

Cartella stampa

Presentazione 5° Rapporto Osservatorio Farmaci Orfani –
13 dicembre 2021, ore 10:30-13:00



PRESENTAZIONE 5° RAPPORTO OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

13 DICEMBRE 2021 ORE 10:30-13:00

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI



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

A cura di
OSSERVATORIO MALATTIE RARE

PRESENTAZIONE 5° RAPPORTO OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

13 DICEMBRE 2021 ORE 10.30-13.00

PROGRAMMA PRELIMINARE*

10.30

APERTURA DEI LAVORI E SALUTI ISTITUZIONALI

Francesco Macchia, Coordinatore OSSFOR

Federico Spandonaro, Presidente C.R.E.A. Sanità

Annamaria Parente, Presidente 12^a Commissione permanente (Igiene e Sanità), Senato della Repubblica*

10.45

PRESENTAZIONE 5° RAPPORTO ANNUALE

Barbara Polistena, Responsabile scientifico e consigliere di amministrazione C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità, OSSFOR

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

Tiziana Corsetti, Direttore U.O.C. Farmacia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma - Responsabile Area Scientifica Malattie Rare SIFO

Roberta Venturi, Ricercatore Osservatorio Malattie Rare

Armando Magrelli, Vice-Chair of Committee Orphan Medicinal Products, EMA

Giulio D'Alfonso, Presidente Osservatorio Trial - sperimentazioncliniche.it

Annamaria De Luca, Professore Ordinario Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco Università degli Studi Aldo Moro di Bari

11.45

TAVOLA ROTONDA: LA GOVERNANCE SUL TERRITORIO

Coordinano i lavori: **Francesco Macchia**, **Barbara Polistena**

Erica Daina, Responsabile Coordinamento Regionale Malattie Rare, Regione Lombardia

Fortunato Nicoletti, Alleanza Malattie Rare

Arturo Cavaliere, Presidente Società Italiana Farmacisti Ospedalieri (SIFO)

Giovanna Scroccaro, Direttore Direzione Farmaceutico, protesica, dispositivi medici Regione Veneto

Francesco Trotta, Dirigente Settore HTA ed economia del farmaco, AIFA*

12.20

TAVOLA ROTONDA: PNRR & MALATTIE RARE

Coordinano i lavori: **Francesco Macchia**, **Barbara Polistena**

Paola Binetti, Presidente Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare

Ida Fortino, Dirigente Struttura Farmaco e Dispositivi Medici Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia

Tiziana Nicoletti, Responsabile CNAMC Cittadinanzattiva

Ugo Trama, Dirigente UOD Politica del farmaco e dispositivi, Direzione Generale Tutela Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania

Annalisa Scopinaro, Presidente UNIAMO FIMR Onlus

Paolo Ursillo, UOS Reti Cliniche e Monitoraggio DM70, Age.Na.S.

*In attesa di conferma

CON IL CONTRIBUTO NON CONDIZIONATO DI





EMBARGO 13 DICEMBRE ORE 11:00

COMUNICATO STAMPA

MALATTIE RARE, DAL 5° RAPPORTO OSSFOR LE 5 PROPOSTE PER L'UTILIZZO DEL PNRR

Tra queste l'integrazione del Fascicolo Sanitario Elettronico, l'utilizzo puntuale dei dati raccolti nei database regionali, Piani Terapeutici immediatamente autorizzativi, l'implementazione della telemedicina, del teleconsulto e la disponibilità di dispositivi diagnostici portatili per l'assistenza domiciliare, e l'adeguamento del domicilio alle esigenze di salute

Roma, 13 dicembre 2021 – Dare suggerimenti per una messa a terra del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza che tenga conto dei bisogni dei malati rari, supportati da stime attendibili sul numero appunto dei malati rari in Italia, della loro distribuzione per sesso, età e gruppi di patologia, dei trend di spesa per farmaci e prestazioni, tenendo in considerazione anche l'impatto della pandemia: queste le principali direttrici seguite nel **5° Rapporto Annuale di Osservatorio Farmaci Orfani-OSSFOR**, il primo centro studi e think-tank dedicato allo sviluppo delle policies per la governance e la sostenibilità nel settore delle malattie rare nato da una iniziativa del *Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità)* e della testata *Osservatorio Malattie Rare (OMAR)*, presentato questa mattina ([clicca qui per scaricare il Rapporto](#)).

