

# III RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

LA PRESA IN CARICO  
DEI PAZIENTI CON MR:  
L'IMPATTO DEI NUOVI LEA  
E DELL'ACCORPAMENTO  
DELLE ASL



# III RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

LA PRESA IN CARICO  
DEI PAZIENTI CON MR:  
L'IMPATTO DEI NUOVI LEA  
E DELL'ACCORPAMENTO  
DELLE ASL



Disclaimer: Il presente documento, finito di stampare nel mese di Novembre 2019, non ha alcun valore legale. Le informazioni in esso contenute non hanno la pretesa di essere esaustive. I contenuti sono di proprietà di Osservatorio Farmaci Orfani e possono essere utilizzati esclusivamente ad uso personale e NON commerciale previa richiesta scritta da inviare a [collet@osservatoriofarmaciorfani.it](mailto:collet@osservatoriofarmaciorfani.it) e citazione della fonte.

©Osservatorio Farmaci Orfani

# OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

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

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

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

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

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

ALEXION®

Alnylam®  
PHARMACEUTICALS

Amicus  
Therapeutics

CSL Behring  
Biotherapies for Life™

KYOWA KIRIN

SANOFI GENZYME

Takeda  
Shire è ora parte di Takeda

VERTEX  
THE SCIENCE OF POSSIBILITY

## Ringraziamenti

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

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

- Giulio D'Alfonso, sperimentazionclinicliche.it

Un ringraziamento particolare va alla **Dr.ssa Cecilia Berni**, Responsabile Programmazione e monitoraggio della rete regionale delle malattie rare e dei difetti congeniti e della rete dei punti nascita e della pediatria specialistica presso la Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale della Regione Toscana, al **Dr. Fabrizio Gemmi**, coordinatore dell'Osservatorio Qualità dell'Agenzia Regionale di Sanità Toscana, per la preziosa e competente disponibilità a sviluppare l'attività di ricerca e le analisi statistiche e alla **Dr.ssa Claudia Szasz**, dell'ARS Toscana.

Ulteriori ringraziamenti vanno a **Arturo Cavaliere**, Segretario Regionale SIFO Lazio; **Roberta Di Turi**, Componente CoReFa Lazio; **Giuseppe Limongelli**, Responsabile Centro Coordinamento Malattie Rare, Reg. Campania; **Elena Lorenzini**, Vice Capo di Gabinetto del Ministro per lo Sviluppo Economico; **Sandra Petraglia**, Coordinatore Area Pre-Autorizzazione, AIFA; **Pierluigi Russo**, Dirigente dell'Ufficio Valutazioni Economiche, AIFA; **Gianluca Trifirò**, Professore Farmacologia, Università di Messina, per averci offerto l'opportunità di confronto sui contenuti del Rapporto prima della presentazione pubblica.

## Tre anni di OSSFOR

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

A questo scopo vengono organizzati i **Tavoli Tecnici OSSFOR** dedicati ad alcune tematiche che vengono scelte ad inizio anno a seguito di un confronto con diversi stakeholders. Nel primo anno di attività i Tavoli erano dedicati alle normative volte a facilitare e velocizzare l'accesso al mercato delle terapie, gli Early Access Programmes (EAPs); nel 2018 all'adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie (in primis i farmaci orfani) per le malattie rare; nel 2019 si è sviluppata un'analisi sui PDTA a livello regionale e locale per le malattie rare. 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*, dal titolo *"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*, dal titolo *"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).

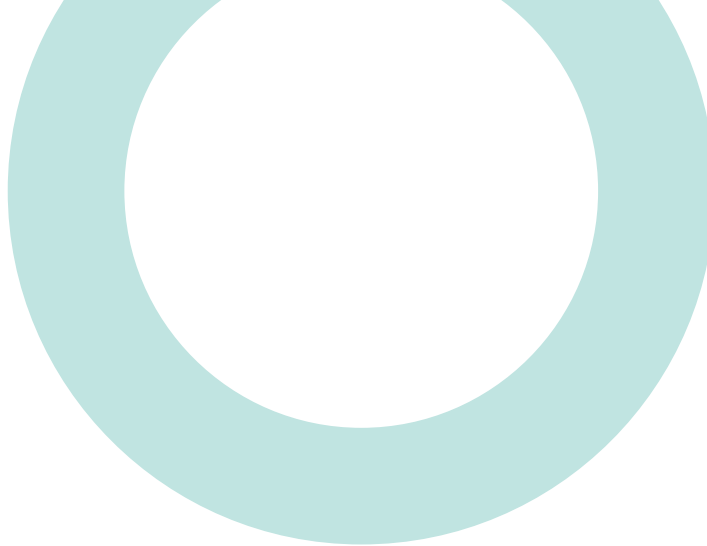
La pubblicazione raccoglie le informazioni elaborate dai Tavoli Tecnici organizzati da OSSFOR nel 2019 ai quali hanno partecipato:

- Fabio Amanti, Paziente Esperto EUPATI
- Giuseppina Annicchiarico, Coordinamento Malattie Rare (CoReMaR) AReS Agenzia Regionale Sanitaria – Puglia
- Simona Bellagambi, Consigliere EURORDIS
- Rosetta Cardone, Ufficio Revisione e monitoraggio delle Reti cliniche e sviluppo organizzativo (RSO)AGENAS
- Erica Daina, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare “Aldo e Cele Daccò”, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG) Regione Lombardia
- Paola Facchin, Coordinatore Tavolo Tecnico Permanente Interregionale per le Malattie Rare, Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome
- Simona Goriotti, Ufficio Revisione e monitoraggio delle Reti cliniche e sviluppo organizzativo (RSO)AGENAS
- Antonella Guida, Direzione Generale Tutela della Salute e Coordinamento del SSR Dirigente Staff Tecnico Operativo Regione Campania
- Giuseppe Limongelli, Responsabile Centro Coordinamento Malattie Rare Regione Campania
- Elena Megli, CARD Confederazione Associazioni Regionali di Distretto
- Stanislao Napolano, Coordinatore Aziendale per la ASL Napoli 2 dell’Assistenza Domiciliare Integrata e presidente di AICuD Associazione Italiana Cure Domiciliari
- Walter Palumbo, Segretario Regionale d’Intesa Sindacale per la Regione Abruzzo per la Medicina Generale e presidente dell’Associazione AICuD Abruzzo
- Marcello Pani, Direttore Area Farmaceutica e Contratti ESTAR, Servizio Sanitario Regione Toscana
- Annalisa Scopinaro, Presidente UNIAMO
- Silvia Starita, Coordinatrice Accademia dei Pazienti – EUPATI

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

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

# INDICE



## EXECUTIVE SUMMARY

### CAPITOLO 1

LA DOMANDA. MALATTIE RARE: LE EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE PAG. 17

---

### CAPITOLO 2

L'OFFERTA PAG. 32

---

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

2B - FARMACI ORFANI IN ITALIA: CONSUMO E SPESA

### CAPITOLO 3

I COSTI. ANALISI DEI COSTI SANITARI DIRETTI DEI PAZIENTI CON MALATTIA RARA PAG. 69

---

### CAPITOLO 4

LA GOVERNANCE PAG. 88

---

4A - LA NORMATIVA DEI FARMACI ORFANI

4B - I PDTA NELLE MALATTIE RARE

4C - FOCUS SULLE NORMATIVE REGIONALI. PRESIDIO DI CURA E RIMBORSO CURE SANITARIE

### CAPITOLO 5

APPROFONDIMENTI PAG. 115

---

5A - LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE PER LE MALATTIE RARE: UNA INDAGINE  
SULLE SCELTE IN TEMA DI CRITERI DI HTA PER I FARMACI ORFANI

5B - ANALISI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SULLE MALATTIE RARE IN ITALIA

5C - CURE DOMICILIARI: VERSO UN NUOVO MODELLO DI PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI CON  
MALATTIE RARE

GLOSSARIO PAG. 140

---

SITOGRAFIA PAG. 141

---



# EXECUTIVE SUMMARY

L'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR) è nato nel 2016, da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare (O.Ma.R.), con l'obiettivo di supportare le politiche sanitarie che riguardano le malattie rare (MR) e, in particolare, le tecnologie per esse specificatamente sviluppate, quali i farmaci orfani (FO). La mission di OSSFOR è promuovere la definizione di una efficace ed efficiente governance del settore, orientata a garantire insieme l'accesso dei pazienti alle terapie e la sostenibilità del sistema. OSSFOR sviluppa attività di ricerca, sistematizzando le informazioni disponibili sulla gestione dei pazienti portatori di MR, nel campo dell'epidemiologia, dell'economia, del diritto; inoltre, promuove occasioni di incontro tra istituzioni e i principali stakeholder del sistema.

Quello che viene presentato è il III Rapporto OSSFOR (2019): il Rapporto è pubblicato annualmente e si focalizza sulla raccolta di dati originali sull'impatto epidemiologico ed economico delle malattie rare, sulle problematiche di accesso al mercato e, in generale, sulla regolamentazione del sistema.

Parallelamente sono stati sviluppati i Quaderni OSSFOR, che approfondiscono tematiche quali: le definizioni che attengono al mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani (Quaderno n. 1), la regolamentazione degli early access programs (Quaderno n. 2), l'HTA dei piccoli numeri (Quaderno n. 3), i PDTA per le malattie rare (Quaderno n. 4). A fianco dei Quaderni vengono sviluppati position paper che intendono proporre ad Istituzioni e decision maker soluzioni tecniche o legislative alle problematiche che riguardano MR e FO individuate nei primi.

Il III Rapporto OSSFOR (2019), contiene un approfondimento dell'epidemiologia delle malattie rare in Italia (capitolo 1) e relativi costi per il SSN (capitolo 3). Questi capitoli sono stati sviluppati in partnership con la Regione Toscana, che ha messo a disposizione i propri database amministrativi, elaborando la mappatura dell'impegno regionale verso i pazienti con MR. Inoltre, analizza, grazie alla banca dati appositamente

sviluppata da OSSFOR, l'andamento delle traiettorie di accesso al mercato dei FO (capitolo 2a) e le dimensioni del relativo consumo e spesa (capitolo 2b). Nel capitolo 4 viene affrontata la governance delle malattie rare.

Nel capitolo 5 sono aggiornati i risultati di una survey sviluppata da OSSFOR per indagare le valutazioni degli stakeholder del mondo delle MR, in tema di preferenze distributive oltre che una analisi sulle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare. Nel primo capitolo viene approfondito l'impatto epidemiologico delle malattie rare, attraverso le analisi dei databases amministrativi Regionali. Quest'anno sono state analizzate le evidenze della presa in carico dei MR in Toscana, mediante l'interconnessione e lo studio dei database amministrativi regionali. La metodica utilizzata segue quella già implementata nelle indagini svolte in Regione Lombardia (2012), Puglia (2017) e Campania (2018).

Complessivamente, OSSFOR ha ad oggi screenato un universo pari a circa il 40% della popolazione italiana, raccogliendo informazioni specifiche su oltre 110.000 pazienti con MR. Le analisi condotte, pur se riferite ad anni diversi, permettono di evidenziare alcune regolarità, sebbene rimangano differenze fra le Regioni che sono attribuibili, oltre alle diverse epoche di rilevazione, che risentono di diversi gradi di consolidamento dei database, di modifiche normative riguardanti l'accesso, dell'introduzione di nuove tecnologie, anche alla natura delle MR, che riguardano tante e diverse condizioni patologiche.

Le analisi epidemiologiche e sui costi per il SSN sono state svolte sia prendendo a riferimento l'universo dei pazienti con MR esenti ex allegato 1 al DM 279/2001, sia quelli ex DPCM 12.1.2017 (Nuovi LEA): la prima elaborazione si è resa necessaria per garantire continuità con le rilevazioni effettuate prima del 2017. Si è approfittato per approfondire le caratteristiche dei pazienti a cui è stata riconosciuta l'esenzione con i nuovi LEA e il relativo impatto economico sui SSR. Con i caveat espressi, la prevalenza nella popolazione italiana di pazienti portatori di MR, assumendo una rivalutazione dei dati rilevati in Lombardia e Puglia per effetto delle nuove esenzioni, pari a quella registrata in Toscana, si stima sia compresa tra lo 0,72% e lo 0,48%

(tralasciando il dato Campania che appare sottostimato per ragioni approfondite nel capitolo 1); notiamo una crescita del tasso nelle successive rilevazioni, presumibilmente effetto di una cresciuta capacità diagnostica e un consolidamento dei database regionali: ne segue che è presumibile che il dato reale sia vicino al limite superiore del range sopra indicato. Estrapolando i dati raccolti a livello italiano, si può presumere che i MR esenti in Italia siano circa 433.000.

I “nuovi LEA” hanno riconosciuto l'esenzione ad una quota di pazienti MR pari al 3-6%. I pazienti con MR sono in prevalenza donne, anche se il dato non si conferma in Campania. L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara mostra con buona regolarità l'esistenza di un picco di prevalenza nell'età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade: tali picchi sembra possano essere associati a una maggiore incidenza di diagnosi in quelle fasce di età.

Le condizioni ultra rare, sono concentrate maggiormente nelle età giovanili: fenomeno attribuibile all'insorgenza giovanile e agli esiti più spesso infausti. Nelle successive analisi si consolida la consapevolezza che tra i soggetti portatori di MR, gli ultra rari (che ne rappresentano una quota compresa tra il 15,5% e il 38,3%) meritano particolare attenzione per la loro complessità assistenziale, derivante dall'essere distribuiti su un numero elevatissimo di condizioni patologiche (oltre 281).

Una ulteriore regolarità osservata, ma in fase di superamento per effetto dell'accorpamento delle Aziende territoriali, è quella della concentrazione infra-regionale (a livello di ASL) dei pazienti con MR, potenzialmente spiegabile con ragioni ereditarie/genetiche e con l'effetto attrattivo dei Centri di riferimento. Nelle precedenti rilevazioni, fra le ASL abbiamo osservato un rapporto fra quelle a prevalenza maggiore e minore compreso fra il 50% e il 90%. In Toscana, dove ormai si è concluso il processo di accorpamento delle ASL, tale rapporto si ferma al 26%: quindi pur rimanendo vera la necessità di una centralizzazione dell'offerta (di strutture e, principalmente, di competenze), il maggiore dimensionamento delle ASL semplifica almeno per quanto riguarda la gestione di un equilibrato rapporto fra offerta e domanda.

Per quanto concerne le caratteristiche dei pazienti a cui è stata riconosciuta l'esenzione con i nuovi

LEA, in Toscana essi sono circa il 3,1% del totale dei MR: per il 48,0% maschi e per il 52,0% femmine. In Campania, l'altra Regione per cui era stato possibile effettuare la valutazione, l'incidenza era quasi doppia, ma è presumibile sia effetto della sottostima del dato storico già richiamata. I “nuovi malati rari”, in Toscana, si concentrano nella fascia di prevalenza tra 0,005% e 0,01% (35,3% in 1 condizione rara), in quella tra 0,002% e 0,005% (26,2% in 3 condizioni rare) e per il 28,5% nella categoria degli ultra rari (28,5% in 34 condizioni).

Per quanto concerne i FO, nel capitolo 2a si sono analizzate le traiettorie di accesso al mercato, sfruttando la banca dati implementata da OSSFOR. L'analisi descrive, in particolare, i diversi steps del percorso autorizzativo, misurando le tempistiche associate al processo. Un primo elemento di riflessione è che a livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; da 34 mesi – 31 valore mediano – per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 69 mesi – 76 valore mediano, tra il 2015 ed il 2016, a 58 mesi (59 valore mediano) nel 2017/2018. La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è, però, imputabile all'aumento del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle aziende; si riduce infatti il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione. Anche a livello nazionale si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo, che correla ai cambiamenti legislativi introdotti; tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si passa, infatti, da 23 mesi (21 il valore mediano) tra il 2009/2011 a 12 mesi (10 il valore mediano) tra il 2015/2018.

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/96 e quelli in Classe Cnn, si passa infatti da 33 mesi (valore mediano 27) nel triennio 2011/2013 a 11 mesi (valore mediano 10) nel triennio 2014/2017. Si consideri che la L. n. 98/2013, ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. Pur con i limiti del campione e con l'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, possiamo osservare come, il processo “interno”, ovvero del tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA, mostri una inversione di tendenza; passando da 256 giorni

(210 valore mediano) nel 2012/2014 a 239 giorni (176 valore mediano) nel periodo 2015/2018; considerando, altresì, che la tempistica si riferisce alla definizione del prezzo e rimborso del farmaco e non alla disponibilità del farmaco per i pazienti, in quanto il 56% dei farmaci del campione risulta inserito in Cnn o nella lista dei farmaci secondo la L. n. 648/1996 e quindi è disponibile ancor prima della negoziazione.

Se l'accesso dei FO al mercato continua a crescere, e anzi accelera nell'ultimo periodo, confermando il rapido aumento delle opportunità terapeutiche per le malattie rare, nonché il successo degli incentivi internazionali e nazionali messi in campo nel settore, parallelamente anche la spesa per i FO continua a crescere; i tassi di crescita appaiono però al momento in diminuzione (Capitolo 2b). Analizzando il trend della spesa, osserviamo che essa è aumentata da € 1,1 mld. nel 2015 a € 1,4 mld. nel 2016, a € 1,7 mld. nel 2017, fino a € 1,8 mld. nel 2018, con una crescita del 61,4% nel quadriennio (tasso di variazione medio annuo – vma del 17,3%); nell'ultimo anno, a fronte di una crescita nominale della spesa di circa € 100 mln. si osserva una riduzione della crescita percentuale di quasi 20 punti percentuali: +21,8% fra il 2015 e il 2016, +25,0% tra il 2016 e il 2017 e + 5,9% nell'ultimo anno considerato.

Le variazioni di spesa sono altresì legate all'anno di entrata sul mercato delle molecole: l'incremento di spesa è, infatti, in larga misura relativo ai farmaci lanciati nell'ultimo triennio, e al loro progressivo uptake. Una "calmierazione" degli impatti si desume anche dai costi medi per Unità Minima Frazionabile (UMF), anch'essi progressivamente ridottisi negli anni. Il costo medio per UMF, è aumentato tra il 2015 e il 2016 del 5,4% e tra il 2016 e il 2017 del 5,5%; si è invece ridotto nell'ultimo anno considerato del 3,8%. La remuneratività dei FO non sembra modificarsi radicalmente; anzi, almeno nella netta maggioranza dei casi, osserviamo fatturati tendenzialmente limitati: il 44,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln.; il 65,0% fattura meno di € 10 mln; sotto € 30 mln. sono l'83,0%. Solo 4 (3,8%) molecole superano € 100 mln. Circa un terzo della spesa è attribuibile a molecole con più indicazioni: peraltro non sembra che questa sotto classe sia soggetta a trend significativamente diversi dalla media; neppure in termini di fatturato osserviamo in media "vantaggi" particolari per questo segmento. I dati non mostrano quindi motivi di particolare allarme per gli impatti economici del settore, sebbene la

crescita nominale della spesa rimanga significativa. A partire dal 2019 la lista dei FO verrà modificata a seguito della legge di bilancio 2019. 39 FO dell'attuale lista AIFA verranno pertanto esclusi dalla lista perdendo i benefici economici propri dei FO ovvero l'esclusione dal pagamento del payback in caso di sfondamento del tetto di spesa. Dividendo i farmaci in due sotto categorie, convenzionalmente definite FO e FO-esclusi, emerge come i consumi dei FO-esclusi risultino inferiori rispetto a quelli della categoria FO oltre che in riduzione; presumibilmente perché circa l'80% dei FO-esclusi sono stati immessi in commercio prima del 2010. Anche la spesa per FO-esclusi appare inferiore rispetto a quella dei FO e con un trend opposto: si riduce negli anni la spesa dei FO-esclusi mentre aumenta quella dei FO.

In definitiva, i FO-esclusi, in media, fatturano meno dei FO e nessuno raggiunge i fatturati di alcuni orfani (nessuno dei farmaci con fatturato superiore ad € 100 mln. appare nella lista dei FO-esclusi) quindi, economicamente, è ragionevole abbiano minori chances di essere remunerativi; ne segue che l'esclusione appare discutibile su di un piano economico. Peraltro, la lista dei 36 farmaci esclusi, pubblicata nella informativa citata, dimostra chiaramente come un certo numero di essi siano l'unico prodotto commercializzato dall'Azienda titolare e in alcuni altri casi rappresenti oltre il 50% del fatturato, confermando che si tratta con molta probabilità davvero di "farmaci economicamente orfani", e quindi meritori di incentivazione. Sembra lampante che sarebbe, quindi, stato preferibile definire incentivi e disincentivi su una base razionale e non sull'appartenenza formale ad una o l'altra "lista" di farmaci orfani.

La determina sopra citata si colloca all'interno di un percorso di consapevolezza sulla necessità di una nuova governance del settore farmaceutico in generale. Di fatto, di concreto sinora è stato realizzato poco, con l'eccezione della pubblicazione, ma non ancora l'emanazione, di un decreto deputato in sostanza ad aggiornare i criteri CIPE del 2001 per la negoziazione e la rimborsabilità dei farmaci. La principale novità sta forse nell'aver ribadito la volontà di valutare il valore terapeutico aggiuntivo. Il tema è rafforzato dalla specificazione per cui "qualora ... non sia dimostrato ... alcun vantaggio terapeutico aggiuntivo ..." l'Azienda "... dovrà fornire ulteriori elementi di interesse ..." oppure fare una proposta "... che configuri un costo terapia uguale o inferiore rispetto a quello dei comparatori...".

In sintesi, o c'è un beneficio incrementale o per entrare l'Azienda deve proporre un vantaggio finanziario per il SSN. L'approccio è certamente condivisibile e, in qualche modo, risulta coerente con una logica di value based pricing; inoltre, almeno sulla carta, dovrebbe snellire le negoziazioni, essendo a priori chiaro il criterio "minimo" necessario per affrontare con probabilità di "successo" il processo stesso di negoziazione. Un limite nel dispositivo è quello di non avere definito compiutamente cosa si intenda per valore, che rimane quindi un apprezzamento lasciato di volta in volta alla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA; inoltre, non viene trasparentemente dichiarato come tale valore si "leghi" poi al prezzo massimo riconoscibile dal SSN, aspetto questo lasciato di volta in volta alla CPR (Comitato Prezzi e Rimborso) dell'AIFA. Molto meno condivisibile, su un piano tecnico, appare poi la richiesta per cui "... nel caso non vi siano medicinali comparatori ..." bisogna "... motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca e sviluppo". Qualora il comparatore non sia adeguato, questo dovrebbe rappresentare un limite forte alla richiesta di rimborso alla luce della insufficiente evidenza delle prove di valore terapeutico; nel caso in cui non ci fosse un comparatore attivo (vorremmo far notare che un comparatore c'è sempre, essendo, al più, placebo) non si capisce, però, perché il beneficio incrementale rispetto a placebo non sia ritenuto adeguato per formulare la proposizione di valore. Sul piano pratico, questo aspetto della norma rischia di penalizzare i farmaci (per primi quelli orfani) che danno risposte ad unmet needs, e per i quali è evidente che non c'è un "medicinale comparatore". Vorremmo aggiungere che in ogni caso, la richiesta di fondare la valutazione sui costi appare del tutto velleitaria, essendo nota la difficoltà di validare i costi dei processi di R&S (Ricerca e Sviluppo), oltre al fatto che è del tutto discutibile pensare di correlare i prezzi ai costi di R&S.

I FO sono solo una componente dell'onere dei SSR per la presa in carico dei pazienti con MR. Il Capitolo 3 analizza la spesa media pro-capite annua totale, sostenuta per i malati rari a cui è stata riconosciuta l'esenzione: la spesa analizzata comprende farmaceutica, diagnostica, analisi di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e DH. Nelle 4 Regioni sinora analizzate si è riscontrato un onere pro-capite, riportato al 2018, compreso nel range € 4.314,0-5.443,1, che estrapolato a livello nazionale equivale a circa € 2 mld. L'impatto economico complessivo dei malati rari sui budget regionali è limitato, sebbene la spesa media ecceda la quota capitaria media di

finanziamento: in Toscana del 138,1% (il dato medio di spesa sostenuto per la popolazione toscana è pari a € 2.019,5 nel 2018), in Campania del 209,6% (€ 1.739,4 nel 2017 per la popolazione generale), in Lombardia del 163,0% (€ 1.902,07, nel 2012), e del 138,3% per la popolazione pugliese (€ 1.769,8 per la popolazione generale regionale nel 2016). Va peraltro considerato che i dati riferiti alle popolazioni generali sono una media di spesa che considera cittadini consumatori e non, mentre quella per i malati rari è ovviamente riferita agli utilizzatori di risorse sanitarie.

Di fatto l'onere per un paziente con MR, in media non si discosta significativamente da quello dei residenti con almeno 2 patologie croniche. Pur con alcuni caveat legati essenzialmente al fatto di considerare solo soggetti in possesso di esenzione per patologia rara, oltre che alla carenza di informazione su alcune voci di spesa (nello specifico ADI e riabilitazione), nonché alle differenze nell'organizzazione delle Regioni, si possono riscontrare alcune importanti regolarità nei costi di presa in carico. In particolare:

- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica e per i ricoveri
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco tra i 76 e gli 81 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità
- le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile, malgrado siano di più le donne
- tale fenomeno è legato alla spesa farmaceutica e, quindi, presumibilmente alle maggiori opportunità terapeutiche di cui dispongono attualmente in media i maschi
- in generale i costi dipendono dalle classi di prevalenza delle MR
- la variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole anche a livello di singole Aziende Sanitarie con un differenziale che va da 1,2 a 2,2 volte; per quanto la problematica rimanga importante, sembra però attenuarsi per il crescente accorpamento delle ASL, che implica una maggiore suddivisione dei rischi
- l'allargamento del numero di esenzioni non ha portato ad un aumento significativo della spesa, né in assoluto né in media pro-capite.

Si sono altresì rilevate significative differenze, che meriteranno ulteriori approfondimenti:

- la categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, in Lombardia e Toscana lo fa anche dal punto di vista economico, registrando una spesa media significativamente superiore alla media; questo dato non trova conferma nelle Regioni del Sud analizzate, dove la spesa media pro-capite dei pazienti con condizioni ultra rare è invece inferiore alla media dei pazienti
- i pazienti a cui è stata concessa l'esenzione dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017 generano una spesa media pro-capite maggiore della media in Campania, ma ciò non avviene in Toscana.

Nel capitolo 4 viene fatta una analisi del quadro normativo di riferimento per i FO; punto di riferimento rimane il Regolamento (CE) n. 141 del 2000, nel quale sono definiti i criteri per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano. Con il Regolamento sopra citato è, inoltre, istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali il Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) e viene attribuito, alle aziende produttrici dei medesimi farmaci un periodo di esclusiva di mercato.

Ulteriori incentivi sono poi previsti dalla normativa nazionale, la quale, a tal proposito, è stata modificata con la Legge di Bilancio 2019. Prima della modifica, 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, era ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC per medicinali non innovativi coperti da brevetto in proporzione allo sfioramento del budget. La modifica apportata dalla Legge n. 145 del 30 dicembre 2018, 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. Ha, invece, escluso 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.

In termini di approfondimento normativo, si è analizzato quanto stabilito dal Decreto Legislativo n. 124 del 1998, nella parte in cui prevede che i pazienti affetti da condizione rara, inseriti nell'elenco predisposto dal Ministero della Salute, abbiano diritto all'esenzione dalla partecipazione alla spesa per le prestazioni di assistenza sanitaria. Nell'individuare le condizioni di malattia, il Ministro della Salute tiene conto della gravità clinica, del grado di invalidità, nonché della onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento.

Con il Decreto Ministeriale n. 279 del 2001 si è data concreta applicazione al Decreto Legislativo di cui sopra. Secondo quanto previsto dall'articolo 5 del D. M. n. 279/2001, "Diagnosi della malattia e riconoscimento del diritto all'esenzione", il soggetto assistito, per il quale sia stato formulato un sospetto diagnostico di malattia rara, da parte di un medico specialista del Servizio Sanitario Nazionale è indirizzato dal medico al Centro regionale di Riferimento, ai Presidi della Rete in grado di garantire la diagnosi della malattia o del gruppo di malattie. Al fine di assicurare specifiche forme di tutela per i soggetti affetti da patologie rare, il Decreto ha istituito una Rete nazionale dedicata alle malattie rare, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, e promuovere l'informazione e la formazione.

Tuttavia, nonostante l'esistenza di una Rete per le Malattie e di un rilevante numero di presidi rivolti alla cura delle stesse non sempre i pazienti rari trovano la possibilità di curarsi presso la propria regione di residenza. A questo proposito, molte Regioni, attraverso normative predisposte ad hoc ovvero, normative adattate ai singoli casi concreti, rimborsano le spese di viaggio e soggiorno che i pazienti sostengono per cure erogate fuori dalla propria regione

Nello stesso capitolo è stata poi effettuata una sinossi regionale sui Percorsi Diagnostica Terapeutici Assistenziali (PDTA) implementati dalla quale si desume:

- una generale difficoltà nell'identificare il percorso del paziente: nella quasi totalità dei PDTA esaminati viene analizzata la malattia, la diagnosi e la terapia



mentre è carente l'esplicitazione del percorso di gestione del paziente nelle diverse fasi, sia in acuto che, specialmente nella fase elettiva sul territorio

- nei gruppi di lavoro di redazione dei PDTA è garantita, nella maggior parte dei casi, la multidisciplinarietà clinica, soprattutto ospedaliera; è, invece, per lo più carente il coinvolgimento dei referenti del territorio, dei MMG e delle associazioni pazienti
- una quasi totale assenza di valutazioni economiche sulle risorse impegnate nei percorsi, come anche di strumenti di monitoraggio relativi alla loro implementazione.

Emerge quindi una indicazione a promuovere una maggiore diffusione e condivisione dei PDTA regionali per le MR, anche con la finalità di incentivarne una maggiore omogeneità nel rispetto della garanzia di erogazione dei LEA.

Il Quaderno OSSFOR n. 3, ha evidenziato le sfide poste dall'applicazione dell'HTA alle tecnologie destinate alle malattie: in particolare ha sottolineato l'importanza e la delicatezza degli aspetti legati a temi di giustizia distributiva degli interventi. Sul tema specifico, la letteratura esistente è scarsa ed esclusivamente straniera; ci si è allora posti l'obiettivo di iniziare a colmare tale carenza, indagando sulle "posizioni" degli stakeholders del sistema sanitario sul tema distributivo. Si tratta, ovviamente, di un primo e limitato tentativo di approfondire la materia a livello nazionale.

A tal fine è stata somministrata, per il secondo anno consecutivo, una survey ad un gruppo misto di stakeholder del sistema sanitario: Utenti (associazioni dei cittadini, sindacati, stampa), Professioni Sanitarie (medici di medicina generale, medici ospedalieri, del servizio di emergenza urgenza territoriale, farmacisti), Management di Aziende Sanitarie (Direttori Generali, Sanitari ed Amministrativi), Istituzioni (Assessorati regionali, Agenzia Nazionale della Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute), Industria Medicale. Le prime evidenze raccolte sembrano fornire alcune tendenze di fondo approfondite nel capitolo 5a.

In primo luogo, sulla questione delle preferenze sociali sull'allocazione degli investimenti in tecnologie sanitarie, e insieme sull'utilizzo di threshold diversificati per valutare l'accettabilità sociale della costo-efficacia, emerge come sia opinione comune che tali elementi non possano che essere definiti congiuntamente. In

particolare, il panel appare equamente diviso fra chi ritiene e chi invece non ritiene necessario integrare la costo-efficacia con valutazioni distributive.

Il problema etico nelle scelte allocative rimane in ogni caso un elemento essenziale per la netta maggioranza dei rispondenti, ma non emerge una chiara condivisione dei soggetti deputati a sviluppare le valutazioni. In secondo luogo, per quel che concerne i criteri minimi di accettabilità delle evidenze di sicurezza, nonostante le note difficoltà nella produzione delle stesse, i rispondenti ritengono ci debba essere una maggiore "tolleranza" per i FO rispetto ai farmaci "comuni", in particolare in presenza di trattamenti life saving che colmano unmet needs.

Le stesse problematiche e considerazioni si replicano per le evidenze di efficacia. Complessivamente, la "dispersione" dei pareri espressi dal panel intervistato, dimostra l'urgenza di intraprendere un percorso di approfondimento delle implicazioni distributive nei processi di HTA nel campo dei FO: tema su cui OSSFOR si impegna a sensibilizzare le Istituzioni.

Nel CAPITOLO 5b si è condotta una analisi sulle sperimentazioni cliniche dedicate alle malattie rare che mostra un settore della ricerca in salute, in decisa crescita rispetto ai dati degli ultimi due anni. Rispetto al calo complessivo dell'anno precedente, nel 2018 si osserva un rilevante aumento degli studi clinici per ogni fase di studio, con percentuali comprese tra il +20 ed il +58%. Non mancano però i margini per un ulteriore miglioramento perché i promotori delle sperimentazioni cliniche tendono a sottoutilizzare l'Italia per le fasi di studio più innovative, come la fase I. In queste condizioni, anche considerando la sempre più consolidata tendenza nell'organizzare studi complessi come quelli di fase I-II o I-III, l'Italia corre il concreto rischio di essere esclusa da ricerche cliniche importanti.

In termini di horizon scanning andando ad analizzare i trial su farmaci orfani per i quali si attende la valutazione entro il 2020 si individuano 18 farmaci distribuiti in 8 Aree terapeutiche, con una distribuzione che vede il ruolo predominante dei medicinali antineoplastici (9) e degli immunosoppressori (3), con singole presenze per le altre categorie. Su questi farmaci la situazione, ai primi giorni di ottobre 2019, vede un totale di 123 studi clinici in corso a livello mondiale, di cui però solo 19 ricerche coinvolgono anche centri italiani, il 15% del totale.

Nel capitolo 5c, tra gli approfondimenti pubblicati nel Rapporto, si è voluto destinare un capitolo all'analisi

realizzata dal Tavolo dell'Alleanza Malattie Rare dedicato al tema delle Cure Domiciliari. L'analisi ha evidenziato che l'integrazione fra i centri specialistici, lo scambio di informazioni ma anche il lavoro integrato e sinergico, consentirebbero di seguire nel tempo il paziente, con aggiornamenti costanti, anche in tempo reale. Questo nuovo modello, inoltre, permetterebbe, di avere punti di riferimento certi e facilmente identificabili, sia per i pazienti che per gli stessi Centri per lo studio delle Malattie Rare. Altro aspetto fondamentale che incide sul tema delle Cure Domiciliari è la fornitura di Protesi – Ausili – Devices – Farmaci, che appare spesso complessa, in quanto connessa ad una serie di richieste burocratiche cui i pazienti e le loro famiglie non sempre sono in grado di far fronte. Dall'analisi realizzata è evidente che la situazione dei pazienti e delle famiglie risulta ancora più gravosa in quanto, come si evidenzia nel capitolo 4b dedicato ai PDTA, manca omogeneità nella proposta assistenziale che viene offerta sul territorio. La scarsità di PDTA per i malati rari non consente al sistema sanitario di garantire interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza e di attuare attività standardizzate da parte di un team multidisciplinare.

Sintetizzando, le principali evidenze del III Rapporto OSSFOR, sono che:

- si può ragionevolmente ipotizzare che la prevalenza di pazienti portatori di MR, a cui sia stata riconosciuta l'esenzione, sia intorno allo 0,7%, che estrapolando i dati raccolti a livello nazionale, porta ad una stima di 432.649 pazienti
- l'onere pro-capite per i pazienti con MR, riportato al 2018, è compreso nel range € 4.314,0-5.443,1, che estrapolato a livello nazionale equivale a circa € 2 mld.; l'onere per un paziente con MR, in media non si discosta significativamente da quello dei residenti con almeno 2 patologie croniche
- i “nuovi LEA” hanno riconosciuto l'esenzione ad una quota di pazienti MR ragionevolmente pari a circa il 3%, e non hanno portato ad un aumento significativo della spesa, né in assoluto né in media pro-capite
- l'impatto economico complessivo dei malati rari sui budget regionali è limitato, sebbene la spesa media ecceda la quota capitaria media di finanziamento, in media di 1,5 volte
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare

vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco tra i 76 e gli 81 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbilità

- in generale i costi dipendono dalle classi di prevalenza delle MR
- i pazienti con MR sono in prevalenza donne, anche se le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile
- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica e per i ricoveri
- la variabilità a livello di singole Aziende Sanitarie della prevalenza e della spesa dei soggetti esenti per malattia rara è notevole, ma si sta attenuando per effetto del crescente accorpamento delle ASL, che di fatto implica una maggiore suddivisione dei rischi
- da un punto di vista regolatorio, i tempi di accesso dei FO tendono a ridursi sia a livello internazionale che nazionale
- accelera nell'ultimo periodo l'accesso di FO al mercato e continua a crescere la spesa, ma i tassi di crescita di questa ultima appaiono al momento in diminuzione
- la remuneratività dei FO non sembra modificarsi radicalmente e, almeno nella netta maggioranza dei casi, i fatturati rimangono tendenzialmente limitati: il 44,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln.; il 65,0% fattura meno di € 10 mln; sotto € 30 mln. sono l'83,0%
- nel 2018 osserviamo un rilevante aumento degli studi clinici sui farmaci orfani per ogni fase di studio, con percentuali comprese tra il +20 ed il +58%.
- ci sono però ampi margini di miglioramento perché per adesso si tende a sottoutilizzare il nostro Paese per le fasi di studio più innovative, come la fase I.
- analizzando i trial su farmaci orfani per i quali si attende la valutazione entro il 2020, si individuano 18 farmaci distribuiti in 8 Aree terapeutiche, con predominanza dei medicinali antineoplastici (9) e degli immunosoppressori (3).

Il Rapporto individua, altresì, alcune aree che necessitano di maggiore approfondimento; in particolare:

- la categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, come era lecito aspettarsi, presenta in media costi superiori, ma questo non trova riscontro statistico

nelle Regioni meridionali analizzate, per ragioni che non sono state individuate

- a partire dal 2019 la lista dei FO verrà modificata a seguito della legge di bilancio 2019 e 39 FO perderanno i benefici economici propri dei FO; ma i FO-esclusi, in media, fatturano meno degli altri FO, avendo così minori chances di essere remunerativi e, quindi, è presumibile che la loro esclusione sia iniqua. In generale ad oggi non si individuano motivazioni per escludere, con una lista individuata apparentemente in modo non economicamente funzionale (un certo numero di farmaci inclusi nella lista sono l'unico prodotto commercializzato dall'azienda titolare ed in altri casi rappresentano più del 50% del fatturato) da queste tutele con il rischio di minare gli effetti positivi sulla categoria in termini di ricerca, sviluppo ed accesso rilevati nel presente Rapporto.
- l'importanza delle problematiche distributive per la governance del settore è crescente, e la attuale "dispersione" dei pareri, come rilevata dalla survey OSSFOR sul tema specifico, dimostra che è necessario intraprendere un percorso di approfondimento delle implicazioni distributive nei processi di HTA nel campo dei FO.
- La nuova governance del farmaco ed in particolare la pubblicazione, ma non ancora l'emanazione, di un decreto deputato ad aggiornare i criteri CIPE del 2001 per la negoziazione e la rimborsabilità dei farmaci prevede volontà di valutare il valore terapeutico aggiuntivo e, nel caso in cui non ci siano "medicinali comparatori", la necessità di motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca e sviluppo. Sul piano pratico, questo aspetto della norma rischia di penalizzare i farmaci (per primi quelli orfani) che danno risposte ad unmet needs, e per i quali è evidente che non c'è un "medicinale comparatore". Tra l'altro la richiesta di fondare la valutazione sui costi appare del tutto velleitaria, essendo nota la difficoltà di validare i costi dei processi di Ricerca e Sviluppo, oltre al fatto che è del tutto discutibile pensare di correlare i prezzi a tali costi.



# CAPITOLO 1

## LA DOMANDA

# Malattie rare: le evidenze epidemiologiche

Polistena B.<sup>1</sup>, d'Angela D.<sup>1</sup>

### 1.1 Premessa

Le analisi che seguono, sono state possibili grazie alla collaborazione della Regione Toscana che, così come Lombardia, Puglia e Campania negli anni precedenti, ha messo a disposizione i propri database amministrativi, utili a elaborare informazioni sull'assistenza prestata ai malati rari. Alla Regione Toscana e in particolare alla Agenzia Regionale di Sanità, va il ringraziamento di OSSFOR per la attenzione dimostrata al tema oggetto del Rapporto, e per la preziosa e competente disponibilità a sviluppare l'attività di ricerca e le analisi statistiche. In continuità con le analisi pubblicate nel I e nel II Rapporto OSSFOR, le elaborazioni descritte in seguito permettono di ricostruire il percorso assistenziale dei pazienti con 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 possibile analizzare il consumo dei farmaci dispensati in ospedale; come anche non sono disponibili, le prestazioni residenziali (ricoveri nelle residenze, etc.) e domiciliari (ADI) e, in generale, quelle afferenti all'integrazione socio-sanitaria. Le analisi sfruttano la interconnessione dei database amministrativi regionali, permettendo una accurata disamina della tutela pubblica. Non sono, invece, incluse nelle analisi le prestazioni sanitarie effettuate privatamente dai cittadini, che pure sono notoriamente rilevanti (Rapporto Monitorare Uniamo). L'universo analizzato è quello dei soggetti viventi in possesso di almeno una esenzione per patologia rara. Per garantire la continuità con i dati regionali oggetto di analisi nel I e II Rapporto OSSFOR, le elaborazioni sono state sviluppate con due diverse estensioni. La prima, finalizzata come anticipato a permettere confronti con quelle degli anni passati, ha considerato le esenzioni di cui all'allegato 1 del DM 279/2001. La seconda, implementata per le Regioni Toscana e Campania, i soggetti con MR con esenzione riconosciuta ai sensi del DPCM del 12.1.2017. Rimandando per gli approfondimenti metodologici alla I edizione del Rapporto OSSFOR, ci limitiamo qui a ricordare che, con le informazioni desumibili dai database amministrativi regionali, non è possibile individuare tutti i pazienti con patologia rara: l'universo di riferimento, quello dei pazienti esenti, ne rappresenta un sottoinsieme, ragione per cui le dimensioni del fenomeno di seguito stimate sono certamente sottostimate. Le ragioni per cui un paziente con malattia rara può risultare non esente sono molteplici: alcuni pazienti decidono di non richiedere l'esenzione per la MR, per motivi personali, di tipo culturale o sociale, o perché già supportati da una esenzione per reddito; in altri casi si tratta di malattie non diagnosticate; oppure si tratta di malattie non ancora riconosciute esenti da un punto di vista amministrativo. Non si deve dimenticare che l'esenzione è una istituzione di tipo economico, e quindi è riconosciuta non tanto in funzione della natura rara della patologia, quanto in ragione del suo impatto economico. In sintesi, l'universo considerato è "epidemiologicamente" sottostimato, mentre, dovrebbe risultare largamente significativo ai fini delle valutazioni economiche sugli impatti finanziari prodotti sul SSN.

---

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

## 1.2 Il contesto epidemiologico

L'Unione Europea (e l'Italia con essa) ha definito malattie rare quelle patologie la cui prevalenza è sotto la soglia dello 0,05% della popolazione (ovvero meno di 5 casi ogni 10.000 abitanti, o un caso ogni 2.000 abitanti). Il criterio si traspone quindi indirettamente nelle nostre analisi basate sull'esistenza di almeno una esenzione. Per contestualizzare le analisi, premettiamo che i dati ad oggi raccolti da OSSFOR grazie alle collaborazioni regionali, con i SSR toscano, campano, lombardo e pugliese, riguardano un universo pari a quasi il 40% della popolazione nazionale. La consistenza delle popolazioni ad oggi analizzate è la seguente: 3,7 milioni di abitanti in Toscana, 5,8 milioni di abitanti in Campania, 10,0 milioni di abitanti in Lombardia e 4,0 milioni di abitanti in Puglia. Con i caveat sopra esposti, i malati rari (esenti ai sensi dell'allegato 1 del DM 279/2001) di cui si è analizzato il profilo sono 25.904 in Toscana, 16.685 in Campania (2017), 44.548 in Lombardia (2012) e 21.693 in Puglia (2016). Nella Regione Toscana la prevalenza di tali soggetti è pari allo 0,69%: 0,76% per le femmine e 0,63% per i maschi. La prevalenza appare superiore rispetto a quella riscontrata in Lombardia e Puglia: rispettivamente lo 0,46% della popolazione residente in Lombardia (0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi) e 0,53% in Puglia (0,55% per le femmine e 0,51% per i maschi). Nel complesso, quindi, le prevalenze risultano comprese in un range relativamente ristretto (0,46-0,69%): considerando altresì che il trend in crescita registrato negli anni è presumibilmente legato anche al miglioramento dei database amministrativi, come anche al miglioramento delle capacità diagnostiche. In Campania, lo scorso anno, era stata rilevata una prevalenza minore, pari allo 0,29% della popolazione residente (0,26% per le femmine e 0,31% per i maschi), ma si ritiene si possa trattare di un dato sottostimato, per effetto di una possibile carenza di identificazione dei soggetti; quest'ultima può essere attribuita tanto al fatto che si tratta di un database "più giovane" rispetto a quelli delle altre Regioni analizzate e come tale non ancora completamente "assestato"; ma anche all'esistenza di un numero maggiore di esenzioni per reddito che, di solito, risultano "prevalenti" rispetto alle esenzioni per patologia, nel senso che queste ultime non vengono chieste a fronte di una tutela maggiore garantita dalla esenzione per reddito. Con l'esclusione della Campania, la prevalenza è maggiore nel genere femminile, nonostante la composizione per genere delle popolazioni regionali sia sostanzialmente sovrapponibile (51,7% di donne in Toscana, 51,2% Campania, 51,4% in Lombardia e 51,5% in Puglia).

### *L'analisi per ASL di residenza*

Dall'analisi della distribuzione infra-regionale dei malati rari (ovvero per ASL di residenza) emerge come la prevalenza massima, nel 2018, in Toscana si riscontra nelle ASL Nord-Ovest e Centro (0,73% e 0,72% rispettivamente); la prevalenza nella ASL Sud-Est risulta invece più bassa e pari allo 0,58%: lo scarto è di circa il 26%. Differenze di concentrazione sono una regolarità osservata in tutte le Regioni analizzate: in Campania, (rimandando al II Rapporto OSSFOR per i dettagli) la prevalenza tra le ASL varia in un range compreso tra 0,29% e 0,10% (scarto di oltre il 60%); in Lombardia dallo 0,58% allo 0,30% (con uno scarto del 90% fra le ASL con i valori estremi); in Puglia, il range varia dallo 0,62% allo 0,41% (con uno scarto del 50%). La minore differenza registrata in Toscana, riteniamo sia anche frutto della dimensione maggiore delle ASL, effetto del processo di accorpamento che negli ultimi anni sta caratterizzando praticamente tutte le Regioni. La variabilità tra ASL riscontrata in tutte le Regioni ad oggi analizzate è certamente connessa ai piccoli numeri che riguardano le patologie rare, e ben rappresenta la complessità del dare una risposta organizzata ed efficace ai pazienti. Presumibilmente tali differenze sono spiegabili anche con aspetti legati alla distribuzione dei Centri di riferimento, che attirano i pazienti in alcune zone. In sintesi, le differenze rilevate sottolineano la complessità della gestione dei pazienti con MR, tanto in termini di dimensionamento dell'offerta, ovvero di presenza di presidi della rete per la diagnosi e terapia, quanto in termini finanziari (analizzati nel Capitolo 3); appare evidente che, per quanto concerne il primo punto, la disomogenea distribuzione sul territorio dei pazienti giustifica una centralizzazione dell'offerta (di strutture e, principalmente, di competenze).

### L'analisi per classi di prevalenza

I pazienti sono stati stratificati in 4 gruppi di prevalenza: il primo gruppo sulla base della definizione europea di patologia ultra rara e i successivi 3 in classi scelte arbitrariamente ai fini del presente lavoro. Nella classe delle patologie ultra rare, nella quale afferiscono 269 condizioni in Toscana, 204 condizioni, 228 in Lombardia e 216 in Puglia, risultano rispettivamente il 15,1%, 28,3%, 16,5% e il 15,9% dei malati rari residenti nelle Regioni considerate. Nella seconda fascia, relativa al range di prevalenza 20-50 persone per milione di abitanti, per 31 condizioni distinte in Toscana, 13 in Campania, 31 in Lombardia e 30 in Puglia, sono stati individuati rispettivamente il 14,8% del totale degli esenti per MR in Toscana, il 13,2% in Campania, il 21,4% in Lombardia e il 17,7% in Puglia. La terza fascia, relativa al range di prevalenza 50-100 soggetti colpiti per milione di abitanti, comprende 20 condizioni rare in Toscana, 3 in Campania, 15 in Lombardia e 14 in Puglia e rispettivamente il 20,1%, 7,2%, 20,5% e il 18,8% del totale dei MR delle Regioni analizzate. Infine, nell'ultima fascia, corrispondente ad una prevalenza di oltre 100 persone colpite per milione di abitanti, si concentra la maggioranza relativa dei soggetti identificati nelle Regioni in analisi: il 50,0% dei pazienti toscani, il 51,3% dei pazienti campani, 41,6% dei pazienti lombardi e il 47,6% dei pugliesi; in particolare, per quest'ultima fascia sono state individuate 17 distinte condizioni in Toscana, 10 in Campania, 8 in Lombardia, e 10 in Puglia (Tabella 1.1).

**Tabella 1.1**  
**Malati rari (ex DM 279/2001) per fasce di prevalenza**

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuz. % dei casi
<b>Campania (2017)</b>			
1 Minore di 0,002%	4.723	204	28,31%
2 Tra 0,002% e 0,005%	2.196	13	13,16%
3 Tra 0,005% e 0,01%	1.205	3	7,22%
4 Maggiore di 0,01%	8.560	10	51,31%
<b>Lombardia (2012)</b>			
1 Minore di 0,002%	7.358	228	16,52%
2 Tra 0,002% e 0,005%	9.546	31	21,43%
3 Tra 0,005% e 0,01%	9.133	15	20,5%
4 Maggiore di 0,01%	18.511	8	41,55%
<b>Puglia (2016)</b>			
1 Minore di 0,002%	3.446	216	15,89%
2 Tra 0,002% e 0,005%	3.837	30	17,69%
3 Tra 0,005% e 0,01%	4.081	14	18,81%
4 Maggiore di 0,01%	10.329	10	47,61%
<b>Toscana (2018)</b>			
1 Minore di 0,002%	3.910	269	15,1%
2 Tra 0,002% e 0,005%	3.839	31	14,8%
3 Tra 0,005% e 0,01%	5.209	20	20,1%
4 Maggiore di 0,01%	12.946	17	50,0%

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

Appare evidente dai dati esposti come il “frazionamento” delle condizioni e dei casi cresca esponenzialmente al diminuire della prevalenza: nella classe 4 (prevalenza superiore allo 0,01%) afferiscono oltre il 41% dei pazienti, distribuiti in meno di 17 condizioni rare (codici di esenzione); all'altro estremo (malattie ultra rare) meno del 28% dei soggetti si distribuiscono su più di 204 diverse condizioni rare. La gestione delle patologie ultra rare implica, conseguentemente, una difficoltà di organizzazione della risposta evidentemente molto maggiore. La prevalenza delle patologie ultra rare è pari allo 0,10% in Toscana, valore sovrapponibile allo 0,08% del totale degli assistiti in tutte le altre Regioni analizzate. Analizzando la prevalenza per ASL di afferenza dei pazienti ultra rari si osserva che, in Toscana, questa è pari allo 0,05% nella ASL Centro, 0,04% nella ASL Nord-Ovest e 0,02% nella ASL Sud-Est. Per confronto, in Campania la prevalenza tra le ASL varia in un range tra lo 0,08% e lo 0,03%, in Lombardia tra lo 0,09% e lo 0,05% e in Puglia tra lo 0,09% e lo 0,07%. I malati afferenti alle condizioni più rare raggiungono, in Toscana, il 18,1% nella ASL Sud-Est, il 15,2% nella ASL Nord-Ovest e il 14,3% nella ASL Centro con una variabilità che supera il 101% (Tabella 1.2).

In Campania il 21,3% dei MR sono ultra rari nella ASL di Napoli Nord e il 3,3% nella ASL di Benevento con una variabilità che supera il 500% (si rimanda per dettagli al II Rapporto OSSFOR). In Lombardia raggiungono il 14,1% del totale dei malati rari nella ASL della Provincia di Pavia, e il 19,4% nella ASL della Provincia di Sondrio, con, una elevata variabilità che raggiunge il 37,4%. In Puglia, i malati afferenti alle condizioni più rare sono il 19,2% del totale dei malati rari nella ASL di Lecce ed il 14,6% nella ASL di Brindisi, con una variabilità dell'ordine del 31,2%.

**Tabella 1.2**

**Quota di malati rari (ex DM 279/2001) con condizioni a prevalenza inferiore a 0,002% per ASL nella Regione Toscana – Anno 2018**

ASL	%
ASL Centro	7,58%
ASL Nord-Ovest	3,32%
ASL Sud-Est	11,69%

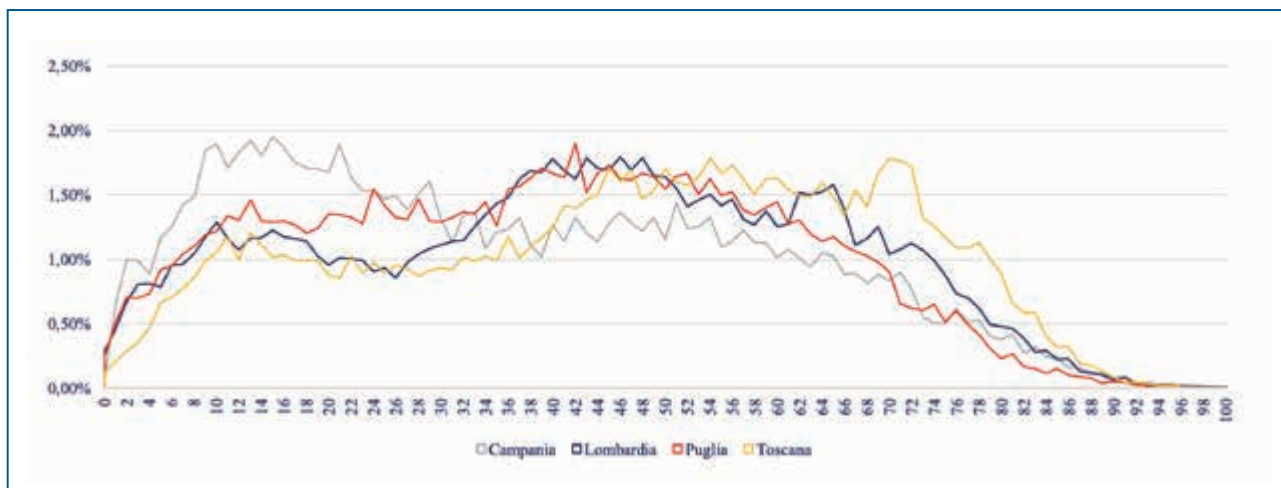
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

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

### L'analisi per età

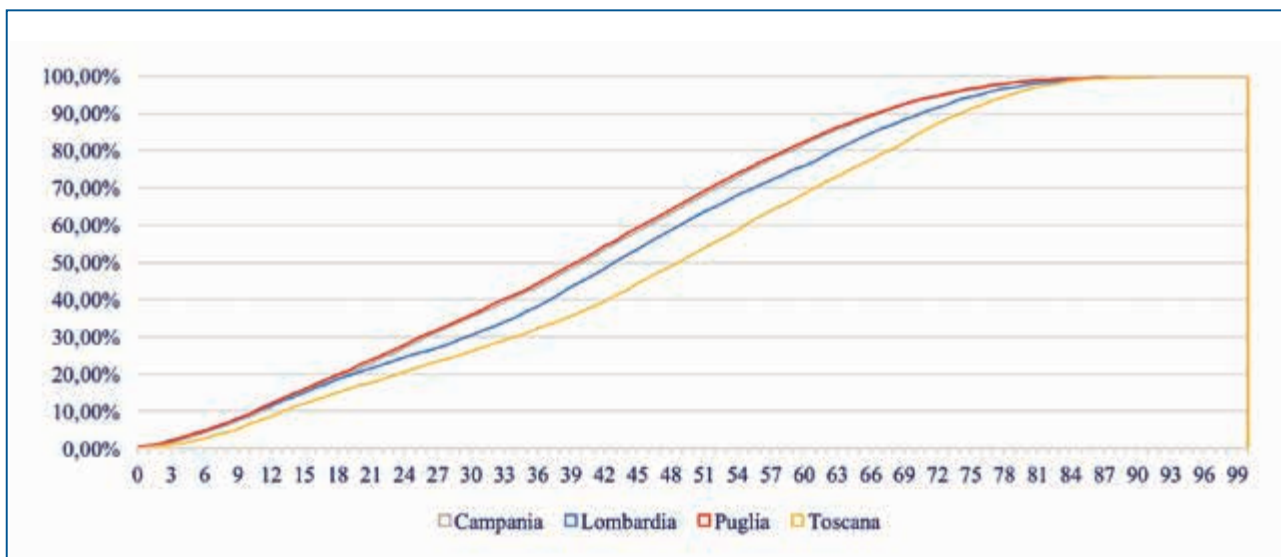
Per quanto attiene alla distribuzione per età dei casi, è possibile osservare che, in generale, si rileva un primo picco di prevalenza nell'età adolescenziale (età 10-19) e, quindi, uno nella quinta decade. Nella Regione Toscana si evince una concentrazione dei MR prevalenti tra i 45 e i 75 anni (47% del totale dei soggetti con MR).

