

VII RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI VERSO UNA NUOVA GOVERNANCE

VII RAPPORTO ANNUALE OSSFOR

MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI VERSO UNA NUOVA GOVERNANCE



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

OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

OSSFOR

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

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

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

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

Fanno parte della piattaforma multistakeholders di OSSFOR:

- Alleanza Malattie Rare (AMR), il Tavolo Permanente delle Associazioni che rappresenta un luogo di fattiva collaborazione tra la società civile ed il mondo istituzionale. Ad oggi hanno aderito al Tavolo oltre 430 organizzazioni di Primo e Secondo livello.
- Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, nato nel febbraio del 2012 e ricostituito nel novembre 2022, ha l'obiettivo di creare un interesse coordinato e continuativo su un tema di grande rilevanza sociosanitaria e per favorire lo sviluppo di politiche di gestione e presa in carico.
- GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani SIF (GdL SIF4RARE) nasce con l'obiettivo principale di promuovere la ricerca traslazionale delle malattie rare, con particolare riferimento alle malattie rare di origine genetica non oncologiche
- SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie), lavora per la standardizzazione delle cure e di percorsi terapeutici e raggiungere un'assistenza che sia al passo con il progresso della medicina e allo stesso tempo sostenibile.
- Tavolo Permanente dei Coordinamenti Regionali Malattie Rare, formato dai coordinatori regionali che hanno il compito di coordinare la rete di assistenza, fornire informazioni sulle malattie rare, rapportarsi con le associazioni di utenza.

Sette anni di OSSFOR

Uno degli obiettivi dell'Osservatorio Farmaci Orfani è quello di giungere alla proposizione di soluzioni organizzative ed iniziative normative o legislative finalizzati alla ottimizzazione della gestione del settore dei farmaci orfani e delle malattie rare. A questo scopo vengono organizzati i Tavoli Tecnici OSSFOR dedicati ad alcune tematiche scelte a seguito di un confronto con diversi esperti che partecipano attivamente ai lavori.

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

- Il 1° Quaderno *“La regolamentazione delle malattie rare e dei farmaci orfani”*, pubblicato nel mese di Giugno 2017, è una raccolta di tutte le normative che regolano il settore, accompagnate da alcune informazioni che consentono di fornire una più ampia panoramica del settore.
- Il 2° Quaderno *“Gli Early Access Programmes (EAPs)”*, pubblicato nel mese di Settembre 2017, è una raccolta dei programmi che garantiscono meccanismi etici, conformi e controllati di accesso ai farmaci sperimentali, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima del lancio commerciale del farmaco, a pazienti con gravi malattie per cui non sono disponibili altre opzioni di trattamento.
- Il 3° Quaderno *“L’HTA dei piccoli numeri”*, pubblicato nel mese di Novembre 2018, è un’analisi dell’adattamento dei criteri di HTA alle tecnologie per le malattie rare a partire da una revisione della letteratura scientifica nel periodo compreso fra gennaio 1990 e maggio 2018. In particolare, si concentra su alcune delle dimensioni dell’HTA previste nel Core Model dal network europeo per l’HTA (EUnetHTA).
- Il 4° Quaderno *“Proposte per la strutturazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle Malattie Rare”*, pubblicato nel mese di Novembre 2019, nasce con la finalità di suggerire linee di indirizzo a quanti sono impegnati nella progettazione e attuazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) a livello regionale e locale per le malattie rare (MR).
- Il 5° Quaderno *“Il riconoscimento dell’innovatività per i Farmaci Orfani”*, pubblicato nel mese di Novembre 2020, nasce con la finalità di analizzare quanti dei farmaci orfani che hanno richiesto l’innovatività la hanno ottenuta e quanti no oltre che le motivazioni legate al riconoscimento o al non riconoscimento della stessa.
- Il 6° Quaderno *“L’Assistenza Domiciliare Integrata per le malattie rare”*, pubblicato nel mese di maggio 2022, nasce con la finalità di analizzare i servizi proposti sul territorio e la normativa che regola questo settore. La pubblicazione contiene i risultati di un’indagine che ha coinvolto i responsabili dei Coordinamenti Regionali Malattie Rare, le Associazioni dell’Alleanza Malattie Rare e le Aziende che sostengono incondizionatamente le attività di OSSFOR.
- Il 7° Quaderno *“PNRR e Digital Health: dalle malattie rare un modello per la sanità del futuro”*, pubblicato nel mese di novembre 2022, contiene i risultati di un tavolo di confronto pubblico organizzato in occasione del Convegno “Malattie Rare, Sanità Digitale e Intelligenza Artificiale. Quali opportunità dal PNRR” al quale hanno partecipato le Istituzioni, gli specialisti, i clinici e le Associazioni di Pazienti.
- L’8° Quaderno *“Verso un ripensamento degli Early Access Programmes”*, in fase di elaborazione, contiene i risultati di una indagine che ha coinvolto una rappresentanza di Associazioni, esperti e Istituzioni con l’obiettivo di analizzare le criticità dell’attuale gestione dei programmi d’accesso.

OSSFOR si finanzia attraverso un contributo annuale 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, NEL 2023, SONO REALIZZATE GRAZIE AL CONTRIBUTO NON CONDIZIONANTE DI:



Ringraziamenti

L'Osservatorio Farmaci Orfani per sua natura si arricchisce di ogni apporto e contributo proveniente da tutti i soggetti che fanno parte della piattaforma multistakeholder e accoglie ogni spunto di riflessione, individuando in esso il punto di partenza per una nuova attività di ricerca. Per la settima edizione del Rapporto Annuale vogliamo ringraziare per la disponibilità e per l'inestimabile collaborazione nella messa a disposizione dei dati e delle informazioni:

- **Eva Alessi**, *Settore HTA ed Economia del farmaco - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Brigida Boccanegra**, *Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”*
- **Emanuela Bottani**, *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica – Università di Verona*
- **Massimo Carollo**, *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica – Università di Verona*
- **Marcello Cattani**, *Presidente Farmindustria*
- **Isabella Cecchini**, *Responsabile Centro Studi IQVIA, Direttrice Primary Market Research IQVIA Italia*
- **Salvatore Crisafulli**, *Dip. di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona*
- **Annamaria De Luca**, *Professore Ordinario Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”- GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani, SIF*
- **Aurora Di Filippo**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Armando Magrelli**, *Vice Chair Committee Orphan Medicinal Products Member Scientific Advice Working Party, National Center for Drug Research and Evaluation - Istituto Superiore di Sanità*
- **Paola Mantuano**, *Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia – Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”*
- **Maria Lucia Marino**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Stefano Romanelli**, *Government Affairs Manager at EUCOPE - European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs*
- **Gianluca Trifirò**, *Professore FISPE di Farmacologia Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona - GdL Malattie Rare e Farmaci Orfani SIF*
- **Matteo Sacconi**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Daniela Settesoldi**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Francesco Trotta**, *Dirigente Settore HTA ed Economia del farmaco - Dirigente Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Simona Zito**, *Ufficio Monitoraggio della Spesa Farmaceutica e rapporti con le Regioni - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- **Gruppo Lavoro Farmaci Orfani e malattie rare FEDERCHIMICA Assobiotec**

EXECUTIVE SUMMARY

CAPITOLO 1 - LA NORMATIVA

PAG. 15

1A - La normativa sui farmaci orfani

1B - Piano Nazionale Malattie Rare - PNMR: prospettive e applicabilità

1C - Decreto sulle tariffe dei Livelli Essenziali di Assistenza del 12 gennaio 2017

CAPITOLO 2 - LA DOMANDA

PAG. 55

2A - La stima della prevalenza dei malati rari: revisione sistematica della letteratura

2B - La definizione delle malattie rare: evidenze disponibili e di contesto sociopolitico

CAPITOLO 3 - L'OFFERTA

PAG. 70

3A - Studio IQVIA EFPIA Patient W.A.I.T. - Tasso e tempi di accesso dei farmaci orfani innovativi in Italia

3B - Processi e tempistiche nel percorso autorizzativo dei farmaci orfani

3C - L'innovatività dei Farmaci Orfani

CAPITOLO 4 - I COSTI

PAG. 116

4A - Il contributo dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed): consumi, spesa e accesso dei farmaci orfani in Italia

4B - Farmaci di fascia C extra LEA

CAPITOLO 5 - LA GOVERNANCE

PAG. 177

5A - Applicazione del regolamento europeo

5B - Medicinali orfani: il sistema normativo europeo e la revisione legislativa in corso

5C - Sinossi dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare in Italia

CAPITOLO 6 - LA RICERCA

PAG. 216

6A - Gli studi clinici in corso

CAPITOLO 7 - FOCUS PAZIENTI

PAG. 225

7A - Malattie rare: una survey per fotografare i bisogni psico-socio-assistenziali-esistenziali e i gap da colmare

7B - Il ruolo delle associazioni pazienti nell'ecosistema sanitario italiano: situazioni attuali e prospettive future

CAPITOLO 8 - APPROFONDIMENTI

PAG. 245

8A - Proposte del settore farmaceutico per favorire l'accesso dei malati rari alle terapie disponibili e ai servizi assistenziali

8B - Qualità delle evidenze pre e post-marketing nello sviluppo di terapie per le malattie rare: l'esempio della miastenia gravis

8C - La ricerca sulle Malattie Rare: sfide e progressi nel contesto Europeo

GLOSSARIO

PAG. 270

SITOGRAFIA

PAG. 271

EXECUTIVE SUMMARY

Il Rapporto OSSFOR ha la finalità di fornire un supporto alla comprensione delle dinamiche che caratterizzano il settore delle malattie rare e dei farmaci orfani, proponendo contributi originali capaci di leggerne i fenomeni da varie prospettive. Una specificità del Rapporto è rappresentata dall'impegno di elaborare dati quantitativi tesi a colmare le attuali carenze informative.

In particolare, il VII Rapporto 2023 raccoglie 19 contributi che possiamo raggruppare secondo quattro prospettive: le analisi epidemiologiche, l'accesso e la ricerca nel campo dei farmaci orfani, la spesa del SSN, gli aspetti di governance.

A seguire si riportano le principali evidenze contenute nei contributi, seguendo un percorso che si snoda attraversando le quattro aree citate.

Epidemiologia

Uno dei primi aspetti a cui si è dedicato OSSFOR, nell'intento di colmare le numerose carenze conoscitive che affliggono il settore delle malattie rare e dei farmaci orfani, è stato quello epidemiologico, ovvero della quantificazione, in termini di prevalenza, dei soggetti affetti da malattie rare e della valutazione degli oneri per loro sostenuti dal SSN. Allo stato, infatti, appare esserci una evidenza sul numero di soggetti esenti per malattia rara ma non dei malati rari nel loro complesso.

Ai fini della stima della prevalenza dei "malati rari", un elemento discriminante è quello del criterio di riconoscimento della "rarietà" delle patologie, sulla determinazione del quale ancora non si è giunti ad una condivisione generale.

Per contribuire a fare chiarezza, OSSFOR ha realizzato una revisione sistematica della letteratura, da cui, tra i principali punti, è emerso come confrontando i dati di cinque diverse fonti - Orphanet, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GARD (Genetic and Rare Disease information centre), DOID (Disease Ontology), NCI Thesaurus (National Cancer Institute Thesaurus) - sono state rilevate 6.370 malattie rare

presenti in almeno tre dei suddetti database, ma anche 4.023 malattie che compaiono solo in alcuni; combinando le malattie elencate in questi registri (ed escludendo i duplicati), si otterrebbe un numero complessivo di oltre 10.300 patologie, numero che altri studi suggeriscono possa essere ancora sottostimato.

Tra gli studi identificati che affrontano la tematica, quelli che hanno considerato il maggior numero di malattie rare sembrano essere tutti legati al database di Orphanet, che adotta il criterio di definire patologie rare (e quindi da inserire nel *database*), quelle che colpiscono non più di 5 individui su 10.000, in linea con il Regolamento Europeo n. 141/2000 sui farmaci orfani: l'osservatorio, che si attesta come la fonte più completa per l'elaborazione di stime di prevalenza attendibili, nel suo più recente report sulla prevalenza e incidenza delle malattie rare riporta l'annotazione di 6.053 malattie rare.

Il dato, come anticipato, è condizionato dalla soglia di prevalenza adottata: i valori soglia utilizzati a livello internazionale non sono però univoci, portando a chiedersi le ragioni di questa "diversità di vedute".

Peraltro, l'analisi della letteratura sembra indicare come gli attuali valori soglia sulle malattie rare (tra cui < 5 su 10.000 o < 1 su 2.500) non sembrano avere un fondamento scientifico solido e che senza un aggiornamento oltre che un approfondimento della metodologia alla base dei *threshold* considerati, si rischia di non cogliere appieno la problematicità delle malattie rare, svantaggiando le patologie ultrarare, che certamente sono quelle che avrebbero bisogno di maggiore attenzione.

L'analisi della letteratura condotta da OSSFOR evidenzia come i criteri a cui agganciare la determinazione della soglia potrebbero, peraltro, essere molteplici; senza pretesa di esaustività citiamo (oltre la prevalenza ed eventualmente l'incidenza):

- la complessità nel riconoscimento clinico della malattia e il conseguente ritardo diagnostico
- la difficoltà nello svolgimento di trial clinici per

dimostrare l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie per la patologia

- Il livello di interesse delle case farmaceutiche in termini di innovazione e di profittabilità
- la mancanza di studi scientifici che includano stime attendibili di prevalenza e incidenza.

Nei documenti di Orphanet si sottolinea, inoltre, l'impossibilità di elaborare un criterio di definizione di malattia rara svincolato da fattori demografici, ambientali e sociali, che evidentemente costituiscono specificità uniche di ogni Paese.

Dalle analisi condotte si evidenzia, comunque, una tendenza a convergere sull'adozione di valori soglia desunti in relazione a quelli adottati delle agenzie regolatorie ai fini del riconoscimento degli incentivi ai farmaci orfani; la definizione di malattia rara, quindi, essenzialmente si fonda sull'osservazione di una mancata profittabilità delle terapie ad essa destinate. Una scelta non esente da limiti: basti dire che la profittabilità è in realtà misurabile solo in seguito al *market access*.

