura. Tale riforma affronterà, compatibilmente con gli obiettivi di finanza pubblica e in coerenza con le Raccomandazioni della Commissione relative al semestre 2019 (CSR1) in merito al riequilibrio tra funzioni di welfare, in maniera coordinata i diversi bisogni che scaturiscono dalle conseguenze dell'invecchiamento e dal sorgere di condizioni di non autosufficienza, ai fini di un approccio integrato, finalizzato ad offrire le migliori condizioni per mantenere, o riguadagnare laddove sia stata persa, la massima autonomia possibile in un contesto il più possibile de-istituzionalizzato.*

La riforma svilupperà ulteriormente i progetti inseriti nel PNRR, considerato che i suoi cardini saranno la semplificazione dei percorsi di accesso alle prestazioni e una presa in carico multidimensionale ed integrata, mediante un progressivo rafforzamento dei servizi territoriali di domiciliarità – per evitare processi di istituzionalizzazione non appropriata – e prevedendo al contempo, quando la permanenza in un contesto familiare non è più possibile o appropriata, la progressiva riqualificazione delle strutture residenziali, garantendo anche in tali contesti una vita dignitosa. Nella componente C2 è prevista una riforma costituita dalla realizzazione di una Legge quadro della disabilità”, che si propone di realizzare pienamente i principi della Convenzione ONU sui diritti delle persone con disabilità del 2006, ratificata dall'Italia fin dal 2009), secondo un approccio del tutto coerente con la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea e con la recente “Strategia per i diritti delle persone con disabilità 2021-2030” presentata a marzo 2021 dalla Commissione Europea. La riforma semplificherà l'accesso ai servizi, i meccanismi di accertamento della disabilità e potenzierà gli strumenti finalizzati alla definizione del progetto di intervento individualizzato”.

L'obiettivo dell'investimento "Sostegno alle persone vulnerabili e prevenzione dell'istituzionalizzazione degli anziani non autosufficienti" consiste nel rafforzare e costruire infrastrutture per i servizi sociali territoriali al fine di prevenire l'istituzionalizzazione. L'investimento si articola in quattro possibili categorie di interventi da realizzare da parte dei Comuni, singoli o in associazione (Ambiti sociali territoriali), quali: (i) interventi finalizzati a sostenere le capacità genitoriali e a supportare le famiglie e i bambini in condizioni di vulnerabilità; (ii) interventi per una vita autonoma e per la deistituzionalizzazione delle persone anziane, in particolare non autosufficienti; (iii) interventi per rafforzare i servizi sociali a domicilio per garantire la dimissione anticipata e prevenire il ricovero in ospedale; (iv) interventi per rafforzare i servizi sociali attraverso l'introduzione di meccanismi di condivisione e supervisione per gli assistenti sociali.

La linea di attività più corposa del progetto (oltre 300 milioni) è finalizzata a finanziare la riconversione delle RSA (Residenze Sanitarie Assistenziali) e delle case di riposo per gli anziani in gruppi di appartamenti autonomi, dotati delle attrezzature necessarie e dei servizi attualmente presenti nel contesto istituzionalizzato. Gli ambiti territoriali potranno anche proporre progetti ancora più diffusi, con la creazione di reti che servano gruppi di appartamenti, assicurando loro i servizi necessari alla permanenza in sicurezza della persona anziana sul proprio territorio, a partire dai servizi domiciliari. In un caso e nell'altro, l'obiettivo è di assicurare la massima autonomia e indipendenza della persona in un contesto nel quale avviene una esplicita presa in carico da parte dei servizi sociali e vengono assicurati i relativi sostegni. Elementi di domotica, telemedicina e monitoraggio a distanza permetteranno di aumentare l'efficacia dell'intervento, affiancato da servizi di presa in carico e rafforzamento della domiciliarità, nell'ottica multidisciplinare, in particolare con riferimento all'integrazione sociosanitaria e di attenzione alle esigenze della singola persona.

Tale linea di attività è da considerare strettamente integrata ai progetti proposti nel capitolo sanitario del PNRR, in particolare alla riforma dei servizi sanitari di prossimità e all'investimento casa come primo luogo di cura – assistenza domiciliare previsti nella Missione 6 - Componente 1. La linea di attività, così come i paralleli progetti in ambito sanitario, saranno completati dalla Riforma della non autosufficienza che verrà attuata a livello nazionale, ai fini della formale individuazione di livelli essenziali di assistenza nell'ottica della deistituzionalizzazione, della domiciliarità, della definizione di un progetto individualizzato che individui e finanzia i sostegni necessari.

Agli stessi fini, saranno potenziate le infrastrutture tecnologiche del sistema informativo della non-autosufficienza, razionalizzati i meccanismi di accertamento e semplificati i meccanismi di accesso, nell'ottica del punto unico di accesso sociosanitario. Il progetto sarà coordinato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali.

Per quanto riguarda l'investimento "Percorsi di autonomia per persone con disabilità", questo ha l'obiettivo di accelerare il processo di deistituzionalizzazione, fornendo servizi sociali e sanitari di comunità e domiciliari al fine di migliorare l'autonomia delle persone con disabilità. Il progetto sarà realizzato dai Comuni, singoli o in associazione (Ambiti sociali territoriali), coordinati dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali e in collaborazione con le Regioni, al fine di migliorare la capacità e l'efficacia dei servizi di assistenza sociale personalizzati, focalizzati sui bisogni specifici delle persone disabili e vulnerabili e delle loro famiglie.

Gli interventi saranno centrati sull'aumento dei servizi di assistenza domiciliare e sul supporto delle persone con disabilità per consentire loro di raggiungere una maggiore qualità della vita rinnovando gli spazi domestici in base alle loro esigenze specifiche, sviluppando soluzioni domestiche e trovando nuove aree anche tramite l'assegnazione di proprietà immobiliari confiscate alle organizzazioni criminali. Inoltre, l'investimento fornirà alle persone disabili e vulnerabili dispositivi ICT e supporto per sviluppare competenze digitali, al fine di garantire loro l'indipendenza economica e la riduzione delle barriere di accesso al mercato del lavoro.

1c.6 - Approfondimenti

1c.6.1 - L'Assistenza Territoriale

L'assistenza territoriale comprende attività e prestazioni di educazione sanitaria, medicina preventiva, diagnosi, cura e riabilitazione di primo livello e di pronto intervento. L'offerta di tali servizi si colloca all'esterno degli ospedali ed interessa singoli professionisti e strutture ambulatoriali, residenziali e semiresidenziali. L'assistenza territoriale ha valenza preventiva, o rappresenta l'alternativa all'ospedalizzazione per il trattamento di bisogni di salute che richiedono un'offerta sanitaria di primo livello tecnologico e specialistico. Essa garantisce la continuità assistenziale sia per la gestione dei pazienti dimessi dagli ospedali nelle fasi post acuzie, che nel trattamento della cronicità.

Il legislatore, con il DPCM 29/11/2001³, ha sottolineato l'importanza di tali interventi inseriti all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza, ma anche le linee di Programmazione Sanitaria - in vigore nelle diverse regioni - sottolineano la valenza strategica esercitata dalla assistenza territoriale. Tuttavia, nonostante la rilevanza da sempre attribuita all'istituto, la sua attuazione, attraverso politiche sanitarie di assistenza primaria, non è ad oggi completamente implementata. L'assenza di un'assistenza consolidata sul territorio, con molta probabilità, può essere collegata al retaggio di una cultura sanitaria "ospedalocentrica" e non fisiologicamente orientata all'integrazione dei servizi sulla persona, allo sviluppo ancora non consolidato di modelli organizzativi e tecnici in una rete complessa di relazioni, ma anche alla scarsa disponibilità di risorse.

Come evidenziato dal Position Paper dell'Alleanza Malattie Rare su "Cure Territoriali e Malattie Rare", pubblicato nel gennaio del 2020⁴, le Cure Domiciliari risultano essenziali per i pazienti e le loro famiglie, ma lo sono altrettanto per i Centri di riferimento che possono così avere sul territorio un riferimento certo, con il quale poter interloquire e lavorare in modo integrato e sinergico, ottenendo inoltre la possibilità di seguire nel tempo il paziente, con aggiornamenti costanti, in tempo reale, con scambi reciproci d'informazioni e senza che questo debba necessariamente far diretto e frequente riferimento ai centri di alta specializzazione.

A supplire alla mancanza di una organizzazione territoriale soddisfacente nel settore delle malattie rare spesso provvedono le associazioni dei pazienti e, non di rado, le aziende farmaceutiche che sviluppano e producono farmaci orfani: questi due soggetti vanno pertanto considerati a pieno titolo attori del sistema, soggetti che impiegano delle risorse, ad esempio per organizzare la somministrazione delle terapie a domicilio, per implementare l'assistenza, o per formare operatori sanitari su bisogni specifici. Tutte attività che si sono dimostrate essenziali, dove presenti e possibili, per superare le difficoltà legate alla pandemia, e alla relativa necessità di spostare parte delle cure dall'ospedale al territorio. Una maggiore implementazione di queste avrebbe certamente evitato che molti pazienti rimanessero, come invece è stato, senza terapie e senza assistenza, con un danno per la propria salute che verrà evidenziato nel tempo, trattandosi in larga parte di patologie gravi dall'andamento progressivo.

Alla luce di queste esperienze, e considerando che non possiamo escludere che una pandemia potrebbe ripresentarsi in forme simili in futuro, occorre ripensare l'organizzazione del nostro Sistema Sanitario affinché non si verifichi più una differenziazione tra pazienti "di serie A e di serie B", una situazione non accettabile nel nostro sistema universalistico.

L'implementazione del sistema può essere pensata anche attraverso la collaborazione tra il pubblico e il privato, incluso il privato - sociale, già attiva in molte regioni d'Italia. Il coinvolgimento di questi soggetti potrebbe infatti comportare una maggiore efficienza nella somministrazione di terapie e servizi, ma anche un ingente risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la conclusione di accordi a titolo gratuito, ad esempio con le aziende farmaceutiche.

³ <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2002/02/08/02A00907/sg>

⁴ <https://www.osservatoriomalattie.it/documenti/category/7-documenti-vari?download=676:position-paper-cure-territoriali-e-malattie-rare>

1c.6.2 - Telemedicina e Teleassistenza

Con la Comunicazione della Commissione Europea COM (2008)689 su “Telemedicina a beneficio dei pazienti, dei sistemi sanitari e della società” emanata il 4 novembre 2008⁵, la Commissione ha individuato specifiche azioni da intraprendere, sul tema, a livello di ciascuno Stato membro. In particolare tale Comunicazione è finalizzata a sostenere gli Stati membri nella realizzazione, su larga scala, di servizi di Telemedicina attraverso specifiche iniziative volte a creare fiducia nei servizi di Telemedicina, favorirne l'accettazione, apportare chiarezza giuridica, risolvere i problemi tecnici ed agevolare lo sviluppo del mercato. Ciascuno Stato membro è chiamato a valutare, secondo le proprie esigenze e priorità, azioni in materia di Telemedicina, affinché divengano parte integrante delle strategie nazionali in materia di sanità.

Per Teleassistenza si intende un sistema socio-assistenziale per la presa in carico della persona anziana o fragile a domicilio, tramite la gestione di allarmi, di attivazione dei servizi di emergenza, di chiamate di “supporto” da parte di un centro servizi. Lo strumento della Teleassistenza ha un contenuto prevalentemente sociale, ma anche sanitario, con il quale dovrebbe connettersi al fine di garantire la continuità assistenziale.

Questi temi assumono una rilevanza peculiare rispetto al periodo storico che stiamo ancora vivendo. Dinanzi alle problematiche di diversa natura che i pazienti affetti da patologia rara si sono trovati ad affrontare, primo fra tutti un necessario distanziamento sociale per garantirne la tutela, la Telemedicina e la Teleassistenza avrebbero rappresentato e potrebbero rappresentare per il futuro, esempi di come la tecnologia possa supportare un'efficace operatività di tali forme organizzative, anche ai fini della gestione della cronicità. Analogamente per patologie croniche a stadi avanzati e gravi il supporto della Telemedicina specialistica consente di mantenere il paziente a casa.

Il maggiore utilizzo di questi sistemi, soprattutto nel settore delle malattie rare, comporterebbe un immediato e duraturo miglioramento della vita non solo dei pazienti che ne sono affetti, ma anche di tutti i familiari. L'utilizzo di tali sistemi consentirebbe di evitare gli spostamenti non necessari mantenendo il grado di assistenza socio-sanitaria per i pazienti, consentendo dunque a tutti quei soggetti che si sono trovati ad assistere familiari con patologie gravi di poter dedicare tempo e spazio anche alle loro esigenze di vita e a non pregiudicare le proprie attività lavorative e/o di studio (ci sono anche ragazzi studenti/universitari - anche se in numero minore - che assistono genitori, fratelli, nonni).

L'assistenza presso il domicilio consentirebbe al personale sanitario incaricato di monitorare costantemente la condizione del paziente ed evitare di incorrere in situazioni che possano metterne a repentaglio la condizione di salute a causa di un rischio, troppo elevato, di contagio con un virus potenzialmente letale rispetto alle condizioni di salute preesistenti del paziente stesso.

L'implementazione della Telemedicina dovrà tener conto, nell'ottica dei pazienti, di:

- dimensione della personalizzazione, perché ogni servizio di telemedicina andrà definito all'interno del percorso individuale più appropriato e condiviso con il paziente/caregiver/famiglia, che prevedere modalità e tempi adeguati alla sua attuazione;
- dimensione professionale, in cui si riconosce al MMG/PLS il ruolo di responsabile clinico del percorso di cura in quanto detentore del rapporto fiduciario con l'assistito, ma al contempo si valorizzano tutte le altre professionalità favorendone il dialogo e l'interazione;
- dimensione della continuità informativa tramite l'integrazione tra i sistemi informativi al fine di rendere disponibili tutte le informazioni e favorire l'incontro dei professionisti anche in modo virtuale.

Per rappresentare efficacemente questi bisogni, le Associazioni dei Pazienti insieme alle persone con MR e famiglie dovrebbero impegnarsi in queste nuove sfide organizzative, culturali e tecnologiche insieme a tutti gli altri stakeholder.

⁵ [http://notes9.senato.it/web/docuorc2004.nsf/6cc8889e3afb022fc12576ab0045bc47/6b7767d529b59effc1257501004b8a82/\\$FILE/COM2008_0689_IT.pdf](http://notes9.senato.it/web/docuorc2004.nsf/6cc8889e3afb022fc12576ab0045bc47/6b7767d529b59effc1257501004b8a82/$FILE/COM2008_0689_IT.pdf)

Per essere protagoniste nei progetti di Telemedicina bisognerebbe:

- Mantenere attivo un processo di Formazione continua per l'acquisizione di nuove competenze
- Formare e informare il proprio network associativo di pazienti/caregiver/famiglie
- Promuovere collaborazioni tra reti e partner associative
- Collaborare ai progetti di implementazione nelle diverse fasi (progettazione, sviluppo, test, collaudo)
- Partecipare alla digitalizzazione dei processi
- Partecipare al monitoraggio e alla valutazione dell'efficacia delle soluzioni
- Concorrere alla misurazione del valore economico e sociale e loro impatto

In data 2 ottobre 2022 sulla Gazzetta Ufficiale n. 256 è stato pubblicato il Decreto del Ministero della Salute del 21 settembre 2022 recante approvazione delle linee guida per i servizi di telemedicina - Requisiti funzionali e livelli di servizio⁶. Il Decreto prevede che i servizi minimi che la infrastruttura regionale di telemedicina deve erogare sono i seguenti: televisita; teleconsulto/teleconsulenza; telemonitoraggio; teleassistenza.



⁶ <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/11/02/256/sg/pdf>

CAPITOLO 2A - Farmaci orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso

OsMed: Farmaco-utilizzazione e tempi di accesso regionali

Alessi E.¹, Di Filippo A.², Marino M.L.², Trotta F.^{1,2}

SEZIONE 1: Farmaco-utilizzazione

I requisiti per la designazione di farmaco orfano sono dettagliati nel Regolamento CE 141/2000. Essendo destinati alla cura dei pazienti affetti dalle malattie rare (prevalenza ≤ 5 persone ogni 10.000 abitanti), i farmaci orfani richiedono investimenti intellettuali ed economici che potrebbero non essere remunerativi per l'azienda produttrice e per questo motivo fino a qualche anno fa erano stati esclusi dal ripiano della spesa farmaceutica. Come è noto, la Legge di Stabilità 2019 (L. 145/2018) all'art. 1, commi 575-584, ha modificato le modalità di ripiano dello sfondamento del tetto della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti per i farmaci orfani, confermando l'esclusione dal pagamento dello sfondamento della spesa solo per i farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani dell'Unione Europea. Di conseguenza, i farmaci cosiddetti "Orphan Like" (ovvero i farmaci con caratteristiche di farmaci orfani approvati prima del Regolamento (CE) n. 141/2000) e i farmaci autorizzati dall'EMA che hanno esaurito il periodo di esclusività di mercato, rientrano nelle procedure di ripiano.

Per i farmaci orfani, l'autorizzazione all'immissione in commercio, deve seguire la strada della procedura centralizzata, secondo quanto disposto dalla Direttiva 2001/83/CE. Pertanto, sebbene l'EMA provveda all'autorizzazione in commercio dei farmaci orfani, spetta poi ai singoli Stati la definizione della classe di rimborsabilità e del prezzo. Secondo la legge 189/2012, le aziende farmaceutiche titolari di AIC di farmaco orfano possono presentare la domanda di prezzi e rimborso (P&R) all'AIFA non appena hanno ricevuto il parere positivo del CHMP, quindi prima di ricevere l'autorizzazione alla commercializzazione da parte della Commissione Europea. La stessa legge prevede inoltre che AIFA valuti in via prioritaria la domanda di rimborsabilità per i farmaci orfani e di eccezionale valore terapeutico, impegnandosi a ridurre al minimo il lasso temporale tra l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA e la definizione del prezzo e della classe di rimborsabilità in Italia. Tuttavia la mancanza dell'autorizzazione alla commercializzazione non rappresenta una limitazione all'accesso alle cure per i cittadini perché, in Italia, un paziente affetto da malattia rara può avere accesso al farmaco attraverso ulteriori strumenti legislativi, quali:

- Legge 648 del 1996, che consente l'utilizzo di un farmaco su base nazionale;
- Legge 326 del 2003, art. 48 (fondo AIFA);
- D.M. 7 settembre 2017 (cd. "Uso compassionevole");
- Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) che, diversamente dalla Legge 648/96, disciplina la prescrizione del farmaco relativa al singolo paziente, su base nominale;
- D.M. del 16 gennaio 2015 che regola l'uso non ripetitivo di terapie avanzate.

¹ Settore HTA ed Economia del farmaco - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

² Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

L'intervento legislativo più recente riguardo le malattie rare è la legge 10 novembre 2021 n. 175 (L. 175/2021) "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani". Questo testo prevede molteplici interventi atti a garantire:

- 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 (LEA) 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;
- il sostegno della ricerca.

Nello specifico, per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica, la legge prevede che i farmaci orfani, nelle more del loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri, vengano resi immediatamente disponibili da tutte le Regioni. Inoltre autorizza e disciplina l'importazione di farmaci in commercio in altri Paesi, purché compresi nel Piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato. Infine prevede che il fondo 5%, istituito presso AIFA con la legge 326 del 2003, art. 48, venga implementato dalle aziende farmaceutiche di un ulteriore 2% per finanziare progetti di ricerca sulle malattie rare e lo sviluppo di farmaci orfani.

Nel 2021 l'EMA ha concesso complessivamente l'autorizzazione per 13 nuovi farmaci orfani per le seguenti aree terapeutiche: oncologia (linfociti T autologhi [Abecma], pemigatinib [Pemazyre] e ripretinib [Qinlock], tafasitamab [Minjuvi]), immunologia (risdiplan [Evrysdi], selumetinib [Koselugo] e vosoritide [Voxzogo]), endocrinologia (somapacitan [Sogroya]), ematologia (pegcetacoplan [Aspaveli]), metabolismo (setmelanotide [Imcivree]), oftalmologia (satralizumab [Enspryng]), infettivologia (artesanate [Artesunate Amivas]) e infine gastroenterologia (odevixibat [Bylvay]).

Di questi ad oggi 10 hanno intrapreso l'iter della negoziazione di prezzi e rimborso: 7 sono stati inclusi in fascia di rimborsabilità H.

Come mostrato in **Figura 1.1**, su un totale di 130 farmaci orfani autorizzati dall'EMA (al 31 dicembre 2021) 122 sono disponibili in Italia e di questi l'80% è rimborsato dal SSN come classe A e H, mentre il rimanente 20% è in classe C e C-NN (**Figura 1.2**).

Il 37,7% dei farmaci inclusi nella lista AIFA dei medicinali orfani è sottoposto ad un Registro di monitoraggio e al 26% dei farmaci orfani in fase di contrattazione di P&R è stato applicato un Managed Entry Agreement (MEA) che può essere o un accordo finanziario o un accordo basato su outcome. Circa il 14% dei farmaci, inoltre, ha anche ottenuto il requisito dell'innovatività (7 farmaci innovativi oncologici e 10 innovativi non oncologici). È interessante notare che nell'ultimo periodo, tra il 2020 e il 2021, si è ridotto il gap tra il numero di farmaci orfani disponibili in Italia rispetto a quelli autorizzati da EMA, a conferma dell'efficientamento delle procedure di negoziazione di P&R nazionali atte a garantire il più rapido accesso alle terapie per i pazienti affetti da malattie rare.

Figura 1.1
Andamento dei farmaci autorizzati con procedura centralizzata EMA e disponibili in Italia
(dato cumulato 2002-2021)

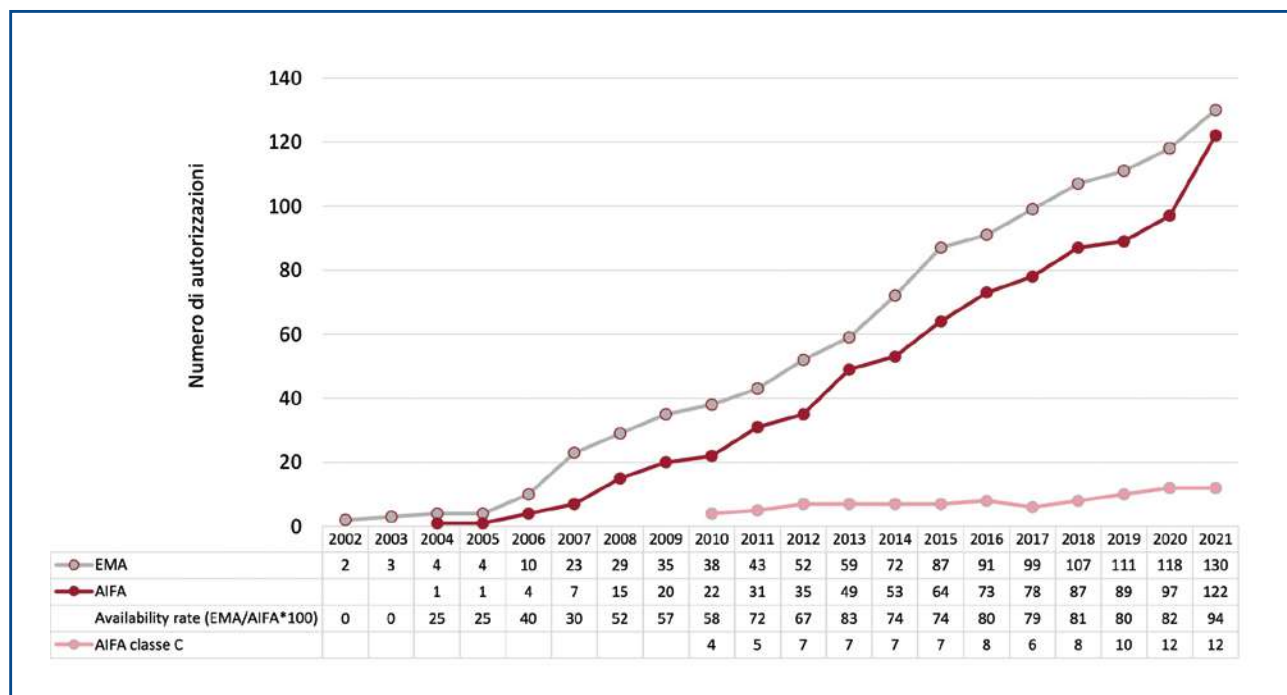
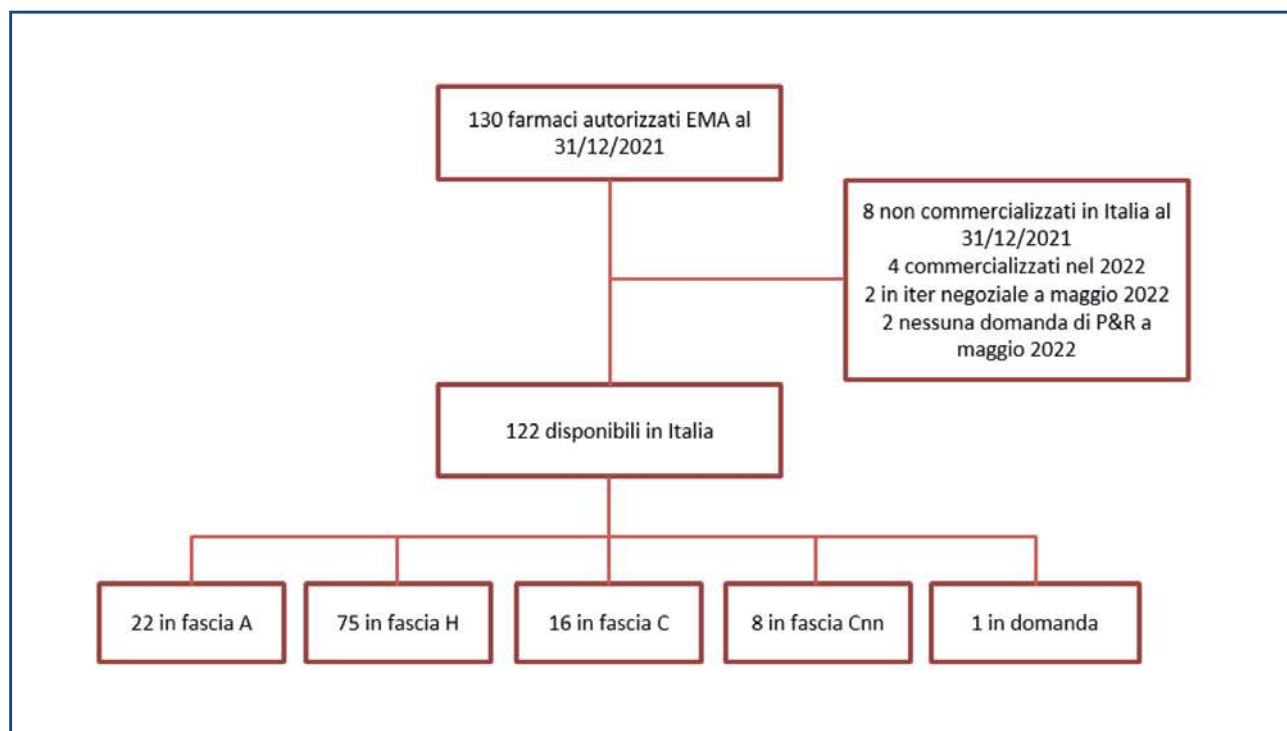


Figura 1.2
Classificazione dei farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e AIFA al 31 dicembre 2021 e che abbiano presentato istanza di P&R in AIFA entro il 31/08/2022



Spesa e consumo dei farmaci orfani

Per i farmaci orfani, la spesa totale nel 2021 (acquisti diretti + convenzionata) è stata pari a 1.53 miliardi di euro (in rialzo del 9,4% rispetto al 2020) rappresentando circa il 6,4% della spesa farmaceutica a carico del SSN. I consumi invece, si attestano a 8,4 milioni di dosi di farmaci orfani (+3,7% rispetto all'anno precedente), pari allo 0,03% del consumo complessivo di farmaci. L'andamento, a partire dal 2013, sia in termini di spesa che di consumo presenta un trend crescente, analogamente al trend osservato per la spesa farmaceutica complessiva. Oltre il 99% dei farmaci orfani è dispensato nel canale degli acquisti diretti (**Tabella 1.1**).

Tabella 1.1

Trend di spesa e consumo (convenzionata e acquisti diretti) per i farmaci orfani, anni 2013-2021 presenti in classe di rimborsabilità A-SSN, H-SSN, C, C-NN.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Spesa farmaci orfani (OsMed + acquisti diretti, milioni di €)	608,9	716,2	822,2	947,6	1.022,7	1.306,9	1.554,9	1.402,7	1.535,1
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	6,4	7,1	6,7	4,2	4,5	5,8	6,8	6,1	6,4
Incidenza % spesa acquisti diretti orfani vs spesa orfani (OsMed + acquisti diretti)	100,0	100,0	100,0	99,7	99,6	99,7	99,9	100,0	100,0
Consumo (DDD) farmaci orfani (OsMed + acquisti diretti, milioni di DDD)	5,6	6,1	6,7	7,0	7,2	8,8	10,1	8,1	8,4
Incidenza % farmaci orfani sul consumo (OsMed + acquisti diretti)	0,002	0,002	0,003	0,026	0,026	0,031	0,035	0,029	0,030

Tabella 1.2

Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani per Regione anno 2021

Regione	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Comp.% spesa*	% acquisti diretti	Spesa pro capite	Δ % 21-20	DDD 1000 ab die	Δ % 21-20
Piemonte	107,4	628,7	7,0	100,0	24,0	4,1	0,4	199,6
Valle d'Aosta	1,9	10,1	0,1	100,0	14,8	34,6	0,2	207,0
Lombardia	253,3	1244,7	16,5	99,8	25,6	15,9	0,3	208,6
PA Bolzano	14,0	75,5	0,9	100,0	28,3	8,9	0,4	200,6
PA Trento	10,7	66,5	0,7	100,0	20,2	22,1	0,3	225,2
Veneto	124,1	699,6	8,1	100,0	25,4	7,2	0,4	209,8
Friuli VG	32,4	202,9	2,1	99,8	25,5	9,4	0,4	221,4
Liguria	45,6	261,7	3,0	100,0	27,3	5,8	0,4	208,2
Emilia R.	141,1	707,5	9,2	100,0	31,4	18,6	0,4	209,1
Toscana	107,4	602,2	7,0	100,0	27,9	8,5	0,4	207,0
Umbria	29,9	154,9	1,9	99,8	33,0	13,4	0,5	201,0
Marche	43,3	258,4	2,8	99,9	28,0	6,7	0,5	197,5
Lazio	137,4	788,4	9,0	100,0	24,3	7,2	0,4	200,0
Abruzzo	33,2	199,4	2,2	100,0	25,4	16,1	0,4	196,2
Molise	5,8	34,3	0,4	100,0	19,1	4,3	0,3	197,1
Campania	131,4	713,0	8,6	100,0	25,2	7,4	0,4	195,7
Puglia	113,0	626,2	7,4	100,0	29,1	1,4	0,4	197,4
Basilicata	12,5	71,3	0,8	100,0	22,8	3,2	0,4	190,9
Calabria	46,2	242,8	3,0	100,0	25,4	14,0	0,4	205,4
Sicilia	106,0	572,7	6,9	100,0	22,6	15,8	0,3	203,2
Sardegna	38,4	203,7	2,5	100,0	23,2	11,0	0,3	198,6
Italia	1.535,1	8.364,5	100,0	100,0	25,9	10,2	0,4	203,5
Nord	730,6	3.897,1	47,6	99,9	26,2	12,0	0,4	208,0
Centro	318,0	1.803,9	20,7	100,0	26,6	8,1	0,4	201,9
Sud e Isole	486,6	2.663,4	31,7	100,0	25,1	8,9	0,4	198,6

* Composizione percentuale calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani al livello nazionale

Il dettaglio regionale mostra un maggior consumo in termini di DDD nelle Regioni del Nord che coprono quasi il 50% del consumo con conseguente maggiore spesa assoluta. Le Regioni a maggior spesa *pro capite* sono l'Umbria (a maggior spesa anche nel 2020) e Emilia Romagna con una spesa, rispettivamente, pari a 33,0 e 31,4 euro a fronte di una media nazionale di 25,9 euro; le Regioni a minor spesa sono Valle d'Aosta (lo era anche nel 2020) e Molise con una spesa rispettivamente di 14,8 e 19,1 euro, anche se la Valle d'Aosta è la Regione che presenta il maggior aumento di spesa pro capite rispetto al 2020 (+34,6%) (Tabella 1.2).

Tabella 1.3

Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani di classe C* per Regione anno 2021

Regione	DDD (migliaia)	Spesa (migliaia)	Spesa <i>pro capite</i>	Incidenza % sul consumo	Incidenza % sulla spesa
Piemonte	16,1	796	0,18	4,1	0,4
Valle d'Aosta	1,5	21	0,16	34,6	0,2
Lombardia	31,0	2.719	0,28	15,9	0,3
PA Bolzano	2,9	322	0,65	8,9	0,4
PA Trento	2,8	142	0,27	22,1	0,3
Veneto	18,2	2.098	0,43	7,2	0,4
Friuli VG	3,5	271	0,21	9,4	0,4
Liguria	6,0	380	0,23	5,8	0,4
Emilia R.	21,1	1.589	0,35	18,6	0,4
Toscana	14,8	-493	-0,13	8,5	0,4
Umbria	5,1	392	0,43	13,4	0,5
Marche	10,3	808	0,52	6,7	0,5
Lazio	22,1	1.106	0,20	7,2	0,4
Abruzzo	6,3	953	0,73	16,1	0,4
Campania	12,4	621	0,12	4,3	0,3
Puglia	10,0	1.236	0,32	7,4	0,4
Basilicata	2,4	92	0,17	1,4	0,4
Calabria	1,9	408	0,22	3,2	0,4
Sicilia	10,8	934	0,20	14,0	0,4
Sardegna	2,1	518	0,31	15,8	0,3
Italia	201,4	14.913	0,25	0,0007125	0,06
Nord	103,2	8.337	0,30	0,0008214	0,08
Centro	52,3	1.813	0,15	0,0009042	0,04
Sud e Isole	45,9	4.762	0,25	0,0004627	0,06

* esclusi i farmaci in C-NN

Nel 2021, la spesa dei farmaci orfani di classe C è stata lo 0,97% della spesa complessiva per i farmaci orfani, pari a 14,9 milioni di euro (stabile rispetto al 2020). Come mostrato in Tabella 1.3, le Regioni del Nord mostrano valori più alti rispetto alle regioni del Centro e del Sud per tutti gli indicatori principali di consumo, spesa e spesa *pro capite*. Le Regioni del Centro presentano valori di spesa *pro capite* nettamente inferiori alla media nazionale (0,30 euro *pro capite* al Nord, 0,15 euro al Centro e 0,25 euro al Sud).

Tra i farmaci orfani di classe C, la maggior parte della spesa è assorbita dal principio attivo defibrotide (il 55,7%), la cui indicazione è il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) grave in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I consumi maggiori sono invece attribuiti al pitolisant, indicato negli adulti per il trattamento della narcolessia (76,9% dei consumi dei farmaci orfani in classe C), che da giugno 2022 è stato rinegoziato in classe A (Tabella 1.4).

Tabella 1.4
Primi 10 farmaci orfani di classe C^ per spesa 2021

Classe	Principio attivo	Spesa (€)	Consumi (DDD)
C	defibrotide	8.303.868	2.133
C	pitolisant	2.118.112	154.890
C	polatuzumab vedotin	1.806.621	4.200
C	tobramicina	1.090.805	12.274
C	cenegermin	512.116	1.197
C	mannitolo	438.747	20.467
C	onasemnogene abeparvovec	260.008	1
C	clormetina	140.140	3.090
C	telotristat	35.923	1.410
Totale primi 10 principi attivi di classe C		14.706.340	199.662
Totale restanti principi attivi di classe C*		-206.169	-1.730
Totale fascia C		14.912.509	201.392

* esclusi i farmaci in C-NN

* nella voce "Totale restanti principi attivi di classe C*" sono inclusi solo i prodotti molecola "EVRYSDI" (RISDIPLAM) che genera una spesa di 104 euro ed il prodotto "STRENSIQ" (molecola ASFOTASE ALFA) che ha una spesa negativa (resi di tracciabilità) pari -348.480 euro. La spesa complessiva per questi due prodotti pertanto ha un valore negativo pari a -348.376 euro.

Tabella 1.5
Spesa e consumo per i primi 30 farmaci orfani (A, H, C, C-NN) in ordine decrescente di spesa: confronto anni 2020-2021

Rango	Primi 30 farmaci orfani (molecole)	Classe prevalente* nel 2021	DDD (migliaia)	Δ % 21-20	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	Comp. % sul consumo	Comp. % sulla spesa	% acquisti diretti
1	daratumumab	H	1.611	42,4	240,8	14,1	17,2	14,9	100,0
2	ibrutinib	H	1.548	17,9	201,1	18,0	16,5	12,4	100,0
3	eculizumab	H	166	8,9	127,6	7,9	1,8	7,9	100,0
4	nusinersen	H	193	-11,9	78,5	-15,4	2,1	4,9	100,0
5	ivacaftor	A	156	>100	65,1	55,7	1,7	4,0	100,0
6	pirfenidone	H	890	-5,3	57,3	-5,4	9,5	3,5	100,0
7	macitentan	A	634	0,0	55,6	0,0	6,8	3,4	100,0
8	pomalidomide	H	206	20,1	50,7	-0,4	2,2	3,1	100,0
9	albutrepenonacog alfa	A	43	9,2	47,2	9,1	0,5	2,9	99,8
10	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	A	173	-	38,6	-	1,9	2,4	100,0
11	carfilzomib	H	254	-3,0	34,6	-3,1	2,7	2,1	100,0
12	tisagenlecleucel	H	0	79,8	31,0	>100	0,0	1,9	100,0
13	patisiran	H	52	>100	26,7	>100	0,6	1,7	100,0
14	niraparib	H	134	3,0	26,5	1,7	1,4	1,6	100,0
15	ponatinib	H	101	7,8	23,2	5,9	1,1	1,4	100,0
16	migalastat	A	48	11,1	22,2	11,1	0,5	1,4	100,0
17	Brentuximabvedotin	H	97	-5,5	20,8	-30,7	1,0	1,3	100,0
18	letermovir	H	55	9,5	19,4	3,4	0,6	1,2	100,0
19	ataluren	H	12	8,1	18,5	8,5	0,1	1,1	100,0
20	eliglustat	A	29	9,4	18,3	9,4	0,3	1,1	100,0
21	axicabtagene ciloleucel	H	0	69,6	17,4	>100	0,0	1,1	100,0
22	caplacizumab	H	5	86,5	17,1	92,3	0,1	1,1	100,0
23	isavuconazolo	H	154	20,5	17,1	25,0	1,6	1,1	99,8
24	eftrenonacog alfa	A	25	0,0	17,0	-0,1	0,3	1,0	100,0
25	velaglucerasi alfa	H	15	-0,4	16,9	6,1	0,2	1,0	100,0
26	elosulfase alfa	H	5	5,5	16,1	5,5	0,1	1,0	100,0
27	sorafenib	H	132	-24,7	15,7	-25,3	1,4	1,0	100,0
28	obinutuzumab	H	236	15,6	15,3	15,6	2,5	0,9	100,0
29	midostaurina	H	29	-0,9	15,1	-4,2	0,3	0,9	100,0
30	acido obeticolico	H	177	97,3	14,7	93,5	1,9	0,9	100,0
Totale primi 30			7.182	18,2	1.366,1	15,2	76,8	84,5	100,0
Altri orfani			2.174	47,2	251,3	50,3	23,2	15,5	99,7
Totale orfani			9.356	23,9	1.617,4	19,6	100,0	100,0	100,0

* Classe relativa a più del 50% delle AIC asserenti a ciascuna determinata molecola

Anche per il 2021, daratumumab e ibrutinib si confermano tra i principi attivi a maggiore spesa e consumo con un incremento, rispettivamente, per la spesa del 14,1% e 18,0% e per il consumo del 42,4% e 17,9%. Axicabtagene ciloleucel, patisiran e tisagenleucel sono i principi attivi che registrano l'aumento maggiore della spesa rispetto al 2020, mentre a livello di consumo la crescita maggiore si registra per patisiran ed ivacaftor, entrambi >100% (Tabella 1.5).

La categoria terapeutica degli antineoplastici ed immunomodulatori è quella che impegna la maggior parte della spesa e dei consumi (rispettivamente 57,8% e 56,4%). Sono seguiti, per quanto riguarda la spesa, dai farmaci del sistema muscolo-scheletrico (7,9%), dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (7,5%), mentre in relazione ai consumi sono seguiti dai farmaci del sistema cardiovascolare (10,3%) e dai preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali (8,6%) (Figura 1.3) (Tabella 1.6).

Figura 1.3
Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2021 (Classe A, H, C, C-NN)

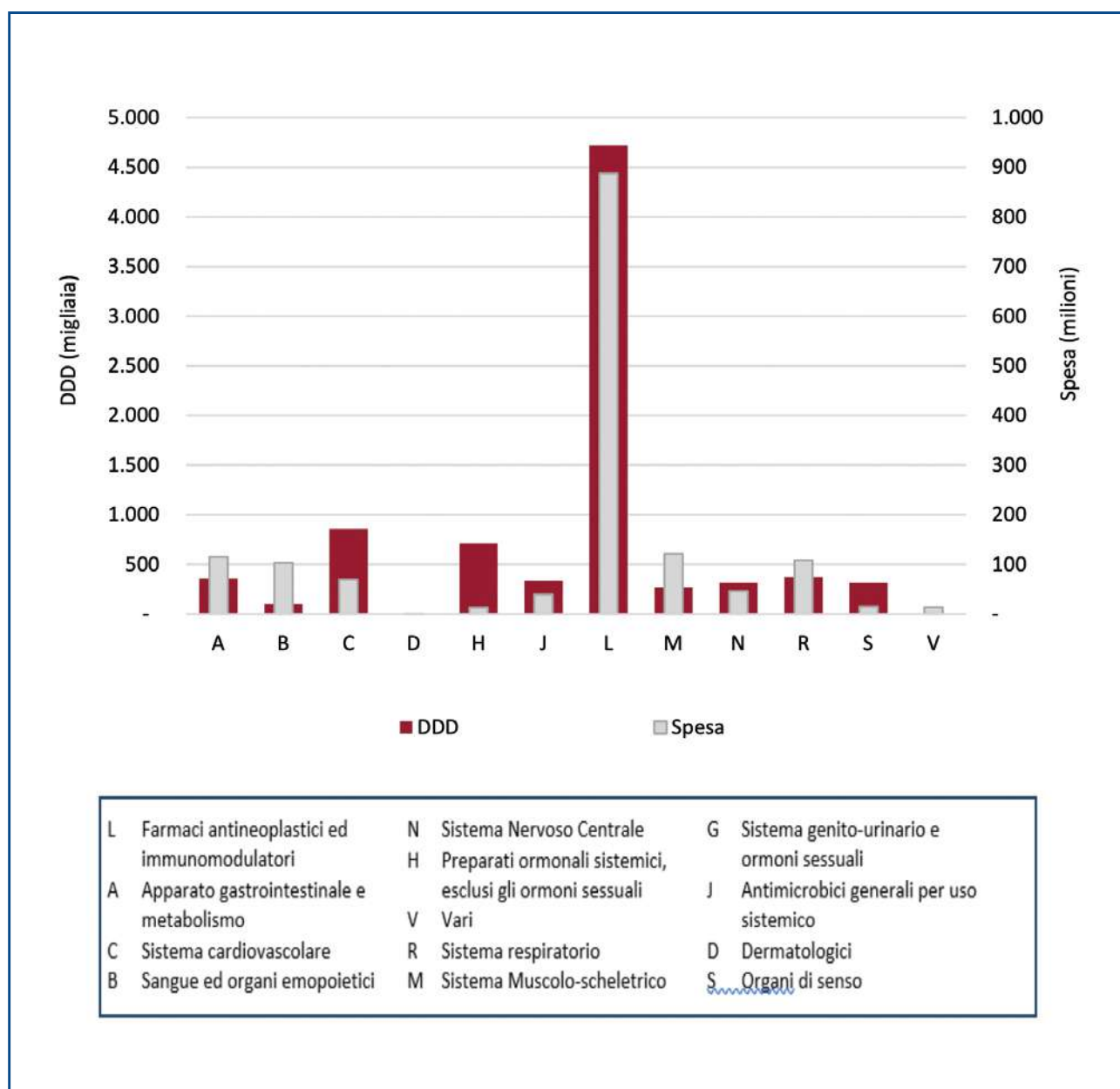


Tabella 1.6

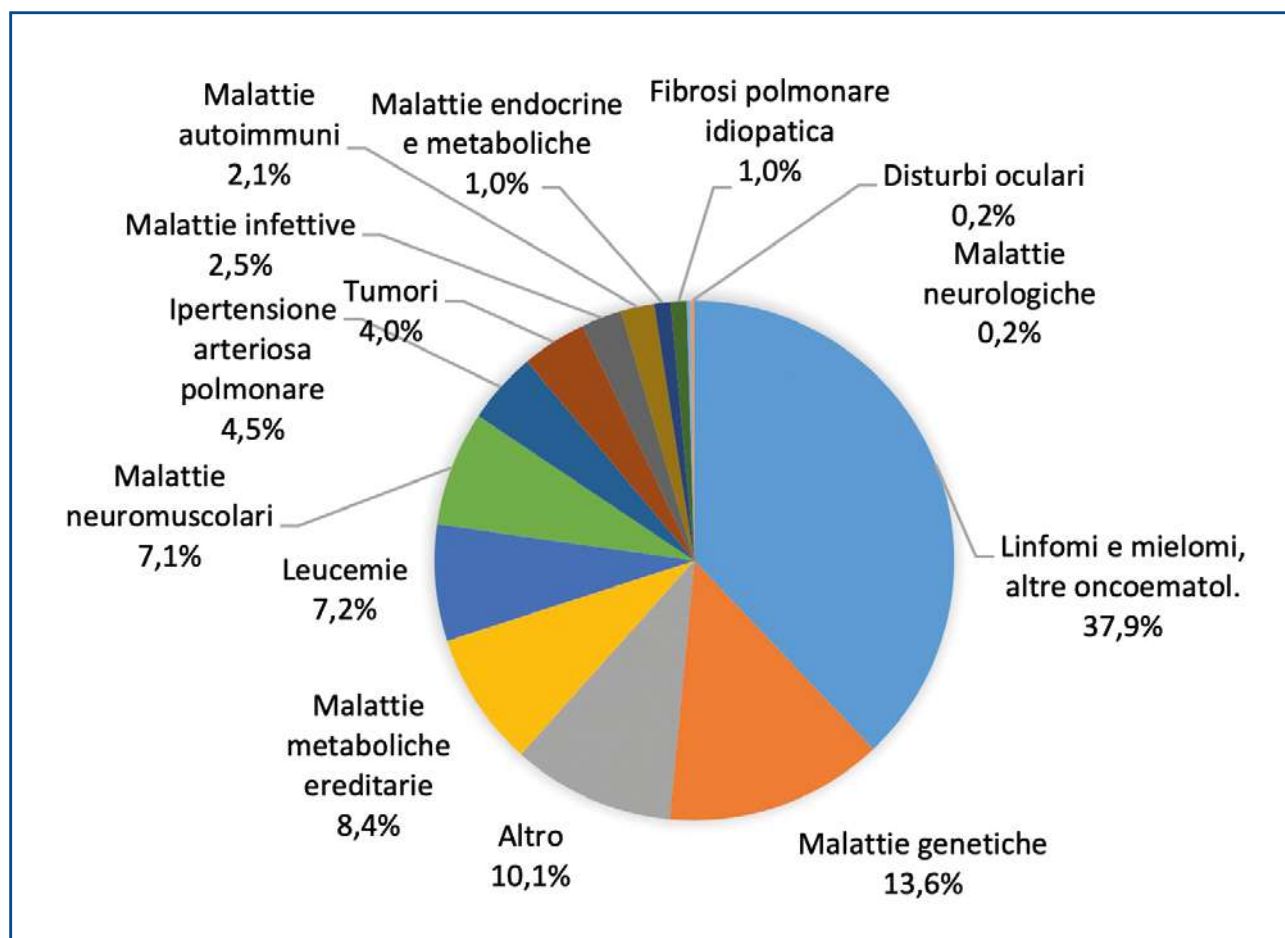
Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per area terapeutica: anno 2021 (Tabella e Figura) (Classe A, H, C, C-NN)

Area terapeutica	Spesa	Spesa (milioni)	Δ % 21-20	DDD	DDD (migliaia)	Δ % 21-20	Spesa pro capite	DDD 1000 ab die	Comp.% spesa*
Linfomi e mielomi, altre onco-ematologiche	582.059.727	582	9,0	3.549.934	3.550	16,26	9,83	0,16	37,92
Malattie genetiche	208.632.125	209	59,4	566.293	566	125,59	3,52	0,03	13,59
Altro	155.185.001	155	24,4	210.874	211	24,27	2,62	0,01	10,11
Malattie metaboliche ereditarie	128.633.470	129	23,7	267.279	267	-5,57	2,17	0,01	8,38
Leucemie	111.287.399	111	10,9	452.341	452	14,24	1,88	0,02	7,25
Malattie neuromuscolari	109.740.516	110	-0,1	205.324	205	-10,85	1,85	0,01	7,15
Ipertensione arteriosa polmonare	68.667.795	69	2,1	858.305	858	2,85	1,16	0,04	4,47
Tumori	62.133.058	62	-8,4	271.763	272	-12,64	1,05	0,01	4,05
Malattie infettive	38.803.587	39	16,0	236.687	237	25,69	0,66	0,01	2,53
Malattie autoimmuni	31.842.197	32	92,9	182.323	182	97,01	0,54	0,01	2,07
Malattie endocrine e metaboliche	15.726.030	16	-12,3	811.576	812	-5,37	0,27	0,04	1,02
Fibrosi polmonare idiopatica	15.432.004	15	-82,6	240.550	241	-81,60	0,26	0,01	1,01
Malattie neurologiche	3.778.895	4	114,2	189.876	190	44,54	0,06	0,01	0,25
Disturbi oculari	3.201.082	3	-41,4	321.336	321	1.004,51	0,05	0,01	0,21
Totale	1.535.122.888	1.535	9,4	8.364.460	8.364	2,82	25,92	0,39	100,00

* Composizione percentuale calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani a livello nazionale

Figura 1.4

Quota di spesa % di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2021 (Classe A, H, C, C-NN)



L'analisi dettagliata della distribuzione della spesa dei farmaci orfani per area terapeutica, mostra che la più alta incidenza riguarda i farmaci utilizzati nei linfomi, mielomi e malattie genetiche (rispettivamente 37,9% e 13,6%) riconfermando lo stesso andamento dello scorso anno. Dal lato dei consumi i primi in classifica sono i farmaci utilizzati nei linfomi, mielomi e altri oncoematologici, seguiti a distanza da quelli per l'ipertensione arteriosa polmonare e malattie endocrine e metaboliche ([Tabella 1.6](#) e [Figura 1.3](#)).

SEZIONE 2: Tempi di disponibilità

Questa sezione è dedicata alle analisi delle tempistiche rilevate per la reale disponibilità (movimentazione) dei farmaci orfani. Nel dettaglio sono stati valutati più indicatori, a partire dall'autorizzazione EMA fino alla movimentazione in ciascuna regione.

Ciascuna specialità medicinale è stata considerata un'unica volta anche se avente più indicazioni, prendendo nello specifico la data più remota.

Specificatamente le date considerate ai fini delle elaborazioni sono:

- l'autorizzazione da parte della Commissione Europea;
- l'inserimento nel sistema NPR (database AIFA che raccoglie tutte informazioni relative alle procedure di Prezzi e Rimborso);
- la chiusura del processo negoziale con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale;
- la prima movimentazione, per ciascuna regione, presente nel flusso della tracciabilità.

Sulla base di queste date sono stati individuati due indicatori volti a misurare la durata di ciascuna fase sia dal punto di vista delle Agenzie regolatorie (europea e italiana), sia dal punto di vista della disponibilità per il paziente: ciascun indicatore è definito come differenza espressa in giorni (**Figura 2.1**).

Ogni indicatore rappresenta il tempo impiegato, espresso in giorni, per il completamento di ciascuna fase del procedimento:

1. La durata **CE-sottomissione**: tempo dalla data della decisione della Commissione Europea alla data di presentazione all'AIFA dell'istanza di P&R;
2. La durata **GU-prima commercializzazione**: tempo dalla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale, e quindi conclusione del procedimento, alla prima data di movimentazione del farmaco orfano all'interno di ciascuna regione;

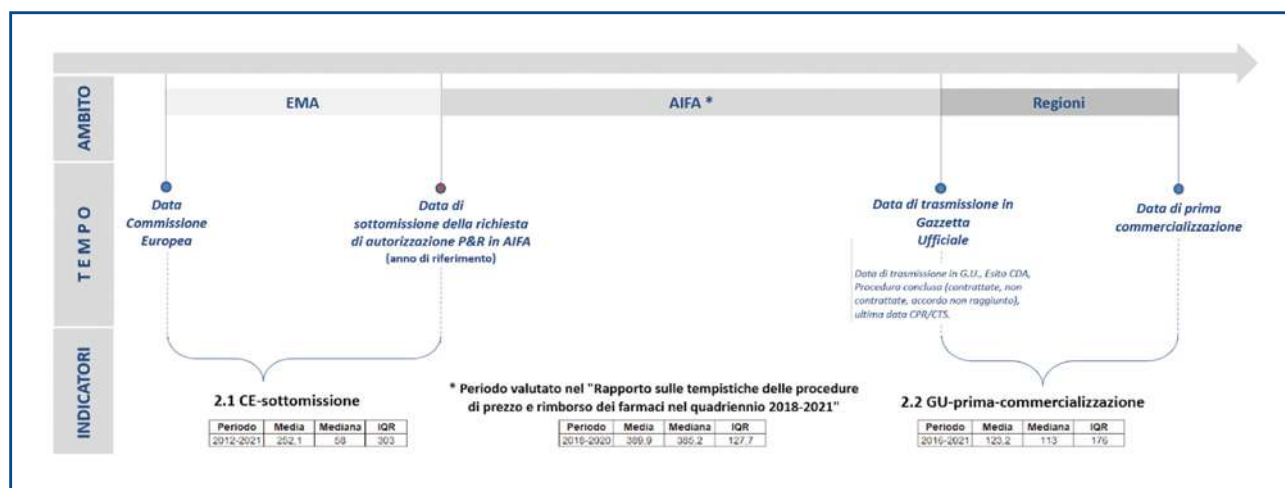
Tra questi due indicatori si colloca il procedimento all'interno dell'Agenzia che, come pubblicato sul sito AIFA nel mese di aprile 2022 nel "Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2021"³, è stato osservato che il tempo medio dalla data di sottomissione dell'istanza di P&R in AIFA alla conclusione dell'intero procedimento autorizzativo AIFA, è risultato pari a circa 1 anno. Questo intervallo include anche i periodi di "clock stop" durante i quali la procedura è sospesa, sia in attesa che le aziende inviino la documentazione richiesta dai Comitati Tecnici, sia per dar seguito alle richieste di audizione presentate dalle aziende, pertanto i tempi effettivi di valutazione da parte di AIFA sono inferiori.

Nel periodo analizzato l'anno di riferimento è quello relativo alla **data di sottomissione**, cioè la data di presentazione della domanda di P&R di un medicinale da parte del titolare dall'autorizzazione all'immissione in commercio ad AIFA.

Affinché questi indicatori possano rappresentare un parametro per valutare l'efficienza delle procedure di gestione e lavorazione delle pratiche di autorizzazione e/o negoziazione di P&R dei farmaci, ci si auspica che ciascuno di essi tenda a diminuire nel tempo, fermo restando che l'ottimizzazione delle tempistiche non può essere l'unico metro di valutazione.

³ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/2022.04.13_Rapporto_procedure_prezzi_rimborso_farmaci_quadriennio_2018-2021.pdf

Figura 2.1
Costruzione e definizione dei due indicatori temporali



2.1 - Durata CE-sottomissione

L'indicatore "durata CE-sottomissione" valuta il tempo che i MAH (Marketing Authorization Holder), dopo aver ricevuto l'autorizzazione dalla Commissione Europea, impiegano a presentare l'istanza di negoziazione P&R in AIFA. In questa analisi, partendo dai 122 farmaci orfani autorizzati e che hanno presentato istanza di P&R entro il 31/12/2021, sono stati esclusi 6 farmaci: 3 di questi non avevano ancora presentato domanda P&R e 3 che non presentavano una data di sottomissione in AIFA valida: sono stati quindi valutati 116 farmaci orfani (95% del totale). Le analisi delle classi terapeutiche mostrano che circa il 38% dei farmaci orfani negoziati appartengono all'ATC L (antineoplastici ed immunomodulatori) e il 21% all' ATC A (apparato gastrointestinale e metabolismo) (Tabella 2.1.1). Circa il 30% dei farmaci orfani autorizzati ha presentato domanda di P&R prima dell'autorizzazione EMA, solo con il parere favorevole del CHMP, come previsto dalla L. 189/2012.

Tabella 2.1.1
Numero di farmaci orfani per anno di sottomissione in AIFA e I livello ATC per l'indicatore "durata CE-sottomissione"

Anno	I livello ATC												Totale
	A	B	C	D	H	J	L	M	N	R	S	V	
2012	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	4
2013	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
2014	1	1	2	0	0	2	5	0	0	2	0	0	13
2015	5	0	0	1	0	3	4	1	1	0	0	0	15
2016	2	2	0	1	0	0	5	0	1	0	1	0	12
2017	5	0	0	0	1	1	7	1	0	0	2	1	18
2018	2	1	0	0	0	0	6	1	1	0	2	0	13
2019	1	2	1	0	0	0	3	0	2	1	0	0	10
2020	5	1	0	0	1	1	4	1	0	1	0	0	14
2021	3	0	0	0	0	3	6	1	0	0	0	1	14
Totale	24	7	3	2	4	10	44	5	6	4	5	2	116

Analizzando le principali statistiche descrittive in termini di giorni intercorsi tra la data della Commissione Europea alla data di sottomissione in AIFA, si nota in generale che per i farmaci orfani il tempo impiegato è in media di 8 mesi e mezzo, mentre la mediana è pari a 2 mesi. Considerando la distribuzione asimmetrica dei dati è preferibile prendere in considerazione il valore mediano, data la scarsa robustezza della media. La mediana mostra valori molto variabili negli anni: non sembra esserci infatti un comportamento sistematico né prevedibile da parte delle aziende. Infatti, per circa 34 farmaci orfani, l'istanza di P&R in AIFA è stata presentata prima di ricevere l'autorizzazione alla commercializzazione da parte di EMA, mostrato in tabella con i valori negativi per il minimo.

Un dato apparentemente anomalo è il valore massimo riscontrato nel 2021 (2.678 giorno): si tratta di un farmaco rimasto in C-NN per oltre 7 anni e richiamato proprio nel 2021 a presentare domanda di P&R ([Figura 2.1.1](#) e [Tabella 2.1.2](#)).

Figura 2.1.1
Boxplot dell'indicatore CE-sottomissione (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA

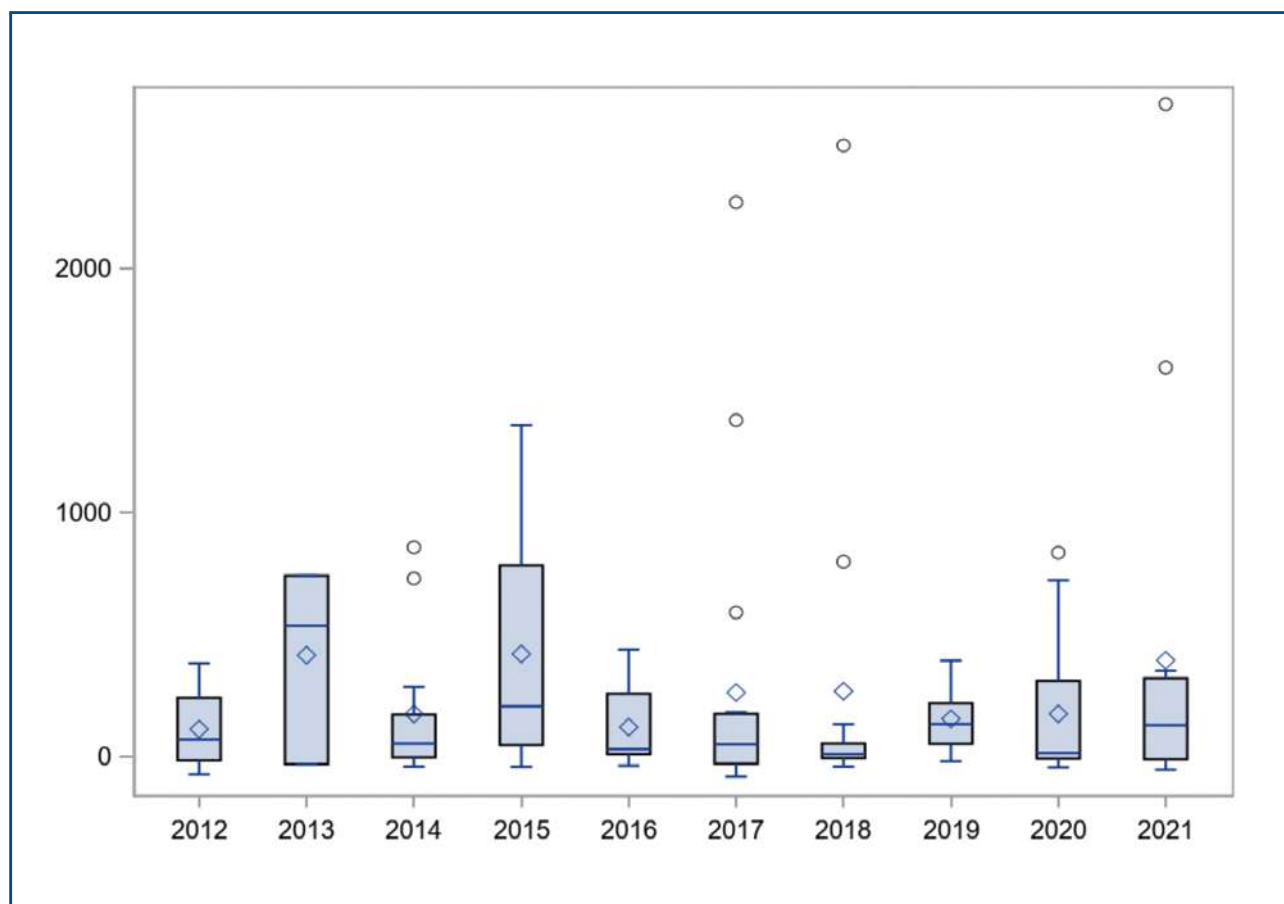


Tabella 2.1.2

Indicatore durata *CE-sottomissione* (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA

Anno	N	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2012	4	110,3	-76	-19	68	239	381	194,3
2013	3	414,0	-34	-34	535	741	741	401,4
2014	13	172,6	-43	-6	51	170	857	291,1
2015	15	419,2	-44	45	204	783	1358	494,9
2016	12	118,8	-40	8	28	257	438	166,5
2017	18	260,5	-85	-32	48	173	2274	609,4
2018	13	266,0	-43	-9	8	51	2508	709,0
2019	10	152,6	-22	50	132	216	392	126,2
2020	14	172,9	-46	-11	13	309	835	296,4
2021	14	393,4	-56	-14	127	319	2678	779,0
Totale	116	252,1	-85	-8	58	295	2678	493,9

2.2 - Durata GU-prima commercializzazione: tempo di accesso sul territorio

In questa sezione vengono mostrati i risultati relativi all'indicatore "durata GU-prima commercializzazione" che considera i giorni che intercorrono tra la data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale del procedimento concluso in AIFA e la prima data di movimentazione del farmaco orfano all'interno di ciascuna regione. Come riportato nella sezione 2, la durata del procedimento di valutazione da parte di AIFA è stata stimata nel "Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quadriennio 2018-2021" (*).

Per questo indicatore sono stati presi in considerazione i farmaci orfani autorizzati dall'EMA da gennaio 2016 a dicembre 2021, e che abbiano movimentato al 31/05/2022: dei 75 farmaci sottomessi in tale periodo (61% dei 122), 54 hanno avuto almeno una movimentazione regionale (44% dei 122). Le regioni con il più alto numero di farmaci orfani movimentati sono Lombardia, Emilia Romagna e Veneto mentre quelli con il minor numero sono Valle d'Aosta, Molise e PA Trento (**Tabella 2.2.1**).

Tabella 2.2.1

Numero di farmaci per anno di sottomissione in AIFA e Regione per l'indicatore "GU-prima commercializzazione"

Codice Istat	Regione	Anno						
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
30	Lombardia	6	12	11	9	8	3	49
80	Emilia R	6	14	8	9	7	3	47
50	Veneto	6	12	9	9	9	2	47
150	Campania	6	11	9	9	7	2	44
120	Lazio	6	11	9	8	7	3	44
90	Toscana	6	11	11	8	6	2	44
160	Puglia	6	10	9	8	8	2	43
10	Piemonte	6	12	9	7	6	2	42
60	Friuli VG	6	11	9	5	7	2	40
190	Sicilia	7	10	8	7	7	1	40
130	Abruzzo	6	9	8	7	6	1	37
180	Calabria	6	9	8	7	5	2	37
70	Liguria	6	9	8	7	5	1	36
110	Marche	5	9	7	6	6	1	34
200	Sardegna	5	8	7	6	5	2	33
100	Umbria	6	8	7	6	5	1	33
41	PA Bolzano	4	5	5	6	6	1	27
170	Basilicata	4	9	3	3	3	1	23
42	PA Trento	3	4	3	6	3	1	20
140	Molise	3	4	3	1	3	1	15
20	Valle d'Aosta	3	1	1	1	1	0	7
ITALIA		7	14	11	9	10	3	54

Per quanto riguarda la data relativa alla prima movimentazione, essendo disponibile soltanto il dettaglio mensile, per approssimazione la data di prima movimentazione è stata convertita in giorni, attribuendo la movimentazione al giorno 15 di ciascun mese.

Analizzando le tempistiche di questo indicatore si osserva che i 54 farmaci orfani analizzati impiegano in media e in mediana circa 4 mesi per essere movimentati, a partire dalla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale.

Il tempo medio nazionale alla movimentazione tende a ridursi negli anni (400 giorni circa nel 2016, 30 circa nel 2020). Stesso andamento si osserva per la variabilità, confermando quindi che la disponibilità regionale tende a diventare più rapida e omogenea, a vantaggio dei pazienti. È tuttavia importante ricordare che tali farmaci possono essere resi disponibili ai pazienti anche attraverso ulteriori strumenti legislativi (§ par. 1) non intercettati dal sistema NSIS della tracciabilità. È evidente che solo un acquisto "ordinario" (e quindi dichiarato in tracciabilità) rappresenta un utilizzo strutturato e diffuso del farmaco.

Figura 2.2.1
Boxplot dell'indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA

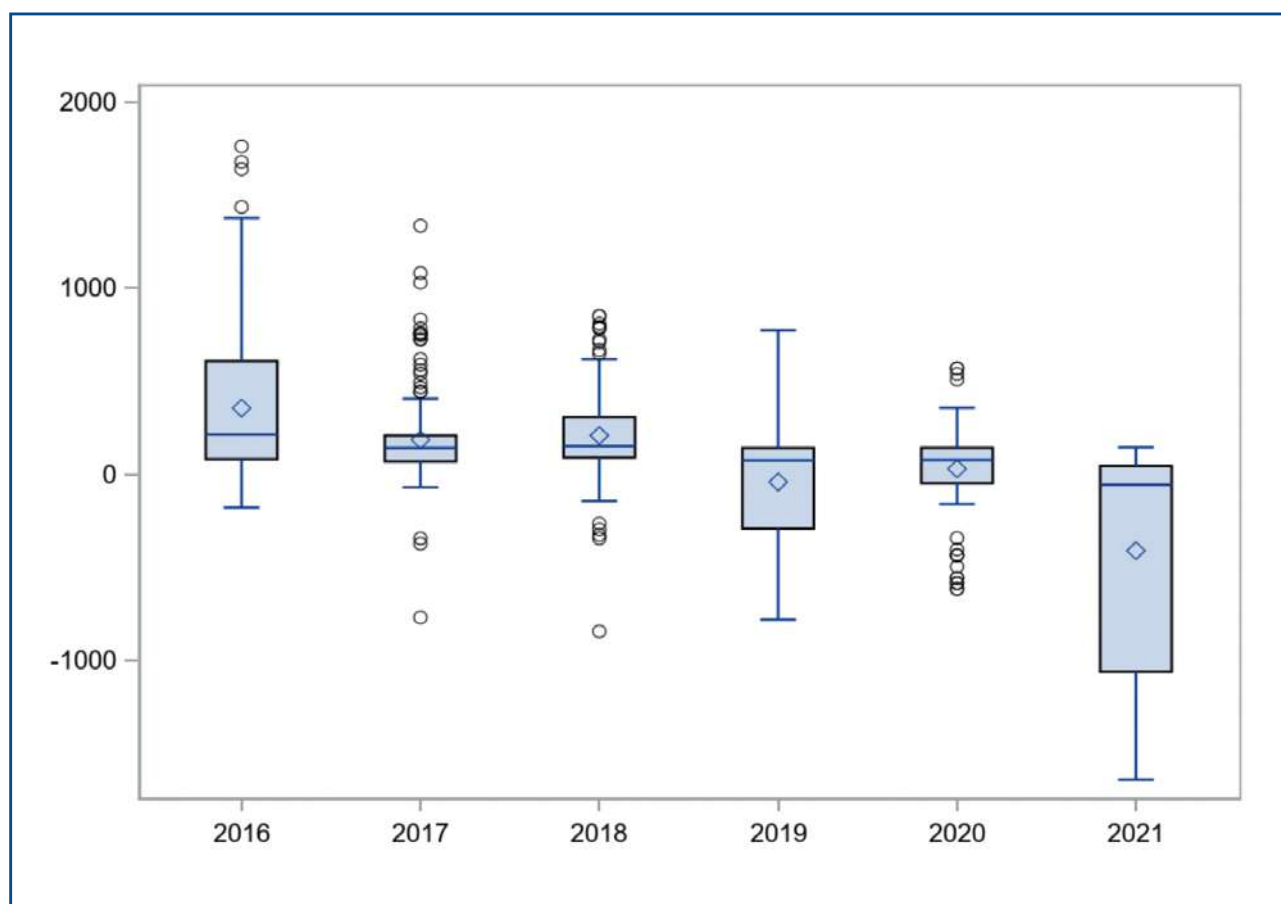


Tabella 2.2.2

Indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA

Anno	N° farmaci	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2016	7	356,4	-178	82	214,5	609	1762	386,0
2017	14	186,3	-767	70	143	210	1336	225,0
2018	11	209,8	-842	91	153	308,5	851	235,3
2019	9	-40,2	-778	-290	76	143	775	342,4
2020	10	30,9	-614	-47	78	144	570	221,5
2021	3	-408,8	-1.638	-1.059	-55	46	146	613,7
Totale	54	123,2	-1.638	51	113	227	1762	349,7

Il dettaglio delle tempistiche regionali esposto in [Figura 2.2.2](#), [Figura 2.2.3](#), [Figura 2.2.4](#) e [Tabella 2.2.3](#) mostra che le regioni impiegano, in termini mediani, 113 giorni per rendere disponibili al paziente i farmaci orfani nel periodo 2016-2021.

Le regioni che impiegano tempi più lunghi rispetto alla media nazionale sono il Molise, la Valle d'Aosta, la PA Trento e la Basilicata, alle quali è associato anche il minor numero di farmaci movimentati.

Le regioni che impiegano minor tempo, con una mediana al di sotto dei 6 mesi sono Sicilia, Campania, Piemonte, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Lazio e Lombardia, alle quali si associa il numero dei farmaci orfani movimentati più alto. Le regioni che hanno il maggior numero di farmaci disponibili sono la Lombardia e l'Emilia Romagna.