**Figura 1.1**  
**Distribuzione dei malati rari (ex DM 279/2001) per età**



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

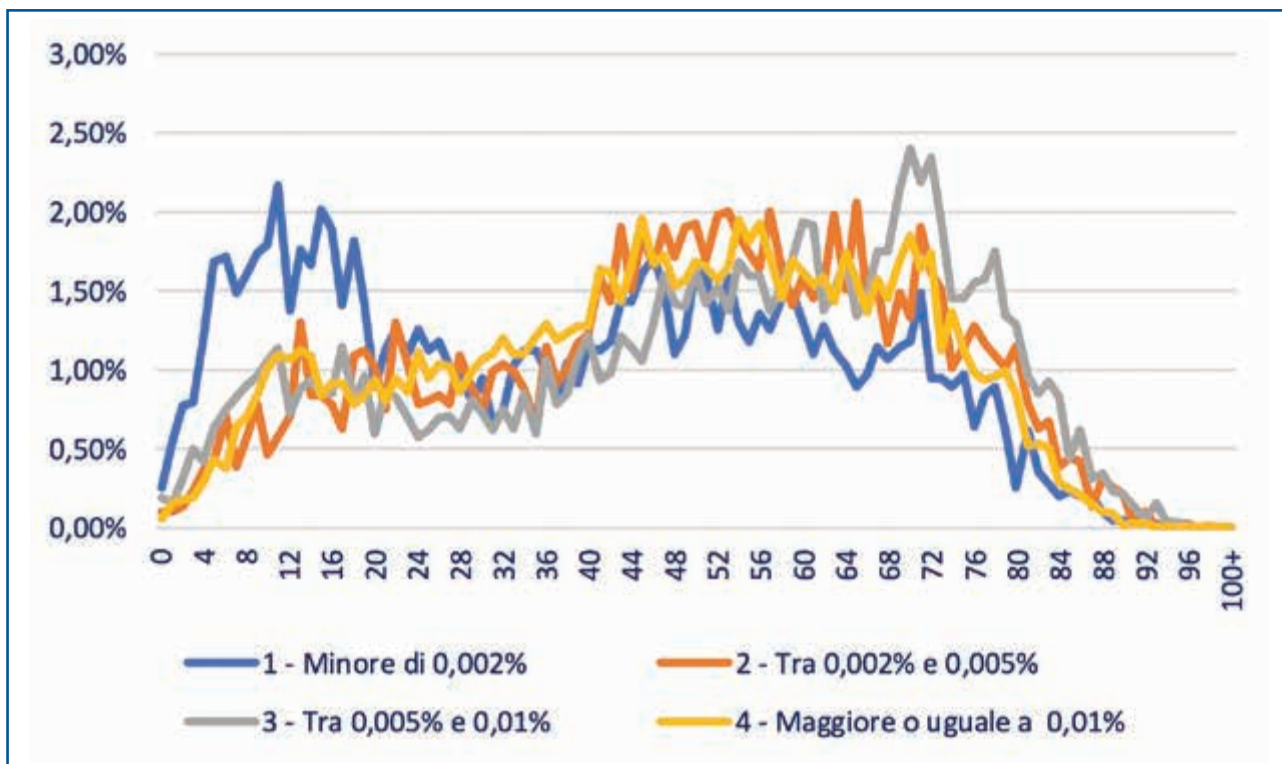
**Figura 1.2**  
**Distribuzione cumulata dei malati rari (ex DM 279/2001) per età**



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

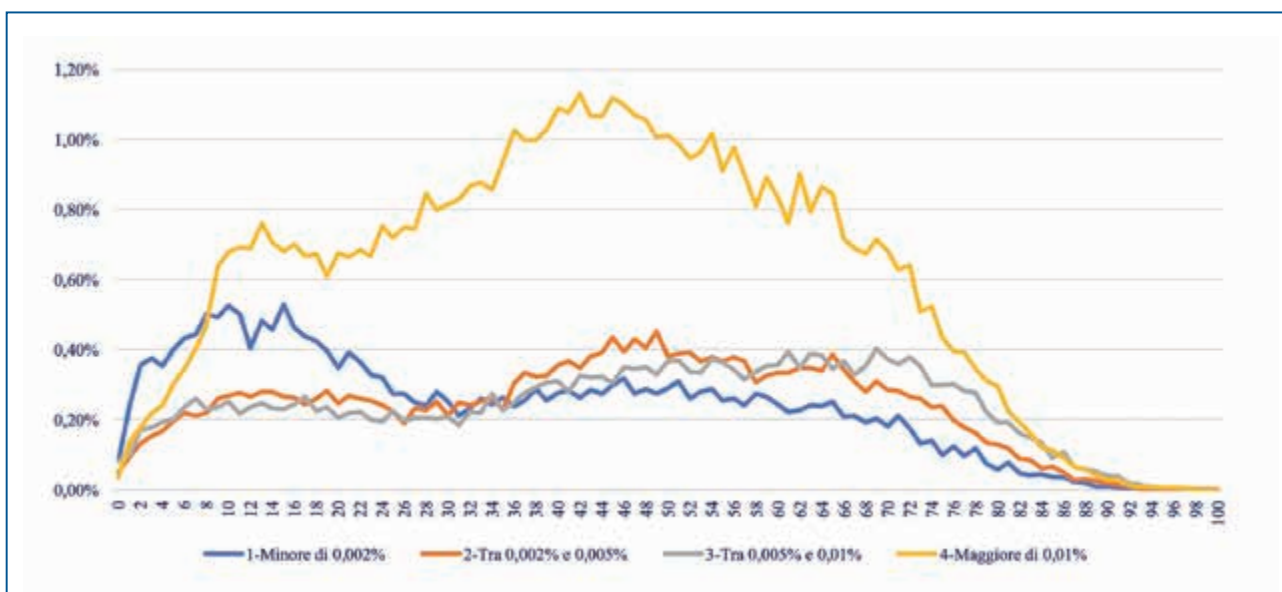
Dalle distribuzioni per classe di prevalenza, emerge come, in Toscana, i malati afferenti a condizioni “ultra rare” abbiano un trend difforme da quello dei pazienti delle altre fasce di prevalenza, concentrandosi soprattutto nelle età più giovani; il dato è spiegabile ipotizzando che le patologie ultra rare risultino a insorgenza maggiormente giovanile e presumibilmente, siano caratterizzate da prognosi spesso infausta. Quanto osservato per i malati con patologie ultra-rare in Toscana, trova conferma nelle analisi condotte in Campania e in Lombardia, sebbene il fenomeno sia risultato meno marcato nella Regione Puglia.

**Figura 1.3**  
**Distribuzione dei malati rari (ex DM 279/2001) per età e fasce di prevalenza in Toscana - Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

**Figura 1.4**  
**Distribuzione dei malati rari (ex DM 279/2001) per età e fasce di prevalenza: media**



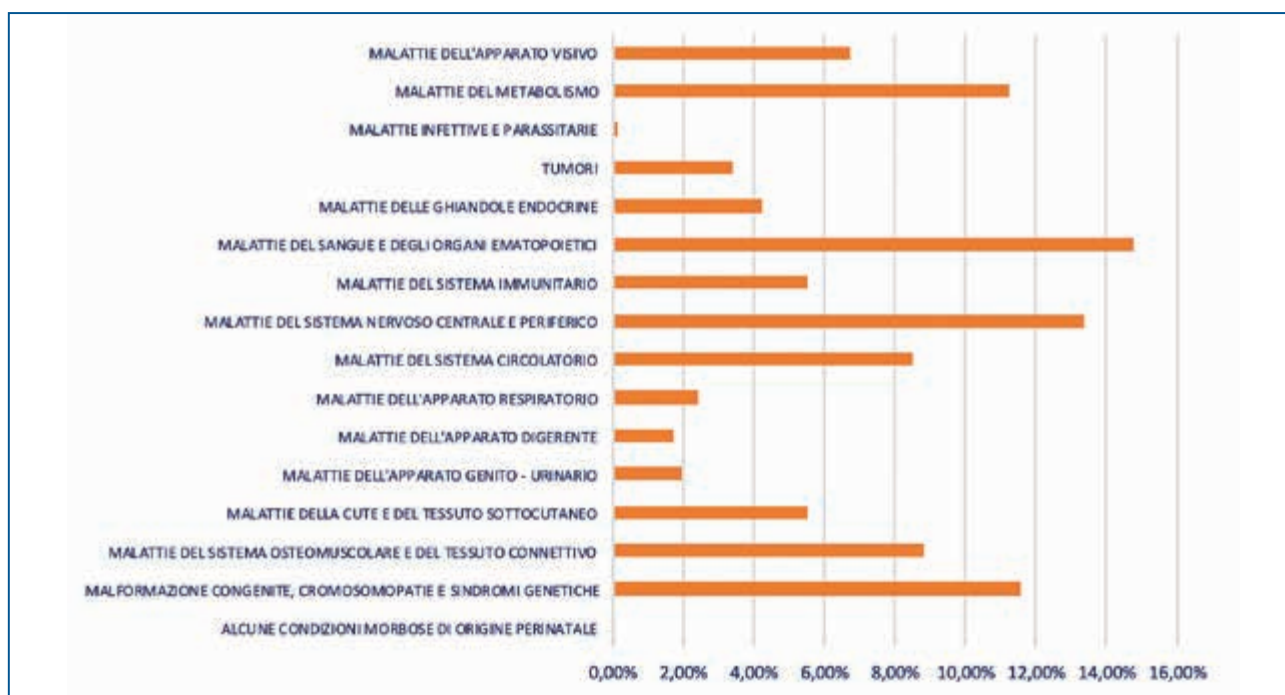
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania, Lombardia, Puglia e Toscana - ©OSSFOR



### 1.3 I malati rari secondo i nuovi LEA

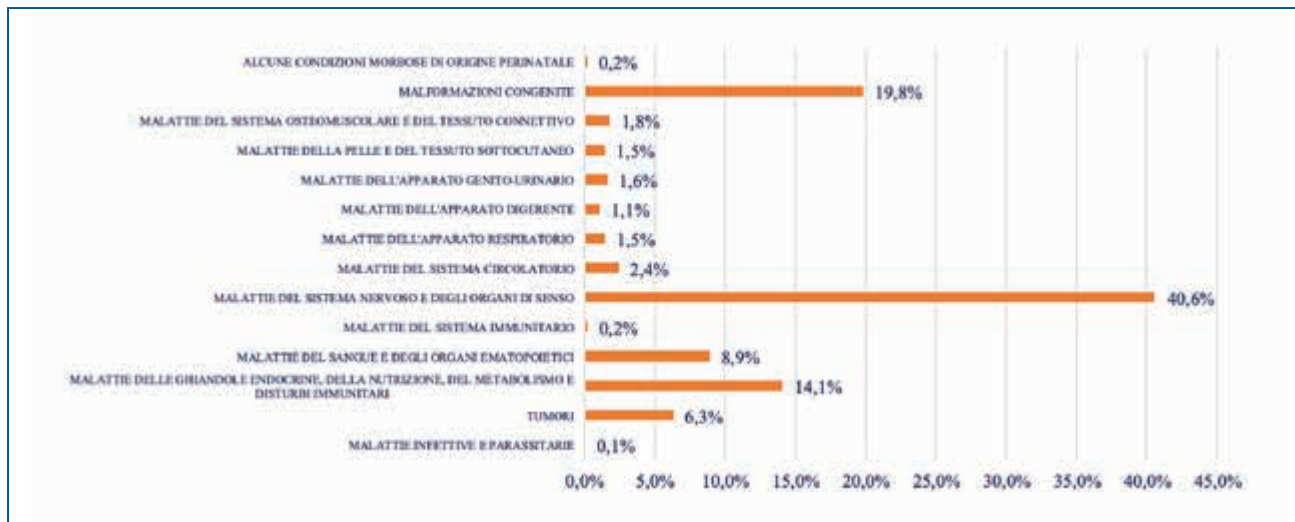
Con il DPCM del 12.1.2017 sono stati definiti i nuovi LEA e, fra l'altro, aggiornato l'elenco delle malattie rare esenti. Nello specifico sono stati inseriti 134 nuovi codici di esenzione corrispondenti a oltre 200 patologie. In Toscana, a seguito dell'aggiornamento, sono stati riconosciuti 827 soggetti portatori delle "nuove esenzioni" per MR: essi risultano pari al 3,1% del totale dei pazienti esenti per MR in Toscana nel 2018. L'analisi era stata condotta lo scorso anno in Campania dove erano stati riconosciuti 1.141 soggetti portatori di "nuove esenzioni" per MR, con una incidenza del 6,4% del totale dei pazienti esenti per MR in Campania nel 2017. Malgrado la diversa incidenza, il numero delle diverse condizioni rare (malattie distinte o gruppi di MR con un proprio codice di esenzione) identificate ex novo appare sovrapponibile: nella popolazione toscana è pari a 375, nella popolazione campana invece a 310. La prevalenza dei soggetti portatori di esenzione per condizione rara sale quindi allo 0,72% della popolazione toscana residente (era pari allo 0,69% considerando solo le esenzioni normate dal vecchio elenco MR) e a 0,30% della popolazione residente in Campania. La prevalenza per genere è pari allo 0,78% per le femmine e allo 0,65% per i maschi in Toscana, e allo 0,28% per le femmine e 0,33% per i maschi in Campania. I Malati Rari toscani, secondo il nuovo sistema di classificazione, si concentrano nelle categorie Malattie del sangue e degli organi ematopoietici (14,7% dei pazienti con 15 condizioni rare), Malattie del sistema nervoso centrale e periferico (13,4% dei pazienti con 15 condizioni rare), Malformazione congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche (11,5% con 145 condizioni rare), Malattie del metabolismo (11,2% dei pazienti con 41 condizioni rare) (Figura 1.5). In Campania i malati rari si concentrano nelle categorie Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (40,6% dei pazienti con 47 condizioni rare), Malformazioni congenite (19,8% dei pazienti con 138 condizioni rare) e Malattie delle ghiandole endocrine della nutrizione, del metabolismo e dei disturbi immunitari (14,1% dei pazienti con 43 condizioni rare) (Figura 1.5).

**Figura 1.5**  
**Malati rari per categoria diagnostica – Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

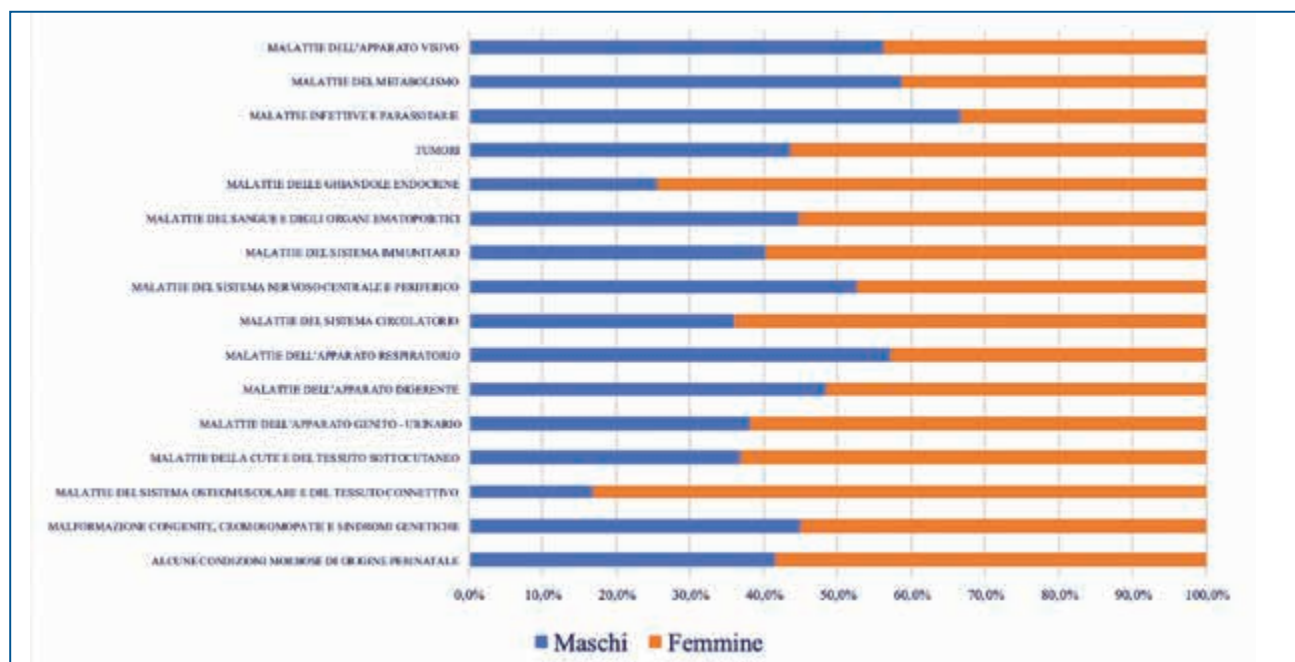
**Figura 1.6**  
**Malati rari per categoria diagnostica - Campania - Anno2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

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

**Figura 1.7**  
**Malati rari per categoria diagnostica e genere - Toscana. Anno2018**

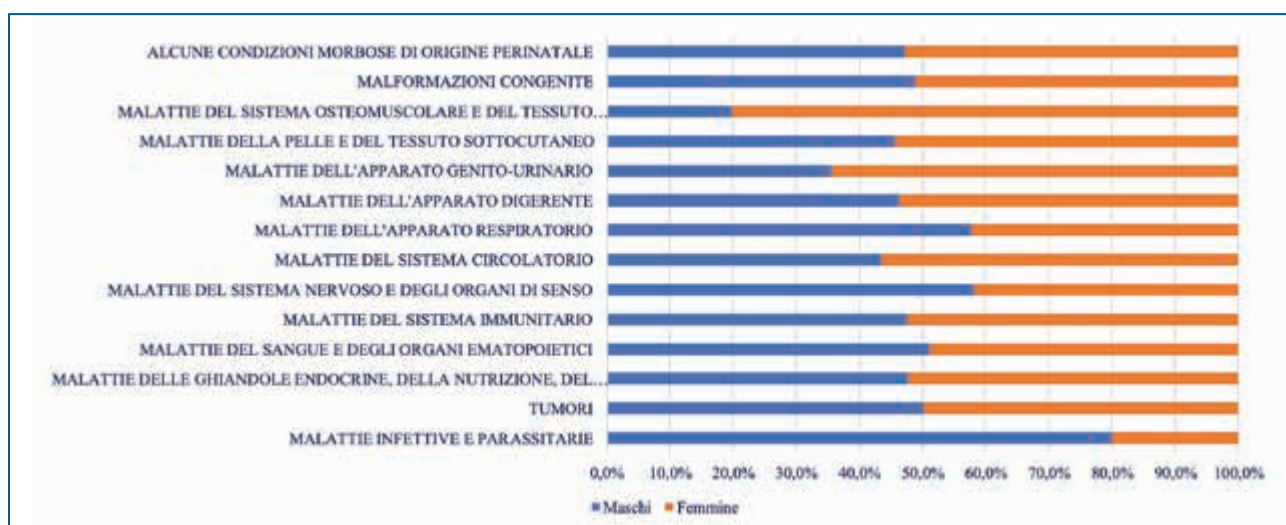


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR



In Campania una netta prevalenza maschile si riscontra nelle categorie Malattie infettive e parassitarie (80,0%), analogamente al dato della Toscana; ma anche nelle categorie Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso (58,3%) e Malattie dell'apparato respiratorio (57,9%); si riscontra una maggior prevalenza femminile, in analogia con la Toscana, soprattutto nelle categorie Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo (80,1%) e Malattie del sistema circolatorio (56,3%) oltre che nella categoria Malattie dell'apparato genito-urinario (64,4%) (Figura 1.8).

**Figura 1.8**  
**Malati rari per categoria diagnostica e genere – Campania. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

In Toscana la prevalenza di MR si concentra nella ASL Nord-Ovest (0,75%) e nella ASL Centro (0,74%); in Campania la prevalenza maggiore di MR si concentra nella ASL di Avellino (0,31%) ed in quella di Caserta (0,28%), quella minore nelle 3 ASL di Napoli (0,11% nelle ASL Napoli Centro e Napoli Sud e 0,12% nella ASL Napoli Nord) (Tabella 1.3).

**Tabella 1.3**  
**Prevalenza malati rari per ASL e genere**

ASL	Totale	Femmine	Maschi
<b>Toscana 2018</b>			
Centro	0,74%	0,42%	0,32%
Nord-Ovest	0,75%	0,42%	0,33%
Sud-Est	0,61%	0,34%	0,27%
<b>Campania 2017</b>			
ASL della Provincia di Avellino	0,28%	0,26%	0,31%
ASL della Provincia di Benevento	0,23%	0,21%	0,26%
ASL della Provincia di Caserta	0,26%	0,24%	0,28%
ASL della Provincia di Napoli 1 Centro	0,11%	0,11%	0,12%
ASL della Provincia di Napoli 2 Nord	0,12%	0,11%	0,13%
ASL della Provincia di Napoli 3 Sud	0,11%	0,10%	0,12%
ASL della Provincia di Salerno	0,25%	0,23%	0,28%

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

La quota di malati ultra rari è del 15,5% (303 condizioni) in Toscana e del 38,3% (281 condizioni rare ) in Campania; nella fascia tra 0,002% e 0,005% si concentra il 15,5% (34 condizioni rare) dei pazienti MR in Toscana, e il 14,9% (16 condizioni rare) in Campania; nella fascia di prevalenza tra 0,005% e 0,01%, troviamo il 20,6% (21 condizioni rare) dei pazienti MR in Toscana e il 6,8% (3 condizioni rare) di quelli della Campania; infine, nella fascia di prevalenza maggiore di 0,01%, abbiamo il 48,4% (17 condizioni rare) dei pazienti MR in Toscana e il 48,0% (10 condizioni rare) di quelli della Campania (Tabella 1.4).

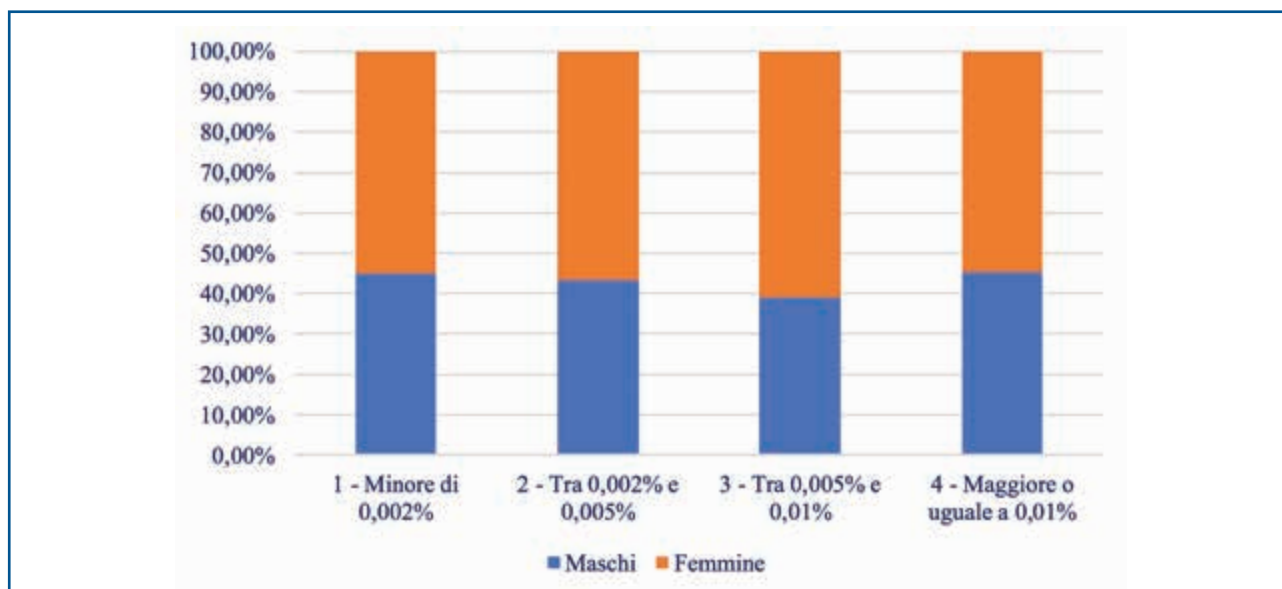
**Tabella 1.4**  
**Malati rari per fasce di prevalenza**

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuz. % dei casi
<b>Toscana 2018</b>			
1 Minore di 0,002%	4.146	303	15,5%
2 Tra 0,002% e 0,005%	4.138	34	15,5%
3 Tra 0,005% e 0,01%	5.501	21	20,6%
4 Maggiore di 0,01%	12.946	17	48,4%
<b>Lombardia (2012)</b>			
1 Minore di 0,002%	7.358	281	30,3%
2 Tra 0,002% e 0,005%	9.546	16	14,9%
3 Tra 0,005% e 0,01%	9.133	3	6,7%
4 Maggiore di 0,01%	18.511	10	48,0%

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

In Toscana non si evidenziano particolari differenze in termini di prevalenza dei soggetti con patologia ultra rare tra le ASL: 0,12% nella ASL Nord-Ovest, 0,11% nella ASL Centro e 0,10% nella ASL Sud-Est. In Campania, invece, il range va dallo 0,09% in quella di Avellino allo 0,03% in quella Napoli 1 Centro. Come anticipato, le differenze sono certamente legate anche al diverso dimensionamento delle ASL nelle due Regioni considerate. In Toscana si conferma la maggior prevalenza femminile: sono femmine il 54,8% dei pazienti afferenti alla classe degli ultra rari: il 56,5% dei soggetti appartenenti alla classe con prevalenza compresa tra 0,002% e 0,005%, il 61,1% di quelli con prevalenza compresa tra 0,005% e 0,01% e il 54,6% di quelli con prevalenza maggiore di 0,01% (Figura 1.9).

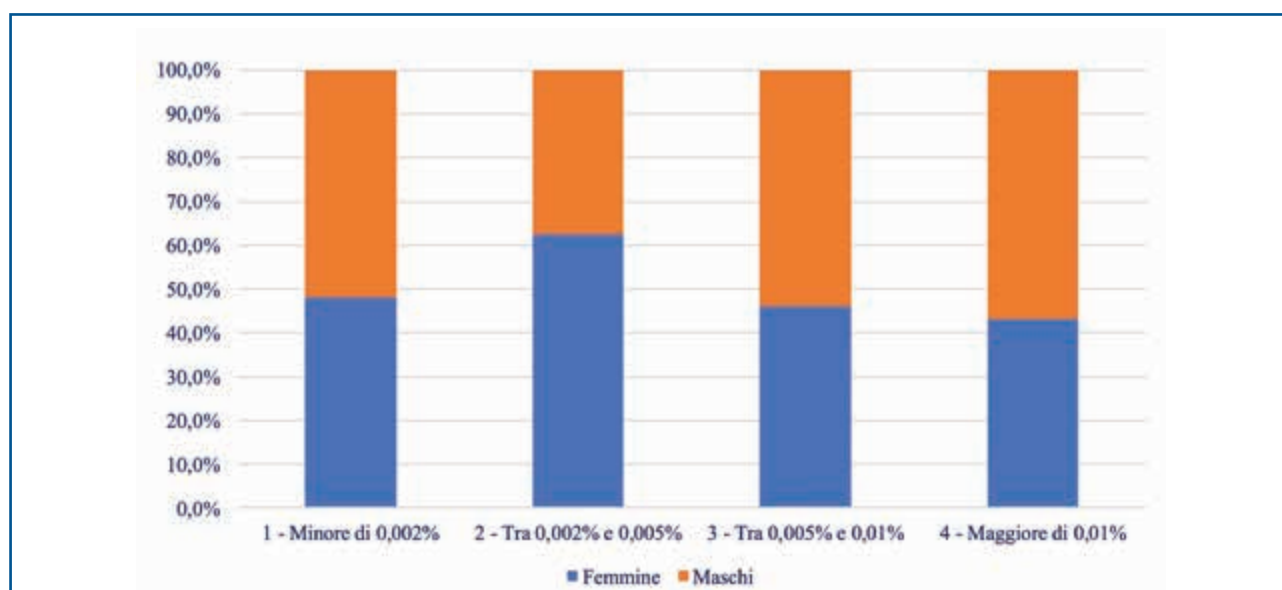
**Figura 1.9**  
**Malati rari per genere e fascia di prevalenza – Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

In Campania, al contrario, si conferma la maggior prevalenza maschile: il 51,8% dei soggetti con malattia ultra rara sono maschi, così come il 53,9% dei soggetti che afferiscono alla fascia tra 0,005% e 0,01% e il 56,8% di quelli che afferiscono alla fascia maggiore o uguale a 0,01%. La prevalenza femminile maggiore si riscontra invece nella fascia tra 0,002% E 0,005% (62,7%) (Figura 1.10).

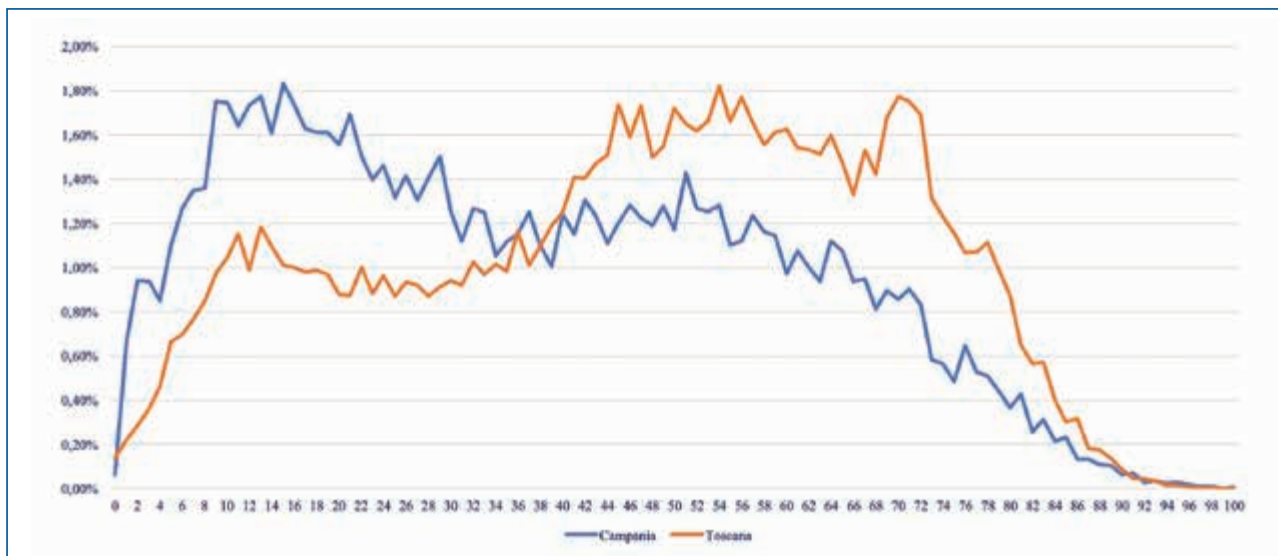
**Figura 1.10**  
**Malati rari per genere e fascia di prevalenza – Campania. Anno 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

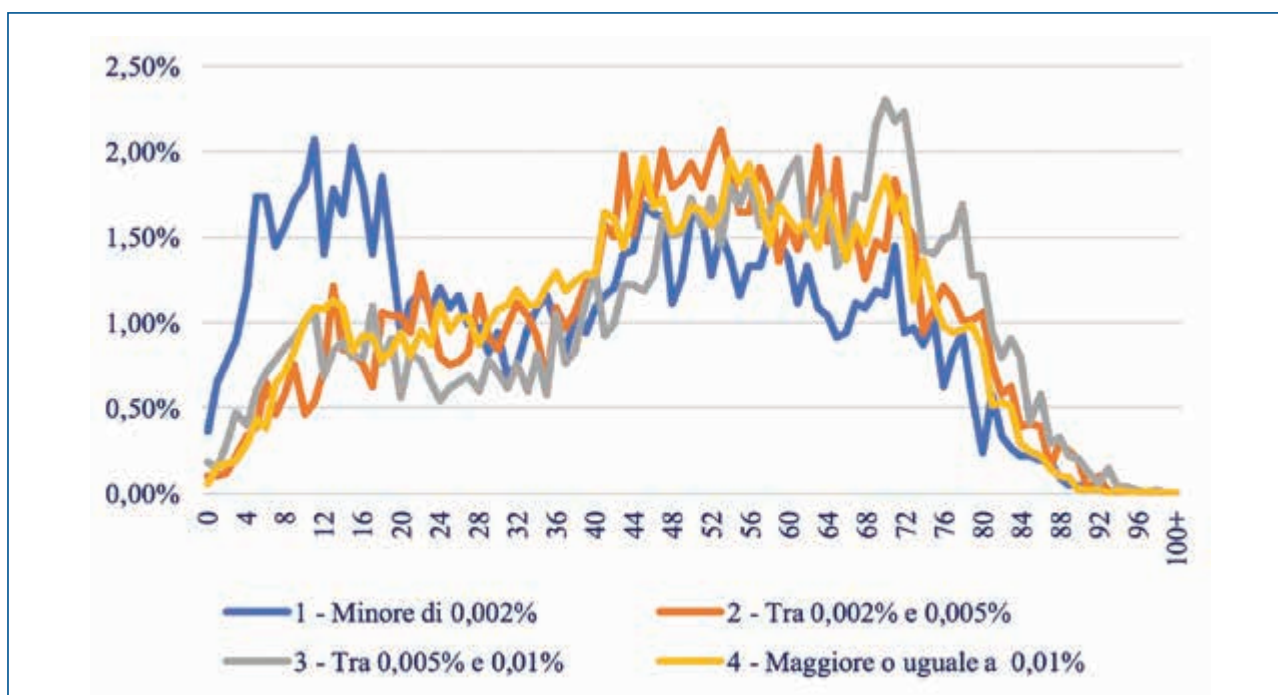
La distribuzione per età ha un andamento qualitativamente analogo a quanto precedentemente già analizzato (Figure 1.11, 1.12 e 1.13).

**Figura 1.11**  
Distribuzione dei malati rari per età



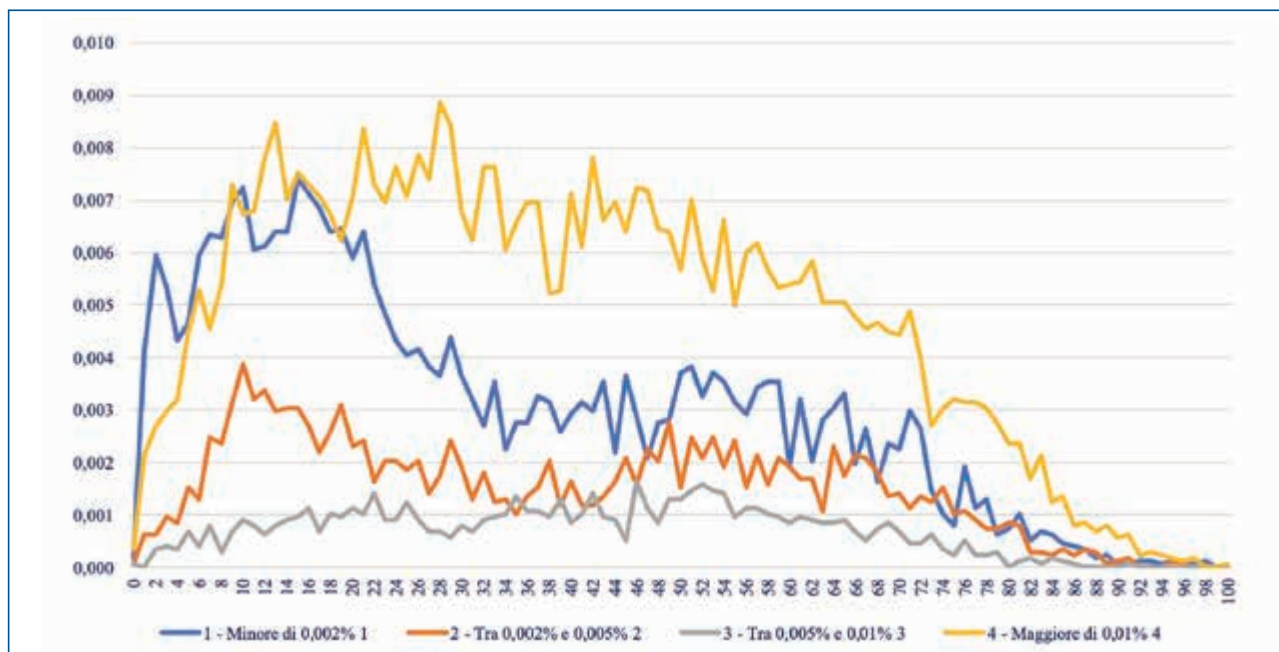
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania e Toscana - ©OSSFOR

**Figura 1.12**  
Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza – Toscana Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

**Figura 1.13**  
**Distribuzione dei malati rari per età e fasce di prevalenza – Campania Anno 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania ©OSSFOR

## 2.1 Identikit dei nuovi malati rari (ex DPCM 12.1.2017)

Come anticipato, in Toscana sono stati riconosciuti 827 soggetti (3,1% del totale dei MR) portatori delle “nuove esenzioni” per MR: dedichiamo una analisi specifica a questo sottoinsieme di pazienti per apprezzare le caratteristiche dei soggetti a cui si è indirizzato l’aggiornamento dei “nuovi LEA” del 2017. I soggetti a cui sono state riconosciute le nuove esenzioni sono per il 48,0% maschi e per il 52,0% femmine (Tabella 1.5). In Campania è stata riconosciuta l’esenzione a 1.141 nuovi soggetti, pari al 6,4% del totale dei pazienti esenti per MR. I soggetti a cui sono state riconosciute le nuove esenzioni sono per il 45,5% maschi e per il 54,5% femmine.

**Tabella 1.5**  
**Soggetti con nuove esenzioni (ex DPCM 12.1.2017) per malattia rara**

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuz. % dei casi
<b>Toscana</b>			
1 Minore di 0,002%	236	34	28,5%
2 Tra 0,002% e 0,005%	299	3	36,2%
3 Tra 0,005% e 0,01%	292	1	35,3%
4 Maggiore di 0,01%	0	0	0,0%
Totale	827	38	100,0%
<b>Campania</b>			
1 Minore di 0,002%	683	77	59,86%
2 Tra 0,002% e 0,005%	458	3	40,14%
3 Tra 0,005% e 0,01%	0	0	0,00%
4 Maggiore di 0,01%	0	0	0,00%
Totale	1.141	80,00	100,00%

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

I “nuovi malati rari”, in Toscana, si concentrano nella fascia di prevalenza tra 0,005% e 0,01% (35,3% in 1 condizione rara), in quella tra 0,002% e 0,005% (26,2% in 3 condizioni rare) e per il 28,5% nella categoria degli ultra rari (28,5% in 34 condizioni). In Campania i nuovi malati rari si concentrano prevalentemente nella fascia di prevalenza degli ultra rari (683 pazienti pari al 59,9% dei nuovi esenti) e in quella con prevalenza tra 0,002% e 0,005% (458 pazienti pari al 40,1% dei nuovi esenti) rispettivamente in 77 e 3 condizioni rare.

## 2.2 Conclusioni

La prevalenza nella popolazione di pazienti portatori di MR, assumendo una rivalutazione dei dati rilevati in Lombardia e Puglia per effetto delle nuove esenzioni, pari a quella registrata in Toscana, si stima sia compresa tra lo 0,7% allo 0,5% (tralasciando il dato Campania che appare sottostimato come sopra argomentato); il tasso cresce nelle successive rilevazioni, presumibilmente per effetto di una cresciuta capacità diagnostica e un consolidamento dei database regionali: ne segue che è presumibile che il dato reale sia vicino al limite superiore. Le nuove esenzioni hanno “recuperato” una quota di pazienti MR esenti compresa nel range 3-6%. In Toscana, Lombardia e Puglia si osserva una maggiore prevalenza femminile, in Campania (valgono i caveat sopra espressi) si è riscontrata una maggiore prevalenza maschile.

L'analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara, inoltre, ha evidenziato con buona regolarità l'esistenza di un picco di prevalenza nell'età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade: sembra possano essere associati a una maggiore incidenza delle MR in quelle fasce di età.

Nelle successive analisi si consolida la consapevolezza che tra i soggetti portatori di MR meritano particolare attenzione, intanto per la loro complessità assistenziale, quelli con condizioni ultra rare che rappresentano una quota compresa tra il 15,1% e il 16,5% dell'universo considerato, distribuiti su un numero elevatissimo di condizioni patologiche.

Le condizioni ultra rare, si distinguono anche da questo punto di vista, concentrandosi maggiormente nelle età giovanili: insorgenza giovanile e esiti più spesso infausti spiegano il trend difforme rispetto all'universo dei MR. Una ulteriore regolarità osservata, ma in fase di superamento per effetto dell'accorpamento delle Aziende territoriali, è quella della concentrazione infra-regionale (a livello di ASL) dei pazienti con MR, potenzialmente spiegabile con ragioni ereditarie/genetiche e con l'effetto attrattivo dei Centri di riferimento.

Estrapolando i dati raccolti all'universo nazionale, si può presumere che i MR esenti in Italia siano all'incirca 433 mila.



# CAPITOLO 2A

## L'OFFERTA

# Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

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

### 2a.1 Premessa

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

**Tabella 2a.1**  
**Normative europee e nazionali rilevanti per i Farmaci Orfani**

<b>Regolamento CE 141/2000</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stabilisce i criteri per la designazione dei medicinali orfani per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle affezioni rare</li><li>• Prevede incentivi per l'attività di ricerca, sviluppo e commercializzazione degli stessi</li></ul>
<b>Regolamento CE 726/2004</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dichiara l'obbligatorietà della procedura centralizzata per i medicinali orfani</li></ul>
<b>L. 189/2012</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Per i farmaci orfani, l'art. 12, comma 3 prevede un'eccezione alla regola per cui la domanda di contrattazione del prezzo può essere presentata dall'Azienda soltanto dopo aver ottenuto l'autorizzazione all'Immissione in commercio (AIC): l'Azienda farmaceutica può, infatti, presentare la sua proposta di prezzo anche prima della conclusione dell'iter autorizzativo del medicinale, in modo tale che, le due procedure (autorizzativa e di contrattazione del prezzo) siano definite contemporaneamente. In particolare, per le procedure Centralizzate la presentazione della domanda di prezzo e rimborso può essere fatta dopo il parere favorevole del CHMP (Comitato per i Medicinali per Uso Umano), mentre per le procedure di Mutuo riconoscimento, Decentrate e Nazionali dopo l'esito della Commissione Tecnico Scientifica (CTS).</li></ul>
<b>L. 98/2013</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Istituisce, per i farmaci orfani, i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale e i farmaci ospedalieri un procedimento negoziale accelerato cd. "procedura 100 giorni".</li></ul>

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



La legislazione europea, e anche la legislazione italiana, si sono orientate, negli ultimi anni, a cercare di garantire l'immissione dei farmaci sul mercato nei tempi più brevi possibili, attraverso l'introduzione di vincoli alle tempistiche delle procedure amministrative; questo è particolarmente vero per i FO.

Per analizzare le effettive tempistiche dei processi, la seguente analisi, in continuità con quella contenuta nella seconda edizione dell'Osservatorio Farmaci Orfani, affronta le tempistiche nei diversi steps del percorso autorizzativo, dalla designazione orfana alla commercializzazione in Italia.

Fonte delle informazioni è una apposita banca dati sviluppata da OSSFOR, che raccoglie le informazioni rilevanti per tutti i 106 farmaci orfani attualmente rimborsati in Italia (11 farmaci in più rispetto all'edizione 2018).

In particolare, si è raccolta:

- la data di designazione di farmaco orfano
- la data di richiesta di accesso alla procedura centralizzata europea depositata dalle aziende
- la data del parere del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- la data di autorizzazione della European Medicines Agency (EMA)
- tutti i provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale (GU) relativi ai farmaci orfani autorizzati e in commercio a dicembre 2018 (secondo l'elenco dei medicinali orfani di classe A e H aggiornato al 31.12.2018 da AIFA)

## 2a.2 Dalla designazione di orfano alla autorizzazione

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

L'inserimento nel Registro non comporta l'autorizzazione in commercio da parte dell'EMA.

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

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

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

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

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

### Tempi medi da designazione orfano ad autorizzazione EMA

I farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA dal 1997 al 2018. Il 46% appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 22% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed il 6% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 2a.3).

Il tempo medio che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione in commercio da parte di EMA, risulta essere di 54 mesi (valore mediano 49), con un valore massimo di 131 mesi ed un valore minimo di 3 mesi (Tabella 2a.2).

**Tabella 2a.2**

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

Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
54	49	131	3

Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci

I tempi medi risultano inferiori per le Classi Anatomico Terapeutiche G, H e L, rispettivamente 23, 36 e 48 mesi il valore medio (23, 27 e 44 il valore mediano), più elevata la tempistica per le Classi D, M e J dove il valore medio risulta essere di 126, 87 e 62 mesi (126, 87 e 76 il relativo valore mediano) pur tenendo conto della differente numerosità del campione (Tabella 2a.3).

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

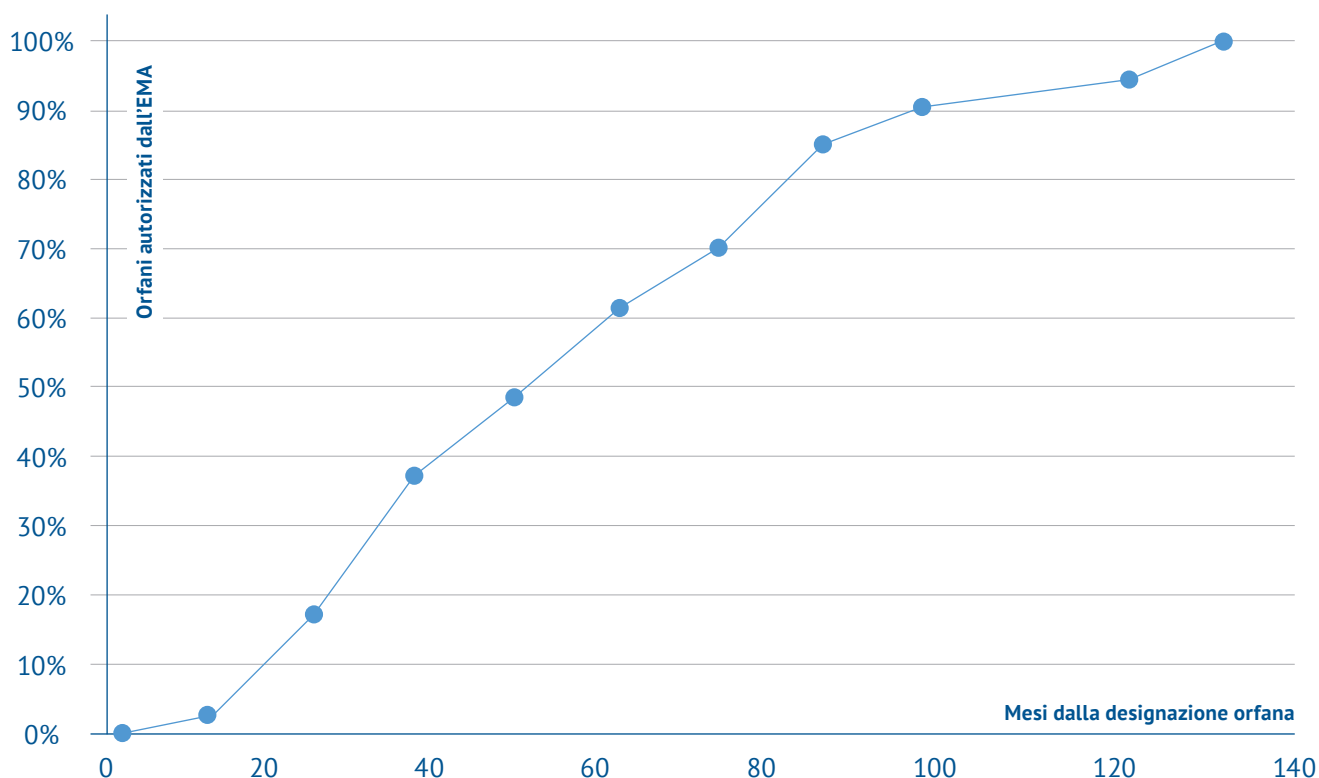
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	21	63	60	131	3
B	6	60	55	109	32
C	4	39	32	76	15
D	1	126	126	126	126
G	1	23	23	23	23
H	4	36	27	66	21
J	5	62	76	104	17
L	44	48	44	131	11
M	2	87	87	112	63
N	4	60	54	104	27
R	1	49	49	49	49
S	2	48	48	76	19
V	1	54	54	54	54

Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2a.1), si osserva come, solo il 2% dei farmaci è autorizzato dall'EMA entro il primo anno dal riconoscimento di farmaco orfano; entro i 2 anni si arriva al 18%, in 4 anni al 49%; il 91% dei farmaci risultano autorizzati entro il settimo anno.

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

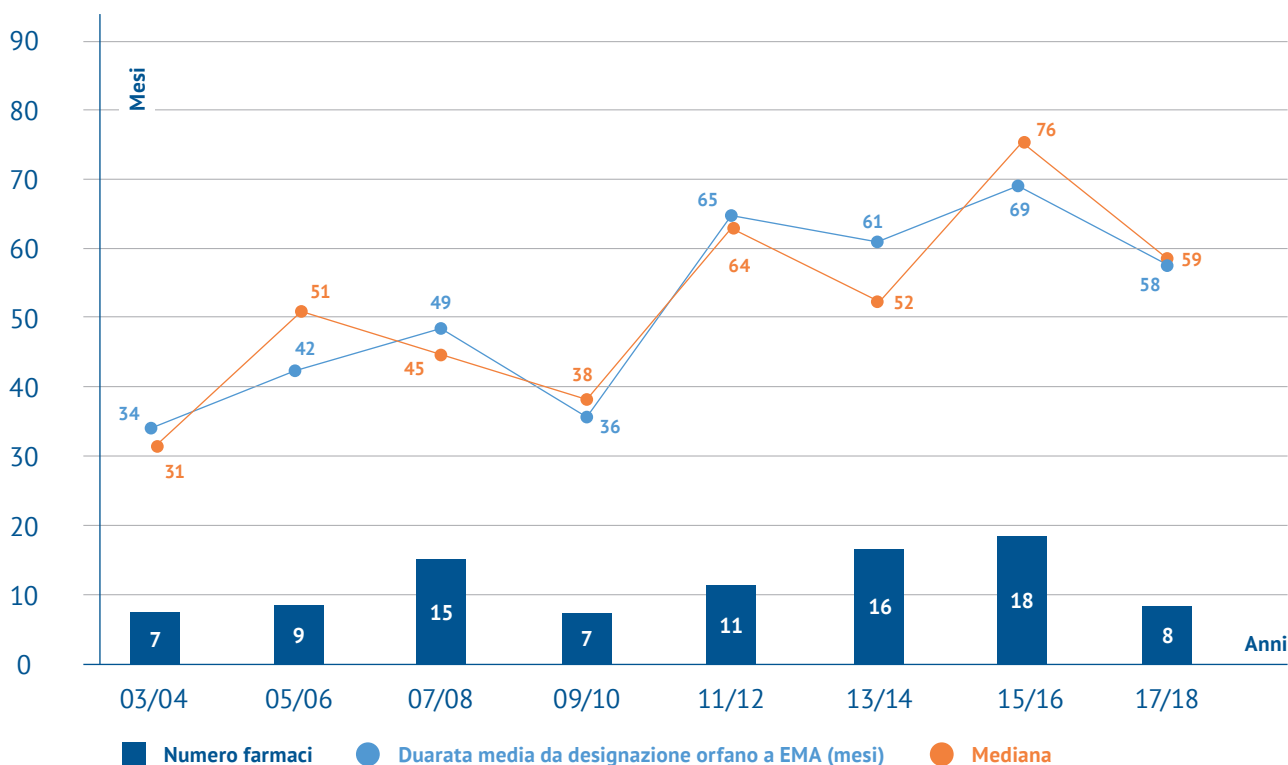


Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci

Esaminando l'evoluzione negli anni (Figura 2a.2) delle tempistiche analizzate, si osserva un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di orfano all'ottenimento dell'autorizzazione in commercio da parte dell'agenzia europea; si passa da 34 mesi (31 valore mediano), per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, 69 mesi (76 valore mediano) tra il 2015 ed il 2016, a 58 mesi (59 valore medio nel 2017/2018).

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



Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA.

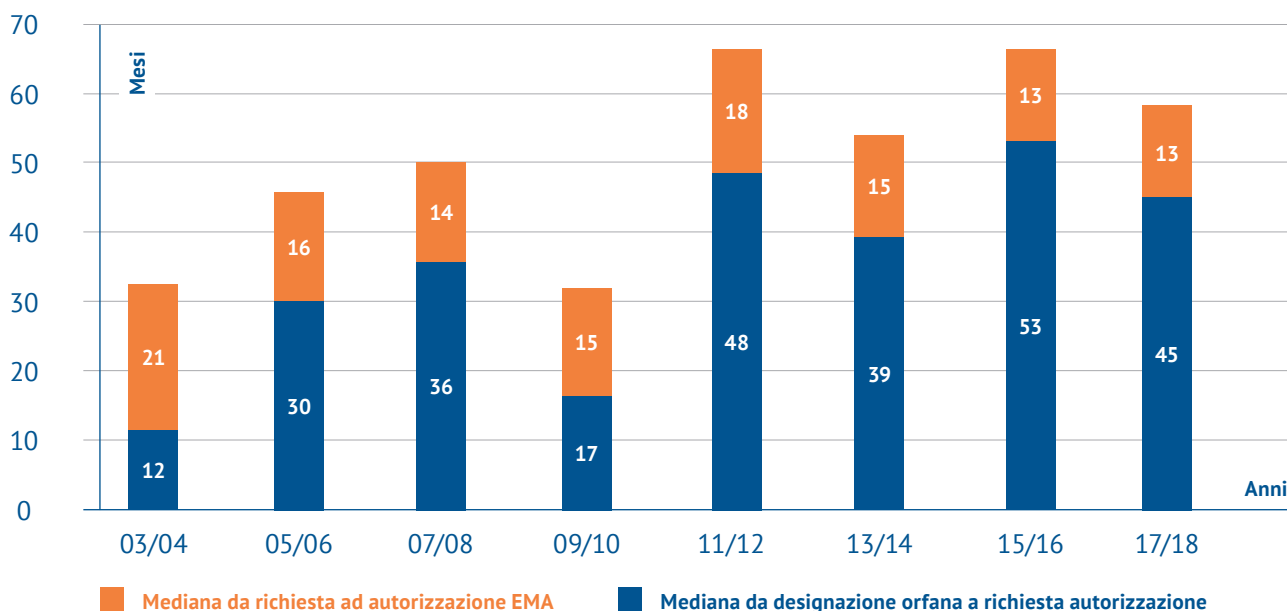
L'allungamento della tempistica può essere attribuito:

- alla precocità della fase di sviluppo durante la quale viene richiesta la designazione di farmaco orfano; ricordiamo che questa può essere avanzata in ogni momento, anche prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione.
- dall'allungamento della tempistica con la quale l'Azienda richiede l'autorizzazione dopo la designazione (valore medio 38 mesi, mediano 30)
- dall'allungamento della tempistica EMA per concedere l'autorizzazione (16 mesi valore medio, 15 valore mediano).

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

- la richiesta, risulta successiva alla designazione orfana, mediamente di 13 mesi (valore mediano 12) nel 2003/2004, arriva a 54 mesi (valore mediano 53) nel 2015/2016 e a 45 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018
- l'autorizzazione EMA, risulta successiva alla richiesta da parte dell'Azienda, di 21 mesi (valore medio e mediano) nel 2003/2004 e scende a 13 mesi nel 2015/2016 (valore medio e mediano), rimanendo sullo stesso valore nel 2017/2018.

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



Fonte: elaborazione su dati EMA@OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 96 farmaci, l'intervallo temporale si riferisce all'autorizzazione EMA.

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

### 2a.3 Dall'autorizzazione al rimborso

Il Regolamento CE n. 726/2004 istituendo le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, prevede l'obbligatorietà, della procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio per i farmaci orfani.

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

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

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

### Tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

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

Le informazioni sono state reperite dalla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana (gli atti analizzati sono raccolti in una banca dati OSSFOR). La data di Determina AIFA si riferisce alla prima definizione di prezzo e rimborso (sono inclusi nell'analisi anche i farmaci inseriti in precedenza in Classe Cnn, come anche nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648).

L'analisi è stata eseguita su 103 farmaci orfani autorizzati dall'EMA nel periodo 1997/2018; nello specifico si noti che, prima della determina di prezzo e rimborso:

- il 24% (25 farmaci) sono stati inseriti, in Classe Cnn
- il 9% (9 farmaci) nell'elenco dei farmaci erogati ai sensi della L. 648/1996

**Tabella 2a.4**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA**

Periodo	Num. farmaci	Tempi medi (mesi)	Mediana	Val. max	Val. min
1997 - 2017	19	14	92	2	103
1997 - 2012	22	17	92	4	61
2012 - 2017	14	12	41	2	42

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: informazione complete disponibili per 103 farmaci.