Pur con i limiti legati alle problematiche descritte, OSSFOR si è impegnato ad analizzare le evidenze disponibili in tema di stima della prevalenza dei pazienti con malattia rara.

Recenti studi, avvalendosi di metodologie e fonti di dati distinte, hanno riportato valori di prevalenza compresi tra il 3,5% e il 5,9%, peraltro sostanzialmente in linea con la stima proposta nel 2019 da C.R. Ferreira (6,2%). L'analisi dei lavori ha, però, evidenziato una marcata eterogeneità relativamente al numero di malattie rare incluse in ciascuna delle analisi identificate dalla revisione. Una parte dell'eterogeneità riscontrata è certamente ascrivibile alle differenti definizioni di "rarietà" adottate negli studi inclusi nella revisione. Malgrado ciò, nessuno studio considera più di 3.585 malattie rare, a fronte delle oltre 6.000 contenute in Orphanet.

Si tratta, in definitiva, di risultati certamente sottostimati, sebbene il *bias* sia di difficile valutazione, data la variabilità della prevalenza delle singole patologie, ed in particolare il fatto che un limitato numero di malattie rare, come dimostrato anche dalle analisi regionali presentate nelle scorse edizioni, è probabilmente responsabile di una gran parte dei casi prevalenti.

Malgrado la sottostima, appare condiviso che le MR siano in realtà relativamente comuni se considerate nel loro insieme, e in crescita per effetto dell'aumento

demografico e del numero di malattie riconosciute grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle terapie disponibili.

Farmaci orfani: accesso e ricerca

Passando alle terapie, ed iniziando dalla ricerca, si può osservare come le malattie rare contendano all'oncologia il primato in termini di numero di studi clinici avviati, tanto da rappresentare nel 2022 rispettivamente il 33% (verso il 40% dell'oncologia) del totale degli studi clinici iniziati; percentuali che hanno registrato una costante crescita nell'ultimo decennio. Per quanto riguarda, in particolare, il numero di soggetti arruolati annualmente negli studi sulle malattie rare, esso risulta stabile nell'ultimo decennio.

Per quanto concerne le terapie arrivate sul mercato, confrontando la disponibilità di Farmaci Orfani (FO) nei Paesi Europei (al 5.1.2023), lo studio W.A.I.T conferma che l'Italia occupa il secondo posto in Europa, con 50 prodotti disponibili (82% del totale dei prodotti approvati da EMA nel periodo considerato); si osserva anche un leggero miglioramento nel tempo del tasso di disponibilità.

Il Paese con la più alta disponibilità di farmaci orfani (55) è la Germania, mentre Francia (48 prodotti disponibili) e Austria (47) mostrano livelli di disponibilità simili all'Italia.

Altri Paesi europei, come Grecia (34), Olanda (28) e Portogallo (28) si attestano invece su livelli significativamente inferiori.

Il differenziale tra Italia e Germania è principalmente dovuto ai prodotti approvati più recentemente (solo il 60% dei farmaci orfani approvati da EMA nel 2021 erano disponibili ad inizio 2023): in altri termini, ciò che fa la differenza appare essere il contesto regolatorio, che in alcuni Paesi, quali la Germania, permette una maggiore rapidità nell'accesso.

In effetti, l'Italia scende in graduatoria se si considerano i tempi di accesso: il tempo medio nazionale di inserimento nelle liste di rimborsabilità, pur inferiore alla media dei Paesi EU, è di circa 16 mesi, circa 5 volte maggiore che in Germania (3 mesi); tale periodo risulta anche in leggero aumento nel tempo, senza considerare che gli indicatori proposti (tasso e tempi di disponibilità) si riferiscono all'accesso a livello nazionale e non tengono conto delle possibili difformità e ulteriori ritardi del processo di immissione nelle liste dei farmaci rimborsabili a livello delle singole Regioni.

Un elemento degno di nota è che, in Italia, la disponibilità di farmaci orfani oncologici e non oncologici sia sostanzialmente comparabile, contrariamente alla media dei Paesi UE, in cui la disponibilità è significativamente maggiore per gli orfani oncologici.

In conclusione, l'Italia emerge dallo studio W.A.I.T. come uno dei Paesi che meglio garantiscono l'accesso ai farmaci orfani innovativi. Tuttavia, esistono ulteriori margini di miglioramento nell'accelerazione e lo snellimento dei processi per l'immissione nelle liste di rimborsabilità a livello nazionale e nelle singole Regioni.

Questa conclusione è confermata dal monitoraggio annuale OSSFOR sulle dinamiche dei processi autorizzativi per i FO.

Si conferma il tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di FO all'ottenimento dell'autorizzazione EMA all'immissione in commercio, da 71 mesi (63 valore mediano nel periodo 2016/2020) a 73 mesi (61 valore mediano) nel 2021, imputabile alla crescente precocità della presentazione della richiesta di designazione. Si consideri che il tempo impiegato per presentare in AIFA l'istanza di negoziazione di prezzo e rimborso è in media circa 7 mesi (mediana 2 mesi).

La durata mediana del procedimento di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità in AIFA (tra la data di sottomissione dell'istanza di P&R alla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale della determina di conclusione del procedimento), nel periodo 2012-2022 è di circa 13,5 mesi (15 mesi in media).

Si consideri che si passa da 20 mesi per i farmaci autorizzati da EMA nel periodo 2016/2020 (16 valore mediano), a 22 mesi (15 valore mediano) nel 2021.

Seppur con le cautele derivanti dalla bassa numerosità dei farmaci appartenenti alle singole categorie, è possibile osservare come per i farmaci oncologici il tempo medio di autorizzazione diminuisce tra il 2016-2020 e il 2021; analogamente, anche sul fronte dei farmaci "innovativi" la tempistica media autorizzativa palesa una riduzione tra il 2016-2020 e il 2021 passando da 14 a 13 mesi (valore mediano rispettivamente pari a 12 e 13). A proposito di innovatività, una analisi ad hoc condotta da OSSFOR ha permesso di evidenziare come, dalle analisi condotte sui giudizi di AIFA relativi all'"innovatività", sembra potersi constatare che il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto siano criteri parimente

considerati nel valutare i farmaci orfani: nel caso dei FO, l'azione selettiva del giudizio sulla qualità delle prove sembra essere rimandata alla valutazione del singolo caso da parte della CTS.

Comparando le valutazioni, sembra potersi, altresì, notare una tendenza a giudicare pienamente innovativi i trattamenti nelle indicazioni caratterizzate da un valore terapeutico aggiunto giudicato importante, e potenzialmente innovativi quelli caratterizzati da un valore terapeutico aggiunto giudicato moderato.

Tornando ai tempi del processo, essi risultano significativamente maggiori per i farmaci che vengono inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996, mentre sono sostanzialmente sovrapponibili per quelli classificati in classe Cnn.

In generale, malgrado i tempi allineati con quelli medi europei, solo il 15% dei farmaci analizzati ha avuto una durata del processo di autorizzazione nazionale inferiore ai 100 giorni previsti.

Ai fini dell'accesso, va inoltre considerato il tempo regionale, ovvero quello che trascorre dalla pubblicazione in GU alla prima movimentazione. Considerando i 99 farmaci orfani che hanno concluso la procedura di negoziazione in AIFA tra il 2016 e il 2022, e che hanno avuto almeno una movimentazione regionale successivamente alla conclusione del processo negoziale (farmaci di classe A, H o C), emerge che impiegano in media circa 8,5 mesi (mediana 5 mesi) per essere movimentati. Il tempo medio nazionale alla movimentazione tende a ridursi negli anni (da circa 407 giorni nel 2016, a circa 161 nel 2021). Stesso andamento decrescente si osserva per la variabilità, confermando quindi che la disponibilità regionale tende a diventare più rapida e omogenea.

Spesa e fatturati aziendali

Per i farmaci orfani, la spesa totale nel 2022 sostenuta dal SSN è stata pari a 1,98 miliardi di euro (in rialzo del 29% rispetto al 2021) rappresentando circa il 6,0% della spesa farmaceutica a carico del SSN. I consumi invece, si attestano a 11,4 milioni di dosi (+35,7% rispetto all'anno precedente), pari allo 0,04% del consumo complessivo di farmaci.

Dal 2013 al 2022 il tasso di crescita annuale per la spesa dei farmaci orfani è stato circa il doppio rispetto a quello degli altri farmaci acquistati dalle strutture del SSN: in questo decennio la spesa per i farmaci orfani si è più che triplicata (+225%). L'aumento di spesa è accompagnato dall'aumento dei consumi,

che nell'ultimo decennio si sono raddoppiati (+103%). Questo dimostra una disponibilità sempre maggiore di cure per i pazienti affetti da malattie rare.

Inoltre, una analisi condotta sui farmaci che hanno perso lo stato di orfano mostra che l'andamento della serie storica dei consumi mantiene il *trend* pre-scadenza, indipendentemente dal requisito, permettendo di affermare che la sua perdita non preclude la disponibilità di accesso per i pazienti.

Le Regioni a maggior spesa pro-capite sono l'Emilia Romagna e la P.A. di Bolzano con una spesa, rispettivamente, pari a 41,2 e 38,9 euro a fronte di una media nazionale di 33,6 euro; le Regioni a minor spesa (spiegabile con le minori dimensioni) sono Valle d'Aosta e Molise, con una spesa rispettivamente di 14,1 e 25,9 euro. Sebbene si osservino queste differenze regionali, se si considerano le aree geografiche il consumo in termini di DDD per 1000 ab. die si attesta a 0,5 per Centro e Sud e Isole e 0,6 per il Nord, valori paragonabili alla media nazionale; anche la spesa pro-capite presenta valori simili tra Nord (34,9 euro), Centro (33,4 euro) e Sud e Isole (31,9 euro), che non si discostano molto dalla media nazionale pari a 33,6 euro, mostrando quindi un comportamento omogeneo tra aree geografiche, indice che non vi sono forti disparità di accesso alle cure per i pazienti affetti da malattie rare.

Nel 2022, la spesa dei farmaci orfani di classe C è stata pari a 15,5 milioni di euro, rappresentando l'1,3% della spesa complessiva per i farmaci orfani, in aumento del 7,6% rispetto allo scorso anno. Le Regioni del Nord mostrano valori più alti rispetto alle regioni del Centro e del Sud per tutti gli indicatori principali di consumo, spesa e spesa pro-capite.

Va osservato che i farmaci di fascia C sono considerati extra LEA e, come tali, posti a totale carico del cittadino. Tale regolamentazione si applica anche alle Malattie Rare, nonostante il Testo Unico faccia riferimento a tale tipologia di farmaci e questi vengano spesso utilizzati nel percorso terapeutico dei pazienti. Le Regioni, tuttavia, ne garantiscono comunque l'accesso gratuito, qualora lo specialista del Centro di riferimento regionale (o del presidio della rete regionale) ne abbia valutato l'efficacia e l'appropriatezza nel trattamento della malattia o nella prevenzione di ulteriori aggravamenti e lo abbia inserito nel piano terapeutico individuale del paziente. Analogo orientamento è seguito da alcune Regioni che permettono ai propri residenti, affetti da malattia rara, di accedere anche ai prodotti parafarmaceutici (integratori alimentari, creme etc.),

solitamente a pagamento, qualora inseriti nel piano terapeutico e considerati, all'interno di esso, necessari ed insostituibili. Questa opzione non può però essere adottata dalle Regioni in Piano di Rientro (PdR), che ad oggi sono: Abruzzo, Molise, Lazio, Calabria, Campania, Puglia e Sicilia. Sebbene una nota del Ministero della Salute abbia confermato l'impossibilità per le Regioni in PdR di erogare prestazioni extra LEA, è prevista, per la gestione di casi del tutto eccezionali, la possibilità di presentare un'istanza alla ASL per l'emanazione di un provvedimento ad hoc.

Al fine di verificare la effettiva variabilità dell'erogazione dei farmaci di fascia C e Cnn ai malati rari, è stata, quindi, effettuata un'analisi, chiedendo a tutte le Regioni un'estrazione dei dati inerenti le specialità medicinali, la spesa, il consumo e il codice di esenzione utilizzato per gli anni 2021 e 2022.

Hanno inviato i loro dati 16 Regioni, da cui risulta che, nel 2021, la spesa per farmaci di classe C e Cnn erogati ai pazienti affetti da malattia rara è stata di euro 11,7 mln, pari allo 0,05% della spesa farmaceutica pubblica e allo 0,76% della spesa per farmaci orfani. Analogamente, nel 2022, il valore complessivo di questi farmaci è stato pari allo 0,06% della spesa farmaceutica pubblica e allo 0,7% della spesa per farmaci orfani. Il confronto tra le Regioni in Piano di Rientro e quelle non soggette non ha evidenziato particolari differenze, suggerendo come l'accesso al farmaco venga garantito su tutto il territorio nazionale. Non di meno il costo per confezione presenta differenze significative, con un valore di 21,4 euro per le Regioni non in PdR e di 5,7 euro nelle Regioni in PdR.

Infine, per quanto riguarda le caratteristiche delle aziende produttrici di farmaci orfani, circa l'81% delle aziende produce al più 2 farmaci orfani. Le prime 10 aziende produttrici di farmaci per malattie rare (18% del totale) coprono oltre il 70% della spesa complessiva per farmaci orfani (classi A e H); il fatturato SSN medio di tali aziende è di circa 545 milioni di euro annui, di cui in media 145 milioni per soli farmaci orfani (27% del totale).

In generale, le aziende a maggior "prevalenza" di fatturato per farmaci orfani (aziende che potremmo anche dire "specializzate" in farmaci orfani) hanno un fatturato SSN complessivo mediamente più basso delle altre aziende operanti nel panorama italiano. Delle 53 aziende analizzate risulta un fatturato SSN medio pari a 160 milioni di euro annuo e un'incidenza media per farmaci orfani pari al 24%. Oltre la metà delle aziende (30; 57%) commercializza un solo

farmaco orfano: tuttavia non emergono specifiche caratteristiche che differenziano tali aziende “mono-prodotto” dalle altre.