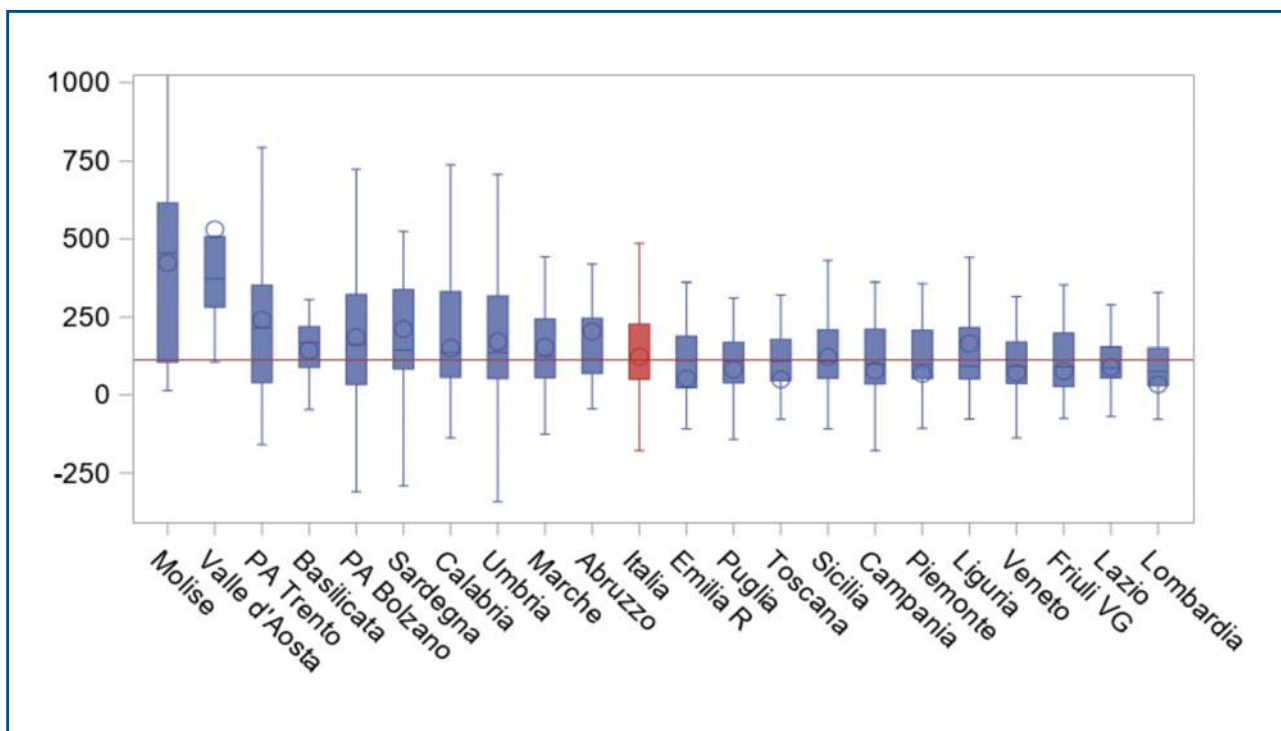
Le differenze regionali sono attribuibili alle dimensioni demografiche nonché alla presenza di istituti di cura per le malattie rare delle regioni stesse.

Infatti, come si evince dal grafico ([Figura 2.2.3](#)), nelle regioni meno popolate la probabilità di intercettare i pazienti affetti da patologie rare è minore; essendo inferiore la domanda, sempre per questioni demografiche, tali regioni presentano in media un minor numero di centri ultra specializzati e/o centri di eccellenza.

Spesso le regioni più piccole fanno accordi con le regioni limitrofe più grandi al fine di garantire comunque la disponibilità delle terapie.

Figura 2.2.2

Boxplot dell'indicatore *GU-prima commercializzazione* (tempo in giorni) a livello regionale e nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana)*



* rimossi i valori estremi

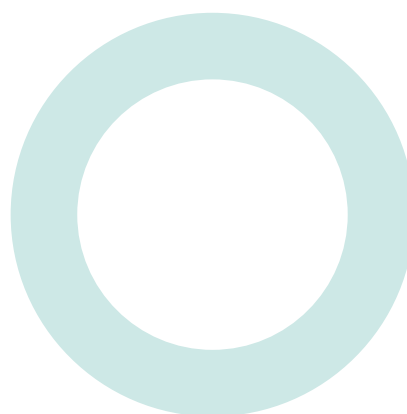
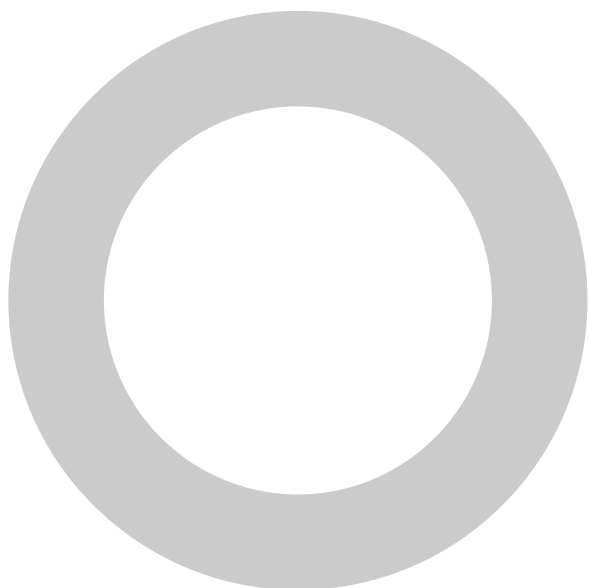


Tabella 2.2.3

Indicatore *GU-prima commercializzazione* (tempo in giorni) a livello regionale e nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana)

Codice Istat	Regione	N	Tasso di disponibilità	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
140	Molise	15	28%	422,9	14	106	455	615	1082	322,4
20	Valle d'Aosta	7	13%	531,1	106	282	372	508	1679	521,4
42	PA Trento	20	37%	240,6	-533	40	215	353	1377	382,9
170	Basilicata	23	43%	143,3	-1059	89	167	219	768	309,1
41	PA Bolzano	27	50%	184,5	-594	34	161	323	860	325,1
200	Sardegna	33	61%	211,0	-876	84	145	338	876	371,4
180	Calabria	37	69%	149,9	-1393	57	137	332	747	389,6
100	Umbria	33	61%	171,1	-341	53	137	318	707	230,5
110	Marche	34	63%	153,6	-615	56	124	243	983	279,0
130	Abruzzo	37	69%	202,8	-737	70	115	246	1762	376,9
000	Italia	54	100%	123,2	-1638	51	113	227	1762	349,7
80	Emilia R	47	87%	52,6	-1638	23	112	188	707	354,6
160	Puglia	43	80%	82,1	-785	39	109	168	1062	322,6
90	Toscana	44	81%	49,9	-1301	47	109	178	677	367,8
190	Sicilia	40	74%	123,1	-564	54	109	209	728	270,4
150	Campania	44	81%	78,2	-1212	36	100	211	1336	366,1
10	Piemonte	42	78%	68,1	-1424	53	98	207	738	354,2
70	Liguria	36	67%	165,2	-524	52	93	216	1640	374,1
50	Veneto	47	87%	71,4	-1151	37	92	169	1030	331,3
60	Friuli VG	40	74%	77,1	-1424	27	91	198	1437	451,1
120	Lazio	44	81%	89,1	-585	55	88	154	810	252,4
30	Lombardia	49	91%	33,5	-1424	30	76	151	757	332,4

Figura 2.2.3

Correlazione tra il numero di farmaci orfani disponibili per regione nel periodo 2016-2021 e popolazione residente pesata (Fonte ISTAT 2021)

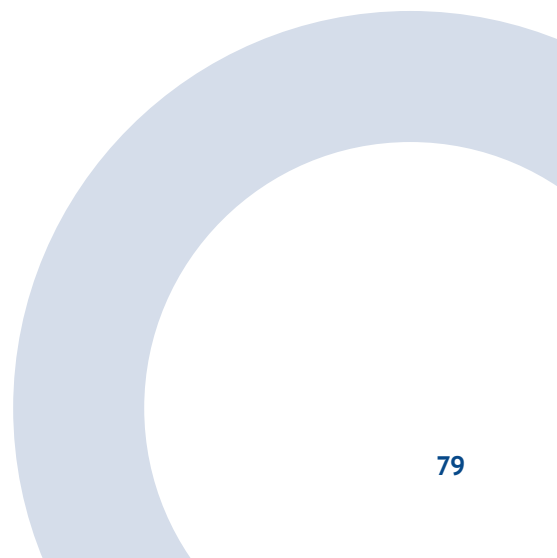
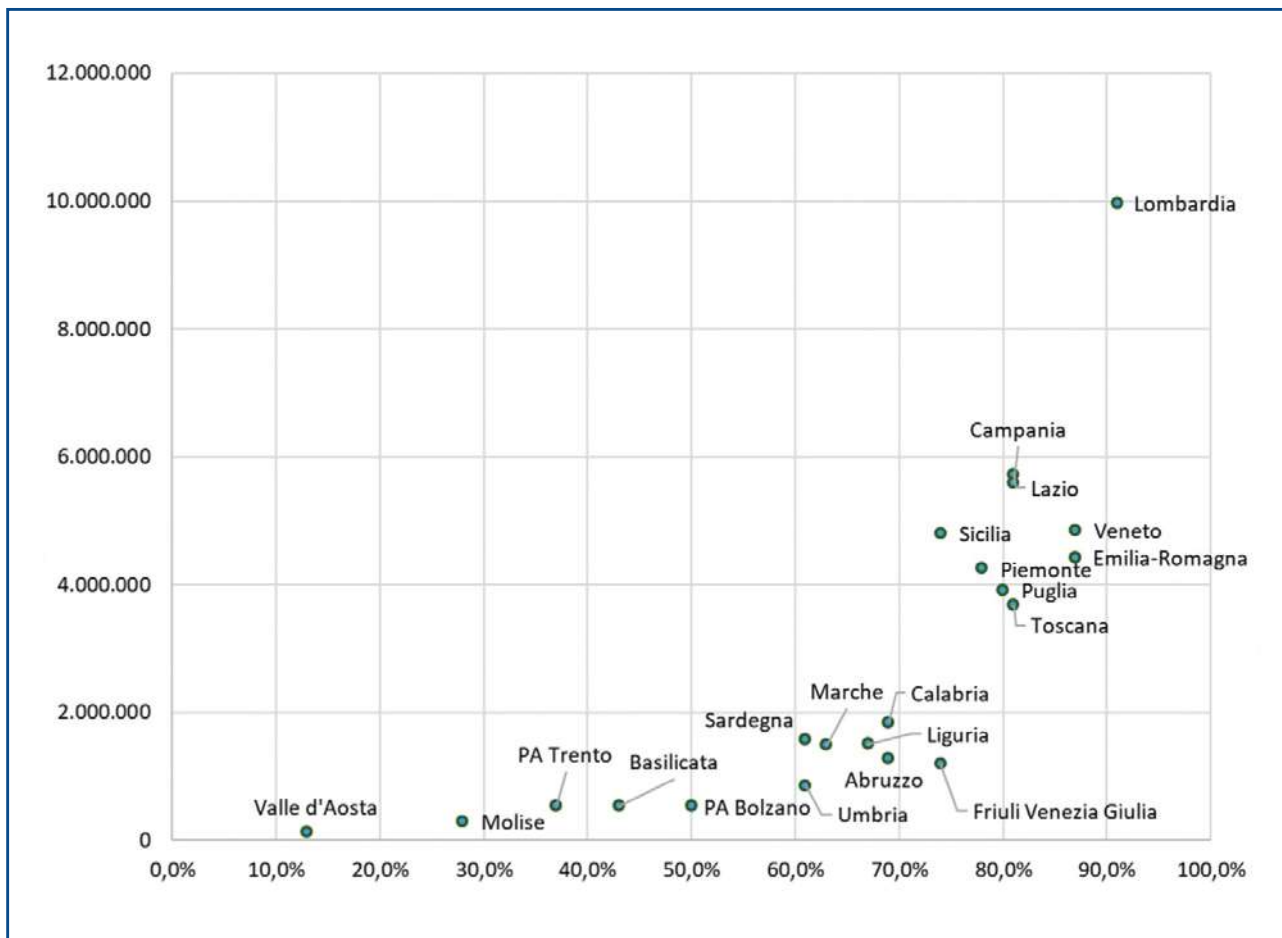
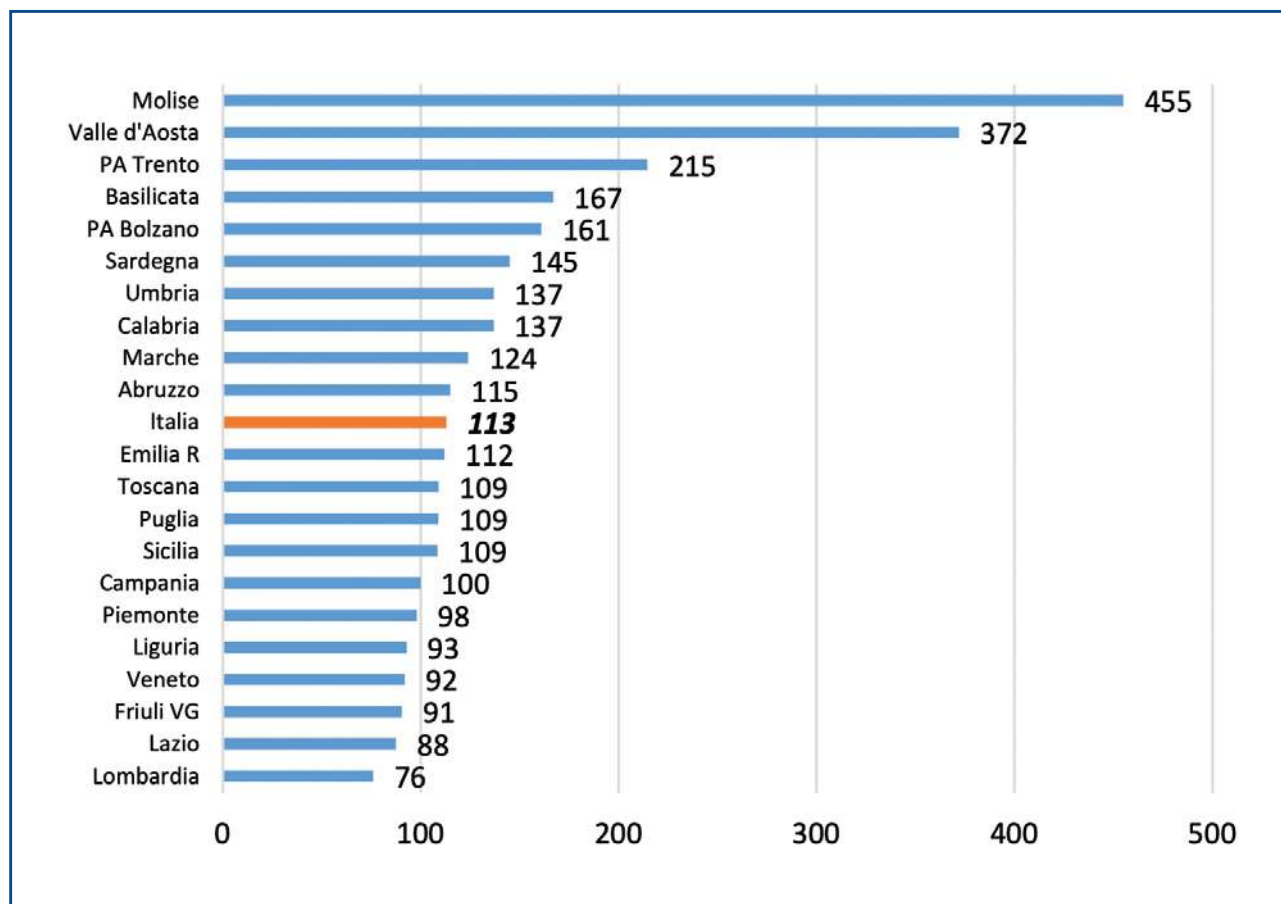


Figura 2.2.4

Valore mediano dell'indicatore *GU-prima commercializzazione* (tempo in giorni) a livello regionale e nazionale (disposti in ordine decrescente)



Da [Figura 2.2.5](#) e [Tabella 2.2.4](#) si nota che al Centro e al Sud-Isole le tempistiche sono superiori rispetto al valore mediano nazionale. Complessivamente si nota un comportamento piuttosto omogeneo a livello di aree geografiche.

Figura 2.2.5

Boxplot dell'indicatore *GU-prima commercializzazione* (tempo in giorni) per area geografica e a livello nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana)

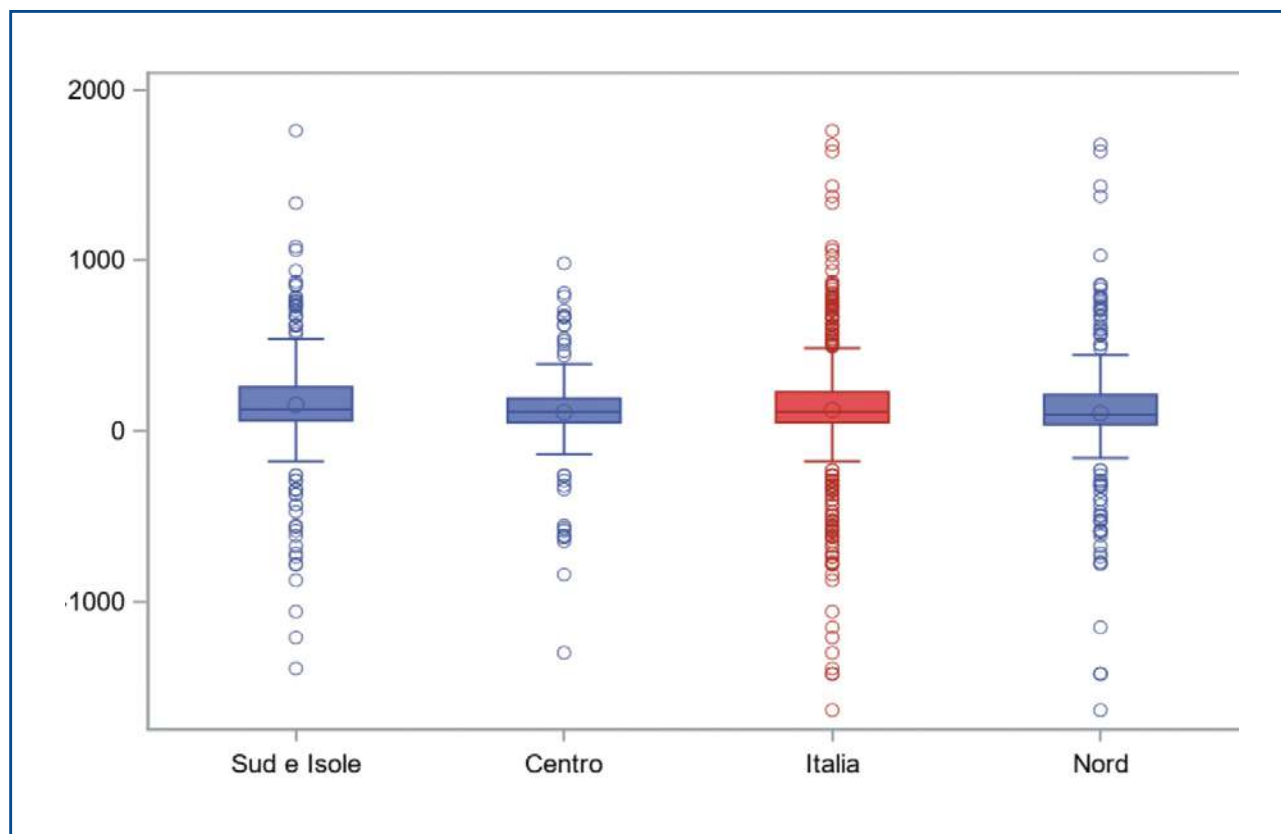


Tabella 2.2.4

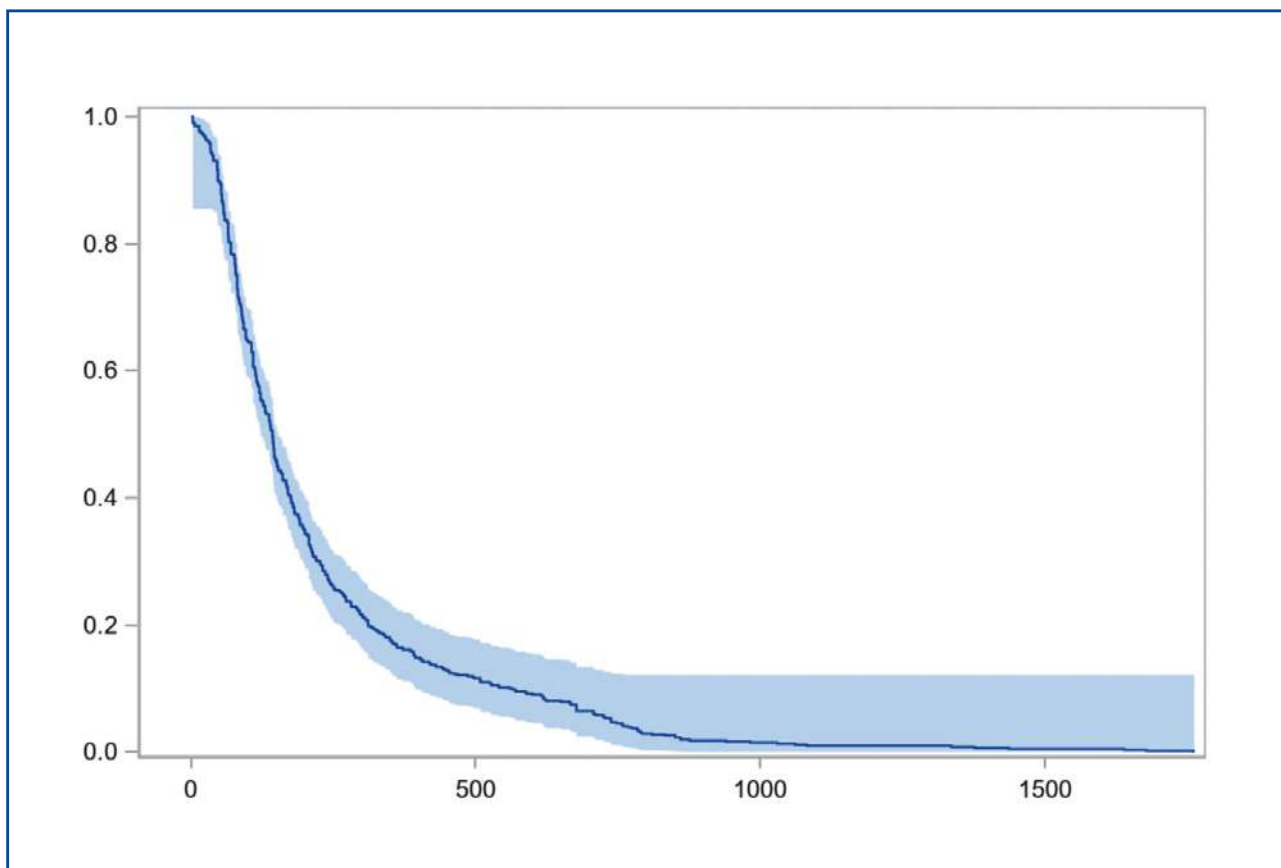
Indicatore *GU-prima commercializzazione* (tempo in giorni) per area geografica e a livello nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana)

Area geografica	N° farmaci	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
Sud e Isole	50	152,8	-1393	61,5	127	257	1762	350,7
Centro	50	109,6	-1301	50	113	191	983	292,6
Italia	54	123,2	-1638	51	113	227	1762	349,7
Nord	52	104,4	-1638	39	96	212	1679	373,2

Nei primi 113 giorni circa (valore mediano nazionale) le movimentazioni avvengono in maniera molto ravvicinata tra loro, andando a colmare il bisogno terapeutico senza troppe disparità regionali; successivamente, oltrepassato il limite mediano di tali giorni, si osservano invece movimentazioni più dilazionate nel tempo (la distanza temporale tra le movimentazioni è maggiore) (Figura 2.2.6).

Importante notare come la quota principale della variabilità derivi dai comportamenti non omogenei all'interno delle stesse regioni per i vari farmaci.

Figura 2.2.6
Curva di Kaplan-Meier dell'indicatore GU-prima-commercializzazione, tempo in giorni (2016-2021)



SEZIONE 3: Status di farmaco orfano e garanzia di accesso

In questa sezione sono analizzati i farmaci orfani autorizzati in Italia tra il 2012 e il 2021 (n=122), che hanno perso il requisito di rarità nel 2021 (N=4). L'obiettivo di questa analisi è valutare l'andamento in termini di consumo delle confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e degli acquisti della convenzionata da gennaio 2016 ad aprile 2022, in relazione alla perdita del requisito di farmaco orfano o innovativo.

Per tali farmaci è possibile osservare che dalla scadenza dell'orfanicità l'andamento dei consumi rimane stabile, a dimostrazione del fatto che la perdita di tale requisito non preclude la disponibilità di cura per il paziente (Figure 3.1 – 3.4).

Figura 3.1
Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano ESBRIET (fine orfanicità 2021-03)

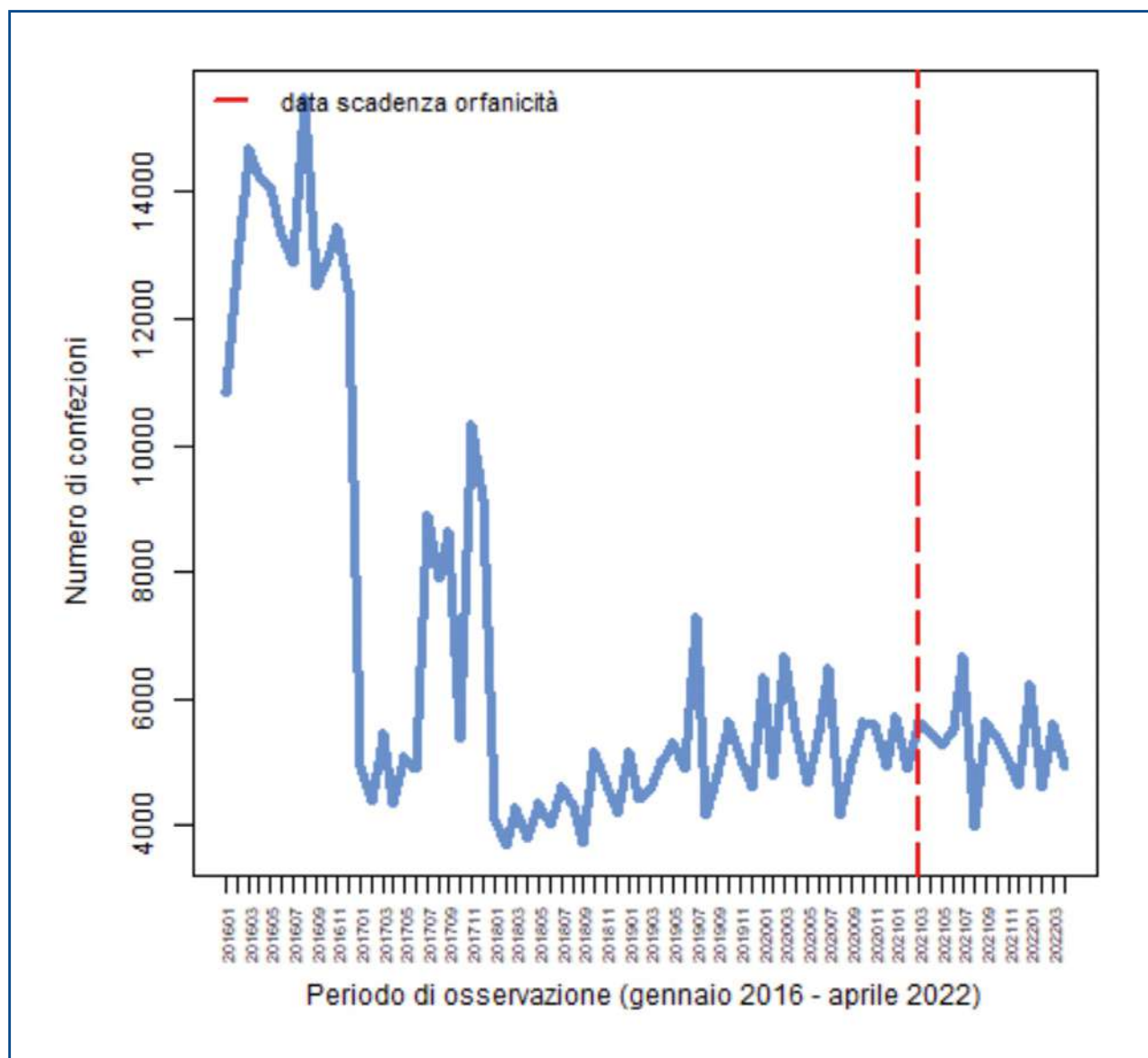


Figura 3.2
Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano CARBAGLU
(fine orfanicità 2021-05)

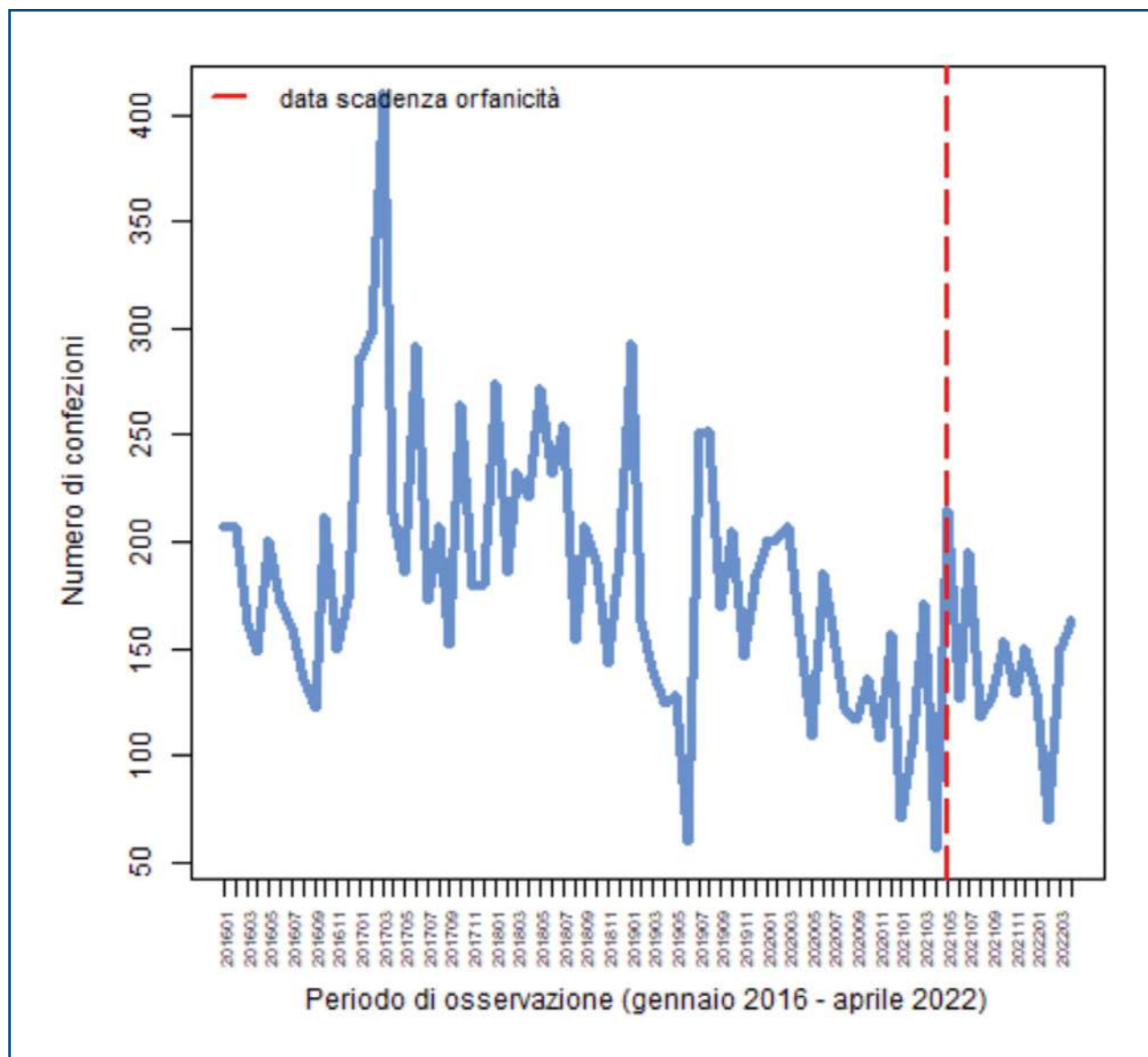


Figura 3.3
Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano IMBRUVICA
(fine orfanità 2021-10)

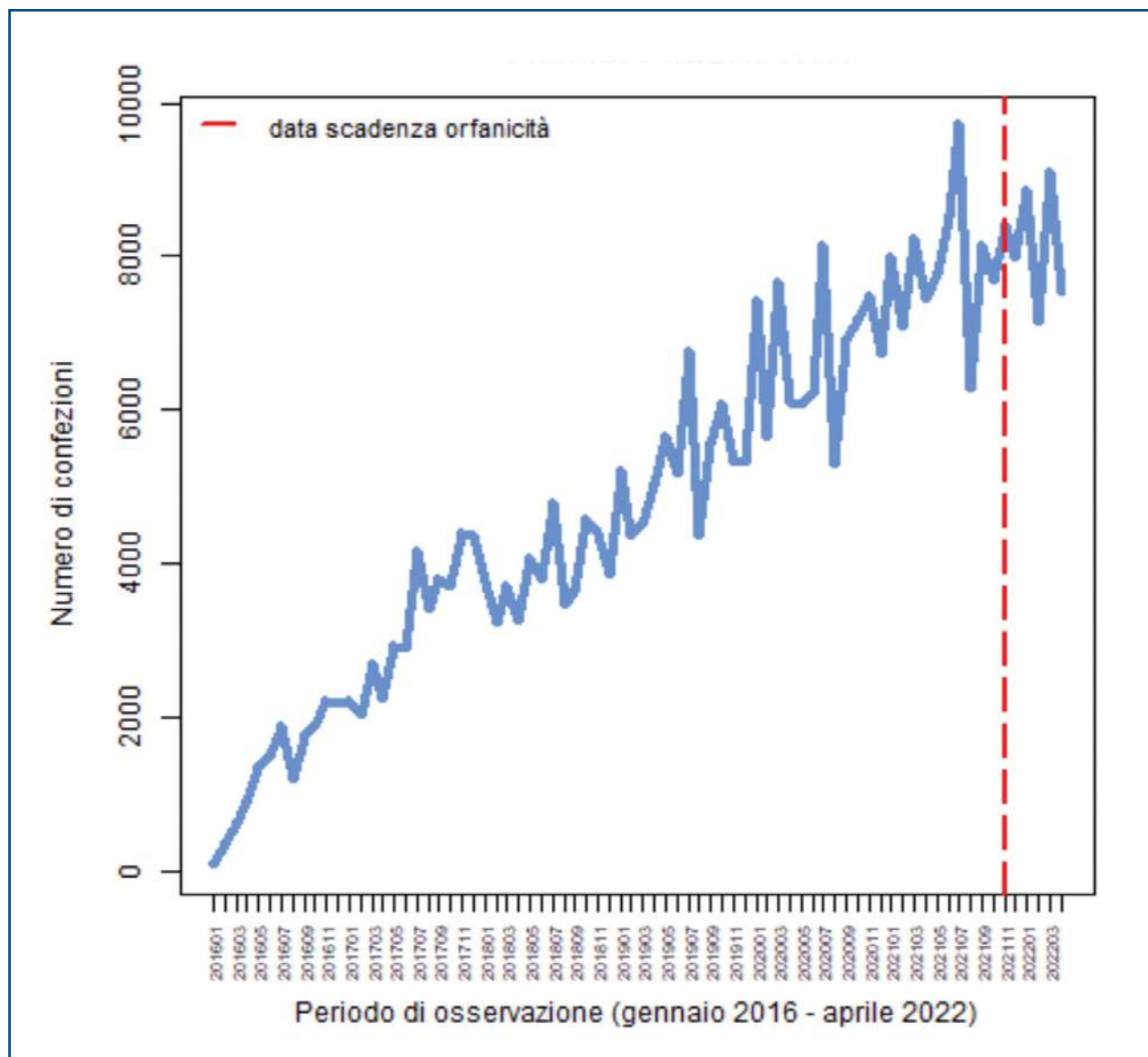
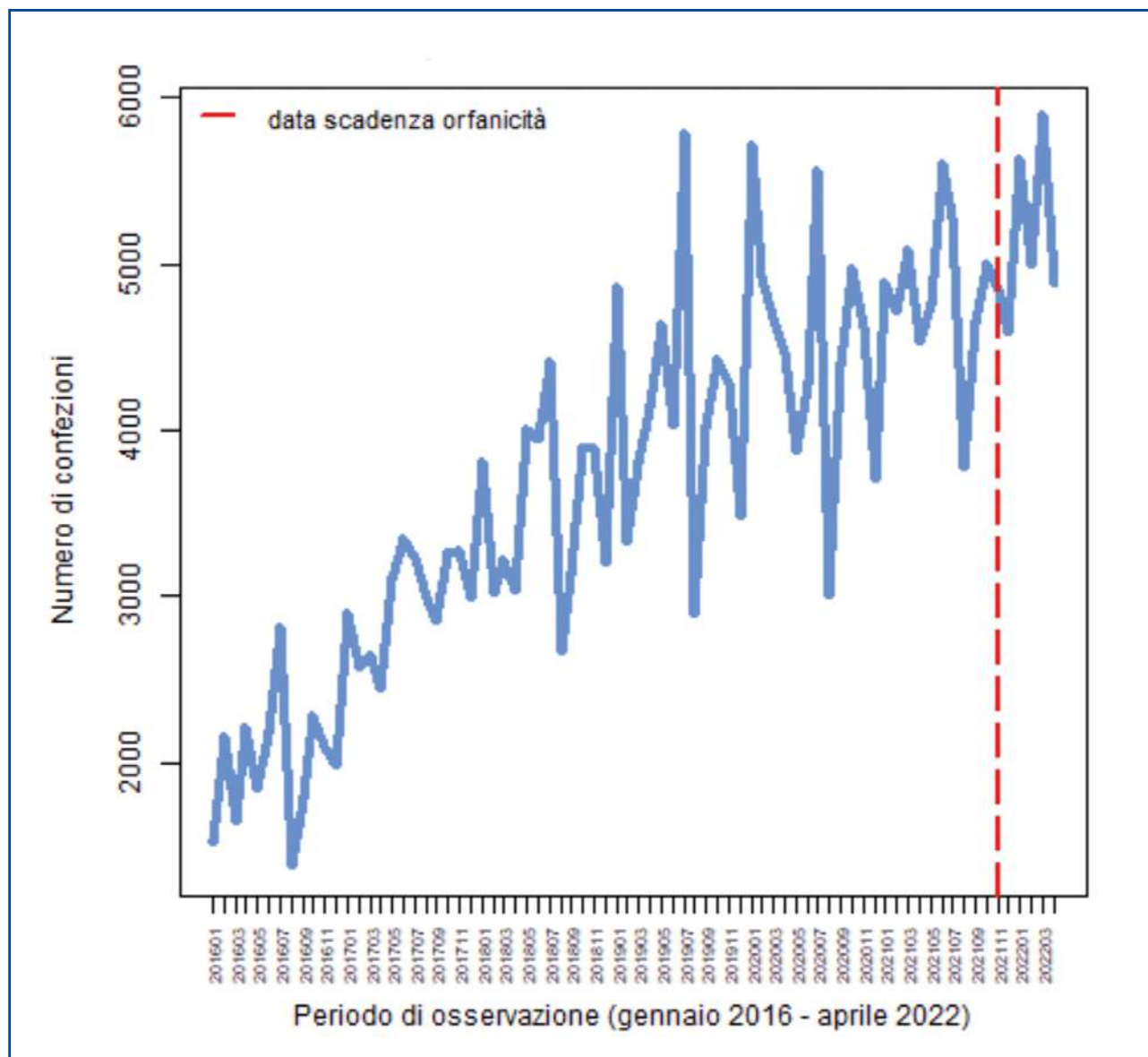


Figura 3.4
Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano PLENADREN
(fine orfanicità 2021-11)



SEZIONE 4: Farmaci orfani, aziende e mercato SSN

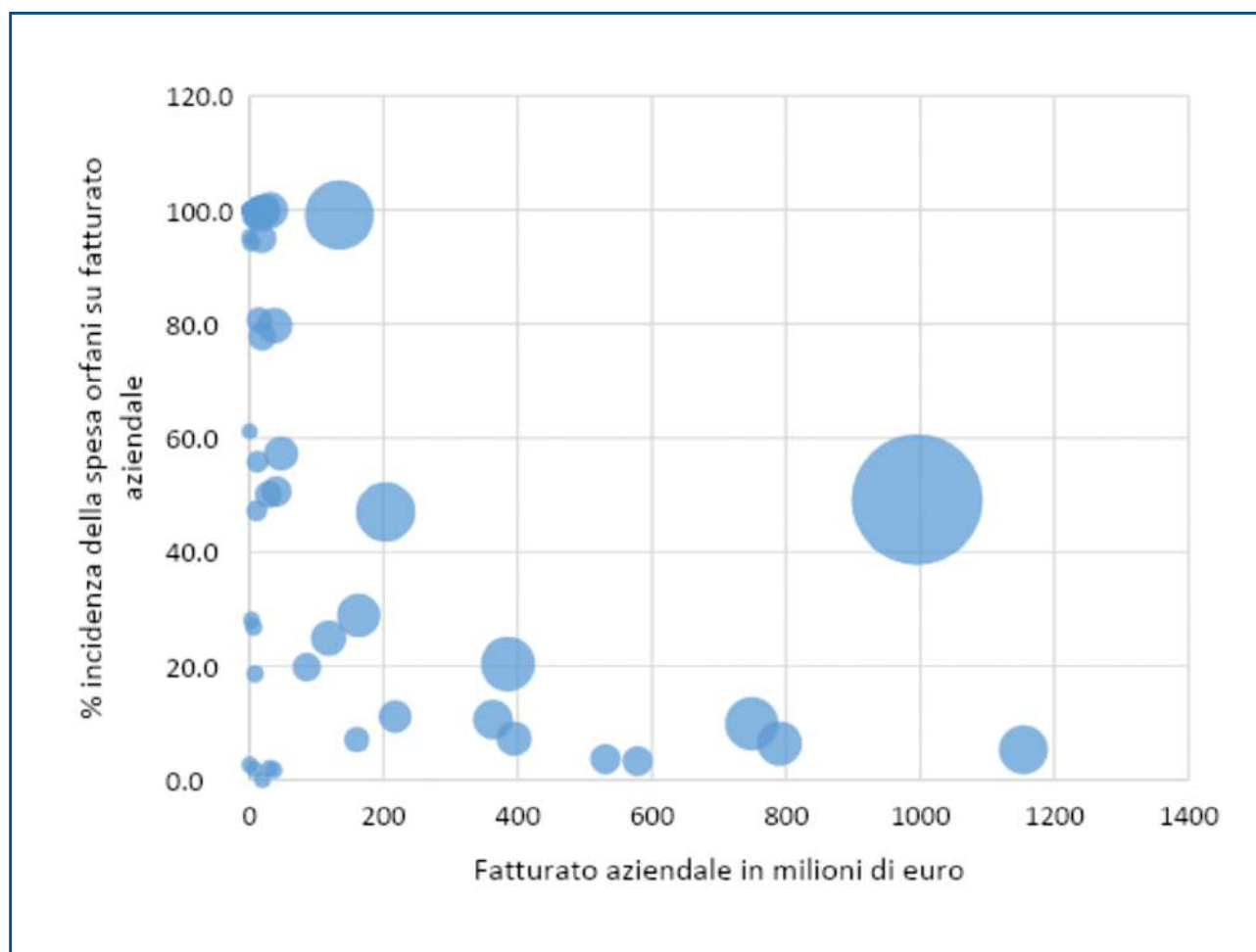
Infine, per avere una panoramica generale delle condizioni di mercato in cui operano le aziende produttrici di farmaci orfani, è stata effettuata una analisi delle 53 aziende (le aziende presenti nel mercato SSN nel 2021 sono circa 1.800) titolari di farmaci orfani di classe A e H (dei 97 farmaci orfani A e H, 85 hanno movimentazioni nel 2021). L'analisi combina informazioni relative al fatturato SSN (A-H) totale, delle sole aziende che producono orfani, nonché all'incidenza della spesa per soli farmaci orfani.

Dalla **Figura 3.5** è possibile notare che la seconda azienda a maggior fatturato SSN totale (pari a 995 milioni di euro) – punto più grande del grafico - è anche quella che assorbe la quota maggiore di spesa per farmaci orfani, pur producendo farmaci orfani per circa il 50% del suo paniere.

La maggior parte delle aziende produttrici di farmaci orfani ha un fatturato SSN annuo al di sotto dei 600 milioni di euro, una quota di spesa dei farmaci orfani sul fatturato aziendale pari in media al 23%: esse assorbono il 6% del mercato totale SSN (A-H) ossia il 57% della spesa totale per farmaci orfani.

La maggior parte delle aziende che producono farmaci orfani sono industrie specializzate e di piccola o media dimensione, mentre per le *Big Pharma* i farmaci orfani coprono al massimo la metà del paniere lasciando la maggior parte del fatturato a specialità di altro tipo.

Figura 3.5
Distribuzione delle 53 aziende produttrici di farmaci orfani, per fatturato aziendale totale (asse x), incidenza % della spesa per farmaci orfani sul fatturato SSN aziendale (asse y), incidenza % della spesa di ciascuna azienda per farmaci orfani rispetto al fatturato totale dei farmaci orfani (dimensione delle bolle). Anno 2021, acquisti diretti classe A e H



Si osserva che 33 aziende hanno un solo farmaco orfano (62%), 13 aziende ne hanno 2 (25%), le rimanenti 7 (13%) hanno più di 2 farmaci, fino ad un massimo di 5 (**Tabella 3**).

L'incidenza del fatturato aziendale sulla spesa SSN è pari al 53,6%. Per queste aziende la spesa dei relativi farmaci orfani impegna in media il 19,1% del fatturato aziendale totale. Delle 53 aziende solo 13 producono esclusivamente farmaci orfani (la più grande fattura circa 30 milioni nel 2021).

Tabella 3

Caratteristiche delle aziende produttrici di farmaci orfani per fatturato e per numero di farmaci orfani.

Anno 2021, acquisti diretti classe A e H

A	B		C	D			
N° di aziende	N° farmaci orfani	N° farmaci osservati totali (A x B)	Spesa dei farmaci orfani osservati 2021 (milioni di euro)	Fatturato totale aziendale 2021 (milioni di euro)	% Incidenza del fatturato aziendale sul totale SSN (D / 14.089 mln €)*100	% Incidenza media del fatturato per farmaci orfani sul fatturato aziendale (C / D)*100	% Incidenza del fatturato per farmaci orfani sul totale della spesa farmaci orfani (C / tot C)*100
33	1	33	384,5	2.429,9	17,2	15,8	26,7
13	2	26	407,5	1.431,1	10,2	28,5	28,3
4	3	12	136,8	788,9	5,6	17,3	9,5
1	4	4	56,9	748,8	5,3	7,6	4,0
2	5	10	454,3	2.149,0	15,3	21,1	31,6
53	-	85	1.440,0	7.547,8	53,6	19,1	100,0

Conclusioni

I tempi per la negoziazione delle procedure di P&R sono in media di un anno: tali tempistiche sono oggetto di attenta osservazione al fine di garantirne una riduzione progressiva. Inferiori sono i tempi relativi alla disponibilità regionale (intesa come prima movimentazione rilevata): in media/mediana si osservano 3 mesi e mezzo con differenze minime tra le regioni. A partire quindi dall'autorizzazione AIFA i pazienti hanno un accesso quasi immediato alle cure. A livello regionale ciò che varia è la numerosità delle specialità orfane osservate: verosimilmente non tutte le patologie sono riscontrabili in tutte le regioni e laddove vi siano pochi pazienti non è inusuale che le regioni stipulino accordi per la fornitura extra regionale.

L'accesso alle terapie con farmaci orfani è garantito indipendentemente dall'esistenza o meno dello status di "farmaco orfano", non si osservano differenze in termini di consumo a seguito dell'"uscita" dalla lista dei farmaci orfani e quindi dalle relative agevolazioni fiscali.

La spesa SSN relativa ai farmaci orfani assorbe circa l'8% del totale della spesa farmaceutica SSN. Per quanto riguarda le caratteristiche specifiche delle aziende produttrici di tali farmaci, oltre il 78% delle aziende produce al più 2 farmaci orfani. Le prime 10 aziende produttrici di farmaci per malattie rare (18% del totale) coprono oltre il 70% della spesa complessiva A e H per farmaci orfani; il fatturato SSN medio di tali aziende è di circa 140 milioni di euro annui, di cui in media 28 milioni per soli farmaci orfani (20% del totale). Le aziende con la quota maggiore di spesa per farmaci orfani sul totale dei farmaci prodotti presentano i fatturati medi più bassi.



CAPITOLO 2B - Farmaci orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso

Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Bernardini A.C.¹, Polistena B.¹, Spandonaro F.¹

2b.1 - Premessa

Le dinamiche dei tempi del percorso autorizzativo dei farmaci orfani sono oggetto della seguente analisi. Le elaborazioni, in continuità con le precedenti edizioni del Rapporto, considerano i tempi che intercorrono dalla designazione orfana alla commercializzazione in Italia.

La banca dati sviluppata da OSSFOR raccoglie le informazioni rilevanti sul percorso dei Farmaci Orfani (FO) inseriti nelle Liste AIFA (da Lista Farmaci Orfani al 31.12.2017 a Lista 31.12.2021).

In particolare, la banca dati è alimentata dalle informazioni desumibili dal sito ufficiale dell'EMA, da quelle del portale AIFA e dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; in dettaglio, 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)
- la data dei provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale (GU) relativi ai FO autorizzati e in commercio a dicembre 2021 (sempre secondo l'elenco dei medicinali orfani aggiornato al 31.12.2021 da AIFA).

2b.2 - 1° step: dalla designazione di orfano alla autorizzazione

Il primo passo considerato del processo di *market access* è la designazione orfana del farmaco; la procedura permette la designazione di una sostanza medicinale, con un potenziale terapeutico per una malattia rara, anche prima che venga somministrata agli esseri umani o durante il suo sviluppo clinico. Lo *Sponsor* può, infatti, presentare la domanda di riconoscimento quale FO all'*European Medicines Agency* (EMA) in qualunque fase del processo di sviluppo del medicinale antecedente alla presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (Regolamento CE n° 141/2000).

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

Nello specifico, secondo il Regolamento sui Prodotti Medicinali Orfani In Europa, la richiesta di designazione può essere depositata all'EMA da uno "Sponsor" (spesso un'azienda farmaceutica, ma talvolta persone fisiche o Associazioni di Pazienti); l'assegnazione della qualifica di FO spetta al *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP); a seguire, 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 criteri necessari per avanzare la richiesta di riconoscimento della qualifica di FO, e l'inserimento nel succitato registro, prevedono che lo Sponsor sia in grado di dimostrare (art. 3, Regolamento CE 141/2000):

- che il farmaco 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, nel momento in cui è presentata la domanda, colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità Europea
- 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.

I farmaci che ottengono la designazione sono inseriti nel Registro Comunitario dei FO: da notarsi che l'inserimento nel Registro non comporta automaticamente l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per l'approvazione del farmaco, 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 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 128 FO presenti nelle Lista AIFA pubblicate al 31.12.2017 sino al 31.12.2021²; i farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA tra l'anno 1997 e l'anno 2020.

Il 38% dei farmaci oggetto di analisi sono oncologici e il 63% non oncologici, il 28% sono (o sono stati) farmaci innovativi (sia oncologici che non oncologici).

Il 41% appartiene alla Classe Anatomico Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 22% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), il 6% alla Classe "B" (Sangue ed organi emopoietici) e alla Classe N (Sistema nervoso centrale); percentuali minori si registrano per le altre Classi (**Tabella 2b.3**).

Tabella 2b.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 31.12.21)*	128	58	52	213	3
di cui oncologici (37,5%)	48	51	45	213	11
di cui non oncologici (62,5%)	80	62	58	160	3
di cui innovativi (28,1%)	36	59	52	131	19
di cui non innovativi (71,9%)	92	57	52	213	3

*Esclusi 9 farmaci per assenza di informazioni complete
Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Il tempo medio che intercorre tra la designazione di FO e l'autorizzazione al 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 2b.1**).

² 9 Farmaci sono stati esclusi a causa di informazioni incomplete

Considerando le frequenze cumulate (**Figura 2b.1**), si osserva come entro il primo anno dal riconoscimento di FO sia autorizzato dall'EMA il 2% dei farmaci; entro i 2 anni si arriva al 17%, in 5 anni al 60% (83% dei farmaci entro il settimo anno).

Tabella 2b.2
Tempi medi da designazione orfana ad autorizzazione EMA - per ATC

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	28	61	57	160	17
B	8	64	52	122	28
C	7	47	42	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	53	59	52	213	11
M	3	60	54	213	11
N	8	49	54	90	3
R	3	25	21	35	20
S	4	101	88	149	77
V	3	87	89	118	54

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

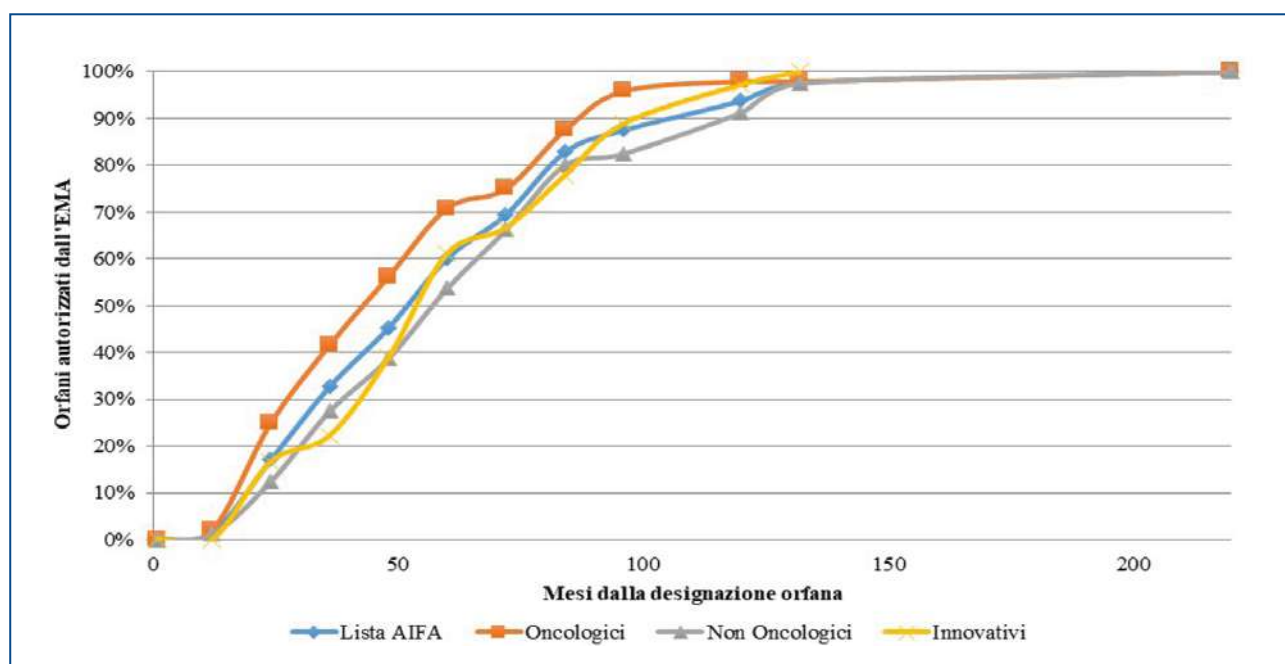
I tempi medi risultano inferiori per le ATC D G e R, (rispettivamente 30, 35 e 25 mesi il valore medio e 30, 35 e 21 il valore mediano), mentre è più elevata la tempistica per le Classi S, V e B dove il valore medio risulta essere di 101, 87 e 64 mesi e 88, 87 e 52 il relativo valore mediano (**Tabella 2b.2**).

Analizzando in maniera distinta le tempistiche per i farmaci oncologici (48 farmaci) e non oncologici (80 farmaci) emerge come queste risultino essere inferiori per i primi: 51 mesi (valore mediano 45), 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 58) con un massimo di 160 ed un minimo di 3 mesi (**Tabella 2b.1**). Per i farmaci innovativi (36 farmaci) la tempistica osservata è pari a 59 mesi (valore mediano 42) 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.

Fra i farmaci oncologici il 25% delle autorizzazioni è concessa entro due anni, il 56% entro i 4 anni e l'88% entro il settimo anno; per i non oncologici, invece, entro i due anni si arriva al 13%, al 54% entro i 5 e all' 82% entro l'ottavo anno.

Per i farmaci innovativi si raggiunge il 15% nei primi due anni, il 41% entro i 4 anni e l'83% entro l'ottavo anno.

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

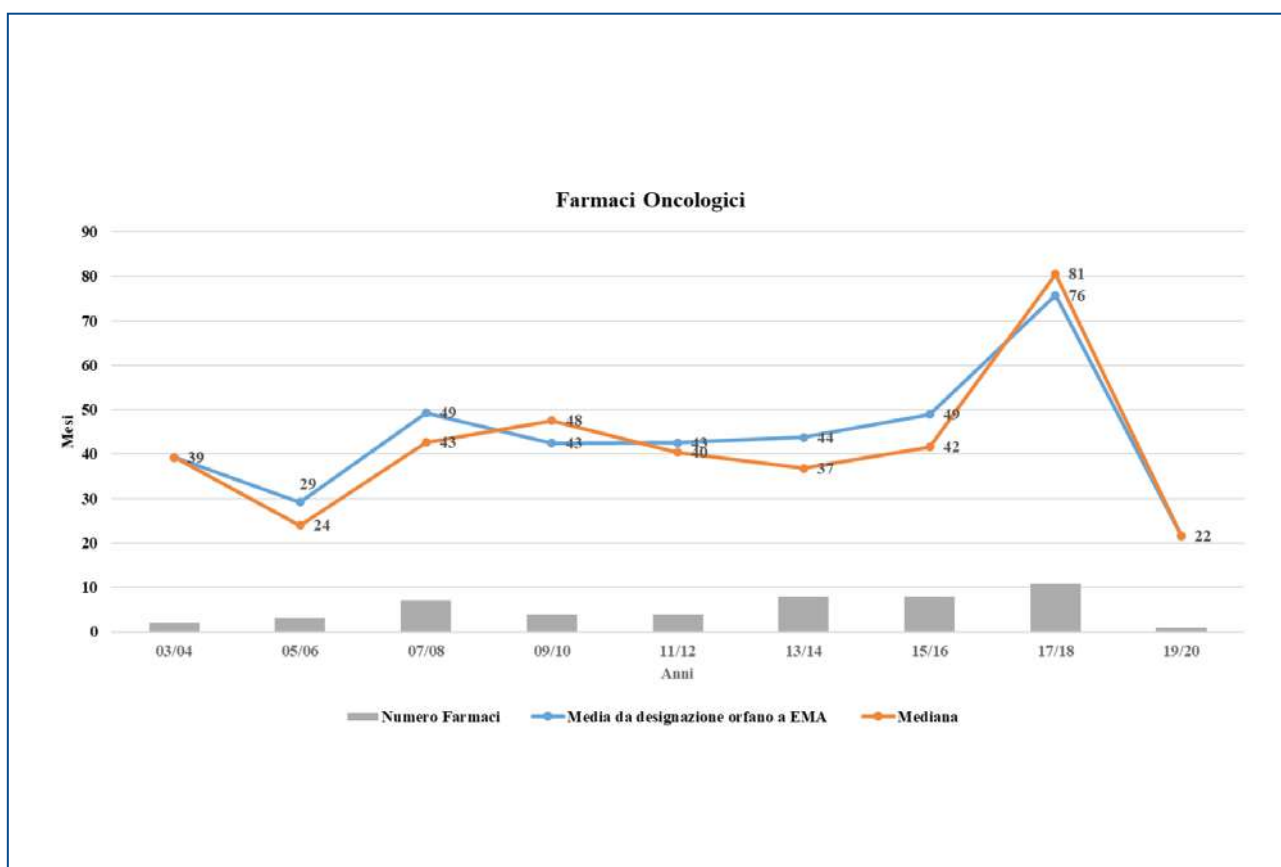
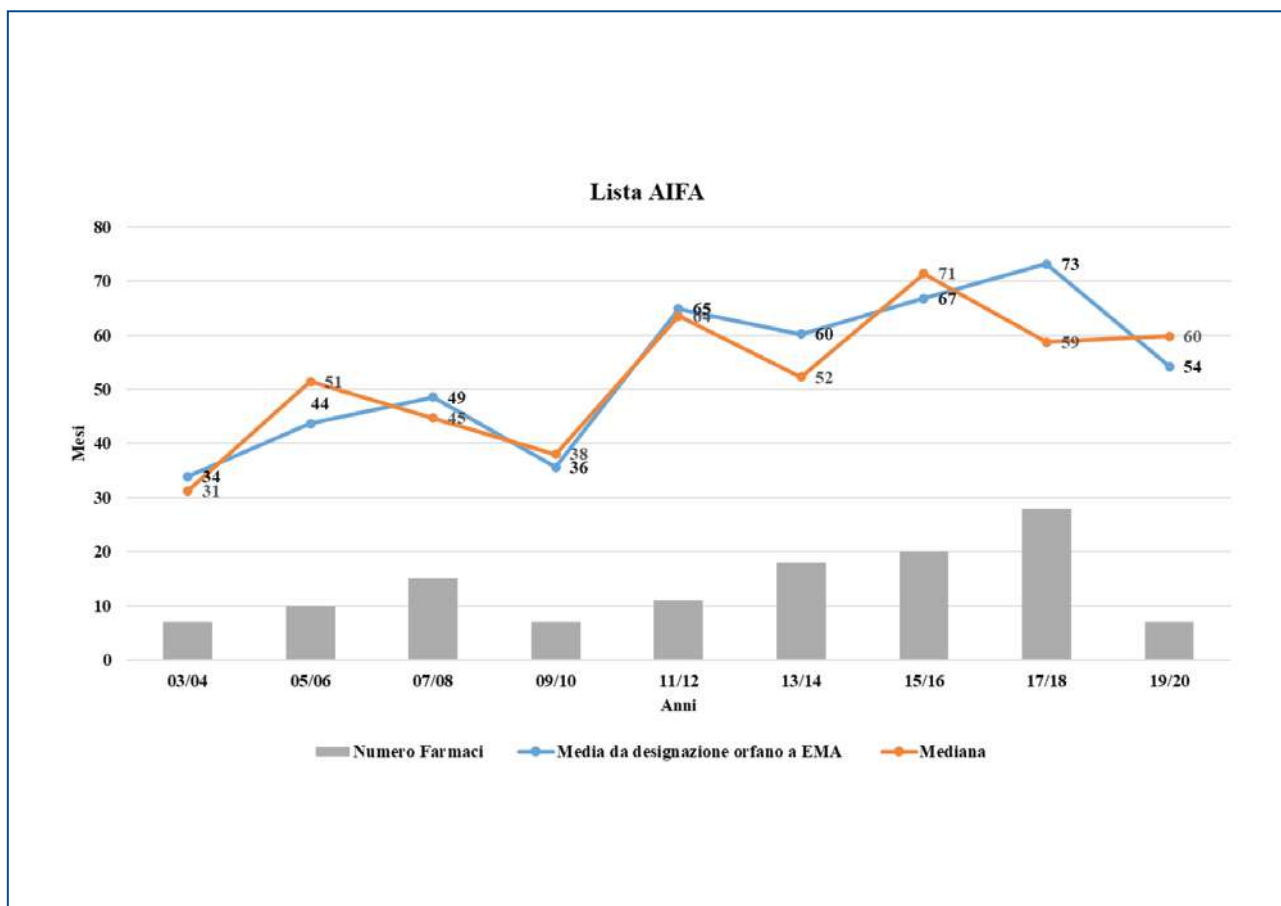


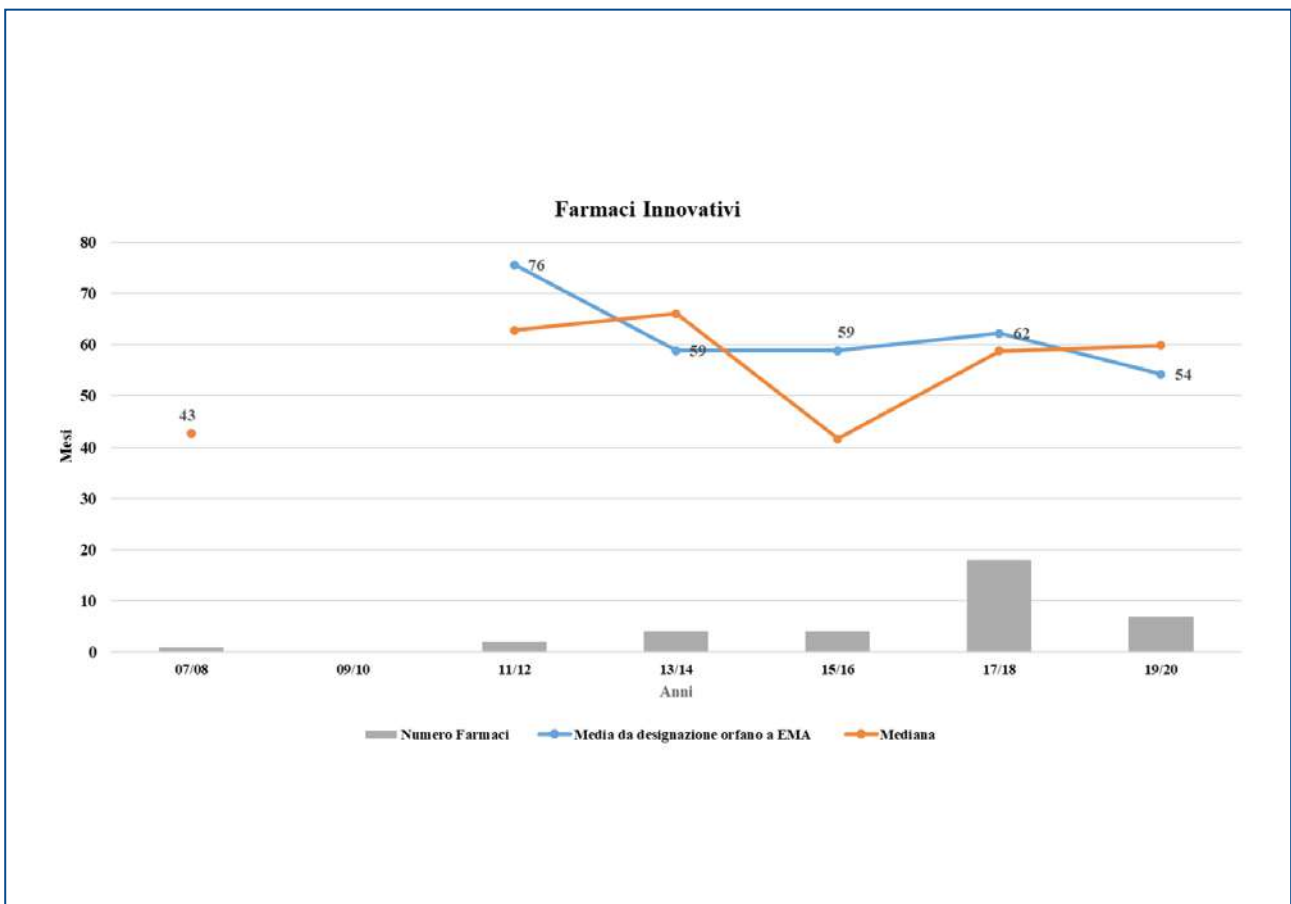
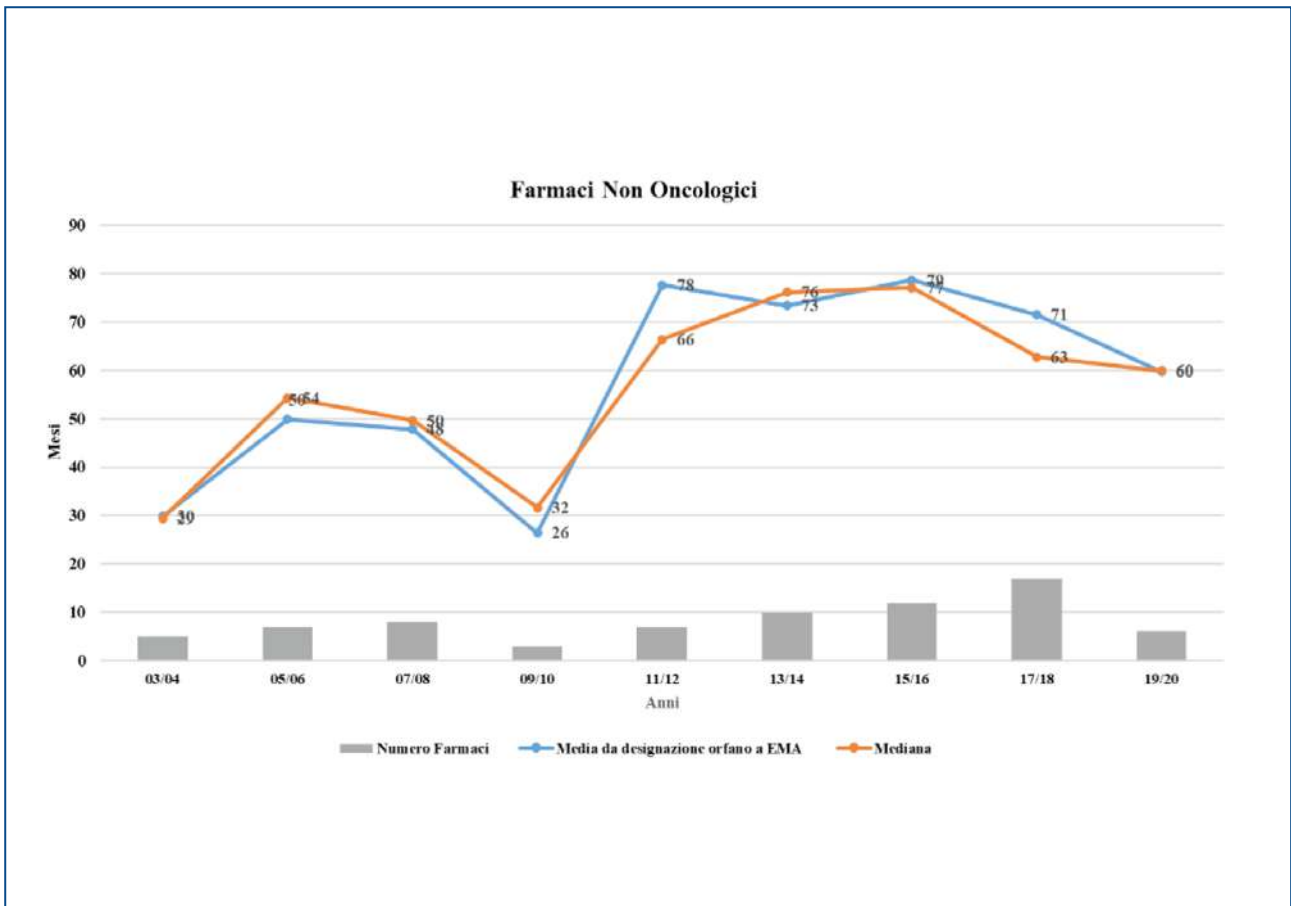
Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Esaminando l'evoluzione delle tempistiche analizzate negli anni (**Figura 2b.2**), 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 54 mesi (60 valore mediano) tra il 2019 ed il 2020. Per i farmaci oncologici si passa da 39 mesi (valore medio e mediano) a 22 mesi (valore medio e mediano) per l'unico FO oncologico autorizzato dall'EMA e presente nelle liste AIFA analizzate. Per i farmaci non oncologici si passa da 30 mesi (29 valore mediano) fra il 2003 ed il 2004 a 60 mesi (valore medio e mediano) tra il 2019 ed il 2020.