La durata media del processo, per i farmaci esaminati (Tabella 2a.4), risulta essere di 19 mesi (valore mediano 14) con un tempo massimo di 92 mesi ed un valore minimo di 2 mesi (considerando l'intero periodo 1997/2017). Esaminando distintamente il periodo 1997/2012 e 2012/2018 è possibile osservare una diminuzione; da 22 a 14 il tempo medio in mesi, da 17 a 12 il corrispondente valore mediano.

Il campione analizzato è composto per il 45% (46 farmaci) da farmaci appartenenti al Gruppo Anatomico Terapeutico "L" (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 23% (24 farmaci) al Gruppo "A" (Apparato gastrointestinale e metabolismo); percentuali più ridotte s per le altre categorie ATC.

Anche se la numerosità dei farmaci per ATC del campione considerando non permette un confronto robusto, possiamo comunque osservare, per alcune categorie ATC, una sostanziale riduzione dei tempi fra quelli autorizzati prima e dopo il 2012 (Tabella 2a.5); in particolare per i farmaci antineoplastici ed immunosoppressori (L) si passa da un valore medio di 25 mesi (20 valore mediano) ad un valore medio di 13 mesi (12 valore mediano).

**Tabella 2a.5**

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

Fino al 2012					
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	17	23	14	92	6
B	5	14	11	23	11
C	2	7	7	9	4
D	1	42	42	42	42
G	1	9	9	9	9
H	4	22	25	29	9
J	0	0	0	0	0
L	25	25	20	92	4
M	0	0	0	0	0
N	3	22	21	27	17
R	1	34	34	34	34
S	0	0	0	0	0
V	2	8	8	9	7

Dopo il 2012					
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	7	21	18	41	8
B	2	9	9	9	8
C	2	9	9	9	8
D	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0
J	5	14	8	33	5
L	21	13	12	26	2
M	2	17	17	30	4
N	1	23	23	23	23
R	0	0	0	0	0
S	2	15	15	24	7
V	0	0	0	0	0

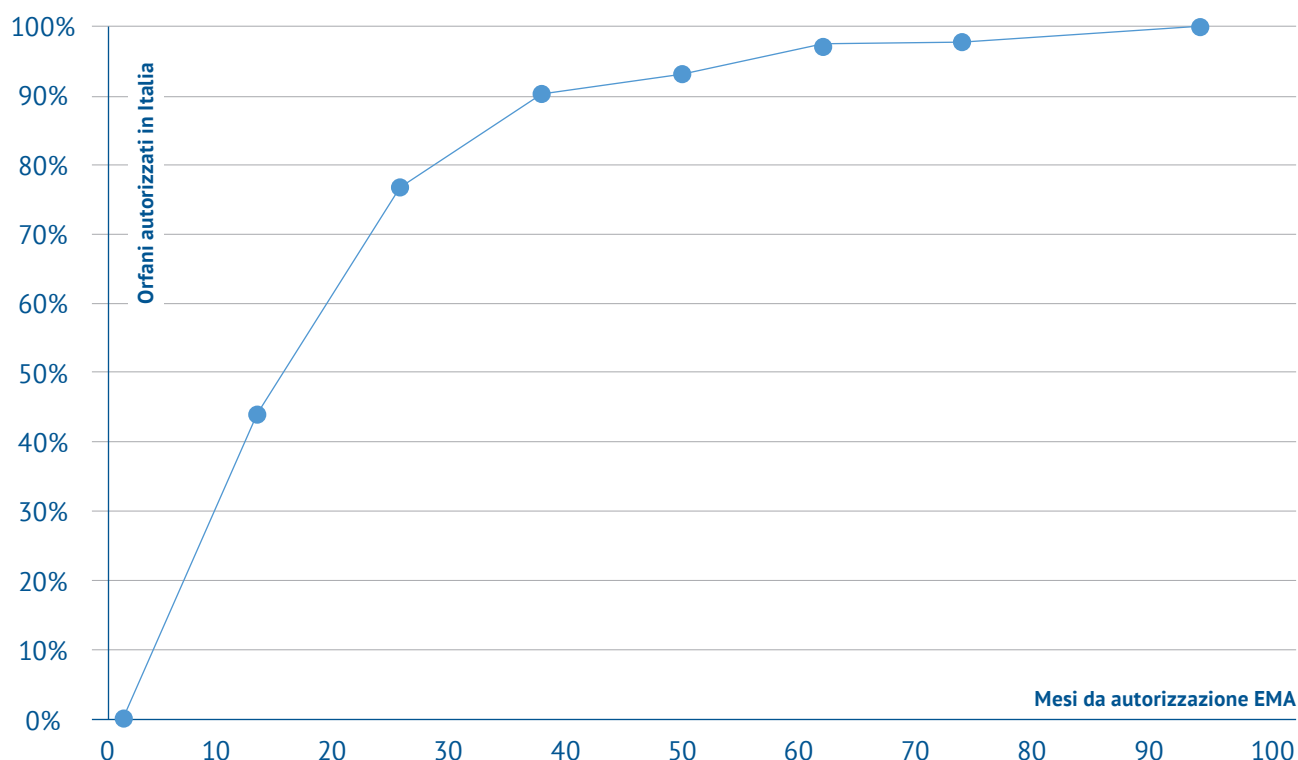
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 103 farmaci orfani dal 1997 al 2018 (data AIC EMA)



Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2a.4), si osserva come, per il 44% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 77% entro i 2 anni e il 90% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

**Figura 2a.4**  
**Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA o DM. Frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

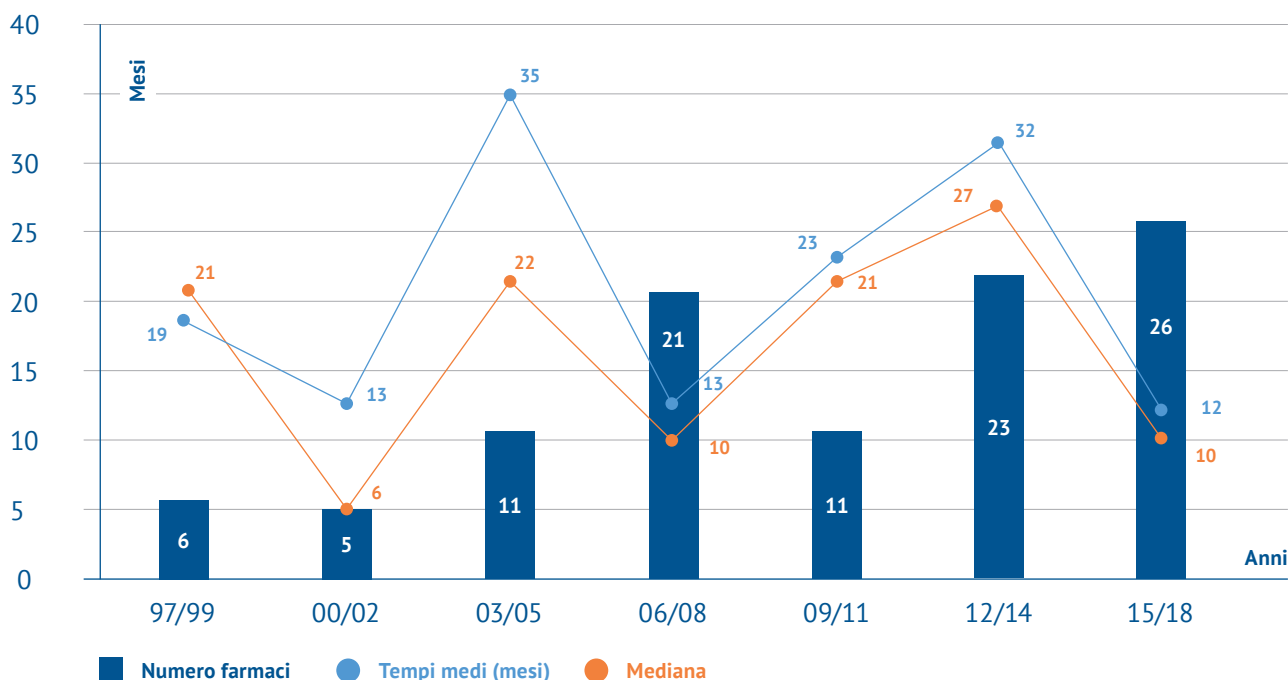
Note: La "data Det. AIFA o DM" si riferisce alla prima Determina con la quale viene definita il prezzo ed il regime di rimborso del farmaco, sono compresi i medicinali precedentemente inseriti in Cnn o nell'elenco L. 648/1996.

Esaminando l'andamento nel tempo (Figura 2a.5) si osserva un'evoluzione difforme della durata del processo che porta dall'autorizzazione EMA alla Determina di prezzo e rimborso da parte dell'AIFA: si passa, infatti, da 35 mesi (22 valore mediano) nel triennio 2003/2005<sup>2</sup>, a 12 mesi (10 valore mediano) nel periodo 2015/2018. Un'osservazione più dettagliata evidenzia una tendenza in diminuzione fino al triennio 2006/2008 (13 mesi il valore medio, 10 valore mediano), un aumento consistente tra il 2009/2011 (23 mesi il valore medio e 21 il mediano), seguito da una drastica riduzione nel periodo 2015/2018<sup>3</sup> (12 mesi il valore medio, 10 il valore mediano).

<sup>2</sup> Nel 2004 viene introdotto l'obbligo della procedura centralizzata.

<sup>3</sup> Si prendono in considerazione 4 anni includendo il 2018 poiché risulta presente un solo farmaco con Autorizzazione EMA nell'anno

**Figura 2a.5**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a AIFA**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR  
 Note: analisi effettuata su 103 farmaci orfani dal 1997 al 2018 (data AIC EMA)

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

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

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

Il Decreto Balduzzi (DL 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189), ha previsto, per i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione, la possibilità di essere inseriti in un’apposita sezione della classe C, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità (definita dall’AIFA come classe Cnn, ovvero classe C non negoziata). La prima conseguenza di questa procedura è la possibilità di immediata immissione sul mercato del medicinale, al prezzo definito dall’Azienda.

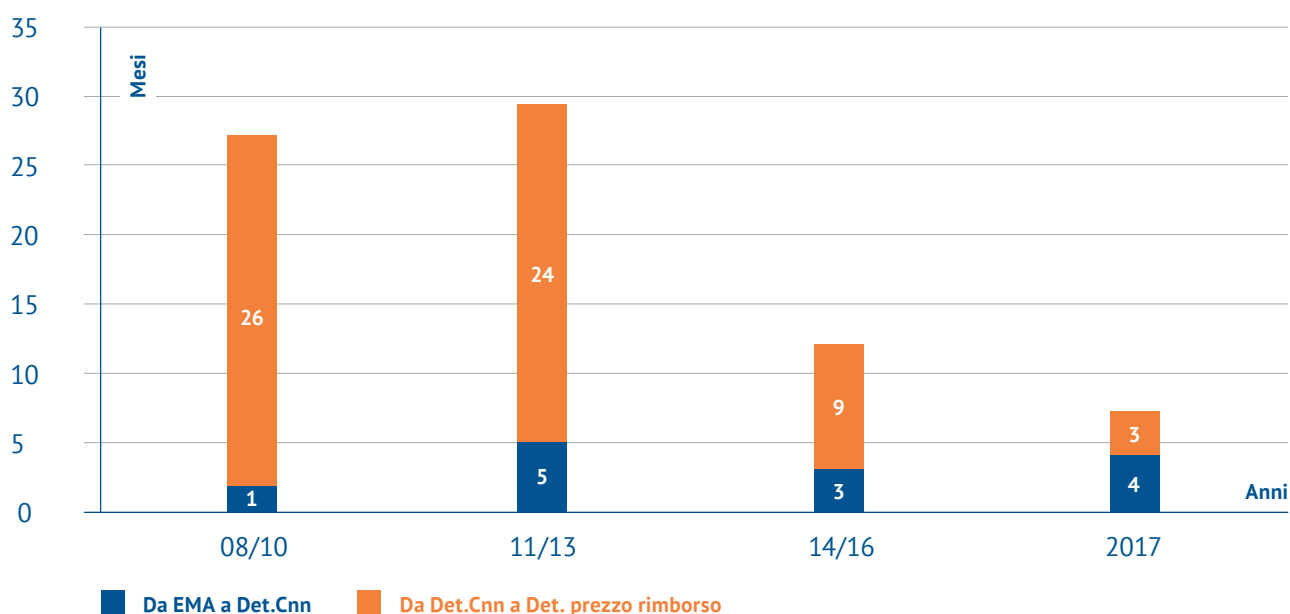
Il “Decreto del Fare” (DL n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con L. n. 98/2013) ha poi provveduto a stabilire che, per i farmaci orfani, nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di riclassificazione dalla classe Cnn e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data dell’AIC, l’AIFA concede un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nell’apposita sezione Cnn.

Come anticipato, nell’analisi delle tempistiche di autorizzazione AIFA, fra i 103 farmaci considerati, 25 erano stati inseriti in Cnn prima della loro classificazione ai fini della rimborsabilità. Per questi, la durata media del processo che porta dall’autorizzazione EMA alla Determina AIFA che ne definisce l’inserimento in classe Cnn, è di 5 mesi

(3 valore mediano) con un tempo massimo di 27 mesi ed uno minimo di 1 mese. Dopo l’inserimento in Cnn, il tempo medio trascorso prima della riclassificazione del medicinale è 14 mesi (13 valore mediano), con un valore massimo di 38 mesi ed minimo di 1.

Il periodo che intercorre dalla Determina con la quale si classifica il medicinale in Cnn e la Determina di definizione di prezzo e rimborso ha registrato una riduzione significativa (da 26 fra il 2008/2010 a 12 tra il 2014/2016 a 4 nel 2017 nei valori medi, e da 26 mesi a 9 fino a scendere a 3 nel medesimo periodo analizzando i valori mediani), portando una riduzione complessiva della tempistica (Figura 2a.6).

**Figura 2a.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 25 farmaci orfani inseriti in Cnn, il periodo si riferisce agli anni di autorizzazione EMA

In definitiva per questo sottogruppo di farmaci si ha una tempistica media, considerando il periodo tra autorizzazione EMA e la prima determina di prezzo e rimborso, pari a 19 mesi (valore mediano 16) che risulta pari alla media, e maggiore di 2 mesi, considerando il valore mediano, rispetto alla totalità dei farmaci analizzati (103: di cui 25 in Cnn, 9 in lista L. 648/96, 57 direttamente negoziati).

#### Farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96: tempi medi tra autorizzazione EMA e conclusione della negoziazione

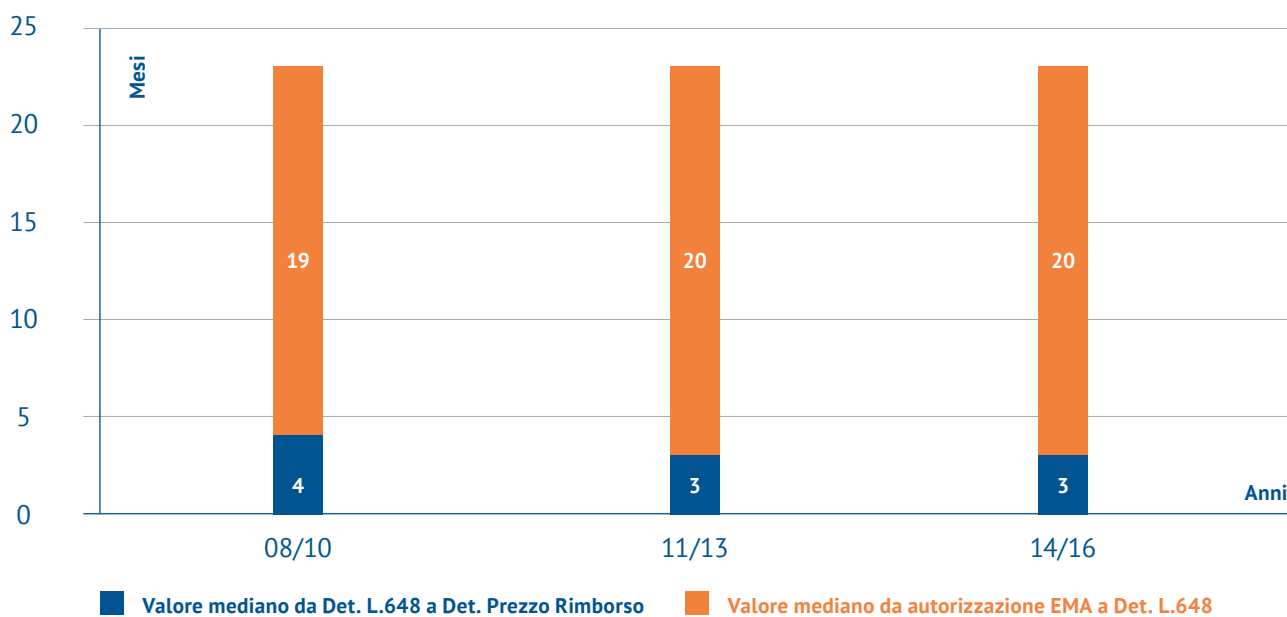
La L. n. 648/96 ha istituito un elenco, periodicamente aggiornato, di farmaci che possono essere erogati a carico del SSN qualora non esista un'alternativa terapeutica valida:

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

Nella casistica sopra analizzata erano 9 i farmaci già inseriti nel succitato elenco e, tra questi, 3 sono stati inseriti prima dell'autorizzazione da parte dell'EMA (mediamente 18 mesi prima, ovvero 7 mesi in valore mediano), i restanti 6 farmaci sono stati inclusi nella lista della L. 648/96 4 mesi dopo l'autorizzazione (3 valore mediano)<sup>4</sup>. Il tempo medio che intercorre tra inserimento nella lista e Determina AIFA di rimborsabilità (inclusi i 3 farmaci che hanno ottenuto l'inserimento prima dell'autorizzazione EMA) è stato di 37 mesi (20 valore mediano) con un valore massimo di 138 mesi ed un tempo minimo di 13.

L'analisi per sotto periodi mostra una sostanziale stabilità negli ultimi 3 trienni disponibili (Figura 2a.7). Nello specifico, per i farmaci "ex 648" si ha una durata media del processo, sempre considerando il periodo tra autorizzazione EMA e prima determina di prezzo e rimborso, pari a 33 mesi (valore mediano 26), che risulta maggiore rispetto alla media della totalità dei farmaci analizzati di 14 mesi, e maggiore di 12 mesi, considerando il valore mediano.

**Figura 2a.7**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a Determina AIFA di negoziazione per farmaci inseriti in Lista L 648/96**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 9 farmaci orfani inseriti in Lista L.648/96

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

Se si considerano, quindi, solo i farmaci direttamente negoziati, escludendo dalle elaborazioni sia i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96, sia quelli in Classe Cnn, i tempi medi dall'autorizzazione EMA alla prima determina AIFA di prezzo e rimborso risultano significativamente ridotti (Tabella 2a.6)

<sup>4</sup> Il tempo medio complessivo risulta essere (-3) considerando i 3 farmaci inseriti prima dell'autorizzazione EMA.

**Tabella 2a.6****Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione**

Media	Mediana	Val. max	Val. min
17	11	89	2

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 69 farmaci

Risultano 17 mesi (valore mediano 11) fra l'autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso (con un tempo massimo di 89 mesi ed un valore minimo di 2 mesi).

Nella casistica esaminata, il 48% dei farmaci appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 30% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) ed l'8% alla Classe "B" (sangue ed organi emopoietici), percentuali minori si registrano per le altre Classi (Tabella 2a.7).

**Tabella 2a.7****Tempi medi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione per ATC**

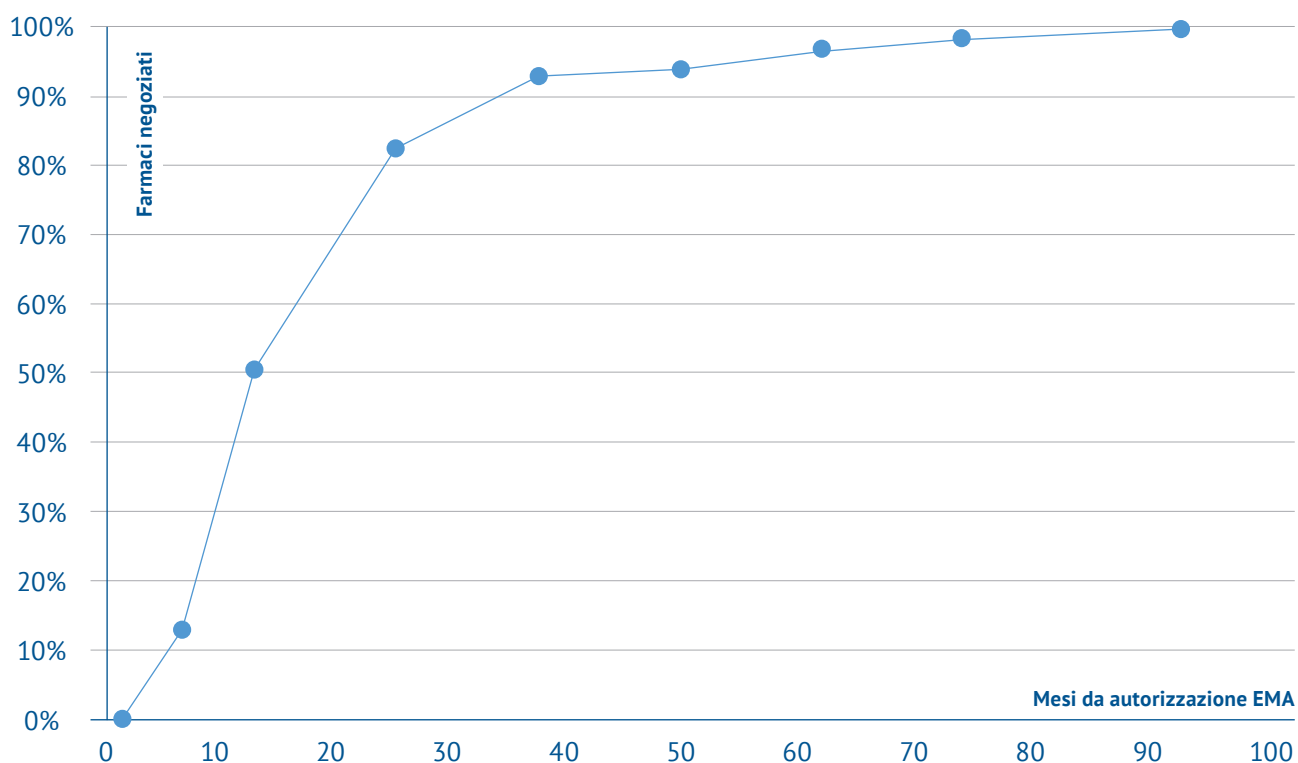
ATC	Num. farmaci	Media mesi	Mediana	Val. max	Val. min
A	19	21	14	89	6
B	5	14	11	23	11
C	3	6	6	9	4
D	0	ND	ND	ND	ND
G	1	9	9	9	9
H	2	16	16	24	9
J	2	6	6	8	5
L	30	17	12	60	2
M	1	4	4	4	4
N	3	22	21	27	17
R	1	34	34	34	34
S	0	ND	ND	ND	ND
V	2	8	8	9	7

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

Note: analisi effettuata su 62 farmaci

Dall'andamento della frequenza cumulata (Figura 2a.8), si osserva come, per il 13% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro 6 mesi, il 51% entro il primo anno ed il 94% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

**Figura 2a.8**  
**Tempi da autorizzazione EMA a prima Determina AIFA di negoziazione. Frequenza cumulata**

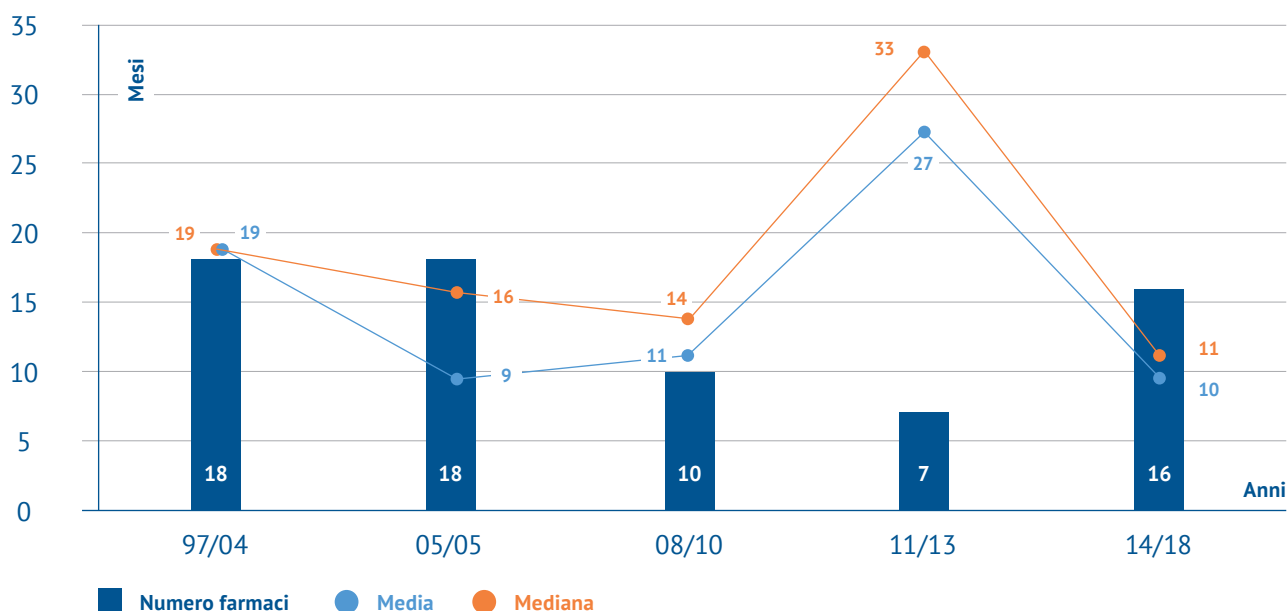


Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR  
 Note: analisi effettuata su 69 farmaci

L'analisi per trienni dei 69 farmaci direttamente negoziati, mostra una diminuzione della durata del processo fino al triennio 2008/2010: si passa, infatti, da 19 mesi (valore medio e mediano) fino al 2004<sup>5</sup> a 14 mesi (11 valore mediano) nel triennio 2008/2010. Nel triennio 2011/2013 si registra, invece, un visibile aumento, arrivando a 33 mesi (valore mediano 27) per poi scendere a 11 mesi (10 valore mediano) nel periodo 2014/2018 (Figura 2a.9).

<sup>5</sup> Si prendono in considerazione i farmaci fino al 2004 (inserimento dell'obbligo della procedura centralizzata) e nei trienni successivi fino al 2017 (si considera anche il 2018 con la presenza di un solo farmaco con data AIC EMA).

**Figura 2a.9**  
**Tempi medi da autorizzazione EMA a Determinina AIFA di negoziazione**



Fonte: elaborazione su dati EMA e GU ©OSSFOR

\*nel 2018 risulta presente un solo farmaco

Note: analisi effettuata su 69 farmaci

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

## 2a.4 Il processo di negoziazione presso le Commissioni AIFA

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

Per analizzare tali tempistiche, le informazioni sono state desunte dagli ordini del giorno delle commissioni AIFA (disponibili dal 2009) e dai riferimenti presenti nelle determinine AIFA pubblicate sulla GU: in tal modo si possono analizzare 61 farmaci orfani autorizzati tra il 2009 ed il 2017.

### Tempi tra apertura CTS e definizione da parte della CPR

Si analizzano, di seguito, le tempistiche che intercorrono tra apertura CTS e la conclusione della negoziazione di prezzo e rimborso rappresentata dalla definizione da parte della CPR. Nell'analisi sono compresi anche i farmaci inseriti in Classe Cnn e nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n. 648: per questi le tempistiche si riferiscono alla successiva negoziazione. Il campione è composto per il 62% da farmaci appartenenti alla Classe Anatomica Terapeutica "L" (Farmaci

antineoplastici ed immunosoppressori), per il 20% alla Classe “A” (apparato gastrointestinale e metabolismo), mentre percentuali minori si registrano per le altre ATC (Tabella 2a.9).

Nello specifico dei 61 farmaci:

- il 41% (25 farmaci) sono stati inseriti in Cnn;
- il 11% (7 farmaci) sono stati inseriti nell’elenco dei farmaci ai sensi della L. 648/1996.

**Tabella 2a.8**  
**Tempi da apertura CTS a chiusura CPR**

Farmaci	Tempi medi (giorni)	Mediana	Val. max	Val. min
61 farmaci del campione	225	169	806	12
Di cui 29 direttamente negoziati	189	165	806	12

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR

Note: analisi effettuata su 61 farmaci

I tempi medi dalla prima CTS alla chiusura della CPR, per il campione analizzato, risultano pari a 225 giorni (169 valore mediano). Escludendo i farmaci inseriti in Cnn e nell’elenco della L. 648/1996 (22 farmaci direttamente negoziati) i tempi si riducono: 189 giorni (165 valore mediano) tra apertura CTS e chiusura CPR (Tabella 2a.8).

**Tabella 2a.9**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR per ATC**

Fino al 2012					
ATC	Num. farmaci	Media giorni	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	2	29	29	42	15
B	2	16	16	16	15
C	0	0	0	0	0
D	1	12	12	12	12
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	0	0	0	0	0
L	10	168	131	616	29
M	0	0	0	0	0
N	0	0	0	0	0
R	1	131	4	4	4
S	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0

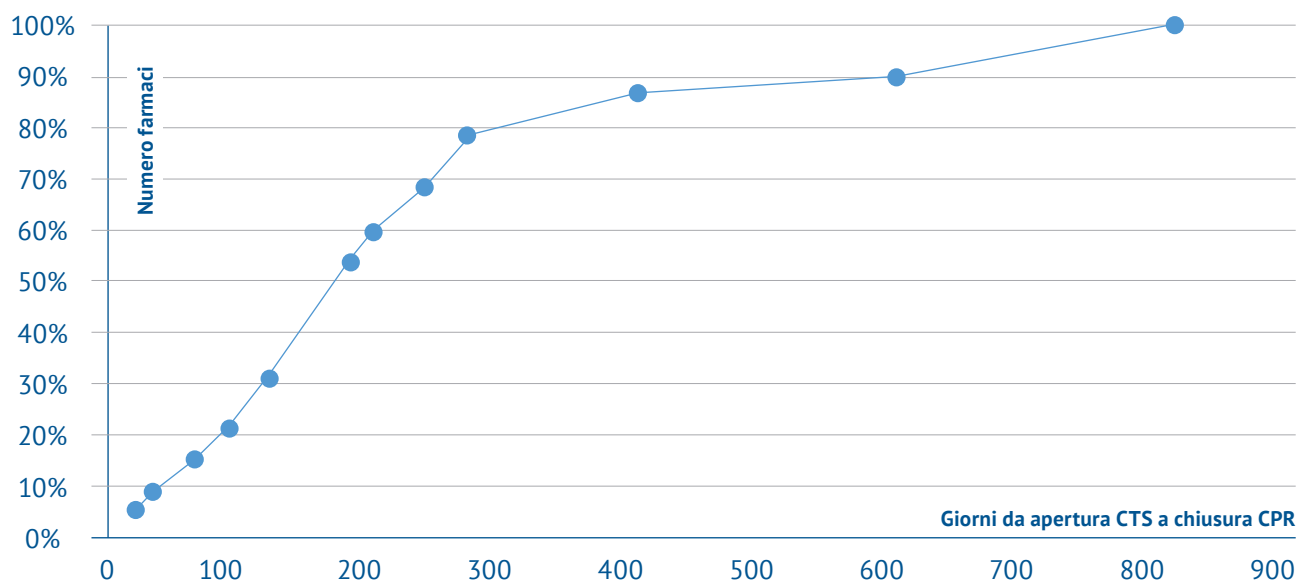


Dopo il 2012					
ATC	Num. farmaci	Media giorni	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	8	292	179	806	134
B	2	125	125	142	108
C	2	122	122	210	34
D	0	0	0	0	0
G	0	0	0	0	0
H	0	0	0	0	0
J	5	219	106	618	104
L	21	260	202	798	44
M	2	286	286	560	12
N	1	19	19	19	19
R	0	0	0	0	0
S	2	155	155	246	64
V	0	0	0	0	0

Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR  
 Note: analisi effettuata su 61 farmaci

Dall'andamento della distribuzione cumulata (Figura 2a.10), si osserva come, per il 21% dei farmaci in analisi, la durata del processo di negoziazione nelle Commissioni risulti concluso entro 90 giorni, per il 54% dei farmaci entro 180 giorni e per il 79% entro i 270 giorni.

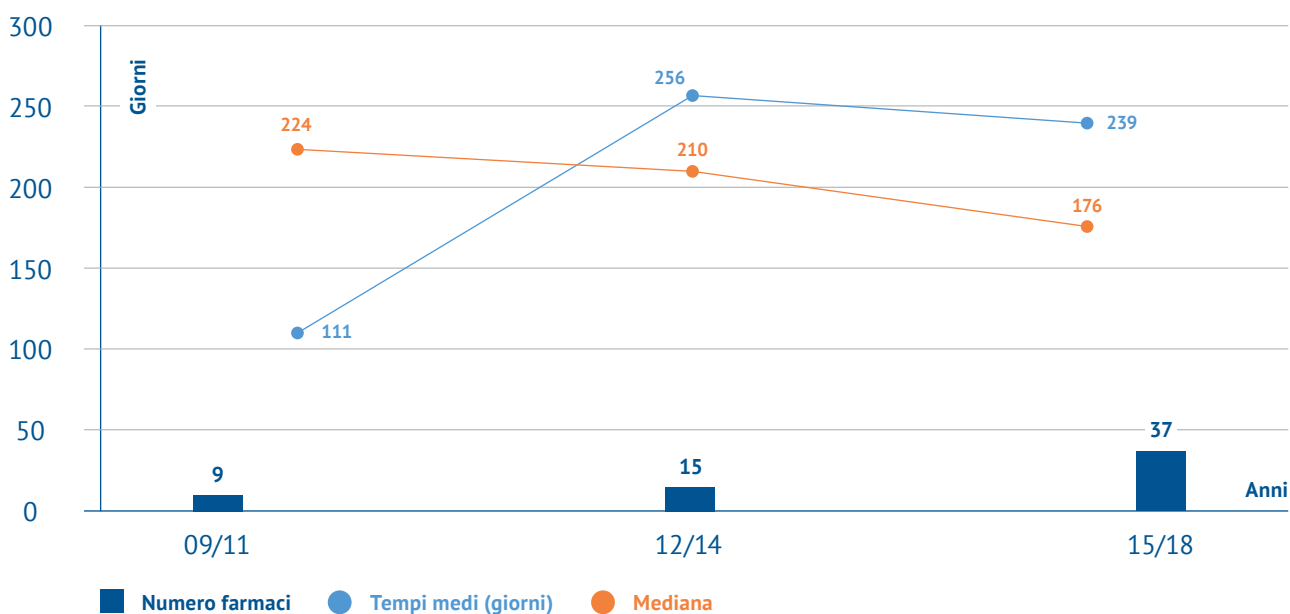
**Figura 2a.10**  
**Tempi medi da apertura CTS a chiusura CPR (giorni) - frequenza cumulata**



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU @OSSFOR  
 Note: analisi effettuata su 61 farmaci

Analizzando l'andamento temporale (pur avendo un numero di anni e di farmaci limitati per questa parte dell'analisi) si può osservare un aumento consistente delle tempistiche di negoziazione dal triennio 2009/2011 al 2012/2014 (Figura 2a.11), passando da 111 giorni (224 valore mediano) a 256 giorni (210 valore mediano), ed una successiva inversione di tendenza per il 2015/2018, con una durata media che risulta essere di 239 giorni (176 valore mediano).

**Figura 2a.11**  
Tempistica da apertura CTS a chiusura CPR



Fonte: elaborazione su Odg AIFA e GU@OSSFOR  
Note: analisi effettuata su 5 farmaci

Si consideri che l'analisi non tiene conto dalle interruzioni dei lavori delle commissioni. Con DM 7 agosto 2015, il Ministro della Salute ha formalizzato le nomine dei Componenti della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) operanti presso l'Agenzia, con mandato triennale. Le tempistiche osservate nel 2015 sono pertanto sovrastimate per effetto della sospensione dei lavori della Commissioni. Ricordiamo, inoltre, come già indicato in premessa, che il 52% dei farmaci risulta comunque disponibile (inseriti in Cnn o nella lista dei farmaci ex L. 648/1996); il periodo indicato, quindi, si riferisce all'apertura della CTS e alla chiusura della CPR con la conseguente definizione del prezzo e del rimborso del farmaco.

## 2a.5 Conclusioni

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

L'analisi ha descritto i diversi steps del percorso autorizzativo, misurando le tempistiche associate al processo. A livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di

autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; da 34 mesi – 31 valore mediano – per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 69 mesi – 76 valore mediano, tra il 2015 ed il 2016, a 58 mesi (59 valore mediano) nel 2017/2018.

La dilatazione complessiva di questa fase del procedimento è comunque imputabile all'aumento del tempo intercorrente fra designazione e richiesta di autorizzazione da parte delle aziende, riducendosi di contro il tempo necessario a EMA per concedere l'autorizzazione.

A livello nazionale, si registra negli ultimi anni una tendenza alla riduzione della durata del processo, che correla ai cambiamenti legislativi introdotti; tra autorizzazione EMA e determina di prezzo e rimborso si passa, infatti, da 23 mesi (21 il valore mediano) tra il 2009/2011 a 12 mesi (10 il valore mediano) tra il 2015/2018.

I tempi si riducono ulteriormente se si escludono i farmaci inseriti nell'elenco della L. 648/96 e quelli in Classe Cnn, si passa infatti da 33 mesi (valore mediano 27) nel triennio 2011/2013 a 11 mesi (valore mediano 10) nel triennio 2014/2017.

Si consideri che la L. 98/2013, ha ridotto i tempi consentiti per la conclusione della procedura negoziale in 100 giorni dalla data di presentazione della domanda. Pur con i limiti del campione e con l'assenza d'informazioni puntuali sulla sospensione dei lavori delle Commissioni, possiamo osservare come, il processo "interno", ovvero del tempo di definizione della valutazione/negoziazione da parte delle Commissioni AIFA, mostri una inversione di tendenza; passando da 256 giorni (210 valore mediano) nel 2012/2014 a 239 giorni (176 valore mediano) nel periodo 2015/2018 (La tempistica si riferisce alla definizione del prezzo e rimborso del farmaco e non alla disponibilità del farmaco per i pazienti, considerando che il 56% dei farmaci del campione risulta inserito in Cnn o nella lista dei farmaci secondo la L. 648/1996 ancor prima della negoziazione).

## CAPITOLO 2B L'OFFERTA

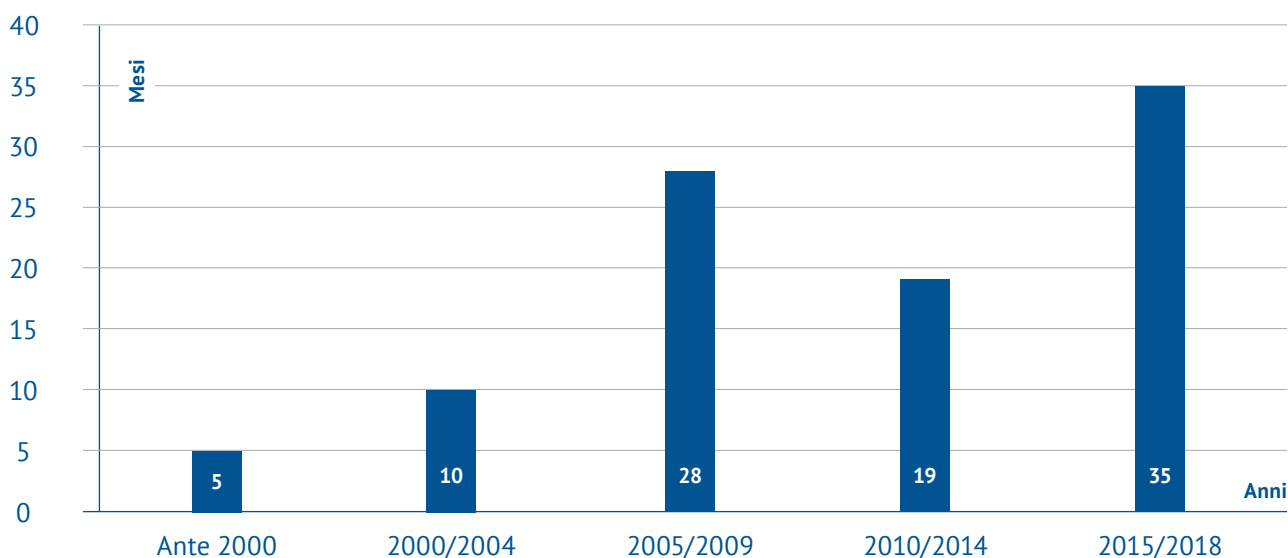
# I farmaci orfani in Italia: consumo e spesa

Polistena B.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>6</sup>

### 2b.1 Introduzione

Nel presente capitolo si analizzano il consumo e la spesa per i farmaci orfani (FO) desunti dalla lista AIFA in Italia, con alcuni focus specifici: la loro composizione per anno di immissione in commercio, per classe ATC, per numero di indicazioni e per canale di distribuzione. L'analisi è stata svolta analizzando i dati di spesa e di quantità vendute (esprese in Unità Minime Frazionabili) relativi a quattro anni (2015-2018). Le analisi che seguono si riferiscono a 106 farmaci orfani attualmente sul mercato. Dalla distribuzione dei FO per anno di immissione in commercio si osserva una accelerazione delle entrate nell'ultimo quadriennio (2015-2018), nel quale si concentra il 35,0% dei FO attualmente in prontuario; ormai solo il 5,0% dei farmaci risale a periodi anteriori al 2000 (Figura 2b.1). Quattordici farmaci orfani tra quelli considerati, pari 13,2%, hanno rimborsata più di una indicazione. Dei 14 FO con più di una indicazione nessuno risale a periodi anteriori al 2000, 3 (21,4%) risalgono al periodo compreso tra il 2000 e il 2004, 5 (35,8%) risalgono al periodo compreso tra il 2005 e il 2009, 3 (21,4%) al periodo 2005-2009 e i restanti 3 (21,4%) all'ultimo quadriennio.

**Figura 2b.1**  
**Farmaci Orfani in Italia per anno di immissione in commercio**



Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

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

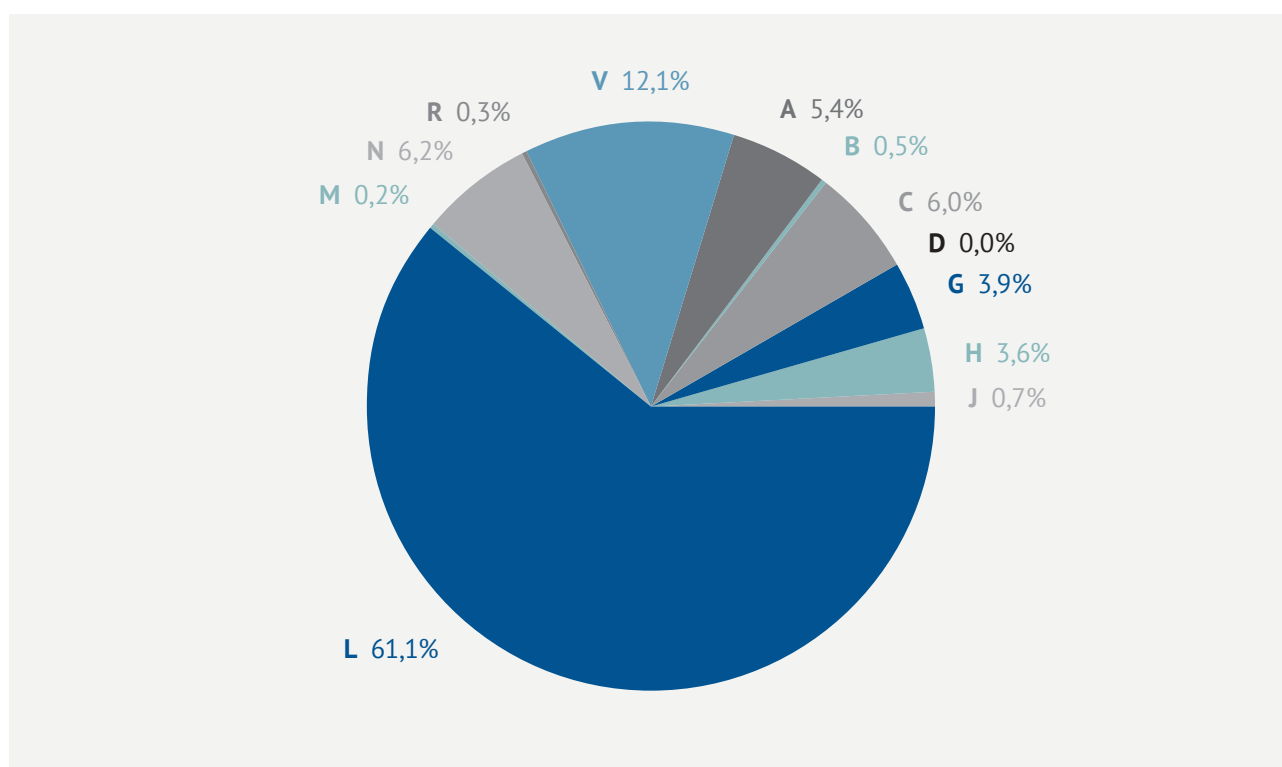
<sup>6</sup> Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

## 2b.2 Consumi

Attualmente (2018) i consumi degli FO in prontuario (valutato in Unità Minime Frazionabili – UMF nella Figura 2b.2), sono in primo luogo attribuibili, con il 61,1%, alla classe L (Antineoplastici e immunomodulatori), seguita dalla classe V (Varie) con il 12,1%, dalla classe N (Sistema Nervoso) con il 6,2%, dalla classe C (Apparato Cardiovascolare) con il 6,0%, dalla classe A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 5,4%, dalla classe G (Apparato genitourinario e ormone sessuale) con il 3,9%, dalla classe H (Sistema endocrino) con il 3,6%, della classe J (Antiinfettivi per uso sistemico) con lo 0,7%, B (Sangue e sistema emopoietico) con lo 0,5%, R (Apparato Respiratorio con lo 0,3%) e M (Sistema muscolare, scheletrico e articolazioni) con lo 0,2%.

Nell'ultimo anno sono aumentati i consumi dei farmaci appartenenti alle classi M (Sistema muscolare, scheletrico e articolazioni) (+72,6%), J (Antiinfettivi per uso sistemico) (+71,3%), L (Antineoplastici e immunomodulatori) (+18,3%), H (Sistema endocrino) (+18,1%), A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) (+17,7%), V (Varie) (+16,4%), N (Sistema Nervoso) (+7,1%) e R (Apparato Respiratorio con lo 0,3%) (+6,5%) mentre si sono ridotti i consumi delle classi G (Apparato genitourinario e ormone sessuale), B (Sangue e sistema emopoietico), C (Apparato Cardiovascolare) e D (Dermatologici)(rispettivamente -36,5%, -27,1%, -22,1% e -2,4%).

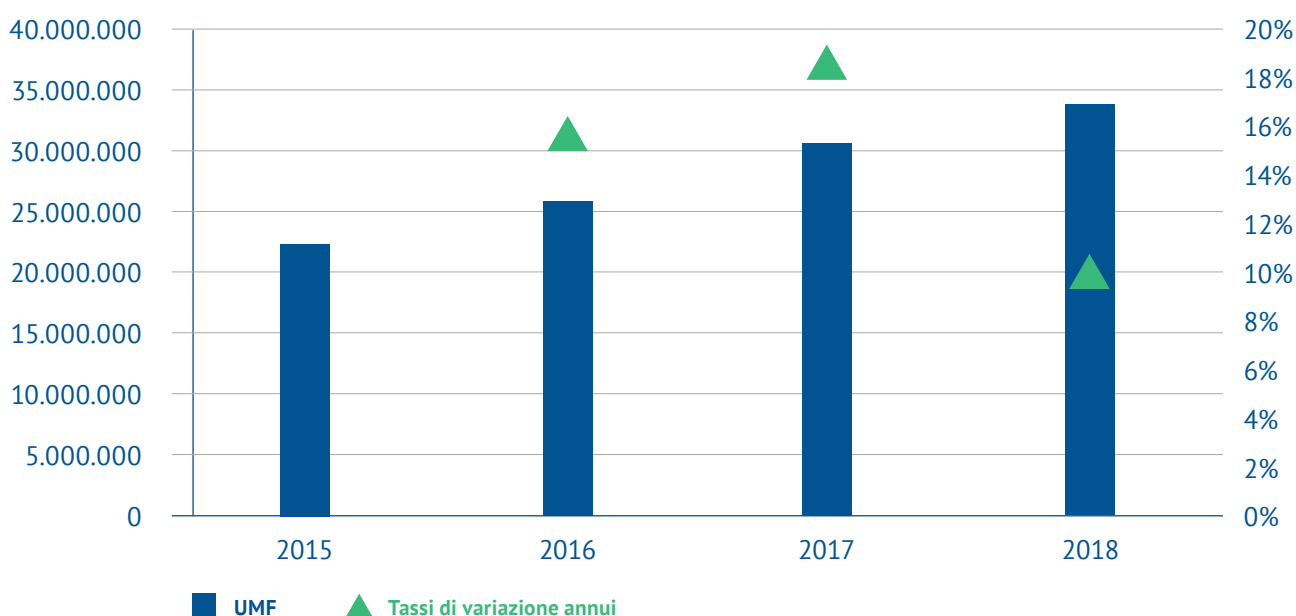
**Figura 2b.2**  
**Farmaci Orfani: distribuzione consumi (UMF) per ATC (Anno 2018)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

L'analisi dei trend mostra un aumento tra il 2015 e il 2018: si passa da 22,3 mln. di UMF nel 2015 a 25,8 mln. nel 2016, a 30,6 nel 2017, fino a 33,7 nel 2018, con una crescita del 50,9% nei quattro anni considerati (tasso di variazione medio annuo – vma del 14,1%); si segnala una decelerazione dell'aumento nell'ultimo anno di circa 8 punti percentuali (l'anno precedente si era registrata una accelerazione di circa 3 punti percentuali) (Figura 2b.3).

**Figura 2b.3**  
Livello e dinamica dei consumi di farmaci orfani UMF e %



Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

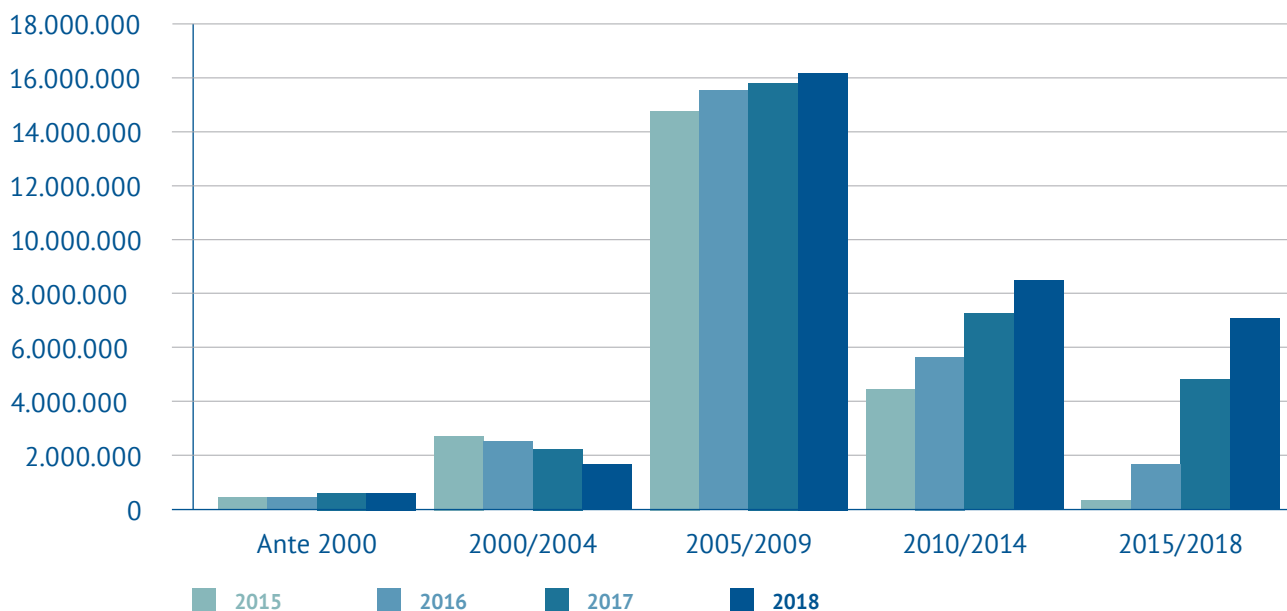
L'osservazione della Tabella 2b.1. e della Figura 2b.4., suggerisce che le variazioni delle quantità dipendono in larga misura dall'immissione in commercio di nuovi FO, e dal loro uptake progressivo nei primi anni della loro entrata sul mercato.

**Tabella 2b.1**  
Tassi di variazione consumi (UMF) per anno di commercializzazione

Anno di immissione in commercio	2016/2015	2017/2016	2018/2017
Ante 2000	8,7%	10,3%	24,1%
2000-2004	-8,0%	-3,1%	-33,7%
2005-2009	5,0%	2,2%	0,7%
2010-2014	30,7%	26,0%	17,3%
2015-2018	835,0%	166,9%	48,4%

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

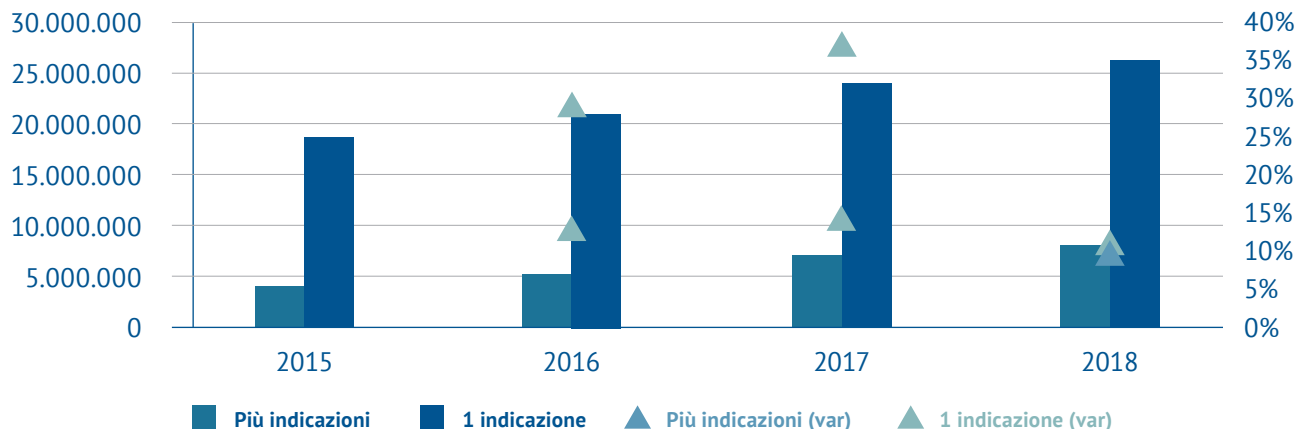
**Figura 2b.4**  
Consumi per anno di immissione in commercio UMF



Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

I consumi relativi ai FO con più indicazioni rappresentano una quota pari al 22,8% del totale; il valore è rimasto pressoché stabile nel periodo considerato. La crescita dei consumi per farmaci con più indicazioni è stata più rapida di quella dei farmaci con una sola indicazione (tra il 2016 e il 2017 e tra il 2017 e il 2018 rispettivamente +28,3% e +37,7% vs 12,9% e 13,8%); nell'ultimo anno però tale tendenza sembra essersi arrestata e la crescita di consumi sia per i farmaci con una indicazione che per quella con più indicazioni è stata circa del 10% (Figura 2b.5).