Governance

Nel Rapporto 2023, le numerose novità normative, intervenute o in corso di definizione, nel settore malattie rare / farmaci orfani, sono oggetto di analisi a vari livelli.

A livello europeo, preso atto degli effetti positivi del Regolamento (CE) n. 141/2000, rilevabile dalla crescita del numero medio di AIC annue concesse (3,7 nel 2000-2005, 7,8 nel 2006-2011 e 12,2 nel 2012-2017), che hanno reso disponibili nuove terapie con un impatto positivo sulla salute e sulla vita di 6,3 milioni di pazienti affetti da malattie rare, va osservato che permane la necessità di rispondere a bisogni ancora oggi non sufficientemente soddisfatti.

La Commissione Europea ha, quindi, ritenuto necessario avviare una revisione (*Inception Impact Assessment - Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020*) del quadro normativo per i medicinali orfani e per i medicinali pediatrici nell'UE. Revisione, che rientra nella più ampia revisione della legislazione farmaceutica dell'UE avviata nell'ambito della Strategia Farmaceutica Europea adottata dalla Commissione nel 2020 (*A pharmaceutical strategy for Europe*) al fine di creare un quadro normativo adatto al futuro e a sostenere l'industria nella promozione della ricerca e delle tecnologie per soddisfare le esigenze terapeutiche dei pazienti.

Nell'Aprile del 2023 la Commissione ha pubblicato una proposta di revisione della legislazione farmaceutica dell'UE che ha i seguenti obiettivi principali:

- creare un mercato unico dei medicinali che garantisca a tutti i pazienti in tutta l'UE un accesso tempestivo e ad eque condizioni a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili
- continuare ad offrire condizioni attraenti e favorevoli all'innovazione per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa
- ridurre drasticamente gli oneri amministrativi accelerando le procedure grazie ad una significativa riduzione dei tempi di autorizzazione dei medicinali, per farli arrivare più rapidamente ai pazienti
- migliorare la disponibilità e garantire forniture stabili di medicinali ai pazienti, indipendentemente dal luogo in cui vivono nell'UE
- affrontare la resistenza antimicrobica (AMR) e la presenza di farmaci nell'ambiente attraverso il

cosiddetto approccio “One Health”

- rendere i medicinali più sostenibili dal punto di vista ambientale.

Riguardo i farmaci orfani le modifiche proposte fanno parte del piano della Commissione per riequilibrare i regimi di incentivi spostando l'attenzione sulle aree con elevati bisogni medici insoddisfatti e promuovendo una concorrenza più rapida per farmaci generici e biosimilari. Altri cambiamenti importanti riguardano i nuovi poteri dell'Agenzia europea per i medicinali (“EMA”) per quanto riguarda le designazioni orfane e le modifiche all'ambito dell'esclusiva di mercato per i medicinali orfani.

Evidentemente si tratta di modifiche che, insieme a quelle del Regolamento (UE) n. 2282/2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, sono in prospettiva destinate a impattare in modo rilevante sui pazienti e sui produttori: per questo motivo il Rapporto ne ospita i relativi punti di vista.

A livello nazionale, oltre al consueto capitolo dedicato alla normativa Europea e nazionale in tema di farmaci orfani e malattie rare, sono stati approfonditi due diversi provvedimenti: il Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR), strumento di programmazione e pianificazione centrale, valido per i prossimi tre anni e il Decreto sulle tariffe (23.6.2023) legato ai Livelli Essenziali di Assistenza del 12 gennaio 2017. I due approfondimenti sono stati accompagnati da una serie di interviste, con l'obiettivo di analizzare alcuni argomenti specifici in essi contenuti.

Per quanto riguarda l'aggiornamento del Piano Nazionale delle Malattie Rare (PNMR) 2022-2024, approvato nello scorso luglio dalla Direzione Generale della Programmazione del Ministero della Salute, è suddiviso in diversi capitoli, ciascuno dei quali dedicato a un tema di rilevanza nell'ambito delle malattie rare: Prevenzione Primaria; Diagnosi; Percorsi assistenziali; Trattamenti farmacologici; Trattamenti non farmacologici; Ricerca; Formazione; Informazione; Registri e monitoraggio della Rete nazionale delle malattie rare. Per ogni capitolo, sono poi indicati gli strumenti e gli indicatori per valutare l'effettivo raggiungimento degli obiettivi indicati dallo stesso. Il Piano, al contrario del precedente, è dotato di un finanziamento specifico pari a 50 milioni di euro: 25 milioni per il 2023 e i restanti 25 per il 2024.

Un secondo approfondimento è dedicato al Decreto sulle tariffe pubblicato lo scorso 4 agosto nella Gazzetta Ufficiale il Decreto del Ministero della Salute recante “Definizione delle tariffe

dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica”, che recepisce l'aggiornamento dei LEA previsti dal DPCM del 2017. Il DM aggiorna le tariffe delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e dell'assistenza protesica, fermi rispettivamente al 1996 e al 1999, e definisce le tariffe per le nuove prestazioni introdotte con i LEA nel 2017, in modo che siano erogate in modo uniforme su tutto il territorio nazionale. L'entrata in vigore delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale è fissata per 1° gennaio 2024, mentre al 1° aprile 2024 per quanto concerne le tariffe dell'assistenza protesica.

Le malattie rare impongono al paziente e alle famiglie una convivenza complessa con la malattia e una ridefinizione della vita quotidiana e dei progetti per sé e per i propri familiari. Per questo motivo nella *governance* del settore un ruolo fondamentale lo hanno le Associazioni dei pazienti.

Tra marzo e maggio 2023 Osservatorio Malattie Rare OMaR, in collaborazione con Alleanza Malattie Rare, ha avviato una indagine con l'obiettivo di raccogliere informazioni utili ad individuare e misurare l'impatto delle diverse problematiche che affrontano le persone con malattie e tumori rari e i loro familiari/caregiver e, al tempo stesso, raccogliere dalle Associazioni di Pazienti delle indicazioni riguardo alle priorità da affrontare.

La *survey* è stata presentata ed indirizzata alle circa 430 associazioni di pazienti che compongono l'Alleanza Malattie Rare, più della metà delle 718 attualmente censite in Italia.

La *survey* ha confermato l'ormai nota difficoltà di accesso alle terapie che riguarda più di un paziente su tre e che tocca non solo i farmaci orfani, ma anche i farmaci di Fascia C e quelli soggetti a carenze; inoltre ha confermato il problema del ritardo nella diagnosi, che solo per il 40,6% dei pazienti arriva entro 1 anno dall'insorgenza dei sintomi e che per più di uno su quattro arriva dopo più di 3 anni.

Fatta la diagnosi, le famiglie e i pazienti si trovano ad affrontare due altri grandi problemi che impattano fortemente sulla quotidianità: l'organizzazione dei servizi sul territorio e le difficoltà economiche, che vengono indicate dai rappresentanti delle associazioni di pazienti, dai pazienti stessi e dai *caregiver* come prioritaria area di azione. Per quanto riguarda il territorio, i bisogni possono essere suddivisi in due categorie: percorso sanitario e percorso assistenziale. Per quanto riguarda il primo quasi la metà delle associazioni indica come prioritario

lo sviluppo di PDTA, che potrebbe anche essere uno degli strumenti per affrontare la mancanza di supporto psicologico (che è un problema per circa il 50% dei pazienti) e l'organizzazione della transizione delle cure dall'età pediatrica all'adulto (priorità per un terzo delle associazioni). Al secondo posto risulta il bisogno di una maggiore presenza e formazione dei medici, e in modo particolare della medicina di base. Per quanto concerne il percorso assistenziale, invece, è un problema spesso aggravato dalla difficoltà di riconoscimento dell'invalidità civile e/o dei benefici della Legge 104 e/ delle esenzioni.

Per quanto riguarda il territorio pesa anche la percezione che vi siano disparità regionali che sono sentite soprattutto nell'assistenza sociosanitaria, nell'assistenza medica e in quella domiciliare.

Le difficoltà economiche toccano, infine, più di una famiglia su 3; il problema deriva sia da una diminuzione del reddito personale o familiare, sia dalle maggiori spese che vengono affrontate (per supporto psicologico, per accedere a farmaci di fascia C, per fisioterapia, logopedia, assistenza domiciliare), sia per la difficoltà ad accedere alle agevolazioni economiche esistenti. In particolare, rileva che il 69% dei caregiver (che nel 71% dei casi è un genitore) deve lasciare o ridurre il lavoro, percentuale che scende al 38% nei pazienti, con due terzi che, però, segnalano difficoltà e limitazioni nel lavoro.

Una questione ritenuta assolutamente prioritaria è, quindi, il bisogno di riconoscimento della figura del caregiver familiare, affiancato dalla esplicita richiesta di aiuti economici alle famiglie.

Il ruolo e le attività delle Associazioni di pazienti che operano nell'area delle malattie rare sono stati oggetto anche dello studio “*Patient Voice*”, finalizzato a mappare le attività e le aspettative delle associazioni di pazienti in Italia. Lo studio, alla sua seconda edizione, ha coinvolto complessivamente 96 Associazioni di pazienti operanti su diverse aree patologiche, fra cui 34 associazioni di pazienti che afferiscono alle patologie rare che fanno parte dell'Alleanza Malattie Rare.

Dallo studio emerge una fotografia variegata delle attività svolte: fra quelle rivolte al paziente sono state censite campagne di *disease awareness*, attività informative, gruppi di sostegno, attività educative; fra le attività di *networking* fra le associazioni, in crescita la partecipazione alle attività scientifiche, in particolare *fundrasing* per ricerca scientifica, studi sulla qualità di vita, progetti editoriali. È risultata

frequente anche la collaborazione con i centri ospedalieri, anche se è ancora limitata (1/4 delle associazioni) la presenza e le attività di supporto ai pazienti all'interno dei reparti.

Da sottolineare, infine, il ruolo crescente (anche se ancora marginale) di *advocacy* e collaborazione con le Istituzioni, attraverso la partecipazione a commissioni a livello nazionale e regionale e a tavoli locali per la definizione e ottimizzazione di percorsi/PDTA per i pazienti.

Per quanto concerne la implementazione dei PDTA, che come argomentato è ritenuta elemento strategico dai pazienti e dalle loro Associazioni ma anche un punto fondamentale trattato nel Piano Nazionale Malattie Rare, OSSFOR ha condotto una ricerca che ha permesso di apprezzare come ai fini del reperimento degli stessi si evidenzino varie criticità:

- mancanza di uniformità di terminologie per riferirsi ai percorsi diagnostico terapeutici assistenziali
- assenza in alcune Regioni di una pagina web dedicata alla raccolta di tutti i PDTA regionali
- irreperibilità dei PDTA a livello pubblico in alcune Regioni, nonostante ci sia evidenza della loro esistenza (es. Basilicata, Friuli-Venezia Giulia).
- Tale complessità nel reperimento rappresenta un limite importante, in quanto dovrebbero essere invece fruibili, sia da parte dei pazienti che del personale sanitario che si trova a gestire un paziente affetto da malattia rara.
- Dall'analisi del contenuto dei PDTA reperiti, inoltre, è emerso che:
- la maggior parte di essi esplicita l'esigenza della costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare
- circa la metà delle Regioni dichiara gli obiettivi dei PDTA
- la definizione della patologia viene esplicitata dalla totalità dei PDTA e la maggior parte di essi presenta anche dati epidemiologici
- tutti i PDTA reperiti descrivono il percorso sanitario e quasi tutti anche quello sociale
- nessun PDTA affronta gli aspetti economici, mentre poco meno della metà di essi riporta degli indicatori di monitoraggio
- la maggior parte dei PDTA ha coinvolto le associazioni dei pazienti
- pochi PDTA prevedono l'utilizzo della telemedicina.

Dalle analisi condotte emerge l'utilità di promuovere la creazione di un database nazionale, consultabile pubblicamente, che contenga i PDTA prodotti a

livello regionale; inoltre la pubblicazione di linee guida organizzative e protocolli diagnostici e terapeutici predisposti a livello nazionale, a cui le Regioni possono fare riferimento per la produzione dei PDTA territoriali; infine la diffusione dei PDTA a livello regionale, incoraggiando il coinvolgimento dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, permettendo in tal modo l'individuazione precoce del paziente affetto da malattia rara e il successivo invio specialistico, come previsto dal PNMR 2023-2026.

In sintesi, in continuità con gli anni precedenti, sono stati analizzati i *trend* del settore che hanno evidenziato come la situazione sia congelata; pur riconoscendo i miglioramenti in tema di nuove opportunità terapeutiche che arrivano al mercato e dei tempi di accesso realizzatisi nel medio periodo, rimangono persistenti alcune criticità ben evidenziate nelle risposte assistenziali e, in particolare, nelle segnalazioni dei pazienti e delle loro Associazioni.

Peraltro, OSSFOR registra che siamo in una fase di transizione, in attesa che a livello nazionale si esplichino gli effetti della Legge n. 175 del 2021 e del Decreto Tariffe, e a livello europeo si completi l'iter di riforma del quadro normativo per i medicinali orfani e per i medicinali pediatrici nell'UE per il quale la Commissione Europea ha ritenuto necessario avviare una revisione (*Inception Impact Assessment - Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020*).

Come evidenziato nei contributi del Rapporto, si conferma la necessità di monitorare i processi di implementazione della nuova governance, producendo evidenze a supporto di proposte di correzione e miglioramento degli aspetti che si paventa possano essere soggetti a rischi distorsivi e/o non capaci di incontrare le esigenze dei pazienti e delle loro famiglie”.