Per i farmaci innovativi il valore cresce da 43 mesi (valore medio e mediano) nel periodo 2007/2008 (primi anni disponibili nel campione osservato per questa categoria) a 54 mesi (87 valore mediano) tra il 2019/2020.

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





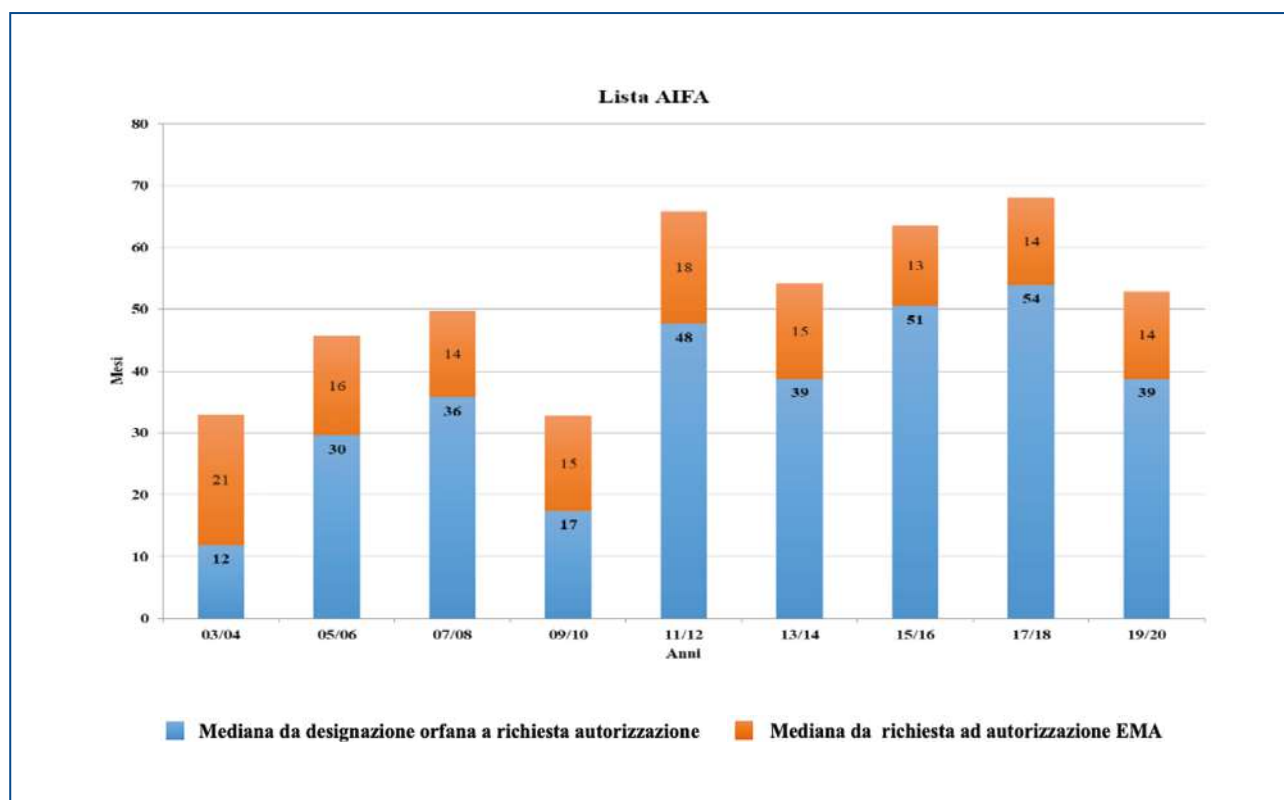
Note: l'intervallo temporale si riferiscono alla autorizzazione EMA Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

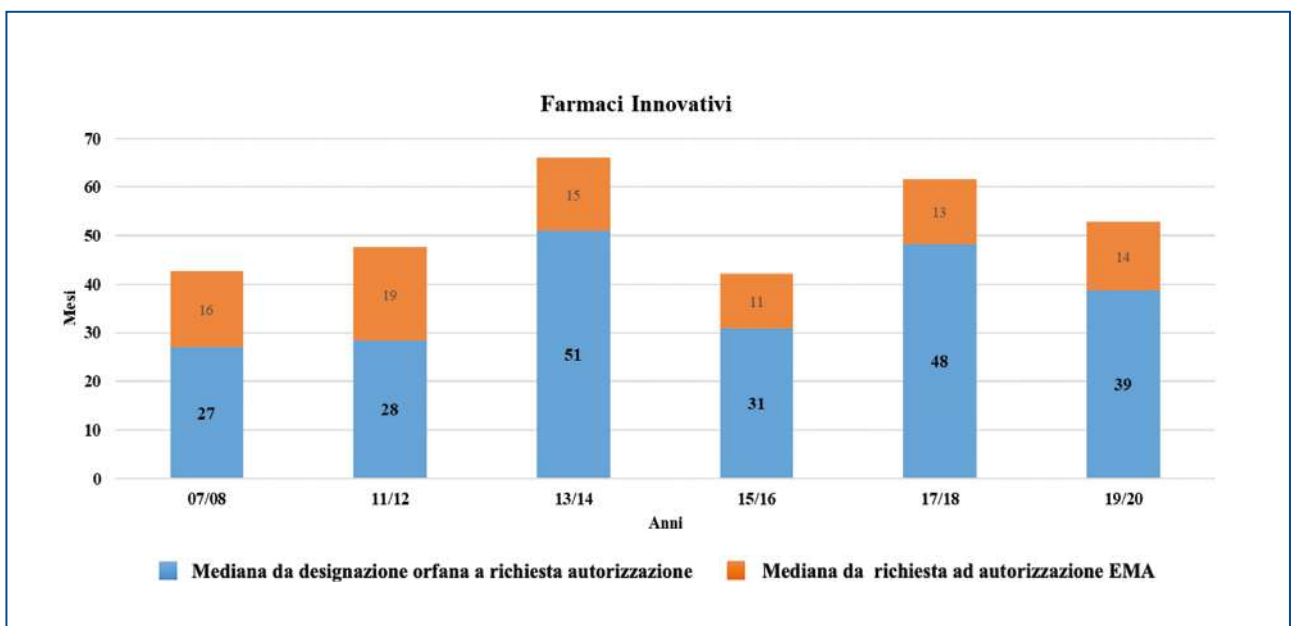
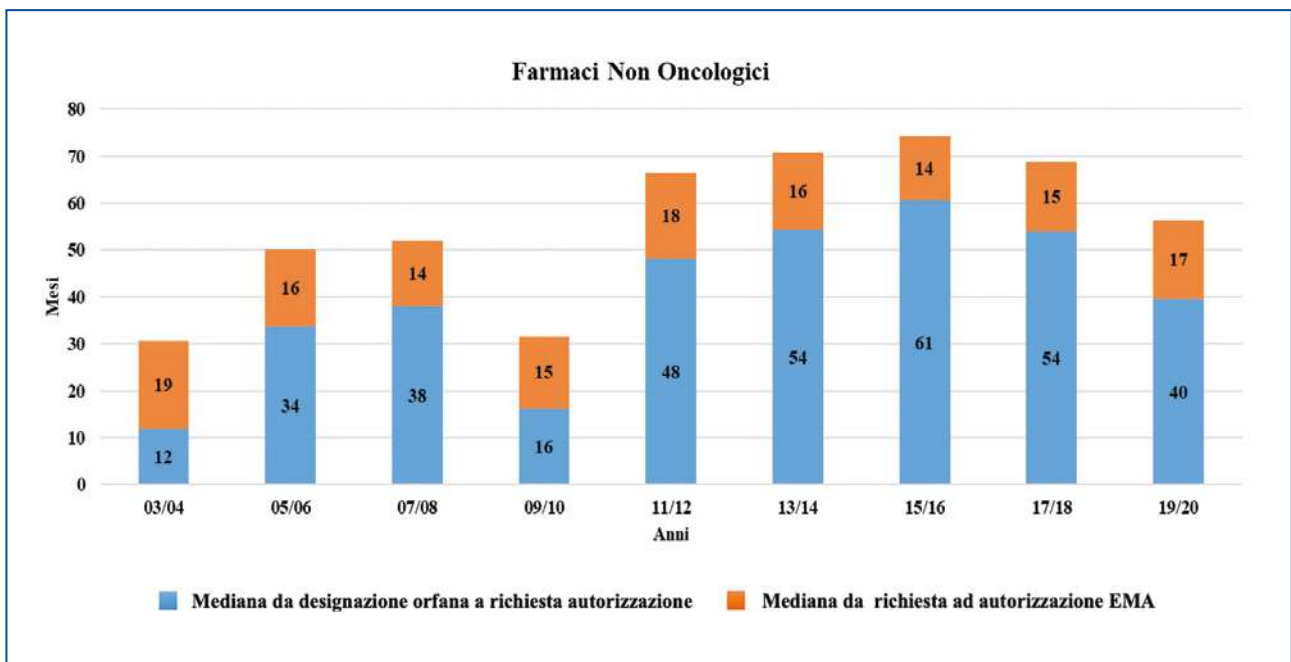
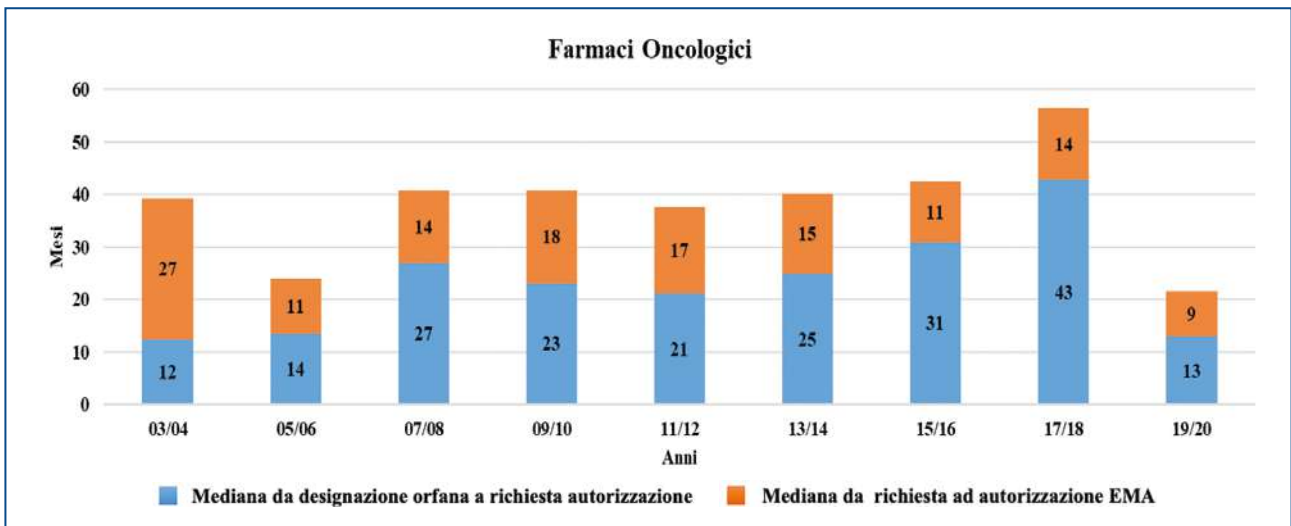
Osservando, per gli stessi anni, la tempistica che intercorre tra la designazione di orfano e la richiesta di autorizzazione da parte dell'Azienda e fra quest'ultima e l'autorizzazione EMA (**Figura 2b.3**), si può dedurre che l'allungamento dei tempi segnalati sia imputabile al tempo intercorrente fra la designazione di FO e la richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende: resta, infatti, pressoché costante il tempo impiegato da EMA per concedere l'autorizzazione:

- 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 60 mesi (54 il valore mediano) nel 2017/2018, con 61 il valore medio per i farmaci oncologici e 57 quello per i non oncologici (rispettivamente 43 e 54 i valori mediani). Si registra una riduzione nel periodo 2019/2020 scendendo a 39 mesi (valore medio e mediano) nel 2019/2020, con 13 il valore medio per i farmaci oncologici (un solo farmaco della lista analizzata) e 44 quello per i non oncologici (40 il valore mediano);
- nel 2003/2004 l'autorizzazione EMA risulta accordata 21 mesi dopo la richiesta da parte dell'Azienda (valore medio e mediano) rispettivamente 27 per i farmaci oncologici e 19 per i non oncologici (valore medio e mediano); diventa 18 mesi (15 valore mediano) nel 2013/2014 con 15 mesi per i farmaci oncologici e 20 per i non oncologici, (15 e 16 i valori mediani); scende ancora a 15 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018, 14 mesi anche per i farmaci oncologici (valore medio e mediano) e 14 per i non oncologici (15 il valore mediano). Si registra una sostanziale stabilità nel 2019/2020 con 15 mesi (14 il valore mediano), 9 il valore medio per i farmaci oncologici (un solo farmaco della lista analizzata) e 16 quello per i non oncologici (17 il valore mediano);
- Per i farmaci innovativi la richiesta, nel 2011/2012, risulta successiva alla designazione orfana mediamente di 28 mesi, arrivando a 48 mesi (valore mediano 31) nel 2015/2016 e a 49 mesi (48 il valore mediano) nel 2017/2018, scendendo a 39 mesi (valore medio e mediano) nel 2019/2020. L'autorizzazione EMA risulta accordata in media 19 mesi dopo la richiesta da parte dell'Azienda nel 2011/2012, che diventano 11 mesi (valore medio e mediano) nel 2013/2014, 13 mesi nel 2017/2018 e 15 nel 2019/2020 (14 il valore mediano).

I cambiamenti della tempistica fra designazione e richiesta di autorizzazione può, quindi, essere ragionevolmente attribuito alla crescente precocità della richiesta di designazione di FO.

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





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

2b.3 - II° 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 specifica procedura locale di recepimento della decisione EMA, nonché 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, pubblicato sulla GU, per acquistare efficacia, normalmente, dal giorno successivo o entro 15 giorni dalla pubblicazione.

Tempi medi (da autorizzazione EMA a conclusione della negoziazione)

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

Le informazioni di seguito presentate sono il frutto dell'analisi degli atti normativi relativi alla negoziazione dei FO reperiti dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana (gli atti analizzati sono raccolti nella banca dati OSSFOR). L'analisi comprende 135 FO contenuti nelle Liste AIFA considerate.

Nella analisi la data delle Determine 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.

Si consideri che di questi, prima della determina di prezzo e rimborso:

- il 33% (44 farmaci) è stata inserita in Classe Cnn
- il 12% (16 farmaci) è stata inserita nell'elenco dei farmaci erogabili dal SSN ai sensi della L. n. 648/1996.

Tabella 2b.3
Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Farmaci	135	19	15	92	2
di cui oncologici (37%)	50	19	14	92	4
di cui non oncologici (63%)	85	19	16	89	2
di cui innovativi (27%)	36	14	13	36	2
di cui non innovativi (73%)	99	21	16	92	4

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: farmaci di cui alle liste AIFA del 31.12.2017 e 31.12.21; 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 2b.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 2b.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 41% (55 farmaci) da farmaci appartenenti all'ATC "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori); segue il Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 22% (30 farmaci); percentuali più ridotte si registrano per le altre ATC (**Tabella 2b.4**).

I tempi medi risultano inferiori per le ATC, V C e J, (rispettivamente 11, 12, e 13 mesi il valore medio e 9,8 e 11 il valore mediano), mentre è più elevata la tempistica per le Classi R e D dove il valore medio risulta essere di 26 e 42 mesi (rispettivamente 32 e 42 il valore mediano).

Tabella 2b.4
Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA per ATC

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	30	24	20	89	6
B	10	14	12	23	8
C	5	12	11	22	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	55	19	14	92	2
M	4	13	9	27	4
N	8	18	19	30	7
R	3	26	32	34	34
S	5	21	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; e 19 mesi anche per i farmaci non oncologici (valore mediano 16) con un valore massimo di 89 e minimo di 2 mesi.

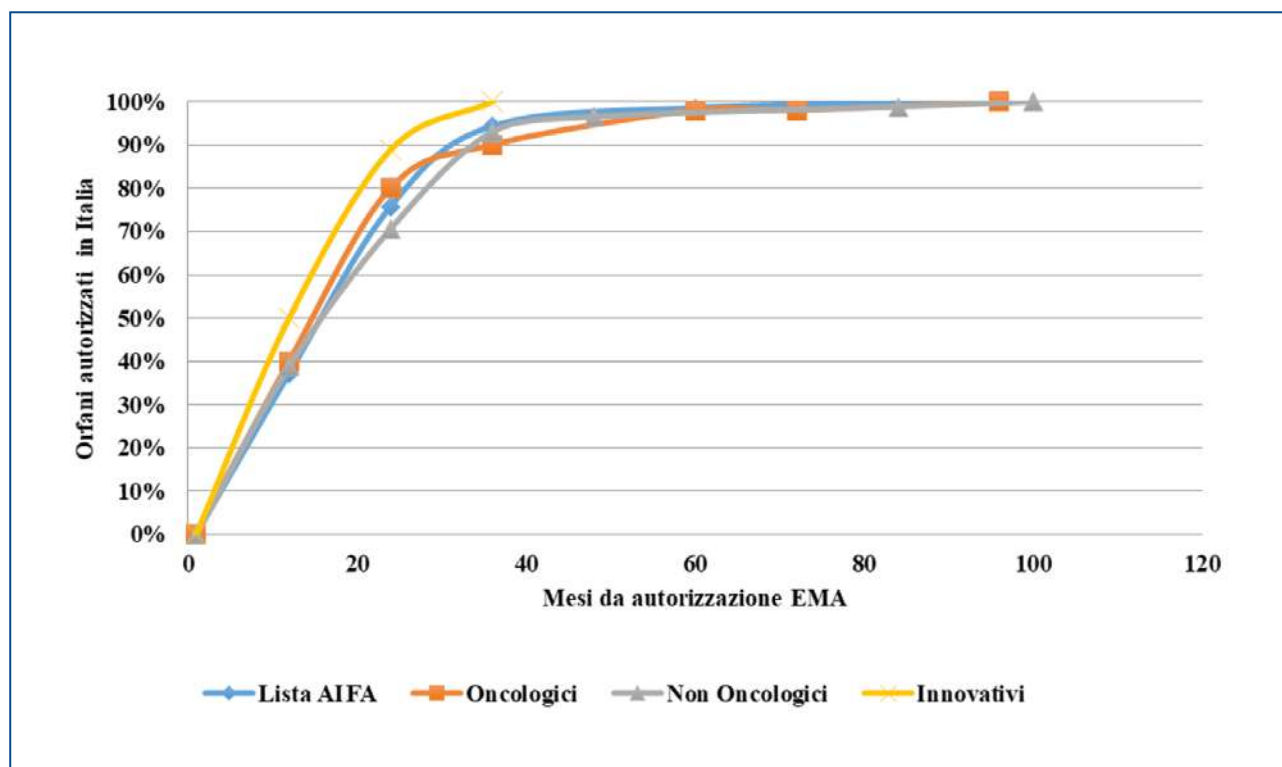
Per i farmaci innovativi (oncologici e non oncologici) la durata media risulta pari a 14 mesi (valore mediano 13) con un valore massimo di 36 mesi ed un valore minimo di 2 mesi.

In definitiva, non si osservano differenze fra farmaci oncologici e non, mentre risulta più rapido il processo per gli innovativi.

Per i farmaci oncologici, nel 40% dei casi la procedura di prezzo e rimborso viene concluso entro il primo anno, entro i 2 anni nell'80% e entro il terzo anno nel 90%; per i non oncologici, i tempi sono 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, l'iter si conclude più rapidamente: entro il primo anno per il 50% dei farmaci e si raggiunge l'89% nei primi due anni.

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



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: La "data Det. AIFA" si riferisce alla prima Determina con la quale viene 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.

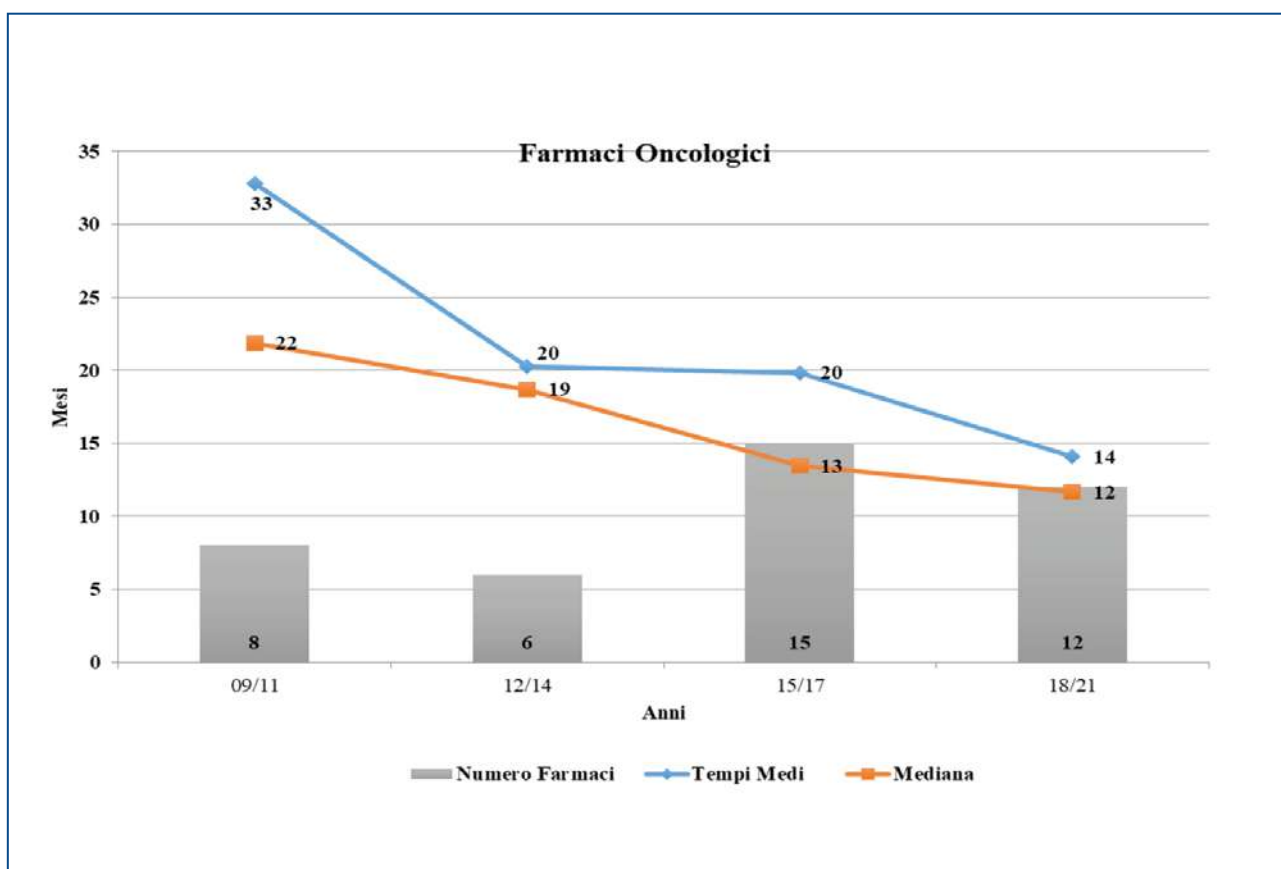
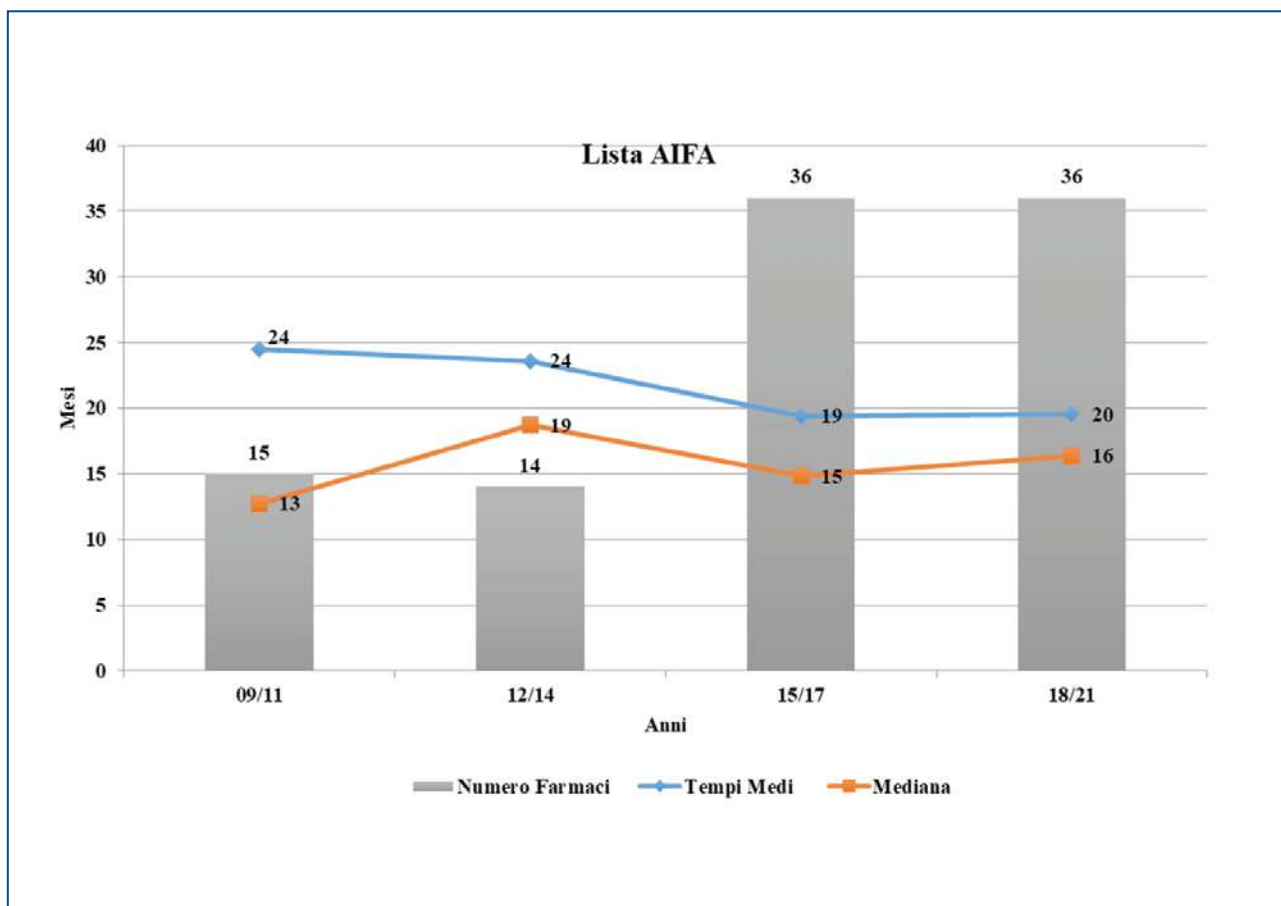
L'andamento delle tempistiche del processo, negli anni, registra una leggera riduzione: da 24 mesi per i farmaci autorizzati EMA nel periodo 2012/2014 (19 il valore mediano), a 20 mesi (16 il valore mediano) nel 2018/2021 (Figura 2b.5).

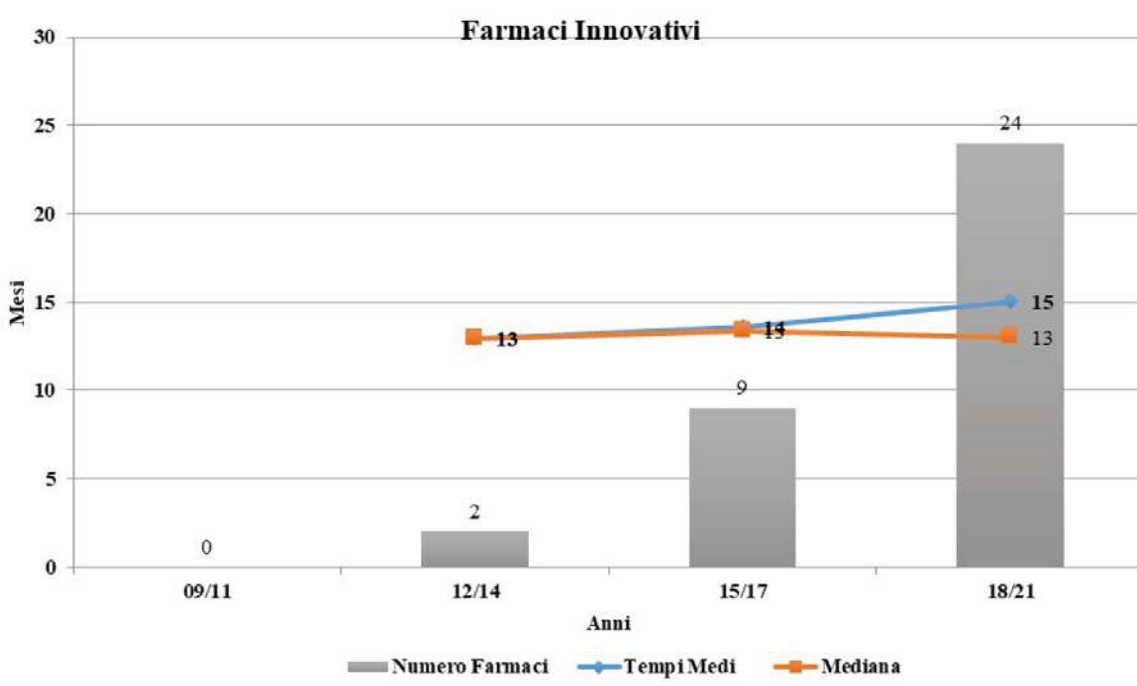
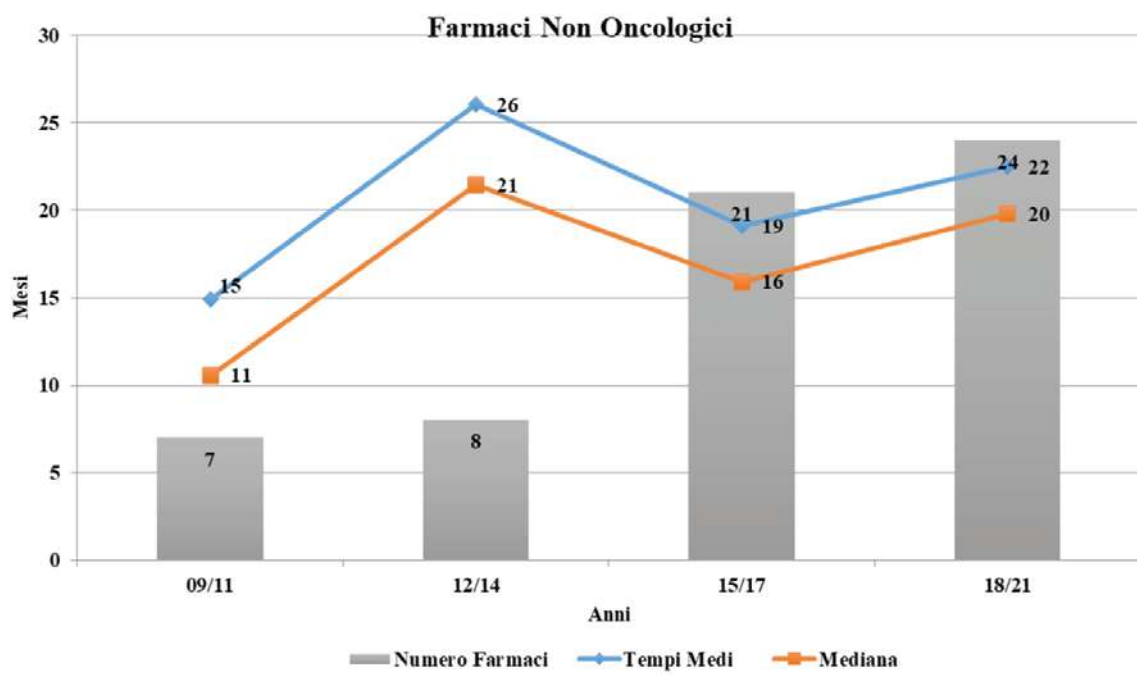
Seppur con le cautele derivanti dalla bassa numerosità dei farmaci appartenenti alle singole categorie, è possibile osservare alcune differenze nelle tempistiche: per gli oncologici si registra una riduzione consistente dei tempi, da 33 mesi (22 il valore mediano) tra il 2009/2011 a 20 mesi (13 il valore mediano) nel 2015/2017, scendendo ancora a 14 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2021; 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 2018/2021 (22 il valore medio e 20 il valore mediano).

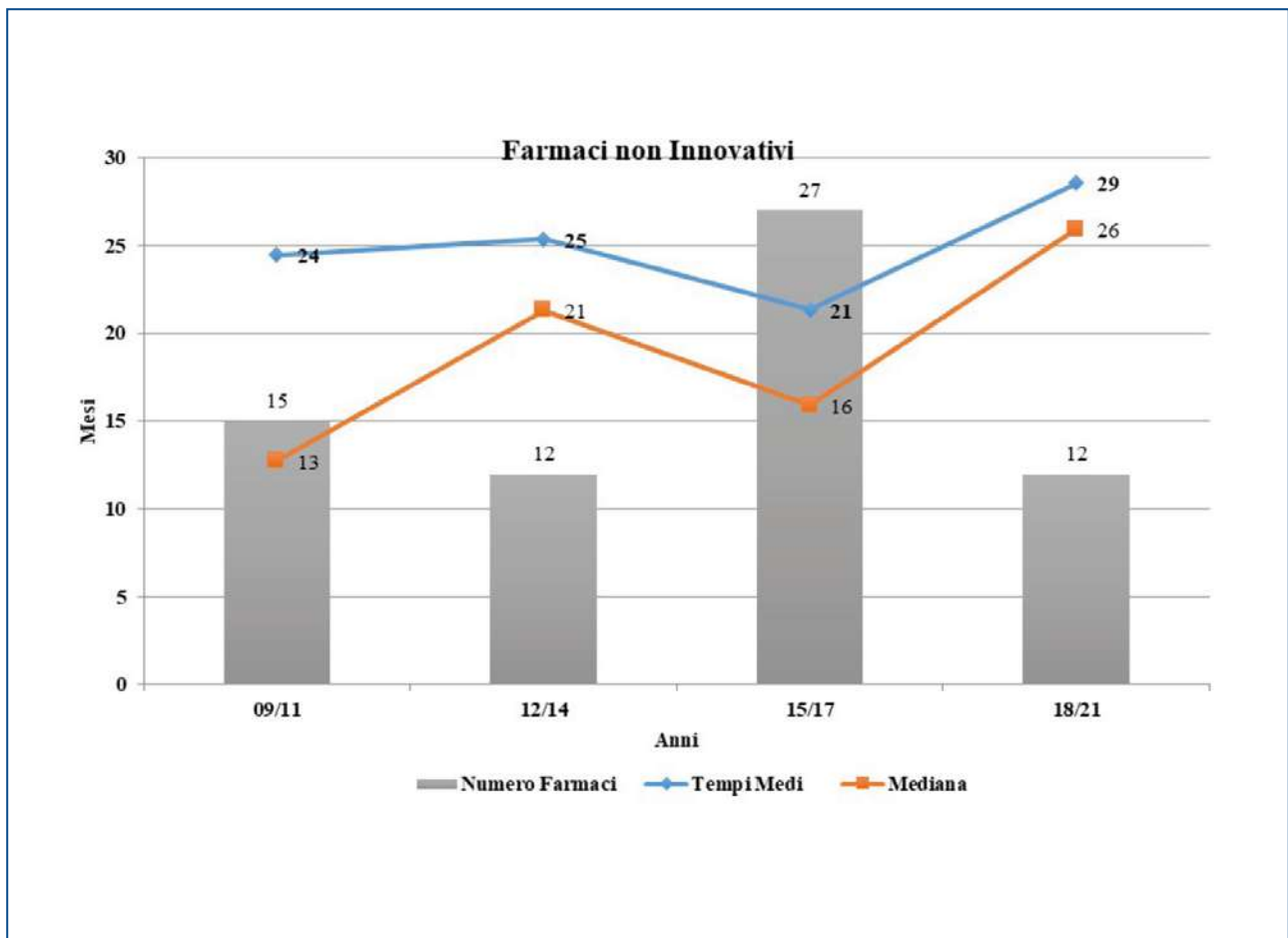
Per i farmaci innovativi si osserva una sostanziale stabilità dei tempi: da 13 mesi (valore medio e mediano) tra il 2012/2014 a 15 mesi (13 il valore mediano) nel 2018/2021.

Per i farmaci non innovativi si registra un aumento delle tempistiche: da 25 mesi (21 il valore mediano) tra il 2012/2014 a 29 mesi (26 il valore mediano) nel 2018/2021.

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







Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Nota: La tempistica si riferisce alla data della Determina AIFA di 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 ha emendato le procedure per la contrattazione del prezzo e del rimborso dei medicinali orfani. In particolare, rileva l’istituzione della Classe Cnn.

A tal proposito, è 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)

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 (definita dall'AIFA come classe Cnn, ovvero Classe C non negoziata), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (farmaci quindi non a carico del SSN, ai quali è data la possibilità di immediata immissione sul mercato, al prezzo definito dall'Azienda).

Il cosiddetto "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 debba sollecitare l'Azienda a presentare la domanda entro un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nella classe Cnn.

Il titolare dell'AIC, al momento della presentazione della domanda di prezzo e rimborso, può anche richiedere la unificazione delle procedure, evitando quindi la classificazione in classe Cnn. Questa procedura viene intrapresa più frequentemente per i medicinali per i quali 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 135 farmaci considerati, 44 (33%) sono stati inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità: fra questi 16 farmaci oncologici (36%) e 28 non oncologici (64%), di cui 17 farmaci innovativi.

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 (3 valore mediano) con un tempo massimo di 20 mesi ed uno minimo di 2 mesi.

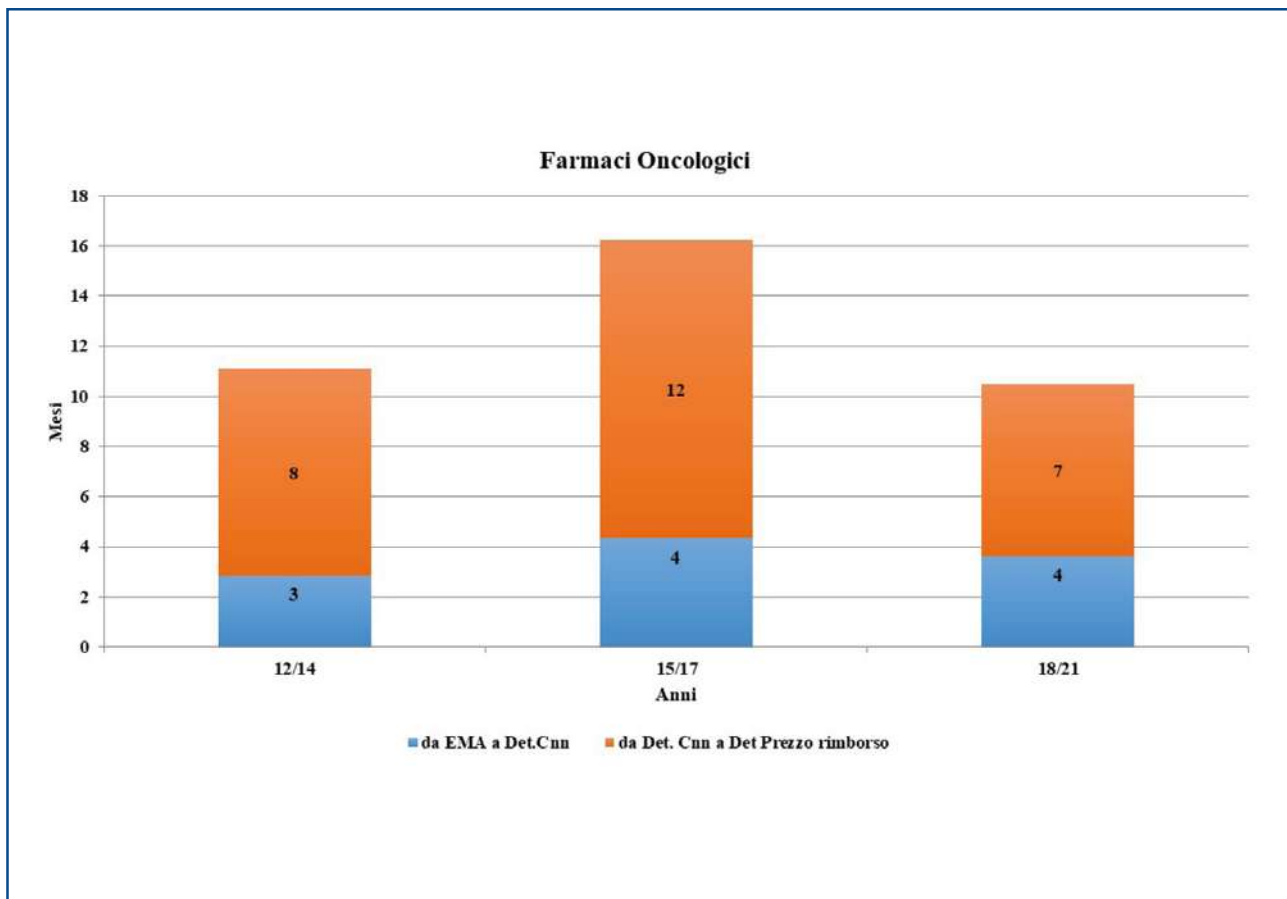
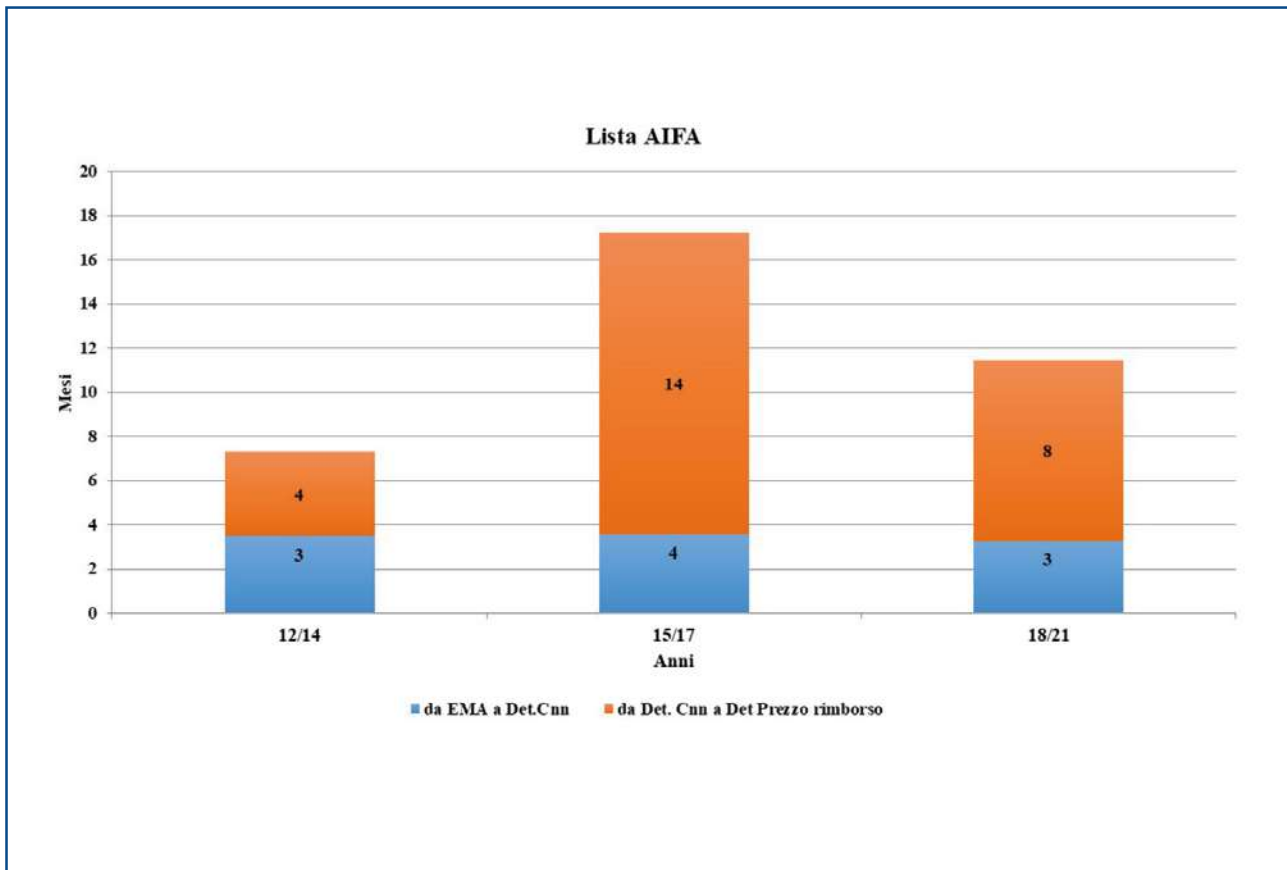
Valori simili si riscontrano analizzando separatamente i farmaci oncologici e non oncologici, con una durata media di 5 mesi (3 valore mediano) per i primi e 6 mesi (3 il valore mediano) per i secondi. Per i farmaci innovativi la durata media del processo è di 7 mesi (4 valore mediano).

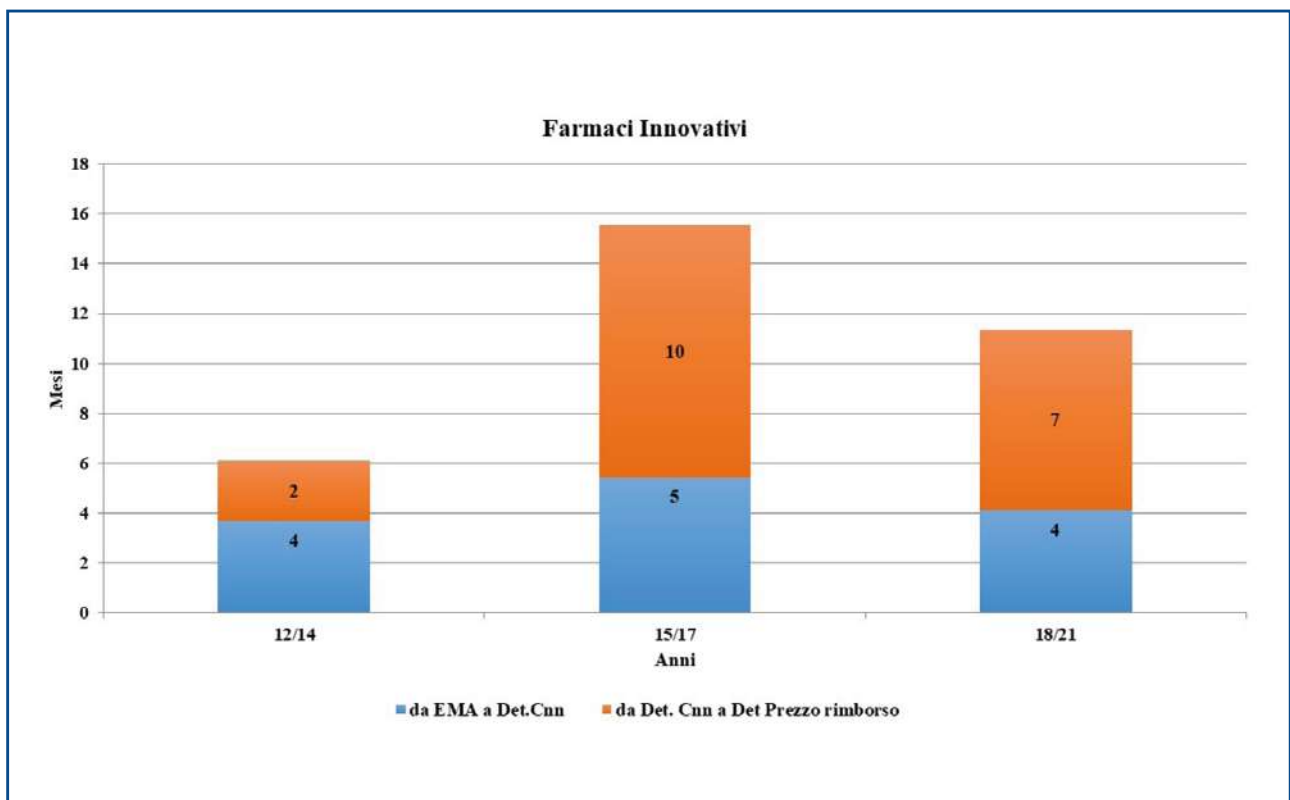
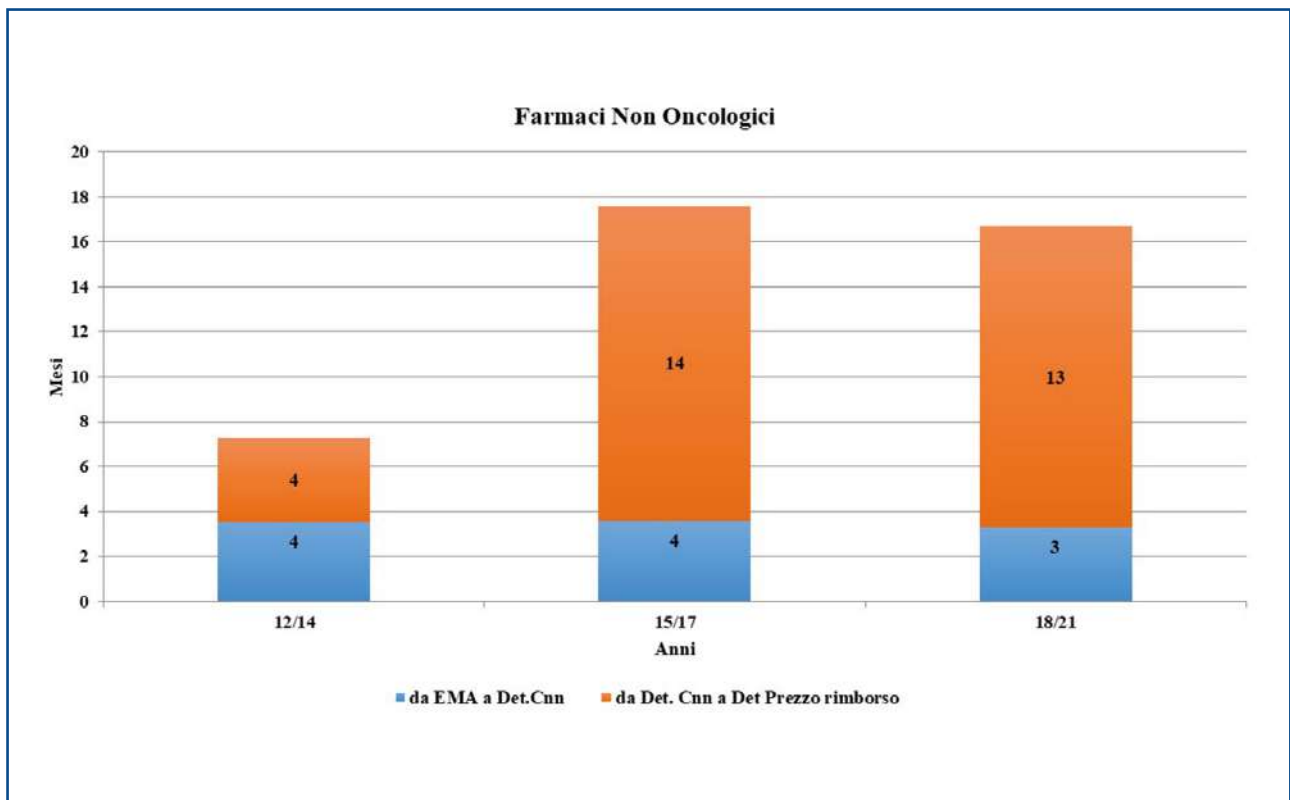
Dopo l'inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della classificazione definitiva del medicinale è di 13 mesi (11 valore mediano), con un valore massimo di 41 mesi ed un minimo di 0,3; per i farmaci oncologici di 10 mesi (9 valore mediano) e di 15 mesi per i non oncologici (13 valore mediano); per i farmaci innovativi il tempo medio è pari a 8 mesi (7 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 4 mesi nel 2012/2014 a 14 nel 2015/2018 in termini di valore mediano), per poi registrare (**Figura 2b.6**) una riduzione significativa: 8 mesi nel 2018/2021.

Figura 2b.6

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





Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 44 farmaci orfani inseriti in Cnn (16 Farmaci Oncologici e 28 Farmaci Non Oncologici), il periodo si riferisce agli anni della Determina AIFA di prezzo e rimborso

In definitiva per i farmaci classificati in Cnn si registra una durata media del processo, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e la prima determina di prezzo e rimborso, pari a 19 mesi (valore mediano 16), che risulta sovrapponibile a quella 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; in particolare:

- 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 13 FO (di cui 6 Farmaci Oncologici e 3 Innovativi); 6 sono stati inseriti "in 648" prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA; i restanti 7 sono stati inclusi nella lista dei farmaci erogabili ex L. n. 648/1996 in media 7 mesi dopo l'autorizzazione (4 mesi il valore mediano).

Il tempo medio che intercorre tra l'inserimento nella "lista ex 648" e la Determina AIFA di rimborsabilità (esclusi i 6 farmaci che hanno ottenuto l'inserimento prima dell'autorizzazione EMA) è stato di 14 mesi (19 valore mediano), con un valore massimo di 26 mesi ed un tempo minimo di 13, con 22 mesi per i farmaci oncologici e 20 mesi per i farmaci non oncologici (valore medio e 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 28 mesi (valore mediano 22), che risulta maggiore rispetto alla media della totalità dei FO analizzati, di 8 mesi (7 mesi, considerando il valore mediano).

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

Escludendo dalla analisi le categorie appena analizzate (farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996, e farmaci classificati in Classe Cnn), i restanti farmaci ("direttamente negoziati") sono in prevalenza (43%) appartenenti alla ATC "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori); il 26% appartiene alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), mentre percentuali minori si registrano per le altre Classi ATC (**Tabella 2b.5**).

Tabella 2b.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	5	18	21	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 77 farmaci

Per il 10% dei farmaci analizzati (Figura 2b.7), 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.

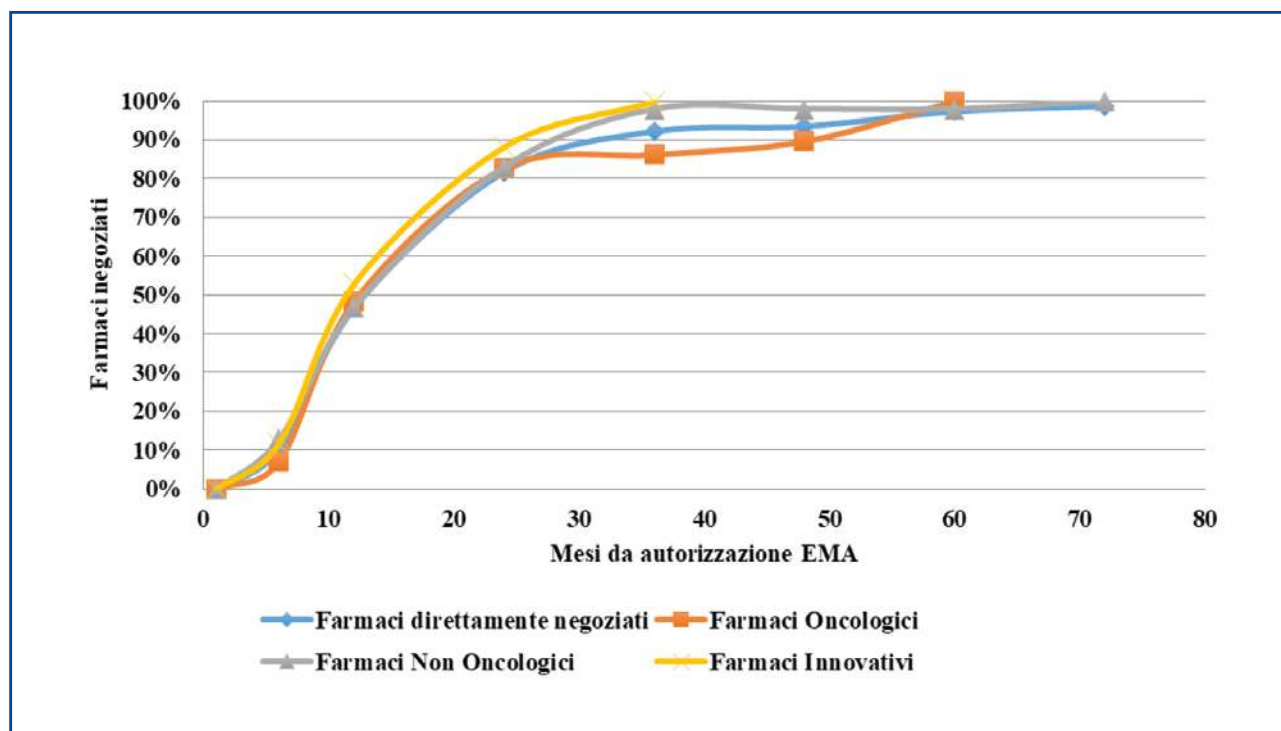
Fra l'autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso passano in media 18 mesi (valore mediano 13), con un tempo massimo di 89 mesi ed un valore minimo di 2 mesi); la tempistica rimane di 18 mesi per i farmaci oncologici (valore mediano 12) con un valore massimo di 60 ed un valore minimo di 4; la durata è di 18 mesi anche per i farmaci non oncologici (valore mediano 13) con un valore massimo di 89 e minimo di 2 mesi); infine, sono 14 i mesi necessari per i Farmaci Innovativi (valore mediano 11), 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 (48 farmaci fra i "direttamente negoziati"), si osserva che, per i 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 secondi, invece, entro i primi 6 mesi si arriva al 13%, al 47% entro il primo anno e al 98% entro il terzo anno.

Per i farmaci innovativi (17 fra i "direttamente negoziati") il 12% conclude l'iter entro i 6 mesi, il 53% entro il primo anno ed il 100% entro il terzo anno.

Figura 2b.7

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



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

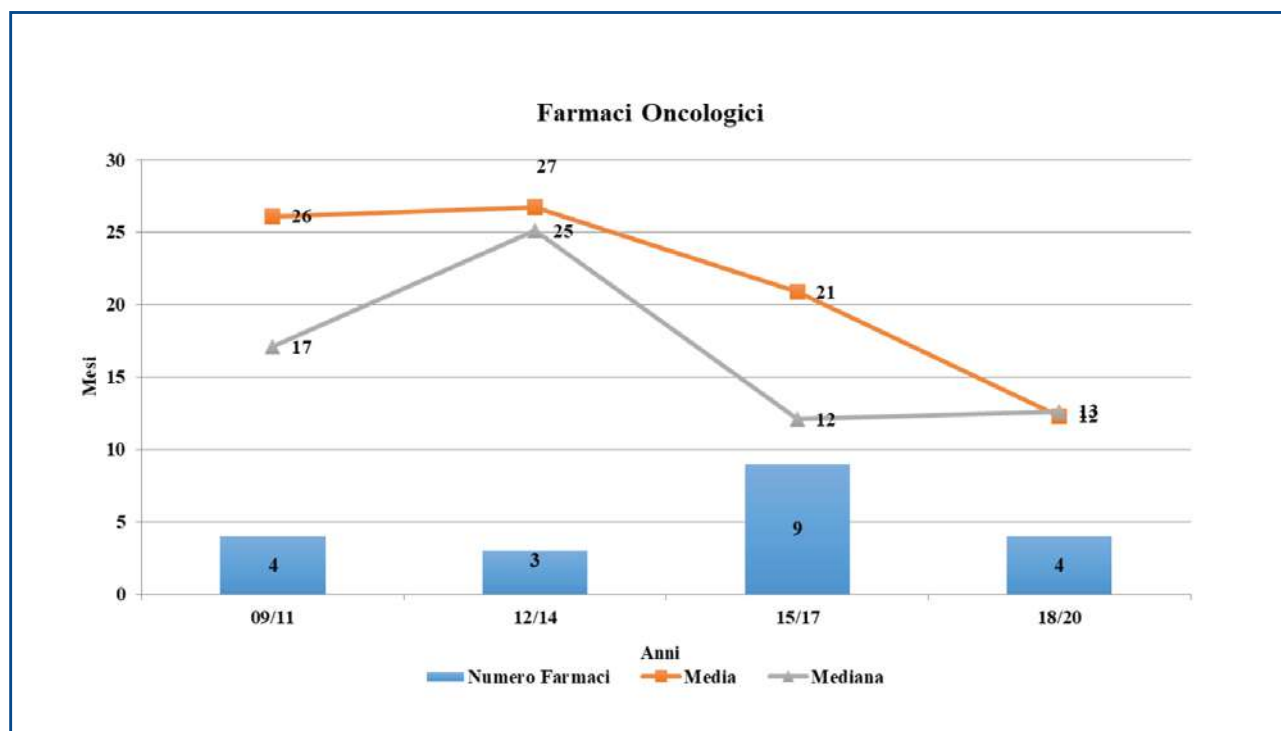
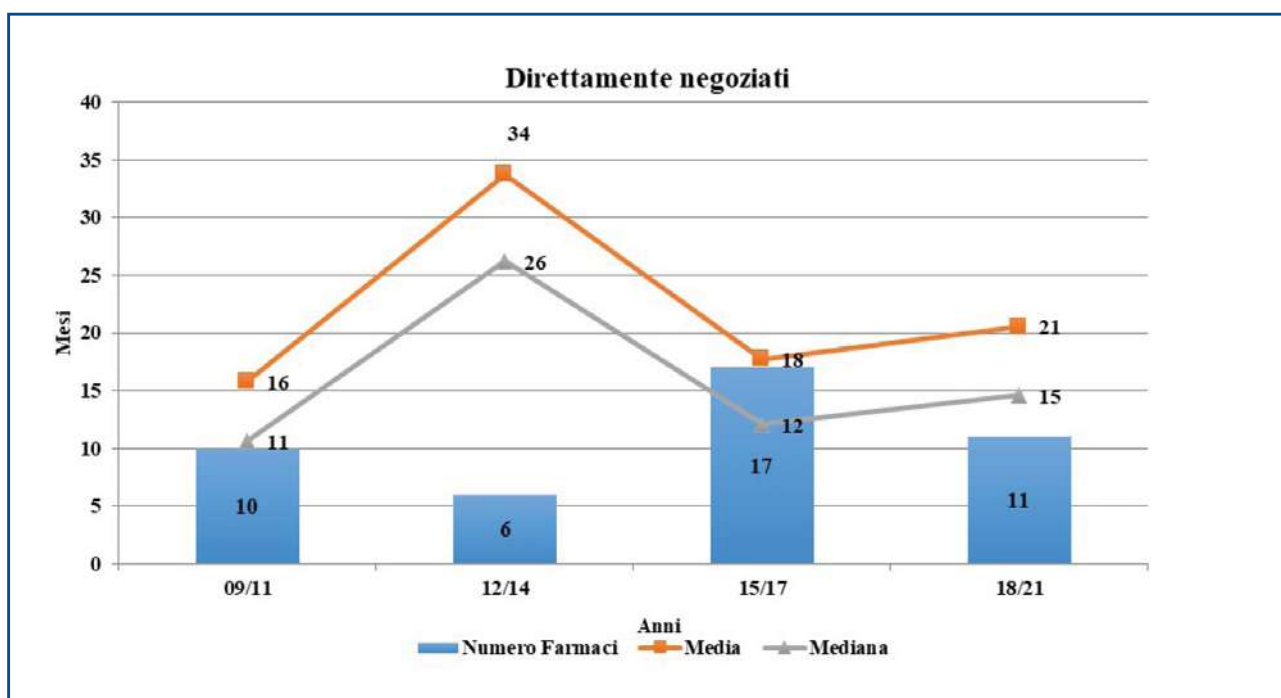
Note: analisi effettuata su 77 farmaci

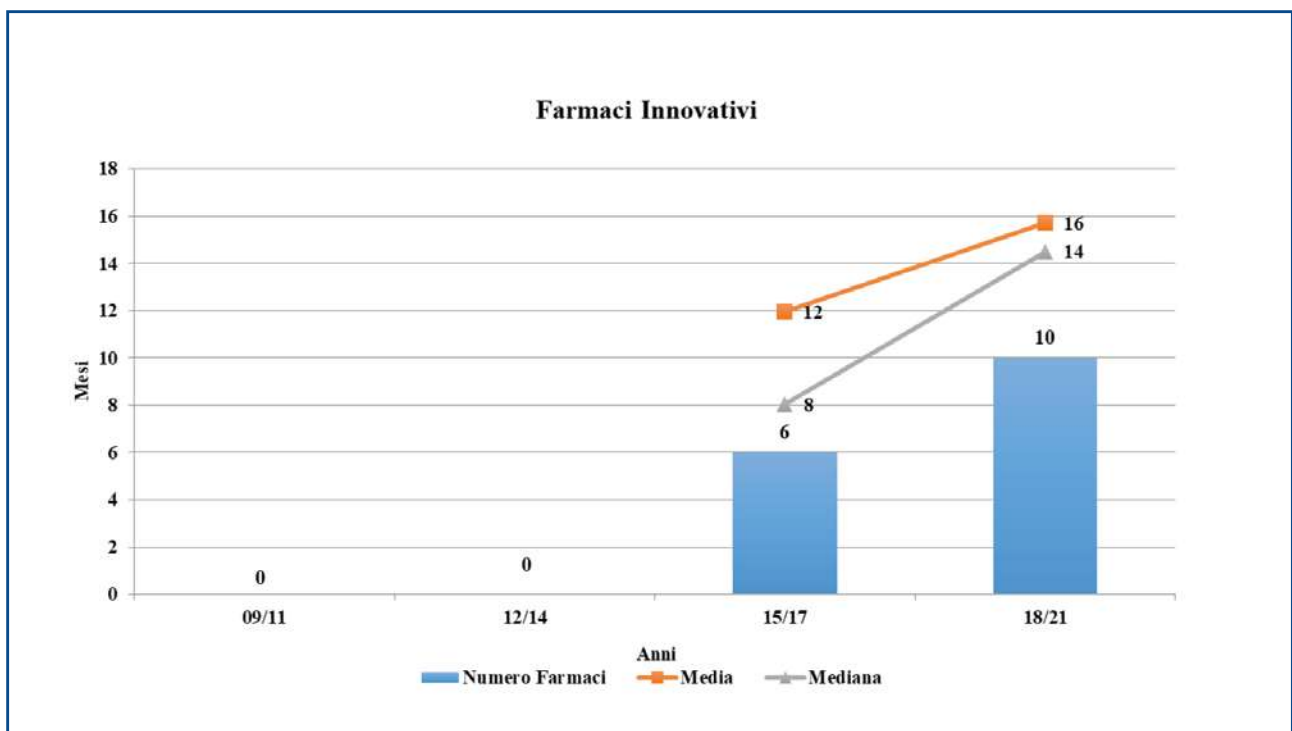
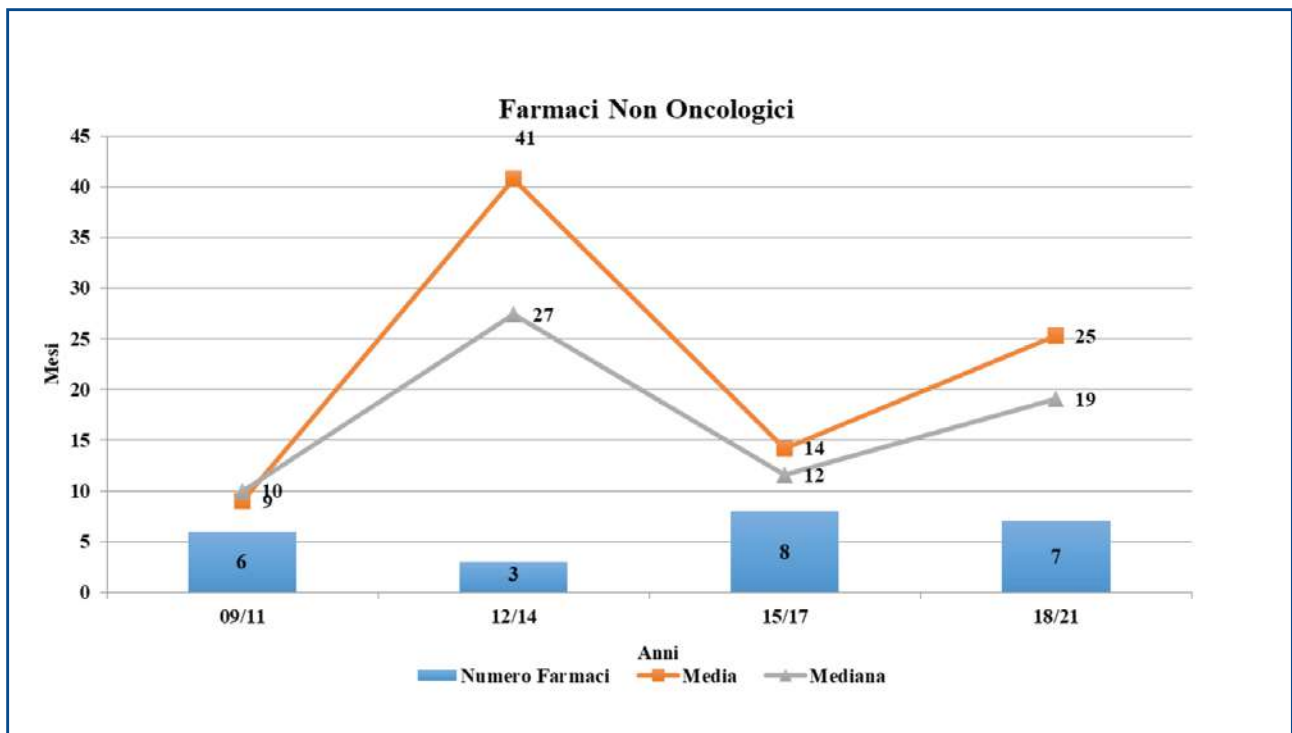
Possiamo osservare un sostanziale aumento della durata del processo³ fino al triennio 2012/2014: si passa, infatti, da 16 mesi (11 il valore mediano) nel periodo 2009/2011 a 34 mesi (26 valore mediano) nel triennio 2012/2014. Nel triennio 2015/2017 si registra, invece, una marcata riduzione, che porta l'iter a 18 mesi (valore mediano 12), per

³ La data si riferisce alla Determina AIFA

poi registrare un lieve aumento nel 2018/2021, che riporta la durata a 21 mesi (15 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 2018/2021; 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 2b.8).

Figura 2b.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 77 farmaci

Per i farmaci innovativi i tempi osservati passano da 8 mesi (valore medio e mediano nel periodo 2006/2008 - l'analisi comprende un solo farmaco) a 16 mesi (14 il valore mediano) nel 2018/2021.

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 (**Tabella 2b.6**).

Tabella 2b.6**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione
Farmaci “direttamente negoziati”**

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Direttamente negoziati	77	18	13	89	2
di cui oncologici (38%)	29	18	12	60	4
di cui non oncologici (62%)	48	18	13	89	2
di cui innovativi (22%)	17	14	11	36	2
di cui non innovativi (78%)	60	19	13	89	4

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 77 farmaci

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

Nell'iter autorizzativo che va dalla designazione orfana alla pubblicazione sulla GU del provvedimento che autorizza il commercio del farmaco in Italia (definendone il regime di prezzo e rimborso), una particolare rilevanza è assunta dal tempo di valutazione presso le Commissioni AIFA (CTS e CPR).

Per analizzare le tempistiche di valutazione presso le succitate Commissioni, le informazioni sono state desunte dagli ordini del giorno e dagli esiti delle riunioni delle Commissioni AIFA⁴ e dai riferimenti presenti nelle stesse determinazioni AIFA pubblicate sulla GU: in tal modo è stato possibile analizzare i percorsi di 88 FO autorizzati dall'EMA tra il 2005 ed il 2020, la cui Determina di Prezzo e Rimborso è stata pubblicata entro il 31/12/2021.

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

Si analizzano, di seguito, le tempistiche che intercorrono nello specifico tra apertura della valutazione in CTS e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso attraverso il raggiungimento di un accordo negoziale con il CPR (“chiusura CPR”).