**Figura 2b.5**  
Consumi per numero di indicazioni UMF

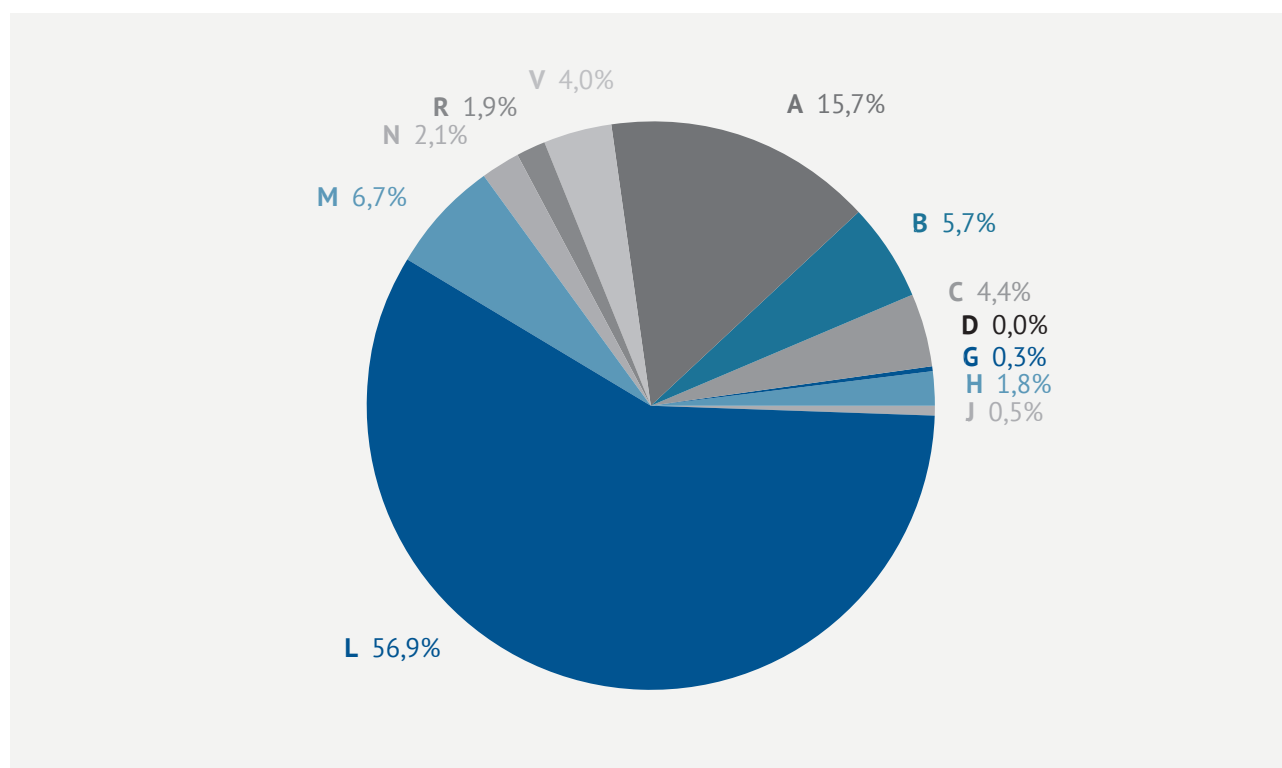


Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

## 2b.3 Spesa

Analizzando gli FO in prontuario in termini di spesa (Figura 2b.6.), osserviamo che il 56,9% è da attribuirsi alla classe L (Antineoplastici e immunomodulatori), seguita con il 15,7% dalla classe A (Apparato gastrointestinale e metabolismo), che in termini di consumi ha un peso pari circa ad un terzo, con il 6,7% e il 5,7% dalle classi M (Sistema muscolare, scheletrico e articolazioni) e B (Sangue e sistema emopoietico) anch'esse molto più incidenti in termini di spesa che di consumi e con il 4,0% dalla classe V (Varie); le classi G (Apparato genitourinario e ormone sessuale) e N (Sistema Nervoso), invece, in termini di spesa, pesano meno che in termini di consumi, ammontando a circa il 2%. Rispetto all'anno precedente la spesa della classe M (Sistema muscolare, scheletrico e articolazioni) cresce moltissimo (+1052,6%), quasi raddoppia quella della classe J (Antiinfettivi per uso sistemico) (+41,2%), mentre cresce in maniera più contenuta la spesa dei farmaci in classe B (Sangue e sistema emopoietico), A (Apparato gastrointestinale e metabolismo) e L (Antineoplastici e immunomodulatori) (+7,2%, +6,6% e +4,4% rispettivamente). Rimane pressoché stabile la spesa dei farmaci in classe V (Varie) e H (Sistema endocrino) (rispettivamente 0,8% e 0,2%) mentre si riduce quella dei farmaci in classe G (Apparato genitourinario e ormone sessuale), C (Sistema Nervoso), D (Dermatologici), N (Sistema Nervoso) e R (Apparato Respiratorio) rispettivamente del -42,7%, -38,7%, -21,1%, -15,7%, -4,2%.

**Figura 2b.6**  
**Farmaci Orfani: distribuzione spesa (€) per ATC (Anno 2018)**



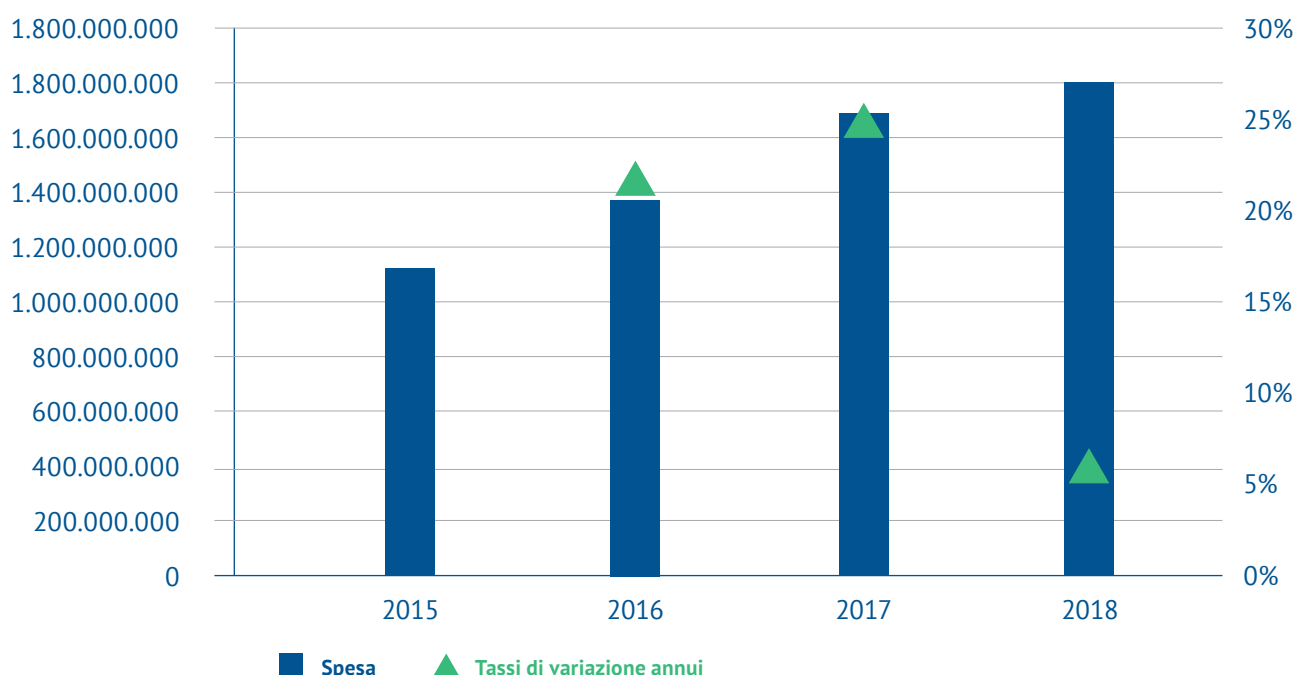
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Analizzando il trend della spesa, osserviamo che essa è aumentata da € 1,1 mld. nel 2015 a € 1,4 mld. nel 2016, a € 1,7 mld. nel 2017, fino a € 1,8 mld. nel 2018, con una crescita del 61,4% nel quadriennio (tasso di variazione medio annuo – vma del 17,3%); nell'ultimo anno, a fronte di una crescita nominale della spesa di circa € 100 mln.



si osserva una riduzione della crescita percentuale di quasi 20 punti percentuali: +21,8% fra il 2015 e il 2016, +25,0% tra il 2016 e il 2017 e + 5,9% nell'ultimo anno considerato (Figura 2b.7).

**Figura 2b.7**  
**Livello e dinamica della spesa per farmaci orfani € e %**



Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

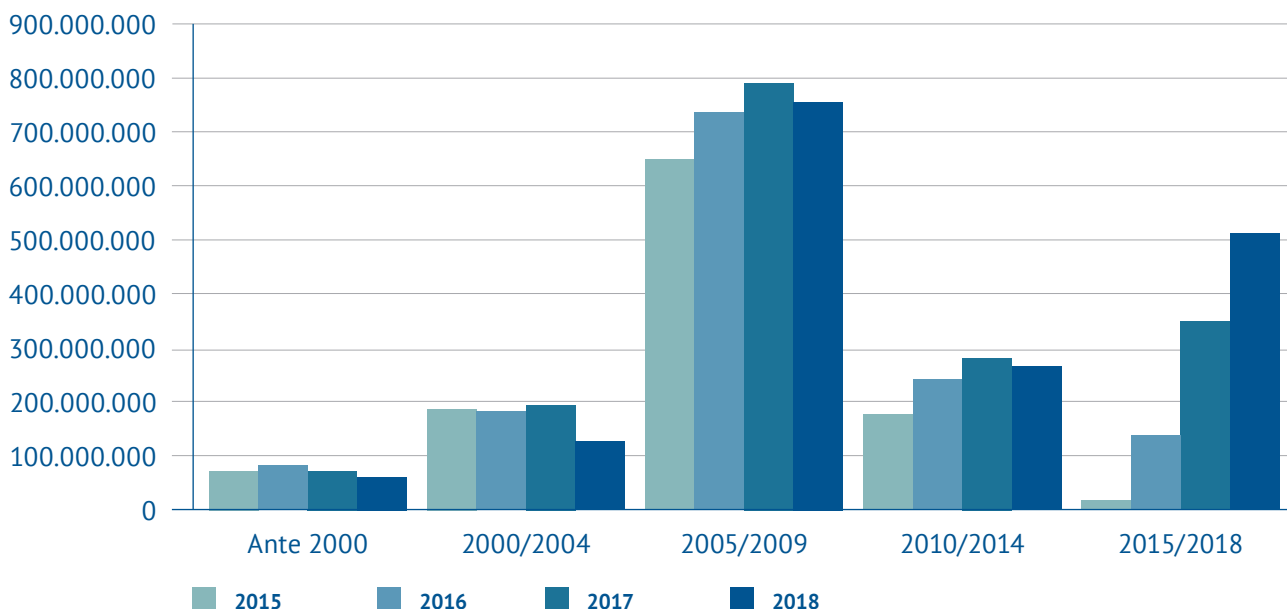
Così come osservato per i consumi, anche le variazioni di spesa sono legate all'anno di entrata sul mercato delle molecole: l'incremento di spesa è, infatti, in larga misura relativo ai farmaci lanciati nell'ultimo triennio, e al loro progressivo uptake (Tabella 2b.2. e Figura 2b.8.).

**Tabella 2b.2**  
**Tassi di variazione spesa (€) per anno di commercializzazione**

Anno di immissione in commercio	2016/2015	2017/2016	2018/2017
Ante 2000	7,5%	-5,0%	-17,6%
2000-2004	-3,0%	6,3%	-32,6%
2005-2009	12,0%	8,5%	-5,6%
2010-2014	27,6%	19,1%	-1,8%
2015-2018	456,8%	155,2%	43,1%

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

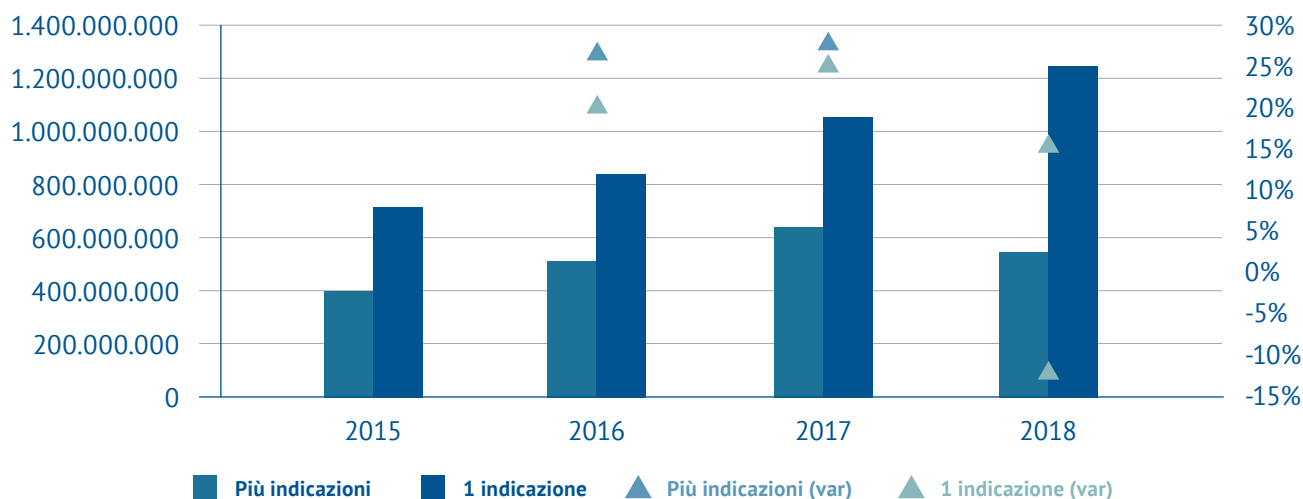
**Figura 2b.8**  
**Spesa per anno di immissione in commercio €**



Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

La spesa dei FO con più indicazioni rappresenta il 30,8% del totale spesa per FO nel 2018: tale valore è di circa 8 punti percentuali maggiore di quello dell'elaborato in termini di consumi, e rimane pressoché stabile tra il 2015 e il 2017 (Figura 2b.9). La crescita della spesa per farmaci con più indicazioni risulta essere in linea a quella dei farmaci con una sola indicazione fino al 2017 (circa il 26%); nel 2018, invece, a fronte di un aumento della spesa per i farmaci con una sola indicazione del +16,6% si osserva una riduzione della spesa per quelli con più indicazioni (-12,2%).

**Figura 2b.9**  
**Spesa per numero in indicazioni €**

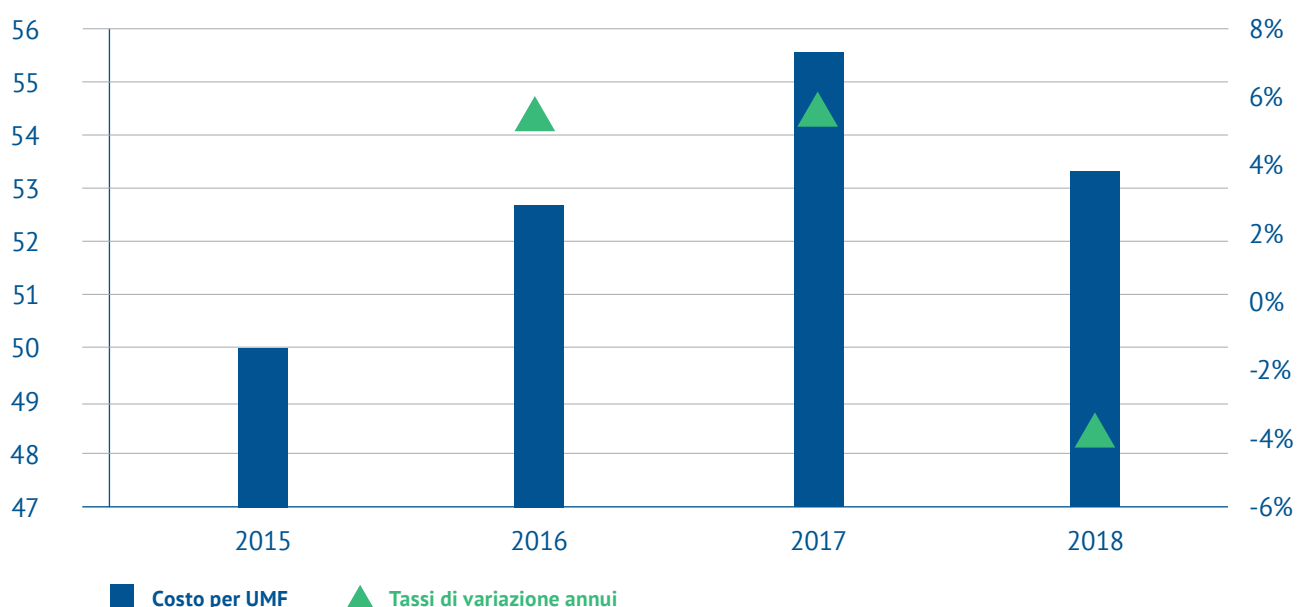


Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

## 2b.4 Costo per UMF

Il costo medio per UMF, è aumentato tra il 2015 e il 2016 del 5,4% (da € 50 a € 52,7) e tra il 2016 e il 2017 del 5,5% (da € 52,7 a € 55,6); si è invece ridotto nell'ultimo anno considerato del 3,8% (da € 55,6 a € 53,4) (Figura 2b.10).

**Figura 2b.10**  
Costo per UMF (€)



Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

Dall'analisi per anno di immissione si evince che il costo per UMF era molto più alto per i FO di "prima generazione" (ante 2000), per i quali risulta compreso fra € 200 e € 116 nel periodo 2015-2018; per i farmaci entrati in commercio nei quinquenni successivi il costo per UMF è progressivamente calato, risalendo per quelli dell'ultimo triennio: per questi si va da € 131 del 2015 a € 72,1 nel 2018.

**Tabella 2b.3**  
Costo per UMF (€) per anno di commercializzazione

Anno di immissione in commercio	2015	2016	2017	2018
Ante 2000	205,4	203,0	174,9	116,2
2000-2004	68,7	72,5	79,5	80,8
2005-2009	44,2	47,1	50,0	46,9
2010-2014	42,3	41,4	39,1	32,7
2015-2018	130,8	77,9	74,8	72,1

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

Il costo per UMF risulta mediamente più elevato per i farmaci che sono registrati per più di una indicazione: la differenza con gli FO con singola indicazione è pari a circa € 60 nel 2015 e 2016, a € 45,9 nel 2017 e € 24,4 nel 2018.

**Tabella 2b.3**  
**Costo per UMF (€) per numero di indicazioni**

	2015	2016	2017	2018
Più indicazioni	101,3	99,7	91,1	72,3
1 indicazione	39,0	41,3	45,2	47,9
Delta	62,3	58,4	45,9	24,4

Fonte: elaborazione su dati di mercato e GU © OSSFOR

L'analisi del dato di spesa pro-capite Regionale per FO mette in evidenza come sia presente una forte variabilità: le Regioni a maggior spesa sono Puglia (€ 35,2) e Umbria (€ 34,8), mentre quelle con minor spesa Valle d'Aosta (€ 14,7) e Sardegna (€ 22,0). In media, nel 2018, la spesa pro-capite per FO è maggiore nelle Regioni del Sud (€ 31,3) rispetto a quelle del Centro (€ 31,0) e del Nord (€ 27,5) a fronte di una media italiana pari a € 29,4.

**Tabella 2b.4**  
**Spesa pro-capite per FO**

Regioni	€	Regioni	€
Italia	29,4	Piemonte	26,9
Nord	27,5	Valle d'Aosta	14,7
Centro	31,0	Lombardia	24,7
Sud e isole	31,3	Veneto	29,5
PA Bolzano	24,4	Friuli Venezia Giulia	29,9
PA Trento	22,3	Liguria	29,0
		Emilia R.	32,1
		Toscana	29,6
		Umbria	34,8
		Marche	32,3
		Lazio	31,0
		Abruzzo	31,1
		Molise	27,8
		Campania	33,4
		Puglia	35,2
		Basilicata	33,7
		Calabria	33,2
		Sicilia	28,1
		Sardegna	22,0

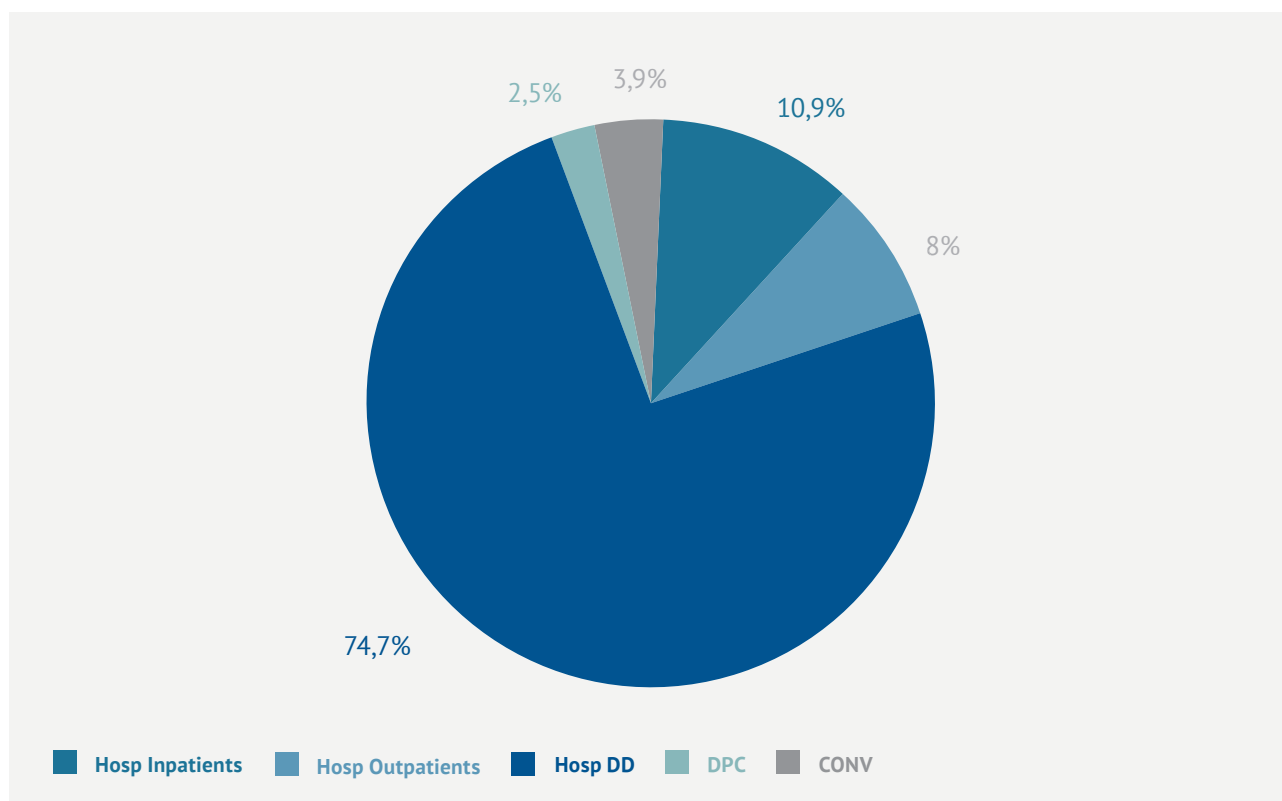
Fonte: Rapporto OSMED 2019

## 2b.5 FO e Canali di distribuzione

Le Figure 2b.11. e 2b.12. analizzano gli FO per composizione dei consumi e della spesa, nonché canale di distribuzione.

**Figura 2b.11**

**Farmaci orfani: composizione dei consumi per canale di distribuzione (anno 2018)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

In termini di consumi (UMF), circa il 94% dei farmaci è erogato nel canale ospedaliero, con una prevalenza della quota di farmaci erogati in distribuzione diretta (74,7%), e il restante quasi equidistribuito fra in-patients (ricoverati) e out-patients (rispettivamente 10,9% e 8,0%).

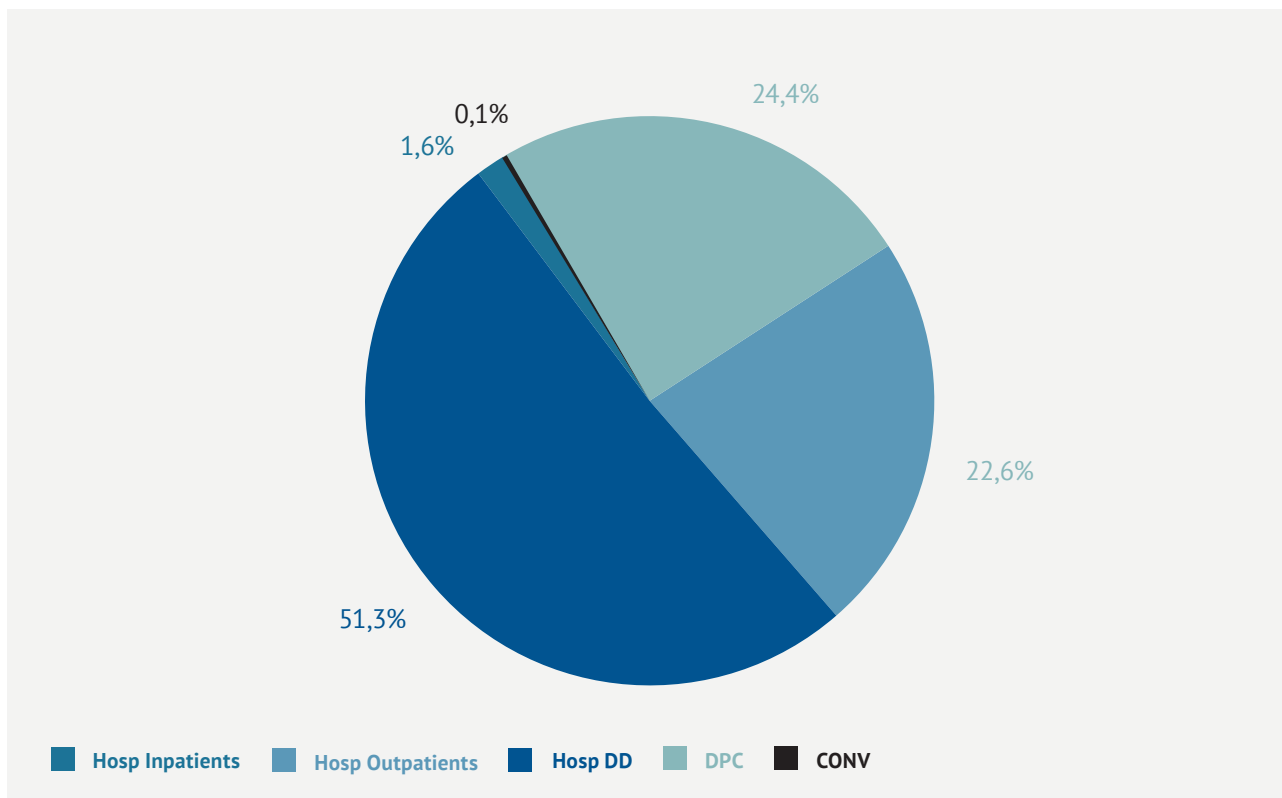
Il contributo del canale farmacia è, tra distribuzione per conto (DPC) e convenzionata, complessivamente del 6,4% di cui il 2,5% in DPC e il 3,9% in convenzione.

Sul versante della spesa, il 98,3% è relativa al canale ospedaliero, con una prevalenza della quota di farmaci erogati in distribuzione diretta (51,3%), e il restante quasi equidistribuito fra in-patients (ricoverati) e out-patients (rispettivamente 24,4% e 22,6%).

Il contributo del canale farmacia è complessivamente trascurabile (1,6% la DPC e 0,1% la convenzionata).

Figura 2b.12

Farmaci orfani: composizione della spesa per canale di distribuzione (anno 2018)



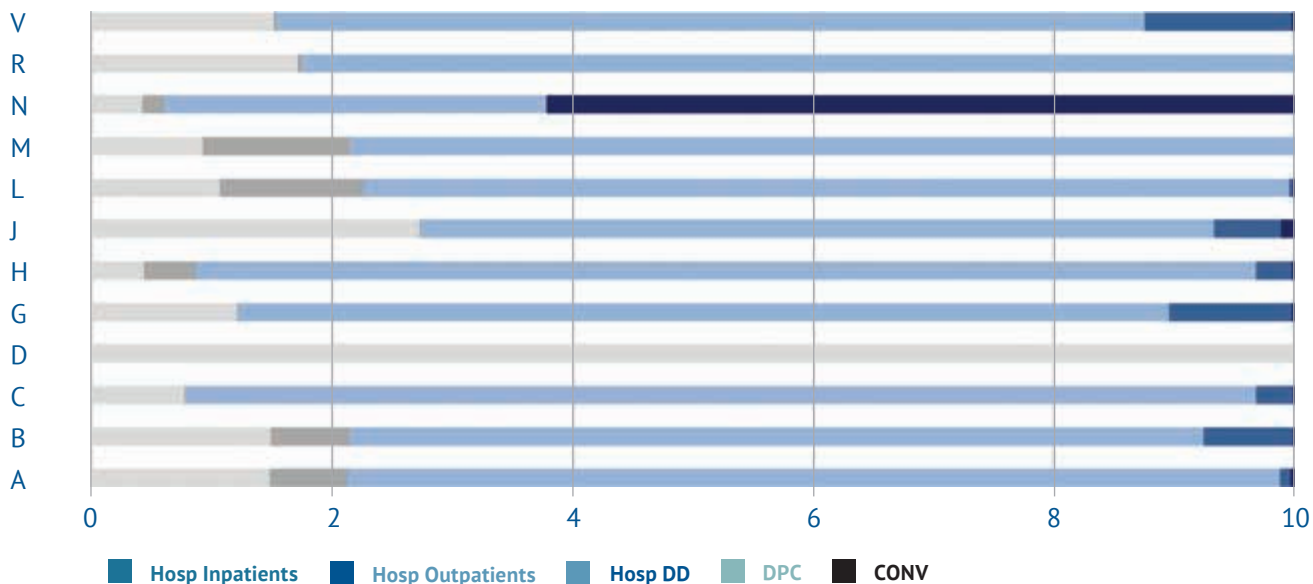
Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Negli anni considerati, in termini di consumi, si assiste ad un progressivo spostamento dei FO dal canale in convenzione verso la DPC.

Per quanto concerne la spesa, si assiste ad uno spostamento fra il canale ospedaliero in-patients a quello out-patients; si triplica, inoltre, quella in DPC, che comunque rimane intorno all'1,6%.

Analizzando anche le ATC, per quanto concerne i consumi (Figura 2b.13), a parte la generale prevalenza di uso della distribuzione diretta, si segnalano il caso della classe N (Sistema nervoso), dove prevalente la quota erogata in convenzionata, e della classe D (Dermatologici), dove invece prevale l'in-patients.

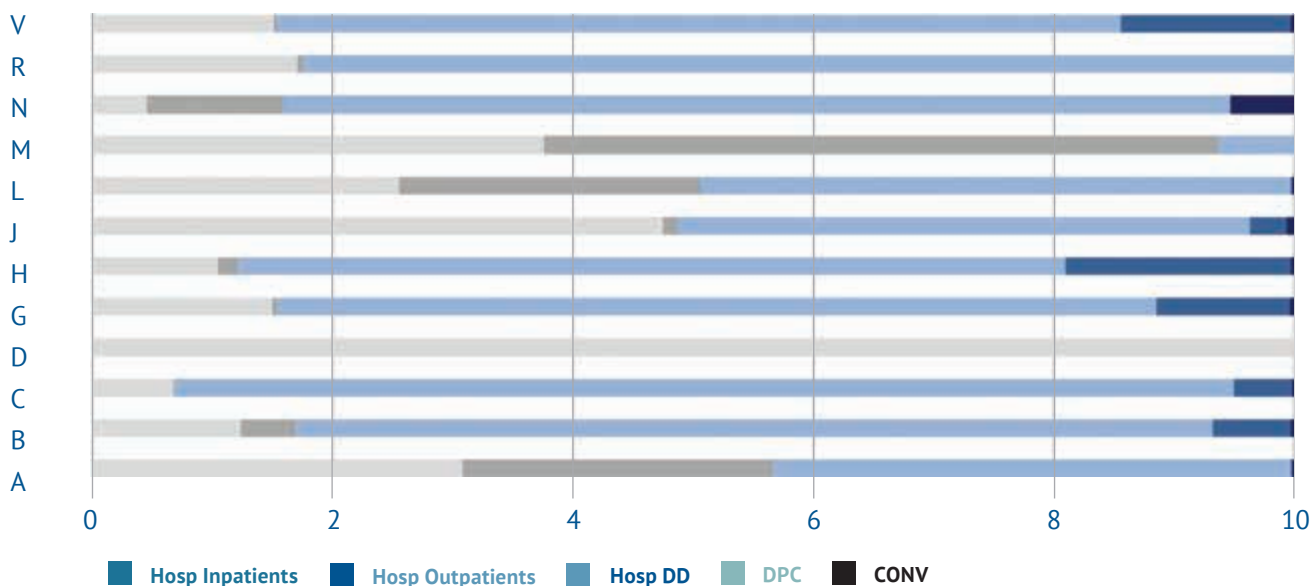
**Figura 2b.13**  
**Consumi di farmaci orfani per ATC e modalità di distribuzione - % (anno 2018)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Per quanto concerne la spesa, valgono note analoghe: inoltre, si apprezza come sia del tutto trascurabile il canale farmacia in convenzione per tutte le ATC, e come anche il ricorso alla DPC risulti molto modesto in tutte le ATC (Figura 2b.14.).

**Figura 2b.14**  
**Spesa per farmaci orfani per ATC e modalità di distribuzione - % (anno 2018)**

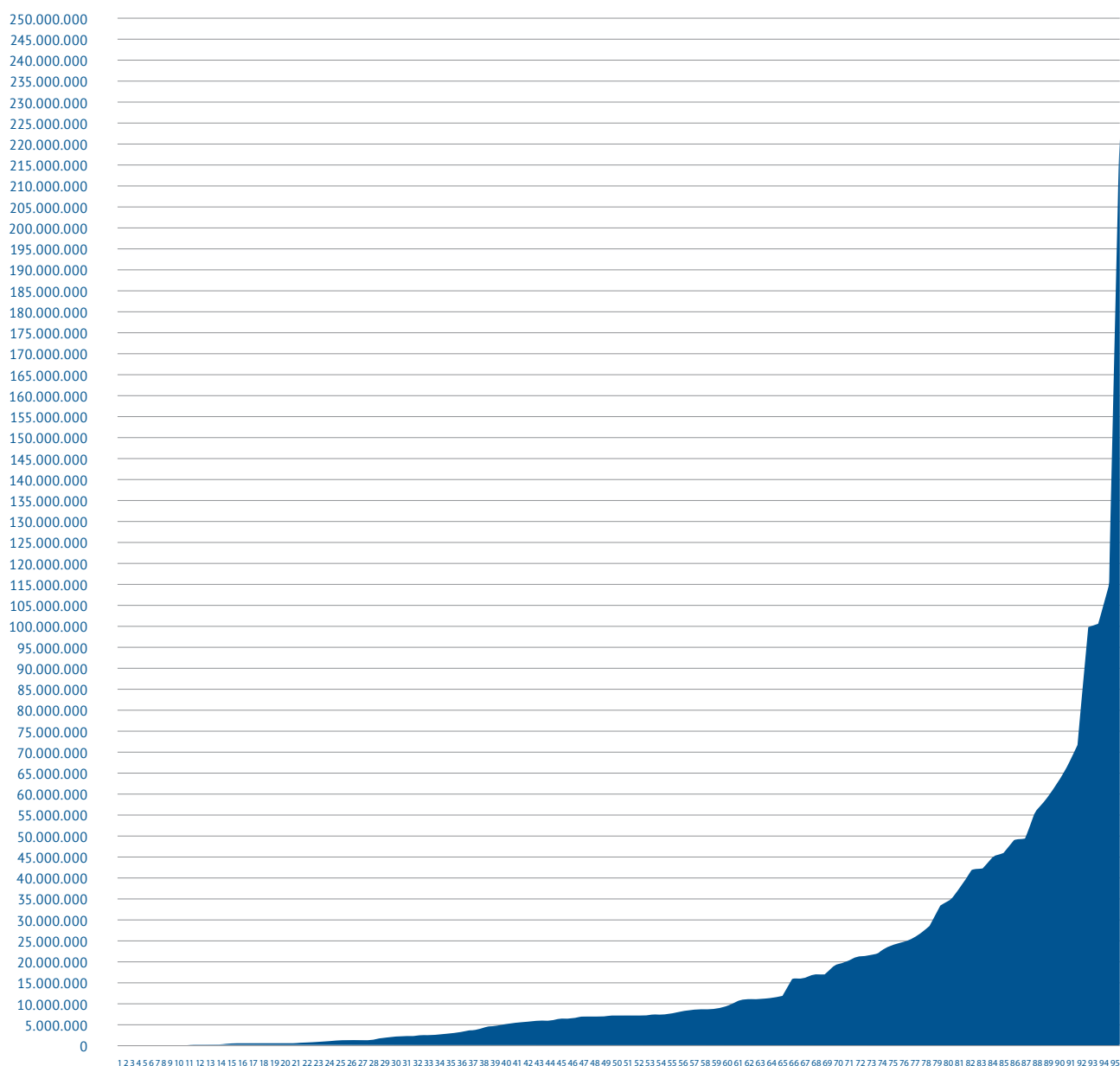


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

## 2b.6 Fatturati

La figura 2b.14. mostra la distribuzione dei FO per fatturato nel 2018; il 44,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln.; il 65,0% fattura meno di € 10 mln; sotto € 30 mln. sono l'83,0%. Solo 4 (3,8%) molecole superano € 100 mln.

**Figura 2b.15**  
**Spesa per farmaci orfani per ATC e modalità di distribuzione - % (anno 2018)**

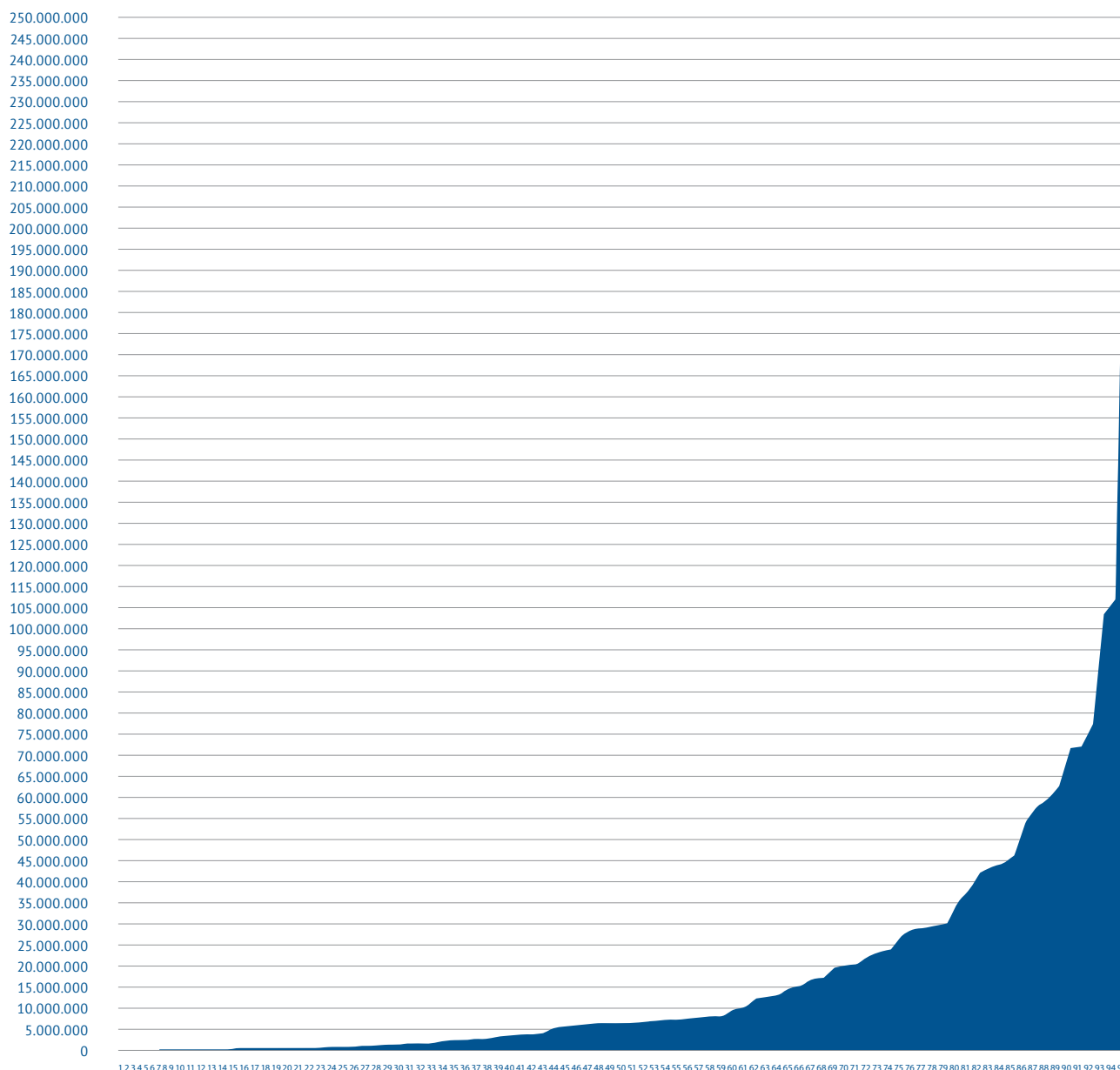


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR



La situazione appare sovrapponibile a quella registrata nel 2017 quando, come si evince dalla Figura 2b.15., il 44,8% delle molecole fatturava meno di € 5 mln., il 62,5% non arrivava a € 10 mln; sotto € 30 mln. erano l'82,3%. Solo 3 molecole superavano € 100 mln.

**Figura 2b.16**  
**Distribuzione dei farmaci orfani per fatturato - € (anno 2017)**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

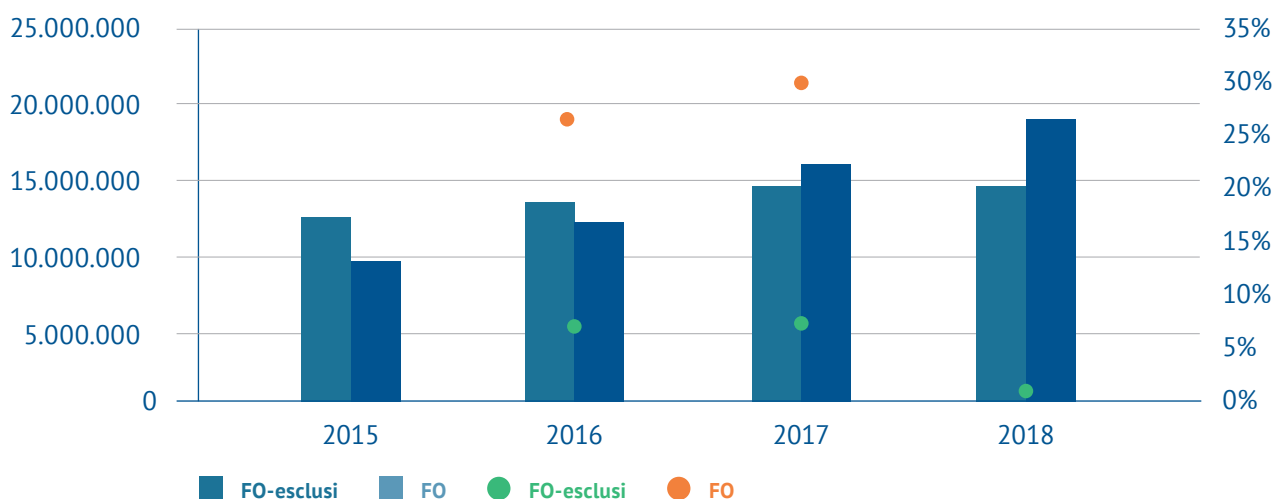
Andando ad analizzare il sottogruppo di farmaci che presentano più indicazioni si nota come il 28,6% fatturano meno di € 5 mln., il 42,9% meno di € 10,0 mln, il 78,6% non raggiungono € 30 mln. mentre 3 molecole (21,4%) fatturano più di € 100 mln.

## 2b.7 Prospettive 2019

La legge 145/2018 (Legge di Stabilità 2019- art. 1 commi 574-585) ha modificato, a partire dall'anno 2019, la lista dei farmaci orfani AIFA: essa conterrà solo quelli autorizzati dall'EMA di classe A e H in commercio in Italia e che non hanno ancora esaurito il beneficio dell'esclusività di mercato.

39 farmaci (che di seguito chiameremo convenzionalmente FO-esclusi), pertanto, non godranno più dei meccanismi di tutela di tipo economico dei titolari dei medicinali orfani: in caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, l'AIFA, nel procedere al ripiano a carico delle aziende farmaceutiche, esclude i titolari di medicinali orfani per quanto di loro competenza sullo sfondamento nazionale, attribuendo tale onere a tutte le altre aziende. Questo paragrafo offre, quindi, una analisi, sui dati 2018, dei consumi e della spesa dei due raggruppamenti oltre che una analisi dei fatturati.

**Figura 2b.17**  
Livello e dinamica dei consumi per FO e FO-esclusi € e %

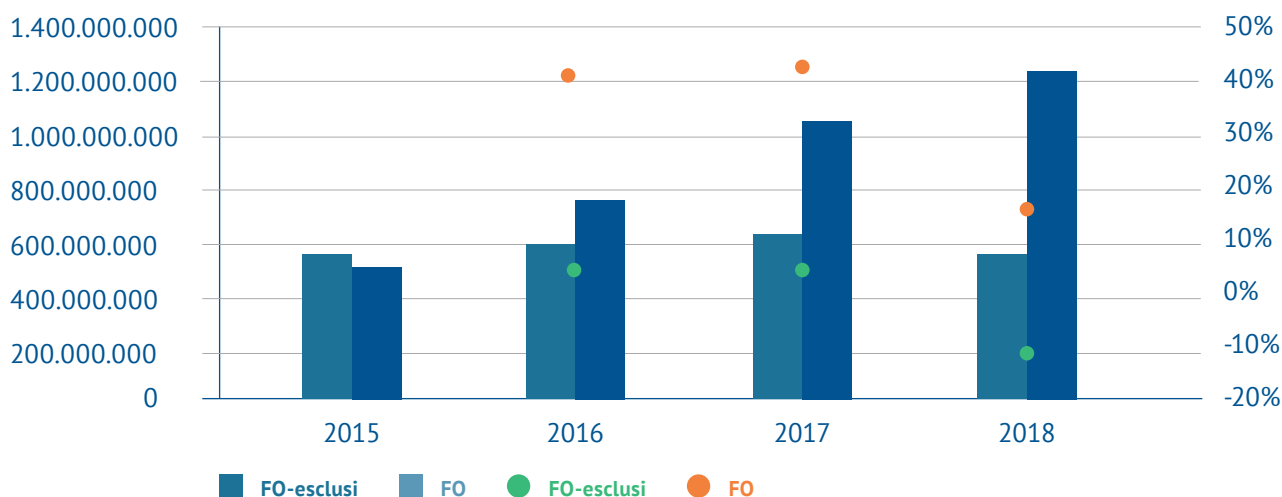


Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

L'osservazione della Figura 2b.16. suggerisce che il peso della categoria FO-esclusi in termini di consumi è calante nel tempo; tale fattore è legato al fatto che tali farmaci sono, nella maggior parte dei casi (circa 80%), stati introdotti sul mercato prima del 2010 e quindi con consumi minori rispetto ai nuovi FO. Conseguentemente, anche il tasso di variazione dei consumi della categoria FO-esclusi appare in riduzione e inferiore rispetto alla categoria FO (7,2% vs 25,5% tra il 2015 e il 2016 e 0,2% vs 19,1% tra il 2017 e il 2018).

Ragionamento analogo può essere fatto per la spesa (Figura 2b.17). La spesa per i FO risulta, nel 2018, superiore del 117% rispetto a quella della categoria FO-esclusi e cresce del 15,8% nell'ultimo anno rispetto ad una riduzione del 10,6% registrato nella categoria FO-esclusi.

**Figura 2b.18**  
**Livello e dinamica della spesa per FO e FO-esclusi € e %**



Fonte: elaborazione su dati di mercato © OSSFOR

Il costo per UMF risulta inferiore nella categoria FO-esclusi rispetto alla categoria FO: rispettivamente € 39,0 vs € 64,5 nel 2018.

Per quel che concerne il fatturato, andando ad analizzare il sottogruppo dei FO-esclusi, si nota come il 43,6% fatturino meno di € 5 mln., il 61,5% meno di € 10,0 mln, l'82,1% non raggiungono € 30 mln. mentre nessuna molecola fattura più di € 100 mln.

La medesima analisi fatta per la categoria FO mostra come il 44,8% dei farmaci fattura meno di € 5 mln., il 62,7% meno di € 10,0 mln, il 72,1% non raggiunge € 30 mln., mentre 4 molecole fatturano più di € 100 mln.

Appare quindi evidente come, anche nella categoria FO-esclusi, in linea con quanto avviene nella categoria orfani, i fatturati delle molecole appaiono limitati.

## 2b.8 Riflessioni finali

L'accesso dei FO al mercato continua a crescere e accelera nell'ultimo periodo, confermando il rapido aumento delle opportunità terapeutiche per le malattie rare, nonché il successo degli incentivi internazionali e nazionali messi in campo nel settore.

Parallelamente, anche la spesa per i FO continua a crescere: i tassi di crescita appaiono però al momento calanti. Una "calmierazione" degli impatti si desume anche dai costi medi per UMF, anch'essi progressivamente ridottisi negli anni.

Anche la remuneratività dei FO non sembra modificarsi radicalmente; anzi, almeno nella netta maggioranza dei casi, osserviamo fatturati tendenzialmente limitati.

Circa un terzo della spesa è attribuibile a molecole con più indicazioni: peraltro non sembra che questa sotto classe sia soggetta a trend significativamente diversi dalla media; neppure in termini di fatturato osserviamo "vantaggi" particolari per questo segmento.

I dati non mostrano quindi motivi di particolare allarme per gli impatti economici del settore, sebbene la crescita nominale della spesa rimanga significativa.

A partire dal 2019 la lista dei FO verrà modificata a seguito della legge di bilancio 2019. 39 FO dell'attuale lista AIFA verranno pertanto esclusi dalla lista perdendo i benefici economici propri dei FO.

Dividendo i farmaci in due sotto categorie, convenzionalmente definite FO e FO-esclusi, emerge come i consumi dei FO-esclusi risultano inferiori rispetto a quelli della categoria FO oltre che in riduzione; presumibilmente perché circa l'80% dei FO-esclusi sono stati immessi in commercio prima del 2010.

Anche la spesa per FO-esclusi appare inferiore rispetto a quella dei FO e con un trend opposto: si riduce negli anni la spesa dei FO-esclusi mentre aumenta quella dei FO.

In definitiva, i FO-esclusi, in media, fatturano meno dei FO e nessuno raggiunge i fatturati di alcuni orfani quindi, economicamente, è ragionevole abbiano minori chances di essere remunerativi; ne segue che l'esclusione appare discutibile su di un piano economico.

# CAPITOLO 3

## I COSTI

# Analisi dei costi sanitari diretti dei pazienti con malattia rara

Polistena B<sup>7</sup>, d'Angela D.<sup>1</sup>

Come anticipato nel Capitolo 2, le analisi che seguono, in continuità con quelle pubblicate nel I e II Rapporto sono state possibili grazie alla collaborazione di OSSFOR con alcune Regioni. Quest'anno le analisi sono state rese possibili dalla collaborazione con la Regione Toscana che, così come Lombardia, Puglia e Campania negli anni precedenti, ha messo a disposizione i propri database amministrativi, utili a elaborare informazioni sull'assistenza prestata ai malati rari. Di seguito viene valutato l'assorbimento di risorse del Servizio Sanitario Regionale (SSR) destinate ai pazienti con esenzione per malattia rara: l'analisi dei dati amministrativi dei SSR è, infatti, limitata ai pazienti esenti; in altri termini, si analizzano esclusivamente i costi diretti sanitari, adottando la prospettiva dei Servizi Sanitari Regionali. Peraltro, appare doveroso rimarcare che le stime economiche prodotte non misurano i costi effettivi sostenuti: infatti, i database amministrativi, in alcuni casi contengono la spesa effettivamente sostenuta dalle Regioni, ad esempio per voci quali farmaci e i servizi da strutture accreditate, mentre in altri casi ci si riferisce a stime ottenute attraverso l'impiego delle tariffe pubbliche (in primis per i ricoveri). Ne consegue che i termini costo, spesa e risorse sono usati (a volte in modo non perfettamente appropriato secondo i criteri dell'Economia) con riferimento al criterio di valutazione di volta in volta descritto.

Infine, proprio per le peculiarità Regionali (in primis i nomenclatori tariffari), nonché per il fatto che le indagini sono state condotte in anni differenti e, infine, anche perché gli universi di riferimento sono di numerosità differente, i dati specifici delle Regioni analizzate non possono essere considerati perfettamente confrontabili.

L'analisi condotta ha, quindi, necessariamente un obiettivo limitato, ovvero quello di realizzare una prima stima dell'impatto economico sui SSR di un malato raro e verificare l'esistenza di alcune "regolarità" del fenomeno.

### 3.1 I costi

Con i caveat sopra esplicitati, la spesa media per malato raro (comprendente quella per farmaci, per esami diagnostici, di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e day hospital - DH) risulta ammontare, nei vari anni, a € 4.808,0 in Toscana (2018), € 5.384,5 annui in Campania (2017), € 5.003,1 in Lombardia (2012) e a € 4.216,9 in Puglia (2016).

Prendendo in considerazione l'intera popolazione "prevalente", ossia in possesso di esenzione per malattia rara, si stima una spesa complessiva per i SSR pari a € 124,5 mln. (1,7% della spesa sanitaria pubblica totale al netto della mobilità interregionale) in Toscana, € 89,8 mln. (0,9%) in Campania, pari a € 222,9 mln. (1,2%) in Lombardia e a € 91,5 mln. (1,3%) della Regione Puglia.

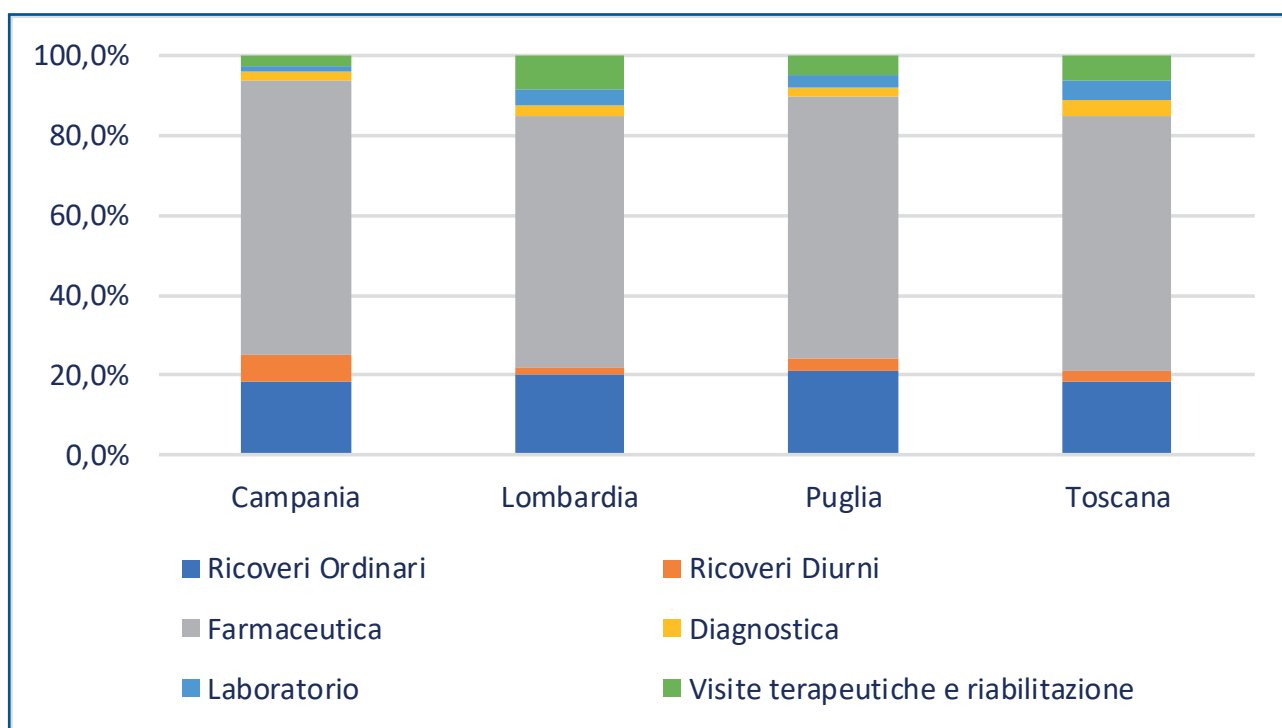
Riportando tutti dati al 2018, mediante l'applicazione del FOI (Indice dei prezzi al consumo per le famiglie di Operai e Impiegati), otteniamo € 4.808,0 in Toscana, € 5.443,1 annui in Campania, € 5.180,7 in Lombardia e a € 4.314,0 in Puglia. La spesa mediana è pari a € 4.994,4, con una differenza massima di € 448,7, pari al 9%. Al fine di garantire la confrontabilità dei dati rilevati nelle Regioni in anni diversi, il dato per la Regione Toscana è stato in primis elaborato con riferimento all'elenco delle esenzioni per patologia rara presente nell'allegato 1 al DM 279/2001, ante

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

<sup>7</sup> Università degli studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

quindi l'aggiornamento intervenuto il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017. Si ricorda, che nell'analisi della spesa per malati rari non è stato possibile includere quella relativa all'assistenza residenziale e domiciliare integrata, in quanto i database non permettono ancora un collegamento con le attività socio sanitarie (RSA) e quelle relative all'assistenza domiciliare integrata (ADI). Nell'ottica del SSR, si ipotizza che la sottostima sia contenuta, in quanto larga parte dei costi per l'assistenza territoriale sono sostenuti direttamente dalle famiglie<sup>8</sup>.