CAPITOLO 1A

LA NORMATIVA

La normativa sui farmaci orfani

R. Venturi¹

1a.1 - Premessa

Una patologia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi che si presentano su una determinata popolazione sia pari a 5 su 10.000 persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – *World Health Organization*, WHO) ha 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 mondo². In Europa, i primi interventi riguardanti i farmaci orfani risalgono agli anni 1999/2000. Con la Decisione N. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999, del Parlamento Europeo e del Consiglio, l'Unione Europea (UE) ha adottato un primo programma di azione comunitaria 1999 - 2003 sulle Malattie rare (MR). Con il successivo Regolamento (CE) n. 141/2000, il Parlamento e il Consiglio, hanno provveduto a fornire una definizione di farmaco orfano valida sul tutto il territorio Europeo.

1a.2 – Interventi normativi europei

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

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

Con il medesimo Regolamento, viene poi istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA), un Comitato per i Medicinali Orfani (*Committee for Orphan Medicinal Products* – COMP) con il compito di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, assistere e consigliare la Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica in materia di medicinali orfani per l'UE³.

¹ OSSFOR- Osservatorio Farmaci Orfani

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

³ Art. 4 Reg. (CE) n. 141/2000

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

- all'art. 6, la possibilità per le aziende produttrici che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di richiedere un parere preliminare all'Agenzia in merito ai diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale;
- all'art. 8, la concessione, al titolare di AIC di un medicinale orfano, di un'esclusiva di mercato pari a 10 anni⁴, nel corso dei quali la Comunità e gli Stati membri si impegnano a non rilasciare ulteriori autorizzazioni per le medesime indicazioni a medicinali analoghi;
- all'art. 9, l'opportunità per i farmaci qualificati come orfani di beneficiare degli incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati Membri al fine di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi.

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

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

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

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

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

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

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

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

⁴ Il periodo di esclusiva può anche essere ridotto a 6 anni se "alla scadenza del quinto anno risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'art. 3 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato", Art. 8, comma 2, Reg. (CE) n. 141/2000. Con il Regolamento (CE) n. 1901/2006 concernente i medicinali per uso pediatrico, è stata estesa l'esclusività di mercato per i farmaci orfani da dieci a dodici anni se al momento della presentazione di domanda di immissione in commercio vengono presentati tutti gli studi effettuati in ottemperanza ad un piano d'indagine pediatrica concordato, Art. 37 Reg. (CE) n. 1901/2006.

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

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

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

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

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

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



1a.3 - Interventi normativi nazionali

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

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

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

Nel caso di mancata presentazione entro 30 giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione entro i successivi 30 giorni. Decorso inutilmente tale termine, è data informativa nel sito internet istituzionale dell'AIFA ed è applicato l'allineamento al prezzo più basso all'interno del quarto livello del sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC).⁵

Al fine di consentire un rapido accesso ai farmaci orfani, la Legge n. 189/2012, anche conosciuta come Legge Balduzzi, prevede la possibilità per l'azienda produttrice di presentare domanda di prezzo/rimborso all'AIFA subito dopo il rilascio del parere positivo del CHMP e, dunque, ancora prima che la Commissione Europea abbia rilasciato l'autorizzazione comunitaria alla commercializzazione del farmaco. Tale deroga alla normale procedura è riferibile, oltre che ai farmaci orfani, ai medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero e ai farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica⁶.

Ulteriore incentivo rivolto alla ricerca e alla produzione di farmaci orfani è rappresentato dal Decreto Legge n. 95/2012, modificato con legge di stabilità 2014 (Legge 27 dicembre 2013, n. 147) con il quale si è stabilito che nel caso di superamento del budget attribuito all'azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani, questo, ai fini del ripiano, al lordo IVA, è ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC per medicinali non innovativi coperti da brevetto in proporzione ai rispettivi fatturati⁷. Tale normativa, è stata parzialmente modificata dalla Legge di Bilancio 2019 (Legge 30 dicembre 2018, n. 145), che ha mantenuto l'incentivo per tutti i farmaci orfani contenuti nel Registro Europeo dei farmaci orfani, istituito dal Reg. (CE) n. 141/2000, nel quale sono inseriti i farmaci per i quali è ancora vigente l'incentivo dell'esclusività di mercato. Sono stati invece esclusi e, pertanto, non beneficiano più dell'incentivo tutti quei codici AIC relativi a farmaci che rispettano i requisiti previsti dal Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000 per la designazione a farmaco orfano e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia Europea per i Medicinali EMEA/7381/01/EN del 30 marzo 2001, nonché gli altri farmaci precedentemente individuati con apposita delibera dell'AIFA tra quelli già in possesso dell'autorizzazione in commercio destinati alla cura delle malattie rare che soddisfano i criteri dell'art. 3 del Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000.

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

⁵ Art. 12 Decreto Legge n. 158/2012, convertito in legge n. 189/2012, (Decreto Balduzzi), modificato dalla Legge n. 98/2013 con la quale si è prevista l'introduzione dei commi 5bis e 5ter, e ulteriormente modificato con Legge 5 agosto 2022, n. 118

⁶ Art. 12 comma 3 L. 189/2012

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

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

Gli Early Access Programmes in Italia

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

Legge n. 648 del 1996

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

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

La richiesta viene sottoposta al controllo del Segretariato di Supporto e Coordinamento dell'Area Pre Autorizzazione e, in seguito, della Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA che esprime il parere finale. Una volta acquisito il parere favorevole da parte della CTS, i medicinali vengono inseriti in un elenco con le relative indicazioni terapeutiche.

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

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

La legge n. 79/2014, modificando la legge n. 648/1996, ha statuito una deroga al generale requisito dell'assenza di una valida alternativa terapeutica. A tal proposito, con l'art. 3 si è statuito che qualora sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'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.

Decreto Ministeriale 7 settembre 2017

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

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

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

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

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

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

Nel caso di richiesta di un farmaco per malattia rara o tumore raro devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi, in grado di documentare la sicurezza del medicinale; inoltre, la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal trattamento con il medicinale richiesto deve essere ragionevolmente fondata. L'autorizzazione al c.d. "uso compassionevole" può essere richiesta dal medico per uso nominale, per un singolo paziente non trattato nell'ambito studi clinici, da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici e, infine, dai medici o da gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che abbia dimostrato un profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, di fruire con la massima tempestività dei suoi risultati.

Nel caso di malattie rare e tumori rari, la richiesta di medicinali per i quali sono disponibili solo studi clinici di fase I, deve essere presentata dal medico che dirige il Centro Clinico individuato dalle regioni per il trattamento di tali patologie. La richiesta deve essere previamente sottoposta alla valutazione del Comitato Etico, corredata da una serie di documenti, tra i quali:

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

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

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

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

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

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

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

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

Criteri di inclusione per accesso al fondo AIFA:

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

Criteri di esclusione per accesso al fondo AIFA:

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

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

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

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

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

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

1a.4 - Testo Unico sulle Malattie Rare.

La legge n. 175 del 10 novembre 2021, recante “Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani”, entrata in vigore il 12 dicembre 2021, si compone di 16 articoli. L'articolo 1 indica le finalità del provvedimento, il quale oltre a tutelare il diritto alla salute delle persone affette da malattie rare, garantisce: l'uniformità dell'erogazione nel territorio nazionale delle prestazioni e dei medicinali, compresi quelli orfani, il coordinamento e l'aggiornamento periodico dei livelli essenziali di assistenza e dell'elenco delle malattie rare, il coordinamento, il riordino e il potenziamento della Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, istituita dall'articolo 2 del regolamento di cui al decreto del Ministro della sanità 18 maggio 2001, n.279, il sostegno della ricerca.

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

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

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

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

Allo stesso modo, i dispositivi medici e i presidi sanitari, presenti nei piani diagnostici terapeutici assistenziali personalizzati, sono posti a carico del SSN, compresi la manutenzione ordinaria e straordinaria e l'eventuale addestramento all'uso.

Al fine di tutelare la salute dei soggetti affetti da malattie rare e garantire un costante aggiornamento delle patologie e delle prestazioni contenute nei LEA, nelle more del perfezionamento della procedura di aggiornamento degli stessi, il Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, provvede, con proprio decreto, ad aggiornare l'elenco delle malattie rare individuate, sulla base della classificazione *orphan code* presente nel portale Orphanet, dal Centro nazionale per le malattie rare dell'ISS, nonché le prestazioni necessarie al trattamento delle malattie rare.

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

In deroga a quanto previsto in materia di prescrizioni farmaceutiche⁸, per le prescrizioni relative a una malattia rara il numero di pezzi prescrivibili per ricetta può essere superiore a tre quando previsto dal piano diagnostico terapeutico assistenziale personalizzato.

Al fine di assicurare il tempestivo accesso alle terapie, l'articolo 5 stabilisce, inoltre, che nelle more dei periodici aggiornamenti per il loro inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri o in altri elenchi analoghi predisposti dalle competenti autorità regionali o locali i farmaci cui la legge si riferisce devono essere resi comunque disponibili dalle regioni.

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

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

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

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

La composizione del Comitato è volta ad assicurare la partecipazione di tutti i soggetti che, a diverso titolo, sono portatori di interesse del settore e, in particolare, dei rappresentanti dei Ministeri della salute, dell'università e della ricerca e del lavoro e delle politiche sociali, della Conferenza delle regioni, dell'AIFA, dell'ISS e dell'Age.Na.S, dell'INPS, degli Ordini delle professioni sanitarie, delle società scientifiche, degli enti di ricerca senza scopo di lucro riconosciuti dal Ministero dell'università e della ricerca che si occupano di malattie rare e delle associazioni dei pazienti affetti da una malattia rara più rappresentative a livello nazionale. Al Comitato viene attribuito il compito di svolgere funzioni di indirizzo e di coordinamento, definendo le linee strategiche delle politiche nazionali e regionali in materia di malattie rare. Con Decreto del Ministero della salute, del 16 settembre 2022, è stato istituito il Comitato nazionale malattie rare.

L'articolo 9, dedicato al Piano nazionale per le malattie rare e al riordino della Rete nazionale per le malattie rare, stabilisce che, ogni tre anni, attraverso accordo da stipularsi in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra

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

lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sentiti il Comitato e il Centro nazionale per le malattie rare, deve essere approvato il Piano, con il quale sono definiti gli obiettivi e gli interventi relativi al settore delle malattie rare. mediante il medesimo accordo, viene disciplinato il riordino della Rete nazionale per le malattie rare, articolata nelle reti regionali e interregionali, con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di riferimento europee «ERN». Il nuovo Piano nazionale malattie rare 2023-2026 è stato approvato il 24 maggio 2023 dalla Conferenza Stato-Regioni a distanza di sette anni dal precedente.

Con l'articolo 10, in riferimento alla Rete Nazionale di cui all'articolo precedente, si disciplinano i flussi informativi delle reti per le malattie rare, che devono essere assicurati dalle regioni, attraverso i centri regionali e interregionali di coordinamento.

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

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

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

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

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

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

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

CAPITOLO 1B LA NORMATIVA

Piano Nazionale Malattie Rare - PNMR: prospettive e applicabilità

A. Babetto¹, V. Lemma¹, R. Venturi¹

Secondo quanto previsto dal comma 1 dell'articolo 9 della Legge n. 175 del 2021, con accordo da stipulare in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, sentiti il Comitato e il Centro nazionale per le malattie rare, è approvato, ogni tre anni, il Piano Nazionale per le Malattie Rare, con il quale sono definiti gli obiettivi e gli interventi pertinenti nel settore delle malattie rare. Lo scorso 10 luglio, la Direzione Generale della Programmazione del Ministero della Salute ha provveduto e presentato l'aggiornamento del Piano Nazionale delle Malattie Rare (PNMR) 2022-2024. Il precedente era ormai scaduto nel 2016. Questo secondo Piano, a contrario del precedente, è dotato di un finanziamento specifico pari a 50 milioni di euro: 25 milioni per il 2023 e i restanti 25 per il 2024.

Il PNMR rappresenta uno strumento di programmazione e pianificazione centrale, valido per i prossimi tre anni; una cornice comune degli obiettivi istituzionali da implementare, contenente una serie di indicazioni per l'attuazione e l'implementazione dei Livelli Essenziali di Assistenza. Il Piano è suddiviso in diversi capitoli, ciascuno dei quali dedicato a un tema di rilevanza nell'ambito delle malattie rare: Prevenzione Primaria; Diagnosi; Percorsi assistenziali; Trattamenti farmacologici; Trattamenti non farmacologici; Ricerca; Formazione; Informazione; Registri e monitoraggio della Rete nazionale delle malattie rare.

Per ogni capitolo, sono poi indicati gli strumenti e gli indicatori per valutare l'effettivo raggiungimento degli obiettivi indicati dallo stesso.

¹ OMaR – Osservatorio Malattie Rare

Prevenzione Primaria

Le malattie rare hanno per l'80% un'origine genetica, per questo motivo nel piano si sottolinea l'importanza della consulenza genetica, quale strumento non solo di informazione, ma anche e soprattutto di prevenzione primaria (non-concepimento in una condizione di elevato rischio), oppure di prevenzione secondaria (monitoraggio prenatale di una gravidanza a rischio), o prevenzione terziaria (rivolta a prevenire le recidive e le complicanze di malattia).

Per tutte le altre patologie rare che non hanno origine genetica – il 20% – legate a cause ambientali, infettive, autoimmuni, neoplastiche o ignote, il PNMR dispone azioni rivolte alla riduzione o eliminazione dei fattori di rischio e alla promozione dei fattori protettivi attraverso l'incentivazione di campagne informative specifiche per la prevenzione delle patologie rare.

Sulla base di queste premesse, il Piano mira ad assicurare la consulenza genetica, ridurre o eliminare i fattori di rischio noti e promuovere fattori protettivi correlati alle malattie rare. Al fine di perseguire questi obiettivi, nel PNMR sono contenute anche le azioni da mettere in campo, gli strumenti di cui avvalersi e gli indicatori da utilizzare ai fini della valutazione.

Diagnosi

La diagnosi rappresenta un momento fondamentale nella vita di una persona con malattia rara, pertanto la riduzione dei tempi diagnostici viene indicata come obiettivo prioritario all'interno del PNMR. Nel percorso diagnostico, l'indagine genetica costituisce un elemento essenziale per la maggior parte delle malattie rare. Per questa ragione, tra gli obiettivi, è riportato anche l'inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza delle prestazioni per l'analisi del genoma, secondo criteri di appropriatezza ed efficacia e sulla base di risultati di costo/efficacia favorevoli.