Stando al Rapporto, e considerando i dati disponibili per gli anni 2018-2020 riferiti a Lazio, Lombardia e Toscana, si può stimare una prevalenza di soggetti portatori di almeno una esenzione per malattia rara, compresa tra lo **0,65% e lo 0,76% della popolazione**, con la Regione Lombardia sull'estremo superiore: in totale **circa 400.000 pazienti esenti per malattia rara in Italia**. Si tratta di una cifra che pur non essendo esaustiva di tutti i malati rari – perché alcuni di questi privi di codice di esenzioni, privi di diagnosi definitiva o, magari, già esenti per reddito – rapporto dopo rapporto si avvicina sempre di più al reale, grazie anche all'ampliamento della lista delle malattie rare esenti operato a livello nazionale.

Le malattie rare colpiscono in misura superiore le donne, con una prevalenza dello 0,81% rispetto al 0,69% degli uomini, anche se i dati dimostrano che **ad assorbire maggiori risorse economiche sono, invece, gli uomini che assorbono il 53,7% delle risorse contro il 46,3% delle donne**. Per quanto riguarda la distribuzione per età si osserva una regolarità tra le Regioni analizzate con un primo picco in età adolescenziale (10-19 anni), un successivo picco nella quinta decade e poi un

generale aumento in età anziane quando alla malattia rara si associano altre comorbidità: fanno però eccezione le malattie ultra rare, che sono per lo più caratterizzate da esordio infantile e spesso senza alcuna terapia e con esito infausto, e quindi con un picco assoluto nei primi anni di vita.

“Facendo un confronto con le elaborazioni degli anni passati, si conferma la loro attendibilità – ha spiegato la **Dottorssa Barbara Polistena, Responsabile Scientifico e Consigliere di Amministrazione C.R.E.A. Sanità** – questo dovrebbe ormai consentire di fare una programmazione, della spesa e dei carichi assistenziali, sempre più precisa e gestibile: le malattie rare non possono più essere, dal punto di vista delle politiche sanitarie, qualcosa di inatteso e di difficilmente gestibile”.

Il quadro generale delle malattie rare, insomma, ha delle tinte sempre più definite ed è ora possibile pensare alla programmazione del futuro, a partire dall’impiego delle risorse del PNRR lungo linee progettuali che siano davvero in grado di produrre effetti reali e positivi. Per questo nel [5° Rapporto OSSFOR](#) si fa una puntuale analisi del PNRR, delle criticità ma anche, e soprattutto, delle opportunità che questo può rappresentare. “Purtroppo – ha sottolineato **Federico Spandonaro, Università Telematica San Raffaele Roma e Presidente del Comitato Scientifico di C.R.E.A. Sanità** – le malattie rare, nel PNRR, sono citate soltanto nella linea di investimento denominata ‘Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN’: € 200 mil. per malattie e tumori rari, da spendere fra il 2023 e il 2025 dopo avere espletato le relative gare. Si tratta di una cifra significativa ma, di per sé, certo non risolutiva. Nel PNRR inoltre l’aspetto sanitario (missione 6) e quello sociale (missione 5) sono stati tenuti separati, eppure da tanti anni si parla di integrazione e sarebbe bene, nei concreti progetti di ‘messa a terra’, che questa integrazione avvenga veramente. Da valutare poi bene se alcuni strumenti proposti siano davvero utili ai malati rari: le case di comunità, ad esempio, potrebbero rivelarsi un livello intermedio tra medico di medicina generale e centro di riferimento che, se non ben delineato nelle sue funzioni, potrebbe anche rappresentare una complicanza o, peggio, un carico burocratico aggiuntivo laddove invece sarebbe estremamente importante snellire e semplificare”. Al di là delle criticità però nel Rapporto sono proposti 5 suggerimenti affinché il PNRR venga calato sulle specifiche esigenze dei mali rari e rari e si adatti ai piccoli numeri.

1. Per quanto riguarda lo **sviluppo del Fascicolo Sanitario Elettronico**, si propone di considerare una integrazione che lo renda sempre più un omnicomprensivo, includendo indicazioni per la gestione dell’emergenza nonché il piano terapeutico del paziente “raro”. Questo potrebbe anche rendere il Piano Terapeutico Individuale automaticamente autorizzativo e contribuire a snellire la burocrazia a carico delle famiglie. Il FSE dovrebbe insomma diventare sempre più “individualizzato” e poter dire più cose possibili su tutto il percorso del paziente
2. Ai fini di una migliore programmazione nazionale e regionale si propone di **fare un utilizzo puntuale dei dati, ormai molto completi, contenuti nei database e nei registri regionali**, mettendoli tutti in comunicazione tra loro ed evitando di costruire nuove sovrastrutture a sé stanti.
3. Per quanto riguarda l’utilizzo dei **Fondi individuati nel PNRR per la ricerca**, che dovranno essere allocati tramite gare, la richiesta è quella di prevedere delle **procedure semplificate**, sulla scorta della esperienza delle procedure in deroga messe in campo durante la pandemia,