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

Il campione è composto per il 47% da farmaci appartenenti alla ATC “L” (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 17% alla Classe “A” (apparato gastrointestinale e metabolismo), per il 7% alla Classe J (anti-infettivi ad uso sistemico) mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC (**Tabella 2b.8**).

Nello specifico degli 88 farmaci:

- il 44% (39 farmaci) sono farmaci oncologici
- il 40% (35 farmaci) sono o sono stati farmaci innovativi (Oncologici e non Oncologici)

⁴ Gli ordini del giorno delle riunioni della CTS sono disponibili dal 2009 ma soltanto da ottobre 2012 sono presenti i documenti relativi agli esiti dei lavori

Tabella 2b.7**Tempi da apertura CTS a chiusura CPR**

Farmaci	N. Farmaci	Media (giorni)	Mediana (giorni)	Val. max	Val. min
Farmaci del campione	88	269	203	965	12
Farmaci oncologici	39	214	176	798	21
Farmaci non Oncologici	49	312	245	965	12
Farmaci Innovativi	35	237	176	965	12

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 88 farmaci

I tempi medi dall'apertura CTS alla chiusura CPR (Tabella 2b.7) risultano pari a 269 giorni (203 valore mediano); per il 15% dei farmaci in analisi, quindi, la durata del processo di valutazione nelle Commissioni (Figura 2b.12) risulta concluso entro 100 giorni, per il 44% dei farmaci entro 180 giorni e per il 68% entro i 300 giorni.

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: non è stato possibile estrapolare nell'analisi queste tempistiche.

Per quanto concerne i farmaci oncologici (39 farmaci del campione complessivamente considerato) i tempi si riducono a 214 giorni (176 il valore mediano); per i farmaci non oncologici (49 farmaci del campione) i tempi risultano maggiori, con 312 giorni (245 giorni il valore mediano); infine, i farmaci innovativi (35 farmaci del campione) presentano un valore medio di 237 giorni (176 il valore mediano).

Tabella 2b.8**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR
Per ATC**

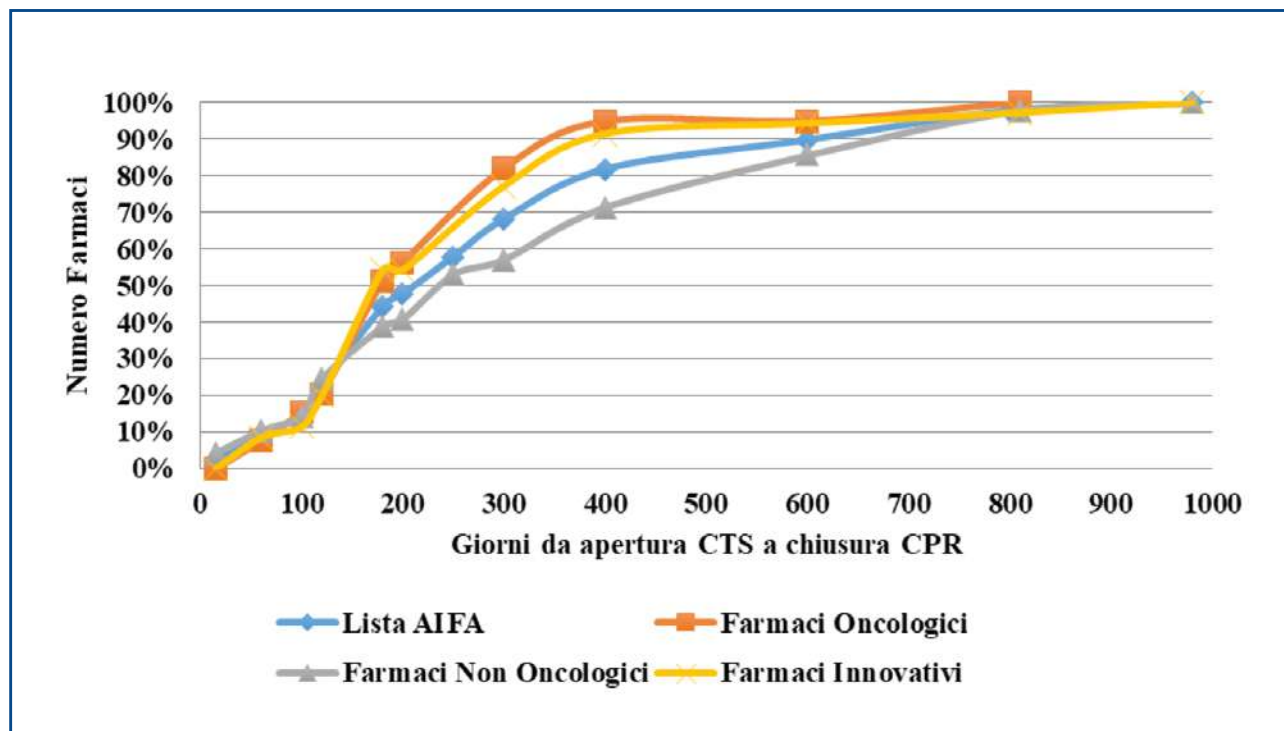
ATC	N. farmaci	Media (giorni)	Mediana (giorni)	Val. max	Val. min
A	15	379	245	965	42
B	4	159	125	371	16
C	3	177	210	287	34
D	1	372	372	372	372
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	6	280	133	618	104
L	41	220	189	798	12
M	3	265	202	580	197
N	4	411	376	531	362
R	3	264	131	532	128
S	5	349	434	544	64
V	1	321	321	321	321

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 88 farmaci

Per i farmaci oncologici il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 14%, per il 51% 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 57% entro i 300 giorni; per i farmaci innovativi il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per l'11%, per il 54% entro i 180 giorni e per il 77% entro i 300 giorni.

Figura 2b.9
Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR
Frequenza cumulata

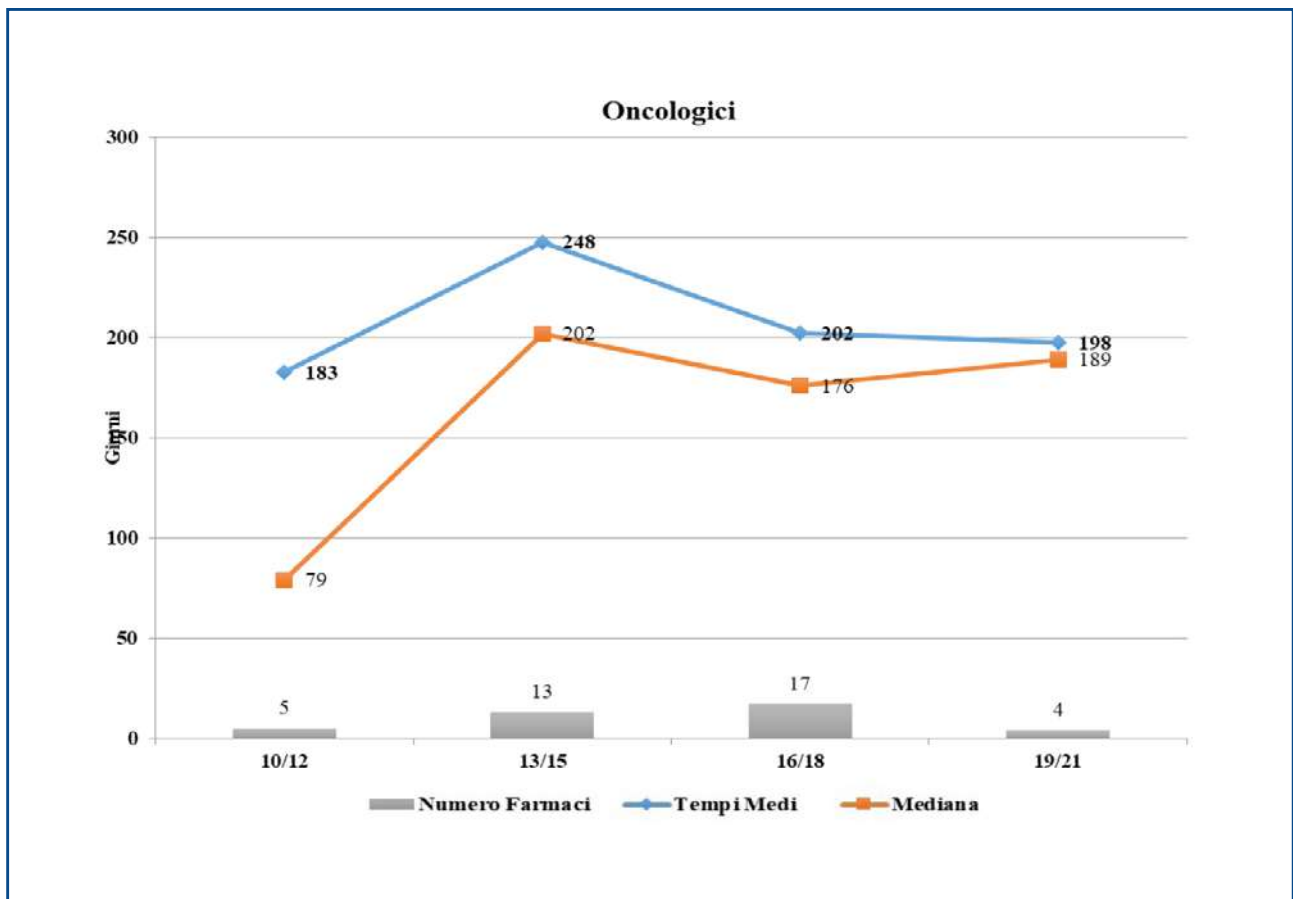
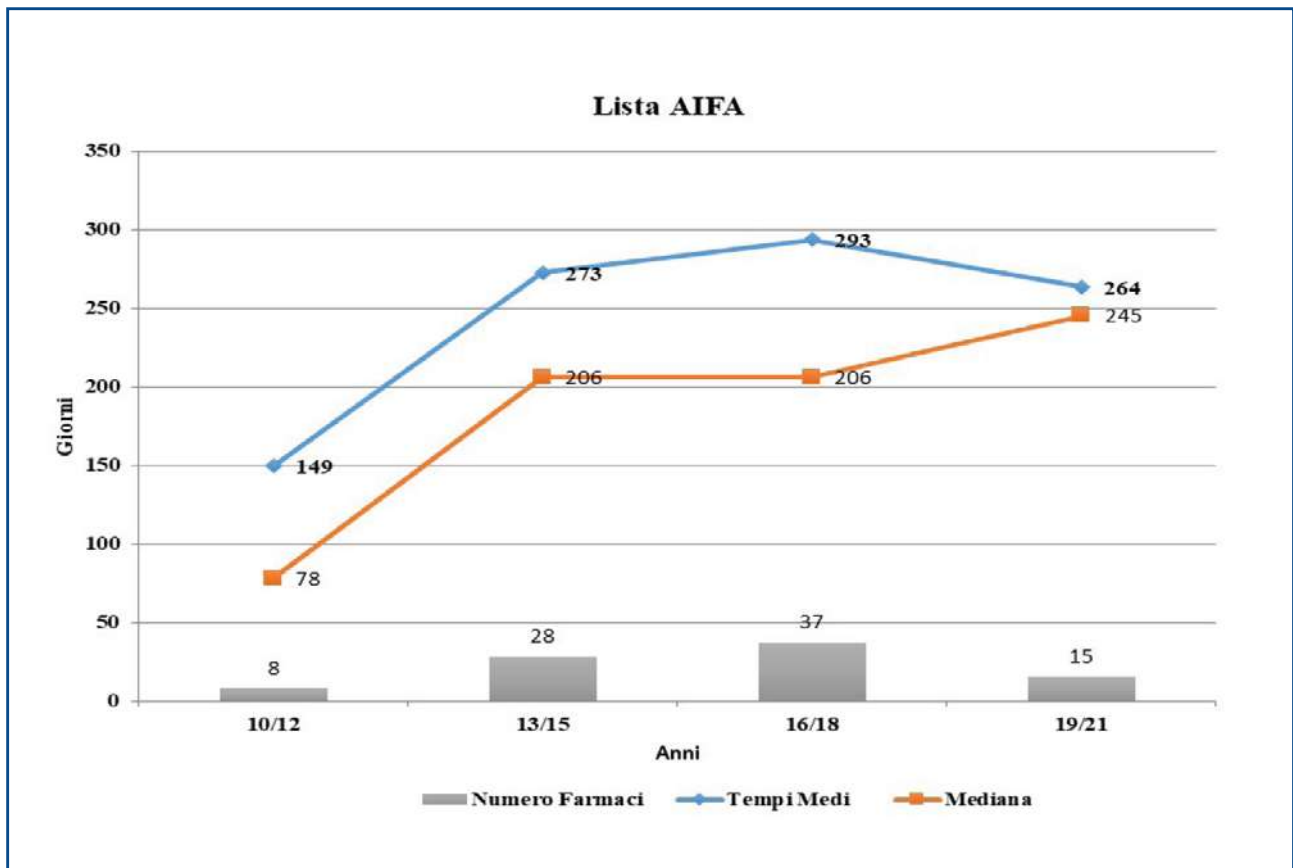


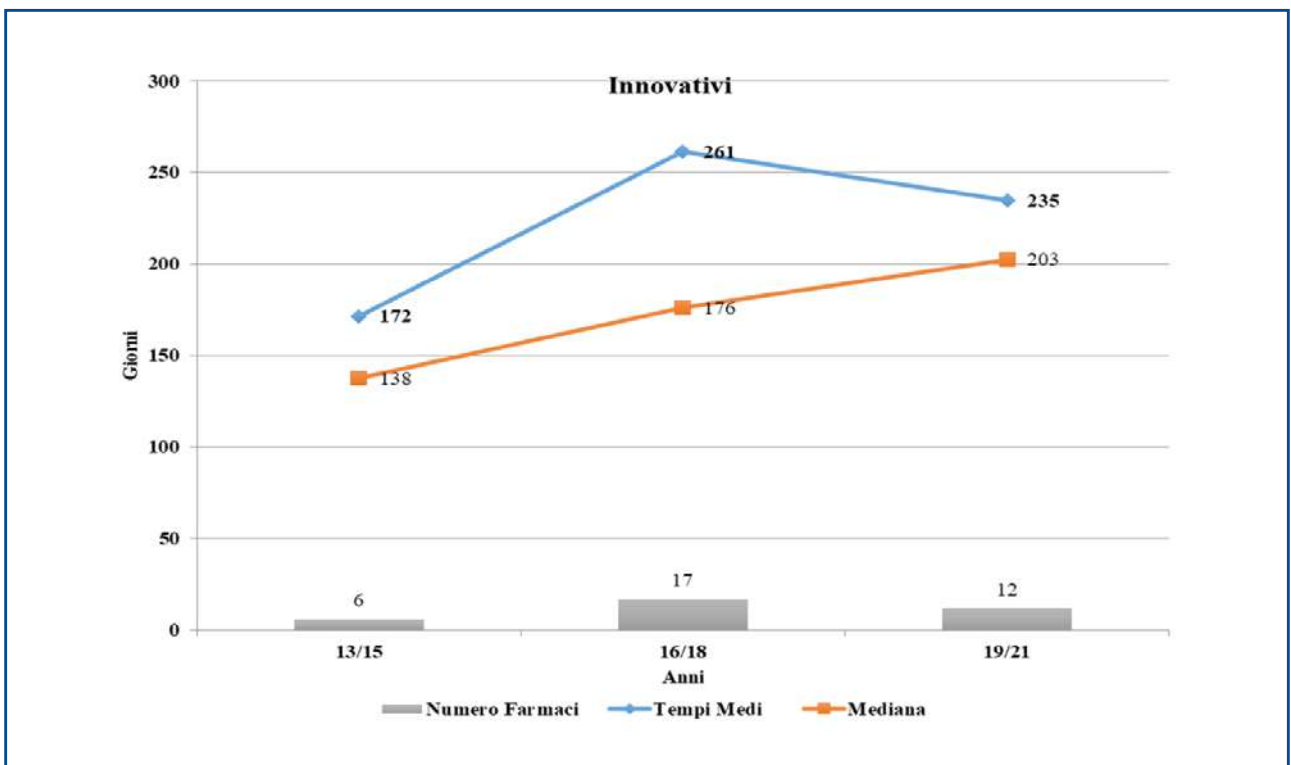
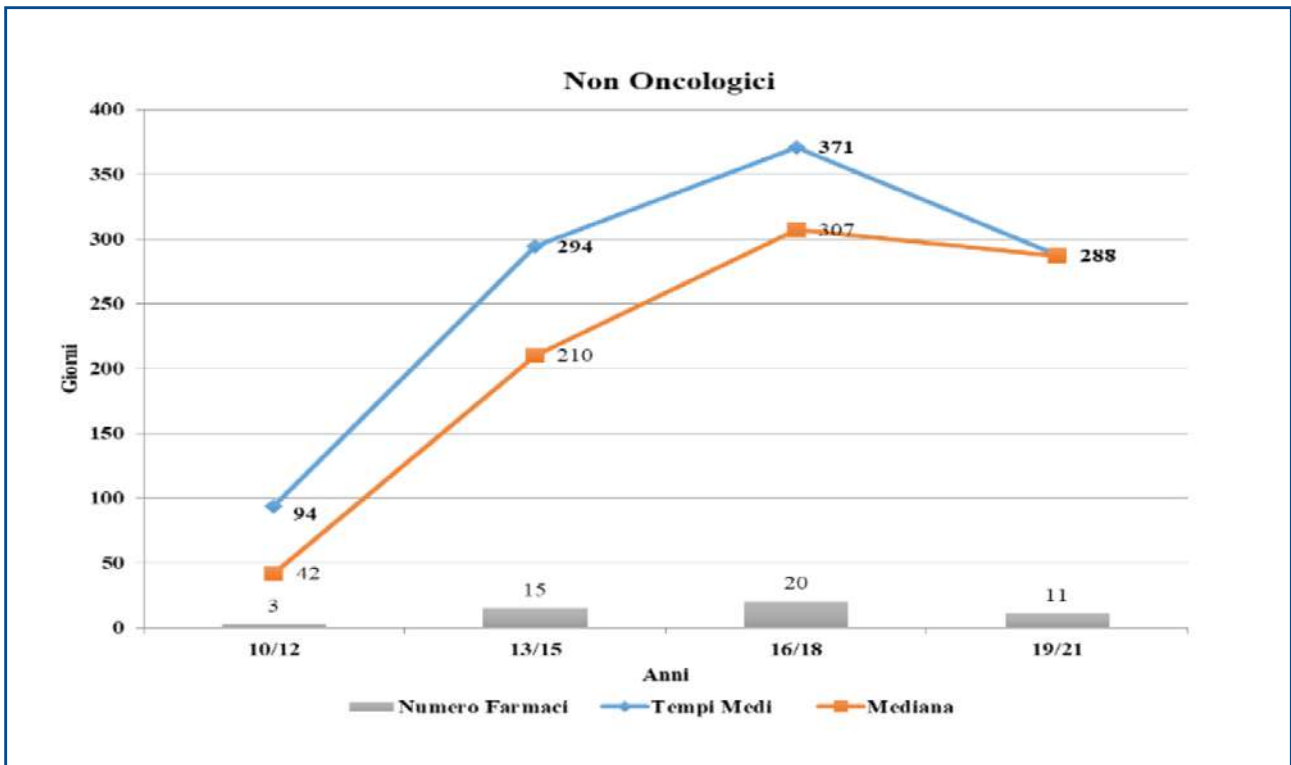
Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR
 Note: analisi effettuata su 88 farmaci

Con le dovute cautele, legate al limitato numero di FO nelle diverse categorie, si può osservare un aumento delle tempistiche di negoziazione dal periodo 2010/2012 al 2016/2018 (**Figura 2b.10**), che passano da 149 giorni (78 valore mediano) a 293 giorni (206 valore mediano); quindi una successiva inversione di tendenza per il 2019/2021, con una durata media che risulta ridursi a 264 giorni (245 valore mediano).

Per i farmaci oncologici si assiste ad una riduzione a partire dal 2013/2015, con tempi che passano da 248 giorni (202 valore mediano), a 198 giorni (189 il valore mediano) nel periodo 2019/2020; per i farmaci non oncologici si passa da 294 giorni (210 valore mediano) nel 2013/2014 a 288 giorni (287 il valore mediano) nel 2019/2021; per i farmaci innovativi si passa da 172 giorni (138 valore mediano) nel 2013/2014 a 235 giorni (203 valore mediano) nel 2019/2021.

Figura 2b.10
Tempistica da apertura CTS a chiusura CPR





Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU © OSSFOR

Note: analisi effettuata su 88 farmaci

Si ricorda che l'analisi non tiene conto dalle interruzioni dei lavori di CTS e CPR: da questo punto di vista 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.

2b.5 - Conclusioni

Il monitoraggio annuale di OSSFOR delle dinamiche dei processi autorizzativi evidenzia un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di FO all'ottenimento dell'autorizzazione EMA all'immissione in commercio; si passa infatti da 34 mesi (31 valore mediano nel periodo 2003/2004) a 54 mesi (60 valore mediano) tra il 2019 ed il 2020. Per i farmaci oncologici si passa da 39 mesi (valore medio e mediano) a 22 mesi (valore medio e mediano); per i farmaci non oncologici il valore è pari 30 mesi (29 valore mediano) fra il 2003 ed il 2004 ed arriva a 60 mesi (valore medio e mediano) tra il 2019 ed il 2020. Per i farmaci innovativi il valore cresce da 43 mesi (valore medio e mediano) nel periodo 2007/2008 (primi anni disponibili nel campione osservato per questa categoria) a 54 mesi (87 valore mediano) tra il 2019/2020.

La crescita 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 richiesto da EMA per concedere l'autorizzazione.

A livello nazionale, negli ultimi anni si registra una tendenza alla riduzione della durata dell'iter autorizzativo, 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 (19 il valore mediano), a 20 mesi (16 il valore mediano) nel 2018/2021.

Seppur con le dovute cautele nell'interpretazione dei risultati, dovute all'esiguo numero dei farmaci nelle singole categorie, 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 14 mesi (12 valore mediano) nel 2018/2021; 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 2018/2021 (22 il valore medio e 20 il valore mediano). Per i farmaci innovativi possiamo osservare una sostanziale stabilità; da 13 mesi (valore medio e mediano) tra il 2012/2014 a 15 mesi (13 il valore mediano) nel 2018/2021.

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996 e quelli classificati in Classe Cnn. Per i restanti 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 (2 mesi, considerando il valore mediano).

Considerando che la L. n. 98/2013 ha stabilito in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda, il tempo massimo consentito per la conclusione della procedura negoziale, e non potendo 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 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, sino all'ultima apparizione negli ordini del giorno CPR.

Pur con i limiti dell'analisi 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 2016/2018: da 149 giorni (78 valore mediano) a 293 giorni (206 valore mediano); si osserva successivamente una inversione di tendenza nel 2019/2021 in termini di durata il valore mediano passa a 245 giorni (264 il valore medio). In definitiva, solo il 15% dei farmaci analizzati ha visto una durata del processo di autorizzazione interno inferiore ai 100 giorni: per il 56% dei farmaci analizzati la durata è superiore ai 180 e per il 32% ai 300 giorni.

Ovviamente i FO possono essere 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, ma in media i tempi di autorizzazione risultano ancora più lunghi di quanto normativamente previsto; peraltro, è anche necessario considerare la rimodulazione dell'attività programmata dalle Commissioni AIFA a causa dell'emergenza pandemica nel periodo 2020/2021.

CAPITOLO 2C - Farmaci orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso

Consumo e spesa dei farmaci orfani

D'Angela D.¹, Polistena B.¹, Spandonaro F.²

In continuità con le precedenti edizioni del Rapporto OSSFOR, nel presente capitolo si approfondiscono i *trend* relativi ai farmaci orfani, analizzando alcuni indicatori relativi alla spesa e al consumo: rispetto alle precedenti edizioni, quest'anno l'informazione disponibile si arricchisce del dato sul consumo in DDD (Defined Daily Dose), elaborata all'interno del contributo sulla farmaco-utilizzazione e i tempi di accesso regionali, redatto da AIFA (Capitolo 2A).

Inoltre, la disponibilità di valori regionali permette anche di valutare la variabilità regionale nell'utilizzazione dei farmaci orfani.

Rimandando al capitolo 2A per gli approfondimenti, si può osservare come i farmaci orfani (sia rimborsati che non), nel 2021, in Italia rappresentino lo 0,03% del consumo farmaceutico (**Figura 2c.1**); di contro sommano il 6,4% (**Figura 2c.2**) della spesa farmaceutica pubblica (che include la spesa convenzionata e quella per acquisti diretti).

In termini di spesa si evidenzia, negli anni, un andamento altalenante, in larga misura dipendente dai criteri di riconoscimento degli stessi da parte di AIFA: in particolare, ricordiamo la revisione della lista AIFA dei farmaci orfani (rilevante ai fini dell'esclusione del ripiano dello sfondamento del tetto di spesa farmaceutica), intervenuta con la L. n. 145/2019 (Legge di bilancio): questa norma, di fatto, ha escluso i cosiddetti farmaci *orphan like* (farmaci con caratteristiche di farmaci orfani approvati prima del Regolamento CE n. 141/2000), e quelli che hanno esaurito il periodo di esclusività di mercato; in altri termini, il *trend* osservato va considerato con cautela, essendo diverso "l'insieme" di farmaci a cui si riferisce.

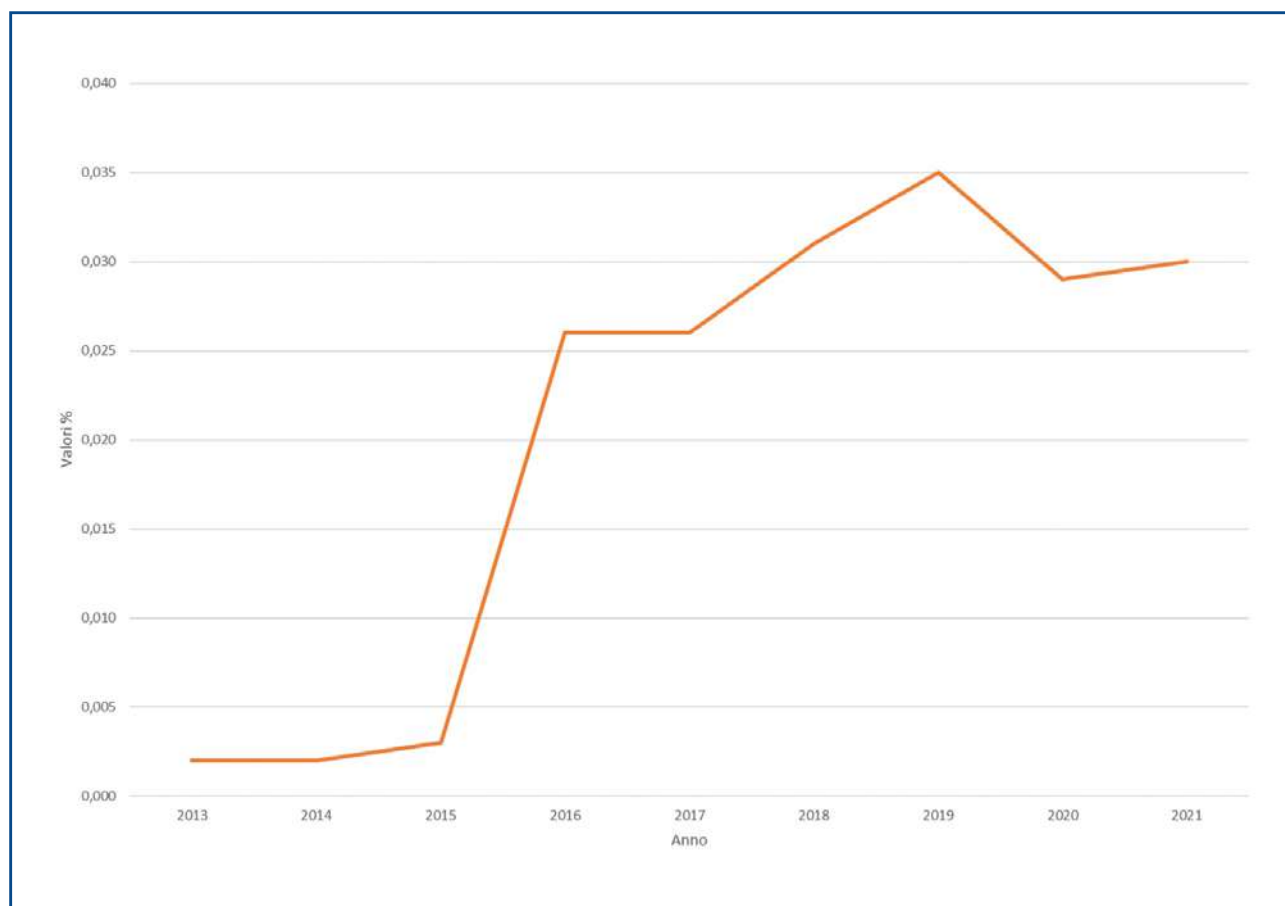
Pur con i caveat espressi, possiamo osservare che l'incidenza della spesa per i farmaci orfani è rimasta sostanzialmente stabile, risultando nel 2021 anche leggermente inferiore al picco massimo registrato del 2014 (**Figura 2c.2**).

Diversamente, i consumi dopo il 2015 registrano una crescita molto significativa: l'incidenza sul consumo dei farmaci orfani quasi decuplica nel periodo considerato, a dimostrare un significativo incremento delle opportunità terapeutiche per i malati rari.

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

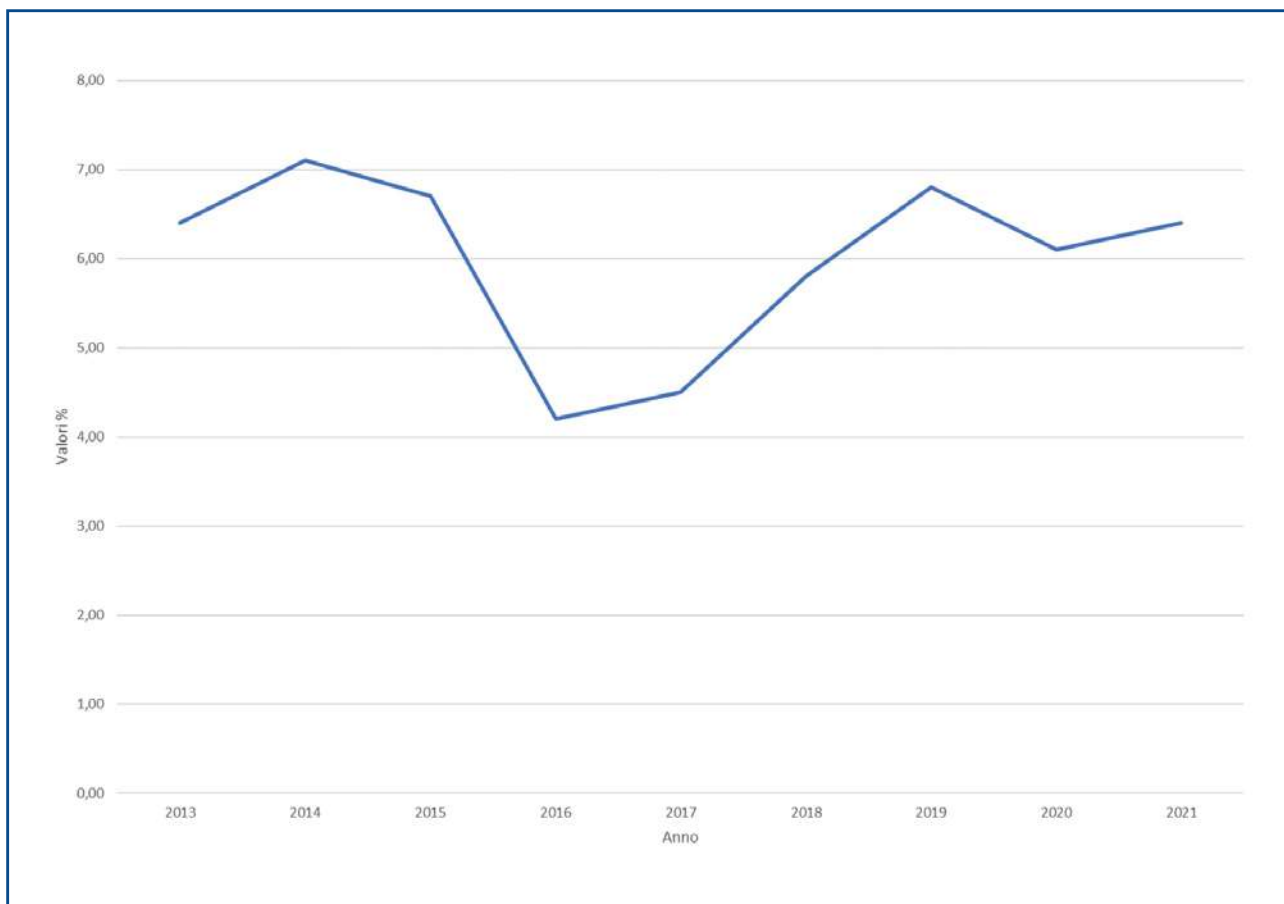
² Università Telematica San Raffaele, C.R.E.A. Sanità

Figura 2c.1
Incidenza del consumo (DDD) per farmaci orfani



Fonte: elaborazione su dati OsMed

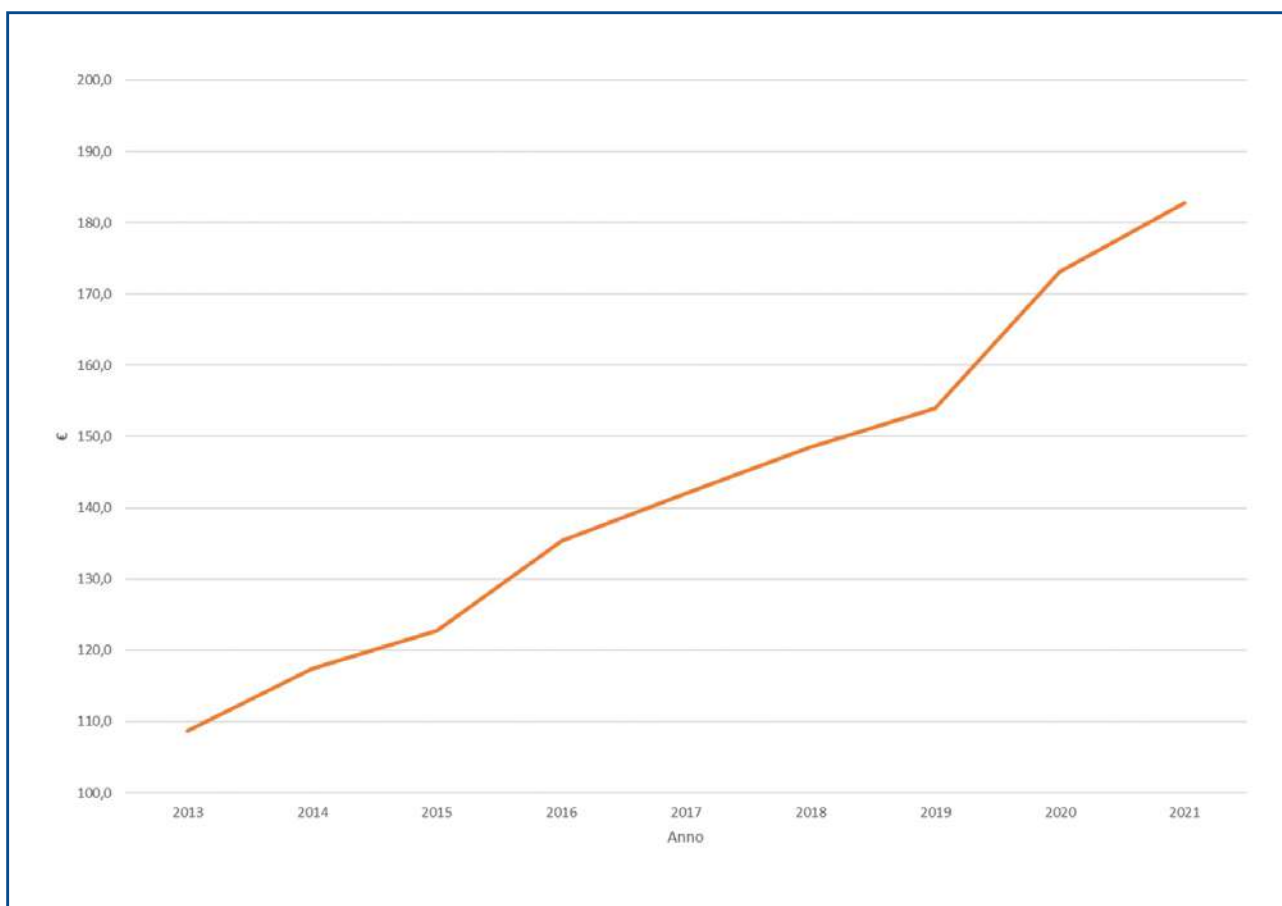
Figura 2c.2
Incidenza della spesa per farmaci orfani sulla spesa farmaceutica pubblica



Fonte: elaborazione su dati OsMed

La diversa incidenza in termini di consumi e spesa evidenzia come si tratti di medicinali con volumi molto ridotti e prezzi, di contro, mediamente elevati: caratteristica tipica dei farmaci orfani, legata alla necessità di garantire adeguata remuneratività a farmaci che hanno mercati limitati.

Figura 2c.3
Spesa per DDD



Fonte: elaborazione su dati OsMed

Per apprezzare il fenomeno risulta utile rapportare la spesa ai consumi: la spesa per DDD (**Figura 2c.3**) evidenzia un *trend* lineare di crescita, con una lieve accelerazione successivamente al 2019.

Si conferma, quindi, una dinamica crescita dei prezzi medi per unità di consumo che, stante la correlazione inversa fra prezzi e volumi di vendita, può essere messa in relazione anche con la crescita di terapie per patologie ultra-rare. L'accelerazione registrata dopo il 2019 può invece essere messa in relazione con la "selezione" dei farmaci orfani avvenuta con la Legge di Bilancio 2019, che ha escluso dal *set* di farmaci considerati, quelli di più antica immissione sul mercato, caratterizzati da prezzi mediamente inferiori (si rimanda al Rapporto OSSFOR 2020 per approfondimenti). La crescita del prezzo per DDD, fra il 2013 e il 2021 è stata pari al 68,1% (da € 108,73 a € 182,75), pari ad una crescita media annua del 6,7%.

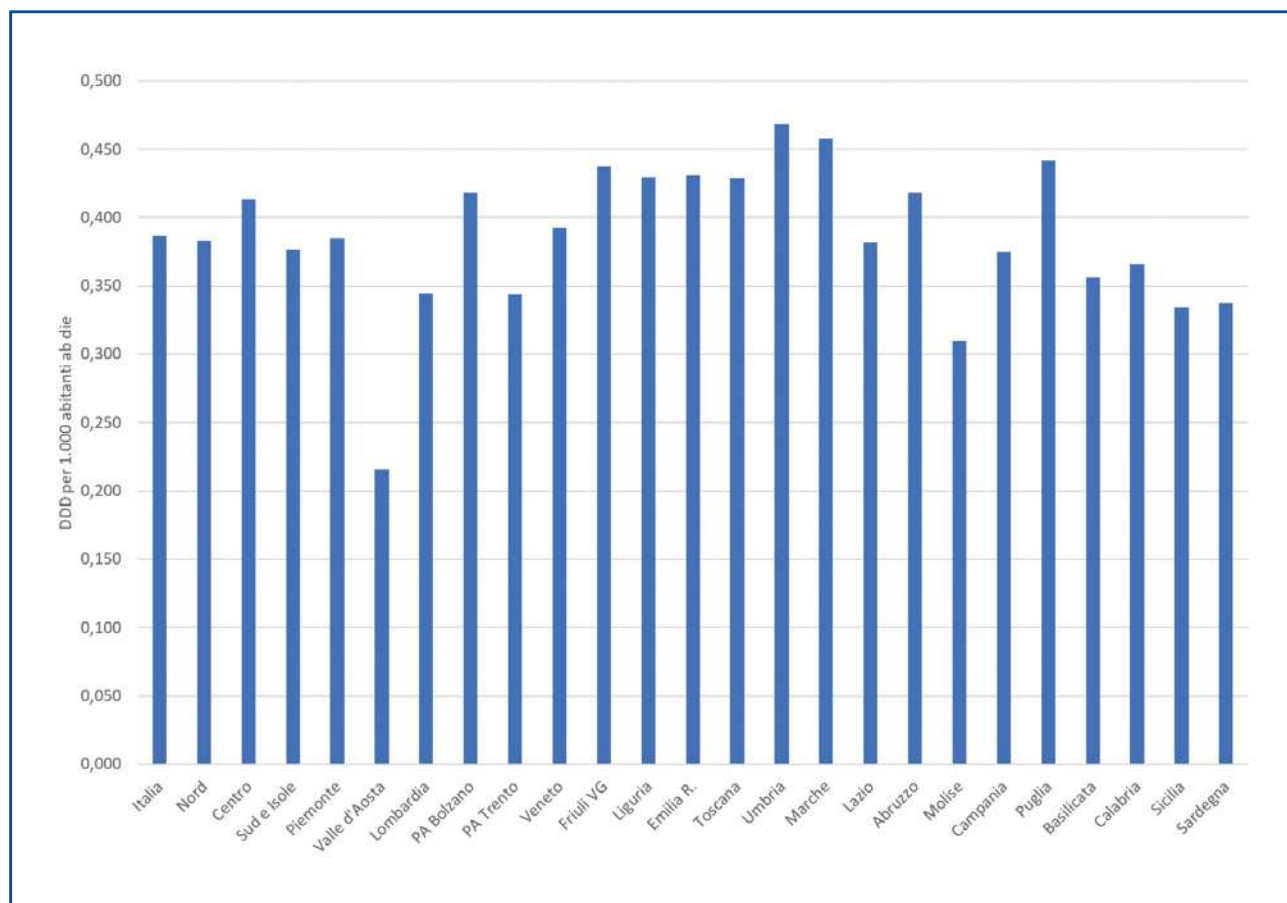
Analizzando i dati di consumo a livello regionale, confrontandoli in DDD per 1.000 abitanti ab die, emerge una discreta variabilità (**Figura 2c.4**).

Il consumo risulta massimo nel Centro con 0,41 DDD per 1.000 abitanti ab die, mentre il Nord e il Meridione si attestano a 0,38; la differenza nei consumi potrebbe almeno in parte essere spiegata con la diversa concentrazione dei Centri di Riferimento per le Malattie Rare.

Il massimo consumo regionale si registra in Umbria con 0,47 DDD per 1.000 ab die, seguita da Marche (0,46), Puglia (0,44) e Friuli Venezia Giulia (0,44). All'altro estremo dei consumi troviamo le Regioni di minori dimensioni: Valle d'Aosta (0,22) e Molise (0,31), seguite dalla Sicilia (0,33).

La differenza tra la Regione con maggiore consumo e quella con minore consumo sfiora il 50% (46,3%), anche eliminando dal confronto Valle d'Aosta e il Molise caratterizzate da dimensioni molto piccole, la differenza fra le Regioni con consumo massimo e minimo è ragguardevole e pari al 39,7%: differenza che non sembra possa essere attribuita alla localizzazione dei Centri di riferimento.

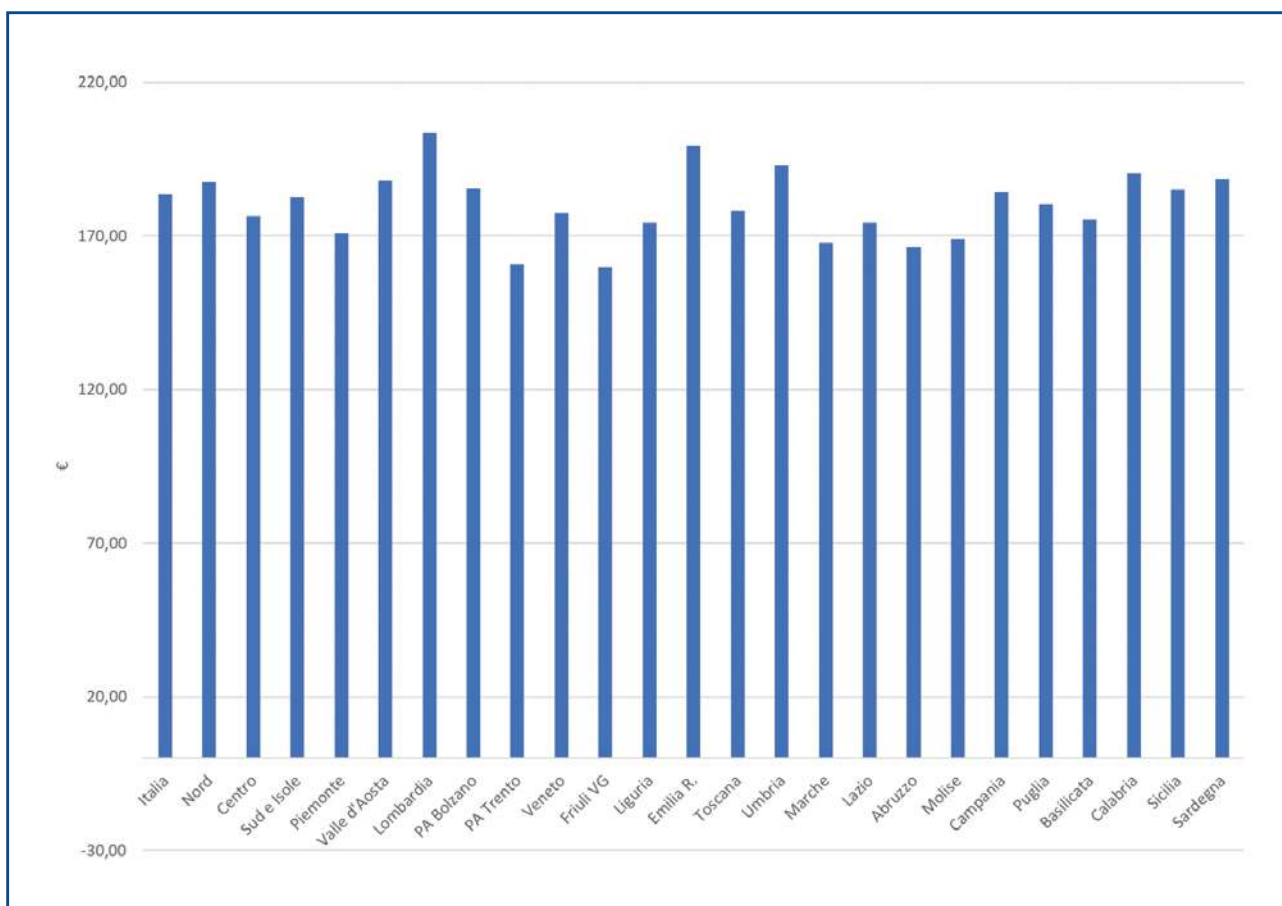
Figura 2c.4
Consumo regionale. Anno 2021



Fonte: elaborazione su dati OsMed

Anche la spesa per DDD a livello regionale (**Figura 2c.5**) risulta significativamente variabile; nel Nord si attesta a € 187,47, segue il Sud e Isole con € 182,7 e il Centro con € 176,28.

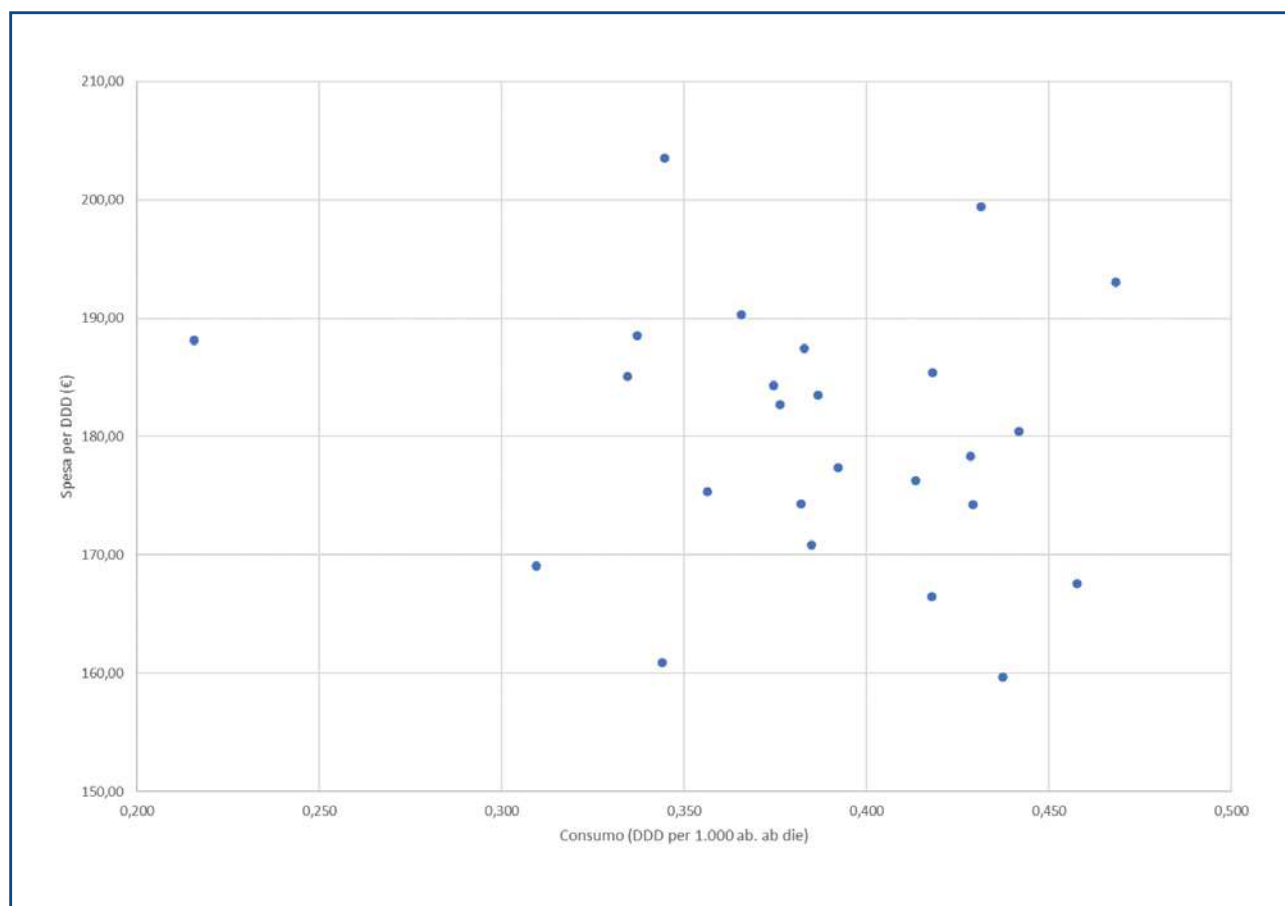
Figura 2c.5
Spesa per DDD regionale. Anno 2021



Fonte: elaborazione su dati OsMed

La Regione in cui è massima la spesa per DDD è la Lombardia con € 203,50, seguita dall'Emilia Romagna (€ 199,43) ed Umbria (€ 193,03); all'altro estremo troviamo il Friuli Venezia Giulia (€ 159,68), la P.A di Trento (€ 160,90), seguite dall'Abruzzo (€ 166,50).

Figura 2c.6
Relazione fra spesa per DDD e consumi. Anno 2021



Fonte: elaborazione su dati OsMed

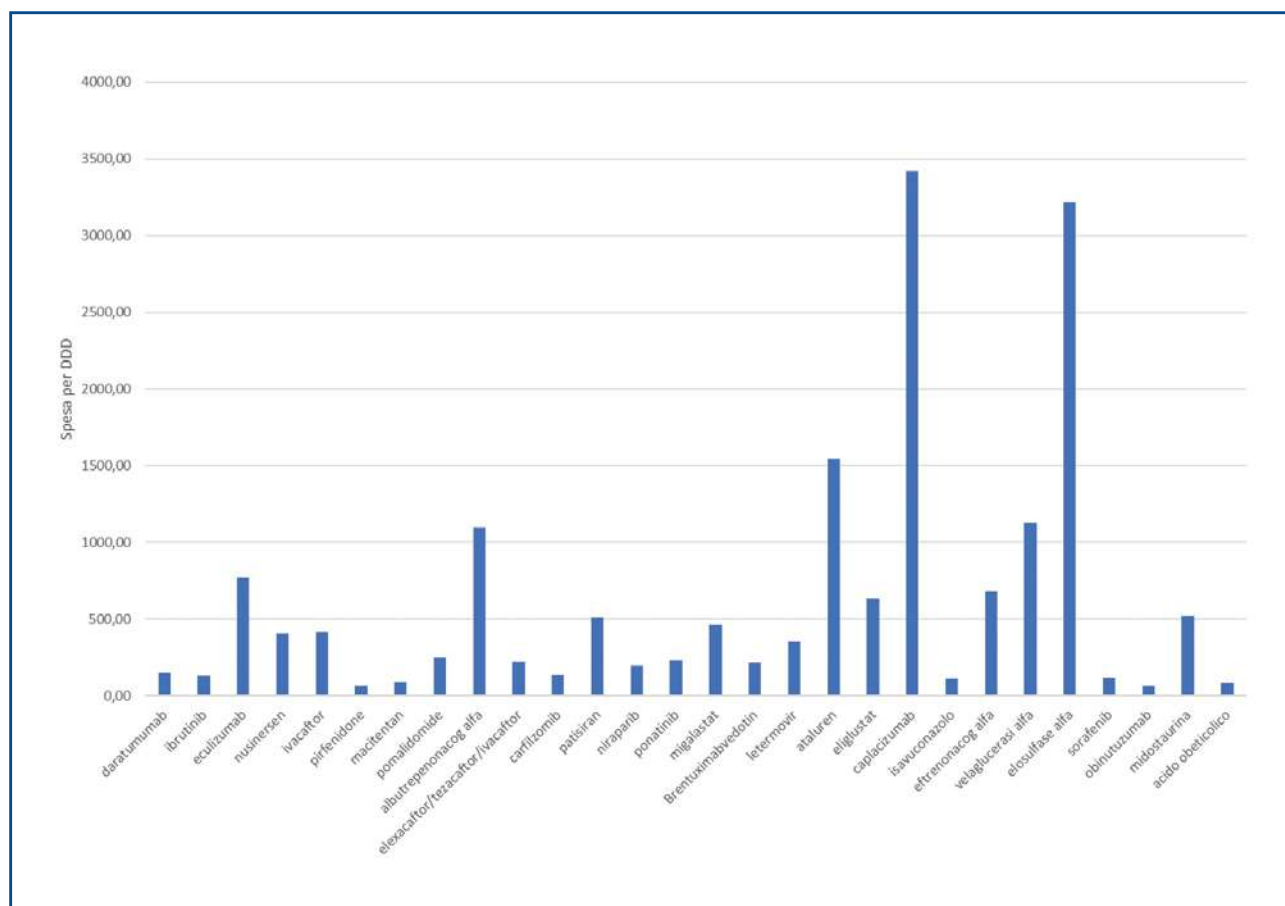
La differenza fra le Regioni è notevole: fra i due estremi è pari al 27,4% e, nuovamente, non sembra facilmente riconducibile a questioni epidemiologiche o di distribuzione territoriale dell'offerta, sebbene i "numeri" delle Malattie Rare, di per sé, rendono probabile una forte variabilità dei consumi e del relativo onere.

A conferma di quanto argomentato in tema di variabilità dei consumi regionali, mettendo in relazione l'onere per DDD con i livelli di consumo (**Figura 2c.6**), non si riscontra alcuna correlazione.

In definitiva, pur con i caveat espressi in relazione alle distorsioni derivanti dalla diversa distribuzione regionale dei Centri di Riferimento per le Malattie Rare, emerge come l'accesso ai farmaci orfani presenti ancora marcate differenze territoriali; ed anche *mix* di molecole distribuite e/o il prezzo di acquisto, presenta difformità rilevanti. Volendo ricercare una qualche regolarità, a livello di ripartizione possiamo osservare come il Centro presenti i livelli di consumo maggiori rispetto alla propria popolazione residente, ma con una spesa per DDD inferiore; il dato per ripartizione nasconde, però, una significativa variabilità fra le Regioni afferenti.

Il confronto della spesa per DDD dei primi 30 farmaci orfani per spesa (**Figura 2c.7**), evidenzia una forte variabilità anche a livello di singola molecola: si passa da oltre € 1.000 per DDD delle prima due molecole (in uno dei due casi si superano i € 1.500), a 4 molecole con una spesa per DDD inferiore a € 100, con un differenziale fra le due molecole agli estremi di 23,9 volte.

Figura 2c.7
Spesa per DDD dei primi 30 farmaci orfani per spesa. Anno 2021

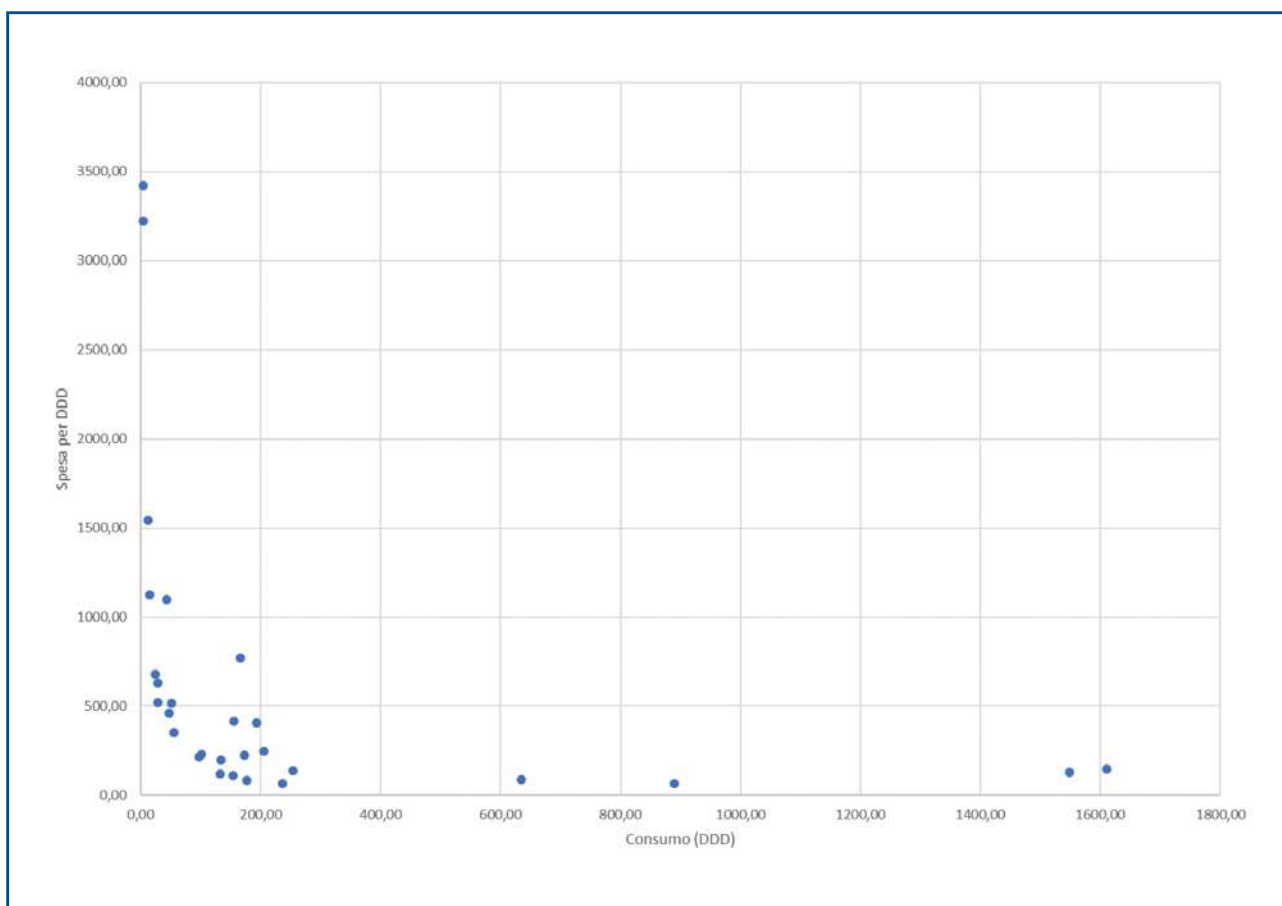


Fonte: elaborazione su dati OsMed

La variabilità è però ampiamente spiegata dalla correlazione inversa esistente fra prezzi e volumi di vendite: la **Figura 2c.8** evidenzia una chiara relazione esponenziale negativa fra spesa per DDD e volume dei consumi.

L'allineamento dei dati evidenzia un numero molto limitato di valori anomali, ovvero di molecole che hanno ricevuto un prezzo maggiore (e comunque non di molto) di quello atteso secondo la relazione (grafica) elaborata, attestando la coerenza dei risultati negoziali promossi da AIFA.

Figura 2c.8
Relazione fra spesa per DDD e consumi delle prime 30 molecole orfane. Anno 2021

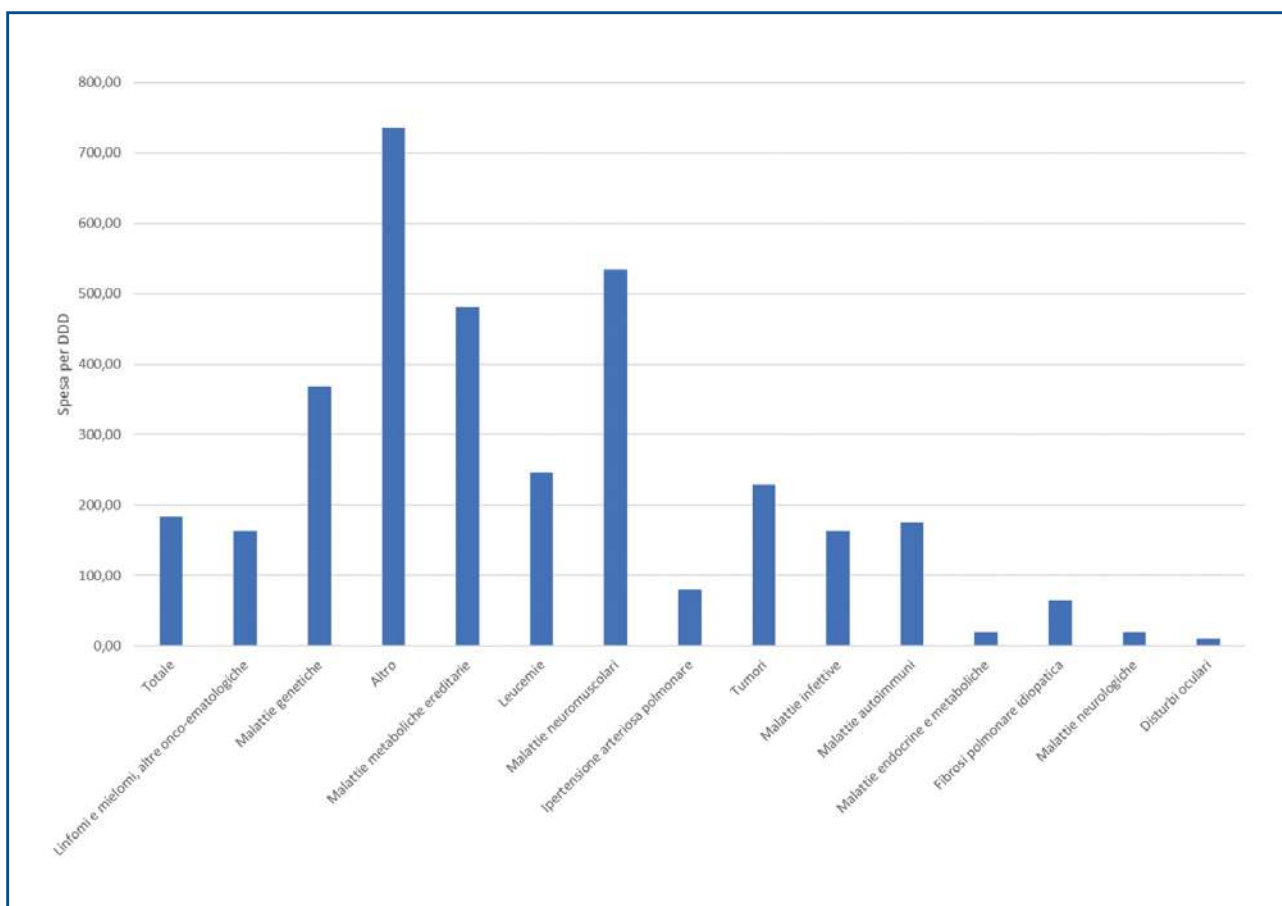


Fonte: elaborazione su dati OsMed

Per completezza si riporta di seguito la spesa media per DDD dei farmaci orfani raggruppati per area terapeutica (**Figura 2c.9**).

Si passa (escludendo la voce altro), da € 534,47 dei farmaci per le malattie neuromuscolari agli € 19,38 di quelli per le malattie metaboliche ed endocrine.

Figura 2c.9
Spesa per DDD per area terapeutica. Anno 2021

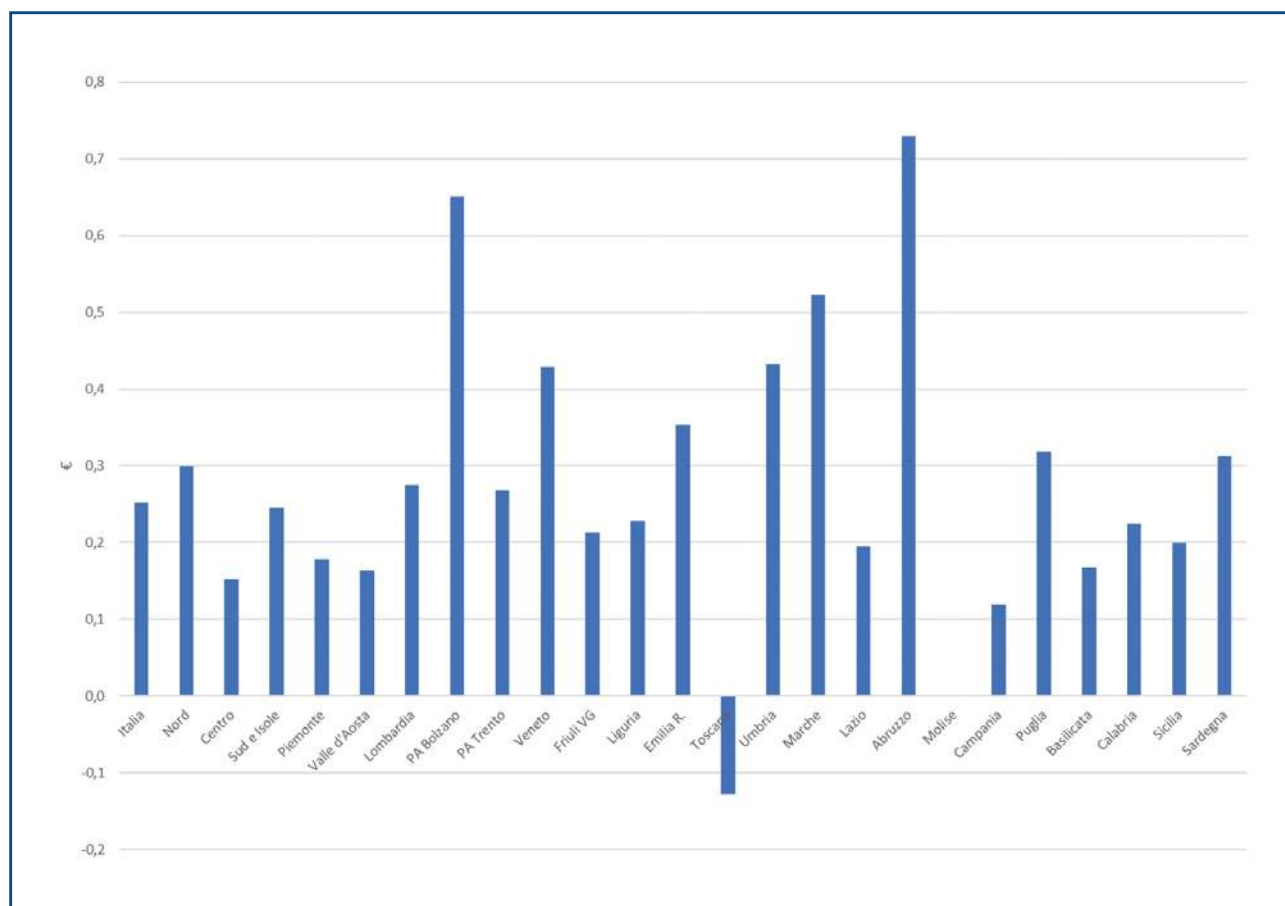


Fonte: elaborazione su dati OsMed

Infine, sebbene solo 16 farmaci su 122 commercializzati (13,22%) in Italia siano in classe C, e quindi non rimborsati (non considerando quelli in attesa di negoziazione, posti in classe CNN, che sono altri 8) e, principalmente, che complessivamente la relativa spesa ammonti a € 14,9 milioni (meno dell'1% della spesa complessiva per farmaci orfani), è opportuno verificare come si distribuisca nelle Regioni l'onere farmaceutico a carico diretto delle famiglie. La **Figura 2c.10** evidenzia la variabilità regionale, a fronte di un onere per cittadino residente limitato, che in media si attesta € 0,25, con il valore massimo dell'Abruzzo pari a € 0,73 e quello minimo della Campania (€ 0,12) con un differenziale tra la Regione con spesa massima e quella con spesa minima di quasi l'84%.

Considerando peraltro che, come negli anni elaborato da OSSFOR, il numero medio di malati rari si attesta all'incirca intorno allo 0,7% della popolazione, il reale onere per malato raro è di circa 150 volte maggiore: in altri termini si avrebbero circa € 35 medie annuali a livello nazionale, con un *range* regionale che varia fra € 17 e € 104: cifre tutt'altro che trascurabili a livello delle singole famiglie.

Figura 2c.10
Spesa pro-capite regionale per farmaci orfani di classe C. Anno 2021



Fonte: elaborazione su dati OsMed

Anche in questo caso rimane una non facilmente spiegabile variabilità regionale, con un onere diretto sulle famiglie che fra i due estremi varia di ben 6,1 volte, uno scarto circa 3 volte maggiore di quello registrato per il complesso della spesa per farmaci orfani.

In conclusione, pur con i limiti delle basi informative disponibili, è possibile delineare alcune caratteristiche della spesa per farmaci orfani.

In primo luogo, si conferma l'evidenza che il prezzo è funzione dei volumi di vendita, evidenziando una forte regolarità (che conferma il dato di Messori, 2010) nella relazione, che assume un andamento esponenziale negativo: regolarità che conferma la complessiva coerenza dei processi negoziali di AIFA.

In secondo luogo, si conferma una crescita, sostanzialmente lineare, della spesa media per DDD, che almeno in parte (necessitando di ulteriori approfondimenti) può essere attribuita all'incremento di farmaci per molecole ultra-rare e quindi a bassi volumi di vendita.

In ogni caso l'incidenza dei consumi di farmaci orfani sul totale dei consumi è fortemente cresciuta negli anni, dimostrando un aumento delle opportunità terapeutica per i malati rari.

A livello regionale si evidenzia una forte variabilità, che suggerisce la necessità di approfondimenti per meglio comprenderne l'origine e, eventualmente, mettere a punto politiche correttive. Per comprendere le differenze regionali nel consumo pro-capite, come anche nella spesa media per DDD, sarebbe necessario poter confrontare i dati con la popolazione portatrice di malattia rara (sebbene essa dovrebbe essere abbastanza stabile e pari a circa

lo 0,70%, Capitolo 7 Rapporto OSSFOR 2021) oltre che eliminare le componenti legate alla mobilità, certamente legate alla localizzazione non uniforme dei Centri di Riferimento per le Malattie Rare.

Pur in assenza di questo dettaglio, le differenze esistenti non sembrano completamente spiegabili con fattori epidemiologici o legati alla mobilità.

Ancor più forte è la variabilità regionale dell'onere diretto sulle famiglie per l'acquisto di farmaci non rimborsati, che supera le 6 volte fra le Regioni con spesa massima e minima; onere che apparentemente è molto limitato, ma che se riportato alla stima del numero di malati rari (esenti) diventa tutt'altro che trascurabile, con una punta regionale di quasi € 104 annui.