Il Piano, inoltre, sottolinea l'importanza di assicurare che il percorso diagnostico comprenda anche la definizione del danno strutturale presente ed evolutivo della persona e del conseguente impedimento funzionale. Per il perseguimento di questi obiettivi, vengono indicate differenti azioni integrate: favorire l'orientamento tempestivo della persona con il sospetto diagnostico o la diagnosi confermata ai Centri di riferimento della Rete Nazionale Malattie Rare, eseguire campagne di informazione indirizzate ai pediatri di libera scelta e ai medici di medicina generale sull'esistenza dei Centri di coordinamento e dei Centri di riferimento e l'inserimento nei LEA delle prestazioni per l'analisi del genoma.

Trattamenti farmacologici

L'accesso ai trattamenti per le malattie rare deve essere garantito secondo principi di efficacia, tempestività, equità e semplificazione dei percorsi. In quest'ottica il PNMR, oltre ai farmaci classificati in fascia A e fascia H, considera fondamentale l'erogazione, senza oneri a carico del paziente, anche dei farmaci cosiddetti off-label, di quelli non commercializzati in Italia e anche di quelli classificati in fascia C (ossia a carico del cittadino), laddove questi vengano prescritti mediante Piano terapeutico individuale (compreso nel PDTAP della L. 175/2021).

Le azioni volte in questo senso prevedono: l'istituzione di un gruppo di lavoro congiunto AIFA e Tavolo tecnico per le malattie rare delle Regioni per predisporre una ricognizione dei farmaci non presenti in fascia A, H o lista Legge 648/1996, ossia farmaci a carico del cittadino, e delle altre strategie terapeutiche già garantite nelle varie Regioni al fine di redigere un elenco unico su base nazionale annualmente rinnovato; l'analisi dei possibili strumenti per facilitare l'accesso precoce ai trattamenti non ancora autorizzati, o che necessitano l'importazione, e la definizione delle modalità che consentano il trattamento a carico del SSN, sia presso la ASL di residenza, sia al di fuori della propria Regione, per tutte le terapie che rispettino gli standard stabiliti secondo le indicazioni e le valutazioni dell'AIFA.

Tra i diversi indicatori di cui si intende tenere in conto nella valutazione delle azioni in quest'ambito, si fa riferimento, tra gli altri, a una riduzione di almeno il 30% dei tempi di presentazione del dossier di negoziazione da parte dei titolari di farmaci orfani in seguito all'approvazione da parte del CHMP di EMA.

Trattamenti non farmacologici

I trattamenti non farmacologici comprendono una serie articolata di prodotti molto diversi tra di loro tra cui: alimenti a fini medici speciali, integratori, parafarmaci e cosmetici, presidi, protesi, ausili, trattamenti riabilitativi di vario genere, etc.

Questi strumenti sono spesso essenziali per il trattamento e la presa in carico di una persona con malattia rara. Se infatti meno del 5% dei malati rari può potenzialmente giovare dei nuovi trattamenti eziologici oggi in commercio, dal 30 al 40% dei malati usa attualmente trattamenti non farmacologici anche in associazione con i farmaci eziologici.

Nonostante la Legge n. 175/2021 preveda che ogni trattamento non farmacologico previsto nel piano di presa in carico redatto dal Centro di riferimento per malattie rare sia posto a carico dell'SSN, non specifica le modalità secondo le quali ciò dovrebbe avvenire. Di conseguenza nella prassi quotidiana vengono applicati criteri di valutazione ordinaria che rischiano di porre questi trattamenti a carico del paziente. Risulta quindi indispensabile definire dei contenuti specifici e delle modalità operative adatte al contesto malattie rare. Viene inoltre sottolineata l'importanza di definire sia le linee guida da applicare nelle valutazioni di essenzialità e non sostituibilità di questa tipologia di trattamenti, sia gli ambiti assistenziali e i servizi più appropriati nei riguardi della complessità della patologia, assicurando contestualmente un'organizzazione e gestione condivisa a livello regionale, che assicuri continuità terapeutica a tutti i pazienti rari.

Percorsi assistenziali

L'assistenza alle persone con malattie rare richiede una molteplicità di competenze, interventi e prestazioni erogate in setting assistenziali (ambiente, ricovero ospedaliero, ambulatoriale, residenziale, semiresidenziale, domiciliare, etc.) diversi e presso servizi spesso anche geograficamente molto lontani tra loro, che vengono definiti a seconda della complessità e dei bisogni del paziente e che, spesso, comportano lo spostamento dei pazienti e delle loro famiglie.

Il complesso dei setting assistenziali e il loro agire in coordinazione sia a livello regionale che sovra-regionale costituisce la Rete Nazionale Malattie Rare, il cui riordino è stato previsto dall'articolo 9 della Legge 175/2021. La Rete Nazionale si articola nelle reti regionali e interregionali, con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle reti di riferimento europee "ERN". All'interno del Piano vengono fornite specifiche indicazioni, con l'obiettivo di fornire al paziente raro un'assistenza sanitaria continua sul territorio, appropriata sia nei riguardi delle terapie e setting assistenziali, sia nei riguardi dello sviluppo delle condizioni del paziente nell'arco della vita.

In tal senso il Piano indica l'estensione e la concreta realizzazione del modello di Centro di riferimento come Unità Funzionale comprendente più Unità Operative necessarie per completare il percorso diagnostico e il trattamento del paziente in ogni fase della malattia, identificare strutture dedicate alle cosiddette terapie avanzate, implementare la telemedicina, sfruttare le possibilità offerte dalla nuova organizzazione della sanità territoriale, dettando orientamenti specifici in favore delle malattie rare per alcune strutture come gli ospedali di comunità o case di comunità e creare un sistema informativo in grado di trasferire dai Centri di riferimento per malattie rare alle reti di prossimità territoriali e ospedaliere, le conoscenze e le competenze sul paziente raro e, viceversa, di rendere nota l'attività di assistenza e di monitoraggio delle condizioni del malato raro che queste reti effettuano in coerenza con il Fascicolo Sanitario Elettronico.

A questo proposito, alcuni degli indicatori di cui si terrà conto nella valutazione delle azioni in quest'ambito si riferiscono, tra gli altri: al numero di Centri di riferimento per malattie rare per milione di abitanti per ciascuna rete regionale o interregionale, alla percentuale dei Centri inseriti nella rete regionale o interregionale tra quelli inseriti all'interno delle ERN.

Formazione

Uno degli elementi di complessità nell'ambito delle malattie rare è rappresentato dall'elevato numero di malattie rare esistenti, molto diverse tra loro e dal ridotto numero di casi di ciascuna di esse. Secondo il dato riportato nel PNMR, 1 cittadino dell'UE su 17 sarà affetto da una malattia rara nel corso della propria vita, di conseguenza ogni medico, durante la sua carriera, incontrerà sicuramente dei pazienti rari, ma difficilmente questi saranno affetti dalla stessa patologia.

L'eterogeneità delle malattie rare, dunque, non consente un'adeguata conoscenza delle diverse patologie da parte dei diversi operatori sanitari, comportando il rischio di un ritardo nella determinazione della diagnosi. Sulla base di tali premesse, il PNMR considera la formazione come un aspetto a dir poco cruciale nel campo delle malattie rare che incide trasversalmente ai già esposti ambiti di indirizzo del Piano.

L'implementazione del percorso formativo dei professionisti sanitari, a partire dai corsi di laurea fino ad arrivare ai corsi di aggiornamento e formazione continua, punta a: introdurre la tematica malattie rare nella formazione universitaria, promuovere la realizzazione di corsi di formazione sulle malattie rare dei Medici di medicina generale e dei Pediatri di libera scelta, sia in formazione, sia già formati, indispensabili per la corretta immissione del paziente nel percorso assistenziale, aumentare il numero di corsi FAD disponibili sulle malattie rare, promuovere il coinvolgimento delle Associazioni dei pazienti, come docenti e come discenti, nei corsi di formazione realizzati e promuovere le attività di formazione sulla qualità degli screening neonatali per assicurare efficacia ed efficienza dei relativi programmi.

Informazione

Il PNMR, nel richiamare la raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02), sottolinea la necessità di garantire l'accessibilità dell'informazione alle persone con malattia rara. In Italia sono tuttora presenti sistemi di informazione sulle malattie rare, alcuni dei quali sono elencati all'interno del Piano stesso.

Il Piano mira all'implementazione e all'armonizzazione dei servizi di informazione attraverso collaborazioni tra pubblico e privato con le organizzazioni che forniscono questi servizi di comunicazione dal grande valore sociosanitario. Tra i servizi di informazione vengono inseriti anche le *helpline*, presenti su siti specifici regionali, al fine di rendere disponibili le informazioni relative ai centri di competenza, alle loro attribuzioni e alle patologie trattate in ciascuno, indicando le modalità di accesso alle visite e dando contezza dei percorsi diagnostici, di trattamento e di assistenza previsti per i malati rari.

Registri e monitoraggio della rete nazionale delle malattie rare

Tra le funzioni attribuite alle strutture che costituiscono la Rete Nazionale Malattie Rare vi è quella di mantenere e gestire i registri, il cui contenuto alimenta il flusso informativo del Registro Nazionale Malattie Rare; il Registro è stato istituito "al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse". Questo sistema di sorveglianza, ancora oggi, è caratterizzato da numerose criticità principalmente legate all'eterogeneità dei sistemi informativi, all'interoperabilità dei dati tra i differenti sistemi e, di conseguenza, alla varietà e qualità dei dati prodotti.

Per consentire la realizzazione di quanto previsto dall'articolo 10 della Legge n. 175/2021, il PNMR sottolinea il necessario potenziamento e integrazione della RNMR con informazioni già disponibili in altri flussi nazionali e all'ampliamento del data set, qualora l'informazione risulti non altrimenti disponibile e necessaria, per attuare quanto previsto dalla Legge; all'incremento della completezza della rilevazione attraverso la predisposizione, in collaborazione tra Regioni, Ministero della Salute, AGeNaS e ISS di strumenti di integrazione con flussi correnti; alla definizione di un set condiviso di indicatori sintetici di performance delle intere reti regionali e interregionali per le malattie rare, quali ad esempio tasso di fuga, attrazione e stanzialità grezzi e specifici, e dei singoli elementi costituenti, come ad esempio volume di attività dei singoli Centri di riferimento per gruppi di malattie rare, numero

di malati rari con assistenza domiciliare integrata; allo sviluppo di procedure, infrastrutture e meccanismi che consentano l'integrazione dei sistemi di monitoraggio per malattie rare a livello regionale e nazionale con i nuovi strumenti in corso di definizione quali il FSE e il PSS.

Ricerca

La ricerca sulle malattie rare dovrebbe essere considerata come priorità per il Paese e pertanto dovrebbe essere implementata attraverso l'aumento degli incentivi, in particolare per le aree che meno hanno beneficiato di progetti di ricerca specifici, assegnati attraverso procedure competitive e trasparenti. A fronte del patrimonio di competenze e del valore della ricerca sulle malattie rare svolta in Italia, l'indicazione fondamentale del Piano è di costruire su quanto già disponibile, investendo nel mettere a sistema infrastrutture fisiche e non, competenze scientifiche e di programmazione, risorse pubbliche e private. La ricerca sulle malattie rare dovrà puntare su maggiori sinergie tra i vari attori presenti nel paese per avere una visione unitaria sulla *governance* della ricerca nel campo delle malattie rare.

Le linee d'azione sono variegatae, dal piano infrastrutturale a quello dell'incentivazione verso determinati indirizzi di ricerca. Il Piano parla esplicitamente di: creazione di una comunità di pratica virtuale specializzata nell'offrire supporto agli studi clinici su malattie rare e tumori rari e incrementare il numero di ospedali in grado di ospitare sperimentazioni cliniche per la fase precoce di sviluppo (fase I), con particolare attenzione ai centri di sperimentazione per farmaci innovativi; disegnare una infrastruttura virtuale che fornisca le competenze regolatorie, Chemistry, Manufacturing, Control (CMC) e di sviluppo pre-clinico necessarie a supportare lo sviluppo di prodotti di terapia avanzata (terapie geniche, cellulari e tissutali); finanziare la ricerca tecnologica digitale nel campo della diagnostica, la messa a punto e validazione di nuovi test/metodologie per lo screening neonatale, studi sui meccanismi patogenetici per lo sviluppo di terapie e trattamenti per malattie orfane; consolidare ed estendere l'uso di percorsi accelerati per la sperimentazione di farmaci innovativi promettenti sulla base dell'esperienza degli studi su COVID-19; promuovere studi sullo sviluppo di modalità di *delivery* che consentano il superamento delle barriere fisiologiche per raggiungere i distretti corporei difficili e non coperti dagli attuali approcci terapeutici (es. il superamento della barriera ematoencefalica); sviluppare studi sull'impatto organizzativo ed economico di nuovi assetti organizzativi per la presa in carico e la gestione del paziente affetto da malattie rare.

Lo strumento attraverso il quale verranno realizzate queste e altre azioni della stessa tipologia saranno i bandi competitivi valutati secondo gli standard della revisione tra pari ai sensi del D.L. 31 maggio 2021, n. 77 "Governance del Piano nazionale di ripresa e resilienza e prime misure di rafforzamento delle strutture amministrative e di accelerazione e snellimento delle procedure". Il testo del piano afferma esplicitamente che il sistema dei bandi coprirà "sostanzialmente il 100% degli investimenti".

Intervista a **Bruno Dallapiccola**, Professore Ordinario di Genetica Medica nonché Direttore Scientifico Emerito dell'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e Coordinatore di Orphanet Italia.

L'aggiornamento del Piano Nazionale delle Malattie Rare (PNMR) 2023-2026 evidenzia alcune aree di interesse, come la prevenzione e la diagnosi, oggetto di notevole attenzione: nel complesso quali sono i temi attraverso cui si articola il Piano? E qual è il filo rosso che li unisce?