affinché questi fondi possano essere utilizzati entro il 2025 in modo efficiente e tempestivo. A tal fine sarebbe anche utile promuovere una maggiore partecipazione del mondo delle malattie rare (professionisti e pazienti in primo luogo) e della rappresentanza civica nella valutazione dei progetti. In modo particolare per la ricerca, ma in generale per l'attuazione della maggior parte dei progetti, si fa notare che non sono previste **misure di integrazione tra pubblico e privato**, che invece genererebbero un effetto leva finanziaria e garantirebbero sulle reali prospettive di "rendimento" degli investimenti.

4. Una particolare attenzione è posta dal Rapporto al tema **dell'Assistenza Domiciliare**, al quale viene dedicato un intero capitolo frutto di uno studio posto in essere su 15 diverse Regioni dal Tavolo Interregionale Malattie Rare. Se l'obiettivo è quello di mantenere le persone per quanto più possibile in una condizione di autonomia, e quindi al di fuori dell'ospedale, è necessario rendere l'assistenza domiciliare sempre più forte – seguendo il trend cominciato con la pandemia – e magari far sì che anche il domicilio venga adeguato alle esigenze, anche **attingendo ai fondi per l'edilizia stabiliti dal PNRR, sia per l'adeguamento delle private abitazioni che per la costruzione di spazi di housing sociale**. Questo però prevede che vi sia fin dall'inizio la volontà e capacità di mettere insieme interventi di tipo sociale (missione 5) e sanitario (missione 6). Connesso all'assistenza domiciliare è il tema del **potenziamento del teleconsulto** in funzione della continuità assistenziale, l'integrazione dei servizi di prossimità con il monitoraggio dei Centri di riferimento ed anche qui l'integrazione tra pubblico e privato.
5. Grazie al PNRR sarebbe poi possibile anche procedere ad un **adeguamento del parco tecnologico** sia prevedendo l'acquisto di attrezzature per le Advanced Therapies e comunque di altissima specialità, che di attrezzature "mobili" oltre che sviluppare la telemedicina e le pratiche di teleconsulto, che a questo punto dovrebbero anche diventare una voce di rilievo nei PDTA.

Il 5° Rapporto OSSFOR è stato realizzato **grazie al contributo non condizionato di Alexion, Amicus Therapeutics, Chiesi Global Rare Diseases, GSK, Janssen, Kyowa Kirin, Roche, Sanofi Genzyme, Sobi, Takeda e Vertex**.

UFFICIO STAMPA OSSERVATORIO MALATTIE RARE (OMaR)

Ilaria Ciancaleoni Bartoli: +39 331 4120469; direttore@osservatoriomalattierare.it

Rossella Melchionna: +39 334 3450475; melchionna@rarelab.eu



EMBARGO 13 DICEMBRE ORE 11:00

COMUNICATO STAMPA

MALATTIE RARE, DAL 5° RAPPORTO OSSFOR I DATI DELL'IMPATTO DELLA PANDEMIA SUI PAZIENTI

Dai dati raccolti attraverso una survey condotta su 15 regioni del Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare e dall'analisi dei database amministrativi della Regione Lombardia emerge che le regioni hanno risposto ai disagi della rete ospedaliera con un impegno straordinario nei servizi territoriali e domiciliari

Roma, 13 dicembre 2021 – La pandemia ha colpito tutti, con un impatto maggiore sulle categorie più fragili: gli anziani e le persone affette da patologie pregresse, e tra questi senza dubbio vi sono i malati rari. Eppure, nonostante i gravi disagi patiti dalla rete ospedaliera le Regioni sono riuscite a dare una risposta straordinaria attraverso un aumento dei servizi sul territorio e in modo particolare dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI). Questo è quanto risulta dai dati raccolti attraverso una survey condotta su 15 regioni del Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare e dall'analisi dei database amministrativi della Regione Lombardia, che costituiscono parte fondamentale del 5° Rapporto OSSFOR ([clicca qui per scaricare il Rapporto](#)).