**Figura 3.1**  
**Composizione della spesa media annua per MR**



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

In tutte le Regioni considerate la quota maggiore di spesa è quella per farmaci: (63,7% in Toscana, 68,6% in Campania, 63,1% in Lombardia e 65,4% in Puglia); segue la spesa per ricoveri ordinari, pari al 18,3% di quella totale in Toscana, 18,6% in Campania, 20,2% in Lombardia e al 21,0% in Puglia, e quella per le visite che rappresentano rispettivamente il 6,3%, 2,5%, l'8,5% e il 5,0% della totale in Toscana, Campania, Lombardia e Puglia (Figura 3.1). Si noti che nelle Regioni del Sud analizzate, così come avviene in generale nella gestione anche delle patologie non rare, la quota di spesa destinata alle prestazioni specialistiche è inferiore rispetto a quelle del Centro-Nord, mentre quella destinata ai ricoveri diurni è superiore (6,6% in Campania e 3,4% in Puglia contro 2,7% in Toscana e 1,7% in Lombardia).

<sup>8</sup> Senza essere esaustivi citiamo *Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe (BURQOL-RD)* promosso dalla Canary Foundation of Investigation and Health; *Costo sociale e socio-sanitario e bisogno assistenziale nelle malattie rare - Studio pilota promosso dall'Istituto degli affari sociali; Diaspro Rosso* promosso da UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus.

La spesa per gli esami di laboratorio assorbe rispettivamente il 4,9%, l'1,6%, il 3,8% e il 3,1% della spesa media totale in Toscana, Campania, Lombardia e in Puglia e, infine, quella per gli esami diagnostici il 4,1% di quella toscana, il 2,0% di quella campana, il 2,8% di quella lombarda e il 2,0% di quella pugliese.

Sebbene l'impatto economico complessivo dei malati rari sul budget regionale sia limitato, la spesa media eccede la quota capitaria media di finanziamento: in Toscana del 138,1% (il dato medio di spesa sostenuto per la popolazione toscana è pari a € 2.019,5 nel 2018), in Campania del 209,6% (€ 1.739,4 nel 2017 per la popolazione generale), in Lombardia del 163,0% (€ 1.902,07, nel 2012), e del 138,3% per la popolazione pugliese (€ 1.769,8 per la popolazione generale regionale nel 2016). Si consideri che i dati riferiti alle popolazioni generali sono una media di spesa che considera cittadini consumatori e non.

## Analisi per ASL

In tutte le rilevazioni effettuate si è confermata una forte variabilità dei costi medi per ASL, derivante dalla concentrazione dei costi in alcune ASL. Nelle Regioni esaminate la differenza tra la ASL con spesa più elevata e quella con spesa minore è compresa in un range che va da 1,2 a 2,2.

L'impatto dei MR sulle singole ASL è fortemente diversificato, quindi, tanto sul versante epidemiologico che su quello economico; il secondo aspetto impatta, in particolare, sui rischi di disequilibrio di bilancio aziendali.

In altri termini, come più volte rimarcato, si può osservare una concentrazione di MR in un numero limitato di ASL, vuoi per ragioni epidemiologiche, quali malattie ereditarie, vuoi per una maggiore attrattività della ASL in termini di migliore offerta o presa in carico, vuoi per la localizzazione dei Centri di riferimento e questo implica potenziali iniquità di finanziamento che, come già segnalato negli scorsi rapporti, dovrebbe far valutare l'opportunità di prevedere finanziamenti aggiuntivi ad hoc per i pazienti con MR.

Tuttavia, appare opportuno segnalare che il problema, per quanto rimanga evidente, sembra attenuarsi nelle Regioni che hanno previsto l'accorpamento delle ASL: la crescita delle dimensioni, evidentemente, diversifica il rischio.

## Analisi per età

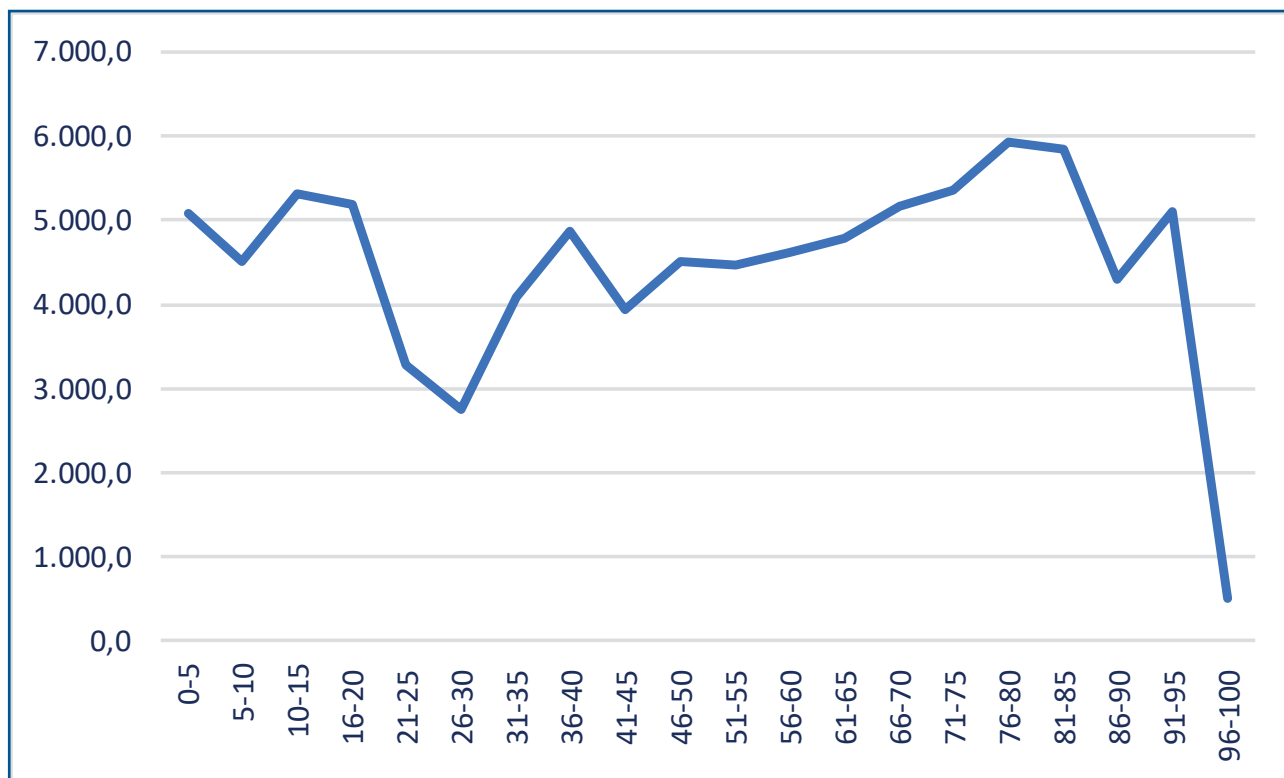
Analizzando la spesa media annua pro-capite per età dei pazienti, è possibile osservare come questa risulti più alta nelle classi di età a maggiore prevalenza.

Si tratta, altresì, delle classi di età in cui, presumibilmente, viene più frequentemente certificata l'esenzione, e questo fa presupporre che i maggiori costi derivino in buona misura dai costi di diagnostica associati alla fase di definizione del profilo patologico dei pazienti.

I costi si riducono, poi, in età adulta, per poi incrementarsi nuovamente in età anziana quando alla patologia rara si possono, evidentemente, affiancare altre problematiche di salute.

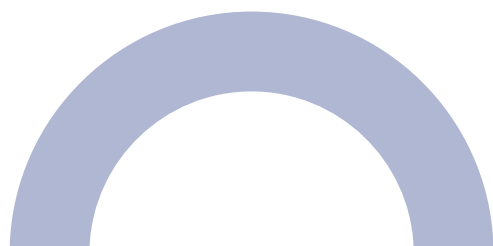
In Toscana, in particolare, la spesa pro-capite fa evidenziare dei picchi massimi tra i 76 e gli 85 anni (superiore a € 5.800), età in cui, presumibilmente, alla patologia rara si affiancano altre comorbidità; i picchi di spesa minima, oltre che alle età estreme, si registrano tra i 21 e i 30 anni. Età in cui, presumibilmente, le malattie diagnosticate in fase neonatale e adolescenziale tendono a stabilizzarsi (Figura 3.2).

**Figura 3.2**  
**Spesa pro-capite per classi di età – Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana- ©OSSFOR

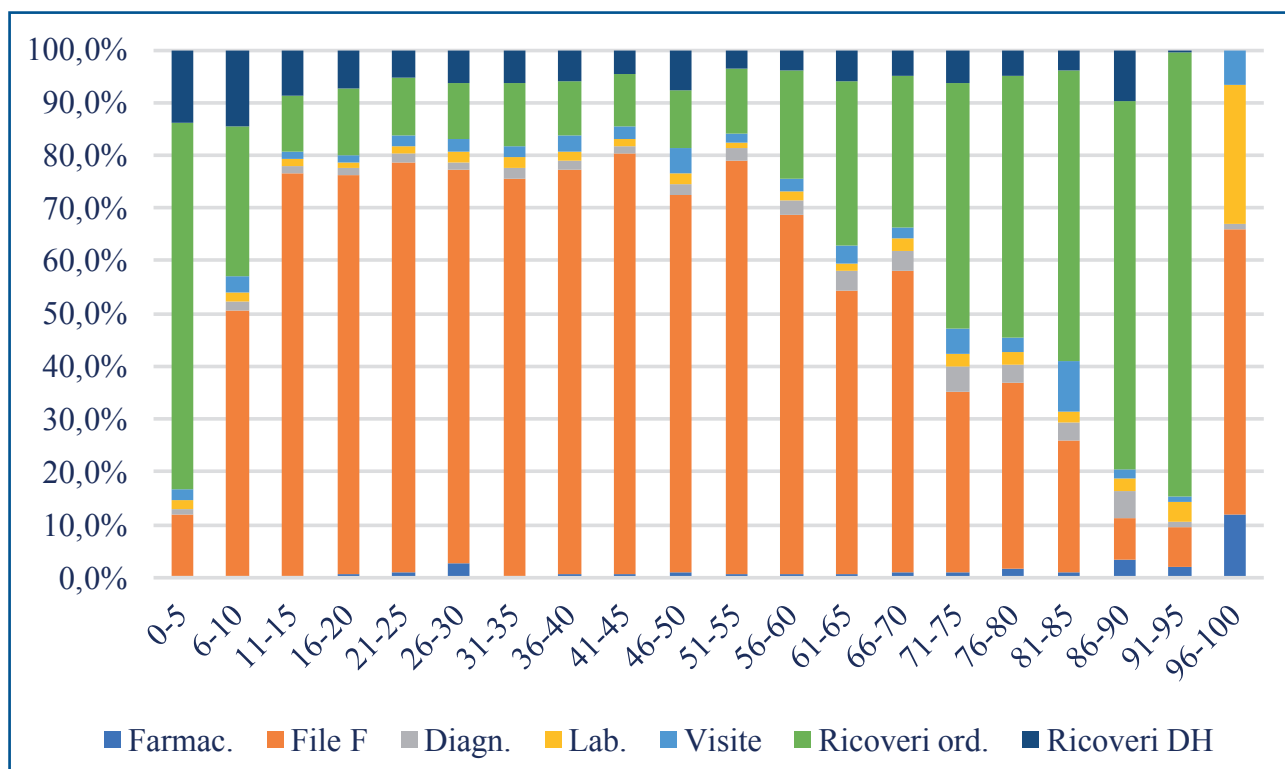
Dai confronti tra le Regioni analizzate, in termini di composizione della spesa per classi di età si evidenziano evidenti regolarità. La spesa farmaceutica (con divisioni interne fra file F e altro diversificate) è quella che assorbe la quota maggiore delle risorse. Seguono i ricoveri che prendono il sopravvento nelle classi di età più anziane. Di minore entità e con alcune differenze regionali significative, seguono le spese per la diagnostica.



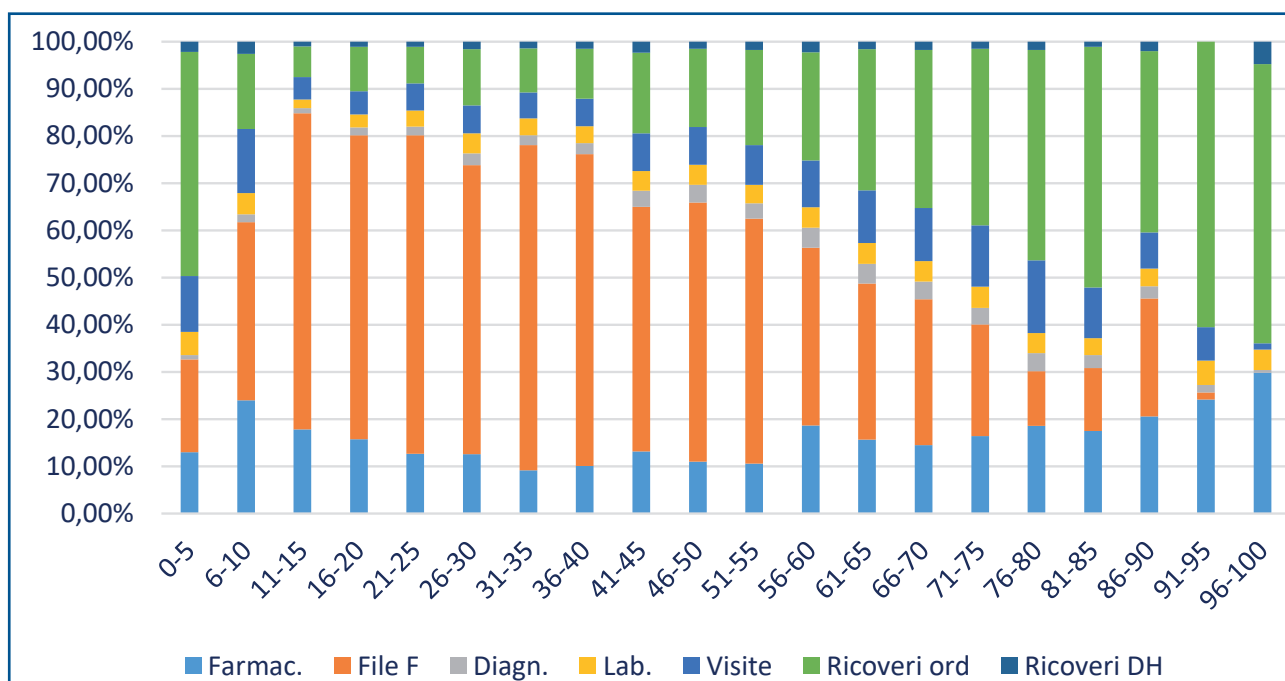


**Figura 3.3**  
**Composizione della spesa pro-capite media annua dei malati rari**

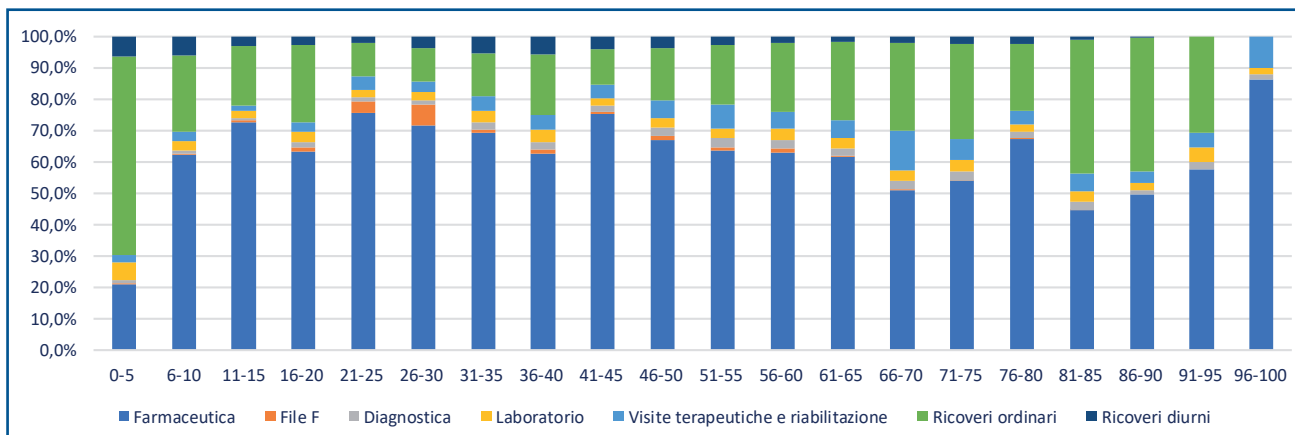
**CAMPANIA 2017**



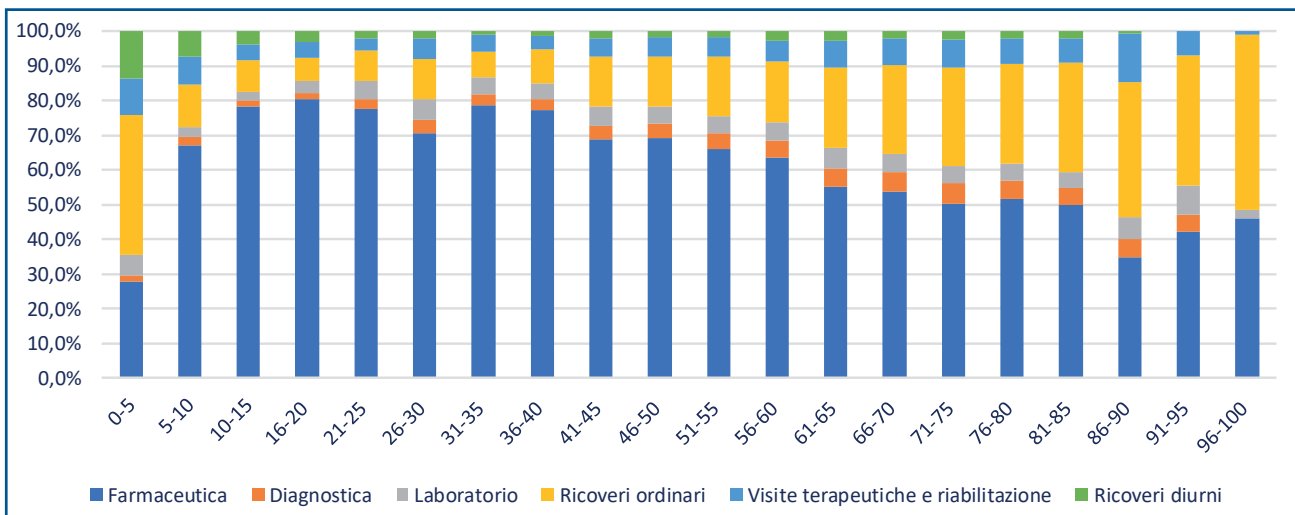
**LOMBARDIA 2012**



## PUGLIA 2016



## TOSCANA 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regionali - ©OSSFOR

## L'analisi di genere

La spesa media di un malato raro di sesso maschile è pari a circa il doppio di quella di un malato raro di sesso femminile: il dato si conferma in tutte le Regioni analizzate (Tabella 3.1).

**Tabella 3.1**  
**Composizione della spesa media annua dei malati rari**

### CAMPANIA

	Farmac.	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord.	Ricoveri DH
Maschi	54,28%	3,25%	2,76%	3,74%	25,69%	10,27%
Femmine	75,17%	1,44%	1,10%	1,93%	15,41%	4,95%

### LOMBARDIA

	Farmac.	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord.	Ricoveri DH
Maschi	54,28%	3,25%	2,76%	3,74%	25,69%	10,27%
Femmine	75,17%	1,44%	1,10%	1,93%	15,41%	4,95%

### PUGLIA

	Farmac.	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord.	Ricoveri DH
Maschi	54,28%	3,25%	2,76%	3,74%	25,69%	10,27%
Femmine	75,17%	1,44%	1,10%	1,93%	15,41%	4,95%

### TOSCANA

	Farmac.	Diagn.	Lab.	Visite	Ricoveri ord.	Ricoveri DH
Maschi	54,28%	3,25%	2,76%	3,74%	25,69%	10,27%
Femmine	75,17%	1,44%	1,10%	1,93%	15,41%	4,95%

Fonte: elaborazione su dati amministrativi

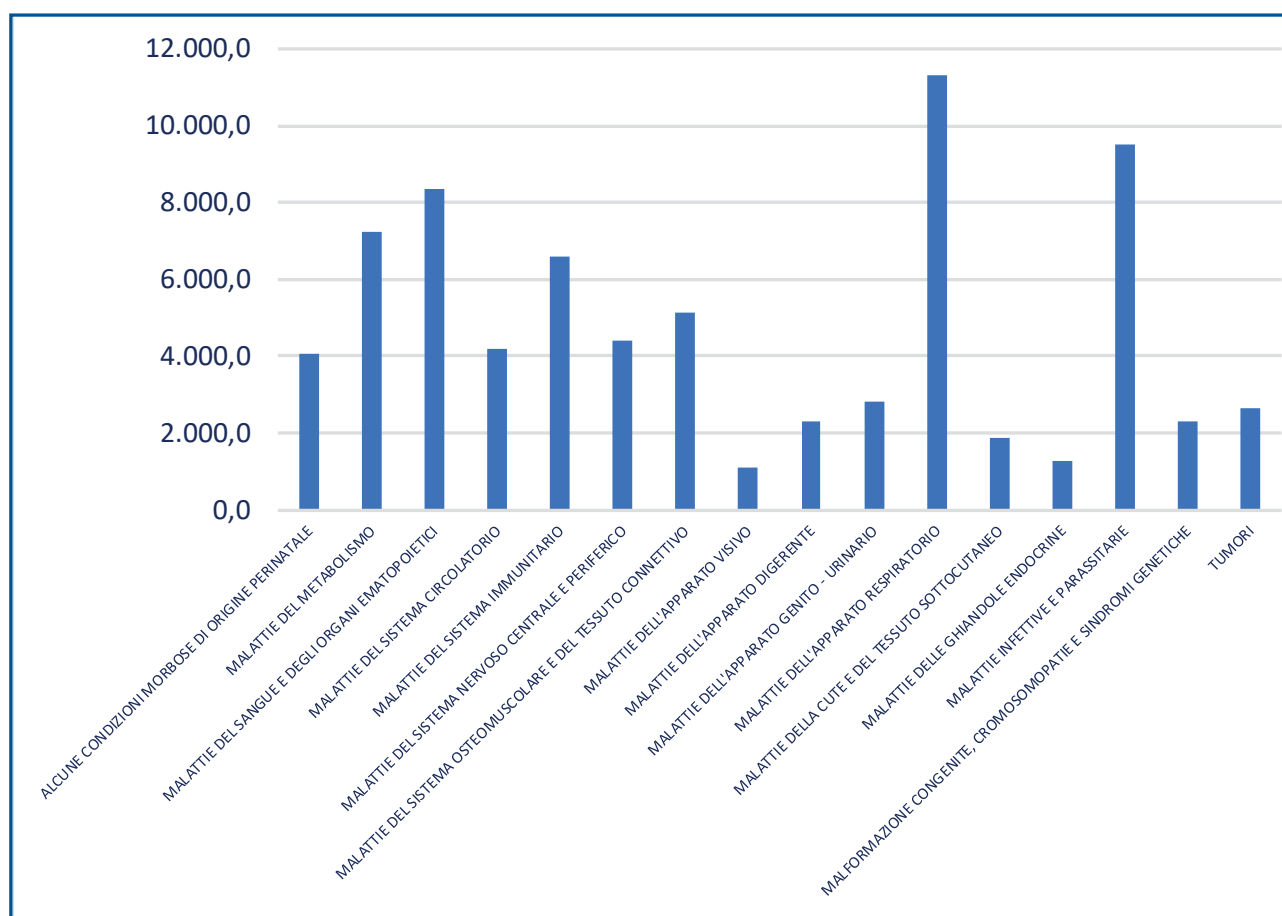
Regione Campania, Lombardia, Puglia e Toscana - ©OSSFOR

La differenza di genere potrebbe essere spiegata dalla maggiore disponibilità di trattamenti per malattie ad espressione fenotipica più severa nei maschi: una conferma indiretta viene dall'osservazione per la differenza si concentra nella spesa farmaceutica (che anzi per le altre voci si inverte), la quale assorbe oltre il 70% della spesa totale media annua di un malato raro maschio in tutte le Regioni. Complessivamente, per i maschi si spendono fra il 54,8% e il 68,7% del totale delle risorse nelle quattro realtà prese in analisi (54,8% in Toscana, 68,7% in Campania, 60,5% in Lombardia e 63,5% in Puglia); per le femmine, pur essendo un numero maggiore, meno fra il 31,3,0% e il 54,1% (il 54,2% del totale delle risorse assorbite dai malati rari in Toscana, il 31,3% del totale delle risorse assorbite dai malati rari in Campania, il 39,5% in Lombardia e il 36,5% in Puglia).

## Analisi per categoria diagnostica

Passando all'analisi della spesa per singola categoria diagnostica, si osserva come in Toscana si rilevi un differenziale che arriva a 10,1 volte fra le Malattie dell'apparato respiratorio e quella a minor assorbimento (Malattie dell'apparato visivo) (Figura 3.3).

**Figura 3.3**  
Spesa pro-capite per categoria diagnostica – Toscana. Anno 2018



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana- ©OSSFOR

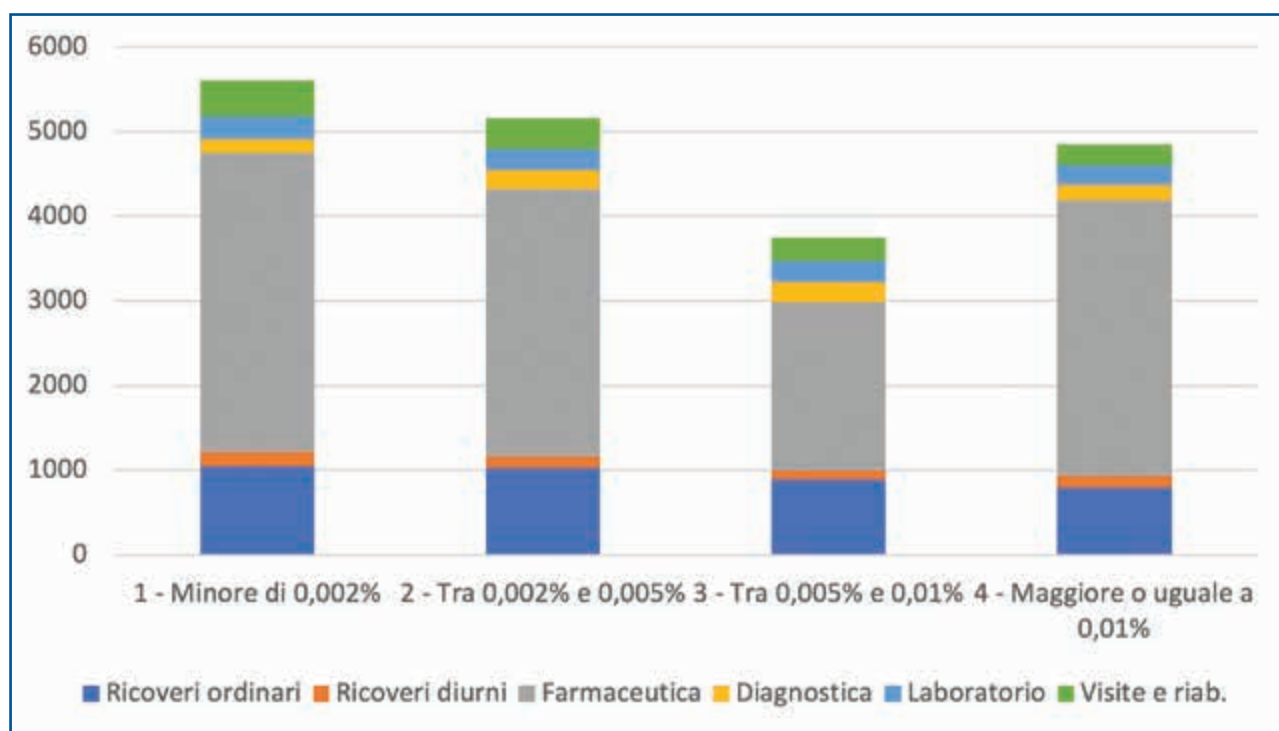
Malgrado le differenze siano rilevanti in tutte le rilevazioni effettuate, non si è ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto fra le Regioni in quanto il dato è condizionato dal fatto che, negli anni, sono stati immessi sul mercato un numero considerevole di farmaci orfani, modificando le opportunità terapeutiche e i relativi costi.

## Analisi per classi di prevalenza

Una regolarità riscontrata nelle varie rilevazioni è che i costi sono fortemente difforni in base alle classi di prevalenza e che, di norma, i malati ultra rari implicano un onere maggiore. In Toscana alle condizioni ultra rare (ricordiamo quelle con una prevalenza minore dello 0,002%, ovvero 589 pazienti in Italia) è associata una spesa pro-capite di € 5.664,7,

maggiore di € 857 (ovvero del 17,8%) rispetto alla media dei MR. Lo scarto appare superiore del 25,9% rispetto a quello registrato in Campania, inferiore del 18,5% rispetto a quello lombardo e superiore del 55,1% rispetto a quello pugliese. La spesa in questa sottopopolazione è imputabile ai farmaci per il 64,7% in Toscana, per il 53,3% in Campania, per il 71,3% in Lombardia e per il per il 47,7% in Puglia; a ricoveri (ordinari e diurni) per il 20,5% in Toscana, per il 38,2% in Campania, per il 16,9% in Lombardia e per il 38,3% in Puglia. Per quel che concerne le visite ambulatoriali e la riabilitazione queste assorbono il 7,5% dei costi in Toscana, il 3,3% in Campania, il 7,0% in Lombardia e il 7,6% in Puglia. Infine, la diagnostica ed il laboratorio assorbono rispettivamente il 3,0% e il 4,4% in Toscana, entrambe il 2,6% in Campania, l'1,9% e il 4,2% la Lombardia, e il 2,4% e il 4,1% la Puglia. Alla seconda classe di prevalenza, definita convenzionalmente come quella compresa tra 0,002% e 0,005%, è associata, in Toscana, una spesa media per paziente pari a € 5.159,8 (+€351,7 rispetto a quella media dei MR): tale spesa è inferiore del 32,0% rispetto a quella registrata in Campania, superiore del 34,2% rispetto a quella lombarda, e dell'80,3% rispetto a quella pugliese. La voce dominante è quella per farmaci (61,9% in Toscana, l'80,3% in Campania, il 44% in Lombardia e al 46,3% in Puglia), segue quella per ricoveri ordinari e diurni (22,1% in Toscana, l'80,3% in Campania, il 33,4% in Lombardia e al 37,4% in Puglia). Il 7,2% in Toscana, il 2,5% in Campania, il 12,5% in Lombardia e l'8,4% in Puglia della spesa è imputabile a visite e riabilitazione. Alle analisi di laboratorio e alla diagnostica sono imputabili il 4,6% e il 4,2% della spesa in Toscana, l'1,0% e l'1,3% in Campania il 4,9% e il 4,1% in Lombardia e il 4,8% e il 3,1% in Puglia. In Toscana la spesa media per i pazienti con condizione rara compresa nelle fasce di prevalenza "0,005%-0,01%" è pari a € 3.797,2; per confronto quella della Campania per la stessa fascia di prevalenza è superiore del 19,3%, quella della Lombardia superiore del 20,6% e quella della Puglia sostanzialmente in linea (-1,9%). La spesa si compone per il 54,3%, 36,6%, 47,9% e 47,2% rispettivamente in Toscana, Campania, Lombardia e Puglia, da spesa farmaceutica, per il 26,0%, 53,7%, 35,1% e 40,9% da spesa per ricoveri ordinari e diurni, per il 7,3%, 4,0%, 10,3% e 5,8% da spesa per visite e riabilitazione, per il 6,3%, 2,6%, 4,2% e 3,3% da spesa per analisi di laboratorio ed, infine, per il 6,0%, 3,1%, 2,5% e 2,8% da diagnostica.

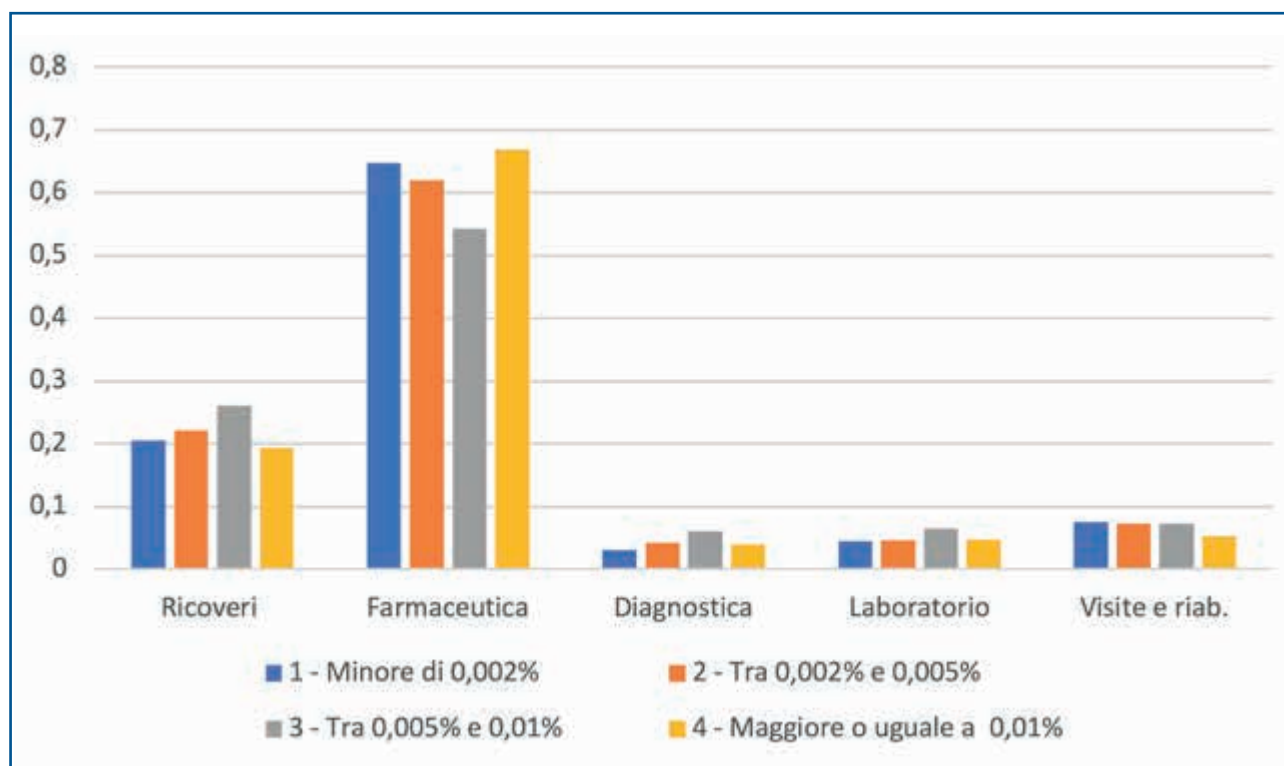
**Figura 3.4**  
**Costi pro-capite per fascia di prevalenza in Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

Infine, la spesa per la classe di prevalenza dei malati rari > 0,01% è pari, in Toscana, a € 4.851,7 pro-capite, inferiore del 13,6% rispetto a quella campana, in linea con quella lombarda (-1,7%) e inferiore del 4,9% rispetto a quella pugliese. La spesa è attribuibile ai farmaci per il 66,8% in Toscana, 74,0% in Campania, 73,0% in Lombardia e 78,9% in Puglia; ai ricoveri ordinari e diurni per il 19,3% in Toscana, 20,8% in Campania, 13,7% in Lombardia e 13,6% in Puglia; alle visite e riabilitazione per il 5,2% in Toscana, 2,0% in Campania, 6,8% in Lombardia e 3,5% in Puglia; alle analisi di laboratorio per il 4,7% in Toscana, 1,9% in Campania, 3,7% in Lombardia e 2,5% in Puglia; infine per il 3,9% in Toscana, 1,3% in Campania, 2,9% in Lombardia e 1,5% in Puglia alla spesa per la diagnostica (Figure 3.4 e 3.5).

**Figura 3.5**  
**Distribuzione della spesa media annua per soggetto esente per fascia di prevalenza in Toscana. Anno 2018**

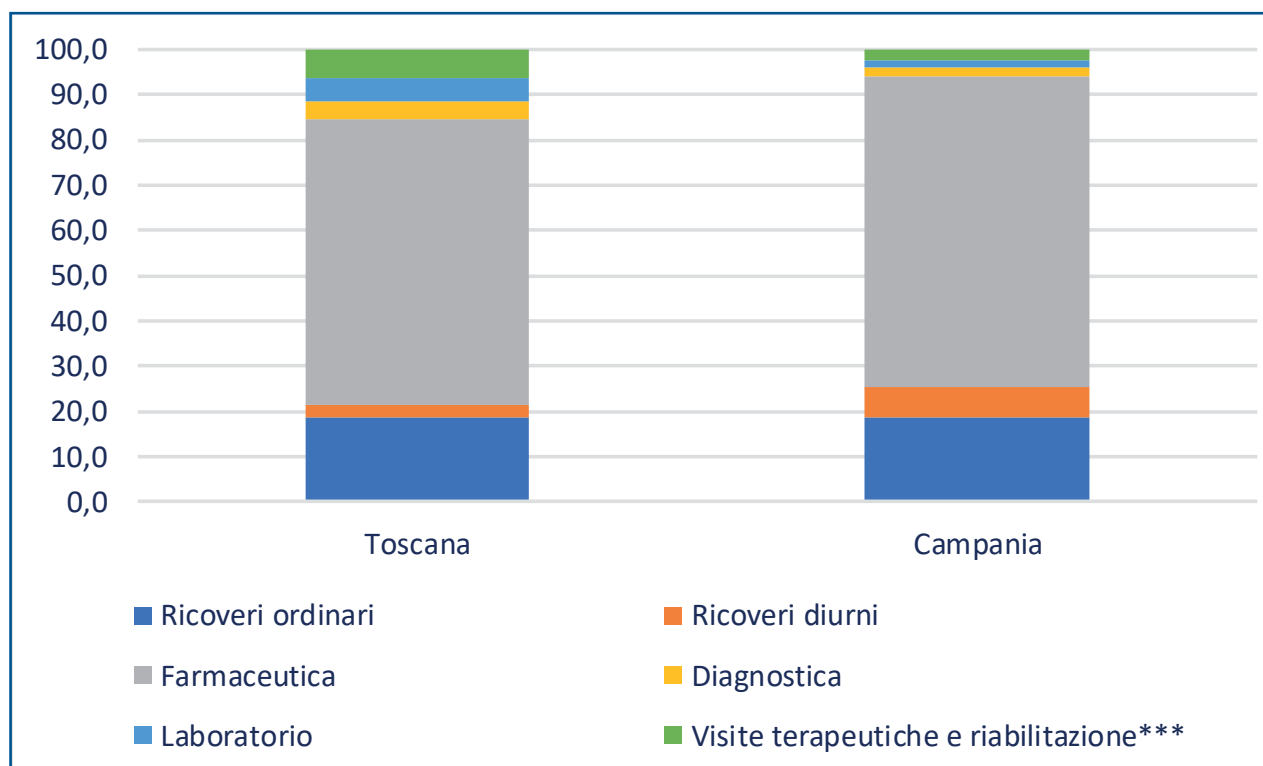


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

### 3.2 I costi dei MR secondo i nuovi LEA

Come noto, nel 2017 è intervenuto il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017, che ha aggiornato la lista delle patologie rare esenti. Disponiamo di analisi sull'insieme delle esenzioni "aggiornate", per le Regioni Campania e Toscana. La spesa media per malato raro, comprendente quella per i farmaci, quella per esami diagnostici, di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e day hospital (DH) risulta ammontare a € 4.788,7 in Toscana e a € 5.469,2 in Campania. In entrambe le Regioni analizzate l'introduzione delle nuove esenzioni non ha portato ad un impatto importante sui costi medi per malato raro: in Toscana si è assistito ad una lievissima riduzione (-0,4%) mentre in Campania ad un minimo incremento (+1,5%).

**Figura 3.6**  
**Composizione della spesa per i malati rari – Campania 2017 e Toscana 2018**

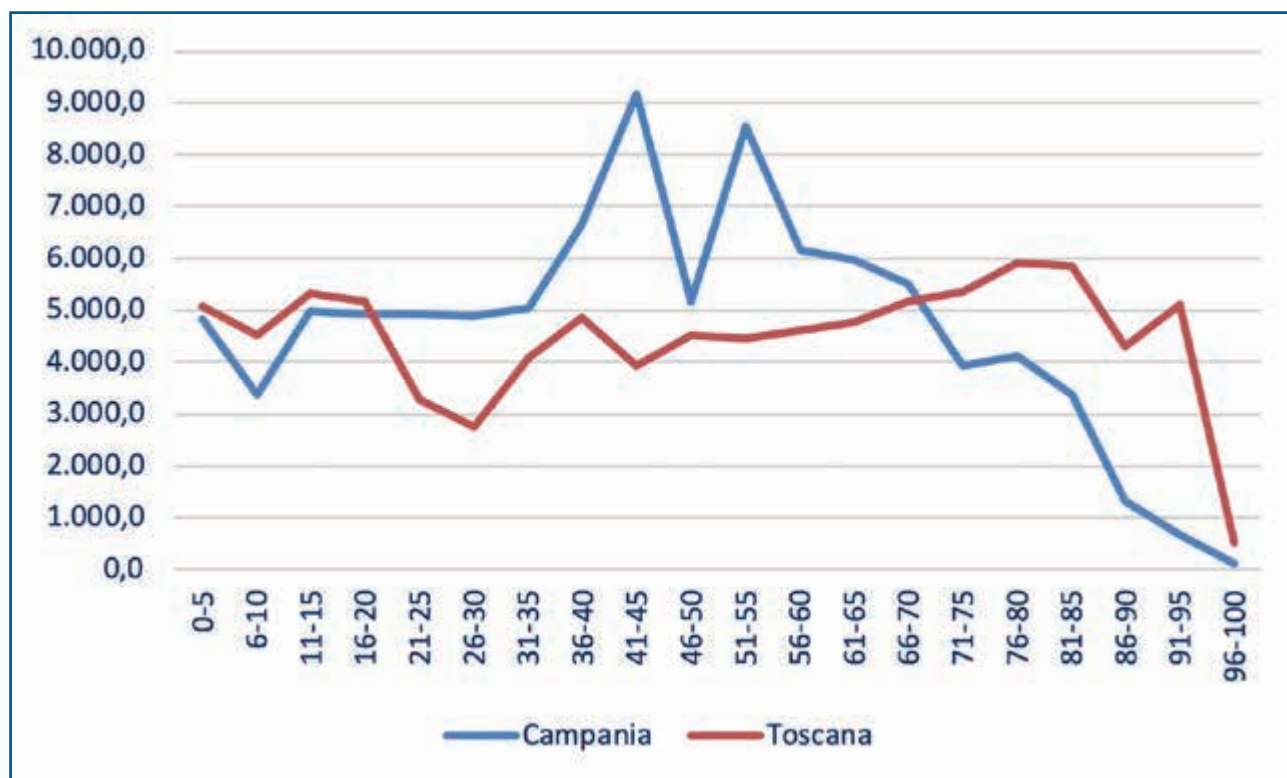


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana e Campania - ©OSSFOR

La spesa dominante è quella per farmaci pari al 63,0% in Toscana e 68,7% in Campania della spesa complessiva, segue la spesa per ricoveri ordinari pari al 18,6% della spesa complessiva in entrambe le Regioni (Figura 3.6). La spesa per ricoveri diurni rappresenta il 2,8% in Toscana e il 6,6% in Campania della spesa dei MR, quella per visite terapeutiche e riabilitazione il 6,3% in Toscana e il 2,4% in Campania, la spesa per diagnostica il 4,3% in Toscana e il 2,1% in Campania e quella per Laboratorio il 5,0% in Toscana e l'1,6% in Campania.

In Toscana la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco tra i 76 e gli 81 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità. In Campania, invece, la spesa media pro-capite risulta più alta tra i 41 e i 45 anni e tra i 51-55 anni mentre risulta nettamente più bassa tra i 6 e i 10 anni, età in cui le patologie che si manifestano in tenera età tendono a stabilizzarsi (Figura 3.7).

**Figura 3.7**  
**Spesa pro-capite per età – Campania 2017 e Toscana 2018**



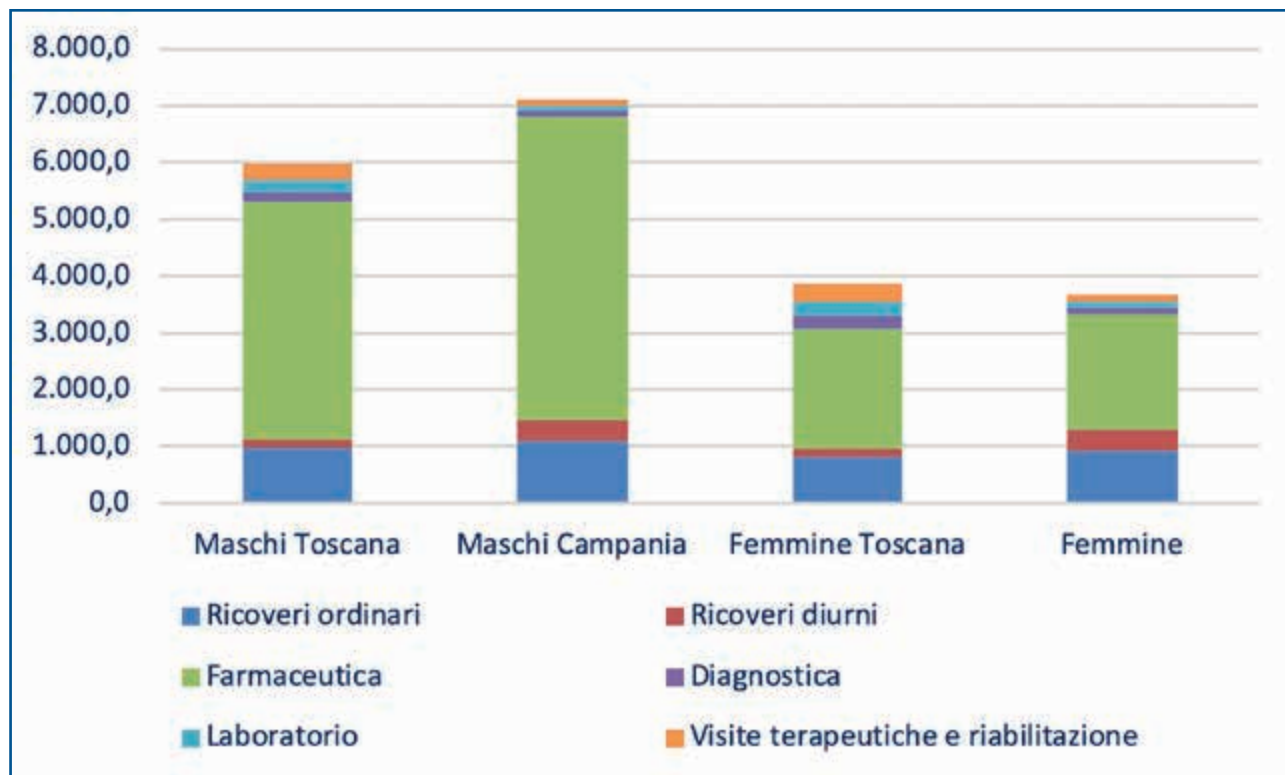
Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana e Campania - ©OSSFOR

Nell'aggregato complessivo dei malati rari si confermano le differenze di genere: i maschi assorbono il 54,6% del totale spesa dei MR in Toscana e il 67,8% in Campania, pur rappresentando rispettivamente il 48,3% e il 48,8% della popolazione regionale. In altri termini, la spesa pro-capite media dei maschi è 1,5 volte quella delle femmine in Toscana e 1,9 volte in Campania.

La spesa farmaceutica per i maschi assorbe il 69,8% della spesa totale in Toscana e il 75,2% in Campania, mentre assorbe il 54,8% in Toscana e il 55,0% in Campania nel genere femminile (Figura 3.8).



**Figura 3.8**  
**Spesa pro-capite per genere – Campania 2017 e Toscana 2018**

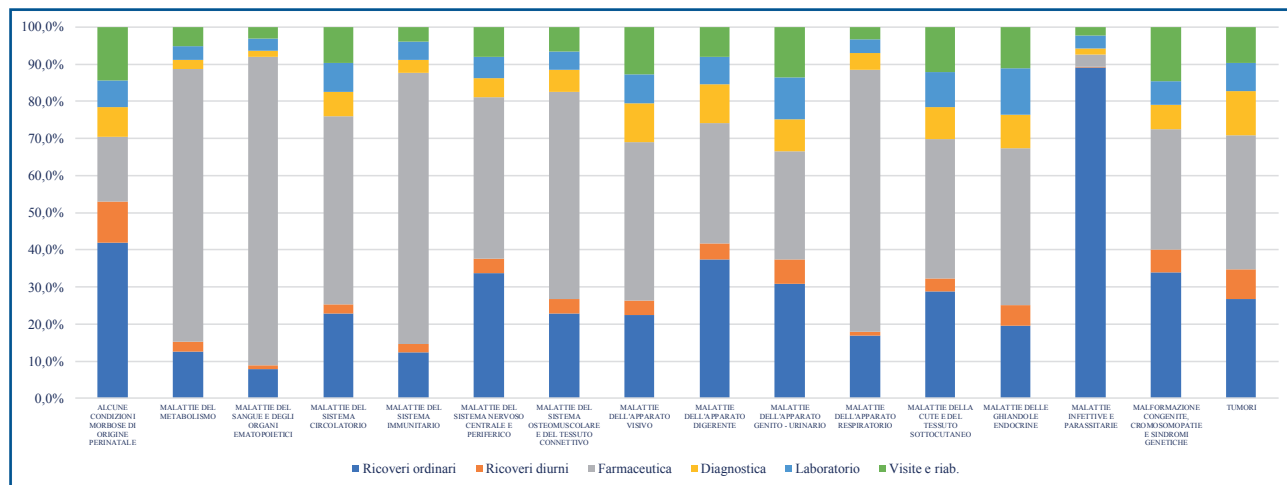


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana e Campania - ©OSSFOR

In Toscana, per il nuovo aggregato dei malati rari esenti, si rileva un differenziale di 10,1 volte tra la categoria a maggior assorbimento (Malattie dell'apparato Respiratorio) e quella a minor assorbimento (Malattie dell'Apparato Visivo). In Campania tale differenziale arriva a 19,2; le malattie del sangue e degli organi ematopoietici sono la categoria diagnostica a maggiore assorbimento di risorse e alcune condizioni morbose di origine perinatale quella a minore. Nelle figure 3.9 e 3.10 è possibile apprezzare come si compone la spesa pro-capite per categoria diagnostica per branca.

**Figura 3.9**

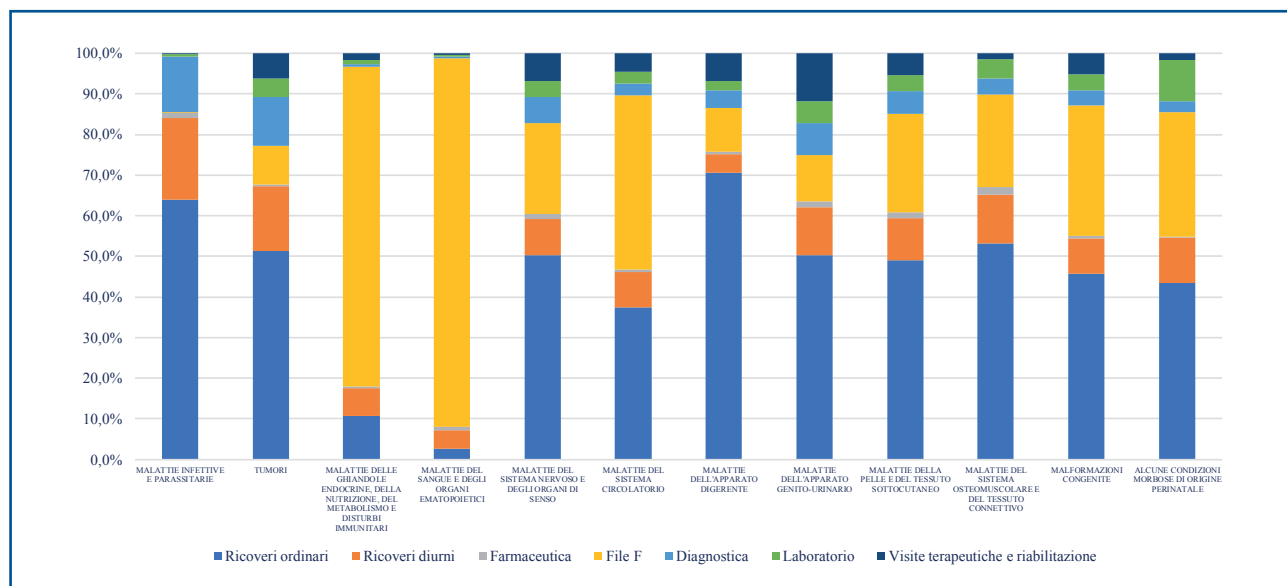
**Composizione della spesa pro-capite per categoria diagnostica - Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

**Figura 3.10**

**Composizione della spesa pro-capite per categoria diagnostica - Campania. Anno 2017**

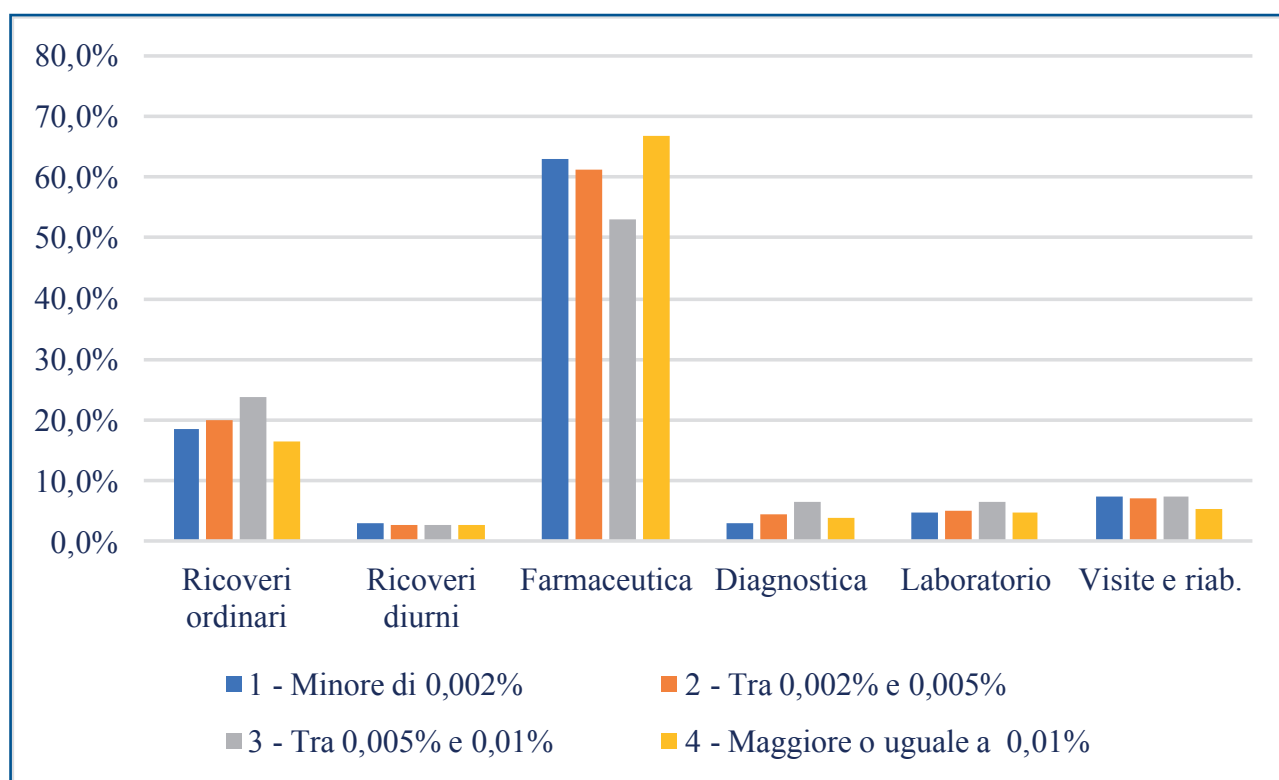


Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - ©OSSFOR

In Toscana la classe che assorbe maggiori risorse finanziarie è quella degli ultra rari (€ 5.601,1), segue quella tra “0,002% e 0,005%” (€ 5.159,5), poi la classe “>0,01%” (€ 4.851,7) mentre la classe che in media assorbe meno risorse è quella tra “0,005% e 0,01%” con una spesa media pari a € 3.749,1 pro-capite. Dalle figure 3.11 e 3.12 si evince la composizione dei costi per branca.

In Campania, invece, la classe che assorbe in media maggiori risorse (€ 7.207,9) è quella tra “0,002% e 0,005%”, segue la classe “>0,01%” con una spesa media pro-capite pari a € 5.616,2, quella degli ultra rari (€ 4.890,8); la classe che in media assorbe meno risorse, così come avveniva per la Toscana, è quella tra “0,005% e 0,01%” con una spesa media pari a €3.181,9 pro-capite. Nelle figure 3.11 e 3.12 è possibile apprezzare come si compone la spesa pro-capite per classe di prevalenza.