La struttura del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2023-2026 poggia su 9 pilastri fondamentali: prevenzione primaria, diagnosi, trattamenti farmacologici e non farmacologici, percorsi assistenziali, formazione e informazione, Registri e sistemi di monitoraggio della Rete Nazionale delle Malattie Rare e, ultima ma non per importanza, la ricerca scientifica. Non c'è dubbio che i capitoli della prevenzione e della diagnosi occupino un ruolo centrale, ma grandi cambiamenti sono in atto anche nelle aree dei trattamenti i quali devono essere resi disponibili in maniera semplificata e omogenea su tutto il territorio nazionale. Bisogna fare in modo di facilitare la rimborsabilità non solo dei farmaci ancora a carico del cittadino, ma anche dei presidi medici e degli ausili che rientrano nelle terapie non farmacologiche. Tutto ciò deve essere integrato nei percorsi assistenziali individualizzati attraverso i quali le misure di assistenza ordinarie e straordinarie arrivano al domicilio del paziente, contribuendo ad aumentarne la qualità di vita.

Il tema dell'informazione suscita, a mio avviso, minore preoccupazione dal momento che nel nostro Paese sono disponibili vari strumenti, quali il portale inter-istituzionale del Ministero della Salute, diverse *helplines* dedicate e il *database* Orphanet che ogni anno ha 2 milioni di utenti attraverso l'interfaccia italiana e complessivamente 20 milioni dal resto del mondo. Un netto progresso lo si è avuto anche nel campo della formazione: ad esempio, lo scorso anno sono stati realizzati 74 corsi di Formazione a Distanza (FAD) sul tema delle malattie rare.

Da ultimo, il capitolo della ricerca che, pur avendo già raggiunto livelli soddisfacenti, ha bisogno di investimenti dedicati e trasversali, rivolti a tutti i bisogni dei malati rari. Lo scorso anno in Europa sono stati realizzati poco più di 11.000 progetti di ricerca, che hanno riguardato oltre 4.000 malattie rare: in circa il 10% di essi erano protagonisti i ricercatori italiani. Il nostro Paese è quarto - dopo gli USA, la Francia e il Canada - per numero di sperimentazioni cliniche che, in oltre un terzo dei casi, si rivolgono alle malattie rare. I nuovi investimenti sono destinati alla promozione di progetti dedicati alla ricerca di soluzioni per i molti bisogni non ancora soddisfatti di questi pazienti.

Il Piano Nazionale delle Malattie Rare centra in maniera chiara gli obiettivi da perseguire nel prossimo triennio, ben in linea con quelli che si stanno perseguendo a livello internazionale. È però necessario vigilare affinché i contenuti dei 9 pilastri del Piano siano realizzati nei tempi previsti. Non è sufficiente redigere documenti: le indicazioni del Piano devono essere tradotte in azioni concrete e, in questo senso, ritengo che al Comitato Nazionale delle Malattie Rare competa la responsabilità di servire da organo di indirizzo e vigilanza.

La diagnosi è un argomento che sta molto a cuore ai malati rari. Qual è il contributo delle nuove tecniche di sequenziamento del genoma? Cosa ci si può aspettare per il futuro e quali sono, invece, gli obiettivi da perseguire nel presente?

Circa otto malattie rare su dieci hanno un'origine genetica, perciò è scontato che le tecniche di sequenziamento di nuova generazione, sviluppate nel contesto della rivoluzione genomica, ricoprano un ruolo di rilievo nell'ambito delle malattie rare. Il Consiglio Superiore di Sanità, a partire dal 2016, ha redatto tre documenti basilari su questo tema. In particolare, quella relativo all'"Impatto socio-economico sul sistema sanitario delle tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS) nell'inquadramento dei pazienti senza diagnosi" ha ribadito il vantaggio economico derivante dall'adozione delle tecniche NGS -

in modo particolare il sequenziamento dell'esoma (WES) - sollecitandone l'utilizzo su scala nazionale. Di fatto, un malato senza diagnosi, che continui a vagare da un laboratorio all'altro alla ricerca di risposte ai suoi problemi di salute non costituisce solo una sconfitta sul piano umano ed etico ma rappresenta anche un costo, stimato in circa 2.000 euro all'anno, per il Servizio Sanitario che oggi dispone di mezzi in grado di dare risposte affidabili al costo, valutato in poco più di 1.000 euro, per il sequenziamento dell'esoma di un trio (paziente e genitori) di persone.

È il momento migliore per puntare su strumenti che portino alla diagnosi e alla presa in carico di un malato raro entro l'arco temporale massimo di un anno dal momento in cui giunge all'osservazione del medico, così come raccomandato dal Consorzio Internazionale per la Ricerca sulle Malattie Rare (IRDiRC). Si tratta di una raccomandazione in linea con quella di "Rare 2030", il progetto europeo di EURORDIS che guarda al futuro delle malattie rare, per le quali è stato previsto un ulteriore accorciamento dei tempi della diagnosi e della presa in carico a soli sei mesi. È chiaro che una significativa accelerazione del processo diagnostico può avvenire solo ricorrendo a strumenti innovativi, come la tecnologia NGS, sviluppata dalla ricerca nell'ambito del progetto di sequenziamento del genoma umano.

La diagnosi precoce delle malattie rare è un obiettivo strategico, come dimostra l'implementazione dello screening allargato. In questo contesto appaiono particolarmente stimolanti e promettenti i primi risultati che emergono da alcuni progetti di screening genomico neonatale. In particolare due studi, uno americano e uno cinese, suggeriscono come una significativa percentuale dei neonati presenti variazioni geniche che causano malattie rare e giustificano una presa in carico presintomatica, attraverso il cambiamento degli stili di vita, o il monitoraggio o l'impiego di farmaci in grado di modificare la storia naturale di quelle malattie.

Nel prossimo futuro, quando saranno superati i limiti di ordine tecnico, etico, legislativo, psico-sociale, economico e di sicurezza - che al momento non consentono il trasferimento nella pratica clinica di questo tipo di indagini - lo screening neonatale del genoma produrrà un impatto enorme sulla gestione delle malattie rare. Nel frattempo, è necessario che l'NGS sia reso fruibile per finalità diagnostiche, in maniera omogenea in tutte le Regioni, attraverso il suo inserimento nei LEA. Un passo importante in questa direzione sarà la creazione, all'interno del Piano Nazionale di Genomica, di una rete di laboratori di genetica, omogeneamente distribuiti sul territorio, in grado di raccogliere e processare i campioni ed elaborare risposte in tempi stretti.

L'analisi del genoma, oltre che al settore delle malattie rare, ha indicazioni critiche nell'inquadramento e nella stratificazione dei pazienti oncologici nonché nella caratterizzazione e classificazione delle malattie infettive. Ecco dunque che queste tecniche di sequenziamento di ultima generazione sono uscite dai laboratori di ricerca e hanno trovato una crescente implementazione nelle attività cliniche, secondo la logica che il genoma rappresenti una sorta di cartella clinica nella quale è scritta una parte significativa del futuro biologico individuale in termini di salute e malattia. L'accesso alle analisi genomiche, oltre a rappresentare una questione di civiltà rappresenta perciò un'opportunità di modernizzazione del SSN, a forte impatto economico.

Intervista a **Giuseppe Limongelli**, Direttore scientifico del Master di II Livello in Malattie Rare Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Rappresentante della Conferenza dei Rettori delle Università Italiane CRU e Referente del Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania.

Lo scorso 24 maggio 2023 la Conferenza Stato-Regioni, a distanza di sette anni dal precedente, ha approvato il nuovo Piano Nazionale Malattie Rare 2023 – 2026. Come si struttura il nuovo Piano e quali sono le sue funzioni?

Il Piano Nazionale Malattie rare è uno strumento fondamentale per la pianificazione nazionale in ambito malattie rare. È un testo che definisce la programmazione in questo ambito per il triennio 2023 – 2026 ed è molto articolato. L'attuale Piano, infatti, è strutturato in capitoli orizzontali e verticali; i capitoli verticali includono azioni specifiche, quali la prevenzione primaria, la diagnosi, i trattamenti farmacologici e non, i percorsi e la ricerca. I capitoli orizzontali invece possono essere considerati trasversali ad altre funzioni e si riferiscono alla formazione, informazione, reti e registri. Ciascun capitolo contiene una premessa, obiettivi, azioni, strumenti e indicatori che rappresentano una sorta di “tabella di marcia” da seguire nel triennio già iniziato. Il testo del Piano è stato approvato a maggio in Conferenza Stato Regioni e sarà accompagnato da un finanziamento volto a consentire la piena realizzazione di quanto in esso previsto. A questo proposito, per l'attuazione del Piano è stato previsto uno stanziamento di 25 milioni di euro, a valere sul Fondo sanitario nazionale, per ciascuno degli anni 2023 e 2024 ed una tabella di marcia precisa per il raggiungimento degli obiettivi; decreto di riparto dei fondi fra le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, la Conferenza Stato-Regioni ha dato parere favorevole.

Entrando nello specifico, uno dei capitoli del Piano è dedicato al tema della formazione, indicato come un aspetto cruciale nel campo delle malattie rare. Come è strutturata attualmente la formazione e perché assume una rilevanza essenziale nell'ambito delle malattie rare?

Entrando nello specifico dell'argomento “formazione”, in qualità di rappresentante della CRUI-Conferenza dei Rettori delle Università Italiane all'interno del Comitato Nazionale Malattie Rare ho avuto il privilegio di poter portare il mio contributo al tema. La formazione deve essere considerata “olistica” e dunque immaginata come un processo che si concretizza a partire dall'università e che coinvolge a trecentosessanta gradi gli studenti di medicina, farmacia, biologia ma anche di tutte le altre professioni sanitarie.

Per quanto riguarda il Corso di studi in medicina e chirurgia, secondo quanto espresso dalla Conferenza dei Presidenti dei CLM di medicina e chirurgia, la formazione universitaria è articolata in tre step: il primo relativo al triennio, nel corso del quale gli insegnamenti impartiti sono volti a consentire di inquadrare il concetto di malattia rara; il medesimo concetto viene poi ripreso ed esteso nel triennio successivo in relazione a tutte le cliniche specialistiche. Il terzo ed ultimo step riguarda le attività professionalizzanti, caratterizzate da un'esplosione pratica dei concetti acquisiti in maniera teorica negli anni precedenti.

A conclusione del percorso universitario, si apre poi la fase della formazione post laurea articolata attraverso le scuole di specializzazione (Decreto interministeriale n. 68 del 2015), i dottorati di ricerca e i master universitari dedicati in maniera specifica al campo delle malattie rare. In tema di formazione post laurea, e più nello specifico in tema di master universitari, ad oggi esistono cinque diversi master in malattie rare. Il primo ad essere stato istituito è quello dell'Università Torino promosso dai Proff. Roccatello e Baldovino, a cui si sono affiancati nel tempo altri percorsi formativi come quelli proposti dall'Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, Università degli studi di Milano “Bicocca”, Università degli studi della Campania “Luigi Vanvitelli” e Università degli studi di Firenze. Considerata la molteplicità di offerte formative presenti nel settore, attraverso la collaborazione con Osservatorio Malattie Rare, è stato creato un tavolo di lavoro e di discussione permanente per cercare di individuare un core curriculum a livello nazionale in tema di formazione post laurea e in particolare in tema di master, con l'obiettivo di stabilire delle basi comuni per una formazione uniforme.

Esiste poi l'Educazione Continua in Medicina – i c.d. corsi ECM – erogata a vario titolo dalle diverse società scientifiche, dall'istituto Superiore di Sanità, anche attraverso delle FAD. Questa tipologia di comunicazione, dedicata anche ai *case manager*, e dunque medici di base e pediatri di libera scelta, dovrebbe essere maggiormente attenzionata, con l'obiettivo di renderla più strutturata e stimolante per i destinatari. Sulla scia di ciò, per completezza di informazione, è indispensabile citare la formazione "europea", alla quale contribuiscono in maniera decisiva i Coordinatori italiani delle Reti ERN - European Reference Networks: il Prof. Maurizio Scarpa - Coordinatore Metabern, la Prof.ssa Marta Mosca, Coordinatrice ERN ReCONNECT e il Dott. Luca Sangiorgi, Coordinatore ERN BOND. A questo proposito esiste la ERN RARE-LIVER EASL Academy, una piattaforma di e-learning attraverso la quale è possibile acquisire tutta una serie di informazioni e di contenuti educativi relativi alle malattie rare. Questa piattaforma oggi, e sempre più in futuro, rappresenta una guida importante in termini di formazione europea.

È opportuno sottolineare che la formazione non è "limitata" ai professionisti sanitari generalmente intesi; fortunatamente, in maniera crescente, si assiste allo sviluppo di offerte formative rivolte ai pazienti e alle loro famiglie, ma anche ad altre figure professionali, non sanitarie (a titolo di esempio: economisti, amministrativi, giuristi).

Volendo rappresentare graficamente la formazione in tema di malattie rare, sarebbe utile utilizzare una piramide – come riportato in un recente articolo – dove alla base troviamo gli studenti delle varie discipline scientifiche, i c.d. *case manager*, ma anche i familiari ai quali devono essere trasmessi alcuni elementi importanti in tema di malattie rare: i campanelli di allarme, le c.d. *red flags*, che rappresentano il vero e proprio punto di partenza, il concetto di Rete di malattie rare, la diagnosi e la presa in carico delle persone con malattia rara e l'esistenza di terapie. Nella parte intermedia della piramide ci sono tutti coloro che vogliono acquisire una formazione specifica sulle malattie rare – masterizzandi, dottorandi e professionisti che si impegnano in una formazione continua – con l'obiettivo di entrare o di ampliare le proprie conoscenze sul tema se già all'interno della Rete, per poi arrivare all'apice, dove troviamo i professionisti con una formazione specifica sulle malattie rare che si aggiornano attraverso corsi di secondo o terzo livello, anche europei, e che educano gli altri livelli della piramide.