CAPITOLO 2D - Farmaci orfani: evoluzione del mercato e tempi di accesso

Tasso e tempi di accesso dei farmaci orfani innovativi: la situazione italiana come emerge dallo studio IQVIA “Patients W.A.I.T.”

Isabella Cecchini¹, Alberto Brocca¹, Max Newton¹

2d.1 - Introduzione

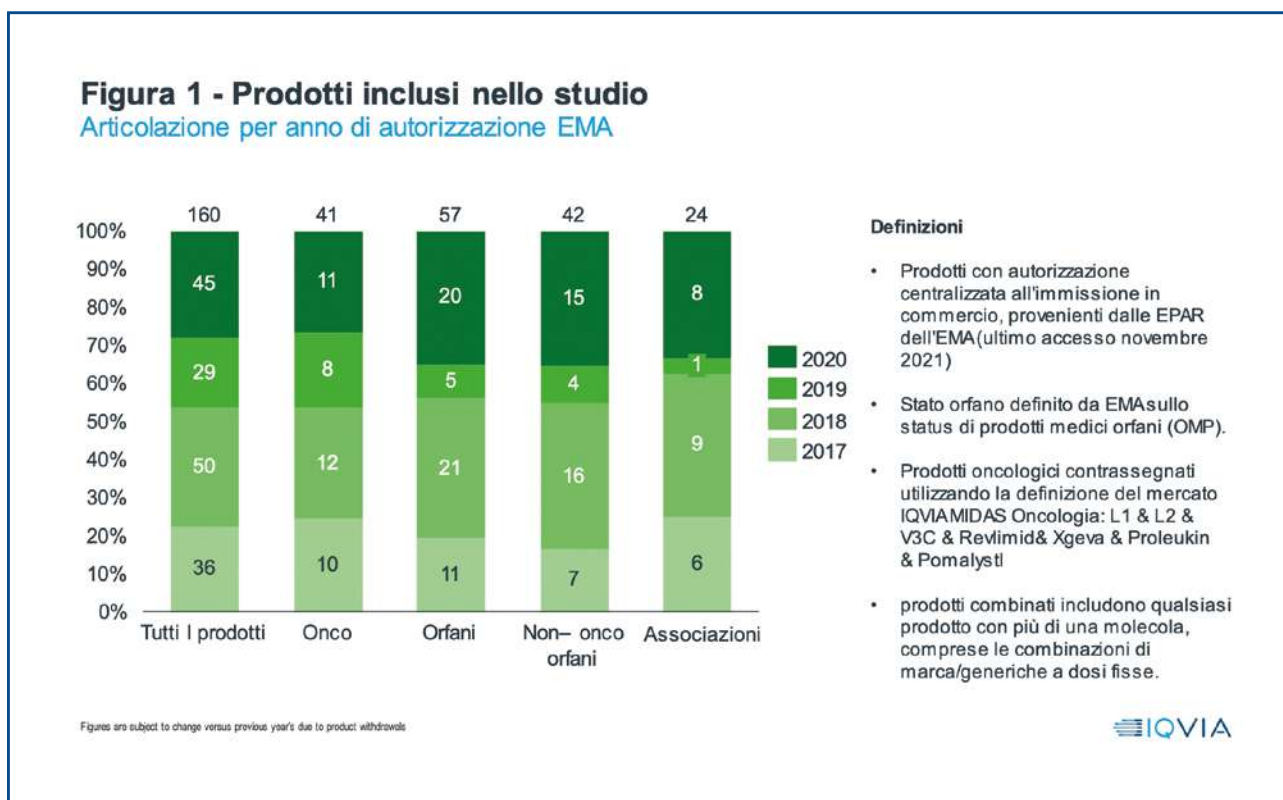
Migliorare la disponibilità dei farmaci autorizzati nell’Unione Europea (UE) è una priorità fondamentale per la rete europea di regolamentazione dei farmaci e per l’industria farmaceutica. IQVIA, in collaborazione con EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), ha realizzato lo studio Patients W.A.I.T. (*Waiting to Access Innovative Therapies*), che rappresenta il più grande studio europeo sulla disponibilità di farmaci innovativi e sui tempi di accesso ai pazienti nei singoli paesi. (Nota 1)

Lo studio, in continua evoluzione dal 2004, copre attualmente un insieme di 38 Paesi (27 dell’UE e 11 non UE) (Nota 2) e fornisce un quadro completo dei farmaci approvati a livello europeo. L’analisi qui proposta include 160 farmaci innovativi che hanno avuto autorizzazione da parte di EMA all’immissione in commercio tra il 2017 e il 2020 (2). Sono inclusi farmaci innovativi oncologici (41), orfani oncologici (57), orfani non oncologici (42) e combinazioni di farmaci (24) (**Figura 2d.1**).

¹ IQVIA

Figura 2d.1

Numero prodotti inclusi nell'analisi, articolati per tipologia e anno di approvazione da parte di EMA



2d.2 - Risultati

Disponibilità dei farmaci orfani

Confrontando al 1 Gennaio 2022 la disponibilità (Nota 1) nei paesi Europei dei prodotti orfani approvati da EMA nel periodo 2017-2020, l'Italia si colloca al secondo posto, a parità della Danimarca, dopo la Germania, con 43 prodotti disponibili (75% sul totale dei 57 prodotti approvati da EMA nel periodo considerato), comparabile alla Francia (41 prodotti disponibili), ma significativamente superiore ad altri paesi Europei (per es. Olanda 32, Portogallo 29, Spagna 25).

Il gap principale della situazione italiana rispetto alla Germania riguarda i prodotti approvati più di recente (disponibili al 1 Gennaio 2022 solo il 50% dei farmaci orfani approvati da EMA nel 2020), segnale di una maggiore rapidità nell'accesso in Germania rispetto all'Italia e agli altri Paesi (Figura 2d.2).

Da segnalare la presenza in Italia di una quota (16%) di farmaci con rimborsabilità parziale (1), superiore alla Germania (dove la rimborsabilità è al 100%), quota tuttavia di gran lunga inferiore rispetto ad altri Paesi europei (per es. Danimarca 44%, Austria 48%, Grecia 81%). (Figura 2d.3)

Figura2d.2

Disponibilità farmaci orfani in Italia e negli altri paesi, articolati per anno di approvazione da parte di EMA

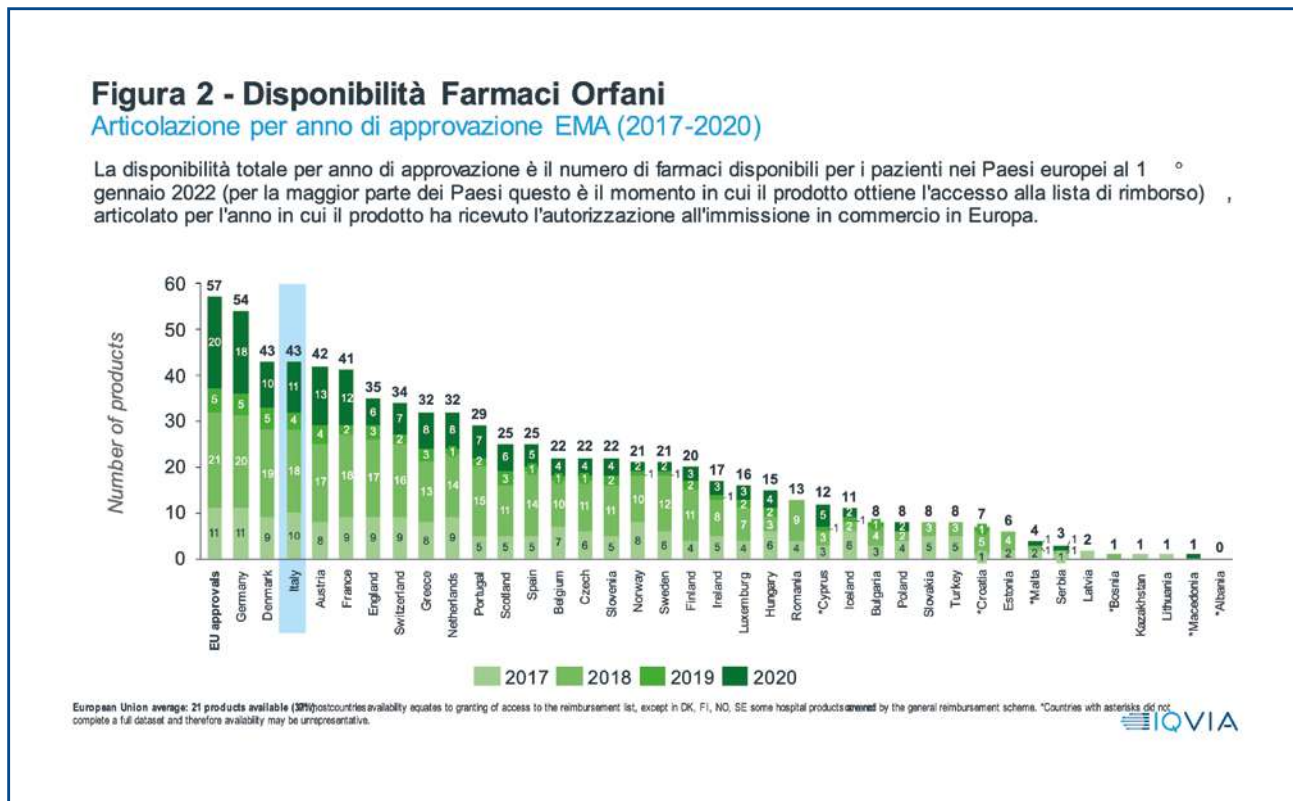
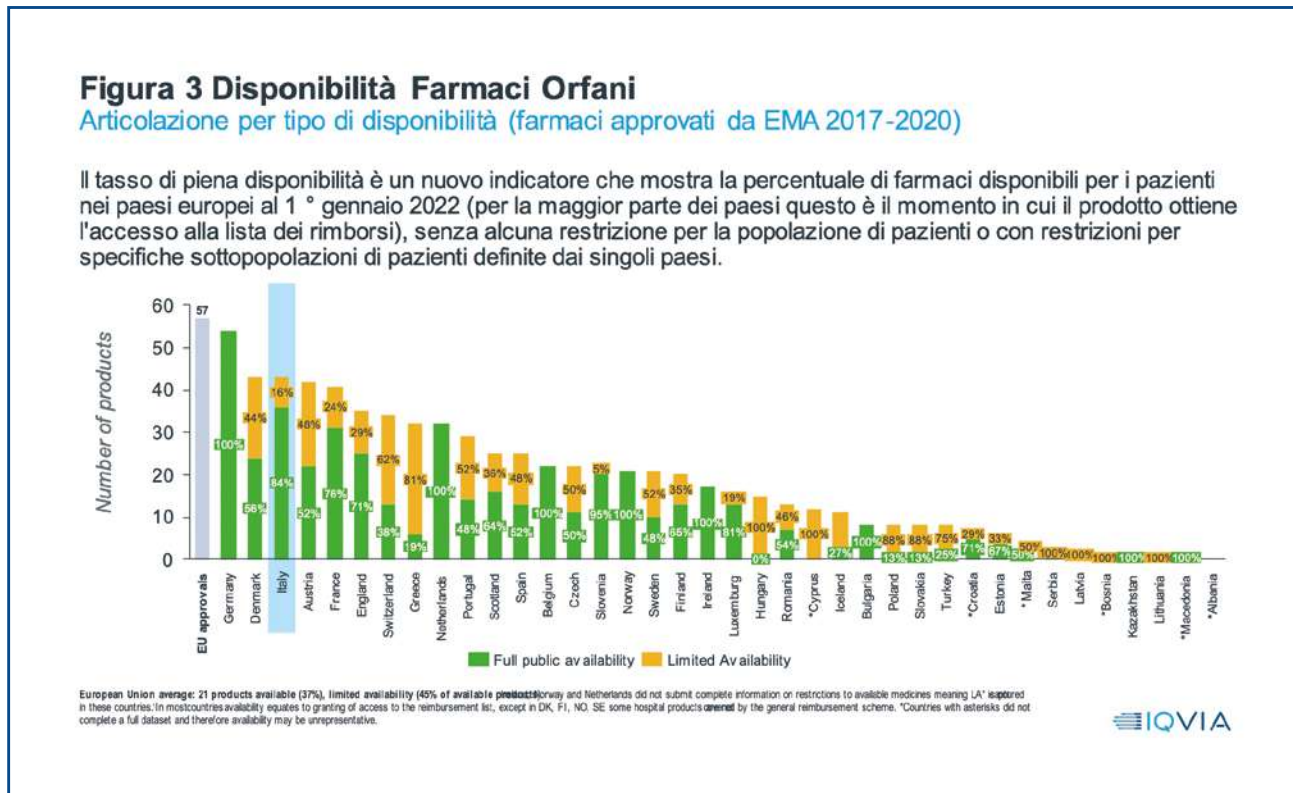


Figura 2d.3

Disponibilità farmaci orfani senza restrizioni o con restrizioni in Italia e negli altri paesi, farmaci approvati da EMA negli anni 2017-2020

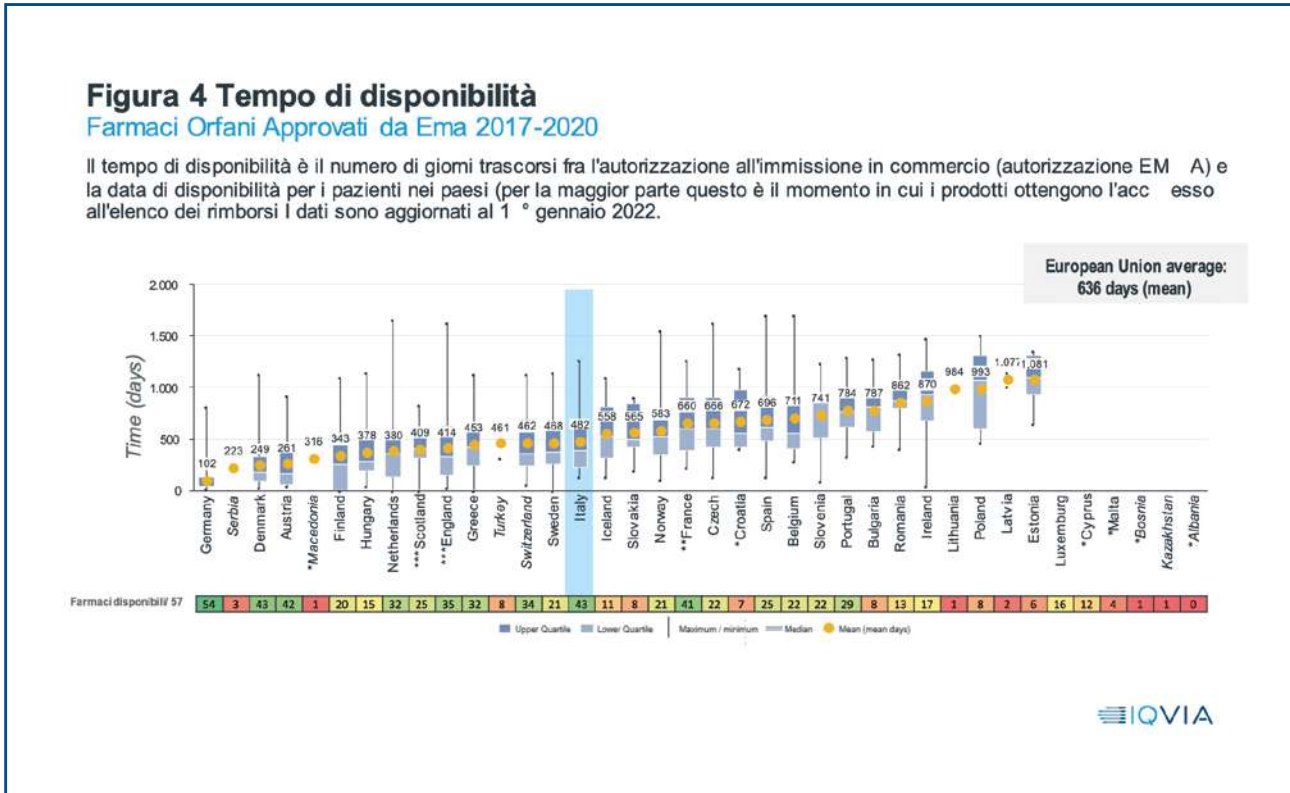


Tempo di disponibilità farmaci orfani

Se in Italia il numero dei farmaci orfani disponibili approvati da EMA è fra i più elevati rispetto alla maggior parte dei Paesi considerati nello studio (75% dei farmaci orfani approvati da EMA nel periodo 2017-2020 sono disponibili al 1 Gennaio 2022), risulta tuttavia più lungo il tempo di approvazione: infatti il tempo medio di inserimento nelle liste di rimborsabilità è di circa 16 mesi (482 giorni), al 15esimo posto rispetto al primo Paese (Germania, poco più di 3 mesi (102 giorni) in media), anche se migliore di circa 5 mesi rispetto alla media dei Paesi dell'Unione Europea (circa 21 mesi - 636 giorni in media). (**Figura 2d.4**)

Figura 2d.4

Tempo medio di disponibilità farmaci orfani in Italia e negli altri paesi approvati da EMA negli anni 2017-2020

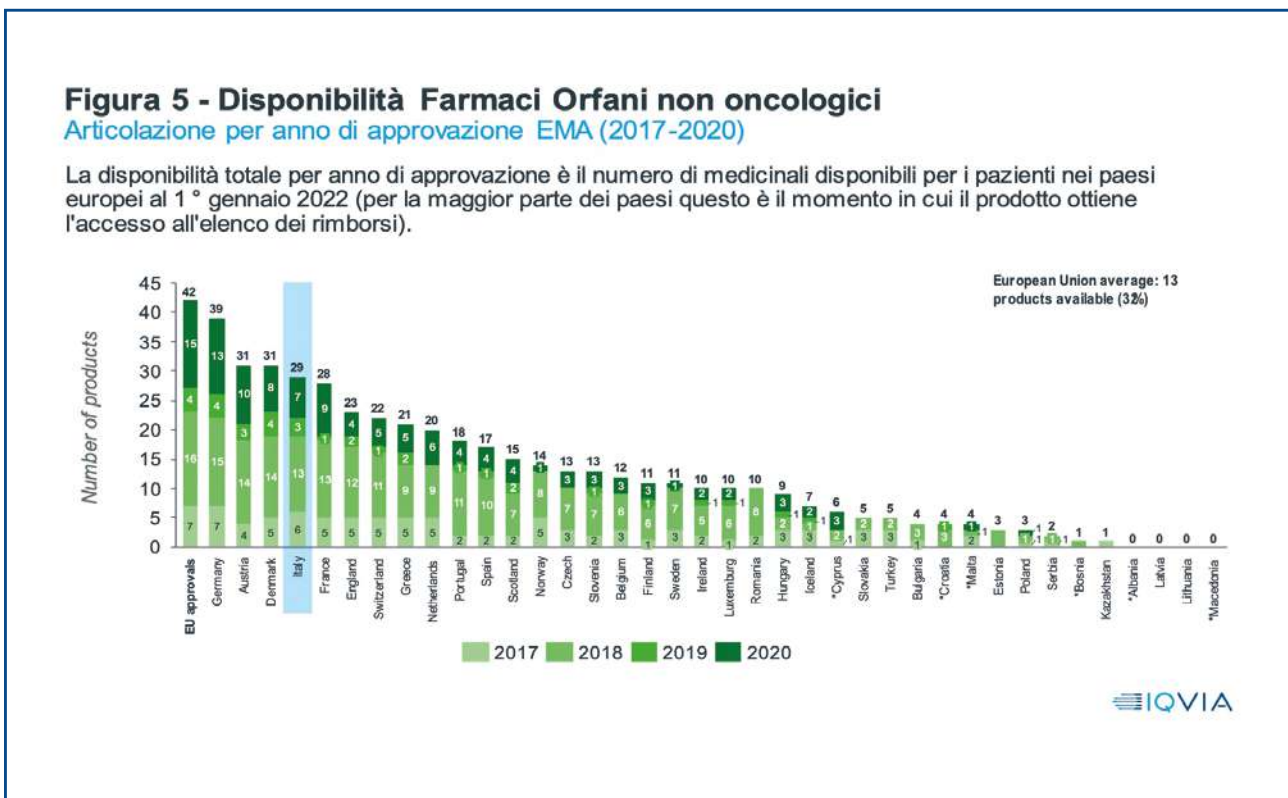


Disponibilità farmaci orfani non oncologici

Anche per i farmaci orfani non oncologici la quota della disponibilità in Italia è elevata e superiore alla maggior parte dei Paesi considerati nello studio: per i farmaci approvati da EMA nel periodo 2017-2020 si attesta al 1 Gennaio 2022 al 69% (29 prodotti su 42), rappresentando il quarto Paese, allineato con Danimarca e Austria, dopo la Germania, che si conferma in prima posizione (disponibilità del 93%). La minor quota dell'Italia rispetto alla Germania è dovuta, anche in questo caso, soprattutto al ritardo di accesso dei farmaci più recenti, approvati da EMA nel 2020 (su questo gruppo di farmaci la disponibilità in Italia al 1 Gennaio 2022 si attesta al 47%, rispetto all'87% della Germania). (Figura 2d.5)

Figura 2d. 5

Disponibilità farmaci orfani non oncologici in Italia e negli altri paesi, articolati per anno di approvazione da parte di EMA

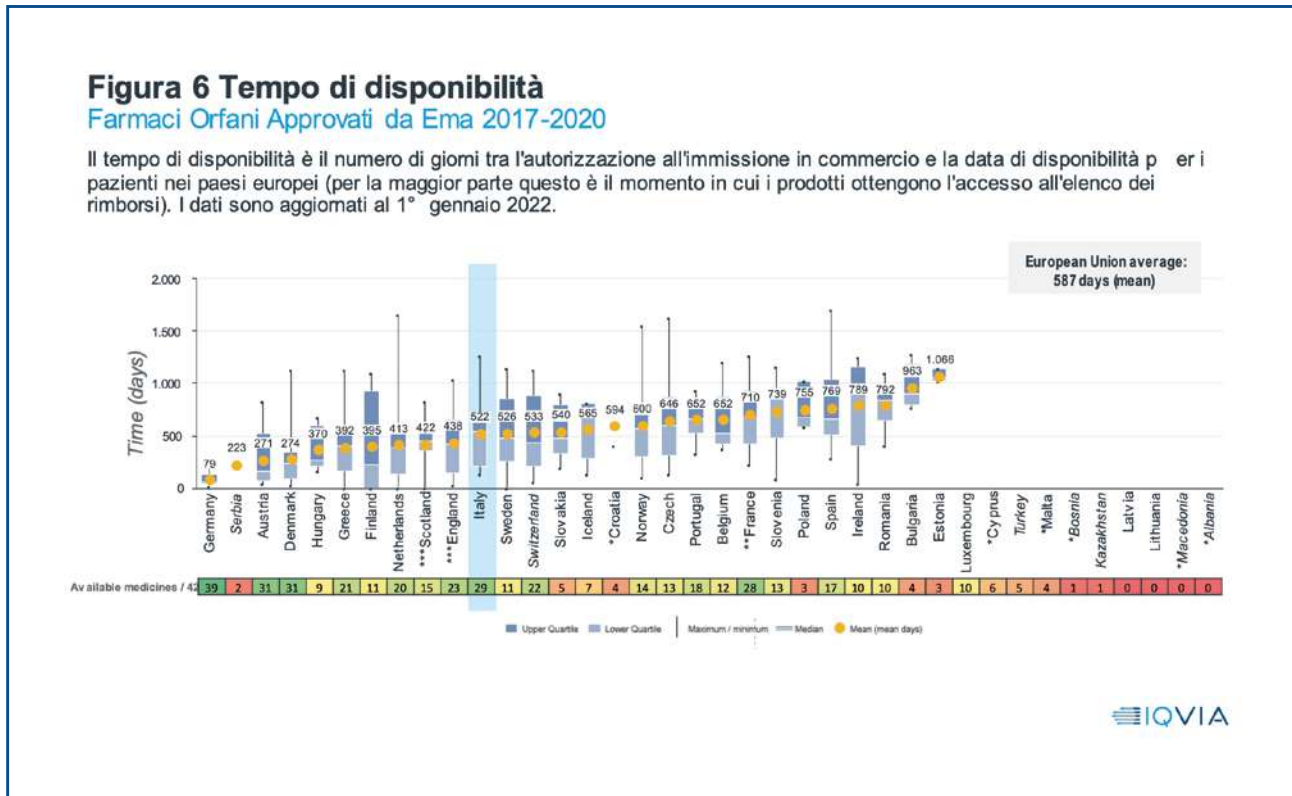


Tempo di disponibilità farmaci orfani non oncologici

Per quanto riguarda il tempo di disponibilità i farmaci orfani non oncologici hanno in Italia un ritardo medio di 17,4 mesi (522 giorni), all'11esimo posto rispetto al primo Paese (Germania, poco più di 2 mesi - 79 giorni in media), anche se migliore di circa 2 mesi rispetto alla media dei Paesi dell'Unione Europea (587 giorni in media). (Figura 2d.6)

Figura 2d.6

Tempo di disponibilità farmaci orfani non oncologici in Italia e negli altri Paesi



Analisi di trend

Confrontando il trend storico degli indicatori di disponibilità dei farmaci innovativi della serie degli ultimi 3 anni dello Studio W.A.I.T. (2019-2020-2021) si osserva come l'Italia abbia migliorato fra il 2019 e il 2021 il tasso di disponibilità dei farmaci approvati da EMA (considerando i farmaci approvati nei precedenti 4 anni) anno su anno di circa il 4% passando dal 72% (2019) al 75% (2020) al 79% (2021), mentre, per quanto riguarda il tempo di immissione sul mercato locale si rileva una sostanziale stabilità negli anni, anche se con dei lievi segnali di miglioramento, passando da un tempo medio (sempre considerando i farmaci approvati nei 4 anni precedenti) di 435 giorni nel 2019 (circa 14,5 mesi), a 417 nel 2020 (circa 13,9 mesi), a 428 nel 2021 (circa 14 mesi). (Figura 2d.7 e Figura 2d.8)

Figura 2d.7
Tasso di disponibilità: trend 2019 - 2021

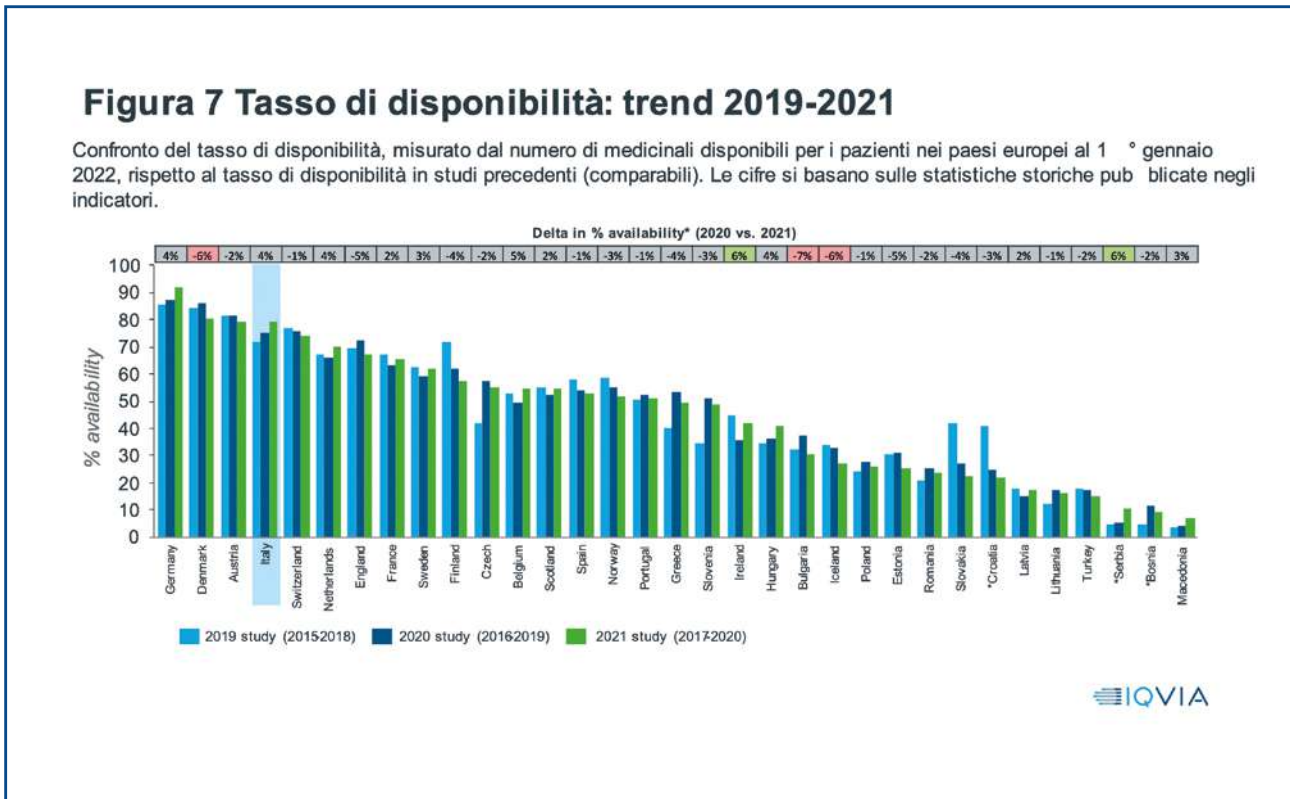
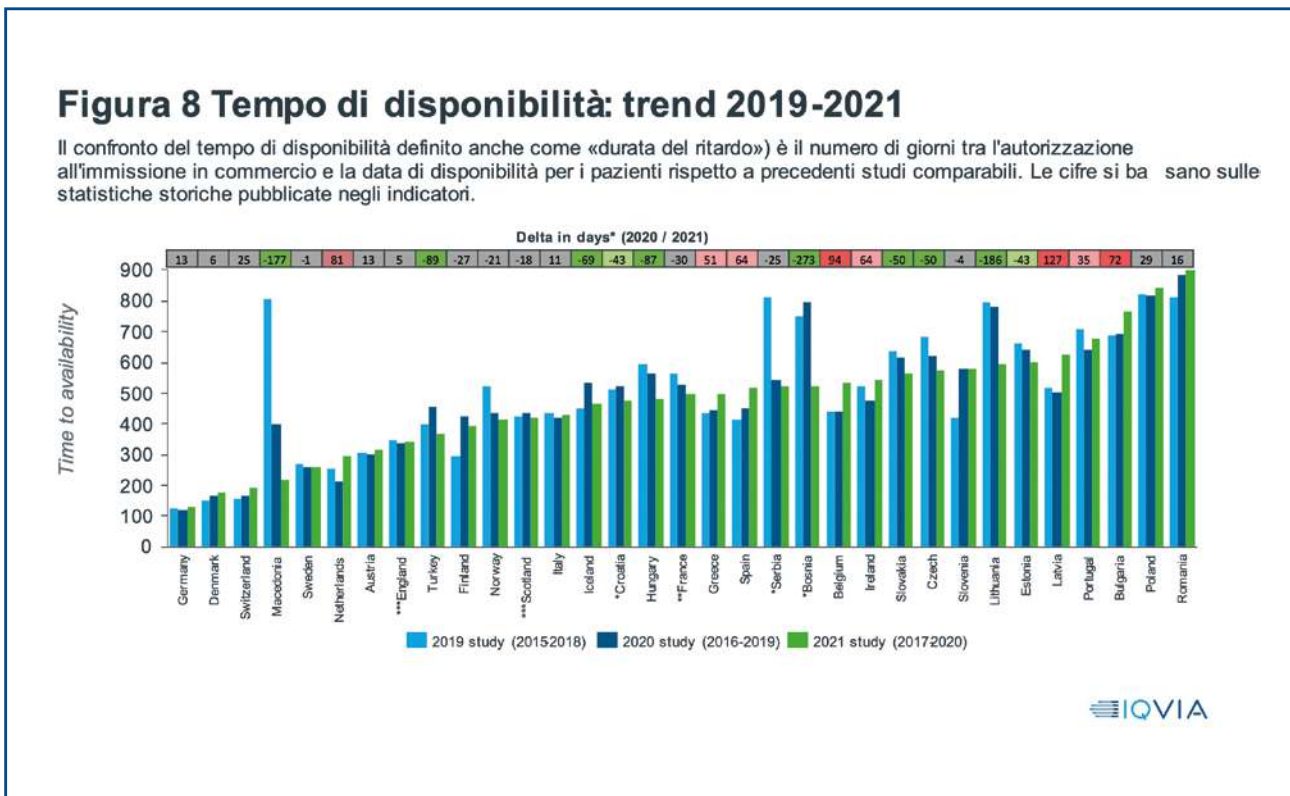


Figura 2d.8
Tempo di disponibilità: trend 2019 - 2021



2d.3 – Conclusioni

Analizzando la disponibilità e i tempi di accesso dei farmaci orfani dell'Italia rispetto agli altri Paesi dell'Unione Europea, l'Italia si posiziona fra i primi Paesi per numero di farmaci orfani disponibili, con tempi nel processo di accesso alle liste di rimborsabilità mediamente più brevi rispetto alla media dei Paesi UE (meno 2-3 mesi), anche se con molto ritardo rispetto ad alcuni Paesi (è solo all'11-15 posto): la Germania è al primo posto con un tempo medio di accesso intorno ai 2-3 mesi.

È interessante osservare come, nonostante la disponibilità dei farmaci orfani in Italia sia di gran lunga superiore alla maggior parte dei Paesi UE, nel confronto con i farmaci oncologici non orfani la disponibilità in Italia appaia inferiore (69% orfani oncologici e 75% orfani non oncologici vs 90% dei farmaci oncologici non orfani). Tale gap è da apportare principalmente ai tempi del processo di inserimento nelle liste di rimborso dei farmaci orfani: sicuramente migliori rispetto alla media dei paesi UE (2-3 mesi in meno), ma più lunghi rispetto ai tempi dei farmaci oncologici non orfani (circa 2-4 mesi di ritardo) (**Figura 2d.9**).


Infine, va considerato che tali indicatori (tasso e tempi di disponibilità) si riferiscono all'accesso a livello nazionale e non tengono conto delle possibili difformità e ulteriori ritardi del processo di immissione nelle liste dei farmaci rimborsabili a livello delle singole Regioni.

Lo studio evidenzia quanto l'Italia sia fra i paesi che garantiscano maggiormente l'accesso ai farmaci orfani innovativi, anche se emerge l'opportunità di lavorare per accelerare i processi per l'immissione nelle liste di rimborsabilità a livello nazionale e nelle singole Regioni.

Figura 2d.9

Comparazione indicatori di disponibilità (tasso e tempo di disponibilità) Italia vs Paesi UE e fra tipologie di farmaci (oncologici non orfani, orfani oncologici, orfani non oncologici)

	Oncologici non Orfani		Orfani oncologici		Orfani non oncologici	
	Media EU	Italia	Media EU	Italia	Media EU	Italia
Disponibilità	56%	90%	37%	75,4	31%	69%
Tempo di disponibilità	545 Giorni media	405 Giorni media	636 Giorni media	482 Giorni media	587 Giorni media	522 Giorni media



NOTE

1) Per disponibilità si intende l'inclusione del prodotto nelle liste di rimborsabilità di ogni paese.

Rimborso totale attraverso un sistema di rimborso nazionale	Disponibile
Rimborso completamente automatico da parte di un budget ospedaliero (ad es. sistema nordico)	
Rimborso limitato a sottopopolazioni specifiche nell'ambito dell'indicazione approvata	Disponibile parzialmente
Rimborso limitato su base nazionale nominativa per singoli pazienti	
Rimborso limitato in attesa di decisione (ove il sistema lo consenta)	
Disponibilità attraverso un programma speciale (ad es. accordi di ingresso concordati)	
Disponibile solo all'interno del mercato privato a spese dei pazienti	Disponibile privatamente
Non rimborsato o non rimborsato in attesa di decisione	Non disponibile

Metriche utilizzate nello studio W.A.I.T. : Sono state utilizzate 2 metriche principali per analizzare i nuovi medicinali (ovvero i medicinali che includono una sostanza non precedentemente disponibile in Europa) all'interno di una coorte continuativa di 4 anni:

a. Tasso di disponibilità ("*Rate of Availability*"), che definisce il numero di medicinali disponibili per i pazienti nei paesi europei. Per la maggior parte dei paesi questo è il momento in cui il prodotto ottiene l'accesso all'elenco dei rimborsi (non indica necessariamente l'utilizzo).

b. Il tempo di disponibilità ("*Time to Availability*"), che misura il tempo medio tra l'autorizzazione all'immissione in commercio e la disponibilità nei singoli paesi, utilizzando i giorni dalla data dell'autorizzazione all'immissione in commercio al giorno del completamento dei processi amministrativi di autorizzazione post-immissione in commercio.

2) Paesi inclusi nello studio: Albania, Austria, Belgio, Bosnia, Bulgaria, Cipro, Croazia, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Inghilterra, Irlanda, Islanda, Italia, Kazakistan, Latvia, Lituania, Lussemburgo, Macedonia, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portogallo, Repubblica Ceca, Romania, Scozia, Serbia, Slovenia, Spagna, Svezia, Slovacchia, Svizzera, Turchia, Ungheria.

CAPITOLO 3A - PNRR e Digital Health

L'assistenza territoriale alla luce del PNRR: il D.M. 77

Babetto A.¹, Venturi R.¹

3a.1 - Premessa

L'Unione Europea, in risposta alla pandemia da Covid 19, e alla conseguente crisi economica, ha formulato il Next Generation EU (NGEU), un programma che prevede investimenti e riforme con l'obiettivo di accelerare la transizione ecologica e digitale, migliorare la formazione delle lavoratrici e dei lavoratori e conseguire una maggiore equità di genere, territoriale e generazionale.

Per l'Italia il NGEU rappresenta un'opportunità imperdibile di sviluppo, di investimenti e di riforme per modernizzare la pubblica amministrazione, rafforzare il sistema produttivo e intensificare le misure di contrasto alla povertà, all'esclusione sociale e alle disuguaglianze. La necessità di avviare riforme in questo senso è stata accentuata dagli effetti generati dalla pandemia nel nostro Paese, che hanno riguardato in primo luogo l'ambito sanitario e quello economico.

In ragione di ciò, il Governo Italiano ha redatto il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza – PNRR che delinea un “pacchetto completo e coerente di riforme e investimenti”, necessario ad accedere alle risorse finanziarie messe a disposizione dall'Unione Europea con il Dispositivo per la ripresa e la resilienza (Recovery and Resilience Facility - RRF), perno della strategia di ripresa post-pandemica finanziata tramite il programma Next Generation EU (NGEU). L'Italia è beneficiaria, in valore assoluto, dei due principali strumenti del NGEU: il Dispositivo per la Ripresa e Resilienza (RRF) e il Pacchetto di Assistenza alla Ripresa per la Coesione e i Territori d'Europa (REACT-EU). Il solo RRF garantisce risorse per 191,5 miliardi di euro, da impiegare nel periodo 2021-2026, delle quali 68,9 miliardi sono sovvenzioni a fondo perduto. L'Italia intende inoltre utilizzare appieno la propria capacità di finanziamento tramite i prestiti della RRF, che per il nostro Paese è stimata in 122,6 miliardi.

Le misure previste dal Piano si articolano intorno a tre assi strategici condivisi a livello europeo: digitalizzazione e innovazione, transizione ecologica, inclusione sociale. Seguendo le linee guida elaborate dalla Commissione europea, inoltre, il Piano raggruppa i progetti di investimento e di riforma in 16 Componenti, raggruppate a loro volta in 6 Missioni: 1. Digitalizzazione, innovazione, competitività, cultura e turismo; 2. Rivoluzione verde e transizione ecologica; 3. Infrastrutture per una mobilità sostenibile; 4. Istruzione e ricerca; 5. Coesione e inclusione; 6. Salute. Per ciò che concerne la Missione 6, Salute, la pandemia ha reso ancora più evidenti alcuni aspetti critici di natura

¹ Alessandra Babetto, Giornalista Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.; Roberta Venturi, Ricercatore Osservatorio Farmaci Orfani –OSSFOR, Avvocato Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R

strutturale, che in prospettiva potrebbero essere aggravati dall'accresciuta domanda di cure derivante dalle tendenze demografiche, epidemiologiche e sociali in atto. In particolare, sono state riscontrate significative disparità territoriali nell'erogazione dei servizi, in particolare in termini di prevenzione e assistenza sul territorio, inadeguata integrazione tra servizi ospedalieri, servizi territoriali e servizi sociali, tempi di attesa elevati per l'erogazione di alcune prestazioni, una scarsa capacità di conseguire sinergie nella definizione delle strategie di risposta ai rischi ambientali, climatici e sanitari².

3a.2 - Decreto ministeriale 77

Con Decreto del Ministero della salute, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, del 23 febbraio 2022, è stato adottato il regolamento relativo agli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi delle strutture dedicate all'assistenza territoriale e al sistema di prevenzione in ambito sanitario, ambientale e climatico, indicati nell'Allegato 1 del Decreto stesso. Le regioni e le province autonome sono chiamate ad adottare, entro 6 mesi dall'entrata in vigore del Regolamento, il provvedimento generale di programmazione dell'Assistenza territoriale; sono tenute, inoltre, ad adeguare l'organizzazione dell'assistenza territoriale e del sistema di prevenzione sulla base degli standard indicati dal Decreto, coerentemente con gli investimenti previsti dalla Missione 6 del PNRR.

Gli standard indicati dal Regolamento, secondo quanto previsto dall'articolo 2, saranno sottoposti a monitoraggio, assicurato dal Ministero della salute per il tramite dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas). Quest'ultima elaborerà una relazione semestrale, da inviare al Ministero della salute, sullo stato di implementazione degli standard in ogni singola regione e provincia autonoma.

Con l'obiettivo di richiamare una continuità con il Decreto precedente (DM 70 del 2015 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera"), ancora operativo, il Decreto sopra citato è stato denominato DM 77 e costituisce la Riforma di settore del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) - M6C1-1 - Riforma 1: Definizione di un nuovo modello organizzativo della rete di assistenza sanitaria territoriale - volta a definire modelli e standard relativi all'assistenza territoriale, alla base degli interventi previsti dalla Componente 1 della Missione 6 "Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale" del PNRR³.

Come riportato nella premessa del Regolamento, la cornice del PNRR è stata incrementata anche dall'entrata in vigore dell'articolo 1, comma 274, della legge 30 dicembre 2021, n. 234 recante "Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024"; con l'obiettivo di assicurare l'implementazione degli standard organizzativi, quantitativi, qualitativi e tecnologici ulteriori rispetto a quelli previsti dal Piano, con riferimento al personale dipendente e al personale convenzionato, attraverso l'autorizzazione, a valere sul finanziamento del Servizio sanitario nazionale, della spesa di 90,9 milioni di euro per l'anno 2022, di 150,1 milioni di euro per l'anno 2023, di 328,3 milioni di euro per l'anno 2024, di 591,5 milioni di euro per l'anno 2025 e di 1.015,3 milioni di euro a decorrere dall'anno 2026. Tale autorizzazione di spesa decorre dalla data di entrata in vigore del Regolamento.

Le predette somme saranno ripartite fra le regioni e le province autonome in base ai criteri definiti dal medesimo decreto anche tenendo conto degli obiettivi previsti dal PNRR, con successivo decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze.

La medesima legge, con l'obiettivo di favorire l'integrazione tra gli ambiti sanitari, sociosanitari e sociali, ferme restando le rispettive competenze e ferme restando le risorse umane e strumentali di rispettiva competenza, ha previsto un complesso intervento inerente ai Livelli essenziali delle prestazioni sociali (LEPS) e gli Ambiti Territoriali Sociali (ATS).

² PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA, Missione 6, pagg. 222 – 223

³ Modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale, Allegato 1 al Decreto del 23 febbraio 2022.

L'articolazione di figure, luoghi di cura e iniziative inserite all'interno della bozza del DM 77 si basa sull'assunto che, per essere realmente efficaci i servizi sanitari devono essere in grado di tutelare la salute dell'intera popolazione e non solo di coloro che richiedono attivamente una prestazione sanitaria. La più recente normativa nazionale (articolo 7 del decreto legge n. 34/2020), sulla base della crescente disponibilità di dati digitali, pone l'attenzione sulla possibilità di sviluppare modelli predittivi, che consentano la stratificazione della popolazione, il monitoraggio per fattori di rischio, la gestione integrata di patologie croniche e di situazioni complesse. In tale ottica, particolare attenzione deve essere posta nei riguardi dei soggetti con patologie croniche, oggi sempre più diffuse in termini di incidenza e prevalenza, e per le quali il Piano Nazionale della Cronicità ha individuato le diverse fasi principali del percorso assistenziale:

- valutazione del profilo epidemiologico della popolazione di riferimento (stratificazione del rischio);
- valutazione delle priorità d'intervento;
- definizione del profilo d'offerta più appropriata di servizi socioassistenziali;
- promozione della salute, prevenzione e diagnosi precoce;
- presa in carico e gestione del paziente attraverso il piano di cura;
- erogazione di interventi personalizzati;
- valutazione della qualità delle cure erogate.

L'adozione di un modello di stratificazione comune su tutto il territorio nazionale permetterà, secondo quanto si legge nel Regolamento, lo sviluppo di un linguaggio uniforme volto a garantire equità di accesso e omogeneità di presa in carico. Tale modello di stratificazione, che utilizza informazioni relative ai bisogni clinici assistenziali e sociali della persona, ha la finalità di individuare interventi appropriati, sostenibili e personalizzati che vengono definiti nel Progetto di Salute.

Il Progetto di Salute è il filo conduttore che rappresenta la storia della persona e dei suoi bisogni clinico-socioassistenziali, in raccordo con i servizi sociali, seguendola prima ancora che sviluppi una patologia, dal momento in cui viene identificato come portatore di fattori di rischio o a partire dal primo contatto con il SSN, alimentando in modo coerente e tempestivo il relativo Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE). Il Progetto di Salute rappresenta, inoltre, uno strumento di programmazione, verifica e controllo della coerenza clinica e socioassistenziale della presa in carico, grazie alla definizione di azioni appropriate rispetto alle condizioni cliniche, sociali e dei bisogni assistenziali che determinano il livello di complessità del singolo caso, in un'ottica di continuità temporale con rivalutazioni periodiche.

L'individuazione dei bisogni socioassistenziali che portano alla definizione del Progetto di Salute determina l'identificazione di un'équipe multiprofessionale minima (medico di medicina generale/pediatra di libera scelta, medico specialista e infermiere), maggiore è la complessità clinico-assistenziale maggiori saranno le figure professionali coinvolte e in continua evoluzione in relazione all'evolversi della malattia ed allo stato di fragilità espressa.

Sono previsti sei livelli di stratificazione del rischio, sulla base dei bisogni socioassistenziali: dalla persona in salute a quella in fase terminale, passando per differenti gradi di complessità clinico-assistenziale.

Vediamo di seguito, in sintesi, gli istituti e le figure professionali che il nuovo piano della sanità territoriale ha previsto, introducendoli *ex novo* o potenziandoli.

Distretto

Il Distretto rappresenta un'articolazione organizzativo-funzionale dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) sul territorio. L'articolazione in distretti della ASL è disciplinata con legge, garantendo la copertura di una popolazione di almeno sessantamila abitanti, salvo disposizioni differenti legate a caratteristiche specifiche della regione o provincia autonoma.

Le funzioni a esso afferenti sono la gestione e il coordinamento funzionale ed organizzativo della rete dei servizi sociosanitari a valenza sanitaria e sanitari territoriali. È inoltre deputato, anche attraverso la Casa di Comunità, al perseguimento dell'integrazione tra le diverse strutture sanitarie, con l'obiettivo di assicurare una risposta coordinata e continua ai bisogni della popolazione, l'uniformità dei Livelli Essenziali di Assistenza e la pluralità dell'offerta. Esso garantisce, inoltre, una risposta assistenziale integrata sotto il profilo delle risorse, degli strumenti e delle competenze professionali, al fine di garantire una efficace presa in carico della popolazione di riferimento.

Le funzioni del Distretto, sono:

- programmazione dei servizi da erogare a seguito della valutazione dei bisogni dell'utenza di riferimento anche in relazione alle risorse disponibili; su mandato della Direzione Generale della ASL si occupa della programmazione dei servizi da garantire, della pianificazione delle innovazioni organizzativo/produttive locali, delle decisioni in materia di logistica, accesso e offerta di servizi;
- erogazione dei servizi sanitari e sociosanitari territoriali, in forma diretta o indiretta;
- assicura l'accesso ai servizi, l'equità dell'udienza attraverso il monitoraggio della qualità dei servizi e la verifica delle criticità.

In particolare deve garantire:

- l'assistenza primaria e l'approccio multidisciplinare, in ambulatorio e presso il domicilio, tra medici di Medici di Medicina Generale – MMG, Pediatri di Libera Scelta – PLS, servizi di guardia medica notturna e festiva, infermieri di famiglia o comunità e i presidi specialistici ambulatoriali;
- il coordinamento dei MMG e dei PLS con le strutture operative a gestione diretta, con i servizi specialistici ambulatoriali e con le strutture ospedaliere ed extraospedaliere accreditate;
- l'erogazione delle prestazioni sanitarie a rilevanza sociale e delle prestazioni sociali di rilevanza sanitaria in raccordo con i servizi sociali territoriali, se delegate dai comuni.

Al Distretto sono attribuite risorse definite ed è dotato di autonomia tecnico – gestionale ed economico – finanziaria.

Casa della Comunità

La Casa della Comunità (CdC) è il luogo fisico di riferimento per la comunità su cui insiste, è un luogo di prossimità e di facile individuazione dove la comunità può accedere per poter entrare in contatto con il sistema di assistenza sanitaria al fine di trovare risposta a un proprio bisogno di salute. La CdC introduce un modello organizzativo di approccio integrato e multidisciplinare attraverso un'équipe multiprofessionale territoriale. Costituisce la sede privilegiata per la progettazione e l'erogazione di interventi sanitari.

La CdC rappresenta il luogo in cui il SSN si coordina e si integra con il sistema dei servizi sociali proponendo un raccordo intrasettoriale dei servizi in termini di percorsi e soluzioni basati sull'integrazione delle diverse dimensioni di intervento e dei diversi ambiti di competenza, con un approccio orizzontale e trasversale ai bisogni, che tenga conto anche della dimensione personale dell'assistito.

Per rispondere alle differenti esigenze territoriali, garantire equità di accesso, capillarità e prossimità del servizio, si prevede la costituzione di una rete di assistenza territoriale articolata secondo il modello *hub e spoke*. Lo standard di personale per 1 Casa di Comunità *hub* è composto da 7-11 Infermieri, 1 assistente sociale, 5-8 unità di Personale di Supporto, (Sociosanitario, Amministrativo).

La CdC *hub* garantisce l'erogazione dei seguenti servizi, anche mediante modalità di telemedicina e teleassistenza e relative competenze professionali:

- équipe multiprofessionali (MMG, PLS, Continuità Assistenziale, Specialisti Ambulatoriali Interni (SAI) e dipendenti, Infermieri e altre figure sanitarie e socio sanitarie);
- presenza medica h24 - 7 giorni su 7 anche attraverso l'integrazione della Continuità Assistenziale;
- presenza infermieristica h12 - 7 giorni su 7;
- punto Unico di Accesso (PUA) sanitario;
- punto prelievi;
- servizi diagnostici finalizzati al monitoraggio della cronicità con strumentazione diagnostica di base (ecografo, elettrocardiografo, retinografo, oct, spirometro, ecc.) anche attraverso strumenti di telemedicina (es. telerefertazione, ecc.);
- servizi ambulatoriali specialistici per le patologie ad elevata prevalenza (cardiologia, pneumologia, diabetologia, ecc.);
- servizi infermieristici, sia in termini di prevenzione collettiva e promozione della salute pubblica, inclusa l'attività dell'Infermiere di Famiglia o Comunità (IFoC), ambulatori infermieristici per la gestione integrata della cronicità e per la risposta ai bisogni occasionali;
- sistema integrato di prenotazione collegato al CUP aziendale;
- servizio di assistenza domiciliare di base;
- partecipazione della Comunità e valorizzazione della co-produzione, attraverso le associazioni di cittadini e volontariato;
- integrazione con i servizi sociali.

La CdC *spoke* garantisce l'erogazione dei seguenti servizi, anche mediante modalità di telemedicina:

- équipe multiprofessionali (MMG, PLS, Specialisti Ambulatoriali Interni (SAI) e dipendenti, Infermieri e altre figure sanitarie e sociosanitarie);
- presenza medica e infermieristica almeno h12 - 6 giorni su 7 (lunedì-sabato);
- punto Unico di Accesso (PUA) sanitario;
- alcuni servizi ambulatoriali per patologie a elevata prevalenza (cardiologo, pneumologo, diabetologo, ecc.);
- servizi infermieristici, sia in termini di prevenzione collettiva e promozione della salute pubblica, inclusa l'attività dell'Infermiere di Famiglia o Comunità (IFoC), sia di continuità di assistenza sanitaria, per la gestione integrata delle patologie croniche;
- collegamento con la Casa della Comunità *hub* di riferimento;
- sistema integrato di prenotazione collegato al CUP aziendale;
- partecipazione della Comunità e valorizzazione co-produzione, attraverso le associazioni di cittadini, volontariato.

Infermiere di Famiglia o Comunità

L'Infermiere di Famiglia o Comunità (IFoC) è la figura professionale di riferimento che assicura l'assistenza infermieristica ai diversi livelli di complessità in collaborazione con tutti i professionisti presenti nella comunità in cui opera, perseguendo l'integrazione interdisciplinare, sanitaria e sociale dei servizi e dei professionisti e ponendo al centro la persona. L'IFoC è un professionista, che interagisce con tutti gli attori e le risorse presenti nella comunità, formali e informali, responsabile dei processi infermieristici in ambito familiare e comunitario che, attraverso una presenza continuativa e proattiva nell'area/ambito o comunità di riferimento, assicura l'assistenza infermieristica in collaborazione con tutti i professionisti presenti nella comunità (MMG/PLS, assistente sociale, professioni sanitarie tecniche, della riabilitazione e della prevenzione, ecc.) perseguendo l'integrazione interdisciplinare sanitaria dei servizi e dei professionisti e ponendo al centro la persona.

In sintesi, l'Infermiere di Famiglia o Comunità:

- collabora all'intercettazione del bisogno di salute, agendo sulla promozione, prevenzione e gestione della salute in tutte le fasce d'età;
- contribuisce alla programmazione delle attività anche attraverso gli strumenti propri della gestione degli assistiti finalizzati a mantenere la popolazione in condizioni di buona salute rispondendo ai bisogni del singolo paziente sia in termini di prevenzione sia di cura delle condizioni croniche;
- favorisce l'accessibilità e l'orientamento ai servizi al fine di garantire un'effettiva presa in carico della persona assistita;
- promuove il coinvolgimento attivo e consapevole della comunità, organizzando processi e momenti di educazione sanitaria di gruppo in presenza o in remoto, in collaborazione con tutti i livelli e gli attori sanitari;
- utilizza sistematicamente strumenti digitali e di telemedicina e teleassistenza.

Unità di Continuità Assistenziale

L'Unità di Continuità Assistenziale (UCA) è un'équipe mobile distrettuale per la gestione e il supporto della presa in carico di individui, o di comunità, che versano in condizioni clinico-assistenziali di particolare complessità e che comportano una comprovata difficoltà operativa. L'équipe UCA afferisce al Distretto ed è composta da almeno 1 medico e 1 infermiere che operano sul territorio di riferimento anche attraverso l'utilizzo di strumenti di telemedicina (es. televisita e teleassistenza) e in collaborazione con MMG e PLS delle AFT/UCCP (Aggregazioni Funzionali Territoriali/Unità Complesse di Cure Primarie), può essere eventualmente integrata con altre figure professionali sanitarie. Al fine di svolgere la propria attività l'UCA può usufruire del supporto a distanza (teleconsulto) di specialisti del territorio ed ospedalieri.

L'UCA può essere attivata in presenza di condizioni clinico-assistenziali di particolare complessità e di comprovata difficoltà operativa di presa in carico. Essa non sostituisce ma supporta per un tempo definito i professionisti responsabili della presa in carico del paziente e della comunità.

Centrale Operativa Territoriale

La Centrale Operativa Territoriale (COT) è un modello organizzativo che svolge una funzione di coordinamento della presa in carico della persona e raccordo tra servizi e professionisti coinvolti nei diversi setting assistenziali. L'obiettivo della COT è quello di assicurare continuità, accessibilità e integrazione dell'assistenza sanitaria e sociosanitaria.

La COT assolve al suo ruolo di raccordo tra i vari servizi attraverso funzioni distinte e specifiche, seppur tra loro interdipendenti:

- coordinamento della presa in carico della persona tra i servizi e i professionisti sanitari coinvolti nei diversi setting assistenziali (transizione tra i diversi setting: ammissione/dimissione nelle strutture ospedaliere, ammissione/dimissione trattamento temporaneo e/o definitivo residenziale, ammissione/dimissione presso le strutture di ricovero intermedie o dimissione domiciliare);
- coordinamento/ottimizzazione degli interventi, attivando soggetti e risorse della rete assistenziale;
- tracciamento e monitoraggio delle transizioni da un luogo di cura all'altro o da un livello clinico assistenziale all'altro;
- supporto informativo e logistico, ai professionisti della rete assistenziale (MMG, PLS, MCA, IFeC ecc.), riguardo le attività e servizi distrettuali;
- monitoraggio, anche attraverso strumenti di telemedicina, dei pazienti in assistenza domiciliare e gestione della piattaforma tecnologica di supporto per la presa in carico della persona, (telemedicina, teleassistenza, strumenti di e-health, ecc.), utilizzata operativamente dalle CdC e dagli altri servizi afferenti al Distretto, al fine di raccogliere, decodificare e classificare il bisogno.

Tutti gli attori del sistema, personale distrettuale e ospedaliero (MMG, PLS e medici di continuità assistenziale, medici specialisti ambulatoriali interni, ecc), possono richiedere l'intervento della COT, che deve essere operativa 7 giorni su 7 e deve essere dotata di infrastrutture tecnologiche e informatiche quali per esempio piattaforma comune integrata con i principali applicativi di gestione aziendale, software con accesso al Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) ecc.

Centrale Operativa 116117

La Centrale Operativa 116117, sede del Numero Europeo Armonizzato (NEA) per le cure mediche non urgenti, offre un servizio telefonico gratuito alla popolazione attivo 24 ore su 24 e 7 giorni su 7 per tutte le prestazioni sanitarie e sociosanitarie a bassa intensità assistenziale.

La NEA 116117 eroga servizi:

- che garantiscono una risposta operativa con trasferimento di chiamata (servizio erogabile obbligatorio) per:
 - prestazioni e/o consigli medici non urgenti nelle ore di apertura del servizio di Continuità Assistenziale,
 - individuazione e trasferimento delle richieste di soccorso sanitario urgente al 118/112.
- che garantiscono la risposta di tipo informativo (servizio erogabile obbligatorio). Può essere prevista anche la risposta operativa con trasferimento di chiamata (servizio consigliato) per:
 - modalità di accesso a MMG/PLS anche in caso di difficoltà di reperimento,
 - consigli sanitari non urgenti prima dell'orario di apertura del servizio di Continuità Assistenziale e dopo l'orario di chiusura con eventuale inoltro della chiamata al 118,
 - modalità di accesso alla Guardia medica turistica.

Assistenza Domiciliare

Le cure domiciliari, nelle sue forme previste nell'ambito dei Livelli Essenziali di Assistenza, si configurano come un servizio in grado di gestire al domicilio interventi a diverso livello di intensità e complessità dell'assistenza nell'ambito di specifici percorsi di cura e di un piano personalizzato. Le Cure Domiciliari si articolano in un livello Base e in Cure Domiciliari Integrate (ADI di I livello, ADI di II livello, ADI di III livello) e consistono in trattamenti medici, infermieristici, riabilitativi, diagnostici, ecc., prestati da personale sanitario e sociosanitario qualificato per la cura e l'assistenza alle persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto o esiti delle stesse, per stabilizzare il quadro clinico, limitare il declino funzionale e migliorare la qualità della vita quotidiana. Le risposte assistenziali, differenziate per intensità e complessità, sono programmate a seguito della Valutazione Multidimensionale e della conseguente formulazione di un Progetto di Assistenza Individuale Integrato che comprende, quando necessario, anche il Piano di Riabilitazione Individuale (PRI).

Il servizio di cure domiciliari garantisce la continuità assistenziale 7 giorni su 7 e 24 ore su 24 nelle modalità indicate dalla normativa nazionale e regionale vigente, ivi compresi i servizi di telemedicina nelle modalità e forme previste.

Ospedale di Comunità

L'Ospedale di Comunità (OdC) svolge una funzione intermedia tra il domicilio e il ricovero ospedaliero, con la finalità di evitare ricoveri ospedalieri impropri e di favorire dimissioni protette in luoghi più idonei al prevalere di fabbisogni assistenziali, di stabilizzazione clinica, di recupero funzionale e dell'autonomia più prossimi al domicilio.

L'OdC è una struttura sanitaria territoriale, rivolta a pazienti che, a seguito di un episodio di acuzie minore o per la riacutizzazione di patologie croniche, necessitano di interventi sanitari a bassa intensità clinica potenzialmente erogabili a domicilio, ma che necessitano di assistenza/sorveglianza sanitaria infermieristica continuativa, anche notturna, non erogabile a domicilio o in mancanza di idoneità del domicilio stesso (strutturale e/o familiare).

L'OdC ha un numero di posti letto di norma tra 15 e 20, può avere una sede propria, essere collocato in una Casa della Comunità, in strutture sanitarie polifunzionali, presso strutture residenziali sociosanitarie oppure essere situato in una struttura ospedaliera, ma è riconducibile ai servizi ricompresi nell'assistenza territoriale distrettuale.

In sintesi, le categorie principali di pazienti eleggibili sono le seguenti:

- pazienti fragili e/o cronici, provenienti dal domicilio, per la presenza di riacutizzazione di condizione clinica preesistente, insorgenza di un quadro imprevisto, in cui il ricovero in ospedale risulti inappropriato;
- pazienti, prevalentemente affetti da multimorbidità, provenienti da struttura ospedaliera, per acuti o riabilitativa, clinicamente dimissibili per conclusione del percorso diagnostico terapeutico ospedaliero, ma con condizioni richiedenti assistenza infermieristica continuativa;
- pazienti che necessitano di assistenza nella somministrazione di farmaci o nella gestione di presidi e dispositivi, che necessitano di interventi di affiancamento, educazione ed addestramento del paziente e del caregiver prima del ritorno al domicilio;
- pazienti che necessitano di supporto riabilitativo-rieducativo, il quale può sostanziarsi in: valutazioni finalizzate a proporre strategie utili al mantenimento delle funzioni e delle capacità residue (es. proposte di fornitura di ausili); supporto ed educazione terapeutica al paziente con disabilità motoria, cognitiva e funzionale; interventi fisioterapici nell'ambito di Percorsi/PDTA/Protocolli già attivati nel reparto di provenienza e finalizzati al rientro a domicilio.

L'accesso presso l'OdC avviene su proposta del medico di medicina generale, del medico di continuità assistenziale, del medico specialista ambulatoriale interno e ospedaliero, del medico del pronto soccorso, del pediatra di libera scelta.

L'OdC, pur avendo un'autonomia funzionale, opera in forte integrazione con gli altri servizi sanitari, quali: la rete delle cure intermedie, i servizi di assistenza specialistica ambulatoriale, le cure domiciliari e i servizi di emergenza urgenza territoriali.

Rete delle Cure Palliative

La Rete delle Cure Palliative è composta da servizi e strutture in grado di garantire la presa in carico globale del soggetto assistito e del suo nucleo familiare, in ambito ospedaliero, ambulatoriale, domiciliare e in hospice. Questo tipo di cure, sono rivolte a persone affette da patologie di qualunque età, indipendentemente dallo stadio terminale della malattia; esse infatti, possono affiancare le cure attive sin dalle fasi precoci della malattia cronico – degenerativa, prevenendo o attenuando gli effetti del declino funzionale.

La conduzione della Rete Locale delle cure palliative è demandata, ai sensi della normativa vigente, a livello aziendale mediante l'istituzione di un organismo di coordinamento, costituito da un coordinatore di rete, dai referenti delle singole strutture e una rappresentanza delle associazioni di volontariato di settore.

Consultorio Familiare

Il Consultorio Familiare (CF) è la struttura aziendale a libero accesso e gratuita, deputata alla prevenzione, promozione della salute, consulenza e cura rivolte alla donna, al minore, alla famiglia in senso ampio, in linea con le evoluzioni sociali correnti e al contesto comunitario di riferimento dei predetti. Il CF, nell'ambito dell'assistenza territoriale ad accesso diretto, garantisce le prestazioni, anche domiciliari, mediche specialistiche, diagnostiche e terapeutiche, ostetriche, psicologiche e psicoterapeutiche, infermieristiche, riabilitative, alle donne, ai minori, alle coppie e alle famiglie. Gli ambiti di attività dei CF sono quelli previsti nei Livelli Essenziali di Assistenza.

Le figure professionali che possono operare nel CF sono: l'ostetrica, il medico ginecologo, lo psicologo, l'assistente sociale, l'infermiere, l'assistente sanitario e altro personale sanitario, quale ad esempio l'educatore professionale con funzioni sociosanitarie, il personale amministrativo, ed altre figure come il mediatore linguistico culturale, il mediatore familiare, il terapeuta della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (tnpee), il tecnico della riabilitazione psichiatrica (terp), l'assistente sanitario, l'avvocato.

Prevenzione in ambito sanitario, ambientale e climatico

Il Dipartimento di Prevenzione (DP) ha il compito di promuovere azioni volte ad individuare e rimuovere le cause di nocività e malattia di origine ambientale, umana e animale, mediante iniziative coordinate con i distretti e con i dipartimenti dell'azienda sanitaria locale e delle aziende ospedaliere, prevedendo il coinvolgimento di operatori di diverse discipline.

Alla luce di quanto definito dal LEA "Prevenzione collettiva e sanità pubblica", come da DPCM 12 gennaio 2017, il DP garantisce attraverso le sue articolazioni e i suoi professionisti il supporto tecnico-scientifico alle autorità sanitarie locali in tutti gli aspetti relativi alla Sanità Pubblica ed esercita nell'ambito delle risorse umane disponibili a legislazione vigente le seguenti funzioni:

- sorveglianza, prevenzione e controllo delle malattie infettive e parassitarie, inclusi i programmi vaccinali;
- tutela della salute e della sicurezza degli ambienti aperti e confinati;
- sorveglianza, prevenzione e tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;
- salute animale e igiene urbana veterinaria;
- sicurezza alimentare – Tutela della salute dei consumatori;
- sorveglianza e prevenzione delle malattie croniche, inclusi la promozione di stili di vita sani ed i programmi organizzati di screening, sorveglianza e prevenzione nutrizionale;
- attività medico legali per finalità pubbliche.

Telemedicina

La telemedicina è una modalità di erogazione di servizi e prestazioni assistenziali sanitarie e socio-sanitarie a rilevanza sanitaria a distanza, abilitata dalle tecnologie dell'informazione e della comunicazione, che supporta l'interazione dei diversi professionisti sanitari con l'assistito nelle diverse fasi di valutazione del bisogno assistenziale, di erogazione delle prestazioni e di monitoraggio delle cure. Facilita inoltre lo scambio di informazioni tra professionisti e la collaborazione multiprofessionale e multidisciplinare sui singoli casi clinici.

La telemedicina rappresenta un approccio innovativo alla pratica sanitaria, già consolidato in diversi ambiti sanitari, consentendo - se inclusa in una rete di cure coordinate - l'erogazione di servizi e prestazioni sanitarie a distanza attraverso l'uso di dispositivi digitali, internet, software e delle reti di telecomunicazione. L'utilizzo della telemedicina per l'erogazione di prestazioni e servizi assistenziali abilita e supporta l'attuazione delle disposizioni di cui all'articolo 21 del DPCM del 12 gennaio 2017, nell'ambito dei percorsi assistenziali integrati e assistenza territoriale.

Sistemi informativi e di qualità

Tutte le unità operative territoriali che compongono il Distretto devono essere dotate di soluzioni digitali idonee ad assicurare la produzione nativa dei documenti sanitari in formato digitale, secondo gli standard adottati a livello nazionale, e la condivisione dei dati relativi a ciascun paziente tra i diversi professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza: ciò al fine di consentire di realizzare servizi in rete pienamente integrati.

I sistemi informativi del Distretto devono essere in grado di:

- produrre i documenti nativi digitali necessari ad alimentare il Fascicolo sanitario elettronico (FSE) di ciascun assistito, anche grazie al potenziamento del FSE previsto nel PNRR;
- integrarsi ed interoperare con la piattaforma del Sistema TS del Ministero dell'economia e delle finanze, per garantire la corretta generazione della ricetta dematerializzata (a carico del SSN e non a carico del SSN), nonché dei Piani Terapeutici Elettronici;
- produrre i dati necessari al monitoraggio a livello nazionale dell'assistenza territoriale, al fine di assicurare la produzione nativa dei dati relativi ai flussi informativi nazionali già attivi (SDO, FAR, SIAD, EMUR, HOSPICE, ecc.), nonché assicurare la necessaria evoluzione applicativa per la produzione dei flussi informativi di prossima attivazione (riabilitazione territoriale, consultori familiari, ospedali di comunità e cure primarie); la piattaforma potrà utilizzare le componenti software (Software Developer Toolkit - SDK) messe a disposizione dal Ministero della salute, nell'ambito NSIS, per facilitare l'interoperabilità e la standardizzazione della semantica delle applicazioni IT a livello locale;
- interoperare con il repository centrale del FSE al fine di utilizzare servizi applicativi di interesse per la prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione degli assistiti del Distretto;
- interoperare con le piattaforme di telemedicina adottate a livello regionale/nazionale.

3a.3 – Conclusioni

Il DM 77 intende ridisegnare il modello complessivo di assistenza territoriale, con l'obiettivo di rinnovare i servizi offerti ma soprattutto di dare consistenza ad un'organizzazione orientata alla reale prossimità rispetto al paziente. Questa logica di riorganizzazione, riguardante tutti gli ambiti di salute, genererà effetti anche nelle malattie rare, in particolare attraverso innovazioni quali un maggior ricorso alla telemedicina e una piena operatività del Fascicolo Sanitario Elettronico. L'auspicio è che le criticità ancora esistenti in questo ambito possano trovare una soluzione attraverso le politiche realizzate in attuazione di questo importante provvedimento.



CAPITOLO 3B - PNRR e Digital Health

Dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro

Sintesi VII Quaderno OSSFOR¹

Questo capitolo contiene le riflessioni finali e le proposte emerse dal lavoro realizzato dagli esperti che hanno partecipato al Tavolo Tecnico dedicato al Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza e allo sviluppo di un modello di sanità digitale. Tutti i contributi degli esperti sono pubblicati nel 7° Quaderno di OSSFOR “PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro” che contiene gli atti del Convegno “Malattie Rare, Sanità Digitale e Intelligenza Artificiale” al quale hanno partecipato il Ministero della Salute, l’Istituto Superiore di Sanità, l’ARESS Puglia, i rappresentanti delle Aziende, importanti esperti clinici, il Coordinamento Tavolo Interregionale Malattie Rare - Commissione Salute Conferenza delle Regioni, le Associazioni dell’Alleanza Malattie Rare.