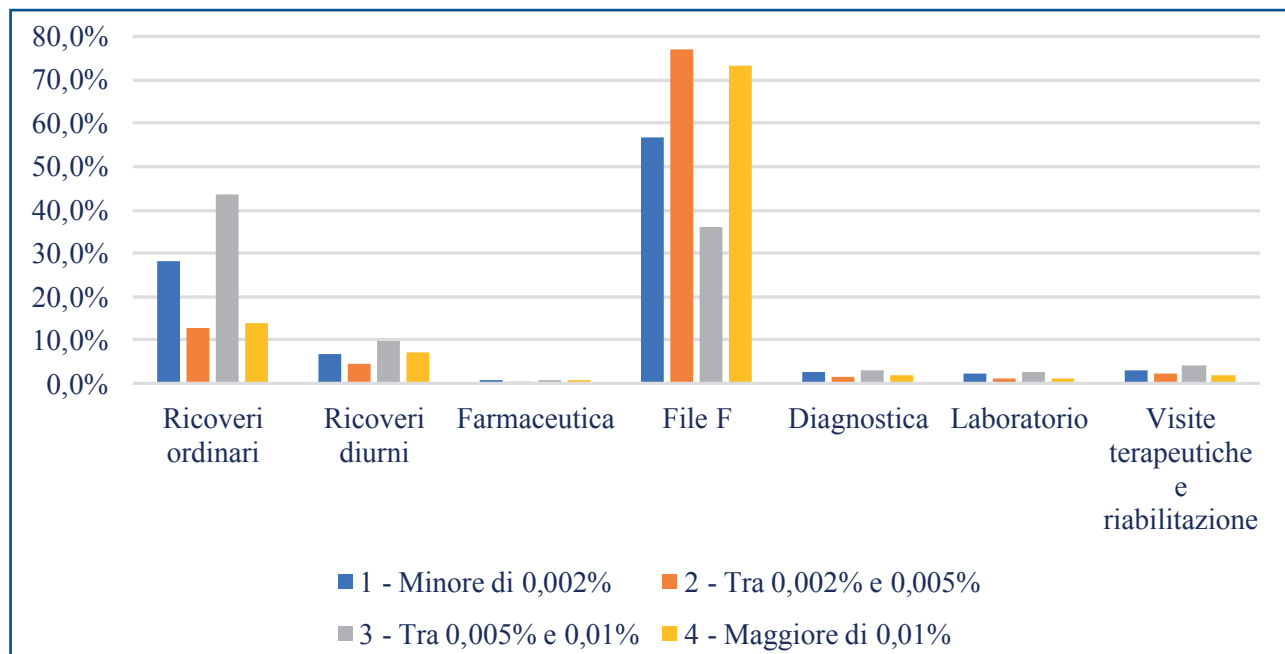
**Figura 3.11**  
**Composizione della spesa pro-capite per classi di prevalenza - Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

**Figura 3.12**

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



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - ©OSSFOR

Ai fini della gestione del rischio finanziario, ovvero del potenziale impatto sull'equilibrio finanziario delle ASL, è utile concentrare l'attenzione sui pazienti con MR ad "alto costo", che convenzionalmente definiamo come coloro che registrano una spesa media annua pro capite maggiore di € 50.000: essi sono solo lo 1,3% dei casi con MR della Regione Toscana (0,02% della popolazione regionale).

### 3.3 I nuovi malati rari

Può essere interessante approfondire nello specifico le caratteristiche dei MR che hanno visto riconosciuta l'esenzione ex Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017.

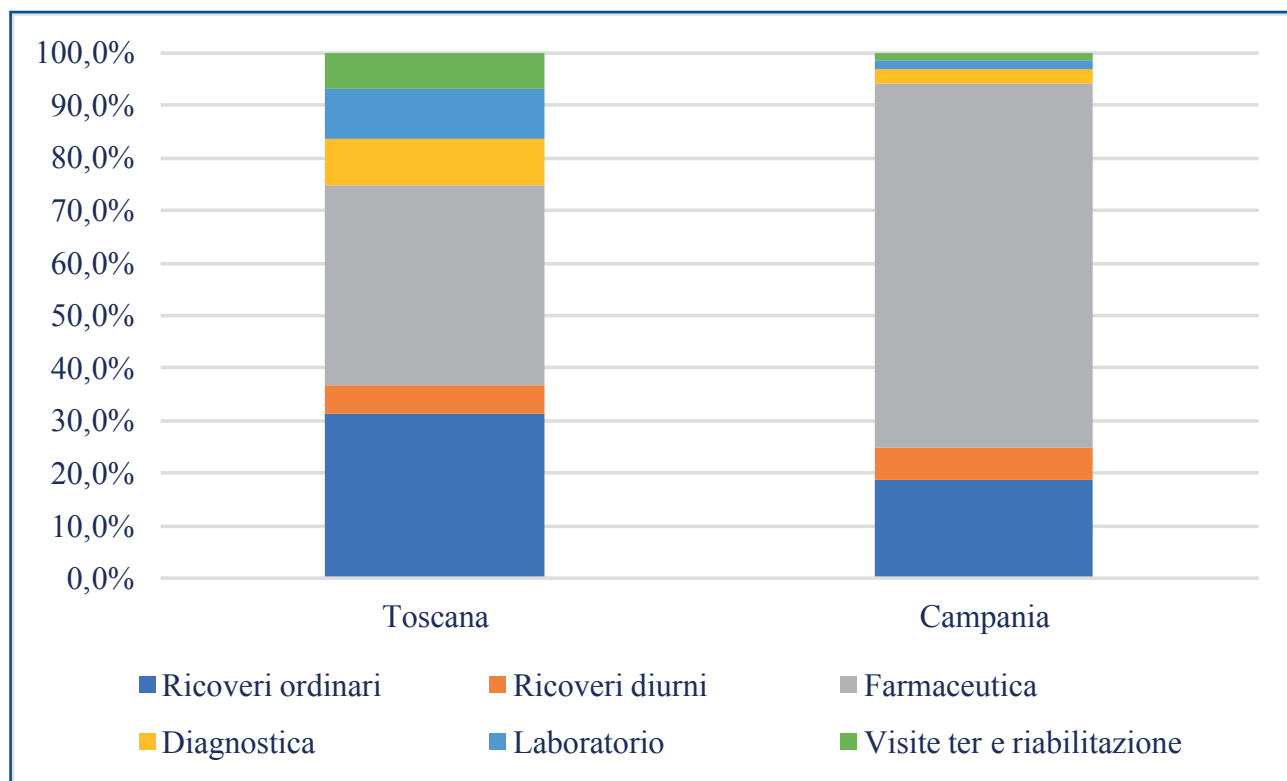
Come anticipato nel Capitolo 2, in Toscana e in Campania sono stati riconosciuti rispettivamente 827 e 1.141 soggetti portatori delle "nuove esenzioni" per MR, pari al 3,1% in Toscana e al 6,4% in Campania del totale dei pazienti esenti per MR.

Questi soggetti assorbono una spesa pari a € 3,5 mln. in Toscana e a € 7,5 mln. in Campania, pari rispettivamente al 2,7% e al 7,7% del totale spesa dei MR totali (inclusi quelli riconosciuti con i nuovi LEA).

La spesa media pro-capite dei nuovi MR è pari a € 4.182 in Toscana e a € 6.749,1 in Campania. Emerge quindi una differenza sostanziale tra le 2 Regioni: in Toscana la spesa media dei nuovi malati rari è inferiore del 12,7% (€ 606,4) rispetto a quella media dei soggetti con MR, mentre in Campania tale valore è maggiore del 23,4% (€ 1.280,0).

Nella figura 3.13 è possibile apprezzare come si compone la spesa per i "nuovi" MR.

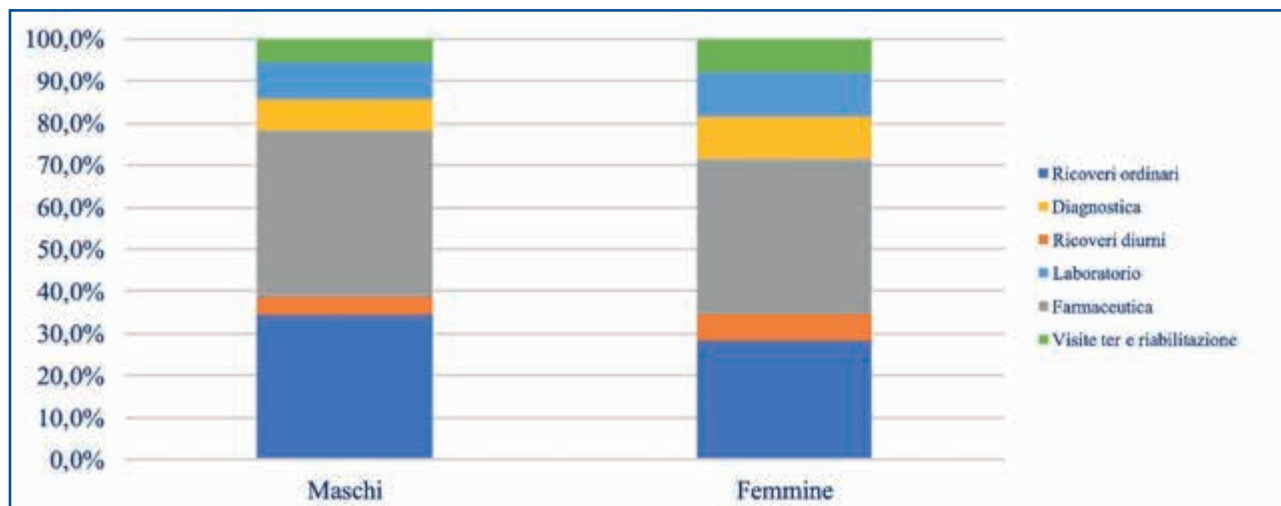
**Figura 3.13**  
**Composizione della spesa per i nuovi MR. Anno 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - ©OSSFOR

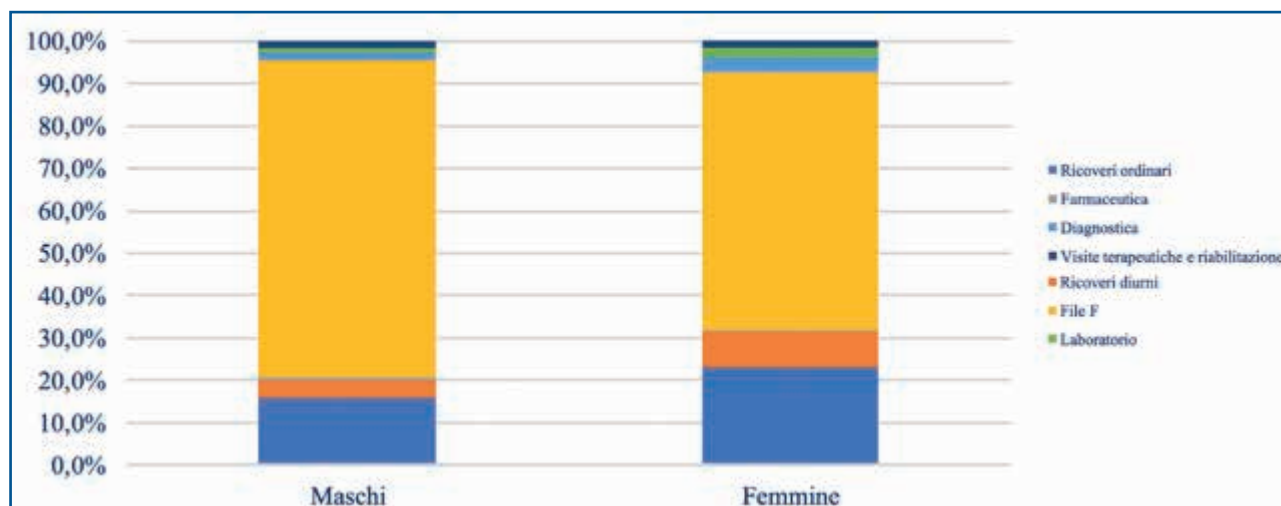
In Toscana, la spesa dei nuovi MR esenti è pressoché allineata tra maschi e femmine: € 4.145,6 per i maschi e € 4.222,1 per le femmine. In Campania, invece, le differenze sono più marcate: la spesa pro-capite è pari a € 8.294,6 per i maschi e a € 5.441,4 per le femmine.

**Figura 3.14**  
**Composizione della spesa per i nuovi MR - Toscana. Anno 2018**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Toscana - ©OSSFOR

**Figura 3.15**  
**Composizione della spesa per i nuovi MR - Campania. Anno 2017**



Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Campania - ©OSSFOR

I nuovi malati rari si concentrano nelle prime due fasce di prevalenza: il costo pro-capite è pari a € 4.546,8 in Toscana e a € 7.727,6 per i nuovi pazienti ultra rari in Campania; a € 5.156,8 in Toscana e a € 5.343,1 in Campania per i nuovi pazienti rari appartenenti alla classe di prevalenza “tra 0,002% e 0,005%”.

In definitiva sembrano esserci significative differenze dell’impatto dell’aggiornamento delle esenzioni realizzati nel 2017, che meriteranno ulteriori approfondimenti nel futuro. Nondimeno, il numero di nuove esenzioni è molto limitato e quindi non influisce significativamente sulle regolarità osservate nel complesso delle MR analizzate.

### 3.4 Conclusioni

La spesa media pro-capite annua totale, sostenuta per i malati rari a cui è stata riconosciuta una esenzione, comprendente farmaceutica, diagnostica, laboratorio, visite, ricoveri ordinari e DH, nei campioni analizzati, è compresa nel range € 4.216,9-5.384,5, che riportando tutti i dati al 2018 diventa 4.314,0-5.443,1.

Pur con i caveat più volte espressi nel capitolo, essenzialmente derivanti dai limiti dell'analisi dovute al considerare solo i soggetti in possesso di esenzione per patologia rara, oltre che alla carenza di informazione su alcune voci di spesa (nello specifico ADI e riabilitazione), nonché alle differenze nell'organizzazione delle Regioni, si possono riscontrare alcune importanti regolarità. In particolare, segnaliamo che:

- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica e per i ricoveri
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco tra i 76 e gli 81 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbidità
- le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile, malgrado siano di più le donne
- tale fenomeno è legato alla spesa farmaceutica e, quindi, alle maggiori opportunità terapeutiche di cui dispongono attualmente in media i maschi
- in generale i costi dipendono dalle classi di prevalenza delle MR
- la variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole anche a livello di singole Aziende Sanitarie con un differenziale che va da 1,2 a 2,2 volte
- per quanto la problematica sopra esposta rimanga importante, sembra attenuarsi per il crescente accorpamento delle ASL, che implica una maggiore suddivisione dei rischi
- l'allargamento del numero di esenzioni non ha portato ad un aumento significativo della spesa, né in assoluto né in media pro-capite.

Si sono altresì rilevate significative differenze, che meriteranno ulteriori approfondimenti:

- la categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, in Lombardia e Toscana lo fa anche dal punto di vista economico, registrando una spesa media significativamente superiore alla media; questo dato non trova conferma nelle Regioni del Sud analizzate, dove la spesa media pro-capite dei pazienti con condizioni ultra rare è invece inferiore alla media dei pazienti
- i pazienti a cui è stata concessa l'esenzione dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017 generano una spesa media pro-capite maggiore della media in Campania, ma ciò non avviene in Toscana; inoltre, per questi pazienti, si conferma il differenziale per genere in Campania, ma non in Toscana.

# CAPITOLO 4A

## LA GOVERNANCE

### La normativa dei farmaci orfani

Venturi R.<sup>9</sup>

#### 4a Premessa

Una patologia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi che si presentano su una determinata popolazione sia pari a 5 su 10.000 persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – World Health Organization, WHO) ha indentificato dalle 6.000 alle 7.000 patologie rare, che affliggono un numero compreso tra i 27 e i 36 milioni di cittadini in Europa e circa 350 milioni di individui nel mondo<sup>10</sup>.

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

#### Interventi normativi europei

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

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

Con il medesimo Regolamento, viene poi istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (European Medicines Agency, EMA), un Comitato per i Medicinali Orfani (Committee for Orphan Medicinal Products – COMP) con il compito di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, assistere e consigliare la Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica in materia di medicinali orfani per l'UE<sup>11</sup>.

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

---

<sup>9</sup> OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

<sup>10</sup> Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – World Health Organization, WHO) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.

<sup>11</sup> Art. 4 Reg. (CE) n. 141/2000.



- all'art. 8, la concessione, al titolare di AIC di un medicinale orfano, di un'esclusiva di mercato pari a 10<sup>12</sup> anni, nel corso dei quali la Comunità e gli Stati membri si impegnano a non rilasciare ulteriori autorizzazioni per le medesime indicazioni a medicinali analoghi;
- all'art. 9, l'opportunità per i farmaci qualificati come orfani di beneficiare degli incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati Membri al fine di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi.

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

<sup>12</sup> Il periodo di esclusiva può anche essere ridotto a 6 anni se "alla scadenza del quinto anno risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'art. 3 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato", Art. 8, comma 2, Reg. (CE) n. 141/2000.

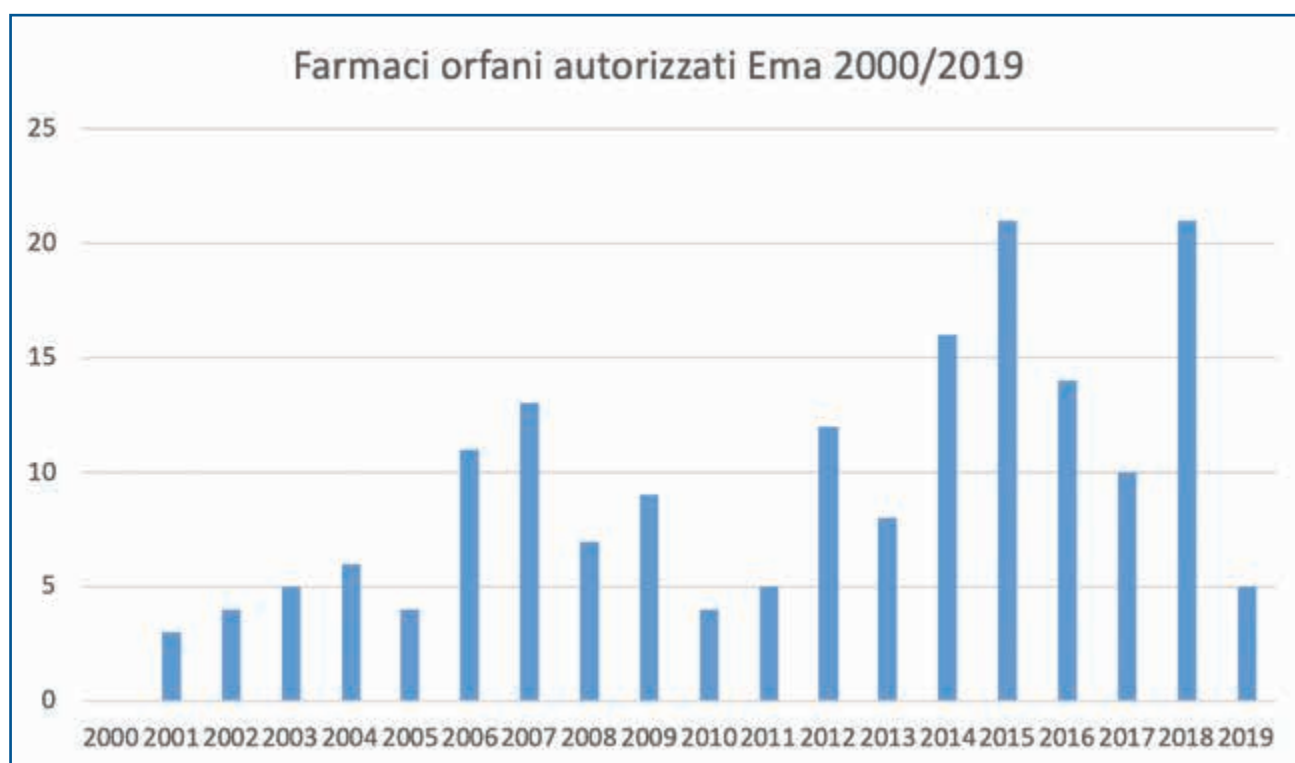
Con il Regolamento (CE) n. 1901/2006 concernente i medicinali per uso pediatrico, è stata estesa l'esclusività di mercato per i farmaci orfani da dieci a dodici anni se al momento della presentazione di domanda di immissione in commercio vengono presentati tutti gli studi effettuati in ottemperanza ad un piano d'indagine pediatrica concordato, Art. 37 Reg. (CE) n. 1901/2006.

è necessario che le stesse siano subordinate ad obblighi specifici. È opportuno, infatti, richiedere che il titolare completi o intraprenda determinati studi per confermare che il rapporto rischio/beneficio sia positivo e per risolvere qualsiasi dubbio in merito alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del prodotto.

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

Tale autorizzazione ha valenza pari ad un anno e può, successivamente, essere rinnovata. L'azienda che sviluppa il farmaco ha l'obbligo di condurre altri studi per fornire dati completi, in modo da convertirla in un'autorizzazione standard. L'autorizzazione rilasciata in circostanze eccezionali può essere concessa a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici sulla sicurezza del medicinale e informi le autorità competenti in merito a qualsiasi inconveniente connesso all'utilizzo del medicinale. Le AIC condizionate si differenziano dalle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in circostanze eccezionali, le quali, generalmente, si riferiscono a malattie molto rare. Entrambe le procedure sono previste dall'articolo 14 del Regolamento (CE) n. 726/2004, rispettivamente ai commi 7 e 8.

Infine, con il Regolamento (CE) n. 2049/2005, recante norme per il pagamento delle tasse spettanti all'EMA per i medicinali da parte delle aziende produttrici, applicabile anche ai farmaci orfani, la Commissione ha provveduto ad adottare misure specifiche che consentano di pagare tasse ridotte, dilazionare il pagamento delle stesse o ricevere assistenza amministrativa. Il grafico che segue, illustra il numero dei farmaci autorizzati da EMA a partire dall'istituzione del Regolamento n. 141/2000 concernente i medicinali orfani.



*I dati, forniti da EMA, sono aggiornati al 17 ottobre 2019.*

Attualmente, nel Registro EMA dei Farmaci Orfani, sono presenti 104 i farmaci orfani in possesso di AIC sul territorio Europeo, alcuni dei quali autorizzati per più indicazioni terapeutiche. Di questi cui 5 autorizzati nel 2019.

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

## 4b Interventi normativi nazionali

Come precedentemente anticipato, il Regolamento (CE) n. 726/2004 stabilisce che alcune tipologie di farmaci, tra cui i farmaci orfani, per ricevere l'Autorizzazione all'immissione in commercio debbano obbligatoriamente essere sottoposti ad una procedura definita "centralizzata".

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

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

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

Al fine di consentire un rapido accesso ai farmaci orfani, la Legge n. 189/2012, anche conosciuta come Legge Balduzzi, prevede la possibilità per l'azienda produttrice di presentare domanda di prezzo/rimborso all'AIFA subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP e, dunque, ancora prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco. Tale deroga alla normale procedura è riferibile, oltre che ai farmaci orfani, ai medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e ai farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica<sup>13</sup>.

Ulteriore incentivo rivolto alla ricerca e alla produzione di farmaci orfani è rappresentato dal Decreto Legge n. 95/2012, modificato con legge di stabilità 2014 (Legge 27 dicembre 2013, n. 147) con il quale si è stabilito che nel caso di superamento del budget attribuito all'azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani, questo, ai fini del ripiano, al lordo IVA, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC per medicinali non innovativi coperti da brevetto in proporzione ai rispettivi fatturati<sup>14</sup>.

Tale normativa, è stata parzialmente modificata dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145), che ha mantenuto l'incentivo per tutti i farmaci orfani contenuti nel Registro Europeo dei farmaci orfani, istituito dal Reg. (CE) n. 141/2000, nel quale sono inseriti i farmaci per i quali è ancora vigente l'incentivo dell'esclusività di mercato. Sono stati invece esclusi e, pertanto, non beneficiano più dell'incentivo tutti quei codici AIC relativi a farmaci che rispettano i requisiti previsti dal Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000 per la designazione a farmaco orfano e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia Europea per i Medicinali EMEA/7381/01/EN del 30 marzo 2001, nonché gli altri farmaci precedentemente individuati con apposita delibera dell'AIFA tra quelli già in

<sup>13</sup> Art. 12 comma 3 L. 189/2012.

<sup>14</sup> Art. 15, comma 8, lettera i, D.L. n. 95 del 6 luglio 2012, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, successivamente modificato dalla legge n. 147/2013 (legge di stabilità 2014).

possesto dell'autorizzazione in commercio destinati alla cura delle malattie rare che soddisfano i criteri dell'art. 3 del Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000. Al fine di consentire ai pazienti affetti di patologia rara di poter ottenere i farmaci in tempi brevi, la Legge n. 98/2013, modificando la legge n. 189/2012, ha attribuito ad AIFA il compito di valutare in via prioritaria i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, disponendo di un tempo massimo di valutazione pari a 100 giorni. (cd. "fast track autorizzativo"). Nel caso di mancata presentazione entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione entro i successivi 30 giorni. Decorso inutilmente tale termine, ne viene data informativa sul sito istituzionale dell'AIFA e, di conseguenza, decade la collocazione presso la Fascia C non negoziata (C-nn)<sup>15</sup>.

#### 4b.1 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).

---

<sup>15</sup> Art. 12 Decreto Legge n. 158/2012, convertito in legge n. 189/ 2012, (Decreto Balduzzi), modificato dalla Legge n. 98/2013 con la quale si è prevista l'introduzione dei commi 5bis e 5ter.

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

Una volta acquisito il parere favorevole da parte della CTS, i medicinali vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche. La dispensazione dei farmaci inseriti nella Legge 648/1996 avviene tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente. I Servizi di Farmacia hanno l'obbligo di trasmettere trimestralmente all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, cui compete l'invio ad AIFA, i dati concernenti la spesa sostenuta e al numero di pazienti trattati per ciascuna indicazione di impiego dei medicinali inseriti in elenco. Le strutture prescrittrici devono inserire in un apposito registro i dati clinici dei pazienti in trattamento e, comunicarli trimestralmente all'AIFA e all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, mediante la compilazione di una scheda di monitoraggio.

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

Complessivamente, il numero di farmaci attualmente presenti nell'elenco istituito ai sensi della legge n. 648/96 è pari a 99, di cui 30 impiegati per il trattamento di malattie rare.

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

## Decreto Ministeriale 7 settembre 2017

Il Decreto legislativo n. 219/2006, all'art. 158, comma 10, statuisce che con Decreto Ministeriale siano stabiliti i criteri, tra gli altri, per l'Uso Compassionevole dei medicinali non ancora registrati. Con il Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017 si è data attuazione a quanto previsto dal suindicato D.Lgs., al fine di adottare delle procedure che garantiscano ai pazienti l'accesso rapido a terapie farmacologiche. Il Decreto pone particolare attenzione alle malattie rare e ai tumori rari riconoscendo la difficoltà, in questi settori, di condurre studi adeguatamente potenziati secondo le metodologie convenzionali e sottolinea la necessità di garantire ai pazienti affetti da queste patologie di essere trattati in centri clinici che assicurino dei percorsi diagnostico terapeutici adeguati.

Oggetto del Decreto sono:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il Comitato Etico, una volta valutata la documentazione, in caso di esito positivo trasmette ad AIFA il proprio parere. Le aziende farmaceutiche che intendono attivare questo tipo di programmi saranno tenute ad informare preventivamente AIFA sulla data di attivazione e di chiusura degli stessi, specificando il medicinale che intendono mettere a disposizione in forma gratuita e indicando, inoltre, il periodo di presumibile disponibilità alla fornitura gratuita dello stesso. Gli Uffici di sanità marittima, aerea e di frontiera e dei servizi territoriali di assistenza sanitaria al personale navigante e aeronavigante in Italia (USMAF-SASN) territorialmente competenti consentono l'ingresso del farmaco, sul territorio nazionale, proveniente dall'estero, dietro presentazione di apposita istanza corredata da una copia del parere favorevole emesso dal Comitato Etico.

I programmi ad Uso Compassionevole attualmente in corso sono 38, di cui 13 avviati nel 2018 e 12 nel 2019.

*Fonte AIFA, Lista programmi di uso terapeutico, aggiornata al 09 luglio 2019*

## 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.

I dati relativi all'ammontare del fondo sono forniti da AIFA attraverso il rapporto prodotto dall'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), nel quale si riporta un ammontare pari a 18,3 milioni euro nel 2018.

# CAPITOLO 4B

## LA GOVERNANCE

### I PDTA nelle Malattie Rare

Bellet I.<sup>16</sup>, d'Angela D.<sup>17</sup>, Polistena B.<sup>17</sup>, Spandonaro F.<sup>18</sup>

#### **PDTA: definizione e obiettivi**

I PDTA sono strumenti che permettono di delineare, rispetto ad una o più patologie o ad un problema clinico, il miglior processo di presa in carico del paziente e della sua famiglia/caregiver, all'interno di una organizzazione e/o di diverse organizzazioni.

I PDTA, quindi, contestualizzano le linee guida cliniche ed assistenziali, relative ad una patologia o problematica clinica, alla specifica realtà organizzativa in cui vengono sviluppati (Regione/Area Vasta/Azienda Sanitaria), al fine di tenere conto delle risorse/offerta effettivamente disponibili.

I termini "Diagnostico", "Terapeutico" e "Assistenziale" sottolineano come la presa in carico debba essere attiva e totale, includendo (oltre la cura), la prevenzione, la diagnosi, la riabilitazione, le cure palliative e di fine vita.

Ne segue che, la realizzazione di una effettiva presa in carico richiede interventi multi-professionali e multidisciplinari, attuati in diversi ambiti come quello psico-fisico, sociale e delle eventuali disabilità.

Ed anche che, nell'ambito dei PDTA, è opportuno siano chiaramente definite le caratteristiche delle persone a cui si riferisce, individuando criteri di inclusione ed esclusione, in relazione alle caratteristiche del bisogno espresso dai soggetti.

Considerando che i pazienti con malattia rara (MR) sono tipicamente caratterizzati da bisogni peculiari, è parso interessante approfondire le caratteristiche che specializzano i PDTA per le MR.

Si consideri che i PDTA per le MR, per le caratteristiche tipiche di queste ultime, per lo più si situano nell'ambito dei percorsi per le patologie croniche.

A questo proposito, osserviamo come negli ultimi anni si sia affermata l'importanza di adottare un approccio integrato nel contrasto alle patologie, specialmente se croniche. Una modalità che è stata adottata con particolare successo, in Italia e all'estero, nella gestione di diverse malattie croniche (malattie oncologiche, diabete, demenze etc.), è quella che persegue l'implementazione di modelli assistenziali quali, ad esempio, il Chronic Care Model ed il Disease Management.

Nell'ambito del concetto di Gestione Integrata, la presa in carico della persona malata e dei suoi caregiver, richiede l'inserimento in un PDTA che favorisca, nel rispetto dei bisogni e delle fasi della malattia e in accordo con gli interessati, la definizione dell'intervento più appropriato che l'equipe socio-sanitaria deve mettere in atto.

---

<sup>16</sup> Sidera

<sup>17</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

<sup>18</sup> Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità



Nella Gestione Integrata<sup>19</sup>, in particolare, la persona con un sospetto diagnostico e/o una diagnosi di MR, e i suoi caregiver, rappresentano il “centro” di una rete, di cui fanno parte i servizi sanitari e socio-sanitari ospedalieri e territoriali (servizi di assistenza domiciliare, strutture residenziali e semi residenziali, quali i Centri Diurni, ambulatori specialistici, ospedali, ...) ed anche la rete sociale e quella informale (associazioni di volontariato, advocacy, ...).

Se il fine ultimo del PDTA è quello di massimizzare le possibilità di soluzione di un problema clinico o almeno di miglioramento dello stato di salute del paziente, perseguendolo favoriscono il coordinamento dei vari attori della rete sopra richiamata, e quindi anche l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse umane ed economiche.

Obiettivo non secondario è anche quello di adottare strategie tese a modificare i comportamenti dei pazienti e dei medici, ottenendone una migliore aderenza a piani di cura e alle linee guida.

Infine, non può essere dimenticato che l'empowerment del paziente (e dei suoi caregiver) è rafforzata dai PDTA nella misura in cui questi, di fatto, esplicitano le legittime attese in tema di cura e assistenza, offrendosi come uno strumento utile per rendere effettivamente esigibili i diritti di tutela della salute.

Riassumendo, i PDTA per le MR (e non solo) perseguono (senza pretesa di esaustività) il miglioramento continuo di:

- qualità clinica e assistenziale
- tempestività degli interventi
- efficacia e sicurezza del percorso terapeutico
- soddisfazione del paziente (e dei suoi caregiver)
- trasparenza del percorso e delle attese di tutela
- efficienza della presa in carico
- sostenibilità economica.

## Sinossi PDTA Regionali

Per giungere a delineare i requisiti desiderabili per i PDTA nelle MR, si è ritenuto opportuno, come primo obiettivo di ricerca, partire dall'analisi di quelli già implementati.

A tal fine, nel periodo che va da maggio a luglio 2019, è stato analizzato lo stato dell'arte, a livello regionale, dello sviluppo dei PDTA per le MR.

Obiettivo specifico è stato quello di individuarne il numero (di quelli formalizzati ed accessibili) al 31.7.2019, e realizzarne una sinossi della struttura.

Per quanto concerne la sinossi, ci si è concentrati ad individuare i requisiti “minimi” o “comuni” di fatto adottati nelle singole Regioni per sviluppare i PDTA per le MR.

Lo studio è partito da una ricerca libera condotta su internet, utilizzando i termini: PDTA, Percorso Diagnostico Terapeutico, malattia rara, percorsi clinici e percorsi assistenziali integrati malattie rare<sup>20</sup>.

In particolare, sono stati, analizzati i siti ufficiali delle Regioni e quelli dedicati specificatamente alle malattie rare, se disponibili.

La ricerca svolta ha fatto emergere la difficoltà di censire i PDTA relativi alle MR.

Solo per la Lombardia, il Lazio e la Toscana, che peraltro sono le Regioni con il maggior numero di PDTA prodotti,

---

<sup>19</sup> Definibile come un processo assistenziale mirato al progressivo consolidarsi di una prassi di gestione condivisa tra l'MMG, che è il riferimento primario del singolo paziente, e la rete di professionisti territoriali ed ospedalieri (specialisti, infermieri, altre figure professionali) che entrano in gioco nell'erogazione dell'assistenza. Molto importanti sono, in una logica di ampia integrazione, il contributo del mondo del volontariato, dei familiari e dello stesso paziente (progetto IGEA, 2008, Istituto Superiore di Sanità)

<sup>20</sup> Strumento attraverso il quale si definiscono gli obiettivi e i contenuti della presa in carico della persona con malattia rara da parte della rete dei servizi.

poiché ospitanti anche strutture di riferimento preposte alla definizione di percorso diagnostico-terapeutici anche con valenza nazionale (Es. Istituto Mario Negri, Policlinico Gemelli, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana etc.), l'individuazione dei PDTA è risultata immediata.

Un'ulteriore difficoltà emersa nel reperimento delle informazioni è stata l'assenza di documentazione specificatamente dedicata alle MR: in diverse Regioni sono state pubblicate delibere che regolano la costruzione dei PDTA per le malattie croniche, esplicitandone anche la struttura: questa viene poi di fatto estesa ai PDTA per le MR.

Dalle analisi svolte è, altresì, emerso che, con ragionevole certezza, esistono PDTA aziendali o inter-aziendali per malattie rare che di fatto non sono resi pubblici, rimanendo circoscritti ad un uso interno aziendale.

La Tabella 1 riporta il numero di PDTA che si è riusciti a censire nelle singole Regioni.

**Tabella 1**  
**Revisione PDTA**

Regioni	N°
Abruzzo	1
Basilicata	0
Calabria	1
Campania	0
Emilia Romagna	1
Friuli Venezia Giulia	26
Lazio	55
Liguria	1
Lombardia	107
Marche	5
Molise	1
P.A di Bolzano	0
P.A di Trento	0
Piemonte e Valle d'Aosta	1
Puglia	2
Sardegna	1
Sicilia	4
Toscana	18
Umbria	0
Veneto	1

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. tramite dati reperiti da siti web

Un censimento sul numero di PDTA implementati sul territorio nazionale è stata recentemente effettuata anche da UNIAMO nel Rapporto Monitorare, ma con diverso approccio di rilevazione, in quanto si tratta di risposte ad una survey condotta a livello regionale.

Nonostante siano diversi i risultati in valore assoluto, quello che appare un comune risultato è che la realizzazione dei PDTA non è ancora una pratica omogeneamente diffusa nel territorio.

**Tabella 2**  
**Rilevazione PDTA**

Regioni	N°
Abruzzo	0
Basilicata	4
Calabria	n.d.
Campania	0
Emilia Romagna	7
Friuli Venezia Giulia	30
Lazio	55
Liguria	n.d.
Lombardia	4
Marche	3
Molise	0
P.A di Bolzano	14
P.A di Trento	1
Piemonte e Valle d'Aosta	13
Puglia	1
Sardegna	2
Sicilia	4
Toscana	17
Umbria	0
Veneto	14

Fonte: Rapporto MONITORARE 2019, UNIAMO

Dei PDTA rinvenuti, si è altresì proceduto ad analizzarne la struttura al fine di realizzare una sinossi degli stessi. In particolare, gli ambiti per i quali è stata sviluppata la comparazione sono:

- gruppo di lavoro previsto
- multidisciplinarietà o meno del gruppo di lavoro
- livello di esplicitazione degli obiettivi e dell'ambito di applicazione del PDTA
- dettaglio della descrizione della patologia e del tipo di Paziente
- presenza della descrizione dell'epidemiologia della malattia e dei criteri diagnostici (Pazienti eleggibili)
- presenza della descrizione del percorso socio-assistenziale e delle risorse assorbite
- presenza di considerazioni sui costi
- presenza di indicatori di monitoraggio
- presenza di bibliografia
- presenza di documentazione di supporto.

Nella Tabella 3 si riporta la sinossi Regionale realizzata .

**Tabella 3**  
**Sinossi Regionale**

Regione	Presenza gruppo di lavoro	Gruppo di lavoro multidisciplinare	Esplicitazione degli obiettivi e dell'ambito di applicazione del PDTA	Descrizione della patologia (o del tipo di Paziente)	Epidemiologia (Pazienti eleggibili)	
Abruzzo	SI	NO	NO	NO	NO	
Basilicata						
Calabria	SI	NO	NO	SI	SI	
Campania	SI	SI	SI	SI	SI	
Emilia Romagna	SI	SI	SI	SI	SI	
Friuli Venezia Giulia	NO	NO	NO	NO	SI	
Lazio	NO	NO	NO	NO	SI	
Liguria	NO	NO	NO	NO	SI	
Lombardia	SI	SI	SI	SI	SI	
Marche	SI	SI	SI	SI	SI	
Molise	NO	NO	NO	NO	SI	
P.A di Bolzano						
P.A di Trento						
Piemonte e Valle d'Aosta	SI	NO	NO	SI	SI	
Puglia	NO	NO	NO	SI	SI	
Sardegna	SI	SI	SI	SI	SI	
Sicilia	SI	NO	NO	NO	SI	
Toscana	SI	SI	SI	SI	SI	
Umbria						
Veneto	SI	SI	SI	NO	NO	

	Descrizione del percorso sanitario e delle risorse assorbite	Descrizione del percorso sociale e delle risorse assorbite	Valutazione economica	Indicatori di monitoraggio	Rapporto con le associazioni pazienti	Flowchart percorso organizzativo	Bibliografia
	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO
Non rilevati PDTA							
	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI
	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI
	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI
	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO
	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	SI	NO	NO	SI	SI	NO	SI
	SI	NO	NO	SI	NO	SI	SI
	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO
Non rilevati PDTA							
	SI	NO	NO	SI	NO	SI	SI
	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO
	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI
	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI
	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Non rilevati PDTA							
	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Seguendo l'ordine alfabetico, nel seguito si analizza in maggiore dettaglio quanto rilevato nelle singole Regioni.

#### *Abruzzo*

In Abruzzo è stato rilevato un PDTA per la gestione, da parte del medico del SSN, dei casi di pazienti con sospetto di malattia rara (Delibera regionale n. 808/2017). La delibera riporta la flowchart descrittiva del percorso regionale e/o extra-regionale dei pazienti.

#### *Basilicata*

Nella Regione Basilicata non sono stati rilevati PDTA.

#### *P.A. di Bolzano*

Non è stato possibile reperire alcun PDTA nella Provincia Autonoma di Bolzano. Si evidenzia, tuttavia, un accordo in tema di rete delle malattie rare tra Veneto e Trentino Alto Adige.

#### *Calabria*

In Calabria è stato identificato un PDTA sulla immunodeficienza comune variabile; la struttura, come esplicitato nella Tabella 3, prende in considerazione solo gli aspetti clinici della malattia (clinica, diagnostica e di terapia). Sono in sviluppo altri PDTA relativi alle seguenti patologie/gruppi di patologie, con test genetico richiesto da medico genetista o specialista di branca e medico genetista (solo per chi ha familiarità):

- disordini ereditari trombofilici
- sindromi da aneuploidia cromosomica e sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica
- altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale.

#### *Campania*

La Regione Campania, con il Decreto Regionale n. 32/2019 "Approvazione del documento tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania", ha definito una struttura per i PDTA che prevede:

- definizione delle priorità
- definizione degli obiettivi
- costituzione del tavolo di lavoro
- analisi delle normative nazionali e regionali di riferimento
- ricerca, valutazione e selezione della letteratura scientifica e delle linee guida di riferimento.
- analisi del contesto e mappatura del percorso esistente
- identificazione degli ostacoli locali all'applicazione del PDTA
- stesura del percorso
- applicazione del PDTA (disseminazione, implementazione, valutazione, revisione)
- bibliografia.

Inoltre, con il DCA 48/2017 (e successiva implementazione 61/2018) viene definito il primo piano regionale malattie rare con il percorso del malato raro (dal sospetto alla diagnosi). Nello stesso decreto è stato stabilito che dovranno essere implementati PDTA per almeno 20 malattie/o gruppi di malattie rare di origine genetica, con particolare riferimento alle sindromi malformative e alle malattie metaboliche ereditarie che colpiscono soggetti della fascia di età pediatrica (0-18anni).

### *Emilia Romagna*

In Emilia Romagna è stato rilevato un PDTA sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Esso ha lo scopo di fornire informazioni rilevanti per i pazienti ed i caregiver. La struttura è semplice, fornisce le informazioni relative all'accesso al centro SLA, al piano terapeutico, riabilitativo e assistenziale. Prevede l'individuazione di case manager che sarà il riferimento per il paziente ed i suoi familiari nelle varie "tappe" del percorso assistenziale riabilitativo. Il PDTA prevede la rivalutazione periodica attraverso un follow up ambulatoriale e la gestione dell'emergenza.

### *Friuli Venezia Giulia*

In Friuli Venezia Giulia, dalla relazione annuale 2017 sulle malattie rare, si evince la presenza di 26 PDTA; di questi risulta, però, reperibile e consultabile solo quello relativo alla Cistite Interstiziale. Il PDTA citato prende in considerazione prevalentemente la gestione clinica del paziente: epidemiologia, ipotesi patogenetiche, scopo del PDTA, destinatari, accesso al PDTA, valutazioni diagnostiche e indagini strumentali, equipe assistenziale, approccio terapeutico, trattamenti conservativi, terapia farmacologica, trattamenti, prodotti in associazione, prescrizione e fornitura farmaci, trattamenti nell'ambito di protocolli sperimentali, terapia chirurgica maggiore, trattamenti che non devono essere considerati nella pratica clinica, follow up. È stato sviluppato un diagramma di flusso che esplicita sinteticamente l'organizzazione in rete del modello organizzativo regionale.

### *Lazio*

La Regione Lazio, nell'ambito dell'attività di coordinamento della Rete Regionale delle Malattie Rare, ha promosso la realizzazione di PDTA già dal 2010. La stesura, l'aggiornamento e la definizione dei PDTA, coinvolge tutti i 16 Istituti della Rete e tutti gli 89 Centri afferenti a tali Istituti, che collaborano per la stesura e la condivisione degli elaborati. Dal sito regionale sono stati reperiti 55 PDTA, il cui schema di base può essere riassunto come segue:

- inquadramento malattia
- strumenti per la diagnosi
- terapia
- controlli di salute
- modalità di accesso al centro e servizi offerti
- collaborazioni del centro con altri centri nazionali ed internazionali
- rapporti con le associazioni pazienti.

### *Liguria*

La Regione Liguria ha adottato un PDTA per la Sclerosi Laterale Amiotrofica, mutuandolo da quello predisposto dalla Regione Toscana.

### *Lombardia*

La Regione Lombardia ha individuato nell'Istituto Mario Negri (Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò) il Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare. Già dal 2009, il Centro di Coordinamento ha avviato i lavori di sviluppo e diffusione di PDTA per malattie rare nell'ambito del programma: "Sviluppi della Rete Regionale per le Malattie Rare in Lombardia". Il progetto ha permesso il coinvolgimento degli specialisti di riferimento per le malattie rare studiate e promosso il confronto tra gli stessi con la finalità di definire criteri diagnostici e di prescrizione farmacologica o riabilitativa assistenziale appropriati. La Rete regionale ha prodotto in questi anni 107 PDTA per malattie rare (uno di essi per una condizione non esente); gli stessi vengono aggiornati con cadenza periodica. I PDTA analizzano soprattutto l'aspetto clinico, diagnostico e di trattamento delle patologie, prendendo in considerazione altresì gli aspetti assistenziali, ma concentrandosi soprattutto sull'ambito sanitario (tralasciando quindi quello sociale).

Di seguito lo schema di base adottato nei PDTA:

- definizione
- criteri di ingresso (popolazione a cui rivolgersi)
- criteri diagnostici
- criteri terapeutici
- aspetti assistenziali
- monitoraggio
- bibliografia.

Oltre alle informazioni sopra descritte, l'11% dei PDTA analizzati riporta una flowchart descrittiva del percorso relativo alla gestione del paziente e il 67% dei PDTA include indici di outcome clinico e il 71% lo sviluppo di dataset minimo di dati. Nei PDTA viene esplicitata la composizione del gruppo di lavoro, che prevede il coinvolgimento della Direzione generale Sanità e Famiglia, del Centro di coordinamento della rete regionale per le malattie rare, della Federazione Italiana e Lombarda per le malattie rare, dei rappresentanti clinici e delle ASL Lombarde, oggi riorganizzate in ATS e ASST (composizione che appare omogenea in tutti i PDTA).

#### *Marche*

Nella Regione Marche sono stati individuati 5 PDTA per le malattie rare. Nello specifico è stato analizzato quello relativo alla Malattia di Meniere. Nel PDTA citato, oltre a essere sviluppata la sezione clinica, è affrontata in modo capillare l'analisi della modalità di presa in carico del paziente, evidenziando che le singole aziende devono far loro il PDTA regionale, esplicitando, per la loro realtà, le modalità di presa in carico. Attenzione particolare viene rivolta al monitoraggio dell'effettiva applicazione del PDTA: attraverso audit clinici, assistenziali ed organizzativi, oltre che mediante il monitoraggio della mobilità passiva (nello specifico è stato indicato un valore standard).

Di seguito si riporta la struttura adottata:

- introduzione
- obiettivi PDTA
- metodologia
- flowchart
- key interventions (diagnosi e trattamenti)
- raccomandazioni selezionate
- allegati al PDTA (diagnosi e presa in carico, diagnosi differenziale)
- monitoraggio
- indicatori
- bibliografia.

#### *Molise*

In Molise è stato reperito un unico PDTA relativo alla Sclerosi Laterale Amiotrofica e alle patologie neurodegenerative. Oltre alla parte clinica, il PDTA esplicita il percorso assistenziale del paziente sul territorio e monitora l'applicazione dello stesso attraverso indicatori sia di processo che di esito (grado di soddisfazione del paziente e dei familiari). Va sottolineato il ruolo che viene riconosciuto alle associazioni pazienti e la centralità del caregiver; per quest'ultimo il percorso prevede anche momenti formativi e di addestramento per la gestione domiciliare del paziente.

Di seguito si riporta la struttura del PDTA:

- introduzione
- quadro clinico
- organizzazione delle cure



- funzioni e requisiti del Centro Diagnostico certificatore della SLA
- fase di diagnosi e presa in carico
- indicatori di processo e di esito
- pianificazione follow up
- gestione paziente (fase iniziale, fase avanzata)
- ricovero ospedaliero (programmato, in urgenza)
- trasferimento del paziente presso struttura sul territorio o presso proprio domicilio
- indicatori del PDTA ospedaliero (es. % pazienti con sospetta SLA a cui è stata garantita la presa in carico, % pazienti che dopo inserimento PEG programmata necessitano di tracheostomia urgente, indagini sulla qualità percepita...)
- accoglienza in posto di sollievo
- attivazione del team cure palliative
- addestramento del caregiver
- strumenti di registrazione.

#### *Piemonte e Valle d'Aosta*

In Piemonte e Valle d'Aosta (realità associate nell'ambito della rete nazionale per le MR) è stato reperito un solo PDTA aziendale (AOU Città della Salute Torino) relativo alla Siringomelia e alla Sindrome di Chiari. Il PDTA è stato elaborato da un gruppo multidisciplinare dell'azienda stessa, con il supporto di un consulente esterno per la parte metodologica e avvallato dall'associazione CRESC di Torino. Il PDTA, oltre a dettagliare mediante flowchart la sezione clinica diagnostica, esplicita gli indicatori (clinici) e di monitoraggio dell'implementazione e dell'adozione del PDTA stesso.

Di seguito si riporta la struttura del PDTA:

- titolo, descrizione e gruppo di lavoro
- informazioni relative al documento
- contenuti del Documento (generalità, definizioni e classificazioni: flowchart, attività, identificazione della patologia e indagini diagnostiche specifiche)
- responsabilità
- strumenti di Gestione del documento
- documenti correlati
- monitoraggio
- attività di controllo
- indicatori
- modalità di implementazione.

#### *Puglia*

Nella Regione Puglia è stato reperito solo un PDTA sulla Talassemia; si segnala che nella Delibera Regionale n. 67/2018 sono stati approvati, e quindi dovranno essere realizzati, oltre al PDTA talassemia, quello del CIDP, della Sindrome di Down e del carcinoma a cellule di Merkel. Il PDTA sulla Talassemia, oltre ad analizzare gli aspetti clinici della patologia, esplicita il ruolo assistenziale e delle associazioni; enfatizza il monitoraggio e la stessa valutazione del PDTA e, soprattutto, identifica le risorse necessarie ed appropriate per il PDTA.

Di seguito si riporta la struttura adottata:

- descrizione dei destinatari del PDTA e rete di assistenza
- percorso diagnostico
- ruolo dei medici del territorio

- ruolo dei centri
- percorso terapeutico assistenziale
- presa in carico
- monitoraggio
- terapia trasfusionale
- terapia ferrochelante e delle comorbidità/complicanze
- altri trattamenti
- ruolo delle Associazioni dei Pazienti
- aspetti assistenziali
- monitoraggio e valutazione del PDTA
- identificazione delle risorse appropriate.

### *Sardegna*

La Sardegna ha adottato un PDTA sulle malattie reumatiche infiammatorie e auto-immuni redatto da Cittadinanza Attiva e ANMAR.

Di seguito la struttura:

- diagnosi
- influenza delle altre malattie sui percorsi organizzativi terapeutici
- il comune approccio diagnostico per le diverse malattie reumatiche infiammatorie e auto-immuni
- il ruolo del Medico di Medicina Generale
- il sospetto di malattia reumatica infiammatoria e auto-immune
- dal sospetto alla conferma della diagnosi di malattia reumatica infiammatoria e auto-immune
- la visita reumatologica
- le consulenze specialistiche
- dalla diagnosi alla terapia farmacologica
- i farmaci biotecnologici
- l'assistenza infermieristica
- l'assistenza domiciliare
- trattamenti non farmacologici
- il trattamento riabilitativo nelle malattie reumatiche infiammatorie e auto-immuni
- bibliografia.

Si evidenzia come tale PDTA, come anticipato sviluppato anche con la collaborazione delle associazioni pazienti, affronti in modo più esaustivo rispetto a quelli rinvenuti nella maggior parte delle altre Regioni, la parte assistenziale, non solo ospedaliera, ma anche domiciliare.

### *Sicilia*

In Sicilia sono stati sviluppati PDTA per i disordini ereditari trombofilici, sindromi da aneuploidia cromosomica e sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica, altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale e sindrome di Down.

Di seguito la struttura adottata nei PDTA:

- definizione
- popolazione a cui rivolgersi
- criteri diagnostici
- criteri terapeutici
- monitoraggio

- gruppo di lavoro
- bibliografia.

#### *Toscana*

La Regione Toscana ha elaborato 18 PDTA strutturati secondo il seguente schema:

- definizione e classificazione
- percorso diagnostico
- trattamento farmacologico e protocolli terapeutici
- bibliografia.

Si evidenzia che, ad integrazione delle informazioni sopra riportate, l'11% dei PDTA regionali identifica la popolazione di riferimento; il 67% esplicita il percorso assistenziale esistente ed elabora quello ottimale; il 61% riporta una flowchart che esplicita i percorsi; il 22% evidenzia un monitoraggio ematochimico, clinico e strumentale (ed il 6% prevede indicatori di outcome). Il 50% dei PDTA prevede la trasposizione dei percorsi nella rete dei presidi ed uno stretto rapporto con le associazioni dei pazienti.

#### *P.A. di Trento*

Non è stato possibile reperire alcun PDTA nella Provincia Autonoma di Trento. Si evidenzia, tuttavia, un accordo in tema di rete delle malattie rare tra Veneto e Trentino Alto Adige.

#### *Umbria*

Non sono stati rilevati PDTA nella Regione Umbria.

#### *Veneto*

Nella regione Veneto sono presenti all'interno del centro referente per le malattie rare oltre 1.000 schede informative relative alle malattie rare. È stato possibile reperire un solo PDTA (allegato alla Decreto della Giunta Regionale n. 758/2015) relativo alla sclerosi multipla.

Di seguito la struttura:

- introduzione
- epidemiologia
- percorso ideale
- percorso reale
- valutazione del PDTA della SM (indicatori clinici)
- bibliografia.

## Conclusioni

La ricerca condotta ha evidenziato come il reperimento dei PDTA regionali relativi alle malattie rare sia operazione complessa, probabilmente anche a causa di differenti terminologie adottate per indicare il percorso nelle diverse realtà regionali (percorso integrato assistenziale, percorso clinico, etc.). La scarsa numerosità di PDTA per le MR riscontrata in alcune Regioni potrebbe anche essere associata alla scelta di adottare dei percorsi diagnostico terapeutici definiti a livello nazionale, senza procedere ad una loro contestualizzazione a livello locale. Resta il fatto che la complessità nel reperimento dei PDTA rappresenta un limite importante, nella misura in cui questo dovrebbe essere invece quanto più possibile semplice, al fine di garantire la fruibilità degli stessi sia da parte dei pazienti che del personale sanitario che si trova a gestire un paziente affetto da malattia rara.

Le Tabelle 1 e 3 sopra riportate, mettono in evidenza una significativa variabilità regionale, sia in termini di numero di PDTA prodotti per le MR, che di loro struttura. Non di meno, in termini contenutistici, dalla lettura dei PDTA reperiti emergono alcune regolarità, di seguito riportate:

- una generale difficoltà nell'identificare il percorso del paziente: nella quasi totalità dei PDTA esaminati viene analizzata la malattia, la diagnosi e la terapia mentre è carente l'esplicitazione del percorso di gestione del paziente nelle diverse fasi, sia in acuto che, specialmente nella fase elettiva sul territorio
- nei gruppi di lavoro di redazione dei PDTA è garantita, nella maggior parte dei casi, la multidisciplinarietà clinica, soprattutto ospedaliera; è, invece, per lo più carente il coinvolgimento dei referenti del territorio, dei MMG e delle associazioni pazienti
- si riscontra una quasi totale assenza di valutazioni economiche sulle risorse impegnate nei percorsi, come anche di strumenti di monitoraggio relativi alla loro implementazione.

Emerge quindi una indicazione a promuovere una maggiore diffusione e condivisione dei PDTA regionali per le MR, anche con la finalità di incentivarne una maggiore omogeneità nel rispetto della garanzia di erogazione dei LEA.

## CAPITOLO 4C LA GOVERNANCE

# Focus sulle normative regionali. Presidi di cura e rimborso cure sanitarie

Venturi R.<sup>9</sup>

Secondo quanto stabilito dal Decreto Legislativo n. 124 del 1998, i pazienti affetti da condizione rara, inseriti nell'elenco predisposto dal Ministero della Salute, hanno diritto all'esenzione dalla partecipazione alla spesa per le prestazioni di assistenza sanitaria. Nell'individuare le condizioni di malattia, il Ministro della Salute tiene conto della gravità clinica, del grado di invalidità, nonché della onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento<sup>21</sup>.