Anche in tema di formazione esistono degli *unmet needs*; questa, infatti, dovrebbe essere più strutturata e più capillare, a partire dai corsi di laurea sino ad arrivare alla formazione post laurea, proprio con l'obiettivo di un core curriculum nazionale, ma anche europeo, di esperto in malattie rare. Questo processo è stato avviato e, in questo contesto, il nostro Paese può vantare delle figure che hanno un expertise da apice della piramide.

La complessità del tema formazione e la struttura su cui essa si poggia, complessa e articolata, rende perfettamente l'idea della sua importanza, anche e soprattutto in ambito malattie rare, settore caratterizzato da diverse peculiarità, a livello nazionale ma anche regionale.

La formazione rappresenta uno degli strumenti preliminari in grado di consentire e garantire una presa in carico ottimale e adeguata delle persone con malattia rara. Tutte le figure professionali che entrano a contatto e si relazionano con i pazienti devono essere a conoscenza delle tipicità proprie di questo settore.

Osservazioni di **Fortunato Nicoletti**, Vice Presidente di Nessuno è escluso ODV, Associazione aderente ad Alleanza Malattie Rare – AMR

Dopo 7 anni, il 24 maggio 2023 è stato finalmente approvato formalmente in Conferenza Stato-Regioni il nuovo PNMR 2023-2026, che si pone l'ambiziosissimo obiettivo di dare risposte concrete alle persone con malattie rare e alle loro famiglie.

Abbiamo approfondito la lettura del piano e analizzato quali sono i punti di forza dello stesso e quali invece le criticità e le debolezze, ma anche le questioni ancora aperte, come per esempio la totale integrazione dei servizi sanitari, psicosociali e socioassistenziali. Le prime due cose che in assoluto possiamo sottolineare sono:

1. la mancanza di decreti attuativi;
2. la terminologia usata in tutto il PNMR basata sui termini: assicurare, implementare, promuovere, migliorare, organizzare, prevedere, monitorare e altri, che destano una certa preoccupazione in quanto sia le azioni che gli strumenti ad oggi non permettono di intravedere quali iniziative di adeguata concretezza possano essere messe in campo per migliorare la vita delle persone.

È chiaro che dopo essere riusciti a ottenere una legge dedicata per le malattie rare, la 175/2021, per la quale dopo due anni dalla promulgazione mancano comunque quattro dei cinque decreti attuativi, l'emanazione del PNMR rappresenta uno strumento che potrebbe consentire davvero di arrivare a quella svolta che attendiamo da troppo tempo, ma crediamo che per arrivare a tale obiettivo bisogna avere più coraggio sia per quello che riguarda gli investimenti economici (25 milioni per ciascuno degli anni 2023-2024, rappresentano risorse largamente insufficienti), sia, soprattutto, riguardo alle inaccettabili disomogeneità territoriali che ad oggi rappresentano il più grande tema rispetto al quale questo PNMR non dà risposte soddisfacenti.

Come si può facilmente evincere il PNMR, sia rispetto allo screening neonatale che alla diagnosi, ai trattamenti farmacologici e non e ai percorsi assistenziali fa sempre riferimento all'ormai ancestrale DPCM del 12 gennaio 2017 e conseguentemente a LEA che necessariamente devono essere aggiornati e integrati ai nuovi LEPS, sulla scia di un bisogno di integrazione dei servizi che non è più possibile ignorare. Ricordiamo che ancora oggi i tempi medi per una corretta diagnosi di malattia rara si aggirano sui 4 anni circa e la riduzione drastica di tale tempistica, peraltro obiettivo di questo piano, non può non passare dalla implementazione dei centri di riferimento, che oggi sono ubicati per la stragrande maggioranza solo nelle regioni settentrionali, così come dal collegamento (oggi inesistente) tra i centri stessi e le strutture territoriali, con la conseguenza che per qualunque problema, anche facilmente risolvibile, le famiglie sono costrette a spostarsi di centinaia di chilometri.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici importantissimo è al punto 3 l'obiettivo di dispensare senza oneri per i pazienti i farmaci in fascia C, *off-label* o non in commercio in Italia, quando siano prescritti dal centro di riferimento mediante PTI compreso del PDTAP. Anche in questo caso però la situazione attuale ci consegna una istantanea dove i PDTA rispetto alla patologia rappresentano una percentuale risibile e gli stessi piani terapeutici, essendo redatti solo da centri specifici di patologia, diventano spesso chimera per i pazienti. Rispetto alle tempistiche contenute negli indicatori, segnaliamo che le stesse sono eccessivamente lunghe.

Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici, che spesso, in mancanza di un farmaco specifico, ricordiamo essere una vera e propria "cura" che consente il mantenimento dello stato psico-fisico della persona e un percorso di vita che immagini un futuro, tra le azioni, poniamo particolare attenzione al punto 4, dove si tratta il tema della ridefinizione della ADI, delle cure palliative e della riabilitazione estensiva, in relazione alla specificità e alla complessità delle malattie rare. Ciò va proprio nella direzione che auspichiamo in quanto, se correttamente recepita dalle Regioni, consentirebbe di attivare prestazioni

non più sulla base delle patologie come avviene oggi, ma relativamente ai bisogni individuali della persona. Non più lo stesso abito che in qualche modo “deve” vestire tutti, ma un abito cucito su misura per ogni caratteristica della persona stessa. Di contro, l’enorme rischio, anche in questo caso, potrebbe essere quello di ampliare ancora di più la sperequazione sul territorio nazionale in quanto, senza norme adeguate di garanzia, ci potrebbero essere (come tra l’altro già avviene) regioni dove potremmo avere atelier di vestiti sartoriali e tante altre con negozi di abiti dozzinali.

Quanto detto rispetto ai trattamenti non farmacologici vale allo stesso modo, e probabilmente anche in misura maggiore, per i percorsi assistenziali che, ad oggi, rappresentano essenzialmente due macro ambiti: il *setting* ospedaliero e quello territoriale. Considerato che tali percorsi riguardano competenze di enti e amministrazioni diverse, non si parlano tra loro e la conseguenza è una presa in carico familiare, quindi non solo della persona con malattia rara, assolutamente inadeguata. Sotto questo punto di vista è necessario garantire alla persona con la malattia rara, con ogni norma possibile, ove possibile (spessissimo), che il luogo della erogazione delle cure, siano esse farmacologiche o no, piuttosto che percorsi assistenziali, sia quello del contesto domiciliare e familiare o comunque nei luoghi che consentano la socialità e l’acquisizione di competenze e conoscenze, primo fra tutti la scuola. Per fare tutto ciò è assolutamente necessario comprendere che non è possibile e nemmeno concepibile che nella definizione di qualunque tipo di progetto, sia completamente assente la famiglia, elemento che in questo PNMR non viene mai preso in considerazione, così come le associazioni di famigliari. Famiglie e associazioni spesso, se non sempre, sono completamente lasciate ai margini (esempio sono le UVM delle ASL-USL-ATS), anche se le competenze acquisite dalle stesse, attraverso lo studio e l’impegno, consentirebbero se prese in considerazione di non sprecare risorse né dal punto di vista economico che umano.

Per quanto concerne formazione e informazione, cogliamo con interesse gli obiettivi del piano, specificando che gli strumenti oggi a disposizione fanno sì che siano proprio le associazioni di pazienti e di famigliari che a svolgere un ruolo informativo essenziale. Con un’adeguata formazione, prevista al punto 5 degli obiettivi, le stesse diventerebbero una sorta di porto sicuro non solo per tutte le famiglie che all’improvviso si trovano di fronte a una diagnosi sconosciuta e inattesa, ma anche per l’intera società civile che, a causa della mancanza di una corretta comunicazione (spesso limitata al periodo della giornata mondiale e dunque sporadica e insufficiente), non ha la minima contezza di quanto sia complesso e a volte anche straordinario, il variegatissimo mondo delle malattie rare.

Come abbiamo anticipato nella parte iniziale, è innegabile che nella redazione del nuovo PNMR ci sia un notevole sforzo, anche di innovazione, rispetto a obiettivi molto ambiziosi. È chiaro anche che la tempistica con la quale però in Italia vengono poi, per così dire, “messe a terra” le norme, non è più sostenibile. Anni solo per emanare decreti attuativi, spesso rendono già antiquata la legge che proprio quei decreti consentono di essere operativa. Questo, in casi come quelli che riguardano l’ampliamento del panel dello screening neonatale, solo per fare un esempio, può rappresentare la differenza tra avere la possibilità di vivere o la quasi certezza di morire, ma anche la possibilità o meno di essere precocemente “trattati”, di condurre una vita normale o quasi e pertanto di non diventare nemmeno una persona da dover assistere per decenni, con tutto quello che ciò significa in termini di spesa (in questo caso di investimento e risparmio) per l’economia di uno Stato.

Il riordino della Rete Nazionale per le malattie rare

Il comma 3 dell'articolo 9 della Legge n. 175/2021 stabilisce che con il medesimo accordo di cui al comma 1, relativo al Piano Nazionale per le Malattie Rare, è disciplinato il riordino della Rete Nazionale per le malattie rare, articolata nelle reti regionali e interregionali, con l'individuazione dei compiti e delle funzioni dei centri di coordinamento, dei centri di riferimento e dei centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle Reti di riferimento europee ERN, ai sensi dell'articolo 13 del Decreto legislativo 4 marzo 2014, n.38.

La rete nazionale di assistenza per le persone con malattia rara è composta dall'insieme delle reti regionali/sovra-regionali esistenti e dai loro elementi costituenti.

Centri di Coordinamento regionali o interregionali

I Centri di coordinamento sono individuati dalle Regioni sulla base della organizzazione, a questo proposito si considerano le strutture della Regione, le aggregazioni funzionali o le articolazioni in capo alla Regione stessa, le unità operative di aziende sanitarie, altri enti convenzionati. Essi hanno la finalità di organizzare, monitorare e supportare il funzionamento delle reti di assistenza per malati rari. In particolare, si occupano di:

1. definire le caratteristiche organizzative comuni dei Centri di riferimento e identificare gli strumenti che facilitino i collegamenti tra i Centri e i percorsi organizzativi, per permettere la continuità assistenziale tra Centri e strutture ospedaliere e territoriali più prossime alla residenza/assistenza della persona con malattia rara;
2. predisporre le istruttorie a supporto delle politiche e della programmazione regionale sul tema delle malattie rare, come ad esempio per la selezione dei Centri di riferimento e di eccellenza, per la valutazione dei trattamenti essenziali, per la realizzazione di particolari strutture, funzioni o attività definite dalla regione di interesse per le malattie rare, per la definizione di programmi di screening e il previsto raccordo nazionale, per la programmazione di meccanismi di integrazione con le altre reti specifiche presenti a livello regionale, etc.;
3. garantire la realizzazione del raccordo e l'integrazione con le altre reti (es. tumori rari, trapianti, materno-infantile, cure palliative, cure palliative pediatriche, terapia del dolore, riabilitazione, assistenze domiciliari integrate, etc.) che insistono nello stesso territorio;
4. facilitare il raccordo con le altre reti regionali per le malattie rare;
5. monitorare il funzionamento della rete per le malattie rare e le caratteristiche epidemiologiche delle malattie rare nello specifico contesto regionale con particolare attenzione ai percorsi delle persone con malattie ultra-rare;
6. progettare, gestire e/o comunque garantire il funzionamento dei registri regionali per malattie rare e/o dei sistemi informativi regionali sulle malattie rare, anche attraverso la collaborazione con altre strutture e servizi regionali ed extra-regionali;
7. garantire, direttamente o tramite altro servizio specifico deputato, l'attuazione di adeguati flussi informativi sulle malattie rare e l'adempimento dei relativi debiti informativi a livello regionale e nazionale;
8. predisporre e rendere trasparenti i sistemi per la valutazione periodica dell'attività della rete e dei suoi singoli nodi oltre che delle caratteristiche epidemiologiche della distribuzione dei malati rari nel territorio regionale;
9. gestire adeguati sistemi di informazione (telefoni, mail, etc.) rivolti ai professionisti, ai pazienti, alle associazioni di utenza e assicurare la tempestiva pubblicazione dell'elenco aggiornato dei Centri di riferimento e di altre informazioni di interesse generale;
10. costituire punto di interazione privilegiata con le associazioni d'utenza; partecipare ed eventualmente organizzare eventi o percorsi di formazione in tema di malattie rare.

Centri di riferimento per le malattie rare

I Centri di riferimento per le malattie rare sono definiti dal documento come aggregazioni funzionali dedicate a gruppi di malattie rare composte da una o da più unità operative, che possono essere presenti all'interno di uno stesso ospedale pubblico o privato convenzionato oppure anche in ospedali diversi o servizi di alta specialità pubblici o privati convenzionati, parte di Aziende/Enti Sanitarie/i. Esse hanno una funzione clinica di diagnosi e definizione del piano di presa in carico del paziente e svolgono i seguenti compiti:

1. predisporre il percorso diagnostico nel caso di sospetta malattia rara, senza oneri per l'assistito (codice di esenzione R99), ivi compresi gli eventuali accertamenti genetici anche nei familiari, qualora necessari per giungere alla diagnosi nel probando, e valutare il profilo del danno strutturale attuale ed evolutivo del soggetto affetto;
2. redigere il certificato di diagnosi di malattia rara, secondo le modalità previste dalla Regione di appartenenza e riferito all'elenco delle malattie rare ex-Allegato 7 del dPCM 12 gennaio 2017, valevole in tutto il territorio nazionale, indispensabile e sufficiente per il rilascio dell'attestato di esenzione da parte dell'ASL di residenza;
3. definire il piano terapeutico assistenziale personalizzato, con durata massima annuale, comprendente i trattamenti e i monitoraggi di cui la persona affetta da una malattia rara necessita, garantendo anche un percorso strutturato nella transizione dall'età pediatrica all'età adulta;
4. effettuare la prescrizione delle prestazioni erogabili in esenzione dalla partecipazione al costo secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali, con riferimento a protocolli, ove esistenti, condivisi con gli altri Centri di riferimento e con il Centro di Coordinamento regionale;
5. alimentare i registri ed i sistemi informativi sulle malattie rare attivati a livello regionale;
6. partecipare alla stesura di definizioni operative e di protocolli, all'individuazione di percorsi assistenziali, all'identificazione dei trattamenti essenziali condivisi con l'intera rete regionale di assistenza;
7. mantenere e garantire i collegamenti con i servizi territoriali attivi vicino al luogo di vita del malato, al fine di permettere la continuità assistenziale e l'effettiva attivazione del piano complessivo di presa in carico, compresa l'assistenza in cure palliative e terapia del dolore;
8. collaborare con il Centro di coordinamento regionale e i punti di ascolto regionali per le malattie rare laddove presenti per mantenere rapporti costanti con le associazioni dei pazienti e per diffondere un'informazione appropriata;
9. partecipare ai percorsi formativi pre-laurea e post-laurea dei professionisti sanitari per quanto attiene il tema delle malattie rare e promuovere e collaborare a processi di aggiornamento e formazione continua.