Gli esperti che hanno partecipato al Tavolo Tecnico OSSFOR:

Claudia Biffoli, *Direttore Ufficio 4 - Sistema informativo del Ministero - Direzione Generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica Ministero della Salute*

Alessandro Carcano, *Presidente Associazione Italiana per la Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita A.I.S.I.C.C. - Alleanza Malattie Rare*

Massimo Castaldo, *Membro del Parlamento Europeo*

Ruggero Di Maulo, *fondatore di CLOUD-R*

Paola Facchin, *Coordinatore Tavolo Interregionale Malattie Rare - Commissione Salute Conferenza delle Regioni*

Sandra Frateiacchi, *Presidente Associazione Liberi dall’Asma, dalle Malattie Allergiche, Atopiche, Respiratorie e Rare - ALAMA APS - Alleanza Malattie Rare*

Francesco Gabrielli, *Direttore Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali dell’Istituto Superiore di Sanità*

Giuseppe Ippolito, *Direttore Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità, Ministero della Salute*

Angelo Lupi, *Presidente A.MA.R.E. Onlus, Associazione Malattie Rare Ematologiche - Alleanza Malattie Rare*

Monica Muraca, *Coordinatrice clinica Ambulatorio DOPO – Istituto Giannina Gaslini di Genova*

Antonio Novelli, *U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica Dipartimento dei Laboratori, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

Vito Petrarolo, *Dirigente Servizio Flussi Informativi - Responsabile per la Transizione al Digitale ARESS Puglia*

Gianna Puppo Fornaro, *Presidente LIFC Onlus, Lega Italiana Fibrosi Cistica - Alleanza Malattie Rare*

Maurizio Scarpa, *Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare FVG, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Santa Maria della Misericordia” di Udine*

Giovanni Stracquadaneo, *COO & Co-founder GenomeUp*

Alberto E. Tozzi, *Responsabile Unità di Telemedicina Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*

¹ <http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/pubblicazioni/settimo-quaderno-ossfor-dedicato-al-pnrr-e-digital-health/>

Le malattie rare sono un campo ricco di esperienze, ma ad alta dispersione geografica poiché per ogni patologia possono essere presenti pochi pazienti che vivono in Regioni differenti. Questa distanza potrebbe essere in gran parte colmata attraverso delle reti virtuali, potenti e ben strutturate, capaci di far viaggiare in sicurezza dati e immagini ad alta risoluzione. Chi ha una malattia rara vive quasi sempre una condizione di cronicità, rendere l'assistenza sanitaria il più possibile personalizzata in base alle necessità del paziente e della sua famiglia può agevolare la condizione che si trovano a vivere quotidianamente.

Nel 5° Rapporto Annuale di OSSFOR, pubblicato nel 2021, è stata realizzata una analisi della Missione 6 del Piano Nazionale Malattie Rare (PNRR) che ha messo in evidenza le criticità ma anche, e soprattutto, le opportunità che il Piano può rappresentare per milioni di malati rari. La Missione Salute, alla quale sono destinati 15,63 miliardi di euro, è sicuramente l'occasione per lavorare al miglioramento del Servizio Sanitario Nazionale in particolare per rendere le strutture più moderne, digitali e inclusive; garantire equità di accesso alle cure; rafforzare la prevenzione e i servizi sul territorio promuovendo la ricerca.

La Missione 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.

Anche lo sviluppo del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) e la digitalizzazione della cartella clinica faciliterebbero la vita di pazienti e caregiver, costretti troppo spesso a viaggiare con faldoni o cd rom. Inoltre, un importante contributo può arrivare dall'intelligenza artificiale che può aiutare ad avere diagnosi in tempi rapidi e i trial decentralizzati che potrebbero fare la differenza nella ricerca clinica nell'ambito delle malattie rare. Grazie allo sviluppo digitale della sanità previsto nel Piano, sarà infatti possibile potenziare l'offerta di teleconsulti e telemonitoraggi, ed arrivare ad influire positivamente nella vita quotidiana delle persone con malattia rara, soprattutto se in fase cronica.

Tra gli investimenti previsti nel PNRR c'è anche quello di 4 miliardi che serviranno a sviluppare l'assistenza domiciliare e la telemedicina per le persone affette da malattie croniche. Una telemedicina più diffusa, che segue allora un modello condiviso per le cure domiciliari, è una misura che permette non solo di aumentare il numero dei pazienti assistiti nelle proprie abitazioni, ma anche di creare nuovi progetti che consentano interazioni a distanza tra medico e paziente da parte dei sistemi sanitari regionali.

Sono previsti, inoltre, 4,05 miliardi di euro destinati, tra l'altro, all'ammodernamento del parco tecnologico ospedaliero ed è prevista anche la creazione di una piattaforma nazionale per lo screening della telemedicina.

L'intelligenza artificiale e le relative dotazioni tecnologiche sono uno strumento utile a tutti i cittadini e pazienti, in particolare alle persone con malattia rara per le quali la tempestività della diagnosi può essere decisiva.

La ricaduta positiva del PNRR sulle malattie rare dipende dalla capacità di ripensare i processi e i percorsi di cura, evitando standardizzazioni, perché i bisogni dei malati rari non sono standardizzabili.

Al contempo, prendere come riferimento la complessità del mondo delle malattie rare può aiutare a definire i percorsi anche di altre patologie.

Le tecnologie, dalla telemedicina all'Intelligenza Artificiale, e l'uso di strumenti come i registri o il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) possono fare la differenza nella storia clinica del malato raro se sono preceduti da una rivisitazione dei processi attuali e da una cultura del dato fondata non tanto sulla proliferazione di informazioni, ma sulla raccolta utile dei dati, con una loro classificazione e una destinazione d'uso specifici.

Il FSE può diventare un punto di accesso alle informazioni sanitarie prezioso per pazienti e medici non solo se si superano le difficoltà tecniche, come l'interoperabilità, ma anche e soprattutto se si consolida il rapporto di fiducia tra i cittadini che devono usarlo e i medici che devono alimentarlo.

Il coinvolgimento del paziente è essenziale ad ogni livello, perché solo sentendosi parte attiva del processo, potrà percepirne un valore aggiunto nel prendervi parte: oggi non è più pensabile istituire un registro, avviare un servizio

di telemedicina o un trial clinico, in presenza o decentralizzato, senza il coinvolgimento attivo di tutti gli attori protagonisti.

La tecnologia può fare la differenza per i malati rari, soprattutto per chi ha bisogno di strumenti e device per compiere le attività quotidiane (telemedicina, domotica), ma anche per ottenere diagnosi in tempo o avvertire in caso di parametri vitali oltre i limiti (con l'intelligenza artificiale).

L'accesso equo alle cure può essere possibile grazie alle tecnologie solo se queste vengono effettivamente messe a disposizione di tutti coloro che ne hanno bisogno, senza aggravare ulteriormente l'onere, già importante, che sopportano le famiglie.

Per questo, il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) non dovrebbe essere visto come un mero piano di investimenti, bensì come un piano di riforme, in grado avviare quei cambiamenti strutturali che permettano poi al sistema di mantenersi nel tempo.

Il PNRR è un'occasione unica per il paese e, nello specifico, per le malattie rare. Abbiamo la grande responsabilità di usare questi soldi nel modo giusto e nei tempi imposti.

Il lavoro di confronto promosso da OSSFOR, che ha visto coinvolti i diversi stakeholder, rappresenta il primo tentativo di mettere insieme competenze e persone esperte per fare delle proposte concrete. Le malattie rare sono un paradigma tutt'altro che raro, possono rappresentare un benchmark per tutto il sistema sanitario. È un mondo a sé stante ma che ripropone i problemi sistemici in modo più estremo.

Per fare questo è necessario:

- Rivedere i processi e i percorsi assistenziali prima di scegliere le tecnologie;
- Utilizzare l'esperienza e la complessità delle malattie rare per ridefinire l'assistenza e la formazione sanitarie;
- Impostare un'assistenza personalizzata, sui reali bisogni dei pazienti rari e non standardizzata;
- Investire nella formazione del personale e anche di figure essenziali per l'elaborazione dei dati, come data manager e statistici;
- Rendere i registri di popolazione per le malattie rare sostenibili, attingendo anche alle esperienze nazionali ed europee (ERN) e alle collaborazioni con il privato;
- Stimolare una cultura del dato che punti a raccogliere dati di qualità;
- Aumentare la fiducia di pazienti e medici verso la sanità digitale soprattutto verso strumenti come il Fascicolo Sanitario Elettronico e lo Spazio Europeo dei Dati Sanitari, compiendo un'accurata comunicazione sull'importanza di condividere i propri dati, in piena sicurezza;
- Lavorare per superare problemi di interoperabilità, data sharing e accesso ai dati, rispettando al tempo stesso il GDPR e la privacy dei pazienti;
- Garantire un equo accesso alla cura grazie all'uso efficiente delle tecnologie;
- Inserire nei LEA tutte le tecnologie utili per l'assistenza sanitaria, dal sequenziamento genomico ai device indossabili;
- Coinvolgere i pazienti a tutti i livelli di assistenza e ricerca, dai trial alla partecipazione ai registri, prevedendo restituzioni di valore.

CAPITOLO 4A - Approfondimenti

La ricerca clinica generata dai farmaci orfani in attesa di approvazione nel 2022

G. d'Alfonso¹

Nell'ambito del VI Rapporto Annuale, Osservatorio Trial, associazione non profit dedicata alla valorizzazione culturale della sperimentazione clinica in Italia, anche grazie alla testata giornalistica sperimentazionedicliniche.it, ha effettuato un'analisi sulla ricerca clinica generata dai farmaci orfani.

L'analisi parte dal riferimento dell'ultimo rapporto AIFA "Horizon scanning 2022" in cui si evidenzia come la metà dei medicinali contenenti nuove sostanze attive in valutazione, con parere EMA atteso nel 2022, siano farmaci orfani (29/58).

Per questi 29 farmaci è stata effettuata una "fotografia" della ricerca clinica attiva ai primi giorni di Ottobre 2022, analizzando gli studi clinici a livello globale e il coinvolgimento dell'Italia. I dati sono stati estratti dalla banca dati di riferimento mondiale clinicaltrials.gov e sono riferiti a studi clinici aperti alla partecipazione dei pazienti. Nell'analisi sono quindi inclusi gli studi "aperti all'arruolamento" o "in fase di apertura" o "in arruolamento su invito", seguendo la classificazione prevista dalla banca dati di riferimento.

4a.1 - Il confronto storico

Il confronto dei dati degli ultimi tre anni mostra un andamento contrastante (**Tabella 4a.1**). Da una parte si osserva una crescita nel numero di molecole orfane in attesa di valutazione - 29 contro le 28 del 2021 e le 22 del 2020 - distribuite su 13 aree terapeutiche - erano 12 nel 2021 e 11 nel 2020 - e mirate a 27 patologie - contro le 24 del 2021 e le 19 del 2020.

Dall'altra si osserva una decisa diminuzione del numero di studi clinici attivi con 133 studi aperti all'arruolamento nell'ottobre 2022, una riduzione del 40% rispetto ai numeri del 2021 e anche inferiore ai numeri del 2020 (-16%). L'importante riduzione del numero degli studi clinici si riflette anche sul numero di pazienti complessivamente coinvolti (-36% rispetto al 2021, -22% rispetto al 2020).

¹ Osservatorio Trial

Tabella 4a.1
Confronto storico 2020-2022

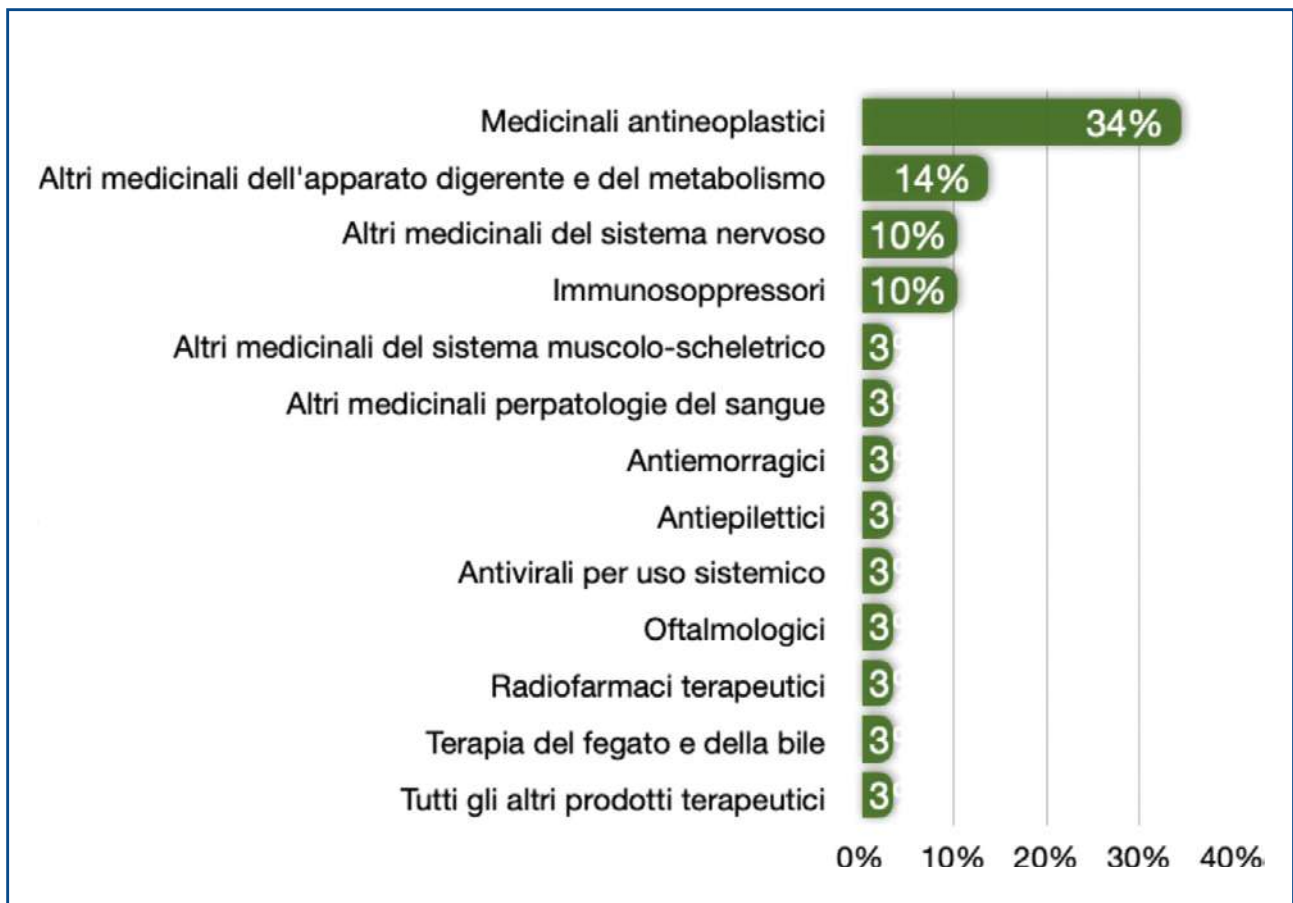
	2020	2021	2022
Molecole	22	28	29
Aree terapeutiche	11	12	13
Patologie	19	24	27
Studi clinici attivi	155	209	133
Pazienti coinvolti	30277	38779	23075

4a.2 - La situazione attuale

Le 29 molecole qui prese in esame interessano 13 aree terapeutiche. Come già osservato negli anni precedenti, la maggioranza di questi farmaci sono antineoplastici (34% del totale), seguiti dai farmaci dedicati all'apparato digerente (14%), sistema nervoso (10%), immunosoppressori (10%), ecc.. (Tabella 4a.2). Insieme alle 27 patologie di riferimento trattate, tutti questi dati evidenziano una crescita, confermando una tendenza in atto già dagli anni precedenti.

Tabella 4a.2
Numero molecole in attesa di approvazione per Area Terapeutica

Medicinali antineoplastici	10
Altri medicinali dell'apparato digerente e del metabolismo	4
Altri medicinali del sistema nervoso	3
Immunosoppressori	3
Altri medicinali del sistema muscolo-scheletrico	1
Altri medicinali per patologie del sangue	1
Antiemorragici	1
Antiepilettici	1
Antivirali per uso sistemico	1
Oftalmologici	1
Radiofarmaci terapeutici	1
Terapia del fegato e della bile	1
Tutti gli altri prodotti terapeutici	1



Andando però ad analizzare la ricerca clinica generata da queste molecole, vediamo che la tendenza storica fin qui osservata viene eccezionalmente invertita.

Al momento di questa analisi (ottobre 2022), otto farmaci non avevano studi clinici aperti all'arruolamento dei pazienti, quindi non considerabili "attivi" secondo la definizione precedentemente fornita e le informazioni contenute nella banca dati di riferimento. Per le altre 21 molecole abbiamo registrato l'attività di 133 studi clinici interventistici a livello globale.

Nel complesso, questi studi clinici prevedono la partecipazione di quasi 24 mila pazienti nel mondo ([Tabella 4a.3](#)).

Indirizzi della ricerca – Globale

Analizzando la distribuzione della ricerca clinica a livello globale spicca l'impegno nell'ambito della Tosse cronica che, con il Copanlisib, presenta il numero più elevato di studi attivi (28) ed un coinvolgimento del 34% dei pazienti totali.

Dal punto di vista della rappresentatività nella ricerca, seguono patologie come il Linfoma follicolare (20 studi, 13% dei pazienti), Leucemia Mieloide cronica (18 studi, 12% di pazienti), Colangiocarcinoma (12 studi, 6% dei pazienti), malattia linfoproliferativa post trapianto (12 studi, 3% dei pazienti) e così via.

Tabella 4a.3

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

Area terapeutica	Farmaco	Patologia	n° studi clinici	n° pazienti
Altri medicinali del sistema muscolo-scheletrico	<i>Palovarotene</i>	Fibrosi displasia	1	87
Altri medicinali del sistema nervoso	<i>Eladocagene exuparvovec</i>	Deficit di L-amminoacidodecarbossilasi aromatica (AADC)	1	3
Altri medicinali dell'apparato digerente e del metabolismo	<i>Cipaglucosidase alfa</i>	Malattia di Pompe	2	44
	<i>Lonafarnib</i>	Progeria	3	510
	<i>Olipudase alfa</i>	Deficit di sfingomielinasi acida	1	55
Altri medicinali per patologie del sangue	<i>Mitapivat</i>	Deficit di piruvato chinasi	6	778
Antiemorragici	<i>Valoctocogene roxaparvovec</i>	Emofilia A	2	30
Antiepilettici	<i>Ganaxolone</i>	Crisi epilettiche	3	306
Antivirali per uso sistemico	<i>Maribavir</i>	Infezione da citomegalovirus (CMV)	3	334
Immunosoppressori	<i>Bardoxolone methyl</i>	Malattia renale cronica	2	1330
Medicinali antineoplastici	<i>Asciminib</i>	Leucemia mieloide cronica	18	2873
	<i>Ciltacabtagene autoleucl</i>	Mieloma multiplo	9	2059
	<i>Copanlisib</i>	Tosse cronica	28	8066
	<i>Infigratinib</i>	Colangiocarcinoma	12	1421
	<i>Lisocabtagene maraleucl</i>	Linfoma a cellule B	4	297
	<i>Mosunetuzumab</i>	Linfoma follicolare	20	3046
	<i>Sitoiganap (ERC-1671)</i>	Glioma	1	28
	<i>Tebentafusp</i>	Melanoma uveale	5	1800
Radiofarmaci terapeutici	<i>Omburtamab i-131</i>	Neuroblastoma	1	36
Terapia del fegato e della bile	<i>Maralixibat</i>	Colestasi epatica	5	188
Tutti gli altri prodotti terapeutici	<i>Tabelecleucl</i>	Malattia linfoproliferativa post-trapianto	12	614

Indirizzi della ricerca – Italia

Analizzando la situazione a livello italiano osserviamo invece una situazione abbastanza diversa (**Tabella 4a.4**). I centri clinici italiani sono complessivamente coinvolti in 21 sperimentazioni cliniche (16% del totale) che interessano 11 patologie e con un coinvolgimento complessivo previsto di 5692 pazienti, pari al 24% di quelli globali.

Nell'ambito di questa analisi osserviamo come la Leucemia Mieloide Cronica sia la patologia per con più studi clinici attivi - 5 - per un totale di quasi 3000 pazienti coinvolti.

Nel complesso però emergono anche interessanti spunti di riflessione. Infatti, laddove la tosse cronica risulta la patologia più trattata a livello globale, per questa specifica indicazione il coinvolgimento dell'Italia risulta solo marginale, con un singolo studio clinico attivo e la prevista partecipazione di 81 pazienti, ovvero 1% del totale previsto per questa patologia.

Al contrario, nel caso del Mieloma Multiplo, sebbene il nostro paese sia coinvolto in soli 2 studi sui 9 attivi globalmente, questi prevedono la partecipazione della maggioranza dei pazienti a livello globale (68%).

Altra nota interessante è rappresentata dal coinvolgimento dell'Italia nel caso di malattie con pochi studi a livello globale, come la Fibrodisplasia, Progeria, deficit di piruvato chinasi e altri, in cui la partecipazione dei centri italiani è rilevante e offre una importante possibilità di trattamento ai pazienti.

Tabella 4a.4

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

Area terapeutica	Farmaco	Patologia	n° studi clinici	n° pazienti
Altri medicinali del sistema muscolo-scheletrico	<i>Palovarotene</i>	Fibrodisplasia	1	87
Altri medicinali dell'apparato digerente e del metabolismo	<i>Lonafarnib</i>	Progeria	1	400
Altri medicinali per patologie del sangue	<i>Mitapivat</i>	Deficit di piruvato chinasi	3	678
Immunosoppressori	<i>Bardoxolone methyl</i>	Malattia renale cronica	1	850
Medicinali antineoplastici	<i>Asciminib</i>	Leucemia mieloide cronica	5	838
	<i>Ciltacabtagene autoleucl</i>	Mieloma multiplo	2	1400
	<i>Copanlisib</i>	Tosse cronica	1	81
	<i>Infigratinib</i>	Colangiocarcinoma	2	518
	<i>Mosunetuzumab</i>	Linfoma follicolare	2	456
Terapia del fegato e della bile	<i>Maralixibat</i>	Colestasi epatica	1	90
Tutti gli altri prodotti terapeutici	<i>Tabelecleucl</i>	Malattia linfoproliferativa post-trapianto	12	614

LA RICERCA CLINICA CHE COINVOLGE L'ITALIA

MOLECOLE

11 molecole su 29



AREE TERAPEUTICHE

7 aree terapeutiche su 12



4a.3 - Le fasi di studio e i finanziamenti

Fasi di studio - Globale

L'analisi degli studi a livello globale evidenzia come questi siano soprattutto concentrati nelle prime fasi di studio. Il risultato è ovviamente atteso e le sperimentazioni tra la fase I e la fase II - comprese le fasi I/II e II/III - rappresentano il 73% degli studi clinici totali qui analizzati. Il rimanente 27% interessa in maniera quasi esclusiva gli studi di fase III, come possibile vedere dalla [Tabella 4a.5](#) e dalla [Figura 4a.1](#).

Tabella 4a.5

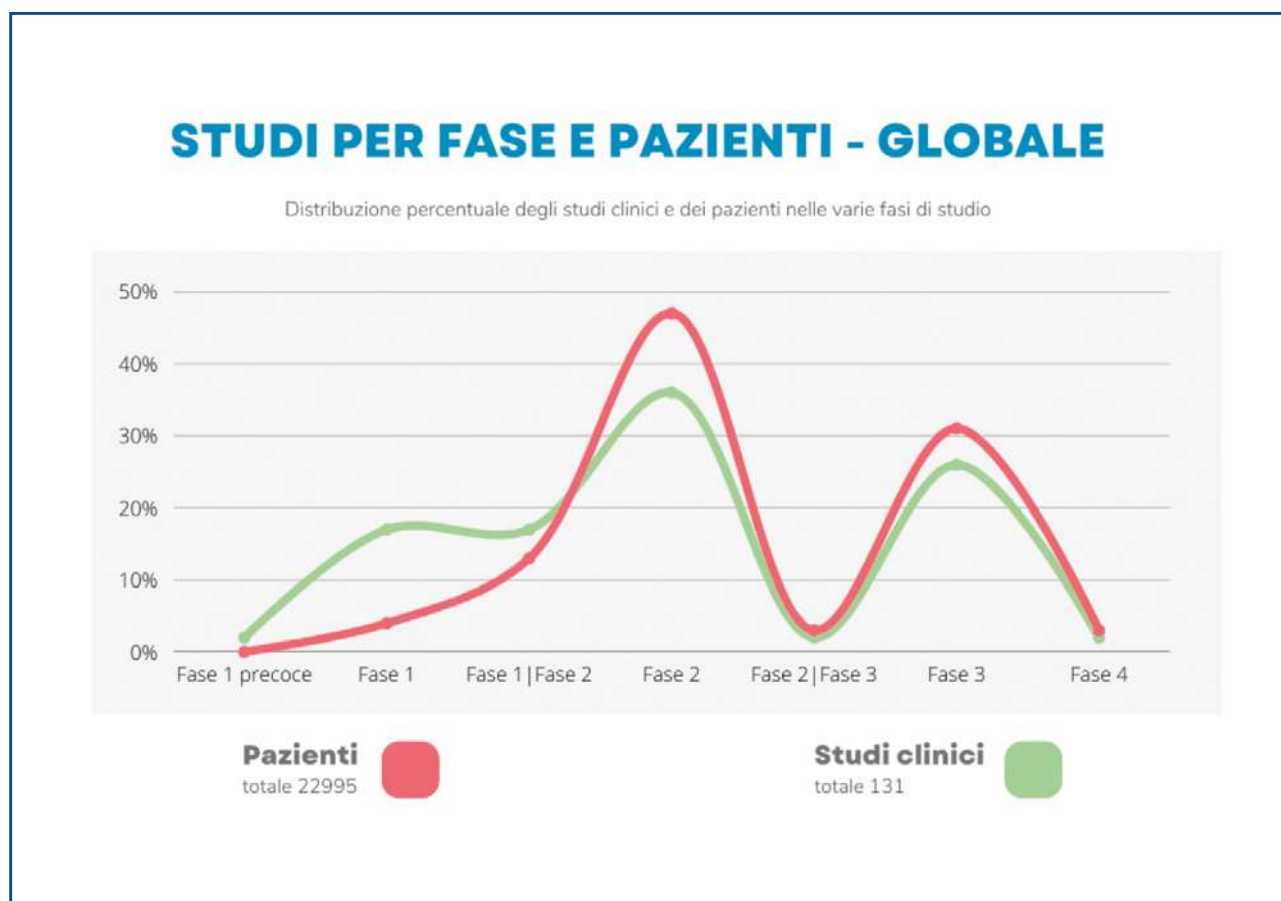
Studi clinici globali: numero di studi attivi per fase di studio*

Globale	n° studi	n° pazienti
Fase 1 precoce	2	30
Fase 1	22	848
Fase 1 Fase 2	22	2941
Fase 2	47	10836
Fase 2 Fase 3	2	727
Fase 3	34	7038
Fase 4	2	575
Totale	131	22995

**Non sono presenti in tabella uno studio con il campo fase "vuoto" e un altro con il valore "non applicabile"*

Figura 4a.1

Globale: distribuzione percentuale degli studi clinici per fase di studio



Fasi di studio - Italia

L'analisi della distribuzione in Italia mostra risultati evidentemente diversi. Come negli anni precedenti il nostro paese conferma la sua partecipazione a studi clinici di fase più avanzata, in particolare la fase III (**Figura 4a.2**). L'Italia viene coinvolta nel 41% degli studi di fase III attivi a livello globale, con un coinvolgimento potenziale del 68% dei pazienti totali previsti per questa fase di ricerca (**Tabella 4a.6**).

Tabella 4a.6

Studi clinici ITALIA: numero di studi attivi per fase di studio

Italia	n° studi	n° pazienti
Fase 1	1	56
Fase 1 Fase 2	1	34
Fase 2	4	516
Fase 2 Fase 3	1	267
Fase 3	14	4819
Totale	21	5692

Figura 4a.2

Italia: distribuzione percentuale degli studi clinici per fase di studio



4a.4 - Finanziamenti

Osservando le fonti di finanziamento degli studi vediamo una situazione diversa da quella osservata lo scorso anno. Infatti, se nell'ambito globale si conferma la fondamentale importanza dell'industria farmaceutica nel sostenimento della ricerca clinica, nel confronto storico con l'analisi 2021 osserviamo una rilevante diminuzione sia degli studi promossi e finanziati da realtà diverse dall'industria, che dei progetti di ricerca co-finanziati (**Tabella 4a.7**).

Il dettaglio dei finanziamenti per le diverse fasi di studio conferma l'andamento già osservato negli scorsi anni. La ricerca clinica nelle sue fasi più precoci è principalmente condotta da realtà diverse dall'industria anche se spesso in una modalità di co-finanziamento. Questo andamento cambia, come lecito attendersi, man mano che il percorso della ricerca si evolve facendo emergere la rilevanza dell'industria nello sviluppo delle sperimentazioni cliniche (**Tabella 4a.8**).

Tabella 4a.7
Globale – Fonti di finanziamento.

	n° studi	% totale
Industria	71	54%
Co-finanziamento Industria	30	23%
NIH	7	5%
Altre Organizzazioni	15	11%
Co-finanziamento diverso da industria	8	6%

Tabella 4a.8
Globale - Finanziatori degli studi clinici per fase di studio.

	Fase 1 precoce	Fase 1	Fase 1 Fase 2	Fase 2	Fase 2 Fase 3	Fase 3	Fase 4
Industria	0	3	13	20	2	31	2
Co-finanziamento Industria	1	10	2	14	0	3	0
NIH	0	1	4	2	0	0	0
Altre Organizzazioni	1	5	2	7	0	0	0
Co-finanziamento diverso da industria	0	3	1	4	0	0	0

Nell'ambito italiano invece non osserviamo variazioni di scenario rispetto allo scorso anno. L'Italia continua ad essere un paese principalmente coinvolto negli studi di fase III in cui, come già osservato nello scenario globale, il supporto è in carico all'industria in modo quasi esclusivo.

Tabella 4a.9
Italia – Fonti di finanziamento

	n° studi	% totale
Industria	19	90%
Co-finanziamento Industria	1	5%
NIH	0	0%
Altre Organizzazioni	1	5%
Co-finanziamento diverso da industria	0	0%

Tabella 4a.10
Italia – Finanziatori degli studi clinici per fase di studio

	Fase 1 precoce	Fase 1	Fase 1 Fase 2	Fase 2	Fase 2 Fase 3	Fase 3	Fase 4
Industria	0	1	1	3	1	13	0
Co-finanziamento Industria	0	0	0	0	0	1	0
NIH	0	0	0	0	0	0	0
Altre Organizzazioni	0	0	0	0	0	1	0
Co-finanziamento diverso da industria	0	0	0	0	0	0	0

4a.5 - I pazienti

Ovviamente, parlando di ricerca clinica non possiamo ignorare l'opportunità che questa offre ai pazienti. Per quello, oltre ai dati già presentati in **Figura 4a.1** e **Figura 4a.2**, abbiamo analizzato quanto il coinvolgimento del nostro paese fosse numericamente rilevante per i pazienti nelle diverse fasi di studio. I dati (**Tabella 4a.11**) ci mostrano uno scenario per certi versi confortante. Nell'ambito della già discussa partecipazione dell'Italia agli studi clinici, vediamo che questi riescono a dare una possibilità di accesso al 68% dei pazienti previsti a livello globale per gli studi di fase III e del 37% per gli studi di fase II/III. Quindi, in particolare per la fase III, si evidenzia come i centri italiani siano coinvolti negli studi che prevedono la più alta numerosità di partecipanti, offrendo così un potenziale accesso ad un maggior numero di pazienti italiani.

Tabella 4a.11
Pazienti per fase di studio

	Fase 1 precoce	Fase 1	Fase 1 Fase 2	Fase 2	Fase 2 Fase 3	Fase 3	Fase 4
Pazienti globale	30	848	2941	10836	727	7038	575
Pazienti italia	0	56	34	516	267	4819	0
% Italia su totale	0%	7%	1%	5%	37%	68%	0%

4a.6 - Conclusioni

L'analisi qui condotta ci mostra come la ricerca clinica sui farmaci orfani sia ampia e diffusa. Rispetto all'andamento storico abbiamo osservato un aumento delle molecole in esame e delle patologie di riferimento ma una diminuzione, piuttosto rilevante, del numero di studi clinici attivi a livello globale.

La distribuzione nelle fasi di ricerca di questi studi si conferma in linea con quella già osservata negli scorsi anni e anche l'analisi delle fonti di finanziamento conferma i dati storici, con una rilevante eccezione. Laddove negli scorsi anni abbiamo osservato una importante presenza di realtà non industriali quale fonte di finanziamento degli studi clinici, specialmente nelle fasi più precoci del processo di ricerca, quest'anno notiamo la mancanza di questo aspetto. L'industria farmaceutica si mostra infatti fondamentale per la ricerca, in modo praticamente esclusivo nelle fasi più avanzate - fase III ad esempio - ma anche nelle fasi più precoci, dove la vediamo presente in modo rilevante spesso in qualità di co-finanziatrice della ricerca. Sembra anche possibile ipotizzare l'esistenza di una relazione diretta tra il calo del numero degli studi clinici e la mancata partecipazione delle realtà non industriali. Dal punto di vista europeo questo potrebbe anche essere imputato all'avvio del nuovo regolamento della sperimentazione clinica, in vigore dal 31 gennaio 2022, che prevedendo nuove procedure di gestione della ricerca clinica ha richiesto anche un adeguamento organizzativo ai promotori degli studi. Questo necessario adeguamento può aver rappresentato una complessità per molte realtà non industriali. Pur essendo stato il 2022 un anno di transizione, in cui è stato possibile gestire la ricerca clinica anche con le "vecchie" modalità, non c'è dubbio che più di qualche difficoltà sia stata affrontata dalle realtà non industriali che hanno dovuto affrontare una più complessa riorganizzazione interna.

In previsione della imminente e completa adozione del regolamento 563/2014, in vigore dal 31 gennaio 2023, sarà quindi interessante, oltre che necessario, seguire l'evoluzione dell'adattamento di queste realtà non industriali che svolgono un importante ruolo nell'ambito della ricerca clinica.

CAPITOLO 4B - Approfondimenti

Qualità delle evidenze pre e post marketing nello sviluppo di terapie per le malattie rare: l'esempio dell'atrofia muscolare spinale

G. Trifirò¹, G. Vitturi¹, S. Crisafulli¹, A. De Luca², B. Boccanegra²

L'atrofia muscolare spinale (SMA dal suo acronimo inglese) è una patologia neuromuscolare rara, a trasmissione autosomica recessiva, con un'incidenza di circa 1 paziente su 10.000 nati vivi³ ed una prevalenza in Italia di circa 5 casi su 100.000 soggetti⁴. La SMA è causata da mutazioni nel gene SMN1, che codifica per la proteina SMN (*Survival Motor Neuron*), la quale gioca un ruolo chiave per il corretto funzionamento e la sopravvivenza dei motoneuroni. Infatti, livelli insufficienti della proteina SMN causano la progressiva perdita dei motoneuroni spinali, inducendo debolezza muscolare, difficoltà motorie e atrofia soprattutto a carico degli arti inferiori, del tronco e dei muscoli respiratori. La compromissione di questi ultimi, in particolare, è responsabile dell'insufficienza respiratoria, principale causa di morte dei pazienti affetti da questa malattia⁵.

In passato, la biopsia muscolare e il test elettrodiagnostico erano i test standard per la diagnosi della SMA. Oggi, il test genetico per identificare delezioni e mutazioni del gene SMN rappresenta il primo step diagnostico per un paziente con sospetto di SMA e costituisce lo standard diagnostico di riferimento per la patologia⁶.

In base all'età di insorgenza e alla severità del quadro clinico, la SMA viene classificata in diverse forme (SMA di tipo 1-2-3-4), la cui gravità è inversamente correlata alla quantità di proteina SMN presente a livello dei motoneuroni⁷ (**Tabella 4b.1**). La correlazione fenotipo-genotipo della patologia è infatti dipendente dai valori di espressione di un secondo gene, denominato SMN2, paralogo di SMN1. Nel 90% dei casi il trascritto di SMN2 va incontro ad uno splicing dell'esone 7 con la produzione di una proteina SMNΔ7 instabile. La restante quota di SMN normale che si forma è però funzionante e per tale motivo il numero di copie del gene SMN2, contribuisce a determinare il grado di sopravvivenza dei motoneuroni spinali e, quindi, il livello di severità delle manifestazioni cliniche. I diversi fenotipi

¹ Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica – Università di Verona

² Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

³ David C. Schorling, Astrid Pechmann, e Janbernd Kirschner, «Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care», *Journal of Neuromuscular Diseases* 7, n. 1 (22 gennaio 2020): 1–13, <https://doi.org/10.3233/JND-190424>.

⁴ Lorenzo Maggi et al., «Opportunities for an Early Recognition of Spinal Muscular Atrophy in Primary Care: A Nationwide, Population-Based, Study in Italy», *Family Practice*, 11 agosto 2022, cmac091, <https://doi.org/10.1093/fampra/cmac091>.

⁵ Stephen J. Kolb e John T. Kissel, «Spinal Muscular Atrophy», *Neurologic Clinics* 33, n. 4 (novembre 2015): 831–46, <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>; Adele D'Amico et al., «Spinal muscular atrophy», *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6, n. 1 (2 novembre 2011): 71, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-71>.

⁶ W. David Arnold e Kevin M. Flanigan, «A Practical Approach to Molecular Diagnostic Testing in Neuromuscular Diseases», *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, Neuromuscular Disease Management and Rehabilitation, Part I: Diagnostic and Therapy Issues*, 23, n. 3 (1 agosto 2012): 589–608, <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2012.06.002>.

⁷ Schorling, Pechmann, e Kirschner, «Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care»; Eugenio Mercuri et al., «Spinal Muscular Atrophy – Insights and Challenges in the Treatment Era», *Nature Reviews Neurology* 16, n. 12 (dicembre 2020): 706–15, <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00413-4>.

della SMA sono caratterizzati principalmente da debolezza muscolare e atrofia e sono stati classificati sulla base dell'età all'esordio, delle capacità motorie acquisite e della gravità della malattia, in 4 differenti tipologie (**Tabella 4b.1**):

1. Questo fenotipo rappresenta la forma più grave della malattia e costituisce il 60% di tutti i casi di SMA. È solitamente diagnosticata durante i primi 6 mesi di vita e i pazienti affetti presentano grave debolezza e ipotonia associate ad una storia di diminuzione dei movimenti fetali; la maggior parte di questi pazienti non sopravvive oltre i 2 anni di vita.
2. Viene diagnosticata generalmente tra il settimo e il dodicesimo mese di vita. La patologia si manifesta entro i 6 mesi di vita con ipotonia, scarso controllo della testa, difficoltà nella deglutizione e riflessi tendinei ridotti o assenti. Circa il 70% dei pazienti affetti da SMA di tipo 2 sopravvivono fino all'età di 25 anni.
3. È generalmente diagnosticata tra i 18 mesi e i 3 anni di vita. I bambini con SMA di tipo 3 sono in grado di sedersi senza assistenza ad un certo punto della loro crescita, ma non sono in grado di camminare in modo indipendente. Sviluppano progressiva debolezza prossimale delle gambe e le patologie concomitanti sono principalmente derivate da complicanze ortopediche nello sviluppo di ossa e articolazioni.
4. Questa tipologia di SMA è molto rara e ha un'insorgenza tardiva. Infatti, i sintomi possono insorgere intorno al diciottesimo anno di vita, ma solitamente si manifestano dopo i 35 anni. I pazienti affetti da questa tipologia di SMA presentano lievi difficoltà motorie e hanno una normale aspettativa di vita.

Tabella 4b.1

Caratteristiche dell'atrofia muscolare spinale in base al fenotipo

	Età di insorgenza	Massima funzionalità motoria raggiunta	Aspettativa di vita
Tipo 1	0-6 mesi	Non riescono a sedersi	≤ 2 anni
Tipo 2	7-18 mesi	Si siedono, ma non riescono a stare in piedi	> 2 anni (70% ancora in vita a 25 anni)
Tipo 3	> 18 mesi	Stanno in piedi e camminano	Normale
Tipo 4	10-30 anni	Stanno in piedi e camminano	Normale

La grande complessità fenotipica e clinica della SMA rappresenta, come nel caso di altre patologie rare, una sfida per tutti i settori coinvolti nella ricerca di una terapia efficace. Nel campo delle malattie rare, infatti, l'elevata variabilità della sintomatologia, assieme alla ridotta numerosità dei soggetti affetti, rende difficile disegnare trial clinici adeguati a ottenere evidenze solide di efficacia e *readout* che siano realmente predittivi.

In questo complesso quadro, la SMA è un chiaro esempio di come sia possibile mettere in atto strategie condivise tra i vari *stakeholder* in modo da costruire un percorso solido, basato su robuste evidenze precliniche traslazionali, cliniche e di *real-world*, in grado di offrire concrete possibilità di cura ai pazienti ed aiutare le agenzie regolatorie nei complessi processi di approvazione e di accesso alle cure. Ciò risulta ancora più necessario nel caso delle terapie avanzate (terapie geniche e cellulari) che seguono regole di farmacocinetica e farmacodinamica del tutto *sui generis* e che, come si vedrà più avanti, rappresentano un'importante opzione terapeutica per i pazienti SMA. Nel disegnare tali percorsi strategici, occorre considerare che ulteriori ostacoli alla comprensione delle malattie rare come la SMA includono il ritardo diagnostico e l'accesso non standardizzato a opzioni di trattamento specializzato. A tal proposito, le campagne di *screening* genetico alla nascita, come quella messa in atto recentemente per la SMA dalla Regione Puglia (Legge Regionale 19 aprile 2021, n. 4), sono di grande interesse per la possibilità di sottoporre i pazienti a trattamenti innovativi precoci. Anche il supporto della famiglia e dei *caregiver* svolge un ruolo cruciale

nella gestione quotidiana della malattia, ad esempio per gestire i problemi respiratori, motori e alimentari. Le attuali raccomandazioni per la gestione della SMA includono l'utilizzo domiciliare di dispositivi di assistenza, ad esempio apparecchiature di supporto respiratorio, sedie a rotelle e modifiche adattive alla casa e ai mezzi di trasporto⁸. Uno studio pubblicato nel 2019 con l'obiettivo di stimare i costi diretti ed indiretti della SMA in Italia ha mostrato i risultati di un questionario rivolto a 118 famiglie italiane: il modello ha stimato un costo medio annuale di circa €15.000 per paziente. Di questi, circa il 52% era attribuibile ai costi indiretti associati ai *caregiver*, il 15% ai costi indiretti associati al paziente e il 4% ai costi della previdenza sociale. Complessivamente, il 17% era imputabile ai costi diretti sostenuti dal paziente e il 12% ai costi diretti sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN)⁹. Considerati questi aspetti, un concreto aiuto per lo svolgimento del difficile compito dei ricercatori può sicuramente provenire dai network scientifici internazionali attivi nel campo delle malattie neuromuscolari, come il *Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD) Alliance registries*. Quest'ultimo, tramite un approccio multidisciplinare e grazie al contributo di gruppi di ricerca provenienti da tutto il mondo, ha reso pubbliche numerose linee guida che coprono interamente l'universo dei pazienti affetti da SMA, dalla nutrizione agli *standard of care*, dalla riabilitazione alle cure palliative¹⁰.

Ciò che si può quindi sicuramente ribadire è che il percorso che ha recentemente condotto alla scoperta e all'approvazione di terapie per la SMA rappresenta un esempio virtuoso di come una ricerca preclinica robusta abbia permesso di identificare farmaci innovativi in grado di modificare in maniera significativa il decorso della patologia, offrendo opzioni terapeutiche per una malattia che fino a pochi anni fa era ritenuta incurabile. Ad oggi, infatti, in Italia sono disponibili tre farmaci orfani per il trattamento della SMA: nusinersen, onasemnogene abeparvovec e risdiplam.

La comprensione dei meccanismi molecolari che sottendono la genesi e la progressione della SMA ha sicuramente rappresentato la pietra miliare su cui costruire il razionale per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate. In questo contesto, la sperimentazione animale si è rivelata di fondamentale importanza. Numerosi modelli animali di SMA (*Caenorhabditis elegans*, zebrafish, *Drosophila*) sono stati sviluppati in passato, ma la realizzazione di un modello murino che replicasse quanto più fedelmente il fenotipo umano della patologia ha rappresentato la vera e propria chiave di volta per gli studi preclinici¹¹. Tuttavia, il percorso non è stato semplice: va considerato, infatti, che i topi posseggono un solo gene SMN che codifica per una proteina del tutto simile a quella umana. Mutazioni omozigote introdotte nel gene murino inducono morte durante lo sviluppo embrionale, mentre topi eterozigoti mostrano un fenotipo normale¹². Per superare questa problematica, i ricercatori hanno creato un nuovo modello murino transgenico, in cui è stato introdotto il gene umano SMN2 in topi con SMN endogeno deletato, rendendo il loro fenotipo patologico più simile a quello umano, anche in virtù della possibilità di introdurre nel gene SMN2 il tipo di mutazioni che si verificano nei pazienti. La creazione di un modello animale ha richiesto, in parallelo, la messa a punto di protocolli di sperimentazione affidabili e altamente riproducibili. Il TREAT-NMD ha giocato un ruolo chiave anche sotto questo aspetto, rendendo disponibili delle *standard operating procedures (SOPs)*, internazionalmente validate, utili per ottimizzare i protocolli e accelerare così le fasi di sperimentazione¹³.

Questi presupposti hanno aperto la strada all'approvazione nel 2017 del primo farmaco orfano per la terapia della SMA, il nusinersen (Spinraza® - Biogen). Quest'ultimo è un oligonucleotide antisense (ASO) in grado di legare un sito specifico (ISS-N1, *Intronic Splice Silencing*) presente a livello dell'introne 7 del pre-RNA di SMN2. Infatti, piccole

⁸ Noman Paracha et al., «Systematic Literature Review to Assess the Cost and Resource Use Associated with Spinal Muscular Atrophy Management», *PharmacoEconomics* 40, n. Suppl 1 (aprile 2022): 11–38, <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01105-7>; Eugenio Mercuri et al., «Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy: Part 1: Recommendations for Diagnosis, Rehabilitation, Orthopedic and Nutritional Care», *Neuromuscular Disorders* 28, n. 2 (1 febbraio 2018): 103–15, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>; Richard S. Finkel et al., «Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy: Part 2: Pulmonary and Acute Care; Medications, Supplements and Immunizations; Other Organ Systems; and Ethics», *Neuromuscular Disorders: NMD* 28, n. 3 (marzo 2018): 197–207, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.

⁹ Andrea Marcellusi et al., «Cost of illness of spinal muscular atrophy (SMA) in Italy», *Global & Regional Health Technology Assessment* 6, n. 1 (2 settembre 2019), <https://doi.org/10.33393/grhta.2019.455>.

¹⁰ «Treatment of Neuromuscular Diseases Network. Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD). Disponibile al seguente link: <https://treat-nmd.org/what-we-do/data-and-information/treat-nmd-diseases/spinal-muscular-atrophy/>», s.d.

¹¹ Brittany M. Edens et al., «Molecular Mechanisms and Animal Models of Spinal Muscular Atrophy», *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1852, n. 4 (aprile 2015): 685–92, <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2014.07.024>.

¹² Thomas W. Bebee, Catherine E. Dominguez, e Dawn S. Chandler, «Mouse Models of SMA: Tools for Disease Characterization and Therapeutic Development», *Human Genetics* 131, n. 8 (agosto 2012): 1277–93, <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1171-5>.

¹³ «Treatment of Neuromuscular Diseases Network. Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD). Disponibile al seguente link: <https://treat-nmd.org/resources-support/research-overview/preclinical-research/experimental-protocols-for-sma-animal-models/>», s.d.

differenze nella sequenza nucleotidica del gene SMN2 rispetto a SMN1 inducono la genesi di processi di splicing alternativo, che causano l'esclusione dell'esone 7 dal trascritto finale, provocando la sintesi di una proteina trunca e instabile (SMN Δ 7). Il nusinersen agisce impedendo il legame al sito ISS-N1 di specifici silenziatori intronici dello splicing, portando così all'inclusione dell'esone 7 e alla traduzione di una proteina *full-length*. Gli studi che hanno consentito la scoperta dell'ASO più efficace hanno avuto inizio nel 2006, e consistono in uno *screening* sistematico, in modelli murini di SMA e in fibroblasti derivati da pazienti, di diversi oligonucleotidi antisenso che si legavano ai siti bersaglio scorrendo una base per volta¹⁴. Una volta individuato l'ASO più efficace nel legame con il target, si è proceduto con la sua somministrazione nei topi affetti da SMA, per valutarne gli effetti *in vivo* ed *ex vivo*. I risultati si sono dimostrati incoraggianti: il farmaco induceva un sostanziale aumento dei livelli di proteina SMN, correlato ad un miglioramento del fenotipo patologico, con recupero di endpoint robusti e di rilevanza clinica come la funzione motoria e allungamento dell'aspettativa di vita (molto ridotta nel modello animale). Inoltre, l'analisi farmacocinetica condotta su modelli murini e di primati non umani ha accertato la buona biodisponibilità del farmaco a livello del SNC quando somministrato per via cerebrospinale. Tali dati promettenti hanno dato il via ad una serie di trial clinici di successo, che hanno poi portato all'approvazione del farmaco per il trattamento di tutte le forme di SMA. Vi sono tuttavia alcune limitazioni all'uso di nusinersen. Infatti, la sua scarsa capacità di attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) richiede la somministrazione per via intratecale, con ripetute iniezioni lombari. Ciò riduce la *compliance* terapeutica, in particolar modo nei pazienti con scoliosi grave.

Il nusinersen è stato il primo trattamento efficace nei pazienti affetti da SMA ed ha ulteriormente dato impulso alla ricerca per ottenere nuovi farmaci che potessero essere somministrati in maniera meno invasiva. Grazie a tecniche innovative di *drug design* della chimica farmaceutica, associate a *screening* ad alta capacità (*high-throughput screening*, HTS), sono state disegnate e identificate nuove *small molecules* che condividono il meccanismo d'azione del nusinersen, promuovendo l'inclusione dell'esone 7. La prima molecola di interesse è stata un derivato cumarinico, successivamente modificato per superare possibili problemi di mutagenicità *in vitro* e di fototossicità tipicamente associata a questa classe di sostanze. Ulteriori modifiche messe a punto tramite tecniche di *drug design and optimization* hanno migliorato affinità e selettività della molecola, nell'ottica di ridurre la dose richiesta per ottenere l'effetto terapeutico con limitati effetti collaterali. Si è quindi giunti alla sintesi del risdiplam, molecola con struttura piridopirimidinonica, approvata nel 2021, somministrabile per via orale in forma di sciroppo (Evrysdi® - Roche)¹⁵. Gli studi preclinici condotti sugli animali (topi e primati non umani) hanno confermato l'efficacia del farmaco nel ripristinare adeguati livelli di proteina SMN e hanno dimostrato una buona correlazione tra i livelli plasmatici e tissutali, superando così i problemi di distribuzione mostrati dal nusinersen¹⁶.

È fondamentale anche inquadrare l'effetto dei farmaci in relazione alle conoscenze crescenti sul ruolo di SMN nell'organismo. Infatti, nel corso di diversi studi di base e preclinici è apparso sempre più evidente che SMN svolge numerose azioni a livello di diversi tessuti, e ciò spiega il fenotipo complesso della patologia con importanti sintomi extra-motori. Gli studi preclinici con il risdiplam hanno messo in evidenza la capacità del farmaco di distribuirsi ampiamente in diversi tessuti dell'organismo, aprendo la strada ad una terapia che, oltre al vantaggio della somministrazione orale, offre anche la possibilità di trattare i sintomi periferici.

Studi di *real-world* permetteranno di valutare se tale ampia distribuzione, in relazione alla dose, possa determinare interferenze indesiderate off-target in grado di impattare sul profilo rischio-beneficio del farmaco.

Parallelamente, numerosi sono stati gli sforzi verso la terapia genica mirati al ripristino del gene SMN1 difettoso. È nato così onasemnogene abeparvovec (Zolgensma® - AveXis), approvato nel 2020 per il trattamento di pazienti con SMA di età inferiore ai due anni con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure pazienti con una mutazione biallelica nel gene SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2. Le piccole dimensioni del gene SMN1 hanno rappresentato un buon viatico per la sua veicolazione tramite l'utilizzo di un

¹⁴ Helena Chaytow et al., «Spinal Muscular Atrophy: From Approved Therapies to Future Therapeutic Targets for Personalized Medicine», *Cell Reports Medicine* 2, n. 7 (luglio 2021): 100346, <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100346>.

¹⁵ Hasane Ratni, Renata S. Scalco, e Alexander H. Stephan, «Risdiplam, the First Approved Small Molecule Splicing Modifier Drug as a Blueprint for Future Transformative Medicines», *ACS Medicinal Chemistry Letters* 12, n. 6 (10 giugno 2021): 874–77, <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00659>.

¹⁶ Agnès Poirier et al., «Risdiplam Distributes and Increases SMN Protein in Both the Central Nervous System and Peripheral Organs», *Pharmacology Research & Perspectives* 6, n. 6 (dicembre 2018): e00447, <https://doi.org/10.1002/prp2.447>.

vettore virale adenoassociato (scAAV9) ricombinante, in grado di attraversare la BEE dopo somministrazione per via endovenosa. La somministrazione del farmaco in modelli animali di SMA ha dimostrato una notevole efficacia nel miglioramento delle funzioni motorie e aumento della sopravvivenza¹⁷. Inoltre, due studi tossicologici hanno stabilito che il trattamento è sicuro e ben tollerato.

Un altro dato di fondamentale importanza emerso da questi studi è stato quello relativo alle tempistiche di somministrazione: l'iniezione ad un giorno dalla nascita nei modelli animali ha mostrato una maggiore efficacia rispetto alla somministrazione tardiva (ad esempio a 5 o 10 giorni dalla nascita). Ciò ha contribuito a rafforzare la necessità del trattamento precoce, prima della comparsa dei sintomi, confermando inoltre l'importanza degli *screening* neonatali già citati precedentemente. Una sintesi della *timeline* degli studi preclinici che hanno portato alla scoperta dei tre farmaci appena descritti è riportata in **Tabella 4b.2**.

Va tenuto presente che questi farmaci sono stati approvati tramite procedure di *accelerated assessment*, che riducono il tempo necessario per la valutazione delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio da 210 a 150 giorni. È pertanto importante valutare quali siano le evidenze attualmente disponibili, tramite una *overview* dei trial clinici e degli studi osservazionali finalizzati a valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci. Con questo scopo, è stata condotta una panoramica dettagliata degli studi registrati su clinicaltrials.gov, un registro gestito dall'*U.S. National Institutes of Health* che contiene informazioni relative agli studi clinici supportati sia da fondi pubblici che privati, e su *EU PAS Register*, un registro pubblico di studi post-autorizzativi (PAS) non interventistici, sviluppato e supportato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) tramite l'*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP).

I trial clinici registrativi e gli studi osservazionali relativi ai tre farmaci approvati per il trattamento della SMA, richiesti come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio ed inclusi pertanto nei *post-authorization development plan*, sono sintetizzati in **Tabella 4b.3**.

Anche i registri di patologia sono molto utili per ottenere informazioni sulla SMA e sui trattamenti approvati per questa malattia. Il *Muscular Dystrophy Association (MDA) United States (US) Neuromuscular Disease Registry* è un registro longitudinale prospettico, incluso nel *post-authorization development plan* di nusinersen, finalizzato a raccogliere dati relativi a quattro patologie: la SMA, le sclerosi laterali amiotrofiche, la distrofia muscolare di Duchenne e la distrofia muscolare di Becker. Lo scopo di questo registro è quello di facilitare la ricerca traslazionale per migliorare gli standard di cura e gli esiti clinici per i pazienti attraverso una conoscenza più approfondita di queste patologie¹⁸. Anche l'*International SMA Consortium (ISMAC) natural history study* è stato incluso nel *post-authorization development plan* di nusinersen. Si tratta di uno studio longitudinale di storia naturale di pazienti affetti da SMA, che ha lo scopo di consentire ai ricercatori di studiare le basi biologiche della malattia e le potenziali nuove terapie¹⁹. Infine, il *post-authorization development plan* di nusinersen comprende anche il sopracitato TREAT-NMD, un registro che raccoglie i dati provenienti da studi di storia naturale condotti in diversi Paesi con lo scopo di ottenere maggiori informazioni sulla storia naturale della SMA, fornire un contesto per comprendere la sicurezza e l'efficacia dei nuovi trattamenti e supportarne la sorveglianza post-marketing²⁰.

Al 7 ottobre 2022, sono stati identificati 47 trial clinici e 21 studi osservazionali relativi ai tre farmaci approvati per il trattamento della SMA su clinicaltrials.gov e *EU PAS Register* (**Tabella 4b.4**). Dei 47 trial clinici identificati, 13 (31,7%) erano di fase I, 1 (2,4%) era di fase I/II, 5 (12,2%) erano di fase II, 13 (31,7%) erano di fase III, 4 (9,8%) erano di fase II/III e 5 (12,2%) erano di fase IV. Inoltre, 19 trial clinici e 14 studi osservazionali erano relativi al trattamento con nusinersen, 13 trial clinici e 3 studi osservazionali erano relativi al trattamento con onasemnogene abeparvovec e 15 trial clinici e 4 studi osservazionali erano relativi al trattamento con risdiplam.

¹⁷ John W. Day et al., «Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy», *Drug Safety* 44, n. 10 (ottobre 2021): 1109–19, <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01107-6>.

¹⁸ «Muscular Dystrophy Association. United States Neuromuscular Disease Registry. Disponibile al seguente link: <https://www.mda.org/>», s.d.

¹⁹ «The Nemours Foundation. International SMA Consortium (ISMAC) natural history study. Disponibile al seguente link: <https://www.nemours.org/pediatric-research/clinicaltrials/neurology-1238325.html>», s.d.

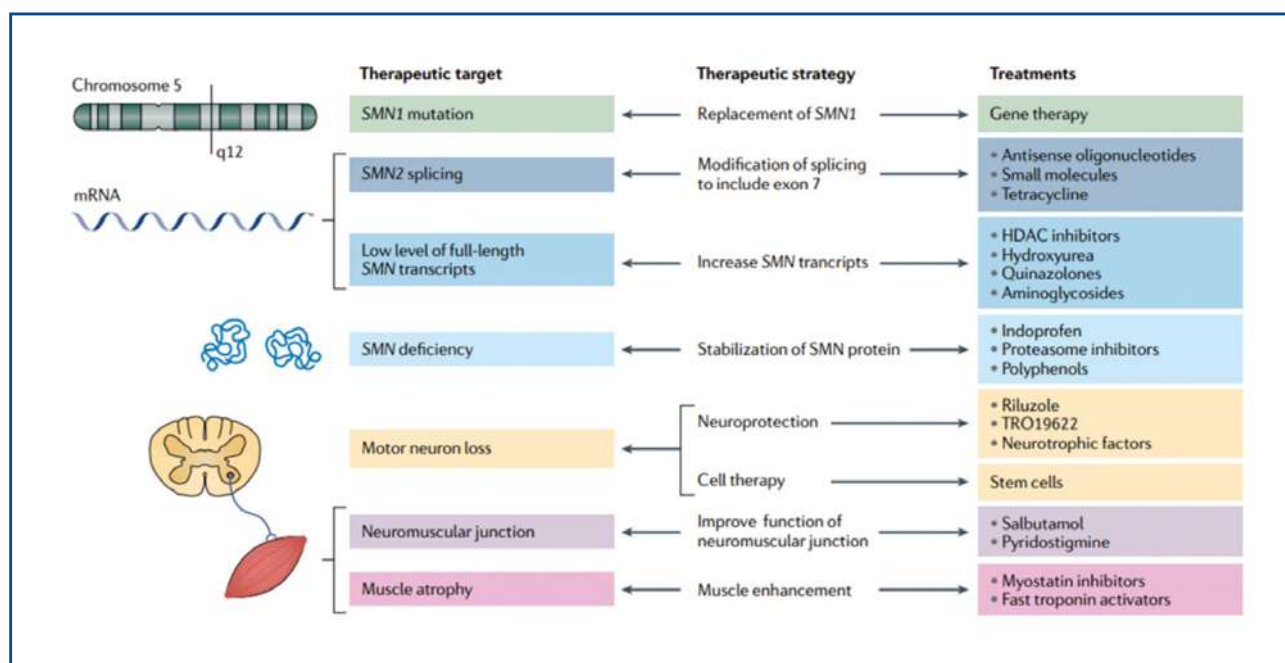
²⁰ «Treatment of Neuromuscular Diseases Network. Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD) Alliance registries. Disponibile al seguente link: <https://treat-nmd.org/>», s.d.

Nonostante i progressi raggiunti dalla ricerca scientifica nel campo della terapia per la SMA, tutti e tre i trattamenti hanno mostrato alcuni limiti. Oltre la già menzionata difficoltà di somministrazione del nusinersen, va tenuta in considerazione anche l'assenza di efficacia del farmaco nel controllo dei sintomi periferici. Allo stesso tempo, l'azione sistemica garantita dalla somministrazione del risdiplam, potrebbe produrre effetti collaterali tardivi al momento sconosciuti, causati dalla sintesi della proteina su ampia scala. Infine, gli effetti a lungo termine della terapia genica non sono ancora noti e la correzione prodotta da onasemnogene abeparvovec non è altrettanto valida in pazienti con SMA a esordio tardivo.

Pertanto, nuovi studi preclinici in ottica traslazionale sono attualmente in corso per sperimentare nuove terapie, anche utilizzando piattaforme innovative come quelle rappresentate dagli organoidi²¹. Importanti sono attualmente gli sforzi per arricchire le strategie terapeutiche con farmaci innovativi o riposizionati che possano controllare i processi di morte neuronale o le conseguenze periferiche della mancanza di proteina SMN² (Figura 4b.1).

Figura 4b.1

Ventaglio delle possibili strategie terapeutiche per la SMA con farmaci innovativi o riposizionati (da Mercuri et al. 2020²²).



²¹ Justin K. Ichida e Chien-Ping Ko, «Organoids Develop Motor Skills: 3D Human Neuromuscular Junctions», *Cell Stem Cell* 26, n. 2 (febbraio 2020): 131–33, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.01.003>; Jin Hui Hor et al., «Cell Cycle Inhibitors Protect Motor Neurons in an Organoid Model of Spinal Muscular Atrophy», *Cell Death & Disease* 9, n. 11 (novembre 2018): 1100, <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1081-0>.

²² Mercuri, Eugenio, Maria Carmela Pera, Mariacristina Scoto, Richard Finkel, e Francesco Muntoni. «Spinal Muscular Atrophy – Insights and Challenges in the Treatment Era». *Nature Reviews Neurology* 16, n. 12 (dicembre 2020): 706–15. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00413-4>

Tabella 4b.2

Studi preclinici relativi ai tre farmaci autorizzati per il trattamento della SMA

Farmaco	Meccanismo d'azione	Studi preclinici: timeline	Problematiche riscontrate
Nusinersen	Inclusione esone 7 del gene SMN2	<p>2006: Identificazione della sequenza ISS-N1 nell'introne 7 del gene SMN2 e sintesi del primo ASO complementare alla sequenza²³;</p> <p>2008: Sintesi dell'ASO 10-27 in grado di legare con più affinità la sequenza ISS-N1; primi test su modelli animali di SMA (roditori)²⁴;</p> <p>2010-2011: La somministrazione per via intratecale o intracerebroventricolare dell'ASO 10-27 in topi SMA aumenta i livelli di espressione della proteina SMN e produce miglioramenti nel fenotipo; tuttavia, non aumenta l'aspettativa di vita dei topi trattati²⁵;</p> <p>2011: La somministrazione attraverso la via sottocutanea dell'ASO 10-27 nei topi SMA induce un miglioramento delle manifestazioni periferiche della patologia e un aumento dell'aspettativa di vita di circa 25 volte²⁶. Nelle scimmie, l'iniezione a livello del SNC garantisce una adeguata distribuzione a livello del midollo spinale senza effetti collaterali²⁷.</p>	Non in grado di superare la barriera ematoencefalica. Somministrabile solo per via intratecale.
Risdiplam	Inclusione esone 7 del gene SMN2	<p>2014: Tramite tecniche di screening ad alta capacità viene identificato un derivato cumarico, somministrabile per via orale, in grado di aumentare l'inclusione dell'esone 7 nel gene SMN2. I test in vitro su fibroblasti derivati da pazienti e la somministrazione orale in vivo in topi SMA mostrano rispettivamente un aumento dei livelli della proteina SMN e il miglioramento delle funzioni motorie e dell'aspettativa di vita²⁸.</p> <p>2016: Modifiche nella struttura della molecola portano alla sintesi del composto RG7800, che supera i test di tossicità e mutagenesi. La molecola non presenta problemi di fototossicità. La somministrazione in topi SMA conferma i risultati incoraggianti ottenuti con il composto precursore. Tuttavia, problemi di tossicità retinica emergono dopo la somministrazione in primati non umani²⁹.</p> <p>2018: Ulteriori modifiche apportate al composto RG7800 conducono al risdiplam che si dimostra essere più selettivo nel legare al sito bersaglio e con ottima biodisponibilità sistemica. Il farmaco risulta inoltre ben tollerato ed efficace dopo somministrazione orale in modelli animali di SMA³⁰.</p>	Azione sistemica può portare ad effetti collaterali a lungo termine non ancora noti.
Onasemnogene abeparovovec	Ripristino del gene SMN1	<p>2009-2010: realizzazione di un vettore virale ricombinante adeno-associato, contenente il gene SMN1³¹.</p> <p>2010-2013: diversi studi preclinici condotti su modelli murini di SMA dimostrano che la somministrazione del farmaco aumenta l'aspettativa di vita e riduce la severità dei sintomi della patologia³².</p>	Effetti a lungo termine non ancora noti; somministrazione non utile se effettuata tardivamente.

²³ Singh NK, et al. «Splicing of a critical exon of human Survival Motor Neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron», *Molecular Cellular Biology* (febbraio 2006), 26(4):1333-46. doi: 10.1128/MCB.26.4.1333-1346.2006.

²⁴ Yimin Hua et al., «Antisense Masking of an HnRNP A1/A2 Intronic Splicing Silencer Corrects SMN2 Splicing in Transgenic Mice», *The American Journal of Human Genetics* 82, n. 4 (aprile 2008): 834-48, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.01.014>.

²⁵ Marco A. Passini et al., «Antisense Oligonucleotides Delivered to the Mouse CNS Ameliorate Symptoms of Severe Spinal Muscular Atrophy», *Science Translational Medicine* 3, n. 72 (2 marzo 2011), <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001777>; Yimin Hua et al., «Antisense Correction of SMN2 Splicing in the CNS Rescues Necrosis in a Type III SMA Mouse Model», *Genes & Development* 24, n. 15 (1 agosto 2010): 1634-44, <https://doi.org/10.1101/gad.1941310>.

²⁶ Yimin Hua et al., «Peripheral SMN Restoration Is Essential for Long-Term Rescue of a Severe Spinal Muscular Atrophy Mouse Model», *Nature* 478, n. 7367 (ottobre 2011): 123-26, <https://doi.org/10.1038/nature10485>.

²⁷ Passini et al., «Antisense Oligonucleotides Delivered to the Mouse CNS Ameliorate Symptoms of Severe Spinal Muscular Atrophy».

²⁸ Nikolai A. Naryshkin et al., «SMN2 Splicing Modifiers Improve Motor Function and Longevity in Mice with Spinal Muscular Atrophy», *Science* 345, n. 6197 (8 agosto 2014): 688-93, <https://doi.org/10.1126/science.1250127>.

²⁹ Hasane Ratni et al., «Specific Correction of Alternative Survival Motor Neuron 2 Splicing by Small Molecules: Discovery of a Potential Novel Medicine To Treat Spinal Muscular Atrophy», *Journal of Medicinal Chemistry* 59, n. 13 (14 luglio 2016): 6086-6100, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00459>.

³⁰ Poirier et al., «Risdiplam Distributes and Increases Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA)», *Journal of Medicinal Chemistry* 61, n. 15 (9 agosto 2018): 6501-17, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00741>.

³¹ Kevin D Foust et al., «Intravascular AAV9 Preferentially Targets Neonatal Neurons and Adult Astrocytes», *Nature Biotechnology* 27, n. 1 (gennaio 2009): 59-65, <https://doi.org/10.1038/nbt.1515>; Elisa Dominguez et al., «Intravenous ScAAV9 Delivery of a Codon-Optimized SMN1 Sequence Rescues SMA Mice», *Human Molecular Genetics* 20, n. 4 (15 febbraio 2011): 681-93, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq514>. "given": "Romain"}, {"family": "Astord", "given": "Stéphanie"}, {"family": "Moura", "given": "Aurélie Pereira", "non-dropping-particle": "de"}, {"family": "Voit", "given": "Thomas"}, {"family": "Barkats", "given": "Martine"}, {"issued": [{"date-parts": [{"2011", 2, 15}]}]}, {"schema": "https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"}]

³² Dominguez et al., «Intravenous ScAAV9 Delivery of a Codon-Optimized SMN1 Sequence Rescues SMA Mice»; Sofia Benkhelifa-Ziyyat et al., «Intramuscular ScAAV9-SMN1 Injection Mediates Widespread Gene Delivery to the Spinal Cord and Decreases Disease Severity in SMA Mice», *Molecular Therapy* 21, n. 2 (febbraio 2013): 282-90, <https://doi.org/10.1038/mt.2012.261>; Chiara F. Valori et al., «Systemic Delivery of ScAAV9 Expressing SMN Prolongs Survival in a Model of Spinal Muscular Atrophy», *Science Translational Medicine* 2, n. 35 (9 giugno 2010), <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000830>. "given": "Romain"}, {"family": "Astord", "given": "Stéphanie"}, {"family": "Moura", "given": "Aurélie Pereira", "non-dropping-particle": "de"}, {"family": "Voit", "given": "Thomas"}, {"family": "Barkats", "given": "Martine"}, {"issued": [{"date-parts": [{"2011", 2, 15}]}]}, {"id": "caor6lwm/YgsHoBwF", "uris": [{"http://zotero.org/users/local/AQv8wcYM/items/S4FKHTRD"}, {"itemData": {"id": "1284", "type": "article-journal", "container-title": "Molecular Therapy", "DOI": "10.1038/mt.2012.261", "ISSN": "15250016", "issue": "2", "journalAbbreviation": "Molecular Therapy", "language": "en", "page": "282-290", "source": "DOI.org (Crossref"}]

Tabella 4b.3

Studi inclusi nei *post-authorization development plan* dei farmaci approvati per il trattamento della SMA

Studio	Disegno dello studio	Status	Criteri di eleggibilità	Esposizione		Outcome	Risultati
				Braccio di trattamento	Braccio di controllo		
Onasemnogene abeparovvec							
STRIVE-US (Trial registrativo)	Trial clinico di fase III, a singolo braccio, open label	Completato	Pazienti con SMA di tipo 1, con mutazioni bialleliche di SMN1, con una o due copie di SMN2 e di età inferiore a 6 mesi alla data del trattamento con il farmaco	22 pazienti (45% maschi) trattati con una singola infusione endovenosa di onasemnogene abeparovvec, in circa 60 minuti: 1,1×10 ¹⁴ vg/kg	23 bambini non trattati, di età inferiore a 6 mesi e con SMA tipo 1 registrati nel dataset Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCr)	1. Proporzioni di pazienti in grado di stare seduti senza assistenza per almeno 30 secondi durante la visita di controllo a 18 mesi di età; 2. Sopravvivenza all'età di 14 mesi (assenza di morte o ventilazione permanente)	1. 13 pazienti su 22 (59%) sono stati in grado di rimanere seduti senza assistenza per 30 secondi o più a 18 mesi di vita (rispetto a 0 dei 23 pazienti non trattati nella coorte PNCr; p<0,0001); 2. 20 pazienti su 22 (91%) sono sopravvissuti senza ventilazione permanente fino a 14 mesi (rispetto a 6 dei 23 pazienti non trattati nella coorte PNCr; p<0,0001)
SPR1NT	Trial clinico di fase III, a singolo braccio, open label	Completato	Pazienti affetti da SMA pre-sintomatici, con mutazioni bialleliche di SMN1, con 3 copie di SMN2 e di età inferiore a 6 mesi alla data del trattamento	14 pazienti (29% maschi) trattati con una singola infusione endovenosa di onasemnogene abeparovvec, in circa 60 minuti: 1,1×10 ¹⁴ vg/kg	23 bambini non trattati, di età inferiore a 6 mesi e con SMA tipo 1 registrati nel dataset Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCr)	1. Proporzioni di pazienti in grado di sedersi senza assistenza per almeno 30 secondi durante qualsiasi visita fino ai 18 mesi di età; 2. Sopravvivenza all'età di 14 mesi (assenza di morte o ventilazione permanente)	Tutti i 14 (100%) pazienti hanno raggiunto sia l'endpoint primario (rispetto a 0 dei 23 pazienti non trattati nella coorte PNCr; p<0,0001) che l'endpoint secondario (rispetto a 6 dei 23 pazienti non trattati nella coorte PNCr; p<0,0001)
STRIVE-EU	Trial clinico di fase III, a singolo braccio, open label	Completato	Pazienti con SMA di tipo 1, con mutazioni bialleliche di SMN1, con 1 o 2 copie di SMN2 e di età inferiore a 6 mesi alla data del trattamento con il farmaco.	33 pazienti (42% maschi) inclusi. Un paziente escluso perché ha ricevuto il trattamento a 181 giorni. Onasemnogene abeparovvec, somministrato come singola infusione endovenosa in circa 60 minuti: 1,1×10 ¹⁴ vg/kg	23 bambini non trattati, di età inferiore a 6 mesi e con SMA tipo 1 registrati nel dataset Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCr)	1. Raggiungimento del milestone motorio di sedersi senza assistenza per almeno 10 secondi durante qualsiasi visita fino ai 18 mesi di età; 2. Sopravvivenza all'età di 14 mesi (assenza di morte o ventilazione permanente)	1. 14 (44%) dei 32 pazienti hanno raggiunto l'endpoint primario (rispetto a 0 dei 23 pazienti non trattati nella coorte PNCr; p<0,0001). 2. 31 (96,9%) dei 32 pazienti hanno raggiunto l'endpoint secondario (rispetto a 6 dei 23 pazienti non trattati nella coorte PNCr; p<0,0001).