Con il Decreto Ministeriale n. 279 del 2001 si è data concreta applicazione al Decreto Legislativo di cui sopra. Secondo quanto previsto dall'articolo 5 del D. M. n. 279/2001<sup>22</sup>, "Diagnosi della e riconoscimento del diritto all'esenzione", il soggetto assistito, per il quale sia stato formulato un sospetto diagnostico di malattia rara, da parte di un medico specialista del Servizio Sanitario Nazionale è indirizzato dal medico al Centro regionale di Riferimento, ai Presidi della Rete in grado di garantire la diagnosi della malattia o del gruppo di malattie.

Al fine di assicurare specifiche forme di tutela per i soggetti affetti da patologie rare, Il Decreto ha istituito una Rete nazionale dedicata alle malattie rare, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, e promuovere l'informazione e la formazione.

La rete è costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle regioni, e più in generale da tutte le strutture e i servizi dei sistemi regionali, che concorrono, in maniera integrata, ciascuno in relazione a specifiche competenze e funzioni, a dare concretezza a quanto stabilito e previsto dal Decreto Ministeriale.

I presidi, dunque, preferibilmente ospedalieri, rappresentano i principali strumenti della Rete nazionale delle Malattie Rare. Tali presidi sono individuati tra quelli in possesso di:

- documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche malattie rare o di gruppi di malattie rare;
- idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedono, servizi per la gestione delle emergenze e per la diagnosi biochimica, genetica e molecolare<sup>23</sup>.

Secondo quanto indicato dal Piano Nazionale Malattie Rare 2013 – 2016 i presidi della rete sono collegati, a seconda delle differenti modalità di organizzazione sanitaria regionale, ai servizi ospedalieri e territoriali più vicini ai luoghi di residenza dei pazienti. Questi collegamenti, volti a consentire l'effettiva presa in carico delle persone con malattia rara, risultano essere ancora carenti in molte aree territoriali e non ancora realizzati in altre aree; una siffatta difformità di applicazione sul territorio nazionale, comporta la conseguente discriminazione dei pazienti affetti da patologia rara in funzione del luogo di residenza degli stessi.

---

<sup>9</sup> OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

<sup>21</sup> Art. 5, Esenzione dalla partecipazione in relazione a particolari condizioni di malattia.

<sup>22</sup> Regolamento di istituzione della Rete Nazionale per le Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.

<sup>23</sup> Articolo 2, comma 2, Decreto Ministeriale n. 279/2001.

I Presidi compresi nella rete operano secondo protocolli clinici concordati e collaborano con i servizi territoriali e i medici di famiglia per la presa in carico e la gestione del trattamento. Ai fini della costituzione delle diverse reti regionali è necessario individuare centri di competenza con le caratteristiche di unità funzionali, costituite da una o più unità organizzative/operative, all'interno delle quali sia gestito il percorso diagnostico dei pazienti, volto ad individuare la malattia il più precocemente possibile. Al percorso diagnostico e terapeutico deve essere associato anche un percorso di tipo sociale, al fine di consentire la presa in carico socio-sanitaria globale della persona affetta dalla malattia rara. Per il coordinamento delle strutture nell'ambito di ciascuna Regione, l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha previsto, laddove compatibile con l'assetto organizzativo regionale, il riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali che favoriscano il lavoro in rete.

Questi Centri di coordinamento dovranno assicurare lo scambio di informazioni e di documentazione relativa alle malattie rare con gli altri Centri regionali e interregionali e con gli altri organismi internazionali competenti: il coordinamento dei Presidi della rete, la consulenza e il supporto ai medici del SSN, la collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato e alle iniziative di prevenzione, l'informazione ai cittadini e alle associazioni dei pazienti e dei loro familiari. Inoltre, i Centri di coordinamento devono garantire il collegamento funzionale con i singoli Presidi della rete per le Malattie Rare, raccogliendo le richieste dei medici e/o dei pazienti e indirizzando i pazienti ai Presidi della rete. Per assolvere a tali compiti, i Centri di coordinamento devono assicurare: la presenza di una struttura autonoma, in grado di supportare l'attività di raccolta e di smistamento delle richieste, con personale e linee telefoniche dedicate, l'inserimento e la ricerca in rete di informazioni, la disponibilità di reti di comunicazione e operative, tramite adeguati collegamenti funzionali tra i servizi sociosanitari delle ASL e i Presidi della rete per la presa in carico dei pazienti e delle famiglie e per garantire la continuità delle cure e l'educazione sanitaria. Infine, i Centri di coordinamento devono costituire un punto di riferimento privilegiato per le Associazioni dei pazienti e dei loro familiari.

Nel corso del tempo si sono realizzati Accordi tra Regioni per favorire l'interscambio di esperienze e soluzioni. Sono state definite delle aree interregionali sempre più vaste all'interno delle quali si è verificato un progressivo fenomeno di parziale omogeneizzazione delle proposte assistenziali. Per sostenere ed implementare ulteriormente la strategia comune di cooperazione e di condivisione delle conoscenze, il coordinamento interregionale può essere realizzato, per tutte le malattie, per singole malattie e/o per gruppi di malattie che richiedono le stesse competenze cliniche e diagnostiche, attraverso specifici accordi tra le Regioni, volti a regolamentare lo scambio e la condivisione di percorsi di diagnosi e cura tra le strutture competenti o esperte specificamente individuate dalle stesse Regioni (Presidi)<sup>24</sup>. Nonostante le normative prodotte al livello nazionale e i singoli interventi a livello regionale, la condizione del paziente affetto da patologia rara è ancora alquanto frammentata e diversificata da regione a regione. Considerato l'elevato numero di patologie rare diagnosticate, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità tra le 6000 e le 7000, e la bassa prevalenza delle stesse, è ancora del tutto concreta la criticità che porta i pazienti a doversi spostare dalla propria regione di residenza al fine di sottoporsi a visite mediche specialistiche presso professionisti specializzati in altre regioni.

Al fine di ovviare a quelle che possono essere delle problematiche connesse alle risorse economiche di necessario utilizzo per gli spostamenti fuori dalla propria regione, per sottoporsi a visite e controlli presso regioni diverse, e al fine di consentire l'effettiva applicazione del regime di esenzione previsto per i pazienti affetti da patologia rara, le cui patologie siano inserite nel relativo elenco, molte regioni hanno provveduto attraverso la predisposizione di apposite normative altre, attraverso l'adattamento di normative prodotte per ragioni differenti, al rimborso di quanto sostenuto dai pazienti per tali spostamenti. È necessario tenere presente che tali forme di rimborso sono lasciate alla discrezionalità di ciascuna regione, in virtù di quanto stabilito dall'articolo 117 della nostra Costituzione, che inserisce la sanità tra le materie di competenza concorrente<sup>25</sup> Stato Regioni.

---

<sup>24</sup> Piano Nazionale Malattie Rare 2013 - 2016.

<sup>25</sup> La potestà legislativa concorrente si ha quando lo Stato detta le disposizioni generali e la Regione quelle più di dettaglio

Non tutte le Regioni, anche in via generale, dispongono di normative che disciplinino il rimborso per cure mediche sostenute fuori dal territorio regionale, in simili occasioni è infatti possibile che siano le singole ASL a prevedere delle regole interne di funzionamento che autorizzino, in via preventiva, la possibilità per un paziente di essere rimborsato per visite o interventi effettuati fuori dalla regione di residenza. Affinché le regioni possano provvedere al rimborso, è necessaria la presenza di alcuni requisiti, primo fra tutti l'impossibilità di poter fruire di quella determinata prestazione presso la propria ASL di residenza o all'interno del territorio regionale.

Di seguito si riportano alcune delle normative previste da alcune regioni volte a disciplinare le modalità di rimborso; tali normative seppur non previste, nello specifico per malattie rare, possono essere estese ai pazienti affetti da patologia rara, previa autorizzazione della propria ASL.

#### *Valle d'Aosta*

Secondo quanto stabilito dall'articolo 15, comma 5, della Legge Regionale n. 19 del 2015, la Giunta regionale può individuare, con propria deliberazione, un elenco di prestazioni o gruppi di prestazioni, la cui erogazione da parte di strutture private accreditate ubicate fuori Regione è ammessa solo previa autorizzazione all'utente da parte dell'Azienda sanitaria locale. L'autorizzazione può essere negata quando la prestazione non è conforme ai criteri di appropriatezza clinica generalmente riconosciuti o quando la stessa è erogabile dal servizio sanitario regionale nel rispetto dei tempi di attesa previsti dalla normativa vigente. A ciò è stata data concreta applicazione attraverso la Delibera regionale n. 591 del 2016, secondo la quale è necessaria la preventiva autorizzazione da parte di un'apposita commissione per fare ricorso a strutture fuori regione. Tale commissione valuterà, attraverso criteri appositamente individuati, che tengano conto delle ragioni organizzative aziendali, dei tempi di attesa superiori a quelli previste da legge, dell'urgenza della prestazione e di altre ragioni oggettivamente motivate se il ricorso a strutture presenti fuori dal territorio regionale risponda all'effettiva tutela del diritto alla salute.

#### *Piemonte*

Secondo quanto riportato nel Decreto Dirigenziale n. 129 del 2016, Ricognizione della spesa rendicontata dalle Aziende Sanitarie Regionali nell'allegato 5 LA – anno 2014, e adempimenti extra LEA, è previsto il rimborso di spese di viaggio per cure.

#### *Lombardia*

Non vi sono normative regionali volte a disciplinare i casi di rimborso per cure erogate fuori dalla regione di residenza; tuttavia, eventuali rimborsi possono essere previsti a seconda del caso concreto rivolgendosi, in via preventiva alla propria ASL.

#### *Trentino Alto Adige*

Il Servizio Sanitario Provinciale di Trento<sup>26</sup> prevede, per le persone affette da patologia rara, la possibilità di rimborsi e contributi per le spese sostenute dai cittadini per la fruizione di prestazioni sanitarie fuori dal territorio provinciale. Allo stesso modo, la Provincia di Bolzano, con legge provinciale, prevede un rimborso per le spese di viaggio per pazienti in connessione con trapianto d'organo, escluse quelle già rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale.

#### *Friuli Venezia Giulia*

Secondo quanto previsto dalla Legge Regionale n. 8 del 2001 e successive modifiche<sup>27</sup>, i residenti in Regione Friuli Venezia Giulia possono richiedere il rimborso delle spese di trasporto, viaggio e soggiorno sostenute per i controlli preventivi e di controllo relativi a trapianto, donazione d'organo e di midollo osseo. Tale richiesta deve essere presentata entro trenta giorni dall'avvenuta prestazione presso altra regione.

---

<sup>26</sup> Legge Provinciale n. 33 del 1988.

<sup>27</sup> Legge Regionale n. 52 del 2001

#### *Veneto*

Con Deliberazione della Giunta Regionale n. 631 del 2006, è stato previsto il rimborso delle spese viaggio e di soggiorno per assistiti residenti per trapiantati d'organo e di midollo osseo seguiti presso Centri Trapianto di altre Regioni.

#### *Emilia Romagna*

Presso la Regione Emilia Romagna, secondo quanto previsto dalla legge Regionale n. 30 del 1975, il rimborso delle spese sanitarie per prestazioni fuori regione è concesso solo per alcune categorie di aventi diritto, indicati dalla norma stessa. In particolare, tra gli stessi vengono indicati i non abbienti riconosciuti tali dai Comuni. Salvo il caso suindicato, applicato in via generale per il reddito, la prassi prevede la possibilità di rivolgersi direttamente alla propria ASL di residenza, in quanto spesso sono proprio queste ultime ad accantonare risorse da utilizzare per questo scopo.

#### *Liguria*

La Legge Regionale n. 26 del 2001, rimborso delle spese sostenute per interventi di trapianto e per le terapie riabilitative, prevede che le Aziende sanitarie liguri rimborsino ai propri assistiti, in attesa di trapianto o che abbiano subito un trapianto presso strutture ubicate nel territorio nazionale, e all'eventuale accompagnatore, le spese per il trasporto ovvero il viaggio e per il soggiorno in Province diverse da quella del Comune di residenza. All'interno della norma sono riportate le modalità per richiedere il rimborso e i limiti, in termini economici, cui lo stesso è sottoposto.

#### *Toscana*

Secondo quanto previsto con Legge Regionale n. 12 del 2019 sono concessi rimborsi per interventi di trapianto effettuati presso altre regioni d'Italia, secondo le modalità stabilite da apposita deliberazione della Giunta Regionale. La medesima legge indica i limiti entro i quali il rimborso può essere effettuato. Per accedere al rimborso è necessario che la prestazione non possa essere erogata nel territorio regionale.

#### *Umbria*

Secondo quanto previsto dall'articolo 105, "Diritto di accesso alla assistenza sanitaria e ospedaliera", della Legge Regionale n. 11 del 2015, i cittadini italiani residenti nella Regione Umbria possono ottenere il rimborso delle spese di viaggio e di soggiorno in Italia per sottoporsi a interventi di trapianto di organi, alle condizioni e secondo le modalità stabilite dalla medesima legge. Il rimborso, che riguarda le spese di viaggio e di soggiorno sostenute per l'effettuazione dell'intervento di trapianto, degli esami preliminari, clinici ed immunologici, dei controlli e degli eventuali interventi successivi, può essere concesso previo parere favorevole del Centro regionale di riferimento per i trapianti, e liquidato dall'Azienda Sanitaria nel cui ambito è ricompreso il Comune di residenza del richiedente. In particolare, tale normativa, seppur statuita nello specifico per i trapianti, può essere estesa a tutte quelle prestazioni legate a patologie rare che non possono essere erogate sul territorio regionale.

#### *Marche*

La Legge Regionale n. 65 del 1997 riconosce la tutela il diritto alla salute per i cittadini affetti da patologie che necessitano di trapianto d'organo. In particolare, tale legge prevede il rimborso da parte dell'Azienda sanitaria locale di residenza del cittadino in attesa di trapianto o che ha già subito trapianto, delle spese di viaggio, compreso l'eventuale costo del biglietto aereo, dallo stesso sostenute. Il rimborso viene effettuato su richiesta del soggetto assistito corredata dalla documentazione relativa alle spese sostenute e dalle certificazioni mediche attestanti la sua non autosufficienza.



### *Lazio*

Con la Legge Regionale n. 41 del 2002, recante “norme a favore dei soggetti in attesa di trapianto d’organo, dei trapiantati e dei donatori”, la regione nell’ambito dell’azione programmata sui trapianti, promuove interventi mirati per agevolare i pazienti in attesa di trapianto e trapiantati di organi e tessuti, attraverso la concessione di contributi alle spese di carattere non sanitario. Tali spese possono essere integralmente rimborsate purché il soggetto richiedente fornisca adeguata documentazione di quanto economicamente sostenuto e delle relative motivazioni.

### *Abruzzo*

Il Regolamento n. 2 del 2000, di attuazione dell’art. 32 - comma 3 - della legge regionale 9 febbraio 2000, n. 6, concernente l’estensione dei provvedimenti di cui alla Legge Regionale n. 29 del 1998, per i portatori di patologie oncologiche e ai pazienti trapiantati, prevede dei rimborsi per quei pazienti che non possono iniziare i trattamenti nelle strutture oncologiche regionali entro il limite temporale di giorni trenta dal primo accertamento diagnostico, ovvero qualora i trattamenti non siano erogati presso le strutture regionali, e che per questi motivi intendano rivolgersi a strutture pubbliche o private accreditate extraregionali insistenti sul territorio nazionale. Affinché tali pazienti possano usufruire del rimborso è necessario che le situazioni indicate siano accertate e di conseguenza autorizzate.

### *Molise*

Con le modifiche alla regionale n. 17 del 2017<sup>28</sup>, recante “Interventi a favore di soggetti sottoposti a trapianto di organi o affetti da patologie rare”, si è stabilito che, ai fini della tutela del diritto alla salute, i soggetti che necessitano di trapianto d’organo o di tessuti o affetti da patologie rare, se riconosciute come tali dal Ministero della Salute e non trattabili nelle strutture sanitarie della regione, che necessitano del trattamento presso istituti al di fuori del territorio regionale, purché certificate dalle strutture ospitanti possono ricevere un rimborso da parte della Azienda sanitaria regionale del Molise. La domanda di rimborso dovrà essere presentata entro il termine di sei mesi dalla fine di ogni trattamento necessario.

### *Campania*

Con la Delibera della Giunta Regionale n. 106 del 2018, la Regione Campania ha aggiornato le disposizioni contenute in delibere precedenti in merito alla tutela del diritto alla salute dei cittadini, affetti da patologie che necessitano del trapianto d’organi e tessuti. In particolare, tale delibera prevede e disciplina il rimborso delle spese non coperte dal Fondo Sanitario, sostenute dai cittadini della Regione per trapiantati o in attesa di trapianto. Ciascuna Azienda Sanitaria Locale fornisce alla Direzione Generale per la Tutela della Salute, il numero dei pazienti che hanno richiesto il rimborso delle spese accessorie di natura non sanitaria, attraverso un applicativo informatico, al fine di ottenere un rimborso pro-capite per ciascun assistito.

### *Puglia*

L’articolo 13 della Legge Regionale n. 12 del 2005, “Rimborso spese a pazienti affetti da malattie rare”, ha stabilito il riconoscimento ed esteso la normativa dei rimborsi delle spese sostenute per interventi di trapianto, e successive modificazioni anche ai cittadini fino al diciottesimo anno di età, i quali, per esigenze cliniche documentate, sono tenuti recarsi presso centri interregionali per il trattamento di malattie rare non utilmente trattabili presso il territorio regionale. Le modalità di rimborso sono stabilite in maniera dettagliata e precisa, all’interno della medesima legge, sia per ciò che concerne l’utilizzo di mezzi di trasporto, anche privati, e sia per le spese sostenute a titolo di alloggio. Affinché i rimborsi possano essere erogati è necessario che gli assistiti presentino una richiesta corredata dalla documentazione di spesa e sanitaria e che rientrino nella fascia di reddito stabilita per legge.

---

<sup>28</sup> Modificata dalla Legge Regionale n. 23 del 18 luglio 2008.

### *Basilicata*

Il riferimento normativo della regione Basilicata in merito al rimborso delle spese di viaggio è la Legge Regionale n. 22 del 2000<sup>29</sup>, secondo cui la Regione Basilicata tutela il diritto alla salute dei cittadini residenti, i quali possono ottenere il rimborso delle spese di viaggio e di soggiorno sostenute in Italia per sottoporsi a interventi di trapianto di organi e tessuti, alle condizioni e secondo le modalità descritte dalla legge. In relazione a tali pazienti, la regione sostiene i costi di viaggio e alloggio purché tali costi siano adeguata dimostrati e motivati.

### *Calabria*

La Regione Calabria ha istituito un apposito Regolamento operativo, riferito alla Legge Regionale n. 8 del 99, aggiornata dalla Legge Regionale n. 47 del 2011, volto a disciplinare la possibilità di rimborso delle spese di viaggio e soggiorno connesse a prestazioni di diagnosi, cura e riabilitazione fruite dai cittadini residenti in Calabria in strutture ubicate fuori regione. Per quanto concerne le patologie rare congenite o acquisite, gli Uffici aziendali devono autorizzare il viaggio solo in presenza di certificazione medica specialistica di struttura pubblica (ASP di appartenenza ovvero di ASP o AO regionale) che attesti la non disponibilità nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale della prestazione richiesta. In particolare, la certificazione dovrà essere rilasciata da un Centro regionale accreditato per la specifica patologia ovvero da un centro extraregionale accreditato. Qualora la patologia non fosse curata nell'ambito della Rete Regionale delle Malattie Rare, la certificazione dovrà essere fatta da medico specialista di struttura pubblica (ASP di appartenenza ovvero di ASP o AO regionale) che attesti la non disponibilità nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale della prestazione richiesta.

### *Sicilia*

L'articolo 2 della Legge Regionale n. 202 del 1979, stabilisce che nei casi di ricorso a strutture sanitarie pubbliche o ad altri istituti, enti e luoghi di cura convenzionati ubicati fuori dal territorio regionale, in Italia o all'estero, l'unità sanitaria locale di appartenenza dell'assistito è autorizzata a concedere il contributo o rimborso di qualora la necessità del ricorso alle strutture sanitarie pubbliche, istituti, enti e luoghi di cura medesimi, sia stata preventivamente riconosciuta con le modalità previste dagli artt. 14-ter e 14-quinquies della L.R. 3 giugno 1975, n. 27, e successive modifiche e integrazioni. Tale normativa, istituita a carattere generale e non appositamente per le malattie rare, consente di sottoporsi a cure presso una regione diversa da quella di residenza purché siano rispettate le modalità e i criteri di richiesta descritti dalle normative suindicate.

### *Sardegna*

Secondo quanto previsto dalla Legge Regionale n. 26 del 2001, nel caso di ricorso a strutture sanitarie ubicate al di fuori del territorio regionale sono concessi contributi per le spese di viaggio e di soggiorno. Tali contributi sono qualora la prestazione sanitaria erogata sia stata preventivamente autorizzata secondo le modalità previste dalla legge. La richiesta di autorizzazione e le modalità relative al successivo rimborso sono ampiamente disciplinate e descritte all'interno della legge su indicata.

---

<sup>29</sup> Testo aggiornato e coordinato con L.R. n. 1 del 2004, L.R. n. 18 del 2006, L.R. n. 42 del 2009.

## CAPITOLO 5A APPROFONDIMENTI

# La valutazione delle tecnologie per le malattie rare: una indagine sulle scelte in tema di criteri di HTA per i farmaci orfani

d'Angela D.<sup>30</sup>, Carrieri C.<sup>30</sup>, Polistena B.<sup>30</sup>, Spandonaro F.<sup>31</sup>

Le sfide poste dall'HTA applicato alle tecnologie destinate alle malattie rare sono numerose e coinvolgono anche giudizi di valore, ovvero quelli relativi alla giustizia distributiva degli interventi (vd. *Quaderno OSSFOR n. 3*). Su questo tema, la poca letteratura esistente è esclusivamente estera: con la presente analisi ci si è posti l'obiettivo di iniziare a colmare la carenza nazionale di evidenze, indagando sulle posizioni degli stakeholders del sistema sanitario sul tema distributivo. Si tratta, ovviamente, di un primo e limitato tentativo di approfondire la materia a livello nazionale.

A tal fine è stata somministrata, per il secondo anno consecutivo, una survey ad un gruppo misto di stakeholder del sistema sanitario: Utenti (associazioni dei cittadini, sindacati, stampa), Professioni Sanitarie (medici di medicina generale, medici ospedalieri, del servizio di emergenza urgenza territoriale, farmacisti), Management di Aziende Sanitarie (Direttori Generali, Sanitari ed Amministrativi), Istituzioni (Assessorati regionali, Agenzia Nazionale della Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute), Industria Medicale. La survey, si è concentrata su alcune questioni controverse: in particolare quelle legate al trade-off fra criteri di efficienza e diritti di accesso e quelle relative ai criteri minimi di accettabilità delle evidenze scientifiche.

Nell'allegato 1 viene riportato il questionario completo che è stato somministrato (le risposte ovviamente sono anonime). Il numero di rispondenti 2019 all'indagine è pari a 30 (altri 43 avevano risposto nel 2018). Di seguito si riportano i principali risultati, senza esprimere valutazioni di merito, sia perché trattasi di una survey meramente esplorativa, su un campione limitato di stakeholder, sia per la natura valoriale delle domande.

La necessità di garantire equità d'accesso nel caso di malattie rare, e quindi il principio di rimborsare le tecnologie anche se il rapporto di costo efficacia non è favorevole, è certamente uno dei temi più dibattuti in letteratura. Si è quindi cercato di indagare su questo aspetto per comprendere quale fosse nel panel di rispondenti, la valutazione della accettabilità della deroga. Sebbene la maggioranza dei rispondenti ritenga corretto derogare dal principio, il 46,7% ritiene che l'applicazione del principio di costo-efficacia sia una condizione necessaria per l'accesso alla rimborsabilità anche nel caso di FO. Il dato appare in riduzione di 16,2 punti percentuali rispetto a quello rilevato

---

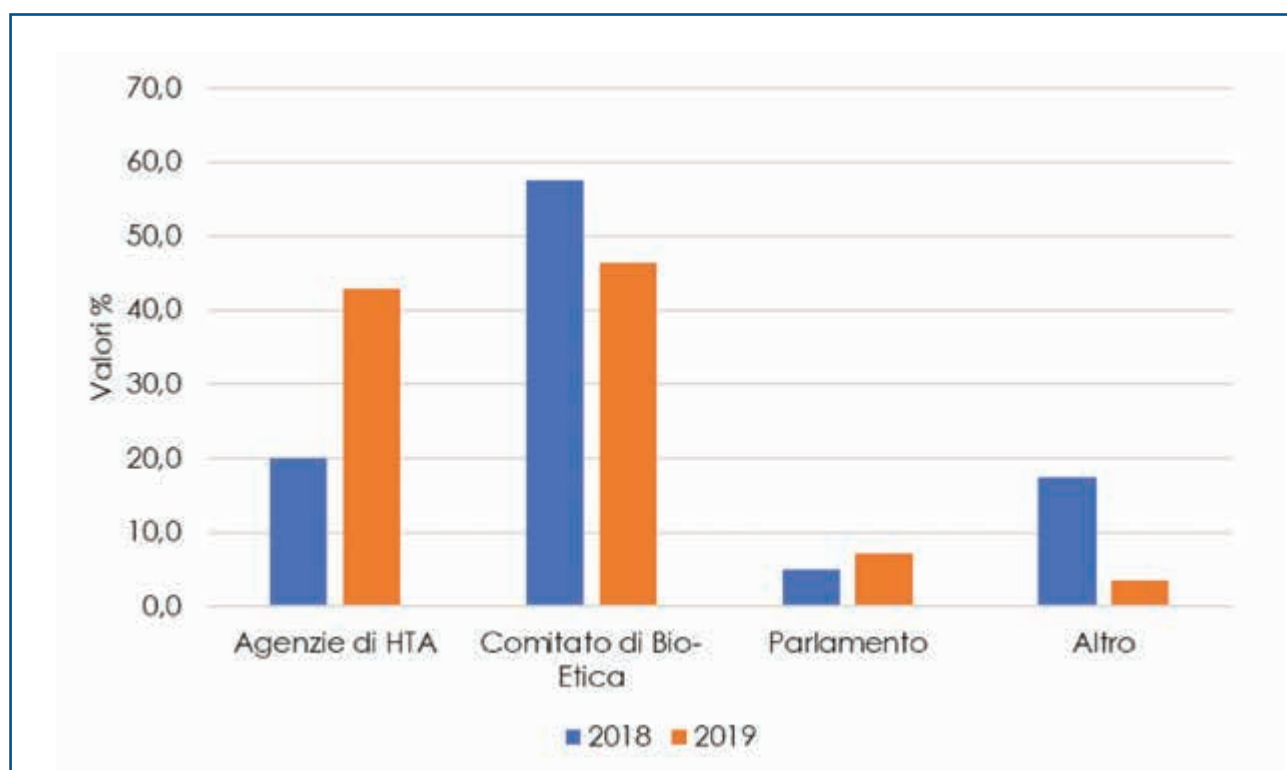
<sup>30</sup> C.R.E.A. Sanità, Università di Roma "Tor Vergata"

<sup>31</sup> Università di Roma "Tor Vergata", C.R.E.A. Sanità

nel 2018 (62,8%). Dato che la questione della deroga appare connessa all'aspetto della willingness to pay, ovvero alla disponibilità a concentrare risorse per la cura su "pochi" pazienti, nella survey è stato anche chiesto se fosse possibile stabilire una quantità massima di risorse che la Società dovrebbe essere disposta a investire per un singolo paziente: l'80,0% dei rispondenti ritiene che non esista tale possibilità (dato in linea con quello registrato nel 2018), mentre il restante 20,0% ritiene che questa debba essere fissata: per il 50,0% nella fascia € 500.000-1.000.000; un terzo tra € 1.000.000 e € 2.000.000 e il restante 16,7% tra € 100.000 e € 300.000. Nel 2018, i due terzi dei rispondenti avevano ritenuto che la soglia massima dovesse essere compresa tra € 500.000-1.000.000; il 18,2% tra € 1.000.000 e € 2.000.000 ed il 9,1% tra € 100.000 e € 300.000.

Per quel che concerne necessità di una valutazione degli specifici aspetti etici, i partecipanti alla survey hanno risposto in maniera quasi unanime: il 93,3% concorda sulla necessità di valutare questi aspetti, attribuendone la responsabilità al Comitato di Bio-Etica (46,4%), alle Agenzie di HTA (42,9%), al Parlamento (7,1%) o ad "altri soggetti" non meglio specificati (3,6%). Rispetto all'indagine svolta nel 2018 cresce la quota di rispondenti che ritiene accettabile la valutazione delle Agenzie di HTA (42,9% 2019 vs 20,0% 2018), riducendosi parimenti la quota di quelli che ritengono che tale valutazione debba essere svolta prevalentemente dal Comitato di Bio-Etica (46,4% 2019 vs 57,5% 2018) (Figura 1.1.).

**Figura 5a.1**  
**Categorie che dovrebbero analizzare gli aspetti etici. Confronto survey 2018-2019**



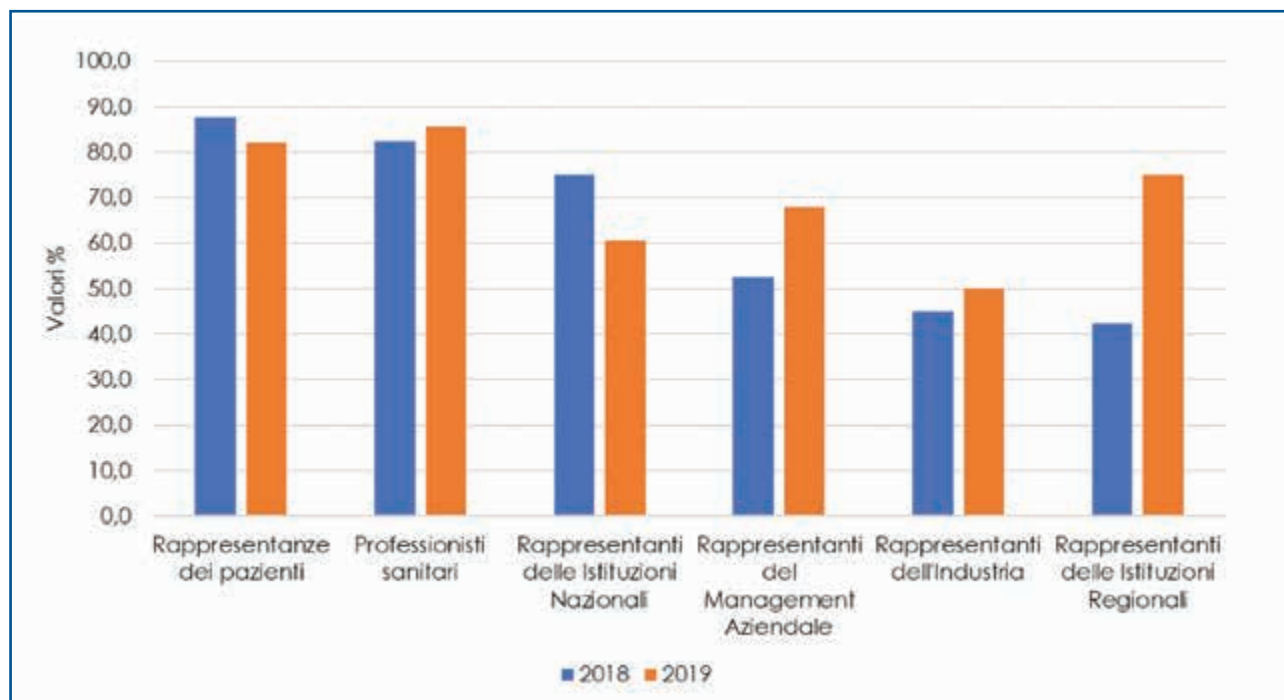
Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

A coloro che hanno dichiarato di ritenere necessaria una valutazione degli aspetti etici nell'HTA dei FO, è stato anche chiesto di individuare quali stakeholder coinvolgere nel processo: quasi la totalità dei rispondenti ha citato i professionisti sanitari (85,7%) e i rappresentanti dei pazienti (82,1%), seguiti dai rappresentanti delle istituzioni regionali (75,0%), dal Management aziendale (67,9%), dai rappresentanti delle istituzioni nazionali (60,7%) e dai

rappresentanti dell'industria (50,5%); il 39,3% ha ritenuto che nelle decisione debbano essere coinvolte tutte le categorie elencate, e il 21,4% ha scelto la combinazione di almeno tre categorie, con una preferenza per rappresentanze dei Pazienti, dei Professionisti sanitari e dei rappresentanti delle Istituzioni nazionali, oppure la combinazione di rappresentanze dei pazienti, delle Istituzioni regionali, e delle istituzioni nazionali; soltanto il 10,7% ha optato per il mix tra sole due risposte, in generale rappresentanti dei Pazienti e dei Professionisti sanitari; infine solo il 7,1% per una sola categoria.

Rispetto al 2018 osserviamo una sostanziale concordanza dei risultati; le maggiori differenze si riscontrano per i rappresentanti delle Istituzioni regionali (42,5% 2018 vs 75,0% 2019) e per i rappresentanti del Management aziendale (52,5% 2018 vs 67,9% 2019) (Figura 1.2).

**Figura 5a.2**  
**Categorie coinvolte nelle decisioni della valutazione degli aspetti etici. Confronto survey 2018-2019**

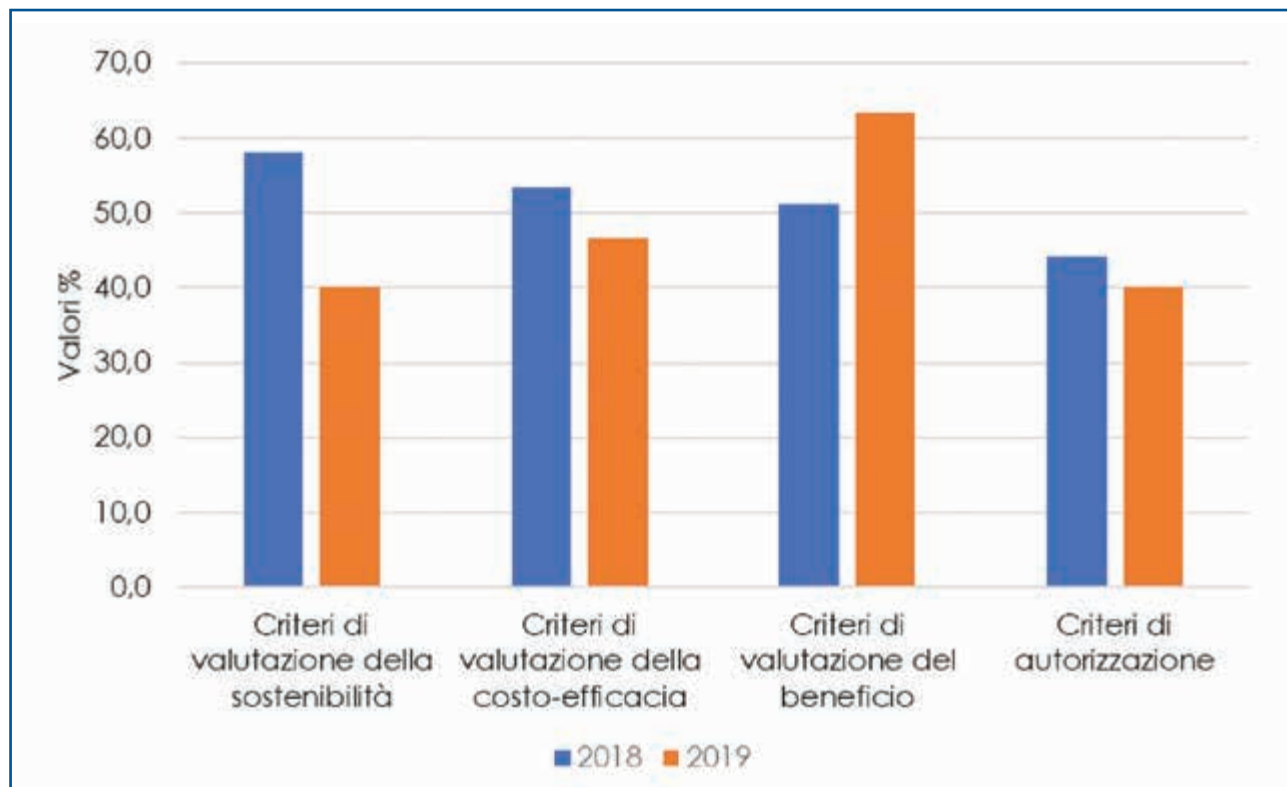


Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

In previsione dell'adeguamento ai Regolamenti CE n 141/2000 e n 847/2000 per i FO, si è posto il quesito se ci siano ulteriori criteri meritevoli di una regolamentazione ad hoc: il 63,3% dei rispondenti ritiene che siano necessari maggiori criteri di valutazione del beneficio, il 46,7% di valutazione della costo-efficacia, il 40,0% criteri ulteriori in tema di autorizzazione e sostenibilità. Rispetto al campione dei rispondenti del 2018 si registra una differenza sostanziale per coloro che ritengono sia necessario adottare criteri di valutazione della sostenibilità (-18,2 punti percentuali nel 2018 rispetto al 2019); aumenta anche la quota di rispondenti (+12,2 punti percentuali) che ritiene sia necessario utilizzare criteri di valutazione del beneficio (51,2% 2018 vs 63,3% 2019) (Figura 1.3).

Figura 5a.3

Criteri da sottoporre ad una regolamentazione ad hoc. Confronto survey 2018-2019

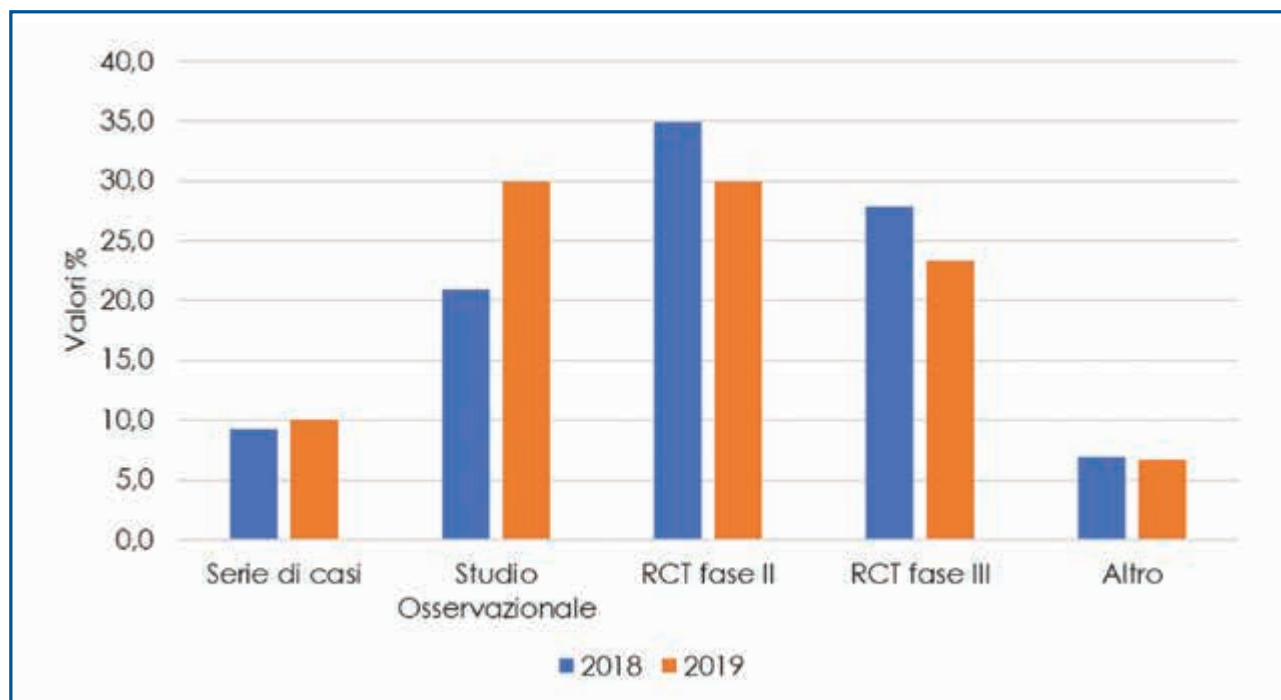


Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

Sempre in tema di criteri, per quanto concerne la sicurezza, si è indagato su quale sia il livello di evidenza minima necessario affinché un FO acceda alla rimborsabilità: il 30,0% (20,9% nel 2018) dei rispondenti alla survey ritiene sia necessaria una evidenza derivante almeno da uno Studio Osservazionale e da un Randomised Clinical Trials (RTC) di fase II (34,9% 2018 vs 30,0% 2019); il 23,3% ritiene si debba arrivare ad un RTC di fase III (27,9% nel 2018); il 10,0%, invece, ritiene possa essere sufficiente anche l'evidenza di una serie di casi (Figura 1.4.).

**Figura 5a.4**

**Livello minimo di evidenza sulla sicurezza per accedere alla rimborsabilità del farmaco. Confronto survey 2018-2019**

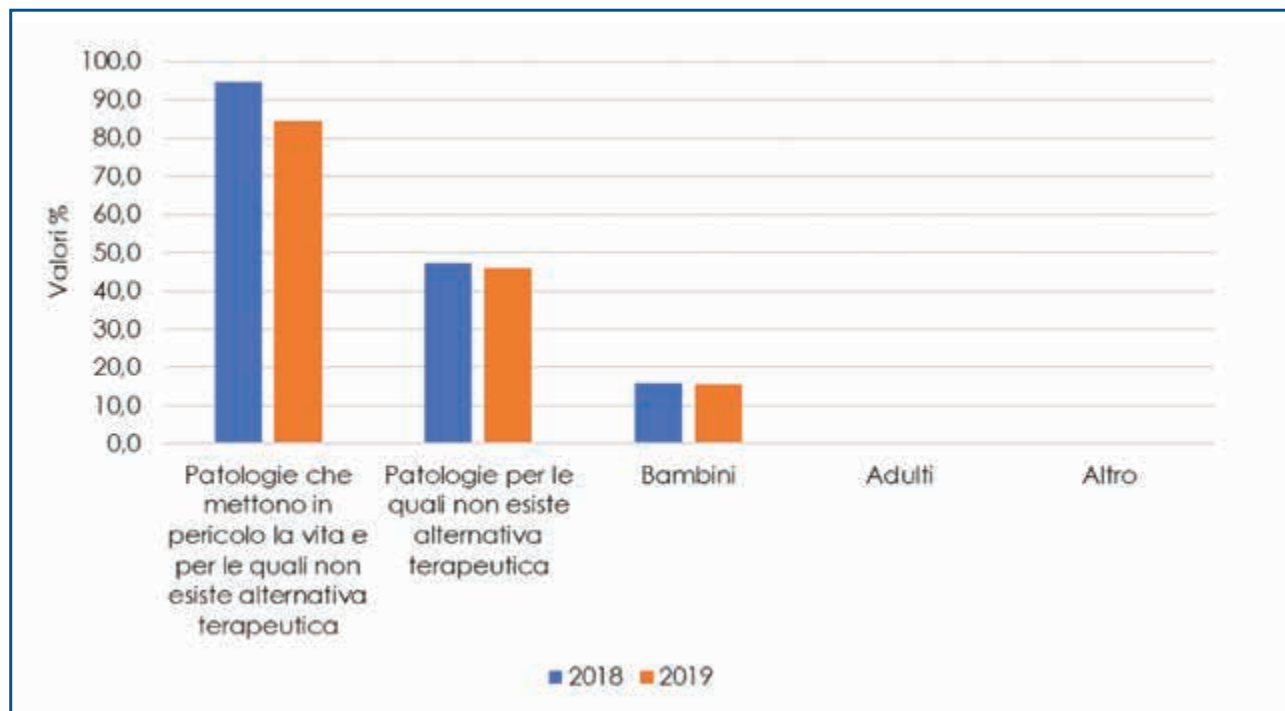


Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

In tema di "liceità" di deroghe in casi specifici, il 43,3% la ritiene possibile, il 56,7% invece no. L'84,6% dei rispondenti concordi con la derogabilità ha indicato il caso di patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esista alternativa terapeutica; il dato è in linea con quello registrato nel 2018, eccezion fatta per la quota di rispondenti che ritiene derogabili i livelli minimi di evidenza relativi alle patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica (94,7% 2018 vs 84,6% 2019) (Figura 1.5.).

Figura 5a.5

Derogabilità dei livelli minimi di evidenza sulla sicurezza. Confronto survey 2018-2019



Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

La stessa problematica, posta però in relazione ai livelli minimi di evidenza di efficacia, ha fornito risposte sostanzialmente analoghe: il 33,3% dei rispondenti ritiene sufficiente l'evidenza generata da almeno un RTC di fase III; il 26,7% da uno Studio Osservazionale e il 20,0% da un RCT di fase II.

Sulla possibile derogabilità, il 46,7% dei rispondenti è favorevole, e tra questi il 71,4% richiama ancora le patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica. Nel 2019 si riduce notevolmente la quota di rispondenti che ritiene derogabili, in termini di efficacia, i criteri di efficacia per le patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica (91,3% 2018 vs 71,4% 2019); mentre aumenta quella di coloro che ritengono possa essere ammissibile una deroga per tutte le patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica (43,5% 2018 vs 57,1% 2019) (Figura 1.6.).

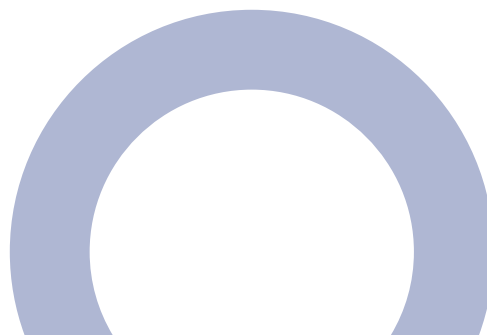
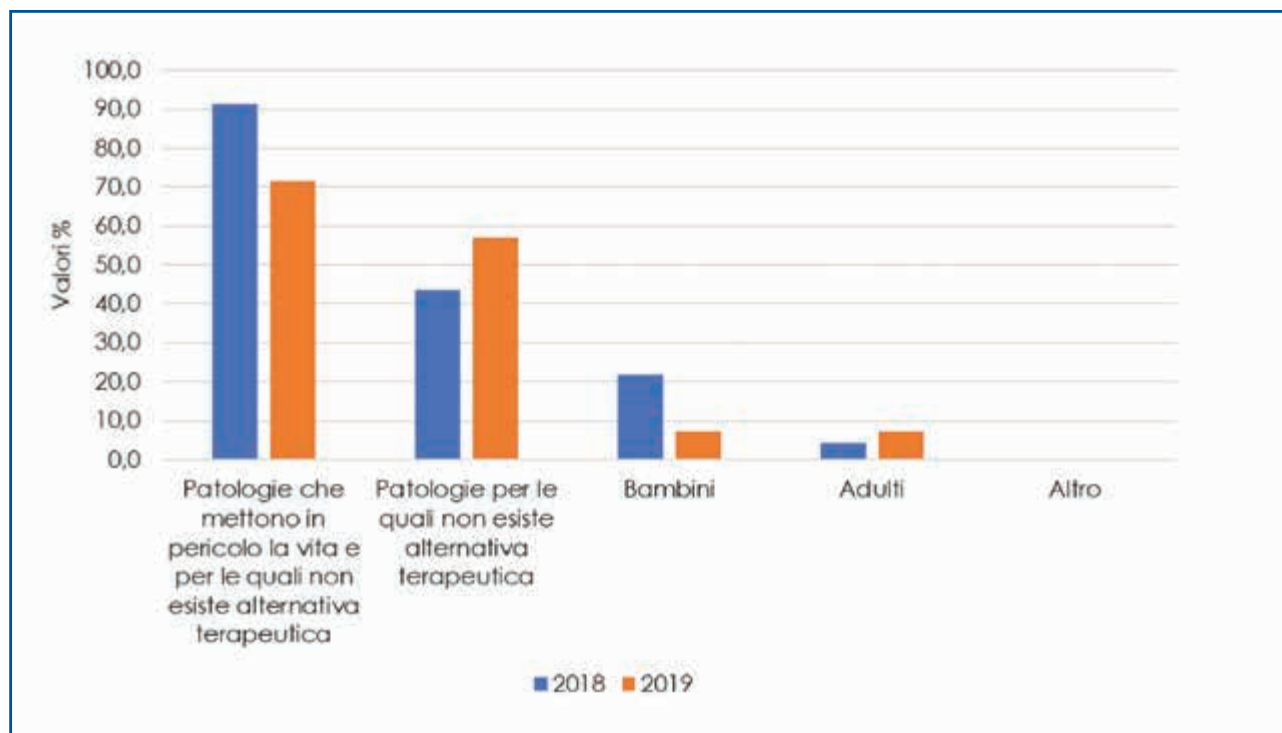




Figura 5a.6

Derogabilità dei livelli minimi di evidenza sulla efficacia. Confronto survey 2018-2019



Fonte: survey condotta da OSSFOR 2018-2019

## 5.1 Riflessioni finali

Le prime evidenze raccolte sembrano fornire alcune tendenze di fondo. Sulla questione delle preferenze sociali sull’allocazione degli investimenti in tecnologie sanitarie, e insieme sull’utilizzo di threshold diversificati per valutare l’accettabilità sociale della costo-efficacia, emerge in primo luogo come tali elementi non possano essere definiti che congiuntamente. In ogni caso il panel appare equamente diviso fra chi ritiene e chi invece non ritiene necessario integrare la costo-efficacia con valutazioni distributive. Il problema etico rimane in ogni caso un elemento essenziale per la netta maggioranza dei rispondenti, ma non emerge una chiara condivisione dei soggetti deputati a sviluppare le valutazioni. Per quel che concerne i criteri minimi di accettabilità delle evidenze di sicurezza, nonostante le note difficoltà nella produzione delle stesse, i rispondenti ritengono ci debba essere una maggiore “tolleranza” per i FO rispetto i farmaci “comuni”, in particolare in presenza di trattamenti life saving che colmano unmet needs. Le stesse problematiche e considerazioni si replicano per le evidenze di efficacia. L’esercizio condotto, pur con gli evidenti limiti sopra richiamati, in ragione della “dispersione” dei pareri espressi dal panel intervistato, dimostra l’urgenza di intraprendere un percorso di approfondimento delle implicazioni distributive nei processi di HTA nel campo dei FO.

# Allegato 1 – SURVEY

**1) Lei ritiene che la costo-efficacia nel campo dei farmaci orfani, sia una condizione necessaria per l'accesso alla rimborsabilità?**

- a) No
- b) Sì

**2) Lei ritiene che ci sia una quantità massima di risorse che la Società dovrebbe destinare ad un singolo paziente?**

- a) No
- b) Sì
  - i) Se sì, potrebbe quantificarne l'ordine di grandezza (considerando l'arco di vita del paziente)
    - 1) <100.000
    - 2) 100-300.000
    - 3) 300-500.000
    - 4) 500-1.000.000
    - 5) 1.000-2.000.000

**3) Ritiene che nell'ambito dell'HTA dei farmaci orfani sia necessaria una valutazione degli aspetti etici?**

- a) No
- b) Sì
  - i) Se sì
    - 1) Chi la deve effettuare?
      - a) Agenzie di HTA
      - b) Comitato di Bio-Etica
      - c) Parlamento
      - d) Altro \_\_\_\_\_
    - 2) Chi deve essere coinvolto nella decisione (anche più di una risposta)?
      - a) Rappresentanze dei pazienti
      - b) Professioni sanitari
      - c) Rappresentanti del management aziendale
      - d) Rappresentanti dell'Industria
      - e) Rappresentanti delle istituzioni regionali
      - f) Rappresentanti delle istituzioni nazionali

**4) Per quali dei seguenti criteri ritiene che sia necessario che i farmaci orfani abbiano una regolamentazione ad hoc (anche più di una risposta):**

- a) Criteri di autorizzazione
- b) Criteri di valutazione del beneficio
- c) Criteri di valutazione della costo-efficacia
- d) Criteri di valutazione della sostenibilità

**5) Quale è il livello minimo di evidenza sulla sicurezza che lei ritiene sia necessaria per far accedere alla rimborsabilità un farmaco?**

- a) Serie di casi
- b) Studio Osservazionale
- c) RCT fase II
- d) RCT fase III
- e) Altro \_\_\_\_\_

**6) Ritiene che ai livelli minimi di sicurezza indicati si possa in alcuni casi derogare?**

- a) No
- b) Sì
  - i) Se sì, in quali casi (anche più di una risposta)
    - 1) Bambini
    - 2) Anziani
    - 3) Adulti
    - 4) Patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica
    - 5) Patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica
    - 6) Altro \_\_\_\_\_

**7) Quale è il livello minimo di evidenza sulla sicurezza che lei ritiene sia necessaria per far accedere alla rimborsabilità un farmaco?**

- a) Serie di casi
- b) Studio Osservazionale
- c) RCT fase II
- d) RCT fase III
- e) Altro \_\_\_\_\_

**8) Ritiene che ai livelli minimi di efficacia indicati si possa in alcuni casi derogare?**

- a) No
- b) Sì
  - i) Se sì, in quali casi (anche più di una risposta)
    - 1) Bambini
    - 2) Anziani
    - 3) Adulti
    - 4) Patologie per le quali non esiste alternativa terapeutica
    - 5) Patologie che mettono in pericolo la vita e per le quali non esiste alternativa terapeutica
    - 6) Altro \_\_\_\_\_

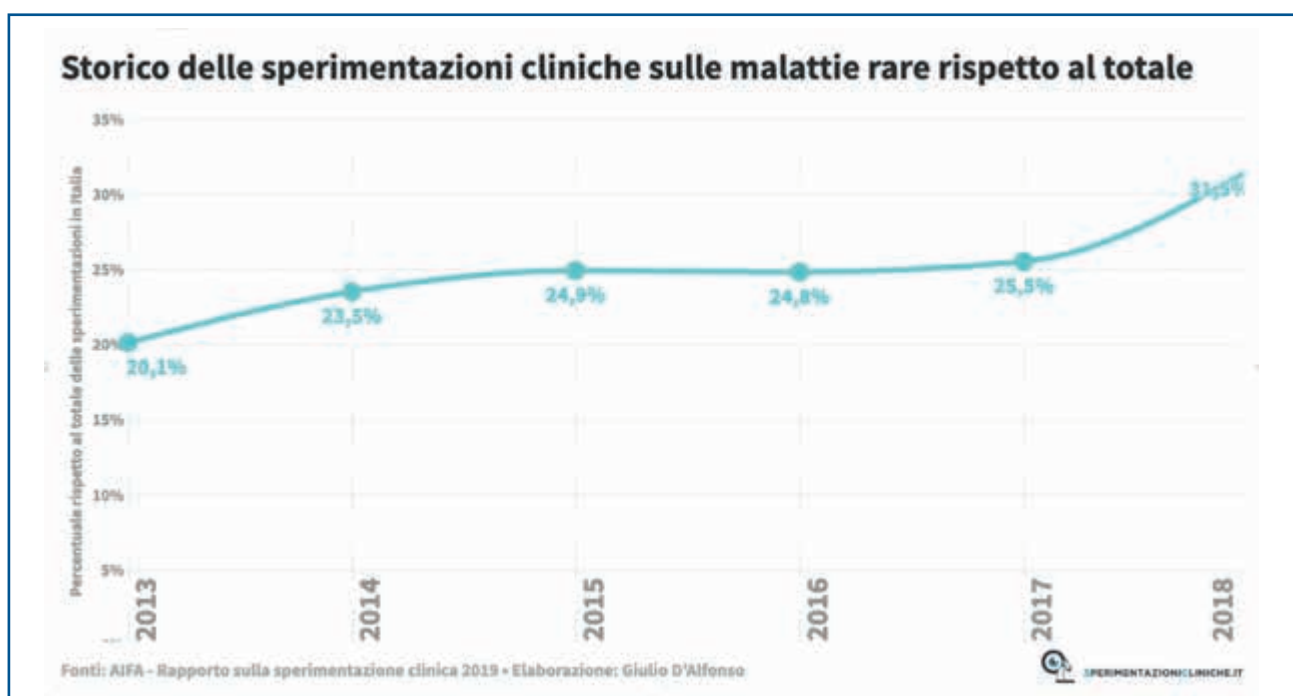
## CAPITOLO 5B APPROFONDIMENTI

# Analisi delle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare in Italia

Giulio D'Alfonso <sup>32</sup>

L'analisi delle sperimentazioni cliniche che si conducono in un determinato Paese e su una specifica area terapeutica o clinica consentono non solo di valutare l'interesse attuale e prospettico su quella specifica area, ma anche di realizzare un horizon scanning delle terapie in arrivo nei prossimi 3-5 anni. Con tali obiettivi abbiamo condotto un'analisi che esamina l'andamento storico delle sperimentazioni cliniche dedicate alle malattie rare in Italia, e approfondisce lo stato di sviluppo di alcuni farmaci orfani la cui approvazione è attesa entro il 2020. Per l'analisi della ricerca clinica siamo partiti dai dati ufficiali presentati nei rapporti AIFA, grazie ai quali è stato costruito un dataset che comprende dati a partire dal 2013 (rapporto 2014), primo anno in cui appaiono sezioni specificatamente dedicate alle malattie rare, al 2018 (rapporto 2019). La prima osservazione riguarda l'anno 2018, in cui i dati mostrano il deciso aumento delle sperimentazioni cliniche dedicate alle malattie rare. Questo aumento si osserva sia in termini percentuali rispetto al numero di sperimentazioni totale (+6%) che in termini numerici assoluti, essendo stati attivati 66 studi in più rispetto al 2017, che si traduce in un aumento del 31,5% delle ricerche rispetto al totale. (fig 1)

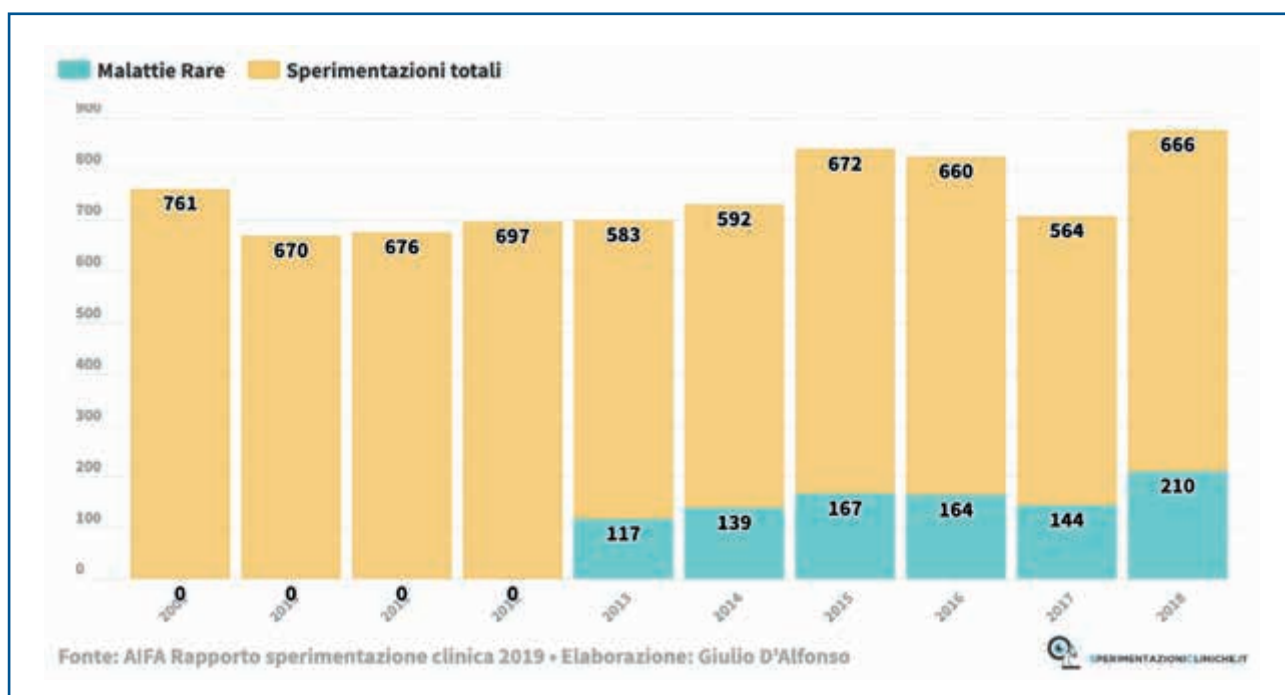
Fig1



<sup>32</sup> [SperimentazioniCliniche.it](http://SperimentazioniCliniche.it)

Questa crescita viene osservata in un contesto in cui il numero totale di sperimentazioni cliniche nel nostro paese è, ormai da anni, altalenante ma che nel 2018 sembra abbia invertito la tendenza grazie ai 102 studi clinici in più rispetto al 2017 (+18%), con un ritorno ai valori del 2015-2016 e di poco inferiore a quella di anni precedenti al 2012.