L'incremento di ricorso all'ADI è ampiamente illustrato nel capitolo "L'Assistenza domiciliare ai malati rari in Italia" condotta dal Tavolo Tecnico Interregionale Malattie Rare presso la Commissione Salute, partner fondamentale del lavoro svolto da OSSFOR nel 2021. La rilevazione è stata fatta attraverso il monitoraggio di 45.433.594 milioni di abitanti (76,2% della popolazione) e consente di fare un raffronto tra il 2019 e il 2020, e quindi il prima e il durante la pandemia. Ne emerge che nel 2020 su 320.101 soggetti registrati come malati rari 10.762 hanno ricevuto un'assistenza domiciliare integrata e tale dato risulta in crescita rispetto al periodo pre-pandemico quando tale cifra era pari a 9.661 soggetti. I malati rari seguiti in ADI rappresentano l'1,6% del totale dei pazienti a cui l'ADI viene garantita. Del totale dei malati rari il 3,4% riceve assistenza domiciliare, valore in aumento di 0,1 punti percentuali rispetto al 2019.

“Questo dimostra come, nonostante il momento drammatico ed emergenziale, i malati rari non siano stati abbandonati a sé stessi – ha spiegato nel corso della presentazione la professoressa **Paola Facchin, Coordinatore del Tavolo Interregionale Malattie Rare - Commissione Salute**

Conferenza delle Regioni – Le Regioni, nonostante la limitazione all’accesso a strutture anche ambulatoriali gestite dagli ospedali, infatti, hanno messo in campo organizzazioni alternative alle tradizionali per permettere la continuità assistenziale, specie ai malati cronici e complessi o comunque in situazione di gravità. Questo ha portato un rinnovato interesse all’organizzazione territoriale e una accelerazione nell’utilizzo delle modalità di teleassistenza, di assistenza domiciliare, fino alla distribuzione di prodotti per trattamenti che non potevano essere sospesi né approvvigionati direttamente dalle farmacie aperte al pubblico”.

Naturalmente non si vuol negare che i malati rari abbiano subito, come tutte le persone fragili, gli impatti della pandemia. Tale impatto trova infatti riscontro anche nell’analisi condotta sui database amministrativi della Regione Lombardia che mostrano un calo del 2,8% della prevalenza delle persone con malattia rara tra il 2019 e il 2020 e una contrazione della spesa sanitaria pro-capite del -6,9%. Tale contrazione della spesa risulta essere relativa nell’ordine a una riduzione di spesa per ricoveri ordinari (-3 punti percentuali rispetto al 2019), “altre prestazioni” (-1,6 punti percentuali), ricoveri in Day Hospital (-0,5 punti percentuali) e analisi di laboratorio (-0,2 punti percentuali). In crescita rispetto all’anno precedente solamente la spesa per farmaci (+5 punti percentuali) e per protesi ed ausili (+0,3 punti percentuali). Due dati che sono certamente legati tra loro. La diminuzione della prevalenza dei pazienti potrebbe essere legata a diversi fattori concomitanti: da una parte la maggiore mortalità di questi pazienti, che trova la sua ratio nella maggiore mortalità generale dei soggetti ‘fragili’, e dall’altra parte ad un probabile rallentamento degli iter di diagnosi, per il rinvio di esami di laboratorio e strumentali finalizzati o anche per il rallentamento di tutti gli iter burocratici necessari ad arrivare all’esenzione per malattia rara, o ancora legati ad un ridotto afflusso verso gli uffici amministrativi durante i periodi di lockdown. Senza dubbio il mix di tutte queste cause merita un ulteriore approfondimento: Regione Lombardia e OSSFOR sono già in accordo per condurre questa ulteriore analisi nei prossimi mesi.

È chiaro che tutta l’attività di assistenza domiciliare va potenziata e sviluppata – ha commentato **Francesco Macchia, Coordinatore di OSSFOR** – ma i passi avanti e gli sforzi straordinari fatti in questo anno dalle Regioni sono innegabili. Questo momento storico in cui si sta pensando alla riorganizzazione e al nuovo modello di cure territoriali, anche grazie ai progetti che saranno legati al PNRR, rappresenta un’importante occasione da sfruttare anche tenendo ben presenti le particolari necessità dei malati rari e che non dimentichi anche l’importanza di una reale integrazione tra il livello sanitario e quello sociale”.

UFFICIO STAMPA OSSERVATORIO MALATTIE RARE (OMaR)

Ilaria Ciancaleoni Bartoli: +39 331 4120469; direttore@osservatoriomalattierare.it

Rossella Melchionna: +39 334 3450475; melchionna@rarelab.eu

EXECUTIVE SUMMARY

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nel secondo si affronta il tema della ricerca traslazionale

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

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

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