Studio	Disegno dello studio	Status	Criteri di eleggibilità	Esposizione		Outcome	Risultati
				Braccio di trattamento	Braccio di controllo		
Onasemnogene abeparvovec							
RESTORE	Studio osservazionale prospettico, multicentrico	In corso	Pazienti con diagnosi di SMA, confermata geneticamente dopo il 24 maggio 2018 e con consenso informato per la partecipazione al registro	-	-	<p>Obiettivi primari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Valutare l'efficacia dei trattamenti per la SMA; 2. Valutare i <i>milestone</i> motori raggiunti; 3. Valutare l'efficacia a lungo termine del farmaco; 4. Valutare la sopravvivenza senza necessità di ventilazione assistita; 5. Valutare il rischio di trombocitopenia, epatotossicità ed eventi avversi cardiaci in pazienti trattati con il farmaco. <p>Obiettivi secondari:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Valutare l'utilizzo delle risorse sanitarie; 2. Valutare il carico di lavoro dei <i>caregiver</i>; 3. Valutare la dipendenza funzionale dei pazienti 	Risultati non ancora pubblicati
START LTFU	Studio osservazionale per il monitoraggio continuo della sicurezza a lungo termine del farmaco	In corso. I risultati delle analisi <i>ad interim</i> , relative a 5 anni di <i>follow-up</i> , sono stati pubblicati nel 2021	Pazienti già inclusi nel trial START, con una diagnosi di SMA tipo 1 confermata geneticamente, delezioni omozigoti su SMN1, e 2 copie di SMN2, trattati con onasemnogene abeparvovec	13 pazienti (6 maschi), di cui 3 hanno ricevuto una dose ridotta del farmaco (6.7×10^{13} vg/kg) e 10 una dose terapeutica (2.0×10^{14} vg/kg e successivamente $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg)	-	Valutazione dell'incidenza di eventi avversi gravi	Sono stati osservati eventi avversi gravi in 8 pazienti (62%) e nessuno di questi ha causato il ritiro dallo studio o la morte. Gli eventi avversi gravi maggiormente riportati sono stati: insufficienza respiratoria acuta (n = 4 [31%]), polmonite (n = 4 [31%]), disidratazione (n = 3 [23%]), difficoltà respiratorie (n = 2 [15%]) e bronchiolite (n = 2 [15%])
Nusinersen							
ENDEAR (Trial registrativo)	Trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con procedura sham	Completato	Pazienti con delezioni omozigoti o mutazioni del gene SMN1 e con due copie del gene SMN2 e di età inferiore a 7 mesi alla data di screening	80 pazienti (46% maschi) trattati con nusinersen ad un dosaggio aggiustato in base al volume di fluido cerebrospinale al giorno della somministrazione, in modo che i pazienti di età maggiore o uguale a 2 anni ricevessero una dose equivalente a 12 mg. Soltanto 73 pazienti sono stati inclusi nell'analisi <i>per protocol</i>	41 pazienti (41% maschi) sottoposti a procedura sham (37 pazienti inclusi nell'analisi <i>per protocol</i>).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Raggiungimento di un <i>milestone</i> motorio (definito in base ai risultati del <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i>) 2. Sopravvivenza libera da eventi (morte o uso permanente di ventilazione assistita) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il 51% (37/73) dei pazienti nel braccio di trattamento ha acquisito almeno un <i>milestone</i> motorio, rispetto a 0 su 37 pazienti nel braccio di controllo. 2. Il 61% (49/80) dei pazienti non sono deceduti o non hanno necessitato di ventilazione permanente (rispetto al 32% [13/41] dei pazienti nel gruppo controllo; p=0,005)

Studio	Disegno dello studio	Status	Criteri di eleggibilità	Esposizione		Outcome	Risultati
				Braccio di trattamento	Braccio di controllo		
Nusinersen							
NURTURE	Trial clinico di fase II, a singolo braccio.	In corso I risultati delle analisi <i>ad interim</i> dopo 5 anni di <i>follow-up</i> sono stati pubblicati nel 2019	Pazienti affetti da SMA pre-sintomatici, con mutazioni bialleliche di SMN1, con 2 o 3 copie di SMN2 e di età inferiore a 6 settimane alla data del trattamento	25 pazienti (48% maschi) trattati con nusinersen (quattro dosi di carico (somministrate nei giorni 1, 15, 29 e 64), seguite da una dose di mantenimento ogni 119 giorni per un periodo di cinque anni.	-	<i>Time to death</i> o all'intervento respiratorio (invasivo o non invasivo per almeno 6 ore al giorno ininterrottamente per almeno 7 giorni, o tracheostomia).	Tutti e 25 i pazienti sono sopravvissuti, ma 4 partecipanti su 25 (16%), con due copie di SMN2, hanno utilizzato il supporto respiratorio per almeno 6 ore al giorno per almeno 7 giorni consecutivi.
Risdiplam							
SUNFISH (Trial registrativo)	Trial clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	In corso. I risultati delle analisi <i>ad interim</i> sono stati pubblicati nel 2022	Pazienti di età compresa tra 2 e 25 anni, con SMA di tipo 2 o 3	120 pazienti trattati con risdiplam (3 pazienti hanno interrotto lo studio prima della conclusione) per via orale (5 mg/die per pazienti di peso ≥20 kg o 0,25 mg/kg/die per pazienti di peso <20 kg)	60 pazienti trattati con placebo (un paziente ha interrotto lo studio prima della conclusione)	Variazione rispetto al baseline dello score totale del <i>32-item Motor Function Measure (MFM32)</i> nei pazienti al dodicesimo mese di trattamento rispetto al gruppo placebo	Al dodicesimo mese, la variazione media dello score del MFM32 rispetto al baseline era pari a 1,36 (IC 95%: 0,61 a 2,11) nel gruppo di trattamento e pari a -0,19 (IC 95%: -1,22 a 0,84), con una differenza di 1,55 (IC 95%: 0,30 - 2,81; p=0,016) a favore del trattamento con risdiplam.
FIREFISH - Parte 1	Trial clinico open label di fase II/III	Completato	Pazienti di età compresa tra 1 e 7 mesi con una diagnosi di SMA di tipo 1 e due copie di SMN2	21 partecipanti (28,6% maschi) hanno ricevuto dosi crescenti di risdiplam (0,00106 mg/kg, 0,04 mg, 0,08 mg, 0,2 mg/kg e 0,25 mg/kg), somministrate per via orale una volta al giorno per un minimo di 4 settimane al fine di selezionare la dose da somministrare nella parte 2 dello studio.	-	Valutazione della sicurezza, farmacocinetica, farmacodinamica per selezionare la dose di risdiplam da somministrare ai pazienti per la parte 2 dello studio.	Quattro bambini sono stati inclusi nella coorte a basso dosaggio e sono stati trattati con una dose finale al dodicesimo mese di 0,08 mg/kg/die e 17 sono in inclusi nella coorte con dosaggio più elevato e sono stati trattati con una dose finale di 0,2 mg/kg/die. Il trattamento con risdiplam ha determinato una maggiore espressione della proteina SMN funzionale nel sangue (aumento di 3 volte rispetto al baseline per i pazienti trattati con dosaggio ridotto e di 1,9 volte per i pazienti trattati con dosaggio elevato). Gli eventi avversi gravi rilevati hanno incluso: polmonite, infezione delle vie respiratorie e insufficienza respiratoria acuta.

Studio	Disegno dello studio	Status	Criteri di eleggibilità	Esposizione		Outcome	Risultati
				Braccio di trattamento	Braccio di controllo		
Risdiplam							
FIREFISH – Parte 2 (Trial registrativo)	Trial clinico open label di fase II/III	Completato	Pazienti di età compresa tra 1 e 7 mesi con una diagnosi di SMA di tipo 1 e due copie di SMN2	41 pazienti trattati con risdiplam. I pazienti di età superiore a 5 mesi hanno ricevuto una dose pari a 0,2 mg/kg/die, mentre i pazienti di età inferiore a 5 mesi hanno ricevuto una dose pari a 0,04 o 0,008 mg/kg/die, aggiustata a 0,2mg/kg/die entro 1-3 mesi dall'inizio del trattamento.	16 controlli storici derivati dallo studio NeuroNEXT e 24 controlli storici derivati dallo studio di De Sanctis et al. "Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy")	Proporzione di pazienti in grado di stare seduti senza assistenza per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento, sulla base della terza edizione della Bayley Scales of Infant and Toddler Development	In totale di 12 su 41 pazienti (29%; IC 95%: 16 a 46) erano in grado di sedersi senza assistenza per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento; la percentuale era significativamente più elevata rispetto a quanto osservato nei controlli storici (p<0,001)
RAINBOWFISH	Trial clinico di fase II, a singolo braccio, open label	In corso	Pazienti di età non superiore a 6 settimane con una diagnosi geneticamente confermata di SMA che non abbiano ancora manifestato sintomi correlati alla malattia	25 partecipanti riceveranno risdiplam una volta al giorno per due anni (dosaggio non specificato)	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporzioni di pazienti in grado di stare seduti senza assistenza per almeno 5 secondi sulla base della terza edizione della Bayley Scales of Infant and Toddler Development 2. Proporzioni di pazienti che sviluppano le manifestazioni cliniche della SMA 3. Proporzioni di pazienti che sopravvivono senza utilizzo di ventilazione permanente 4. Proporzioni di pazienti ancora in vita 5. Raggiungimento di un milestone motorio (definito in base ai risultati del Hammersmith Infant Neurological Examination) 	Risultati non ancora pubblicati
JEWELFISH	Trial clinico di fase II, a singolo braccio	In corso	Pazienti di età compresa tra 6 mesi e 60 anni con una diagnosi di SMA	174 pazienti riceveranno più dosi di risdiplam per via orale una volta al giorno per 24 mesi	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proporzioni di pazienti con eventi avversi ed eventi avversi gravi 2. Proporzioni di pazienti con comparsa o peggioramento dei sintomi, valutata tramite la Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) 3. Proporzioni di pazienti con modifiche clinicamente rilevanti nelle valutazioni oftalmologiche e neurologiche 5. Valutazione di parametri farmacocinetici 	Risultati non ancora pubblicati

Studio	Disegno dello studio	Status	Criteri di eleggibilità	Esposizione		Outcome	Risultati
				Braccio di trattamento	Braccio di controllo		
Risdiplam							
Studio BN42833 (Risdiplam Pregnancy Surveillance Study)	Studio osservazionale di coorte prospettico	Pianificato				Descrivere gli esiti della gravidanza (nascite, aborti spontanei, nati morti, aborti elettivi e nascite pretermine) e complicazioni della gravidanza in donne con SMA esposte a risdiplam durante una finestra di esposizione definita.	Risultati non ancora pubblicati
Study BP42817 (QTc Study)		Pianificato				Stimare gli effetti di singole dosi orali di risdiplam sull'intervallo QT dell'elettrocardiogramma (QT)/QT corretto per l'intervallo di frequenza cardiaca (QTc) in soggetti sani	Risultati non ancora pubblicati

Tabella 4b.4

Trial clinici e studi osservazionali registrati su clinicaltrials.gov e/o EU PAS Register al 7 ottobre 2022

Titolo dello studio (NCT o EU PAS number)	Status	Farmaco in studio	Popolazione in studio (età)	Fase	Disegno dello studio
Trial clinici					
Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants With Infantile-onset (Consistent With Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT02865109)	Completato	Nusinersen	Bambini, adulti e anziani con diagnosi confermata di SMA di tipo 1		<i>Expanded access study</i>
A Study to Evaluate Higher Dose (HD) Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Risdiplam (NCT: NCT05067790)	In corso	Nusinersen	Età: da 39 anni	III	Trial clinico a braccio singolo open label
A Study of Nusinersen Among Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Apeparvovec (NCT: NCT04488133)	In corso	Nusinersen	Età: da 2 a 36 mesi	IV	Trial clinico a braccio singolo open label
Extension Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in a Study With Nusinersen (NCT: NCT04729907)	In corso	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	III	Trial clinico non randomizzato a due bracci
Ultrasound-assisted vs Landmark Based Intrathecal Administration of Nusinersen (NCT: NCT04674618)	In corso	Nusinersen	Età ≥ 18 anni	N.A.	Trial clinico randomizzato crossover
Pulmonary Function Test Changes and Respiratory Muscle Strength Trends in Spinal Muscular Atrophy Patients Receiving Nusinersen Treatments (NCT: NCT04050852)	Ritirato	Nusinersen	Età: da 5 a 21 anni	I	Trial clinico a braccio singolo open label
Monitoring to the Evolution of Motor Function in SMA Type II Adults Patients Treated With SPINRAZA® (NCT: NCT04159987)	In corso	Nusinersen	Età ≥ 18 anni	N.A.	Trial clinico a braccio singolo open label
Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT04089566)	In corso	Nusinersen	Età ≥ 7 anni	II/III	Trial clinico randomizzato in doppio cieco
Study of the Functional Effects of Nusinersen in 5q-spinal Muscular Amyotrophy Adults (SMA Type 2 or 3 Forms) (NCT: NCT04576494)	In corso	Nusinersen	Età ≥ 18 anni	N.A.	Trial clinico a braccio singolo open label
NURTURE: A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT02386553)	In corso	Nusinersen	Età ≤ 6 settimane	II	Trial clinico a braccio singolo open label
SHINE: A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies (NCT: NCT02594124)	In corso	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	III	Trial clinico non randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in ISIS 396443-CS2 (NCT01703988) or ISIS 396443-CS10 (NCT01780246) (NCT: NCT02052791)	Completato	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	I	Trial clinico a braccio singolo open label

Titolo dello studio (NCT o EU PAS number)	Status	Farmaco in studio	Popolazione in studio (età)	Fase	Disegno dello studio
Trial clinici					
A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT02292537)	Completato	Nusinersen	Età: da 2 a 12 anni	III	Trial clinico randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (NCT: NCT02462759)	Terminato	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	II	Trial clinico randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT01839656)	Completato	Nusinersen	Età: da 21 a 210 giorni	II	Trial clinico non randomizzato open label
A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT02193074)	Terminato	Nusinersen	Età ≤ 210 giorni	III	Trial clinico randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
An Open-label Safety and Tolerability Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in ISIS 396443-CS1 (NCT01494701) (NCT: NCT01780246)	Completato	Nusinersen	Età: da 2 a 15 anni	I	Trial clinico a braccio singolo open label
An Open-label Safety, Tolerability and Dose-Range Finding Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT01703988)	Completato	Nusinersen	Età: da 2 a 15 anni	I/II	Trial clinico non randomizzato open label con bracci paralleli
An Open-label Safety, Tolerability, and Dose-range Finding Study of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT01494701)	Completato	Nusinersen	Età: da 2 a 14 anni	I	Trial clinico non randomizzato open label con bracci paralleli
Phase IIIb, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of OAV101 Administered Intrathecally to Participants With SMA Who Discontinued Treatment With Nusinersen or Risdiplam (NCT: NCT05386680)	Pianificato	OAV101 (onasemnogene abeparvovec intratecale)	Età: da 2 a 12 anni	III	Trial clinico a braccio singolo open label
Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (OFELIA) (NCT: NCT05073133)	In corso	OAV101 (onasemnogene abeparvovec intratecale)	Età: ≤ 24 mesi	IV	Trial clinico non randomizzato open label a braccio singolo
Safety and Efficacy of Intravenous OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT04851873)	In corso	OAV101 (onasemnogene abeparvovec intratecale)	Età: ≤ 17 anni	III	Trial clinico a braccio singolo open label
Efficacy and Safety of Intrathecal OAV101 (AVXS-101) in Pediatric Patients With Type 2 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT05089656)	In corso	OAV101 (onasemnogene abeparvovec intratecale)	Età: da 2 a 17 anni	III	Trial clinico randomizzato in doppio cieco crossover
AveXis Managed Access Program Cohort for Access to AVXS-101 (NCT: NCT03955679)	Completato	Onasemnogene abeparvovec	Bambini, adulti e anziani con diagnosi confermata di SMA di tipo 1 o di tipo 2		Expanded access study
Long-term Follow-up Study of Patients Receiving Onasemnogene Abeparvovec-xioi (NCT: NCT04042025)	In corso	Onasemnogene Abeparvovec	Bambini, adulti, anziani	III	Trial clinico a braccio singolo open label

Titolo dello studio (NCT o EU PAS number)	Status	Farmaco in studio	Popolazione in studio (età)	Fase	Disegno dello studio
Trial clinici					
SPR1NT: Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Apeparovvec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (NCT: NCT03505099)	Completato	Onasemnogene Apeparovvec	Età: ≤ 42 giorni	III	Trial clinico a braccio singolo open label
Single-Dose Gene Replacement Therapy Using for Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 With One or Two SMN2 Copies (NCT: NCT03837184)	Completato	Onasemnogene Apeparovvec	Età: da 0 giorni a 6 mesi	III	Trial clinico a braccio singolo open label
Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Apeparovvec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT03381729)	Completato	Onasemnogene Apeparovvec	Età: da 6 a 60 mesi	I	Trial clinico non randomizzato open label con bracci paralleli.
STR1VE-US: Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT: NCT03306277)	Completato	Onasemnogene Apeparovvec	Età: ≤ 6 mesi	III	Trial clinico a braccio singolo open label
STR1VE-EU: Single-Dose Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT: NCT03461289)	Completato	Onasemnogene Apeparovvec	Età: ≤ 6 mesi	III	Trial clinico a braccio singolo open label
Long-term Follow-Up of Patients With Spinal Muscular Atrophy Treated With OAV101 in Clinical Trials (NCT: NCT05335876)	Pianificato	Onasemnogene Apeparovvec	Bambini, adulti, anziani	IV	Trial clinico a braccio singolo open label
Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (NCT: NCT02122952)	Completato	Onasemnogene Apeparovvec	Età: ≤ 6 mesi	I	Trial clinico non randomizzato open label a braccio singolo
An Expanded Access Program for Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT04256265)	Completato	Risdiplam	Soggetti di età ≥ 2 mesi con diagnosi confermata di SMA di tipo 1 o di tipo 2		<i>Expanded access study</i>
Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Previously Treated With Nusinersen (NCT: NCT05522361)	Pianificato	Risdiplam	Età: da 2 a 35 anni	IV	Trial clinico a braccio singolo open label
Long-Term Follow-Up Study of Risdiplam in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT05232929)	In corso	Risdiplam	Bambini, adulti, anziani	IV	Trial clinico a braccio singolo open label
JEWELFISH: A Study of Risdiplam (R07034067) in Adult and Pediatric Participants With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT03032172)	In corso	Risdiplam	Età: da 6 mesi a 60 anni	II	Trial clinico a braccio singolo open label (<i>open label extension study</i>)
FIREFISH: Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (R07034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT02913482)	In corso	Risdiplam	Età: da 1 mese a 7 mesi	II/III	Trial clinico non randomizzato open label (<i>open label extension study</i>)
Bioavailability and Bioequivalence of Two Risdiplam Tablets in Healthy Participants (NCT: NCT04718181)	In corso	Risdiplam	Età: da 18 a 55 anni	I	Trial clinico randomizzato open label crossover

Titolo dello studio (NCT o EU PAS number)	Status	Farmaco in studio	Popolazione in studio (età)	Fase	Disegno dello studio
Trial clinici					
A Study to Investigate the Safety and Efficacy of RO7204239 in Combination With Risdiplam (RO7034067) in Ambulatory Children With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT05115110)	In corso	Risdiplam	Età: da 2 a 10 anni	II/III	Trial clinico randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
RAINBOWFISH: A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT03779334)	In corso	Risdiplam	Età: da 1 giorno a 6 settimane	II	Trial clinico a braccio singolo open label (<i>open label extension study</i>)
A Drug-drug Interaction Study With Risdiplam Multiple Dose and Midazolam in Healthy Participants (NCT: NCT03988907)	Completato	Risdiplam	Età: da 18 a 55 anni	I	Trial clinico non randomizzato open label
SUNFISH: A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (NCT: NCT02908685)	In corso	Risdiplam	Età: da 2 a 25 anni	II/III	Trial clinico randomizzato in doppio cieco (<i>open label extension study</i>)
A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety and Tolerability of a Single Oral Dose of Risdiplam Compared to Matched Healthy Participants With Normal Hepatic Function (NCT: NCT03920865)	Completato	Risdiplam	Età: da 18 a 70 anni	I	Trial clinico non randomizzato open label
A Study Investigating the Excretion Balance, Pharmacokinetics and Metabolism of a Single Oral Dose of [14C]-Labeled Risdiplam (RO7034067) in Healthy Male Participants (NCT: NCT03036501)	Completato	Risdiplam	Soggetti maschi di età compresa tra 35 e 65 anni	I	Trial clinico a braccio singolo open label
A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) in Healthy Japanese Participants (NCT: NCT03040635)	Completato	Risdiplam	Età: da 18 a 60 anni	I	Trial clinico randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risdiplam (RO7034067) Given by Mouth in Healthy Volunteers (NCT: NCT02633709)	Completato	Risdiplam	Soggetti maschi di età compresa tra 18 e 45 anni	I	Trial clinico randomizzato in doppio cieco con bracci paralleli
BP42817: Phase I, double blind, placebo- and positive-controlled crossover study to investigate the effects of risdiplam on QTc interval in healthy subjects		Risdiplam		I	Trial clinico <i>cross over</i> in doppio cieco
Studi osservazionali					
Pediatric SMA China Registry (NCT: NCT05042921)	Pianificato	-	Età: ≤ 18 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
European Registry of Patients With Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT03339830)	Completato	-	Bambini, adulti, anziani	N.A.	Studio di coorte prospettico
Longitudinal Data Collection in Pediatric and Adult Patients With Spinal Muscular Atrophy in Latin America (NCT: NCT05475691)	In corso	-	Età: ≥ 15 giorni	N.A.	Studio di coorte prospettico

Titolo dello studio (NCT o EU PAS number)	Status	Farmaco in studio	Popolazione in studio (età)	Fase	Disegno dello studio
Studi osservazionali					
Adults With SMA Treated With Nusinersen (NCT: NCT04591678)	Completato	Nusinersen	Età: da 18 a 60 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
Hyperkinetic Movements in Patients With Disease of Motor Neurons and Their Response to Treatment With Nusinersen (NCT: NCT04825119)	In corso	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	N.A.	Studio di coorte prospettico
Observational, Postmarketing Surveillance Study of Spinraza Injection (Nusinersen Sodium) (NCT: NCT04317794)	In corso	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	N.A.	Studio di coorte prospettico
Effect of Nusinersen on Adults With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT03878030)	In corso	Nusinersen	Età: da 18 a 60 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
Non-Interventional, Postmarketing Surveillance Study of Nusinersen Sodium Injection (NCT: NCT04419233)	In corso	Nusinersen	Bambini, adulti, anziani	N.A.	Studio di coorte prospettico
Spinraza in Adult Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT03709784)	In corso	Nusinersen	Età: da 18 a 70 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
Metabolomics of Children With SMA (NCT: NCT04587492)	Completato	Nusinersen	Età: ≤ 21 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
Characterization of the Clinical-epidemiological Profile of Patients With SMA5q Types II and III: Observational Study (NCT: NCT04404764)	Completato	Nusinersen	Età: ≥ 6 mesi	N.A.	Studio <i>cross-sectional</i>
Responsiveness and Validation Study of MFM-32 in SMA Patients Treated With Nusinersen (NCT: NCT04602195)	In corso	Nusinersen	Età: da 2 a 6 anni	N.A.	Studio osservazionale prospettico
Antisense Oligonucleotide for Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT05187260)	In corso	Nusinersen	Età: da 1 settimana a 50 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
Responsiveness and Validation Study of MFM-20 in SMA Patients Treated With Nusinersen (NCT: NCT04644393)	Pianificato	Nusinersen	Età: da 2 a 6 anni	N.A.	Studio osservazionale retrospettivo
Motor Unit Number Estimation (MUNE) in Adults With Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT04139343)	In corso	Nusinersen	Età: da 17 a 70 anni	N.A.	Studio caso-controllo prospettico
Mechanisms and Treatment of Exercise Intolerance and Persistent Fatigue in Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT05518773)	Pianificato	Nusinersen e Risdiplam	Età: da 8 a 55 anni	N.A.	Studio <i>cross sectional</i>

Titolo dello studio (NCT o EU PAS number)	Status	Farmaco in studio	Popolazione in studio (età)	Fase	Disegno dello studio
Studi osservazionali					
START LTFU: Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (NCT: NCT03421977)	In corso	Onasemnogene Abeparvovec	Bambini, adulti, anziani	N.A.	Studio osservazionale prospettico
RESTORE: Registry of Patients With a Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy (SMA) (NCT: NCT04174157)	In corso	Onasemnogene Abeparvovec	Bambini, adulti, anziani	N.A.	Studio ecologico prospettico
Investigating NMJ Defects in SMA Following Central and Peripheral SMN Restoration (NCT: NCT05219487)	In corso	Risdiplam	Età: da 18 a 65 anni	N.A.	Studio osservazionale prospettico
Study BN42833: Risdiplam Single-Arm Pregnancy Safety Study (EUPAS number: EUPAS47679)	Pianficato	Risdiplam	Età: da 12 a 64 anni	N.A.	Studio di coorte prospettico
French Register of Patients With Spinal Muscular Atrophy (NCT: NCT04177134)	In corso	Risdiplam, Nusinersen, Onasemnogene Abeparvovec	Età: ≥ 0 giorni	N.A.	Studio di coorte prospettico

Abbreviazioni: N.A. = non applicabile

CAPITOLO 4C - Approfondimenti

Legge 3 agosto 2022, n. 129: "Delega al Governo per il riordino della disciplina Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico"

Lemma V.¹

Il primo settembre 2022 sulla Gazzetta Ufficiale n. 204 è stata pubblicata la legge 3 agosto 2022, n. 129 recante 'Delega al Governo per il riordino della disciplina degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico', di cui al decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288. Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) sono ospedali di eccellenza che perseguono finalità di ricerca nel campo biomedico ed in quello dell'organizzazione e della gestione dei servizi sanitari.

Sono molto importanti perché danno un supporto tecnico ed operativo agli altri organi del Servizio Sanitario nazionale per l'esercizio delle funzioni assistenziali al fine del perseguimento degli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale in materia di ricerca sanitaria e per la formazione del personale.

Il "riconoscimento del carattere scientifico" è la procedura attraverso cui queste realtà ospedaliere emergenti, che trattano particolari patologie di rilievo nazionale, vengono qualificate come IRCCS. Essendo quindi dei centri ad alta specializzazione, spesso rappresentano un punto di riferimento per i malati rari.

Il provvedimento è entrato in vigore il 16 settembre 2022 e, entro sei mesi da questa data, il Governo dovrà adottare uno o più decreti legislativi, sulla base di alcuni principi di indirizzo e criteri direttivi, fatta salva l'autonomia giuridico-amministrativa degli istituti di diritto privato di cui all'articolo 12, comma 1, del medesimo decreto legislativo 16 ottobre 2003, n. 288. Al momento è stato emanato solo uno dei decreti attuativi previsti dalla legge, il decreto legislativo n. 200 del 23 dicembre 2022.

La riforma rientra tra quelle previste dal PNRR, Piano nazionale di ripresa e resilienza, nell'ambito della missione 6, ed è collegata ad altri interventi finanziati con risorse del PNRR, volti, più specificamente, alla promozione e al rafforzamento della ricerca scientifica biomedica con il trasferimento tecnologico tra ricerca e imprese relativo ad almeno 424 progetti (su malattie rare e tumori rari e malattie altamente invalidanti), tramite risorse finalizzate alla realizzazione di progetti PoC (Proof of concept, ovvero sperimentazioni con prova sul campo dei risultati), che il Ministero della salute deve attuare come obiettivo entro il 2025 mediante sovvenzioni pari a 524,14 milioni di euro.

Spetta al Governo attuare la riforma con l'emanazione dei decreti, al fine di potenziare il ruolo di punta degli IRCCS all'interno del nostro servizio Sanitario Nazionale.

¹ *Valentina Lemma, Avvocato Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.*

4c.1 - I 15 principi di indirizzo e criteri direttivi di delega

La legge si compone di un unico articolo e, al primo comma, prevede che il Governo adotti i decreti legislativi sulla base dei 15 principi di indirizzo e criteri di seguito esposti.

Il **primo** mira a potenziare il ruolo degli IRCCS quali "Istituti di ricerca e assistenza" di rilevanza nazionale in cui si coniuga, nell'ambito di aree tematiche internazionalmente riconosciute, la finalità principale del rafforzamento della qualità della ricerca sanitaria del Servizio sanitario nazionale in un'ottica traslazionale, anche mediante il potenziamento delle politiche di ricerca del Ministero della Salute (lettera a).

Il **secondo** principio, come si legge nella relazione illustrativa della Camera dei Deputati, concerne la revisione dei criteri per il riconoscimento, per la revoca nonché per la conferma del carattere scientifico, su base quadriennale, differenziando e valorizzando gli IRCCS monotematici (per un'unica specializzazione disciplinare) e gli IRCCS politematici (per più aree biomediche integrate), introducendo criteri e soglie di valutazione elevati, riferiti all'attività di ricerca, secondo standard internazionali, e all'attività clinica e assistenziale (lettera b).

Il **terzo** prevede la necessità di considerare ai fini del riconoscimento, in via prioritaria, il criterio di localizzazione territoriale dell'Istituto e quello del bacino minimo di riferimento per ciascuna area tematica, con lo scopo di rendere la valutazione per l'attribuzione della qualifica IRCCS maggiormente oggettiva e più aderente alle necessità dei diversi territori, fermo restando il rispetto della programmazione sanitaria regionale anche per gli aspetti di natura finanziaria (lettera c).

Il **quarto** assicura l'accesso agli IRCCS indipendentemente dalla regione di residenza del paziente, al fine di garantire un equo accesso dei cittadini alle prestazioni di alta specialità, tipiche per competenza e specializzazione tecnologica degli IRCCS (lettera d).

Il **quinto** prevede, ai fini dei nuovi riconoscimenti degli IRCCS proposti dalle Regioni, che in sede di riparto del fabbisogno sanitario nazionale standard, d'intesa con le Regioni e nel rispetto degli equilibri di finanza pubblica, una quota per il finanziamento della ricerca degli Istituti possa essere vincolata, nell'ambito di una programmazione di attività e di volumi delle diverse prestazioni assistenziali dei medesimi Istituti, ai previsti fabbisogni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), al fine di garantire l'erogazione di risorse coerenti con tali fabbisogni (lettera e).

Il **sesto** articolo prevede la regolamentazione per gli IRCCS aventi sedi in più Regioni, delle modalità di coordinamento a livello interregionale della programmazione sanitaria delle sedi secondarie, dotate di capacità operative di alto livello, anche mediante sistemi di accreditamento e di convenzionamento uniformi, nel rispetto della natura giuridica riconosciuta alla sede principale (lettera f).

Il **settimo** disciplina la costituzione, la *governance*, le modalità di finanziamento e la valutazione delle reti degli IRCCS secondo le aree tematiche di cui alla precedente lett. a), anche multidisciplinari, nell'osservanza dei principi di flessibilità organizzativa e gestionale, semplificazione operativa, condivisione delle conoscenze e sviluppo di infrastrutture e piattaforme tecnologiche condivise, aperte alla collaborazione verso altri enti del SSN, con reti o gruppi di ricerca, anche internazionali, nonché di *partner* scientifici ed industriali, nazionali ed internazionali e sulla base di una programmazione quadriennale (lettera g).

L'**ottavo** intende promuovere, nel rispetto dell'autonomia regionale, il coordinamento tra Direzione Generale e Direzione Scientifica degli IRCCS, anche attraverso il coinvolgimento concreto del direttore scientifico nella direzione strategica e l'assegnazione di obiettivi condivisi, al fine di assicurare il raccordo tra l'attività di ricerca e quella di assistenza, in coerenza con gli indirizzi di politica sanitaria regionale e nazionale, per una più efficace azione nell'ambito delle aree tematiche di riconoscimento (lettera h).

Il **nono** prevede, nel rispetto delle attribuzioni delle Regioni e delle Province autonome, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, misure idonee a garantire lo svolgimento delle attività di vigilanza da parte del Ministero della Salute sugli IRCCS sia di diritto pubblico, sia di diritto privato, anche mediante l'acquisizione di documenti e di informazioni e il monitoraggio costante volto ad accertare il mantenimento degli *standard* e

dei requisiti di cui all'articolo 13, comma 3, del Decreto Legislativo n. 288 del 2003, in relazione ai già illustrati requisiti richiesti per il riconoscimento scientifico (lettera i).

Il **decimo** disciplina il regime di incompatibilità dei Direttori Scientifici degli IRCCS pubblici al fine di rendere compatibile l'esercizio del predetto incarico con lo svolgimento di attività di ricerca pre-clinica, traslazionale, clinica e di formazione, da espletare nell'esclusivo interesse dell'Istituto di appartenenza, nonché il trattamento economico dei direttori scientifici in modo che sia equiparato a quello del Direttore Generale (lettera l).

L'**undicesimo** individua i requisiti di comprovata professionalità e competenza anche manageriale dei componenti degli organismi di governo degli IRCCS di diritto pubblico ed esclusivamente degli organi scientifici degli IRCCS di diritto privato, in relazione alla specificità dei medesimi istituti, tenuto conto dell'assenza di conflitti di interesse e fermo restando quanto previsto all'articolo 16 della legge 31 dicembre 2009, n. 196² (Legge di contabilità e finanza pubblica), in materia di composizione del collegio sindacale (lettera m).

Il **dodicesimo** articolo prevede che si proceda, in relazione agli IRCCS pubblici e agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), alla revisione della disciplina del personale della ricerca sanitaria prevista dalla Legge di Bilancio 2018 (commi da 422 a 434, art. 1, L. 205/2017), al fine della valorizzazione delle competenze e dei titoli acquisiti, nell'ambito delle risorse di cui al comma 424 e nel rispetto dei vincoli di cui al comma 428 della citata legge di bilancio 2018, anche al fine dell'inquadramento a tempo indeterminato nei ruoli del Servizio Sanitario Nazionale; alla promozione della mobilità del personale della ricerca sanitaria tra gli IRCCS pubblici, gli enti pubblici di ricerca e le Università; riconoscere le figure professionali rese necessarie dal progresso tecnologico in relazione allo sviluppo della ricerca biomedica di qualità (lettera n).

Il **tredicesimo** intende assicurare che l'attività di ricerca degli IRCCS sia svolta nel rispetto dei criteri internazionali di trasparenza e di integrità della ricerca, anche mediante la promozione di sistemi di valutazione d'impatto della ricerca sulla salute dei cittadini, nel rispetto dei principi di sicurezza dei percorsi sperimentali, stabiliti dalle raccomandazioni ministeriali, con una integrazione sempre maggiore con i comitati etici unici regionali nonché mediante l'utilizzo di sistemi di valutazione dell'attività scientifica degli IRCCS secondo standard internazionali, e la previsione di regole comportamentali e l'adesione ad un codice di condotta che garantiscano la leale concorrenza e il corretto utilizzo delle risorse (lettera o).

Il **quattordicesimo** prevede, nel rispetto delle vigenti disposizioni in materia di proprietà intellettuale, anche mediante l'introduzione di un regime speciale e di semplificazione che tenga conto della natura giuridica degli IRCCS e delle finalità che gli stessi perseguono, misure idonee a garantire la tutela della proprietà intellettuale degli Istituti, anche con riguardo al trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca. La tutela deve avvenire anche disciplinando il regime di incompatibilità del dipendente pubblico con le fasi di trasferimento tecnologico, di *spin off* e di *start up*, nonché il rapporto con le imprese nella fase di sponsorizzazione della ricerca e nella scelta del partner scientifico e industriale per lo sviluppo di brevetti detenuti dall'IRCCS di appartenenza (lettera p).

Il **quindicesimo** dispone il coordinamento delle disposizioni vigenti in materia di IRCCS, anche mediante l'abrogazione espressa delle disposizioni incompatibili con i decreti attuativi della presente legge. Sono fatte salve le disposizioni previste dalla Legge n. 187 del 1995, che sancisce l'accordo tra il Governo italiano e la Santa Sede per regolare i rapporti tra l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ed il Servizio Sanitario Nazionale (lettera q).

² <http://documenti.intra.camera.it/apps/nir/getURN2DEA.aspx?param=urn%3Anir%3Astato%3Alegge%3A2009-12-31%3B196>

4c.2 - Le disposizioni relative ai decreti legislativi

Il **comma 2** dispone che i decreti legislativi di attuazione sono adottati su proposta del Ministro della Salute, di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, con il Ministro dell'Università e della Ricerca e con il Ministro per la Pubblica Amministrazione, previa intesa in sede di Conferenza permanente Stato-Regioni. L'intesa in Conferenza si rende necessaria poiché il provvedimento sembra riconducibile alla determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale, oggetto di potestà legislativa esclusiva statale ai sensi dell'articolo 117, secondo comma, lettera *m*), della Costituzione, nonché alla tutela della salute, oggetto di potestà legislativa concorrente ai sensi dell'articolo 117, terzo comma, della Costituzione.

Secondo quanto disposto dal **comma 3**, gli schemi dei decreti legislativi devono essere trasmessi alla Camera dei Deputati ed al Senato della Repubblica per l'espressione del parere entro trenta giorni dalla data di trasmissione, da parte delle Commissioni Parlamentari competenti per materia e per i profili finanziari. Decorso inutilmente tale termine, i decreti legislativi possono essere comunque emanati.

Qualora il termine per l'espressione dei pareri parlamentari scada nei trenta giorni che precedono la scadenza del termine per l'esercizio della delega (sei mesi dalla data di entrata in vigore della legge), ovvero successivamente, il termine per l'esercizio della delega è prorogato di tre mesi.

Il **comma 4** stabilisce che entro 36 mesi dalla data di entrata in vigore di ciascuno dei Decreti Legislativi attuativi, nel rispetto dei principi e criteri direttivi di cui al medesimo comma 1 e con le procedure di cui ai commi 2 e 3, il Governo può comunque adottare disposizioni integrative e correttive dei Decreti Legislativi medesimi.

Il **comma 5** dell'articolo 1, infine sancisce la clausola di invarianza finanziaria, prevedendo che dalla presente legge non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.



CAPITOLO 4D - Approfondimenti

Analisi multidimensionale del percorso terapeutico dei pazienti pediatrici affetti da malattie rare per l'accesso alle terapie off-label

Mongelli A.¹, Vallesi L.¹, Corsetti T.¹

4d.1 - Introduzione

L'autorità regolatoria europea ha provveduto, negli ultimi anni, ad elaborare un sistema normativo di promozione per la ricerca e sviluppo dei farmaci orfani approvando, nel periodo 2000-2017¹, 169 nuovi farmaci, ma il 95% delle malattie rare resta tuttora privo di trattamenti autorizzati. Questo dato si riflette anche in Italia, che a fine anno 2020, il numero di farmaci orfani complessivamente disponibili risulta pari a 752. Pertanto, le terapie off-label restano l'unica alternativa possibile per garantire un trattamento terapeutico per le diverse malattie rare, nonostante questo possa comportare dei rischi ed incertezze per i pazienti e per i medici che prescrivono. In Italia sono diversi gli strumenti normativi che delineano le modalità di accesso al farmaco off-label: legge 648/96, Fondo AIFA 5%, uso compassionevole, legge 94/98 (ex Legge Di Bella). Subentrano però differenze inter-regionali rispetto ai percorsi autorizzativi per garantire l'accesso alle prestazioni extra-LEA da parte dei pazienti affetti da malattie rare. La sfida tuttora risulta quella di implementare una rete assistenziale integrata a livello regionale e nazionale per rispondere in modo adeguato e tempestivo ai bisogni socio-sanitari di persone particolarmente isolate e vulnerabili in qualsiasi stato o addirittura regioni essi si trovino.

Obiettivo

Premesse le criticità nel garantire un equo accesso alle cure, nel presente rapporto verrà analizzato il modello organizzativo adottato dalla Regione Lazio per la distribuzione diretta delle terapie off-label, specialità medicinali di fascia A e C, farmaci esteri, galenica magistrale. Nel dettaglio, con Nota emanata il 07/2019, si delibera il passaggio dalla distribuzione diretta delle terapie off-label dal servizio farmaceutico territoriale dell'ASL di residenza dei pazienti alla farmacia ospedaliera del centro prescrittore. Il progetto è stato sviluppato, nell'ambito di una collaborazione tra la UOC Farmacia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e l'Area Farmaci e Dispositivi della Regione Lazio, al fine di produrre un report di Health Technology Assessment (HTA) che miri a definire le implicazioni economiche, organizzative e sociali legate all'accesso al farmaco off-label da parte dei pazienti pediatrici affetti da malattia rara residenti nella Regione Lazio. Si riporta di seguito una sintesi dei dati relativi ai singoli ambiti di valutazione considerati.

¹ IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Si ringrazia la Dott.ssa Lorella Lombardo, Dirigente Area Farmaci e Dispositivi Regione Lazio, per la collaborazione allo sviluppo del progetto

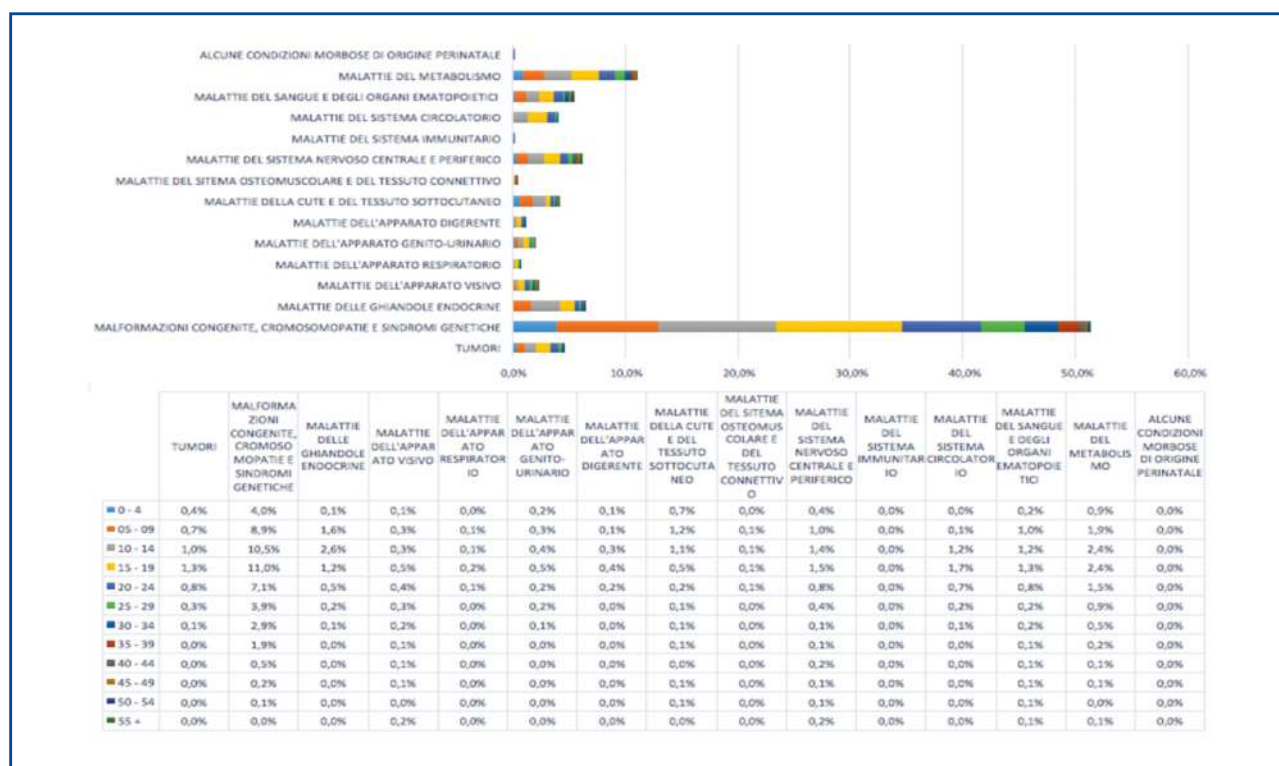
Metodi

La valutazione del modello organizzativo adottato dalla Regione Lazio è stata eseguita a partire dai consumi regionali dei farmaci, erogati a pazienti affetti da malattia rara, con successivo approfondimento dei dati relativi alle terapie off-label approvate e distribuite dalla farmacia dell'OPBG. L'analisi degli aspetti organizzativi e dell'impatto sociale, invece, è stata effettuata a partire dalle informazioni ottenute dai pazienti/caregiver rispetto a specifici quesiti. Il questionario ha permesso di individuare punti di forza e criticità riguardanti la presa in carico dei pazienti nel passaggio da una distribuzione diretta territoriale delle terapie off-label ad una centralizzata da parte della farmacia ospedaliera del centro prescrittore.

4d.2 - Risultati

Dall'analisi dei dati dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù emerge che il 45.5% del totale dei pazienti con codice di esenzione definito, assistiti nel periodo gennaio 2018 – agosto 2022 (9.700 pazienti con almeno un accesso ambulatoriale/ricovero), appartiene alla fascia d'età 10-19 anni, seguita dal 24.5% dei pazienti compresi nella fascia 0-9 anni. La rappresentazione grafica sotto riportata mostra la distribuzione percentuale dei gruppi delle malattie rare; in particolare, il gruppo più presente nell'età pediatrica, in linea con il dato nazionale², è quello delle malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (51,2%), a seguire quello delle malattie del metabolismo (11,1%), malattie delle ghiandole endocrine (6,4%), malattie del sistema nervoso centrale e periferico (6,3%), malattie del sangue e degli organi emopoietici (5,4%). Il Bambino Gesù gestisce la più ampia casistica nazionale di malati rari in età pediatrica, dove il 41% circa proviene dal Sud Italia e dalle Isole.

Figura 4d.1
Distribuzione per fasce d'età dei pazienti assistiti OPBG (gennaio 2018-agosto 2022)



La Farmacia Ospedaliera dell'OPBG ha garantito la distribuzione diretta di terapie off-label a 57 pazienti residenti nella Regione Lazio nei tre anni successivi all'emanazione della Nota regionale (periodo di riferimento luglio 2020 – ottobre 2022).

Tabella 4d.1

Numero dei pazienti che hanno ricevuto terapie off-label nel periodo luglio 2020-ottobre 2022

	2020	2021	2022
Nr Pazienti	26	48 (22 nuovi casi)	57 (9 nuovi casi)

Le procedure per l'accesso alle terapie off-label antecedenti e successive alla Nota della Regione Lazio sono rappresentate nella **Figura 4d.2** e **Figura 4d.3**, rispettivamente. È evidente come l'accesso alle cure in caso di terapie al di fuori delle indicazioni sia articolato e necessita da parte del clinico di continui monitoraggi e rivalutazioni cliniche affinché il trattamento terapeutico abbia un profilo beneficio/rischio favorevole per il paziente.

Figura 4d.2

Procedure accesso off-label nella Regione Lazio antecedente alla Nota del 2019

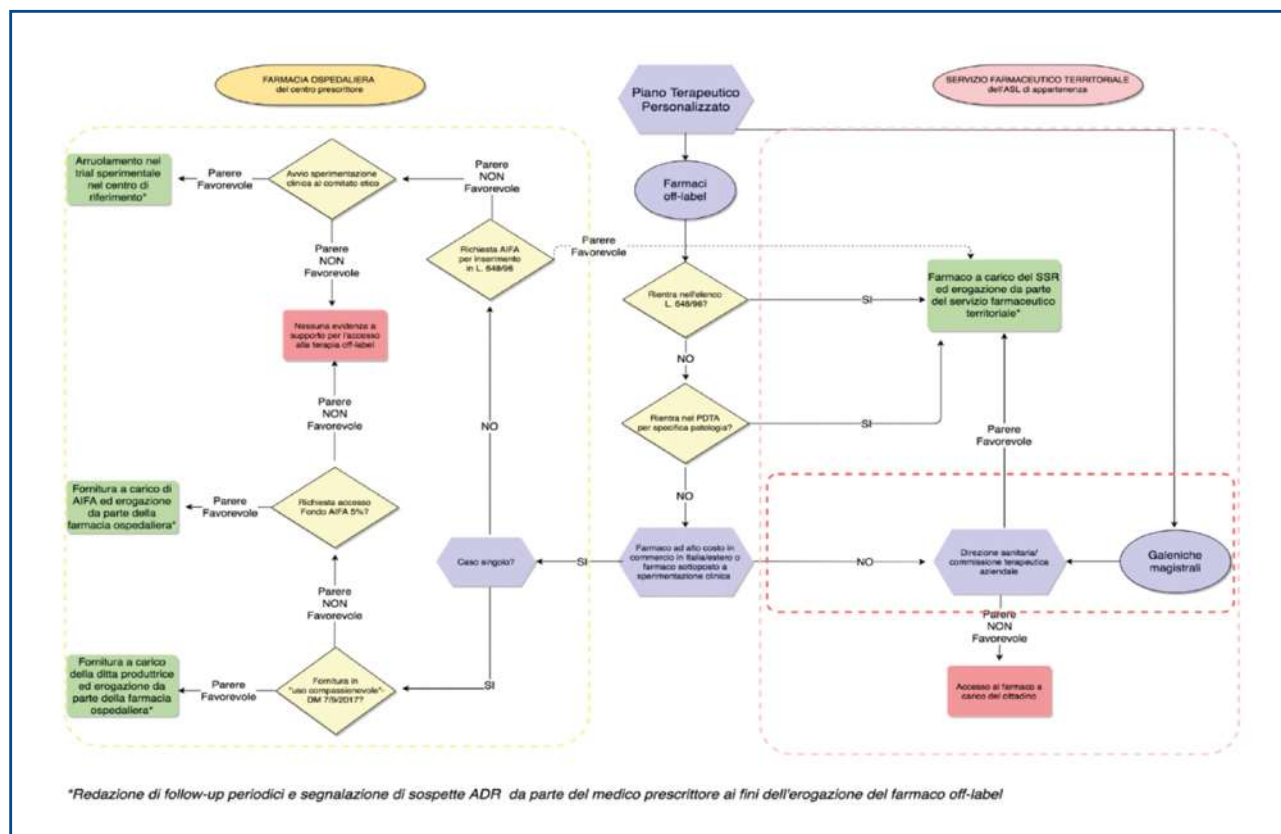
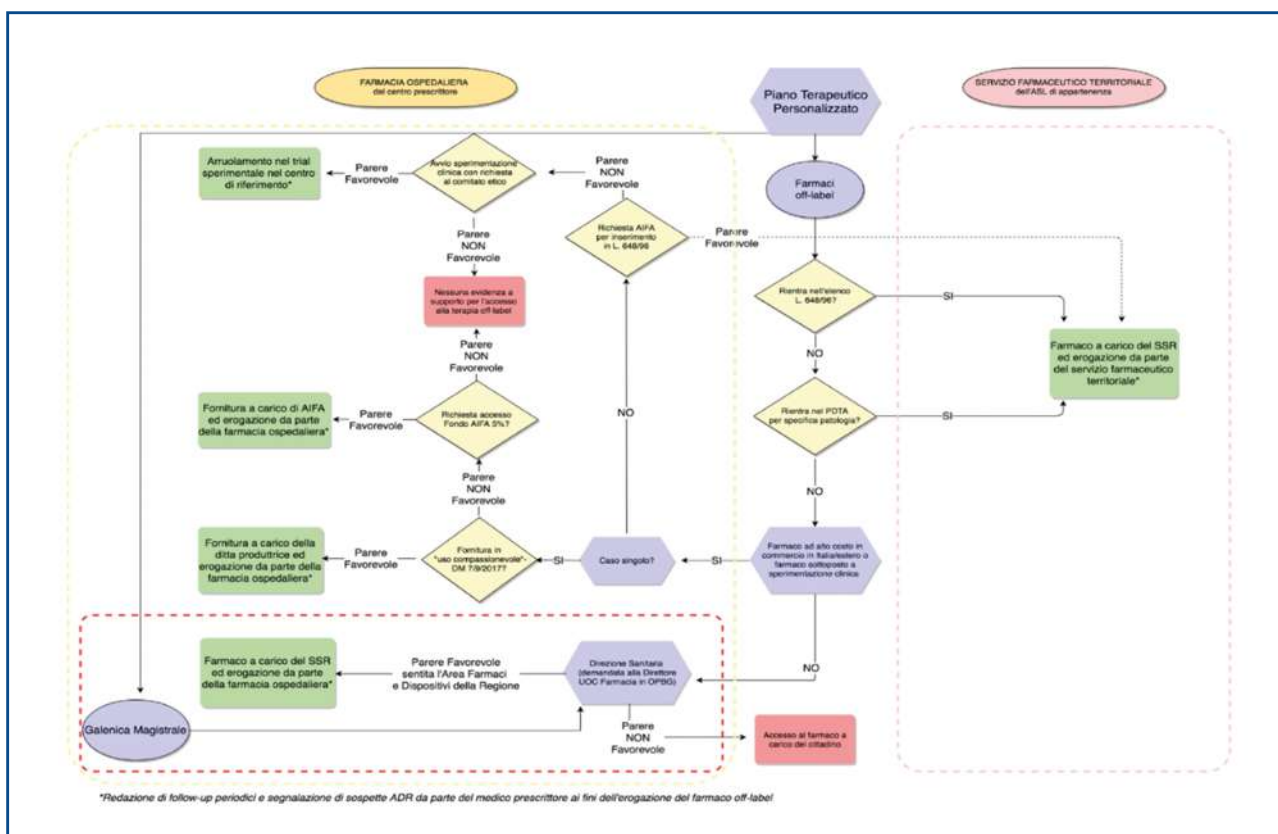


Figura 4d.3
Procedure accesso off-label nella Regione Lazio successivamente alla Nota del 2019



Ai fini di una valutazione comparativa dei due modelli organizzativi, si evidenziano i ruoli delle diverse professionalità coinvolte prima e dopo la Nota Regionale nella gestione delle terapie off-label (**Tabella 4d.2**).

Tabella 4d.2

Ruoli delle diverse figure professionali coinvolte nella gestione dell'uso off-label dei farmaci

Attività	Medico prescrittore	Farmacista Ospedaliero (succes. alla nota)	Farmacista Territoriale (prec. la nota)	Direttore Sanitario
Valutazione dell'assenza di alternative terapeutiche autorizzate, analisi delle evidenze documentate nella letteratura (presenza di studi di almeno fase II), acquisizione consenso informato del paziente	R			
Compilazione richiesta di fornitura farmaco off-label	R	C		
Ricezione della richiesta di fornitura del farmaco off-label e valutazione della sua completezza		R	R	
Verifica dei requisiti per l'erogazione del farmaco off-label a carico del SSR		R	R	
Autorizzazione all'erogazione della terapia off-label		R*		R
Redazione della prescrizione	R	C		
Erogazione del medicinale		R	R	
Monitoraggio del trattamento	R	C		
Segnalazione di sospetta reazione avversa	R	R	R	
Raccolta e valutazione del follow-up periodico		R	R	
Formazione e aggiornamento procedure		R	R	
Archiviazione della documentazione		R	R	

R: Responsabile C: Collaboratore

**in OPBG responsabilità demandata dal Direttore Sanitario al Direttore UOC Farmacia*

In tale contesto, a seguito della Nota, il farmacista ospedaliero, avendo maggiore conoscenza della storia clinica dei singoli pazienti afferenti al suo centro, ha modo di fornire un supporto informativo contestuale ai clinici in fase di prescrizione verso la definizione quindi di percorsi terapeutici condivisi. La distribuzione diretta, pertanto, non solo si configura come atto assistenziale conclusivo del percorso diagnostico-terapeutico, ma mediante la verifica dell'appropriatezza delle prescrizioni specialistiche ed il rispetto delle normative vigenti, rappresenta una via certa nell'ambito delle azioni volte alla promozione della sostenibilità del SSR.

Dall'analisi dei dati regionali delle terapie farmacologiche (farmaci di fascia A, H, C, galenici, integratori), distribuite a pazienti con codice "04" di esenzione per malattia rara in regime di assistenza ospedaliera e territoriale nel periodo gennaio 2018 - dicembre 2021, è emersa una spesa media sostenuta dal SSR di 35,5 milioni di euro/anno. L'impatto economico della distribuzione diretta delle terapie off-label da parte della Farmacia Ospedaliera dell'OPBG, invece, è stato calcolato sulla base delle specialità medicinali (fascia A, C, esteri) off-label e preparazioni galeniche magistrali (**Tabella 4d.3** e **Tabella 4d.4**) erogate nel periodo luglio 2020 - ottobre 2022 (estrapolazione dati SIGES).

Tabella 4d.3

Farmaci off-label erogati dalla Farmacia Ospedaliera dell'OPBG a seguito della Nota regionale

Fascia di rimborsabilità	Farmaco	Forma Farmaceutica	Es. codici di esenzione	Descrizione Patologie
C	Calcio levofolinato 4 mg	Compresa	RCG040	Malattie del metabolismo (cistinosi)
C	Clobazam 10mg	Capsule	RF0060, RCG080	Malattie del SNC e SNP (Epilessia Mioclonica progressiva) e malattie del metabolismo (Malattia di NIEMANN-PICK tipo C)
C	Deflazacort 30mg	Compresa	RF0080	Malatti del SNC e SNP (Distrofia muscolare di Duchenne)
A	Empaglifozil 10mg	Compresa	RCG060	Malattie del metabolismo (Glicogenosi)
C	Idebenone 45mg	Compresa	RN0710, RF0030, RCG081	Malattie mitocondriali (Malattia di Leigh, sindrome melas)
Estero	Idroxicobalamina 10mg/2ml	Soluzione iniettabile per uso intramuscolare	RCG040	Malattie del metabolismo (acidemia metilmalonica con omocistinuria tipo CBLC)
A	Lanreotide acetato 60mg	Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo	RNG060	Malattie genetiche dello scheletro (sindrome di McCune-Albright)
C	Levocarnitene 1g/10ml	Soluzione orale	RN0710	Malattie mitocondriali (Sindrome melas)
A	Miglustat 100mg	Compresa	RF0020	Malattie del metabolismo (ceroidolipofuscinosi)
A	Sacubitril+valsartan 97+103 mg	Compresa	RF0080	Malattie del SNC e SNP (Distrofia Muscolare di Duchenne)
C	Salbutamolo 2mg/10ml - 200ml	Sospensione orale	RF0050	Malattie del SNC e SNP (Atrafie muscolari spinali)
Estero	Scopolamina 1,5mg	Cerotto transdermico	RN0050	Sindromi malformative congenite (Lissencefalia)
A	Sirolimus 1mg	Compresa	/	Malattie del sistema immunitario (CVID)
C	Sodio Bicarbonato	Soluzione iniettabile	RN0710	Malattie mitocondriali (sindrome melas)
C	Tiamina cloridrato (vitamina B1) 300mg	Compresa	RN0710, RF0030	Malattie mitocondriali (Malattia di Leigh, sindrome melas)
C	Ubidecarenone 50mg	Capsule	RF0040	Malattie spinocerebellari (Atassia di Friedriech)
C	Vitamina C	Soluzione iniettabile	RCG060	Malattie del metabolismo (Glicogenosi, Intolleranza ereditaria al fruttosio)
C	Vitamina E 400UI	Capsule	RF0040	Malattie spinocerebellari (Atassia di Friedriech)

Tabella 4d.4
Preparazioni galeniche magistrali erogate dalla Farmacia Ospedaliera dell'OPBG a seguito della Nota Regionale

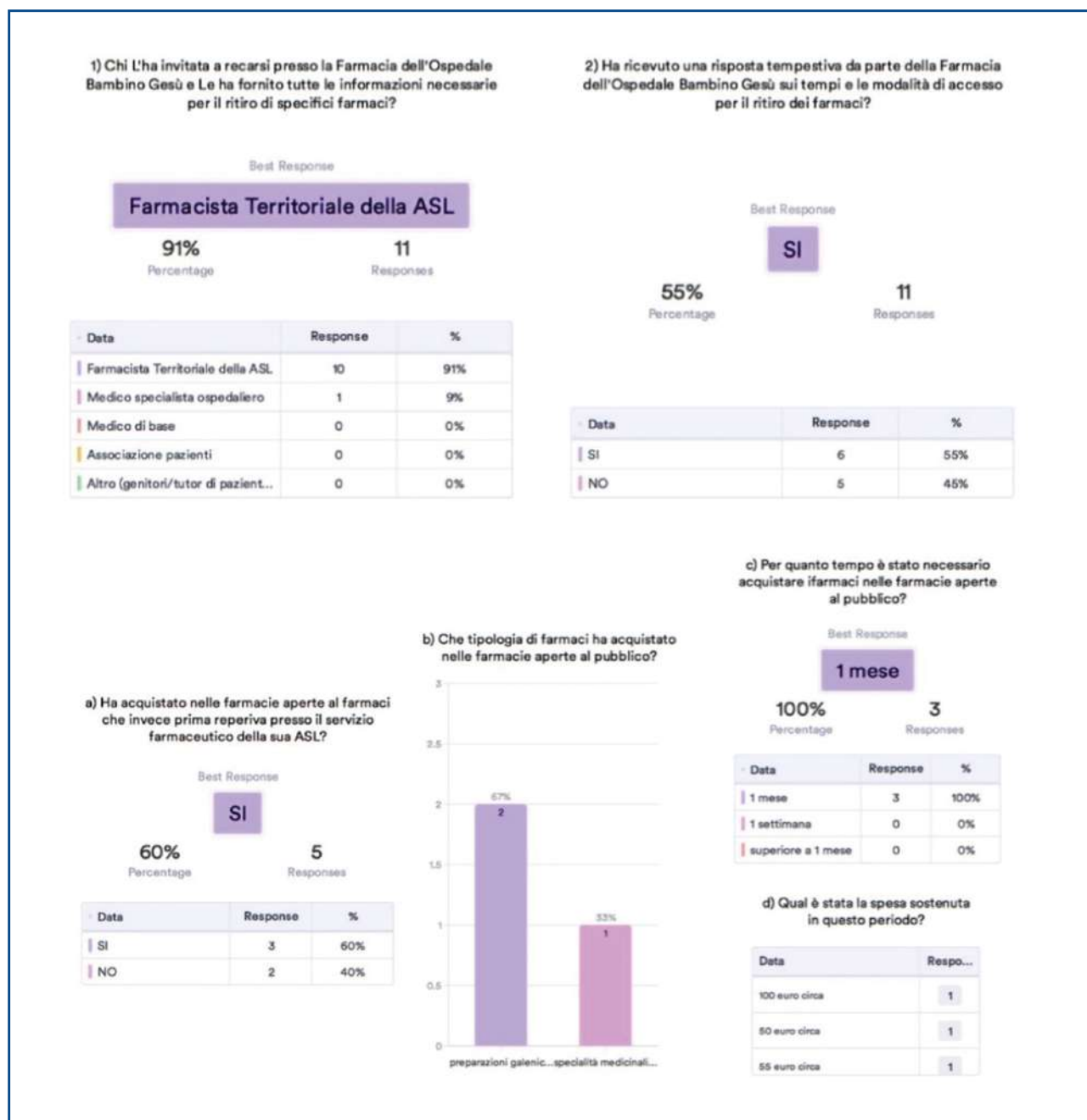
Farmaco	Forma Farmaceutica	Es. codici di esenzione	Descrizione Patologie
Acido citrico e sodio citrato 100ml	Soluzione orale	/	Malattie mitocondriali (Encefalopatia mitocondriale da difetto MT-ATPasi 6)
Acido triiodotiroacetico 350mcg	Capsule	/	Malattia del SNC e SNP (Sindrome di Allan-Herndon-Dudley)
Tiamina 100mg/ml sospensione - 100ml	Sospensione orale	RN0710, RF0030	Malattie mitocondriali (es. Malattia di Leigh, sindrome melas)
Chinidina solfato 10 mg/ml- 200 ml	Sospensione orale	/	Encefalopatia epilettica con mutazione del gene KCNT1
Ciclosporina 1% SOL.ACQUOSA	Collirio	/	Cheratocongiuntivite di Vernal
Tacrolimus 0,1% SOL.ACQUOSA	Collirio	/	Cheratocongiuntivite di Vernal
Clobazam 1mg/ml - 100ml	Sospensione orale	RF0060, RCG080	Malattie del SNC e SNP (Epilessia Mioclonica progressiva) e malattie del metabolismo (Malattia di NIEMANN-PICK tipo C)
Levodopa/Carbidopa 5/1.25 mg/ml - 200 ml	Sospensione orale	RN0710, RCG076	Malattie mitocondriali (Sindrome di Melas, Deficit della piruvato-deidrogenasi fosfatasi)
Mexiletina 10mg/ml - 240 ml	Sospensione orale	RF0090	Malattie del SNC e SNP (Distrofie mioniche)
Riboflavina 50/100/200 mg	Capsule	RF0040, RCG081, RF0030	Malattie mitocondriali (Atassia di Friedrich, malattia di Leigh, difetti della fosforilazione ossidativa mitocondriale)
L-Valina 40 mg/ml 100 ml	Polvere per soluzione orale	RCG040	Malattie del metabolismo (Leucinosi)
L-Isoleucina 20 mg/ml 100 ml	Polvere per soluzione orale	RCG040	Malattie del metabolismo (Leucinosi)
L-Citrullina 50mg/ml	Polvere per soluzione orale	RCG040	Malattie del metabolismo (Iperornitinemia, iperammoniemia, omocitrullinuria)
Sodio benzoato 200mg/ml	Soluzione orale	RCG040, RCG050	Malattie del metabolismo (iperglicemia non chetonica, difetti del ciclo dell'urea)
Luteolina 200mg	Capsule	RF0060	Malattie del SNC e SNP (Malattia di Charcot-Marie-Tooth)

È evidente come le due principali tipologie di trattamento ricadano principalmente su farmaci di fascia C e preparati galenici magistrali. Quest'ultimi rappresentano, infatti, la soluzione al cosiddetto "unmet need" consentendo la personalizzazione dei singoli medicinali con l'obiettivo di soddisfare un'esigenza orfana nel mercato, soprattutto evidente in ambito pediatrico. Complessivamente, in media 8,2 pazienti su 10 risulta in trattamento combinato con 2,2 farmaci di fascia C ed 1 preparazione galenica magistrale. La spesa farmaceutica delle terapie off-label in distribuzione diretta è risultata pari a circa 250mila euro/anno (4,6mila euro/paziente ogni anno), dove i farmaci appartenenti alla fascia A di rimborsabilità risultano quelli a maggior impatto economico (49,4%), seguita da quelli di fascia C (45,7%), galenica magistrale (4,5%) ed infine farmaci esteri (0,4%).

Dalla revisione dei piani terapeutici, ricevuti nel 2020, di pazienti che prima afferivano ai singoli servizi farmaceutici territoriali, la spesa farmaceutica relativa alle terapie off-label per tipologia e quantità distribuite non ha subito variazioni significative. È necessario però considerare quanto la distribuzione centralizzata di un numero cospicuo di terapie off-label sottoposte ad articolati processi valutativi, rispetto alla presa in carico da parte dei singoli servizi territoriali, possa contribuire ad un'ottimizzazione delle risorse umane e strutturali impiegate a garanzia di elevati livelli di qualità e sicurezza dell'assistenza farmaceutica con riduzione dei tempi di accesso alle cure attraverso lo sviluppo di procedure standardizzate. Questo è essenziale in alcuni casi per limitare l'insorgenza di complicanze dovute al decorso della malattia rara senza intervento terapeutico³. È risultato però utile analizzare l'impatto sociale derivante dalla modifica del modello organizzativo legato alla distribuzione dei farmaci off-label.

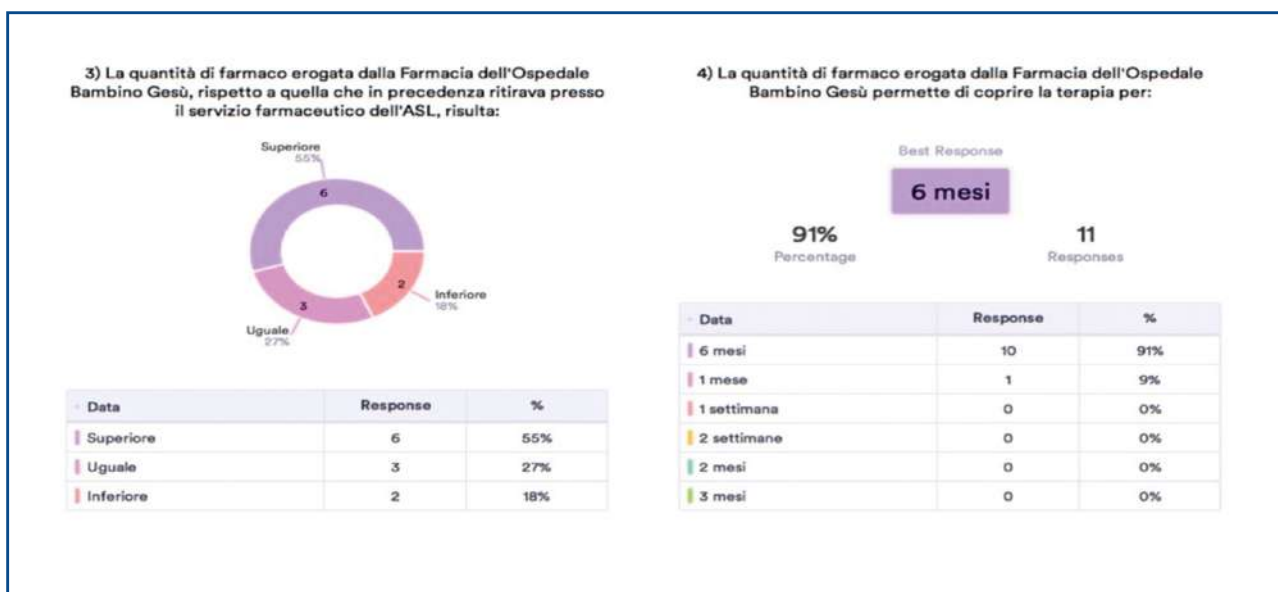
Per la valutazione degli aspetti organizzativi, oltre all'analisi dei dati di contesto, è stato redatto un questionario rivolto agli 11 pazienti/caregiver che, nel 2020 all'emanazione della nota regionale, hanno ricevuto da parte della farmacia ospedaliera dell'OPBG le terapie off-label, prima distribuite dai relativi servizi farmaceutici territoriali. L'indagine è stata condotta tra il 09/11/22 e il 13/12/2022 coinvolgendo 9 genitori e 2 pazienti riguardo la qualità percepita dell'assistenza farmaceutica, modalità e tempi di accesso alla struttura dedicata alla distribuzione dei farmaci e, infine, soddisfazione del modello organizzativo predisposto. Inizialmente, la comunicazione di quanto definito dalla nota regionale è pervenuta ai pazienti/caregiver principalmente da parte del farmacista territoriale. Successivamente all'invio del piano terapeutico attivo, è emerso che la farmacia ospedaliera dell'OPBG ha informato tempestivamente 6 pazienti/caregiver su 11 (55%) sulle modalità e tempi per il ritiro dei farmaci. Lo stesso non è avvenuto però per 5 pazienti/caregiver, portando 3 di questi (28%) ad acquistare, per circa un mese, preparazioni galeniche e specialità medicinali presso le farmacie di comunità con spesa media di 68 euro (**Figura 4d.4**).