Fig 2

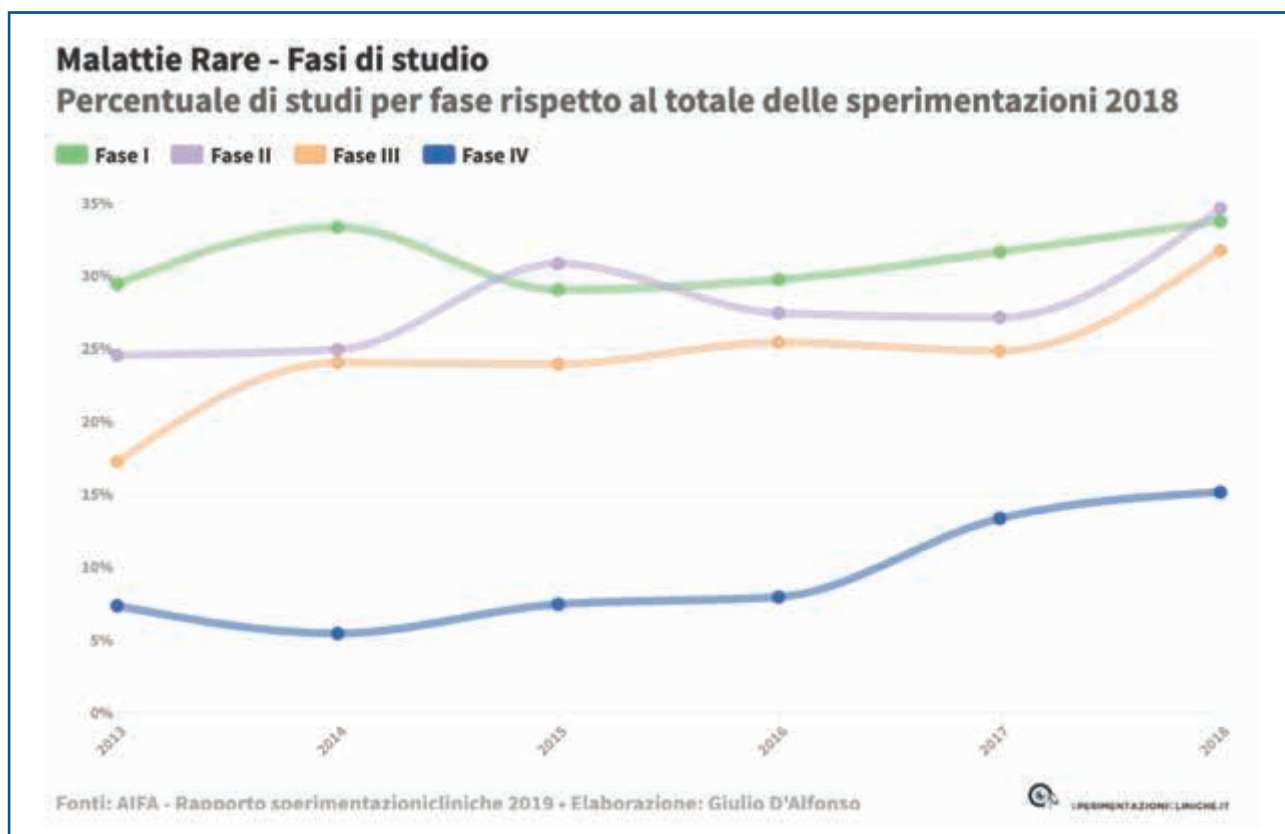


L'incremento degli studi sulle malattie rare è così rilevante che, compiendo una generalizzazione, possiamo dire che rappresenta il 64% dell'aumento di tutti gli studi clinici in Italia. Questo dato ribalta anche una delle osservazioni dello scorso anno in cui, ragionando in termini di numeri assoluti e non di percentuale sul totale, la ricerca sulle malattie rare mostrava un calo di studi pari a circa il 13%.

## Aumento degli studi clinici: le fasi di studio.

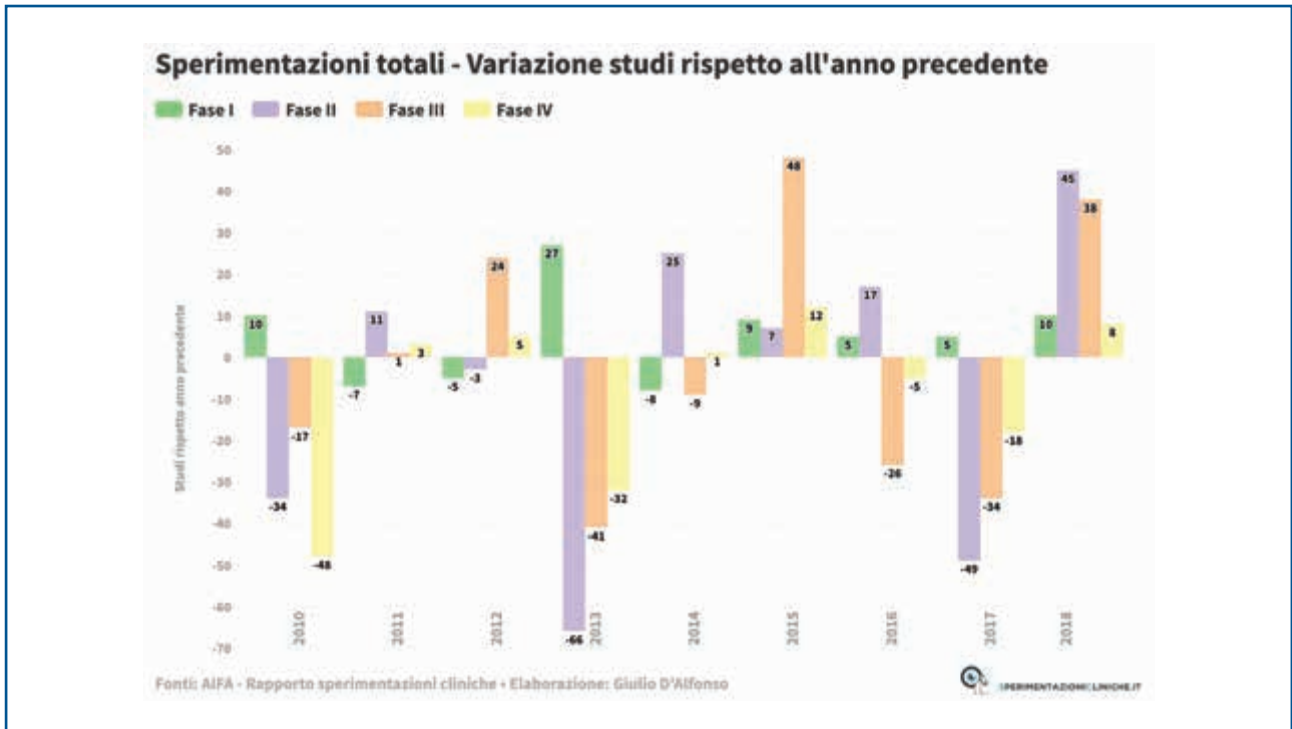
In uno scenario così incoraggiante abbiamo quindi cercato di comprendere come questi studi si siano distribuiti tra le varie fasi di ricerca. Osservandone la distribuzione in termini percentuali rispetto al numero di studi totali, vediamo che le fasi I, II e III sembrano equamente rappresentate, con valori poco maggiori al 30% (31,7% - 34,6%) (fig 3)

Fig 3



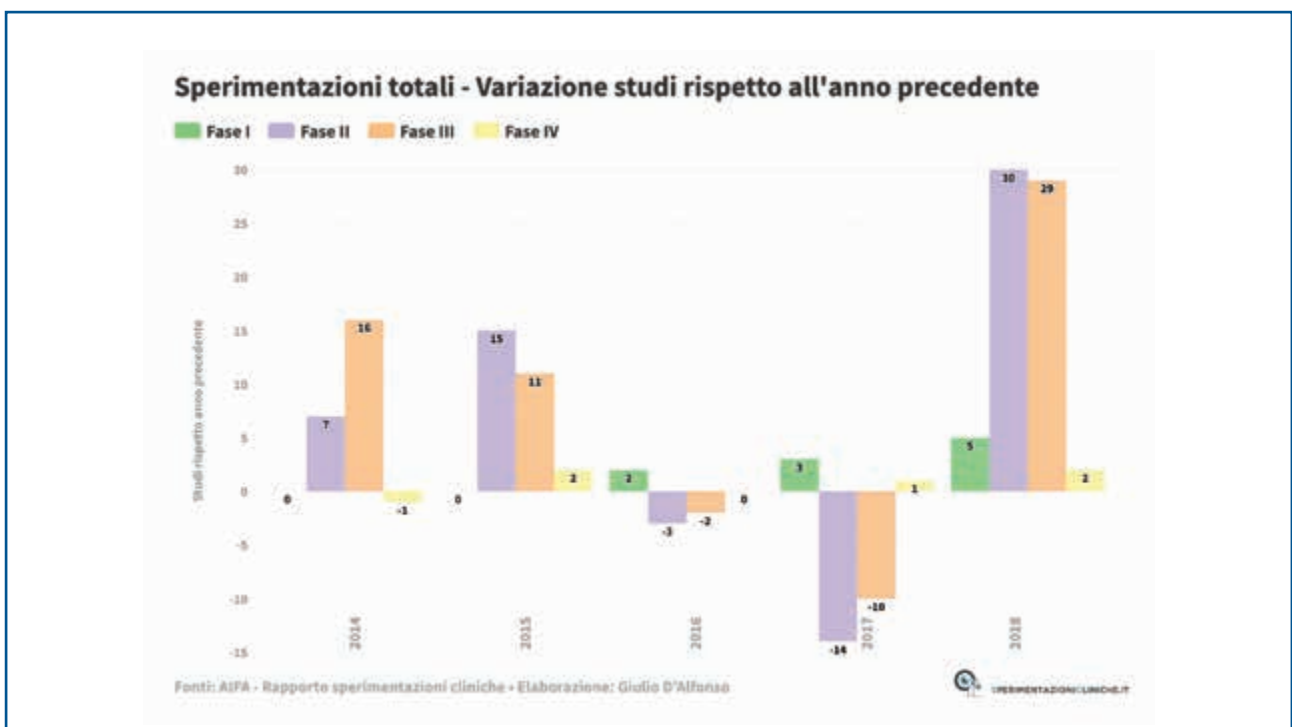
Rispetto allo scorso anno si conferma, quindi, la crescita delle sperimentazioni in tutte le fasi. In particolare, appare significativo l'incremento congiunto delle sperimentazioni di fase II e di fase III che, come possiamo vedere dall'analisi dei flussi che abbiamo effettuato (fig. 4), storicamente non era mai stato così evidente.

Fig 4



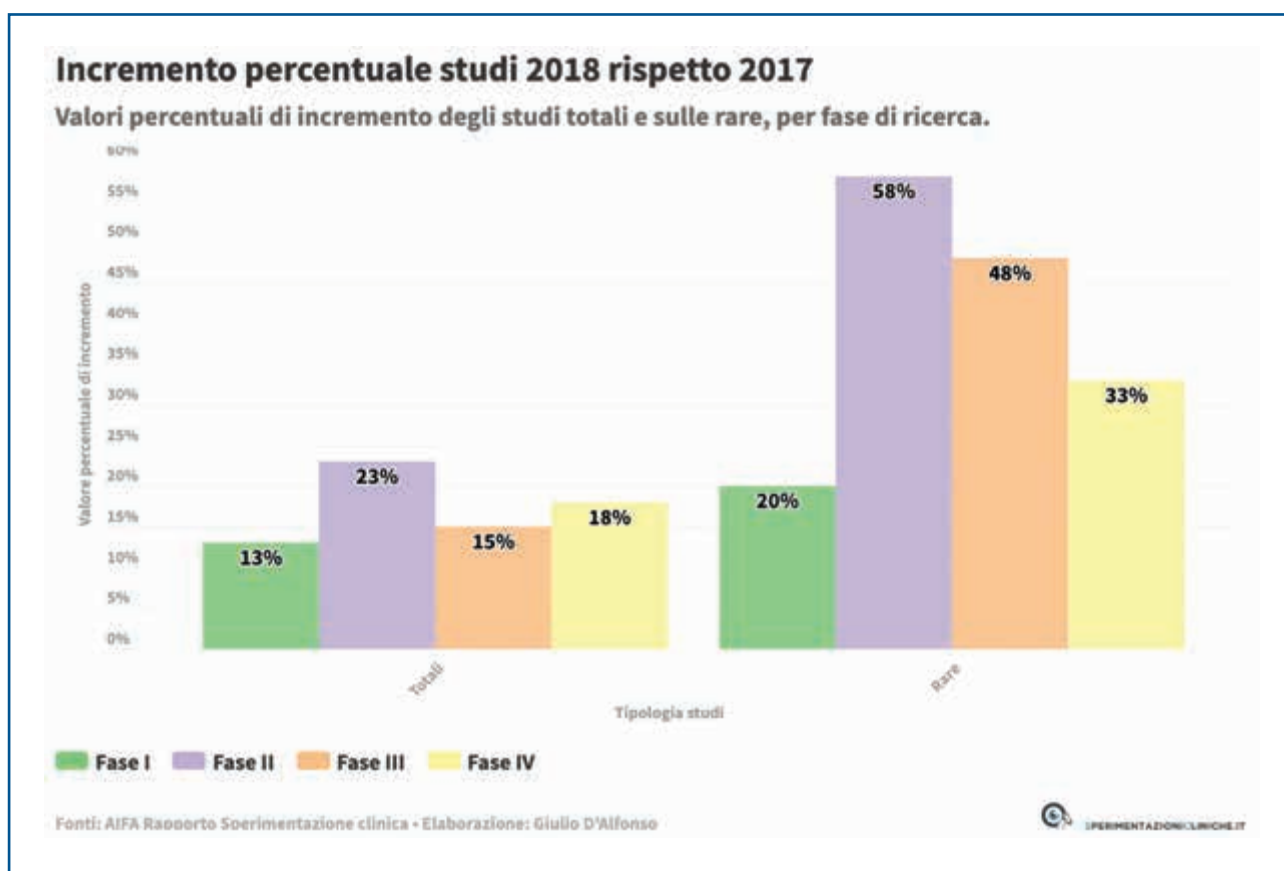
Analizzando gli stessi flussi per quel che riguarda le sperimentazioni sulle malattie rare vediamo che questa tendenza non solo viene confermata, ma si presenta rafforzata. (fig 5)

Fig 5



Ragionando in termini percentuali, infatti, l'incremento degli studi nell'ambito delle malattie rare è molto più consistente rispetto all'aumento generale degli studi clinici nel paese. Come si può vedere dal grafico (fig 6), l'aumento si distribuisce trasversalmente su tutte le fasi di studio, con picchi per gli studi di fase II e III che presentano un incremento pari al 58% nel primo caso (30 studi) e del 48% nel secondo caso (29 studi). Bisogna ricordare che questi dati accorpano alla fase I anche gli studi I-II e I-III, mentre per la fase II si includono anche gli studi II-III, secondo i criteri decisi da AIFA nel rapporto sulla Sperimentazione clinica 2019.

**Fig 6**



Questi numeri inducono ad un ulteriore ottimismo se confrontati con i flussi netti osservati nel 2017 anno in cui, rispetto al 2016, fu osservata una perdita netta di 14 studi per la fase II e 10 per la fase III. Nel complesso, quindi, i dati registrati nel 2018 riportano in ampio attivo il numero netto degli studi effettuati nell'arco degli ultimi 5 anni.

**Siamo diventati un paese attrattivo per la ricerca? Il caso dei farmaci orfani.**

Prendendo spunto dal rapporto AIFA "Orizzonte Farmaci 2019" recentemente pubblicato, abbiamo voluto fotografare l'attuale situazione della ricerca clinica in un ambito di nostro principale interesse: i farmaci orfani di cui si attende la valutazione entro il 2020. (tab 1)



Tab 1

<b>Farmaci Orfani in attesa di valutazione entro il 2020</b>	
Cannabidiolo	Osilodrostat
Cellule T vitali	Pexidartinib (idrocloreuro)
Emapalumab	Polatuzumab vedotin
Enasidenib	Pretomanid
Gilteritinib (fumarato)	Quizartinib
Imlifidase	Ravulizumab
Ivosidenib	Selinexor
Larotrectinib	Tagraxofusp
Onasemnogene abeparvovec	Turoctocog alfa pegol



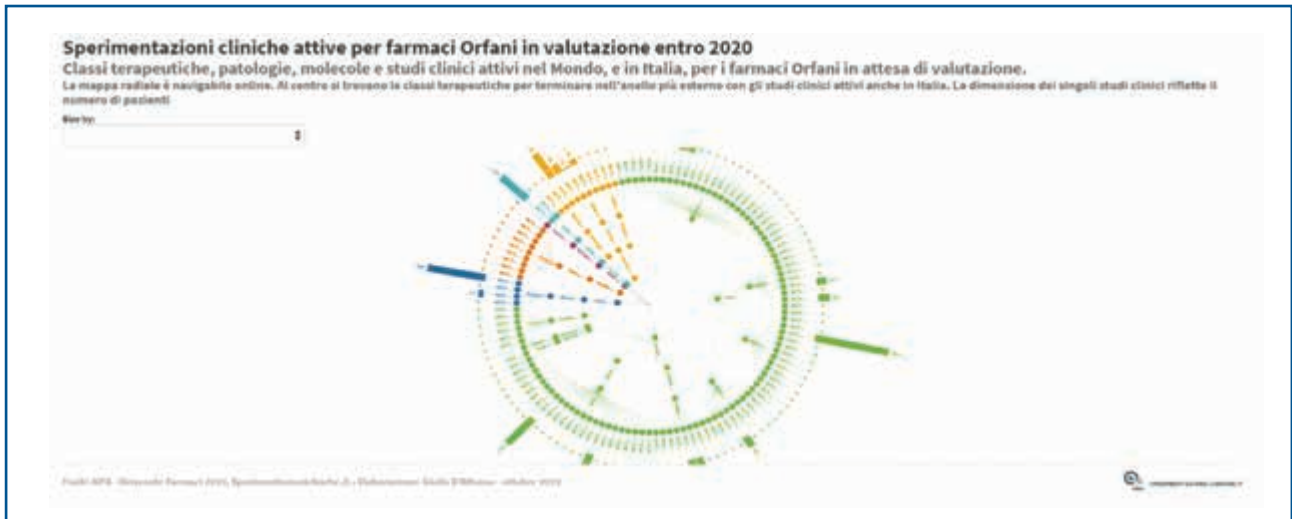
Su queste molecole abbiamo realizzato una fotografia dello stato della ricerca clinica, analizzando gli studi che risultano aperti all'arruolamento ai primi giorni di ottobre 2019 e quelli di prossima apertura. Le fonti dei dati sono state il nostro sito [www.sperimentazioncliniche.it](http://www.sperimentazioncliniche.it) e [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). I farmaci analizzati sono distribuiti in 8 Aree terapeutiche, con una distribuzione che vede il ruolo predominante dei medicinali antineoplastici (9) e degli immunosoppressori (3), con singole presenze per le altre categorie. (tab 2)

Tab 2

Agenti antineoplastici e immunomodulatori
Altri medicinali del sistema muscolo-scheletrico
Antibatterici per uso sistemico
Antiemorragici
Antiepilettici
Corticosteroidi per uso sistemico
Immunosoppressori
Medicinali antineoplastici

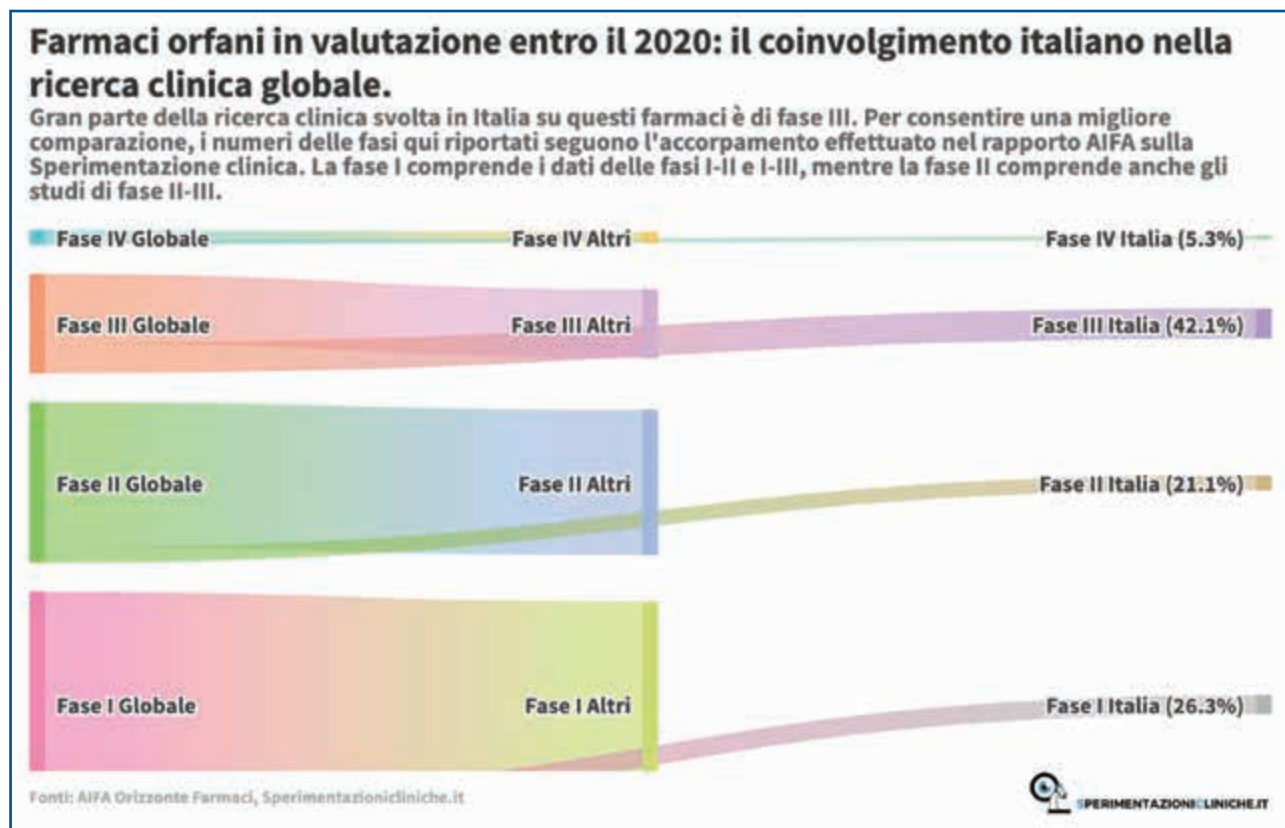
In queste aree terapeutiche troviamo trattamenti indirizzati verso 15 patologie, tra cui la Leucemia Mieloide Acuta che ha ben 4 farmaci in attesa di valutazione. Per ulteriori approfondimenti si rimanda al sito web [www.sperimentazioncliniche.it](http://www.sperimentazioncliniche.it) con una infografica navigabile con cui poter approfondire tutte le aree terapeutiche, le patologie e le sperimentazioni in corso, nel mondo e in Italia. (anteprima in fig 7)

Fig 7



Sulla lista di farmaci presentati in tabella 1 la situazione, ai primi giorni di ottobre 2019, vede un totale di 123 studi clinici in corso a livello mondiale. Di questi però solo 19 ricerche coinvolgono anche centri italiani, il 15% del totale. Analizzando la distribuzione di questi studi emerge come in Italia siano sottorappresentate le fasi più innovative della ricerca clinica, la I e la II. Quasi la metà degli studi che coinvolgono l'Italia sono infatti di fase III (42,1% dei globali). Rispetto alle fasi antecedenti notiamo nel dettaglio che l'Italia viene coinvolta nella partecipazione soprattutto negli studi complessi, di fase I-II e II-III, mentre rimane praticamente esclusa dagli studi puri di fase I o II, con un tasso di coinvolgimento che si attesta al 3,2% e 6,4% rispettivamente. Nella Fig 8 vediamo invece il dato complessivo delle fasi, seguendo i criteri di accorpamento degli studi utilizzati da AIFA e precedentemente descritti. La distribuzione degli studi nel nostro paese appare, inoltre, particolarmente significativa rispetto a quella globale che presenta una ripartizione delle ricerche specularmente opposta, con il 43,9% degli studi in fase I, il 30,9 in fase II ed il 14,6% in fase III.

Fig 8



Nel complesso, quindi, sembra che l'Italia non mostri ancora un grado di attrattività sufficientemente elevato per attrarre le fasi più innovative della ricerca clinica e comunque venga complessivamente coinvolta in maniera meno rilevante, con soli 19 studi attivi a fronte dei 123 totali (14,6%). Questo si traduce anche in una minore possibilità di accesso alle ricerche da parte dei pazienti laddove, a fronte di una richiesta di arruolamento globale di 29502 pazienti, gli studi a cui abbiamo accesso prevedono un arruolamento di 4328 pazienti. Per questi però è confortante sapere che l'accessibilità e la distribuzione delle ricerche cliniche sul territorio è abbastanza vasta, come mostrato in fig 9.

Fig 9



## Conclusioni

L'analisi qui condotta sulle sperimentazioni cliniche dedicate alle malattie rare mostra un settore della ricerca in salute, in decisa crescita rispetto ai dati degli ultimi due anni. Rispetto al calo complessivo dello scorso anno, in cui abbiamo osservato un limitato aumento esclusivamente negli studi di fase I, nel 2018 osserviamo un rilevante aumento degli studi clinici per ogni fase di studio, con percentuali comprese tra il +20 ed il +58%.

Malgrado questo visibile incremento, l'analisi da noi effettuata sulle sperimentazioni dei farmaci orfani in prossima valutazione, mostra come ci siano ampi margini per un ulteriore miglioramento del sistema. Infatti, dai dati emerge che per lo sviluppo di queste molecole il paese sembra essere utilizzato in modo marginale e che i promotori delle sperimentazioni cliniche tendono a sottoutilizzare l'Italia per le fasi di studio più innovative, come la fase I.

In queste condizioni, anche considerando la sempre più consolidata tendenza nell'organizzare studi complessi come quelli di fase I-II o I-III, l'Italia corre il concreto rischio di essere esclusa da ricerche cliniche importanti. Sarebbe il caso, quindi, di intraprendere azioni affinché questi studi possano essere favoriti e supportati, soprattutto a seguito di azioni istituzionali mirate che consentano di rimuovere gli ostacoli ad oggi esistenti i quali impediscono all'intero sistema di essere complessivamente più efficiente, in linea con gli altri paesi EU.

Da parte nostra riteniamo che oltre a queste misure di sistema, sia altrettanto importante impostare una forte azione di condivisione delle informazioni, che possa rendere più facile effettuare attività analitiche in grado di generare ulteriori conoscenze e consapevolezze.

In questo senso la pubblicazione dei rapporti AIFA, citati tra le fonti nelle nostre analisi, rappresentano certamente un fattore utile all'approfondimento, ma non sufficiente.

Si dovrebbe puntare, a nostro parere, ad una condivisione più estesa delle informazioni e dei dati legati alla ricerca clinica, rendendoli disponibili e consultabili in tempo reale. Solo così sarà possibile valorizzare al meglio il ruolo di analisti e divulgatori che, come noi, lavorano per favorire lo sviluppo di un sistema di sperimentazioni cliniche sempre più efficiente, che consenta all'Italia di crescere ulteriormente, ampliando tutte le implicite ricadute positive per i pazienti potenzialmente interessati.

## CAPITOLO 5C APPROFONDIMENTI

# Cure domiciliari: verso un nuovo modello di presa in carico dei pazienti con malattie rare

Abstract del documento prodotto dall'Alleanza Malattie Rare

Secondo la definizione dell'Institute of Medicine (IOM, 1999) la qualità dell'assistenza viene descritta come il grado con cui i servizi sanitari riescono a garantire agli individui e alla popolazione il raggiungimento di risultati in salute desiderati in rapporto con il livello delle evidenze scientifiche disponibili. Quindi l'assistenza sanitaria, per essere di buona qualità, deve poter garantire ai pazienti dei servizi appropriati in cui saper delineare delle prospettive terapeutiche condivise utilizzando una comunicazione attenta e sensibile alle esigenze del singolo paziente. Del resto un'assistenza di bassa qualità può comportare un eccesso di assistenza in termini di diagnosi, cure e terapia o al contrario poca assistenza o cure sbagliate. Nel nostro Paese, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) garantisce alle persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto o esiti delle stesse, percorsi assistenziali erogati presso il proprio domicilio denominati "cure domiciliari".

Questi percorsi assistenziali consistono in un insieme organizzato di trattamenti medici, infermieristici e riabilitativi, necessari per stabilizzare il quadro clinico del paziente, limitarne il declino funzionale e migliorarne la qualità della vita. Le cure domiciliari si integrano con le prestazioni di assistenza sociale e di supporto alla famiglia, generalmente erogate dal Comune di residenza della persona. Il bisogno clinico-assistenziale viene accertato tramite idonei strumenti di valutazione multiprofessionale e multidimensionale che consentono la presa in carico globale della persona e la definizione di un "Progetto di assistenza individuale" (PAI) sociosanitario integrato. L'assistenza domiciliare è, dunque, un servizio compreso nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in grado di garantire una adeguata continuità di risposta sul territorio ai bisogni di salute, anche complessi, delle persone non autosufficienti, anche anziane, e dei disabili ai fini della gestione della cronicità e della prevenzione della disabilità. Le cure domiciliari vengono erogate con modalità diverse, in base all'organizzazione dei servizi territoriali della ASL; tuttavia, sono generalmente gestite e coordinate direttamente dal Distretto sociosanitario (DSS) delle Aziende Sanitarie Locali (ASL), in collaborazione con i Comuni. Nonostante la previsione di modello come sopra descritto, l'esperienza più comune descritta dai pazienti, rimanda ad un labirinto amministrativo burocratico, che a volte diviene un vero e proprio "raggiro", privo di qualsiasi garanzia nell'ottenimento di ciò che necessita, facendo sentire i pazienti e le loro famiglie molto spesso soli.

Al fine di ovviare ad una siffatta situazione, l'Alleanza Malattie Rare ha organizzato un Tavolo di confronto fra gli esperti, con l'obiettivo di individuare le criticità, comuni a tutte le patologie, ed elaborare la proposta per nuovo modello organizzativo per le Cure Domiciliari. Dopo oltre un anno di lavoro, si è arrivati alla conclusione di dover superare l'impostazione nata negli anni '80, "Assistenza Domiciliare agli Anziani", individuata per rispondere alle sole problematiche della popolazione anziana, per arrivare ad un'offerta di Cure Domiciliari molto più ampia e generalizzata, in grado di rispondere ai reali, e più estesi, bisogni dei pazienti. Nonostante i continui progressi della scienza, persiste il problema della cronicità legato sia all'invecchiamento della popolazione sia all'aumento dei

casi di sopravvivenza per i pazienti con gravi patologie ad alta complessità assistenziale. Un simile contesto, comporta, di conseguenza, la necessità di contenere la spesa sanitaria e di razionalizzare le risorse disponibili, imponendo agli ospedali di utilizzare dei sistemi in grado di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale in gruppi omogenei al fine di individuare le risorse ad essi destinate.

Il modello adottato è il Diagnosis Related Groups (DRG), uno schema di diagnosi individuato per ciascun paziente dimesso da una struttura ospedaliera, attraverso l'utilizzo di una serie di dati, quali: età, sesso, tipo di dimissione, diagnosi principale, diagnosi secondarie, procedure/interventi chirurgici. Questi dati, utilizzati per la compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO), contenuta in tutte le cartelle cliniche dei dimessi dalla struttura ospedaliera e inserita in un tracciato informatizzato, sono sistematicamente comunicati alla Regione di appartenenza e, poi, al Ministero della Salute. L'utilizzo di questo sistema ha comportato una notevole impennata delle dimissioni ospedaliere, trasferendo gli aspetti post dimissione alla Sanità Territoriale che, però, non è stata in grado di garantire la continuità delle cure, per motivi connessi alla esiguità delle risorse, sia umane che finanziarie. Appare quindi evidente come questo modello di valutazione, abbia comportato notevoli problemi per i pazienti con malattie rare, i quali, difficilmente, rientrano nei parametri d'assistenza comuni ad altre patologie croniche come ad esempio il diabete.

Punto focale dell'organizzazione sanitaria territoriale è il Distretto, secondo quanto previsto e stabilito dal Decreto Legislativo n. 504 del 92. Il Distretto ha la funzione di rispondere alle richieste di Salute dei cittadini, attraverso la prevenzione e la cura, tenendo conto dell'aspetto qualitativo/quantitativo di quanto erogato.

Secondo quanto previsto dall'articolo 3-quinquies del Decreto Legislativo su citato, il Distretto assicura i servizi di assistenza primaria relativi alle attività sanitarie e sociosanitarie, nonché il coordinamento delle proprie attività con quella dei Dipartimenti e dei Servizi Aziendali, inclusi i Presidi Ospedalieri, inserendoli organicamente nel Programma delle Attività Territoriali. Al Distretto sono attribuite risorse definite, conformemente agli obiettivi di salute della popolazione di riferimento. Ad esso, inoltre, compete l'assistenza primaria, ivi compresa la continuità assistenziale, attraverso il necessario coordinamento e l'approccio multidisciplinare, in ambulatorio e a domicilio, tra medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, servizi di guardia medica notturna e festiva e i presidi specialistici ambulatoriali, attraverso il coordinamento di questi ultimi con le strutture operative a gestione diretta, organizzate in base al modello dipartimentale, nonché con i servizi specialistici ambulatoriali e le strutture ospedaliere ed extraospedaliere accreditate.

Argomento cruciale del Tema della Cure Domiciliari è l'integrazione Ospedale – Territorio. La poca efficacia dell'integrazione ospedale territorio, è legata, fondamentale, ad una scarsa conoscenza reciproca delle due realtà; ciò rende complesso il confronto tra personale sanitario territoriale e quello ospedaliero, determinando una concreta difficoltà di poter strutturare, sul territorio, una équipe dedicata al paziente. Ciò rende evidente come l'integrazione ospedale - territorio proiettato sia fondamentale per la gestione del paziente complesso, per il quale deve essere assicurata l'individuazione di una entità specifica sul territorio, dedita esclusivamente alle cure domiciliari, in grado di seguire costantemente i pazienti, facilitando lo scambio delle informazioni e permettendo quella integrazione concreta Ospedale-Territorio, che sempre più necessita per la complessità dei pazienti.

Il tema delle Cure Domiciliari assume una rilevanza fondamentale nell'ambito delle Malattie Rare, proponendosi come punto di riferimento per i pazienti e per le loro famiglie sul territorio. L'integrazione fra i centri specialistici, lo scambio di informazioni ma anche il lavoro integrato e sinergico, consentirebbero di seguire nel tempo il paziente, con aggiornamenti costanti, anche in tempo reale. Ciò consentirebbe, inoltre, di avere punti di riferimento certi e facilmente identificabili, sia per i pazienti che per gli stessi Centri per lo studio delle Malattie Rare.



Da non sottovalutare è poi il tema dell'Integrazione socio assistenziale; lo stato di malattia crea disagio sociale, che spesso incide su vari fattori familiari, da quello economico a quello di assicurare una continuità assistenziale H24 per il sostegno alla famiglia. È importante che tali forme di disagio siano segnalate anche dal medico di medicina generale. Tali segnalazioni possono essere rivolte all'ufficio preposto del Distretto che provvede, d'intesa con i servizi sociali comunali, a valutare il caso esclusivamente per gli aspetti di sostegno sociale e a fare richiesta alla struttura delle Cure Domiciliari per la fornitura della figura dell'OSS. In questo caso, l'Ente Comunale provvederà a pagare il 50% del costo/ora dell'OSS all'Azienda Sanitaria, come previsto dalle normative nazionali. Operando in questo modo si garantisce la presenza dell'OSS, poiché in molti casi i Comuni hanno difficoltà ad assicurare tali figure per la scarsità di risorse.

Altro aspetto fondamentale che incide sul tema delle Cure Domiciliari è la fornitura di Protesi – Ausili – Devices – Farmaci, la cui fornitura appare spesso complessa, in quanto connessa ad una serie di richieste burocratiche cui i pazienti e le loro famiglie non sempre sono in grado di far fronte. Nell'ambito delle Malattie Rare, la situazione dei pazienti e delle famiglie risulta ancora più gravosa in quanto manca omogeneità nella proposta assistenziale che viene offerta sul territorio. La scarsità di PDTA (Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali) per i malati rari non consente al sistema sanitario di garantire interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza e di attuare attività standardizzate da parte di un team multidisciplinare. Da diversi anni i PDTA vengono utilizzati per migliorare la qualità ed efficienza delle cure, ridurre la variabilità nelle cure e garantire cure appropriate al maggior numero di pazienti.

La ricerca di soluzioni strutturali, tecnologiche e organizzative necessarie al riorientamento dei sistemi di cure primarie per poter affrontare la domanda sempre più consistente e diversificata di servizi da parte di una popolazione che vive più a lungo e con bisogni assistenziali multipli, individua nei PDTA, uno strumento potenzialmente utile per rispondere a queste necessità. Il progressivo aumento del numero di pazienti con multimorbilità e bisogni di cura complessi, anche nelle malattie rare, presuppone lo sviluppo di una medicina di iniziativa proattiva attraverso il potenziamento della rete dei servizi territoriali, una maggiore integrazione con le strutture ospedaliere e lo sviluppo di sistemi che mettano insieme professionisti dei settori sanitari e sociali. Nel corso degli anni si è invece assistito ad una progressiva frammentazione dei servizi assistenziali territoriali ed ospedalieri.

Agire sull'appropriatezza degli interventi terapeutico-assistenziali, riorganizzando e standardizzando i processi di cura e monitorandone l'impatto non solo clinico ma anche organizzativo ed economico, consentirà non solo di migliorare la qualità delle cure ma anche di affrontare il tema generale della limitatezza delle risorse attraverso una razionalizzazione dell'offerta e non solo una loro riduzione. Se il paziente è in carico alle Cure Domiciliari, dovrà essere l'organizzazione delle Cure Domiciliari a provvedere anche alla fornitura di quanto previsto nei piani terapeutici e nei PDTA. L'organizzazione delle Cure Domiciliari, sia a livello periferico che centrale, dovrà avere possibilità di assicurare tutto quanto necessita al paziente senza ritardi di sorta, poiché in alcuni casi la fornitura, in particolare dei farmaci, device, nutrienti e apparecchi per la ventilazione, può comportare rischi per la vita stessa del paziente. La valutazione per la presa in carico in cure domiciliari, oggi, tende a considerare come prevalente le necessità socio assistenziali, valutando la funzione dell'autonomia, lo stato cognitivo, il sostegno familiare, l'ambiente in cui vive il paziente, mentre risulta molto lacunosa l'analisi delle condizioni cliniche in funzione della patologia di cui il paziente è affetto, delle esigenze terapeutiche e di quanto altro esige il piano terapeutico. Per un approccio più appropriato nella gestione dei pazienti complessi, dimessi dagli ospedali e da inserire nel percorso delle Cure Domiciliari, vanno considerati nuovi e più specifici parametri e informazioni, che oggi non vengono considerati.

La "mission" delle Cure Domiciliari, obbliga a dover considerare due aspetti, il primo di ordine etico, in quanto al malato ricoverato con una patologia grave che viene trasferito al proprio domicilio, si deve garantire quanto necessita senza alcuna restrizione o, peggio, metterlo davanti a farraginosi percorsi burocratici, situazioni queste non presenti nel percorso ospedaliero. Il trasferire il paziente con gravi patologie al proprio domicilio mira a



contenere i costi di degenza ospedaliera a fronte di costi più contenuti per le cure domiciliari e per rendere psicologicamente più sopportabile lo stato di malattia, ma questo trasferimento deve assicurare percorsi quanto più semplificati e privi di carichi burocratici per le famiglie dei malati.

Il secondo aspetto è di garantire un'organizzazione capace di far fronte a qualsiasi quadro clinico complesso. Una tale organizzazione deve assicurare le cure previste dai piani assistenziali, la fornitura a domicilio dei prodotti necessari e una gestione complessa per malati particolari, che possono essere portatori di devices, con esigenza di nutrizione artificiale o di supporto ventilatorio. Queste esigenze devono essere necessariamente gestite da una equipe che sappia far fronte alle urgenze. Devono, inoltre, essere garantiti nei limiti delle esigenze tecniche, indagini diagnostiche per immagini, esami di laboratorio ed eventuali trasferimenti tramite ambulanza.

## Il modello di presa in carico del paziente con malattia rara

### 1. I Centri Certificatori

Sono individuati i Centri Certificatori (reparti o UO/Ambulatori di UO nei vari presidi Ospedalieri) per le Malattie Rare. Ogni Regione identifica i Centri attraverso un Decreto Regionale, ai quali è affidata:

- la certificazione della diagnosi,
- l'inserimento nel Registro delle Malattie Rare Regionale,
- l'invio al Referente Aziendale per le Malattie Rare, della Asl di competenza del paziente, di tutta la documentazione inerente il paziente stesso, compreso un Piano Assistenziale Individuale (PAI) che comprenda il percorso terapeutico per quel paziente (compreso FKT, Logopedia, presidi sanitari da fornire), le richieste dei Farmaci, la cadenza dei controlli periodici

Ogni Centro nomina un Referente per l'interfaccia con le AASSLL e ne darà comunicazione alle AASSLL stesse.

### 2. Le ASL

È individuato presso ogni ASL Regionale, il Referente Aziendale per le Malattie Rare. Tale Referente Clinico, dovrà essere un Dirigente Medico che sarà punto di riferimento dei Centri di Malattie Rare.

Compiti del Referente Aziendale Malattie Rare:

- Proporre la costituzione del Comitato Aziendale Malattie Rare con Delibera del Direttore Generale
- Convocare le riunioni periodiche del Comitato Aziendale Malattie Rare costituito
- Avere l'elenco dei Referenti dei Centri Certificatori Malattie Rare
- Verificare eventuali criticità del percorso di presa in carico del paziente
- Essere riferimento per i Referenti Distrettuali Territoriali per le Malattie Rare
- Stilare, insieme agli altri membri del Comitato Aziendale, la procedura Aziendale di Presa in Carico ed inviarla ai Centri Certificatori. Tale procedura dovrà prevedere la modalità di presa in carico, i tempi di presa in carico, il ruolo dei singoli componenti del percorso (chi fa che cosa), la modalità di erogazione dei farmaci e presidi, la consultazione del Registro Regionale Malattie Rare per la verifica dei nuovi pazienti in carico. I Comitati devono attenersi ad una regola unitaria. Il rischio è che vi possano essere differenze da Azienda ad Azienda nella modalità di presa in carico e di assistenza medica per ciascuna patologia (ritorno ai PDTA)
- Verificare l'avvenuta nomina del Referente Distrettuale Territoriale per la presa in carico territoriale del paziente (questa figura è, quindi, del Distretto, non della UOC/Dipartimento)

### 3. Il Comitato Aziendale Malattie Rare

Presso ogni ASL è costituito il Comitato Aziendale Malattie Rare, tale Comitato è costituito da:

- Referente Aziendale Malattie Rare
- Referente Servizio Informatico
- Referente Area Farmaceutica per le malattie rare
- Referente Dipartimento Assistenza Territoriale,
- Referente Dipartimento Assistenza Ospedaliera
- Referente Infermieristico Dipartimento Assistenza Territoriale

I compiti del Comitato sono:

- Verifica del percorso garantendo la corretta applicazione dello stesso
- Gestione delle criticità riferite dai Referenti Distrettuali
- Analisi dei dati di assistenza e presa in carico
- Costruzioni dei percorsi per l'accesso ai Farmaci con il coinvolgimento delle Farmacie Distrettuali ed Ospedaliere
- Gestione dell'elenco dei Centri Certificatori per le malattie rare e contatto con i Referenti individuati da tali centri
- Aggiornamento di eventuali decreti e disposizioni ai Referenti Aziendali
- Controllo del funzionamento della piattaforma informatica

### 4. Il Distretto Sanitario

Presso ogni Distretto sanitario è individuato un Referente Distrettuale Territoriale per le Malattie Rare. Tale Referente dovrà essere un Dirigente Medico delegato dal Direttore Sanitario Distrettuale ed a cui fa riferimento, indicato nella Delibera di costituzione del percorso di presa in carico che sarà punto di riferimento territoriale per il paziente con malattia rara. Dovrà svolgere un ruolo di facilitatore di accesso ai servizi di cui il paziente ha necessità, garantendo l'erogazione dei Servizi richiesti dal Centro Certificatore comprese le Cure Domiciliari e l'erogazione di dispositivi medici attraverso percorsi ad hoc all'interno del Distretto Sanitario. Cura l'inoltro delle richieste per visite Ambulatoriali o prescrizioni senza aggravio di tempo per il paziente. Con cadenza semestrale rendiconta l'attività svolta al Responsabile Aziendale Malattie Rare, che valuterà la presenza di criticità da riportare al Comitato Aziendale Malattie Rare. I Direttori dei Distretti Sanitari garantiranno dei percorsi per la facilitazione all'accesso ai Servizi Distrettuali, specialmente per quanto riguarda FKT, Neuro-psicomotricità, Logopedia, Cure Domiciliari, che entreranno nelle competenze del Referente Distrettuale delle Malattie Rare.

### 5. La presa in carico

Il paziente con Diagnosi di Malattia Rara, si reca presso il Distretto Sanitario di appartenenza dal Referente Distrettuale Malattie Rare e consegna tutta la documentazione relativa alla diagnosi, compreso il codice di esenzione rilasciato dal Centro Certificatore (CC). Il Referente Distrettuale, verificato il codice di esenzione, prenderà visione delle richieste espresse dal CC attraverso il Piano Assistenziale Individuale (PAI), e provvederà a garantirne la realizzazione. La realizzazione del PAI sarà garantita anche attraverso la prenotazione di eventuali visite ambulatoriali con accesso dedicato (v. punto 3)

Saranno individuati i Presidi Ospedalieri di riferimento per:

- L'infusione di farmaci in regime ambulatoriale
- Esecuzione di esami diagnostici
- Ricovero per eventuali eventi, connessi alla patologia, che necessitino di interventi non eseguibili presso il domicilio

Tali PP.OO. saranno individuati utilizzando il criterio della prossimità attraverso l'afferenza del Distretto Sanitario (1 P.O. per Distretto o gruppi di Distretti contigui) e garantiranno l'accesso per le prestazioni richieste attraverso l'apertura di una cartella clinica. La cartella clinica, all'atto della dimissione, sarà inviata al Referente Distrettuale di quel paziente, a mezzo e-mail, al quale spetterà il compito di garantire le prestazioni necessarie, ove prescritte. I PP.OO. avranno come riferimento delle AASSLL il Referente Distrettuale per le Malattie Rare, in modo da creare dei percorsi che garantiscano la prestazione appropriata al bisogno del paziente. Il Referente Distrettuale comunicherà al paziente, all'atto della presa in carico, il P.O. o i PP.OO. di riferimento per il paziente per tutte le necessità (infusione farmaci, erogazione presidi, ricovero). Sarà creata una piattaforma informatica dedicata a valenza Regionale che permetterà lo scambio di dati ed informazioni dei pazienti, con accesso diversificato per livello di responsabilità. Attraverso la piattaforma potrà avvenire anche lo scambio di informazioni cliniche tra strutture intra- ed inter-aziendali a cui potranno accedere i Referenti delle Malattie Rare dei Centri Certificatori, Referenti delle Malattie Rare Aziendali e Distrettuali.

#### **ALLEANZA MALATTIE RARE - AMR**

L'Alleanza Malattie Rare AMR è un tavolo tecnico permanente nato il 4 luglio 2017 con la firma alla Camera dei Deputati di un Memorandum d'Intesa voluto dalla Senatrice Paola Binetti, Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le malattie rare e sottoscritto da Gianna Puppo Fornaro, presidente Lega Italiana Fibrosi Cistica in rappresentanza dei pazienti, Federico Spandonaro, direttore di CREA Sanità e Francesco Macchia, coordinatore dell'Osservatorio Farmaci Orfani - OSSFOR. Oggi l'Alleanza è composta da oltre 90 Associazioni e Organizzazioni di Pazienti di primo e secondo livello, tecnici e rappresentanti istituzionali che operano nelle malattie rare e rappresenta un luogo di fattiva collaborazione tra la società civile ed il mondo politico con lo scopo di migliorare l'organizzazione dell'intero settore delle malattie rare. Il lavoro dell'Alleanza, coordinato da OSSFOR, viene realizzato attraverso l'organizzazione di Tavoli tematici che analizzano alcune specifiche problematiche comuni, scelte dalle associazioni, e la conseguente elaborazione di strategie per favorire lo sviluppo e la piena implementazione di politiche di gestione e presa in carico delle persone affette da malattie rare e di sostegno allo sviluppo dei farmaci orfani ispirandosi ai principi di uguaglianza, parità fra i generi, reciprocità e mutuo beneficio. In base alle problematiche, vengono invitati ai tavoli esperti che possono contribuire al raggiungimento dei risultati (AIFA, le Regioni, i Farmacisti Ospedalieri, ISS, clinici, etc.). Il primo Tavolo Tematico è stato dedicato all'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) ed ha portato alla realizzazione del documento "Cure Territoriali e Malattie rare: verso un nuovo modello di presa in carico dei pazienti". L'Alleanza Malattie Rare, su richiesta delle associazioni aderenti, interviene pubblicamente su tematiche di interesse per i pazienti e partecipare agli eventi pubblici dedicati alle diverse tematiche relative alle malattie rare e ai farmaci orfani.

# GLOSSARIO

## AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

## ADI

Assistenza Domiciliare Integrata

## AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

## AIC

Autorizzazione all'Immissione in Commercio

## ASL

Azienda Sanitaria Locale

## ATC

Gruppi Anatomici Principali

## CE

Commissione Europea

## CHMP

Committee for Medicinal Products for Human Use

## COMP

Committee for Orphan Medicinal Product

## CTS

Commissione Tecnico Scientifica

## CPR

Commissione prezzo e rimborso

## DCI

Denominazione Comune Internazionale

## DPC

Distribuzione Per Conto

## EMA

European Medicines Agency

## ERN

European Reference Network

## FO

Farmaco Orfano

## GMP

Good Manufacturing Practice

## GU

Gazzetta Ufficiale

## GUUE

Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

## LEA

Livelli Essenziali di Assistenza

## MR

Malattie Rare

## ODD

Orphan Drug Designation

## OMS

Organizzazione Mondiale della Sanità

## PE

Parlamento Europeo

## SCFM

Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

## SSN

Servizio Sanitario Nazionale

## SSR

Sistemi Sanitari Regionali

## TFUE

Trattato di Funzionamento dell'Unione Europea

## UE

Unione Europea

## UMF

Unità Minime Frazionabili

# SITOGRAFIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

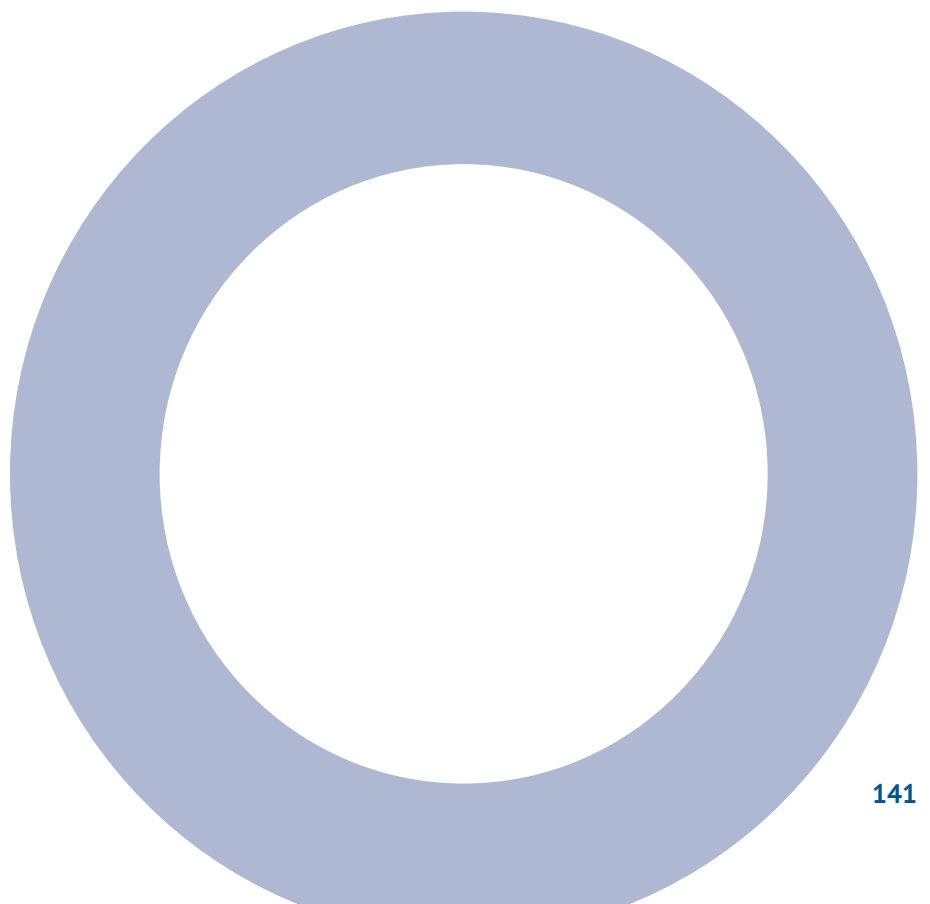
[www.telethon.it/](http://www.telethon.it/)

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

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

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

[www.sperimentazioneliniche.it](http://www.sperimentazioneliniche.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](http://www.creasanita.it)  
[barbara.polistena@uniroma2.it](mailto:barbara.polistena@uniroma2.it)



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

Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R.  
[www.ossevatoriomalattierare.it](http://www.ossevatoriomalattierare.it)  
[direttore@ossevatoriomalattierare.it](mailto:direttore@ossevatoriomalattierare.it)



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