Figura 4d.4
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 1 e 2 – Questionario



La farmacia ospedaliera dell'OPBG ha previsto per il 91% dei pazienti, la distribuzione di un numero sufficiente di confezioni a copertura di 6 mesi di trattamento. Nel 55% dei casi, tali quantitativi sono risultati superiori rispetto a quelli erogati in precedenza dai singoli servizi farmaceutici territoriali (Figura 4d.5).

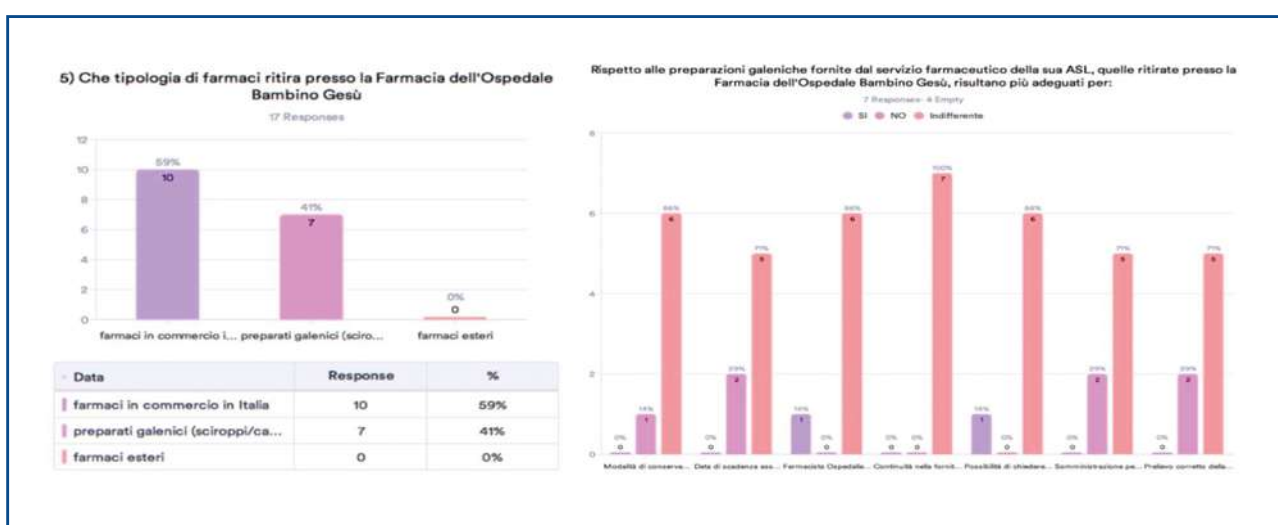
Figura 4d.5
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 3 e 4 – Questionario



La tipologia dei farmaci distribuiti agli 11 pazienti comprende specialità medicinali in commercio in Italia (59%) e galeniche magistrali (41%). Le galeniche allestite dalla farmacia ospedaliera sono risultate sovrapponibili ai preparati erogati in precedenza, valutate sulla base delle seguenti caratteristiche (**Figura 4d.6**):

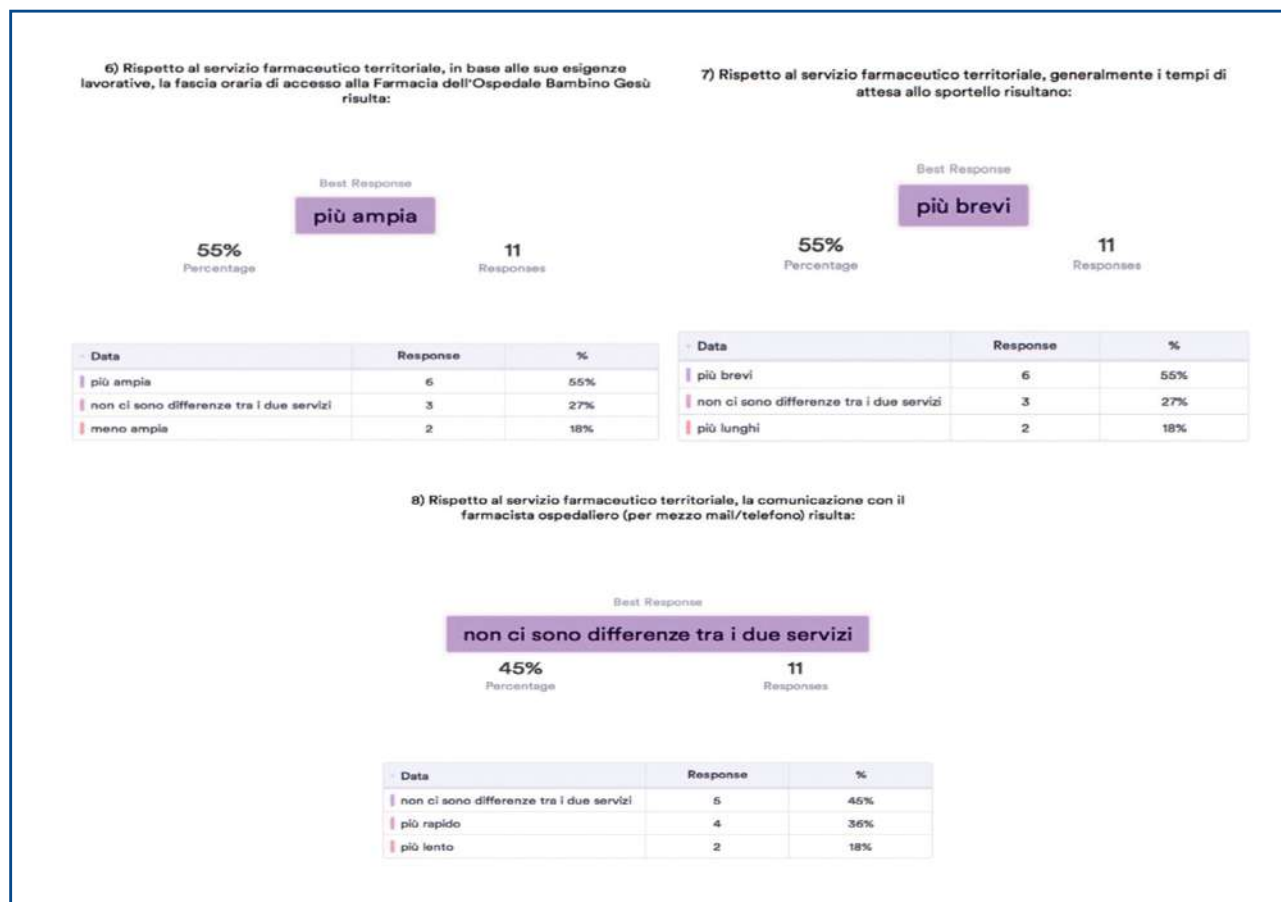
- somministrazione per bocca/sondino nasogastrico/PEG (es. migliore solubilità);
- prelievo corretto della dose da somministrare (es. siringhe pre-riempite/supposte con dosaggi personalizzati/ semplicità nel calcolo dei millilitri da prelevare dal flacone di sciroppo);
- modalità di conservazione (es. conservazione a temperatura ambiente anziché temperatura refrigerata);
- data di scadenza assegnata (es. scadenza più a lungo termine);
- tempestiva modifica di posologia o terapia prescritta da parte del farmacista ospedaliero;
- maggiore garanzia della continuità nella fornitura;
- possibilità di richiesta di informazioni direttamente al farmacista preparatore.

Figura 4d.6
Rappresentazione grafica risposte al quesito 5 – Questionario



Il 55% dei pazienti/caregiver dichiara che la farmacia dell'OPBG presenta una fascia oraria più ampia ed un tempo di attesa allo sportello più breve, mentre il 45% ritiene che non vi siano differenze significative tra i servizi sui tempi di comunicazione per mezzo mail/telefono con il farmacista (Figura 4d.7).

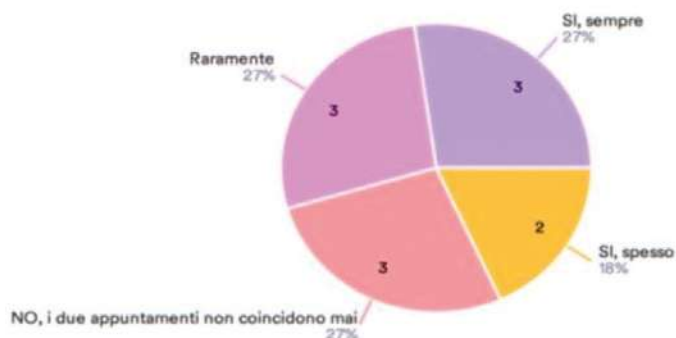
Figura 4d.7
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 6 - 8 – Questionario



In merito alla frequenza degli accessi legati alla distribuzione diretta ospedaliera, invece, è emerso che il 54% dei pazienti/caregiver effettua 2 accessi/anno aggiuntivi in ospedale, mentre, il 46% ritira i farmaci contestualmente alla visita specialistica di controllo. Tale condizione incide sul tasso di produttività solo nel 45% dei caregiver, essendo questi liberi professionisti o lavoratori dipendenti (Figura 4d.8).

Figura 4d.8
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 9 - 11- Questionario

9) La visita specialista di controllo con il medico coincide con la giornata di ritiro dei farmaci in ospedale?



Data	Response	%
SI, sempre	3	27%
Raramente	3	27%
NO, i due appuntamenti non coincidono mai	3	27%
SI, spesso	2	18%

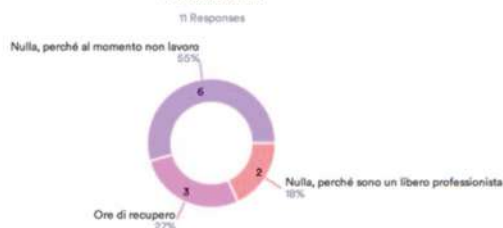
10) Dall'introduzione della nuova modalità di distribuzione dei farmaci a partire dal 2019, è stato costretto a recarsi in Ospedale molto più spesso esclusivamente per ritirare i farmaci?



Indicare il numero di accessi in Ospedale per il ritiro dei farmaci



11) Ogni qualvolta deve recarsi presso la Farmacia dell'Ospedale Bambino Gesù, al suo datore di lavoro fa richiesta di:



Data	Response	%
Nulla, perché al momento non lavoro	6	55%
Ore di recupero	3	27%
Nulla, perché sono un libero professionista	2	18%

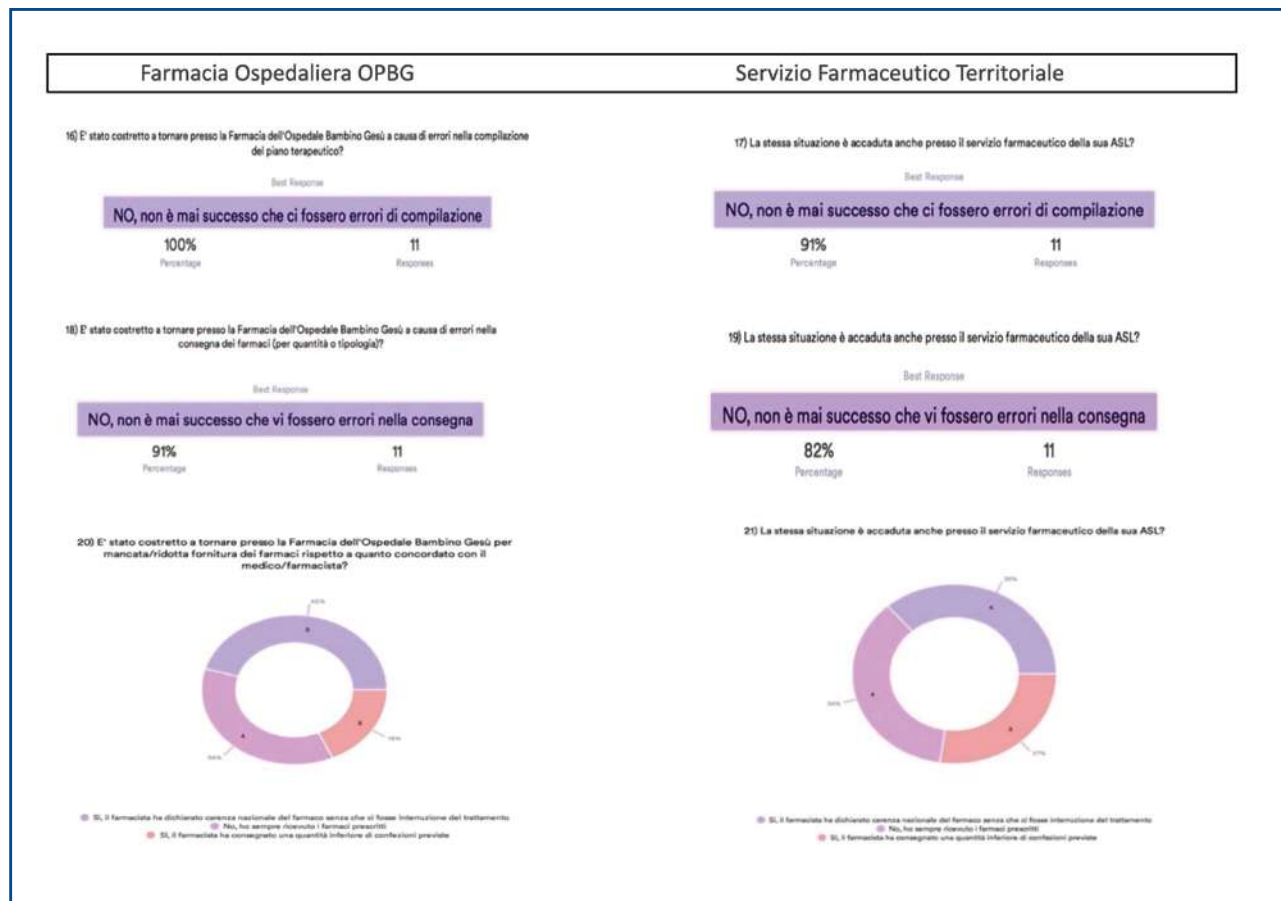
La distanza percorsa dai pazienti/caregiver per il raggiungimento della farmacia ospedaliera dell'OPBG è pari a 21 km in media in più rispetto a quella percorsa per il servizio farmaceutico territoriale. È risultato però che in precedenza, 5 pazienti su 11 si recava presso il servizio farmaceutico territoriale, distante circa 10 km dal proprio domicilio, con maggiore frequenza (4 pz: 1 volta ogni 3 mesi e 1pz: 1 volta ogni mese). Dall'introduzione della nuova modalità di distribuzione diretta, 3 pazienti (27%) continuano a riferirsi ad entrambe le sedi (farmacia OPBG e servizio farmaceutico territoriale); 7 pazienti (64%) hanno interrotto il rapporto con l'ASL ed 1 paziente (9%), continua a ricevere la restante parte dei farmaci (on-label per patologie concomitanti) da parte dell'ASL con la consegna a domicilio (Figura 4d.9).

Figura 4d.9
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 12 - 15 – Questionario



Riguardo la continuità nella fornitura dei farmaci off-label, si riporta quanto emerso da parte dei pazienti/caregiver per la farmacia ospedaliera dell'OPBG ed i singoli servizi farmaceutici territoriali, rispettivamente (**Figura 4d.10**).

Figura 4d.10
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 16 - 21 – Questionario



In tale contesto, la scelta delle autorità competenti regionali di affidare la distribuzione diretta delle terapie off-label alla farmacia del centro prescrittore è stata determinata dalla necessità di garantire un rapido accesso alle cure ed uno stretto monitoraggio del loro profilo beneficio/rischio. L'indagine ha permesso quindi di individuare punti di forza e criticità legate al nuovo modello organizzativo (**Figura 4d.11**).

Figura 4d.11
Rappresentazione grafica risposte ai quesiti 22 - 23 – Questionario

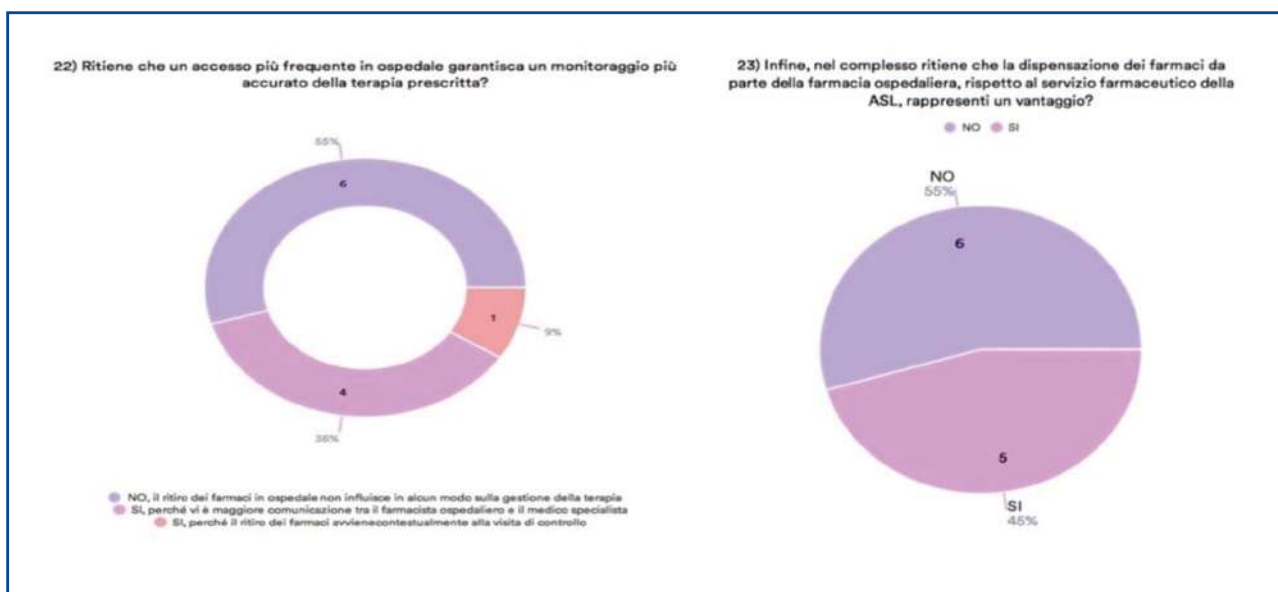


Tabella 4d.5
Resoconto dei pareri espressi dei pazienti/caregiver rispetto alla distribuzione diretta delle terapie off-label da parte della Farmacia dell'OPBG.

Parere Favorevole	Nr	Parere Contrario	Nr
Maggiore fornitura di farmaci da parte della farmacia ospedaliera rispetto al territorio con riduzione degli accessi in struttura	1	Preferibile unico centro di riferimento, possibilmente prossimo al domicilio, per il ritiro di tutti i farmaci presenti sul piano terapeutico	2
Maggiore comunicazione con il farmacista ospedaliero rispetto alle esigenze terapeutiche	2	La farmacia del centro prescrittore è distante molti chilometri dal domicilio	1
Maggiore sicurezza nella ricezione del farmaco corretto	1	L'ASL prevede la consegna i farmaci a domicilio, mentre ora è necessario percorrere molti chilometri per raggiungere la farmacia ospedaliera	2
Maggiore facilità e rapidità per il ritiro dei farmaci.	1	Accesso più frequente presso la farmacia ospedaliera per modifica della preparazione galenica (da cartine a soluzione orale) con riduzione del periodo di validità	1

Rispetto alle motivazioni avanzate dagli intervistati (**Tabella 4d.5**), il parere contrario (55%) al nuovo modello organizzativo nasce principalmente dal disagio di dover percorrere più chilometri per raggiungere la farmacia del centro prescrittore. Questo diventa ancora più gravoso per pazienti/caregiver che continuano a rivolgersi al servizio farmaceutico territoriale di appartenenza per il ritiro di farmaci in indicazione per patologie concomitanti. La restante parte (45%), invece, trae vantaggio dalla maggiore comunicazione tra farmacista ospedaliero e medico specialista nella gestione del percorso terapeutico e riconosce nel farmacista una figura di riferimento per il corretto e rapido accesso alle cure.

In conclusione, una chiara comprensione della qualità di vita e dei costi sociali, ancora più alti dei costi sanitari diretti, a causa della perdita di produttività nel lavoro e delle cure formali o informali connesse per i pazienti affetti da malattie rare risulta necessaria al fine di costruire adeguati modelli di utilizzo delle risorse ed una corretta pianificazione dei servizi sanitari.

4d.3 Bibliografia

1. Orphan Medicine Incentives. European Expert Group on Orphan Drug Incentives. June 2021 (https://copenhageneconomics.com/wp-content/uploads/2021/12/european-expert-group-on-orphan-drug-incentives_report.pdf)
2. VIII Rapporto MonitoRare 2022. Uniamo (https://uniamo.org/wp-content/uploads/2022/07/Monitorare-2022_web.pdf)
3. Martinelli et al. The hyperornithinemia–hyperammonemia–homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 29. (<https://doi.org/10.1186/s13023-015-0242-9>)

CAPITOLO 5 - Speciale regioni

Epidemiologia e costi delle malattie rare nella Regione Basilicata

Bortolan F.¹, Carrieri C.², d'Angela D.², Polistena B.², Segala M.³

5.1 - Premessa

In continuità con le analisi pubblicate nei precedenti Rapporti OSSFOR 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), ai consumi farmaceutici territoriali e a quelli registrati nel File F.

Non è stato possibile disporre del consumo dei farmaci dispensati in ospedale; come anche non sono disponibili, le prestazioni residenziali (ricoveri nelle residenze, etc.) e domiciliari (ADI) e, in generale, quelle afferenti all'integrazione socio-sanitaria.

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

Le analisi contenute nel VI Rapporto OSSFOR sono relative alla Regione Basilicata, e si aggiungono a quelle già svolte nelle Regioni Campania, Lazio, Puglia e Toscana e Lombardia; Il presente contributo è stato realizzato nell'ambito di una convezione stipulata fra Regione Basilicata e C.R.E.A. Sanità.

Il campione analizzato è quello relativo ai soggetti viventi in possesso di almeno una esenzione per patologia rara (ai sensi del DPCM del 12.1.2017 con il quale sono stati definiti i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ed è stato aggiornato l'elenco delle malattie rare esenti) residenti nella Regione Basilicata.

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 malattia rara⁴ (MR), bensì solo quelli che chiedono e ottengono una esenzione: ragione per cui le dimensioni del fenomeno di seguito stimate sono certamente sottostimate.

¹ Direttore Generale presso la Direzione Generale per la Salute e le politiche della Persona

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

³ Dirigente Infermieristico presso la Direzione Medica di Ospedale, Azienda ULSS n. 5 Polesana, Regione del Veneto

⁴ Si adotta la definizione di MR dell'Unione Europea, ovvero una prevalenza inferiore allo 0,05%. Analogamente per le malattie ultra-rare ci si attiene al criterio di una prevalenza minore di 0,002%

Le ragioni per cui un paziente con MR può decidere di non richiedere l'esenzione sono svariate, di tipo personale, culturale o sociale; inoltre, i pazienti già supportati da una esenzione per reddito, essendo più "capiente", in quanto copre il totale delle prestazioni effettuate e non solo quelle legate alla MR, possono non essere interessati a richiedere una esenzione ulteriore; abbiamo poi il caso di malattie non diagnosticate o non ancora riconosciute esenti da un punto di vista amministrativo (ex DPCM del 12.1.2017).

5.2 - Il contesto epidemiologico

La popolazione della Regione Basilicata analizzata conta 553.254 abitanti nel 2019. La prevalenza dei soggetti con MR risulta pari allo 0,79% (4.388 pazienti). Dalle analisi sono stati esclusi i soggetti che nel corso dell'anno sono deceduti, per evitare di distorcere le analisi con i costi legati ai decessi che, notoriamente, sono ingenti e non necessariamente legati alla patologia rara.

La prevalenza riscontrata in Basilicata è in linea con quella della Regione Lombardia nel 2020 (0,78%), maggiore di 0,07 punti percentuali rispetto a quella della Regione Toscana (analisi effettuata da OSSFOR, relativa al 2018) e di 0,14 punti percentuali rispetto alla Regione Lazio (analisi effettuata da OSSFOR, relativa al 2019).

Complessivamente, considerando le tre Regioni citate, che rappresentano il 33,7% della popolazione italiana (circa 20 mln. di residenti), la prevalenza di malati rari risulta compresa nel *range* 0,65-0,79%.

L'analisi per ASL/AST di residenza

Nella Regione Basilicata la prevalenza è superiore nella ASL di Potenza, essendo pari allo 0,80%, mentre risulta del 0,77% nella ASL di Matera (-0,03 punti percentuali).

La differenza risulta limitata, nella misura in cui, nelle precedenti analisi regionali, si sono riscontrate differenze fra Aziende Sanitarie di afferenza, generalmente maggiori: in Lombardia (2020), tra la ATS con prevalenza massima e quella con prevalenza minima si sono registrati 0,56 punti percentuali di differenza; nella Regione Lazio lo scarto registrato è stato di 0,20 punti percentuali (2019), e in Toscana di 0,14 punti percentuali (2018).

Le differenze sono connaturate al fenomeno, trattandosi di malattie a prevalenza molto bassa, e i pazienti, riferendosi per lo più ai Centri di riferimento, si concentrano nelle zone dove sono situati i Centri.

L'analisi per categoria diagnostica

In Regione Basilicata la massima prevalenza di MR si riscontra nella classe "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" (19,17%), segue la classe delle "Malattie dell'apparato visivo" (12,22%) (**Figura 5.1**). Per confronto, i MR lombardi si concentrano prevalentemente nella classe "Malattie del sistema nervoso centrale e periferico" (14,6%), mentre le "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" si posizionano al secondo posto (12,6%); anche nel Lazio e in Toscana prevalgono le "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" (rispettivamente 25,1% e 14,7%), seguita però dalla classe delle "Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso" (20,9% e 13,4%).

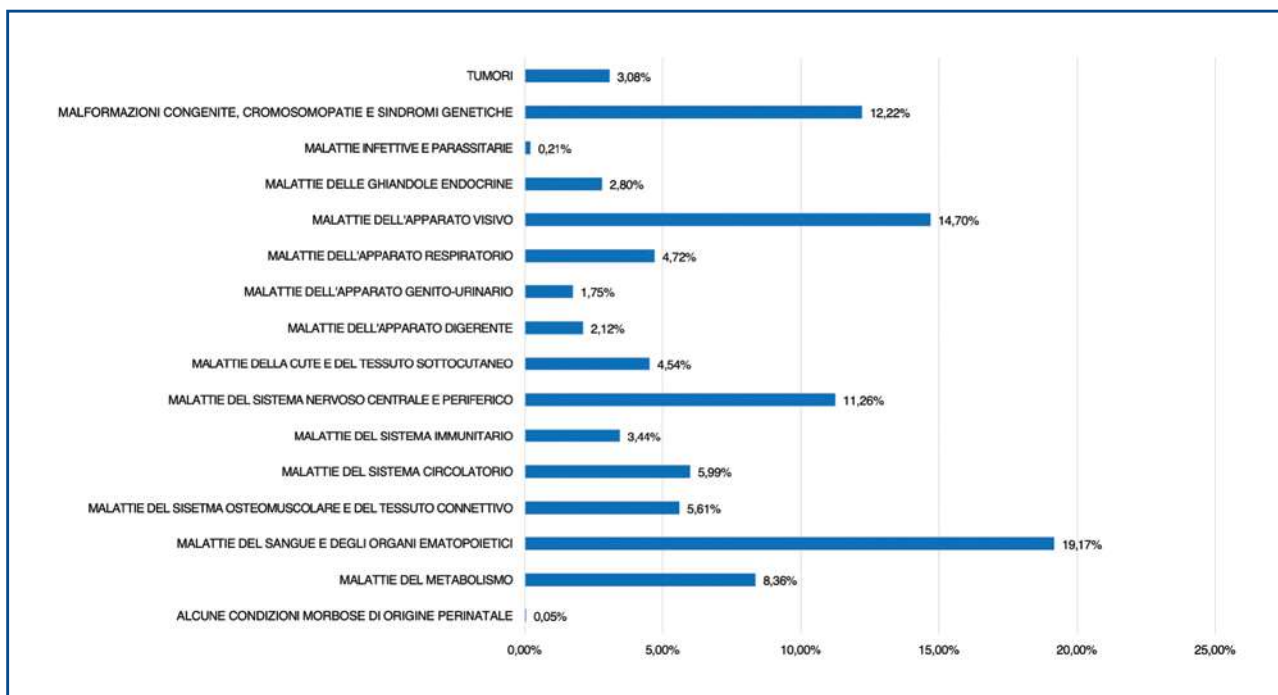
In Basilicata i maschi sono in maggioranza nelle classi "Malattie dell'apparato respiratorio" e "Malattie dell'apparato visivo" (rispettivamente 56,7% e 56,3%), mentre le femmine nelle classi "Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo" (81,8%) e "Malattie del sistema immunitario" (64,5%) (**Figura 5.2**).

Il dato della classe "Malattie dell'apparato visivo" è coerente con quello osservato in Lombardia (60,1% nel 2020), mentre quello dell'apparato respiratorio con quello del Lazio (63,3% nel 2019).

Per le classi in cui prevalgono le femmine, quella delle "Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo" è prima anche in Lombardia (85,9% nel 2020) e in Toscana (83,1% nel 2018) e seconda nel Lazio (86,1% nel 2019).

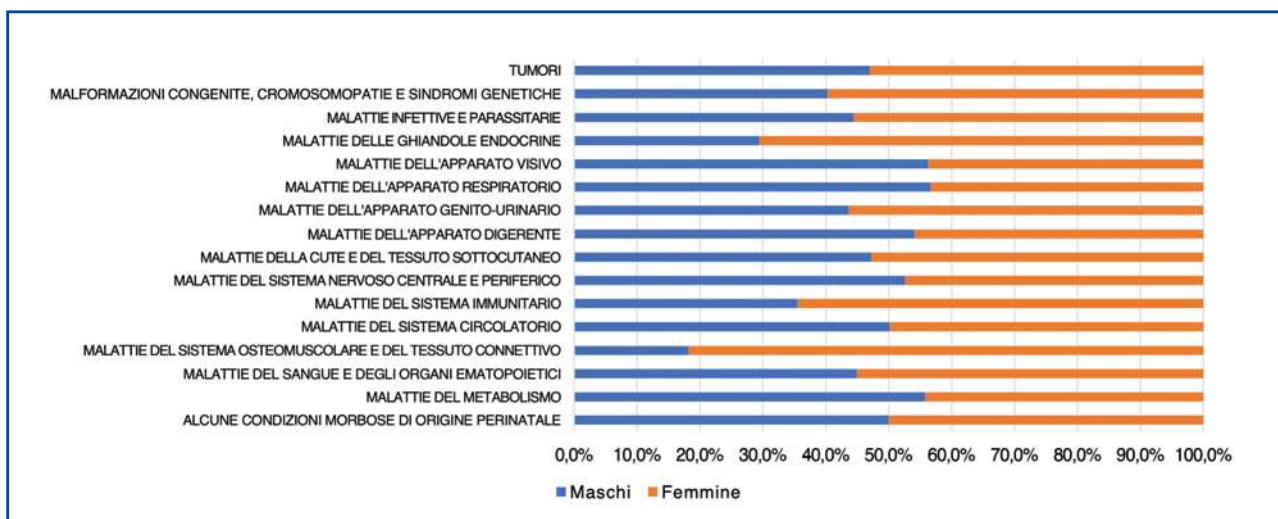
Nel Lazio nella classe delle “Malattie dell’apparato genito-urinario” si arriva all’87,0% di femmine. La Toscana sembra avere una composizione leggermente diversa nel caso dei maschi, con la quota massima che si registra nella classe delle “Malattie infettive e parassitarie” (66,7%).

Figura 5.1
Malati rari per categoria diagnostica



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Figura 5.2
Malati rari per categoria diagnostica e genere



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

L'analisi per classi di prevalenza della patologia

Per quanto concerne le patologie ultra-rare, in Basilicata osserviamo una prevalenza dello 0,13% (2019); per confronto, abbiamo registrato lo 0,06% in Lombardia (2020), lo 0,09% nel Lazio (2019) e lo 0,21% in Toscana (2018): la marcata variabilità del dato non stupisce, essendo evidentemente legata al numero esiguo di pazienti in oggetto. Nella prevalenza dei pazienti ultra-rari emerge una differenza di 0,02 punti percentuali fra le due ASL della Basilicata: 0,11% nella ASL di Matera e 0,13% nella ASL di Potenza.

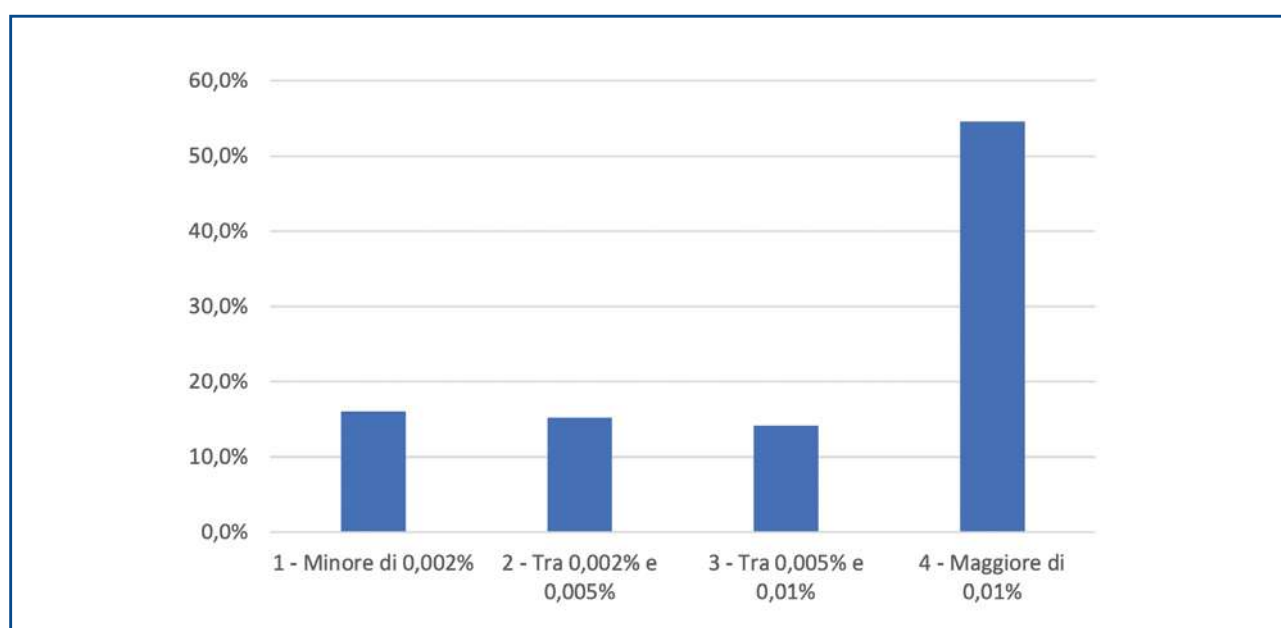
Differenza analoga è stata registrata in Toscana; in Lombardia fra le ATS è stata registrata una differenza maggiore, pari a 0,09 punti percentuali (2020) e nel Lazio di 0,05 punti percentuali (2019).

Suddividendo i pazienti in quattro gruppi, di cui il primo corrispondente alla definizione europea di patologia ultra-rara e i successivi tre in classi arbitrariamente scelte, possiamo osservare che i pazienti portatori di patologie ultra-rare, nel 2019, in Basilicata sono il 16,0% di tutti i pazienti affetti da malattia rara (**Figura 5.3**), suddivisi tra 148 diverse condizioni patologiche; il dato è comparabile con quello registrato nelle altre Regioni analizzate: in Lombardia sono il 13,2% (-2,8 punti percentuali), suddivisi fra 312 diverse condizioni patologiche; nel Lazio il 13,9% (-2,1 punti percentuali), divisi fra 300 diverse condizioni; in Toscana il 15,5% (-0,5 punti percentuali), con 303 diverse condizioni.

Nella seconda fascia considerata, relativa al *range* di prevalenza 20-50 MR per milione di abitanti, in Basilicata troviamo il 15,3% dei pazienti con MR, suddivisi in 40 condizioni distinte; in Lombardia il 17,6% dei pazienti con MR, suddivisi fra 40 condizioni distinte; il 17,4% con 36 condizioni diverse nel Lazio e il 15,5% con 34 condizioni distinte in Toscana.

Nella terza fascia considerata, relativa al *range* di prevalenza 50-100 MR per milione di abitanti, in Basilicata troviamo il 14,2% dei MR suddivisi in 20 condizioni distinte; in Lombardia troviamo il 23,1% dei pazienti con MR, suddivisi fra 24 condizioni distinte; nel Lazio il 29,5% con 27 condizioni diverse e in Toscana il 20,6% con 21 condizioni distinte. Infine, nell'ultima fascia, corrispondente ad una prevalenza di oltre 100 MR per milione di abitanti, si concentra la maggioranza relativa dei soggetti identificati nelle Regioni in analisi: il 54,6% dei soggetti portatori di MR in Basilicata (17 condizioni distinte), il 46,1% in Lombardia (16 condizioni distinte), il 39,2% nel Lazio (7 condizioni distinte) e il 48,4% in Toscana (17 condizioni distinte).

Figura 5.3
Composizione universo dei malati rari (ex DM 279/2001) per fasce di prevalenza della patologia



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

5.3 - I costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara

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

I *database* amministrativi contengono la spesa effettivamente sostenuta dal SSR per i farmaci e i servizi erogati dalle strutture accreditate mentre, per altre voci, quali i ricoveri, la valorizzazione è stata 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 con le evidenze raccolte in altri contesti regionali, di seguito esposti, va tenuto opportuno conto anche delle peculiarità regionali (in primis i diversi nomenclatori tariffari vigenti), nonché del fatto che le analisi sono riferite ad anni differenti e ad universi di riferimento di numerosità differente: i dati regionali non possono, in altri termini, essere considerati perfettamente omogenei e, quindi, confrontabili.

5.4 - La spesa

Con i *caveat* sopra esplicitati, nel 2019, la spesa media sanitaria diretta per malato raro sostenuta dal SSR della Basilicata è pari a € 5.528,8, comprendente le terapie farmacologiche, gli esami diagnostici e di laboratorio, le visite, i ricoveri ordinari e in *day hospital* (DH). I valori economici considerati sono "lordi", ovvero non nettati delle compartecipazioni dei pazienti: tuttavia, trattandosi di pazienti esenti per malattia rara, le compartecipazioni dovrebbero rappresentare un valore residuale.

Il risultato si pone nel *range* di quelli già elaborati nelle altre Regioni; la spesa media della Regione Lombardia (2020) è risultato ammontare a € 4.248,1 (- € 1.281 rispetto alla Basilicata), mentre quella del Lazio (2019) è risultato superiore di circa € 700 pro-capite (€ 6.247,3), e quella della Regione Toscana (2018) di € 740,1 (€ 4.788,7): va tenuto conto che il dato della Lombardia può essere condizionato dall'impatto della pandemia.

La variazione regionale fra la Lombardia (con la spesa più bassa) e il Lazio (con la spesa più alta) è pari al 32%. Il *range* in cui si situano le diverse spese pro-capite regionali è più ampio di quello delle prevalenze (14,5%): il fatto che la spesa sia più variabile dell'epidemiologia sembra indicare che le "gestioni" regionali dei pazienti non sono del tutto omogenee.

La spesa pro-capite per MR in Basilicata è attribuibile per l'81,6% ai farmaci (incluso il File F), per l'8,2% ai ricoveri ordinari, per il 2,4% a quelli diurni e per il restante 7,8% a prestazioni di specialistica.

In tutte le Regioni per cui si è potuto effettuare l'analisi, la voce predominante di spesa rimane sempre quella per le terapie farmacologiche, che risulta assorbire il 62,7% della spesa 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), che assorbe il 19,9% in Lombardia, il 12,7% nel Lazio e il 18,6% in Toscana.

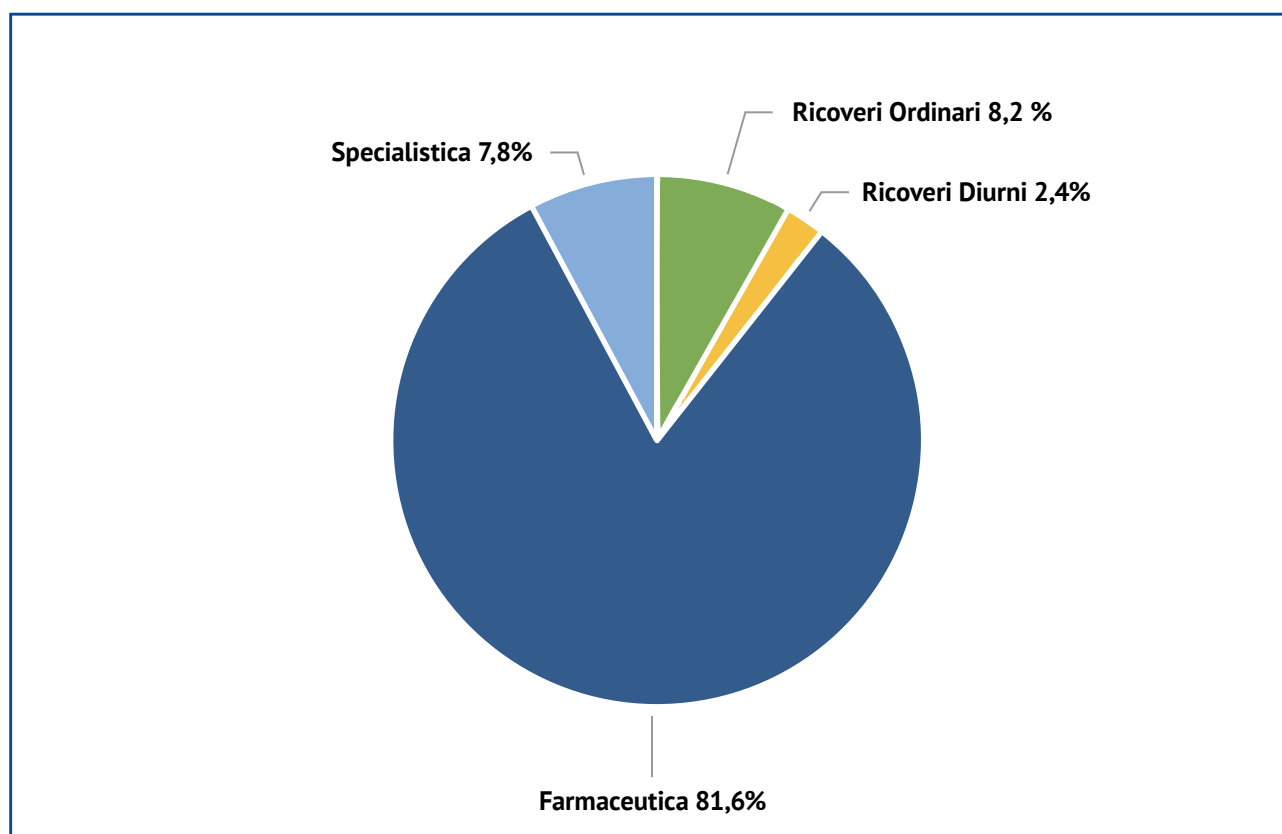
La spesa pubblica regionale, al netto di prestazioni residenziali e domiciliari, risulta complessivamente pari a 24,3 mln. pari all'2,1% della spesa del SSR lucano: anche questa incidenza rimane nel *range* di quelle stimate nelle altre Regioni: l'1,7% in Lombardia (2020) e nel Lazio (2019) e il 2,2% in Toscana (2018).

Come risulta tipico del settore delle MR, l'impatto economico complessivo dei MR sul *budget* regionale risulta limitato, sebbene a fronte di una spesa media per paziente che, invece, eccede la quota capitaria media di finanziamento in modo rilevante: in Basilicata di 3,0 volte (il dato medio di finanziamento è pari a € 1.854,0 nel 2019), in Lombardia di 2,0 volte (con un livello medio di finanziamento di € 2.102,5 nel 2020), nel Lazio di 3,4 volte (livello medio di finanziamento di € 1.825,1 nel 2019) e in Toscana di 2,4 volte (livello medio di finanziamento di € 2.002,9 nel 2018).

Peraltro, come più volte rilevato, la spesa per malato raro, in media, non si discosta in modo significativo da quella dei malati cronici con due patologie.

Nella valutazione dei dati esposti va, altresì, tenuto conto che il finanziamento è calcolato considerando la presenza di cittadini non consumatori, mentre fra i MR esenti è praticamente impossibile trovare “non consumatori”, e questo “alza” la spesa media.

Figura 5.4
Composizione della spesa per i malati rari



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Analisi per ASL/ATS

A livello di ASL la spesa pro-capite risulta abbastanza omogenea: pari a € 5.086 in quella di Potenza e a € 5.583 in quella di Matera; quella di Matera è, quindi, maggiore di 1,1 volte, mentre nelle altre Regioni si osservano differenziali interni regionali generalmente maggiori, che si situano nel *range* che va da 1,3 a 1,7.

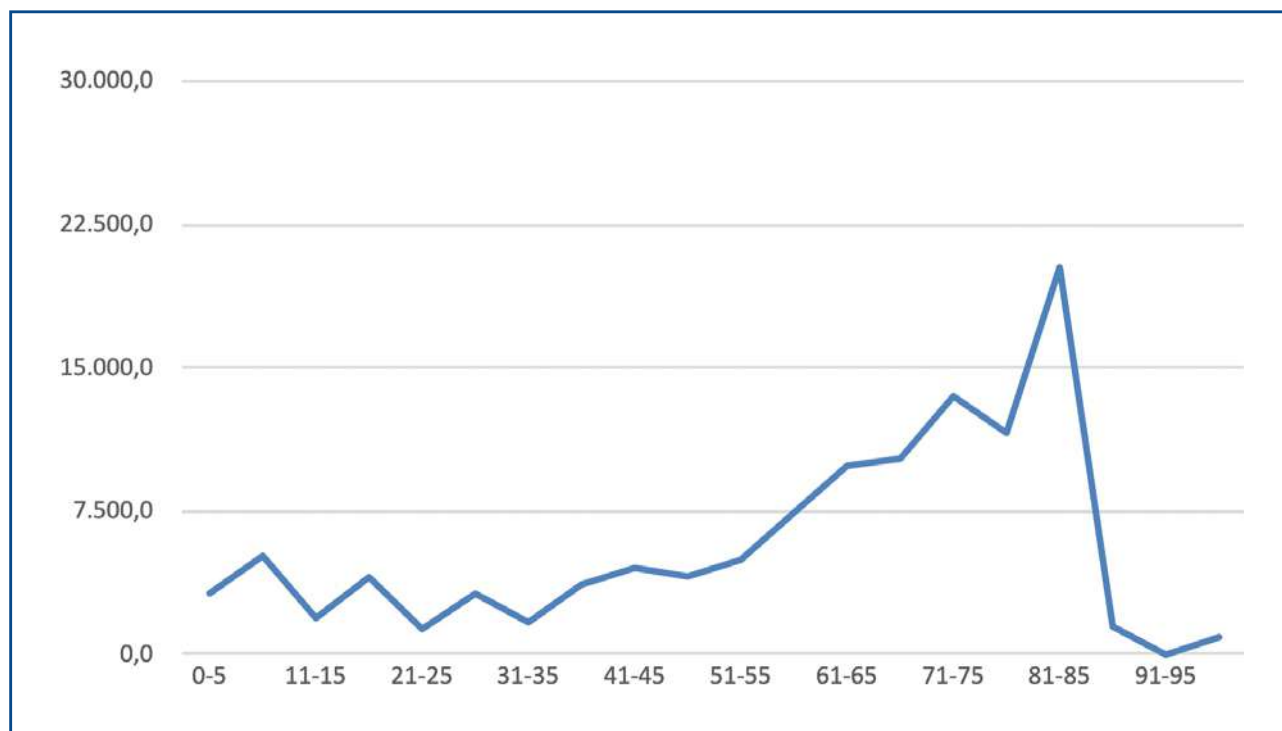
Analisi per età

In Basilicata, nel 2019, la spesa pro-capite per età risulta sostanzialmente costante nelle fasce di età fino ai 55 anni mentre, a partire dai 56, inizia a crescere in maniera considerevole, raggiungendo un picco nella fascia 81-85 anni di circa € 20.000 pro-capite. Tale picco, tuttavia, potrebbe essere condizionato dal fatto che in età più anziane alla patologia rara si associano varie comorbidità (**Figura 5.5**).

In Lombardia, la spesa pro-capite è risultata più alta per i pazienti nei primi anni di vita (periodo in cui molte patologie rare esordiscono), con un secondo “picco” di spesa tra i 31-35 anni e tra i 46 e 55 anni; la spesa, in

Lombardia, cresce definitivamente a partire dai 71 anni quando, verosimilmente, agli oneri della patologia rara si associano quelli di altre comorbilità legate all'invecchiamento. Nel Lazio e in Toscana, la spesa media pro-capite risulta ancora più alta nei pazienti più giovani, in particolare quelli nei primi anni di vita e in quelli tra gli 11 e i 15 anni, con un secondo picco di spesa tra i 76 e gli 81 anni in Toscana e dopo gli 81 anni nel Lazio.

Figura 5.5
Spesa media pro-capite malati rari per età. Valori in €. Anno 2019



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Analisi per genere

Complessivamente, la spesa è attribuibile per il 56,1% alle femmine e per il 43,8% ai maschi. Nelle altre Regioni già analizzate, di contro, i maschi assorbono una quota maggiore delle risorse: il 53,7% del totale della spesa per MR in Lombardia, il 65,8% nel Lazio e il 54,6% in Toscana.

Peraltro, a differenza di quanto registrato nelle altre Regioni considerate, in Basilicata la spesa media per malato raro è maggiore per le femmine che per i maschi: rispettivamente € 5.811,8 pro-capite vs € 5.204,5; probabilmente, questa "anomalia" nel risultato è frutto della variabilità intrinseca nel fatto che le MR sono di per sé associate a "piccoli numeri", che si riducono particolarmente nel caso di una Regione di piccole dimensioni.

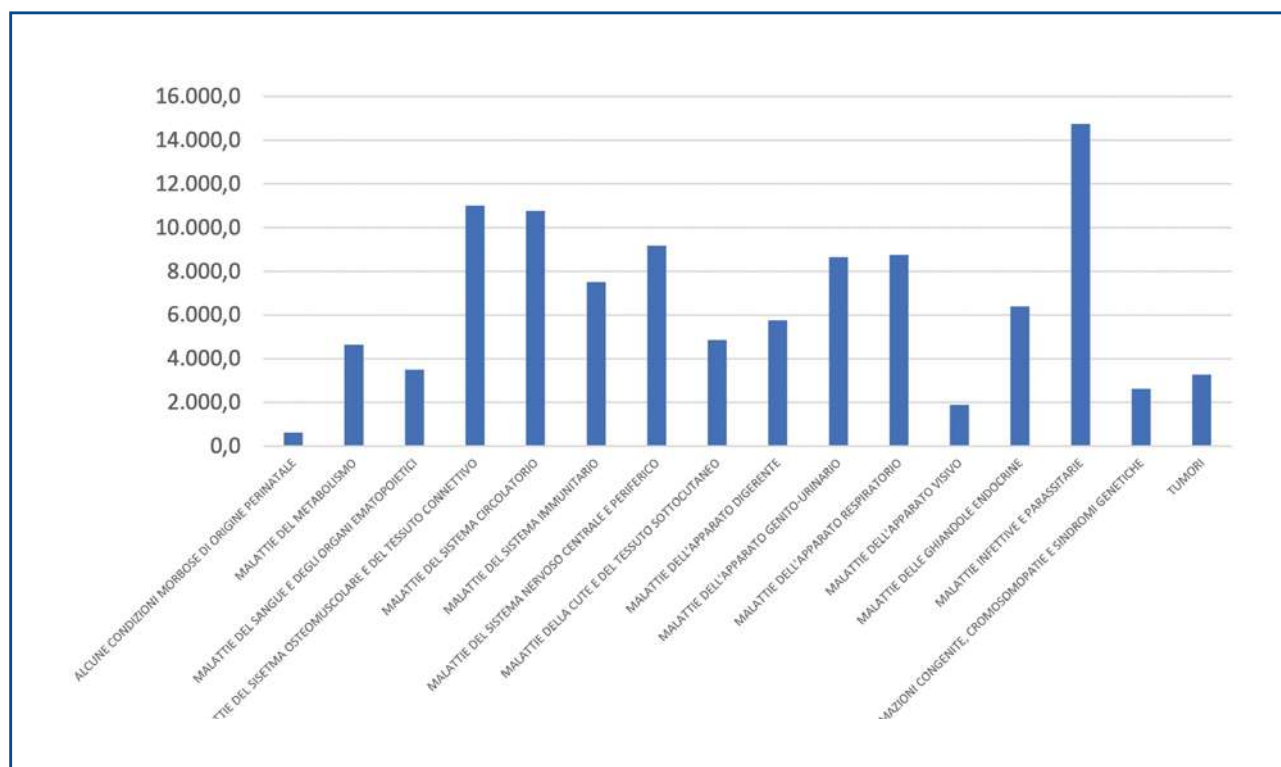
La spesa pro-capite media dei maschi è 1,4 volte quella delle femmine in Lombardia 2,3 volte quella delle femmine nel Lazio e 1,5 volte in Toscana. Tale rapporto si inverte, quindi, in Basilicata dove la spesa dei MR femmine è 1,1 volte quella dei maschi.

Analisi per categoria diagnostica

Il differenziale di spesa media fra le diverse categorie diagnostiche è molto elevato: in Basilicata arriva a 23,9 volte tra la categoria “Malattie infettive e parassitarie” e alcune condizioni morbose di origine perinatale (**Figura 5.6**).

Valgono, peraltro, i caveat espressi per l'analisi per genere: in Lombardia, si arriva a 10,7 volte, analogamente, nel Lazio e in Toscana il differenziale fra la categoria diagnostica con spesa massima e minima è pari a 7,6 e 10,1 volte.

Figura 5.6
Spesa media per-paziente per categoria diagnostica. Valori in €. Anno 2019

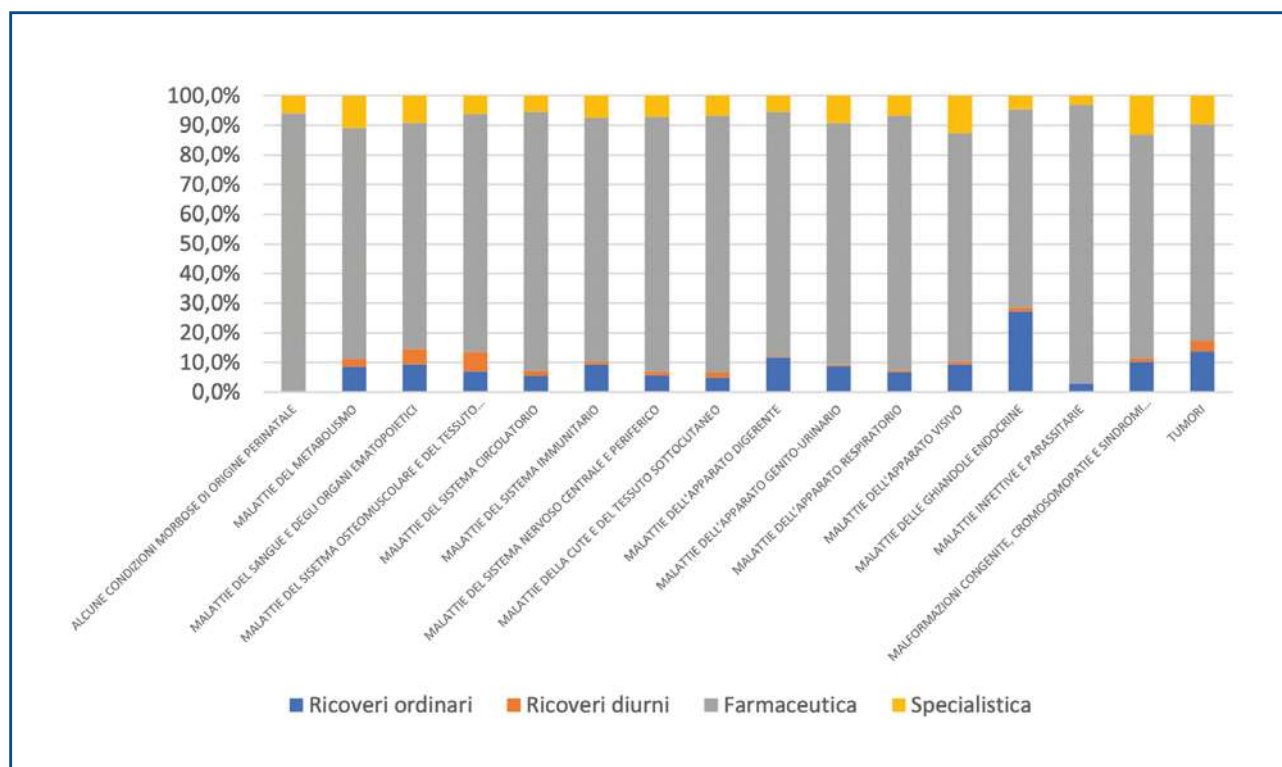


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Nella **Figura 5.7** è descritta la composizione della spesa per categoria diagnostica. Pur essendo sempre prevalente la componente farmaceutica, si nota una maggiore incidenza dei ricoveri ordinari nelle categorie diagnostiche “Malattie delle ghiandole endocrine” e “Tumori”, e una maggior quota di ricoveri diurni nelle categorie “Malattie del Sistema muscolare e del tessuto connettivo” e “Malattie del sangue e degli organi ematopoietici”. L'incidenza della spesa per assistenza specialistica, invece, appare maggiore nelle categorie “Malattie dell'apparato visivo”, “Malattie del metabolismo” e “Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche”.

Figura 5.7

Composizione della spesa per categoria diagnostica. Valori %. Anno 2019



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Analisi per classi di prevalenza

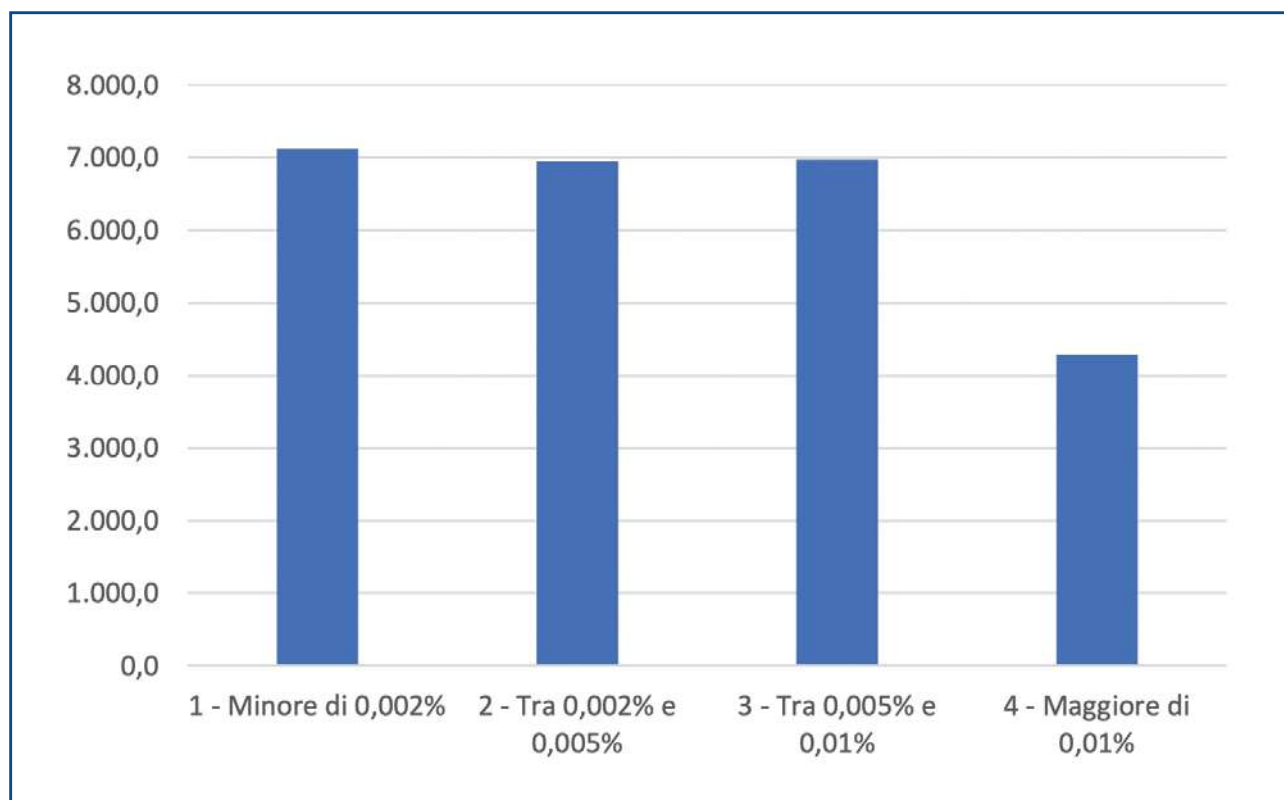
La spesa media per paziente risulta fortemente legata alla classe di prevalenza della patologia. In Basilicata, alle condizioni ultra-rare è associata una spesa media annua per paziente di € 7.120,0, in Lombardia di € 5.891,9, in linea con quella riscontrata nelle Regioni Lazio e Toscana (rispettivamente € 5.975,3 e € 5.601,1).

Alla seconda classe, quella delle patologie con una prevalenza compresa tra 20-50 per milione, in Basilicata è associata una spesa media per paziente pari a € 6.950,0, in Lombardia a € 6.227,1, nel Lazio € 7.787,5 e in Toscana € 5.159,5.

I pazienti portatori di patologie nella fascia di prevalenza 50-100 per milione registrano una spesa pari a € 6,968,7 valore superiore a tutti quelli delle altre Regioni considerate: € 4.057,6 in Lombardia, € 4.139,3 nel Lazio e € 3.797,2 in Toscana.

Infine, la spesa per i MR portatori di patologie incluse nella fascia di prevalenza >100 per milione è pari, in Basilicata a € 4.286,8, a € 3.237,4 in Lombardia, a € 7.250,1 nel Lazio, e a € 4.850 circa in Toscana. Questo ultimo dato è quello che risulta più difforme tra le Regioni considerate.

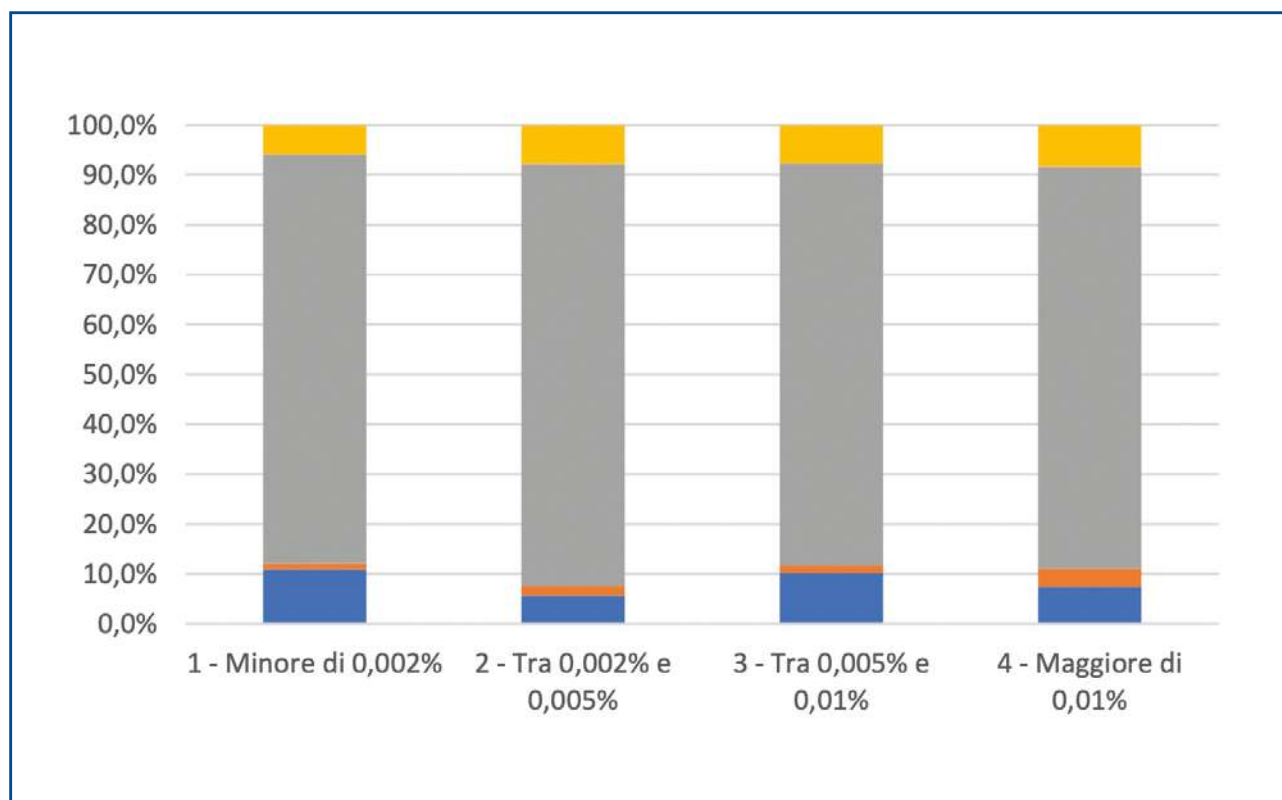
Figura 5.8
Spesa media annua per caso e fascia di prevalenza. Valori in €.



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Nella **Figura 5.8** è possibile apprezzare la composizione della spesa per singola classe di prevalenza. In tutte le classi, la spesa con incidenza maggiore è quella per la farmaceutica; l'incidenza della spesa per ricoveri ordinari appare maggiore tra i pazienti con condizioni ultra-rare rispetto alle altre classi, mentre la spesa per assistenza specialistica incide maggiormente nella classe con prevalenza >100 per milione.

Figura 5.9
Composizione della spesa per classi di prevalenza. Anno 2019



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Basilicata - © OSSFOR

Ai fini della gestione del rischio finanziario, ovvero del potenziale impatto sull'equilibrio finanziario delle ASL/ATS, è utile concentrare l'attenzione sui pazienti con MR ad "alto costo", che convenzionalmente definiamo come coloro che registrano una spesa media annua procapite maggiore di € 50.000: essi sono lo 0,1% dei casi con MR della Regione Basilicata (in pratica solo 3 casi). In ogni caso, per i pazienti "alto-assorbenti" sarebbe auspicabile una gestione finanziaria che non incida esclusivamente sul bilancio della singola ASL/ATS di residenza, essendo preferibile che il rischio finanziario possa distribuirsi su ambiti più larghi, quale quello regionale o nazionale.

5.5 - Sintesi

I dati sull'epidemiologia e i costi dei MR nella Regione Basilicata si posizionano nel *range* di quelli rilevati precedentemente in Lombardia, Lazio e Toscana. La prevalenza nella popolazione di pazienti portatori di MR si stima pari allo 0,79%.

Complessivamente, considerando le quattro Regioni analizzate da OSSFOR (che rappresentano il 33,7% della popolazione italiana pari a circa 20 mln. di residenti), dopo le modifiche apportate dal DPCM del 12.1.2017 (“nuovi LEA”), la prevalenza risulta compresa nel *range* 0,65-0,79%.

All'interno di questo quadro generale, i soggetti portatori di MR ultra-rare meritano particolare attenzione: rappresentano una quota che stimiamo compresa tra lo 0,06% e lo 0,21%, e si distribuiscono su oltre 300 condizioni patologiche; per confronto 19 volte più dei pazienti portatori di MR della classe di prevalenza che raggruppa le patologie che colpiscono più di 100 persone per milione di abitanti.

La spesa pubblica media pro-capite annua sostenuta dai SSR per i malati rari è compresa nel *range* € 4.248-6.247. A livello pro-capite, la spesa media regionale registra comunque delle differenze: il 32% fra la Lombardia (con la spesa maggiore) e il Lazio (con la spesa minore).

Il *range* in cui si situano le diverse spese pro-capite regionali è più ampio di quello delle prevalenze (14,5%) e questo sembra indicare che le “gestioni” regionali dei pazienti non sono omogenee.

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 all'81,6% in Basilicata, al 76,2% nel Lazio, al 63,0% in Toscana e al 62,7% in Lombardia; segue la spesa per ricoveri ordinari (valorizzata con le relative tariffe DRG regionali), pari al 19,9% in Lombardia, al 18,6% in Toscana, al 12,7% nel Lazio e al 8,2% in Basilicata.

Ricordiamo che le valutazioni non comprendono i costi relativi ad assistenza residenziale e ADI che gravano per lo più sui bilanci delle famiglie.

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 compreso fra 1,7 e 2,2%.

Pur con specificità regionali, e una variabilità connaturata ai “piccoli numeri” che caratterizzano il settore, epidemiologia e costi delle MR stimati sono sufficientemente “regolari”, e questo può essere di grande utilità per la programmazione degli interventi.

GLOSSARIO

UCA: Unità di Continuità Assistenziale

AFT: Aggregazioni Funzionali Territoriali

UCCP: Unità Complesse di Cure Primarie

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio

ATC: Classe Anatomica Terapeutica

CDC: Case di Comunità

CE: Commissione Europea

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

CF: Consultorio Familiare

COT: Centrale Operativa Territoriale

CTS: Commissione Tecnico Scientifica

CPR: Commissione Prezzo e Rimborso

DDD: Defined Daily Dose (Dose definita giornaliera)

DP: Dipartimento di Prevenzione

EAPs: Early Access Programs

EMA: European Medicines Agency

EU: European Union

EEA: European Economic Agreement

FO: Farmaci Orfani

FSE: Fascicolo Sanitario Elettronico

GU: Gazzetta Ufficiale

GUUE: Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

IA: Intelligenza Artificiale

IFeC: Infermiere di Famiglia e Comunità

MCA: Medici di Continuità Assistenziale

MR: Malattie Rare

NEA: Numero Europeo Armonizzato

OdC: Ospedale di Comunità

PAI: Piano Assistenziale Individualizzato

PDTAP: Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato

PRI: Piano di Riabilitazione Individuale

PNRR: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza

PNMR: Piano Nazionale Malattie Rare

RSA: Residenze Sanitarie Assistenziali

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

UCA: Unità di Continuità Assistenziale

UCCP: Unità Complesse di Cure Primarie

UE: Unione Europea

SITOGRAFIA

https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en

<https://www.malattierare.gov.it/>

www.ema.europa.eu/ema

www.agenziafarmaco.gov.it

www.iss.it/cnmr

www.clinicaltrials.gov

www.eurordis.org/it

www.uniamo.org

www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage

www.telethon.it

www.fondazioneserono.org

<http://malattierare.marionegri.it>

www.osservatoriomalattierare.it

www.osservatoriofarmaciorfani.it

www.creasanita.it



Centro per la Ricerca Economica
Applicata in Sanità

Il Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità), già consorzio promosso nel 2013 dall'Università di Roma "Tor Vergata" e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (F.I.M.M.G.), nasce con l'aspettativa di essere un punto di aggregazione di competenze multi-disciplinari e con l'obiettivo di sviluppare analisi, studi e progetti di formazione rivolti alle professioni sanitarie e sociali. Il team di ricerca di C.R.E.A. Sanità realizza ricerche nel campo dell'economia e del management sanitario, sviluppa banche dati, offre formazione e supporto a enti pubblici e privati, elabora valutazioni di HTA e di farmacoeconomia, oltre a servizi di consulenza e organizzativi.

C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità
www.creasanita.it
barbara.polistena@uniroma2.it



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

Osservatorio Malattie Rare - O.Ma.R.
www.ossevatoriomalattierare.it
direttore@ossevatoriomalattierare.it



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT

ISBN 978-88-944042-7-2



9 788894 404272