Il documento fornisce, inoltre, una serie di criteri per l'individuazione da parte delle Regioni di questi Centri di riferimento, in via generale, la determinazione viene effettuata tenendo conto prioritariamente dei dati oggettivi riguardanti l'attività svolta, le caratteristiche della struttura e del contesto in cui sono inseriti, le linee di programmazione regionale e le caratteristiche specifiche della popolazione, servita in relazione alla sua dimensione, alle sue peculiarità epidemiologiche, alla possibile interazione con altre reti regionali. Tali criteri sono sottoposti a rivalutazioni periodiche, al termine delle quali i centri potranno essere confermati o revocati.

Nello specifico, i criteri per la valutazione dei Centri di riferimento contenuti nel documento sono:

1. esperienza clinica per gruppo di malattie rare, definita dal numero di casi seguiti (diagnosticati e presi in carico) dal Centro;
2. garanzia di continuità assistenziale e di presa in carico globale e multidisciplinare del paziente, in funzione dei bisogni assistenziali correlati alla malattia rara;
3. capacità di svolgere ricerca e innovazione assistenziale;
4. coinvolgimento in attività di formazione specifiche;
5. raccordo con le Associazioni di pazienti attive sul territorio.

Centri di eccellenza che partecipano allo sviluppo delle reti di riferimento europee ERN

Con la direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, sono state istituite le reti di riferimento europee (European Reference Networks - ERN), che rappresentano delle reti virtuali dei prestatori di assistenza sanitaria in tutta Europa. Il loro compito è favorire la discussione sulle malattie rare o complesse che richiedono cure altamente specializzate e conoscenze e risorse concentrate. Sulla base di quanto richiesto dall'Unione Europea, sono stati selezionati una serie di Centri di riferimento, identificati sulla base definita dell'esperienza clinica, della competenza specifica e della capacità di innovazione e ricerca, certificata a livello regionale e definita da parte del Ministero della Salute, e candidati a partecipare alle reti europee di riferimento (ERN). Al termine di una valutazione con esito positivo diventano membri effettivi delle ERN.

I compiti affidati ai Centri di eccellenza, oltre a quelli indicati per tutti i Centri di riferimento, sono i seguenti:

1. mettere a disposizione dell'intera rete regionale per le malattie rare le nuove conoscenze acquisite attraverso il lavoro delle ERN;
2. facilitare l'accesso alle strutture di consulenza definite dalle ERN per casi di particolare complessità e problematicità clinica.



CAPITOLO 1C

LA NORMATIVA

Decreto sulle tariffe dei Livelli Essenziali di Assistenza del 12 gennaio 2017

Babetto¹, M. Ferrone¹, V. Lemma¹, E. Orzes¹, R. Venturi¹

Lo scorso 4 agosto 2023 è stato pubblicato nella Gazzetta Ufficiale il Decreto del Ministero della Salute, di concerto con il MEF, del 23 giugno 2023, recante “Definizione delle tariffe dell’assistenza specialistica ambulatoriale e protesica”, anche conosciuto come Decreto Tariffe, che recepisce l’aggiornamento dei LEA previsti dal DPCM del 2017. Il DM aggiorna le tariffe delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e dell’assistenza protesica, fermi rispettivamente al 1996 e al 1999, e definisce le tariffe per le nuove prestazioni introdotte con i LEA nel 2017, in modo che siano erogate in modo uniforme su tutto il territorio nazionale. L’entrata in vigore delle tariffe dell’assistenza specialistica ambulatoriale è fissata per 1° gennaio 2024, mentre al 1° aprile 2024 per quanto concerne le tariffe dell’assistenza protesica.

Per calcolare l’aggiornamento delle tariffe sono stati utilizzati i dati sui costi, laddove disponibili, e i risultati dell’analisi della variabilità tariffaria regionale.

Per alcune prestazioni, per le quali non è risultata disponibile nessuna delle due fonti si è proceduto ad associare (anche in base a valutazioni fornite da parte delle Società scientifiche), le stesse prestazioni ad altre simili, rispetto alle quali si era in possesso delle informazioni necessarie, oppure ad altri codici presenti all’interno del Nomenclatore Vigente.

Infine, per le prestazioni del Nuovo Nomenclatore per cui non è stato possibile fruire di una rilevazione puntuale dei costi, è stato necessario definire un valore di riferimento basato sui valori tariffari riscontrati all’interno delle 9 regioni “campione” (Piemonte, Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Campania), selezionate sulla base della dimensione di popolazione, o per l’avanzato sistema di rilevazione dei costi, ovvero per il grado di assorbimento delle prestazioni ricomprese nel Nuovo Nomenclatore.

Il DM stabilisce, inoltre, che le Regioni possono, nell’ambito degli accordi interregionali per la compensazione della mobilità sanitaria approvati dalla Conferenza Stato-Regioni nel rispetto degli equilibri di bilancio programmati, prevedere una remunerazione aggiuntiva per i costi associati all’eventuale utilizzo di specifici farmaci ad alto costo, limitatamente in ogni caso alla lista di prestazioni di specialistica ambulatoriale previste dal Decreto stesso.

Per quanto riguarda invece gli importi tariffari, fissati dalle singole regioni, superiori alle tariffe massime previste dalla normativa, queste restano a carico dei bilanci regionali.

¹ OMaR – Osservatorio Malattie Rare

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio sanitario nazionale (SSN) è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), con le risorse pubbliche raccolte attraverso la fiscalità generale (le tasse).

I LEA sono stati definiti per la prima volta dal DPCM 29 novembre 2001, ma la lista è stata poi estesa con il ben noto DPCM 12 gennaio 2017 (Supplemento ordinario n. 15 G.U. 18 marzo 2017), che ha vincolato 800 milioni di euro per l'aggiornamento dei LEA e ha provveduto a:

- definire le attività, i servizi e le prestazioni garantite ai cittadini con le risorse pubbliche messe a disposizione del Servizio sanitario nazionale;
- descrivere con maggiore dettaglio e precisione prestazioni e attività già incluse nei livelli essenziali di assistenza;
- ridefinire e aggiornare gli elenchi delle malattie rare e delle malattie croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione dal ticket;
- innovare i nomenclatori della assistenza specialistica ambulatoriale e dell'assistenza protesica, introducendo prestazioni tecnologicamente avanzate ed escludendo prestazioni obsolete.

Per garantire l'aggiornamento continuo, sistematico, su regole chiare e criteri scientificamente validi dei Livelli essenziali di assistenza, è stata istituita la Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio sanitario nazionale.

Con decreto del Ministro della Salute del 21 novembre 2005 è stato istituito, presso il medesimo Ministero, un Comitato permanente per la verifica dell'erogazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (Comitato LEA), cui è affidato il compito di verificare l'erogazione dei LEA in condizioni di appropriatezza e di efficienza nell'utilizzo delle risorse, nonché la congruità tra le prestazioni da erogare e le risorse messe a disposizione dal Servizio Sanitario Nazionale.

Costituita con decreto ministeriale 5 maggio 2020 e parzialmente modificata con decreto ministeriale 1 ottobre 2020, 22 febbraio 2021, 23 giugno 2021, 5 novembre 2021 e 19 novembre 2021, la Commissione dura in carica tre anni a decorrere dalla data di insediamento e svolge le attività previste dall'articolo 1, commi 557 e 558, della citata legge n. 208/2015.

Tra i compiti più importanti della Commissione c'è quello di raccogliere e vagliare tutte le richieste di modifica dell'elenco dei LEA, in termini di inclusione di nuove patologie, modifica di prestazione e/o servizi già in elenco ed esclusione di prestazioni e/o servizi. Inoltre, compito della Commissione è anche quello di valutare le richieste per nuova esenzione per patologia o modifica delle prestazioni erogabili in esenzione.

La composizione della Commissione prevede la presenza, oltre che del Ministro della Salute in carica, di altri rappresentanti del Ministero, di un membro designato dall'ISS – Istituto Superiore di Sanità, uno da AgeNaS - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, uno da AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco, uno dal Ministero dell'economia e delle finanze e alcuni delegati regionali, nominati dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome.

Compito della Commissione non è solo quello di vagliare e approvare le richieste di modifica dei LEA, senza però la possibilità di rendere l'aggiornamento veramente operativo. Ciò che consente il recepimento delle modifiche, infatti, è l'aggiornamento del cosiddetto "Decreto Tariffe", contenente i nomenclatori (tariffari) di riferimento da un lato per ausili e protesi e dall'altro per la diagnostica.

Dal 2016 al 2020 sono state 187 le richieste di aggiornamento e inclusione dei LEA: 49% da associazioni di pazienti e/o cittadini, 39% da società scientifiche o enti del SSN e 12% da produttori di tecnologie sanitarie. Nel 2021 la Commissione ha concluso l'esame di 33 gruppi omogenei di richieste di aggiornamento, corrispondenti a 62 singole richieste². Un tentativo di sbloccare la situazione è stato messo in campo dal Ministero della Salute a gennaio 2022, trasmettendo finalmente alle Regioni il decreto di aggiornamento delle tariffe, la cui approvazione non è tuttavia andata a buon fine.

² Fonte Relazione illustrativa al disegno di legge di bilancio 2022-2024

Dopo un tira e molla di mesi tra Governo e Regioni, il 4 agosto 2023, è stato finalmente pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 181 il Decreto del Ministero della salute del 23 giugno 2023 recante Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, cd. DM Tariffe.

Questo decreto recepisce, finalmente, l'aggiornamento dei LEA previsto dal DPCM del 2017, aprendo la strada a ulteriori aggiornamenti, in recepimento di quanto analizzato dalla Commissione tra il 2017 e i giorni nostri. I "nuovi" LEA entreranno in vigore dal 1° gennaio 2024 per quanto concerne le tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e dal 1° aprile 2024 per quanto concerne le tariffe dell'assistenza protesica.

Il mandato della Commissione più recente, insediatasi il 28 luglio 2020, è scaduto il 28 luglio 2023, i membri sono dunque in fase di rinnovo e le operatività ferme. In vista della scadenza, nella seduta del 26 luglio scorso, la Conferenza delle Regioni si è occupata del rinnovo della componente di rappresentanza territoriale, designando 14 membri in totale, di cui sette effettivi e sette supplenti. Mancano, tuttavia, ancora le nomine degli altri membri, quindi il lavoro della Commissione è inevitabilmente fermo.

[Il nuovo nomenclatore della specialistica ambulatoriale](#)

Con l'approvazione del Decreto Tariffe è stato introdotto il testo revisionato del nomenclatore dedicato alle prestazioni di specialistica ambulatoriale. L'elenco è stato aggiornato a partire dalla versione precedente, datata 22 luglio 1996 (Decreto del Ministero della Sanità e successiva Circolare ministeriale 1 aprile 1997) e sarà operativo a partire dal 1° gennaio 2024.

Il nuovo nomenclatore provvede ad includere prestazioni che rappresentano il riflesso dell'evoluzione tecnologica della diagnostica degli ultimi anni e a eliminare quelle ormai obsolete. Vengono introdotte – si legge nella relazione illustrativa del provvedimento – numerose procedure diagnostiche e terapeutiche che nel 1996 avevano carattere quasi "sperimentale" oppure erano eseguibili in sicurezza solo in regime di ricovero, ma che oggi sono entrate nella pratica clinica corrente.

Dal punto di vista metodologico, le integrazioni hanno preso le mosse dalle proposte formulate nel corso degli ultimi dieci anni da Regioni, Società scientifiche e soggetti ed enti che operano nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale relative all'inserimento di nuove prestazioni, la maggior parte delle quali rappresenta un trasferimento dal regime di Day-Hospital o Day- Surgery all'erogazione in ambito ambulatoriale.

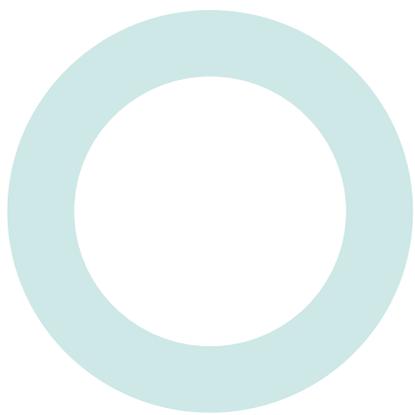
Tra le novità che vale la pena sottolineare, il nomenclatore:

- individua chiaramente tutte le prestazioni di procreazione medicalmente assistita (PMA) che saranno erogate a carico del Servizio sanitario nazionale (in precedenza erogate solo in regime di ricovero),
- rivede profondamente l'elenco delle prestazioni di genetica e, per ogni singola prestazione, fa riferimento a un elenco puntuale di patologie per le quali è necessaria l'indagine su un determinato numero di geni,
- introduce la consulenza genetica, che consente di spiegare al paziente l'importanza e il significato del test al momento dell'esecuzione, le implicazioni connesse al risultato al momento della consegna del referto e, eventualmente, di fornire allo stesso il sostegno necessario per affrontare situazioni spesso emotivamente difficili,
- introduce prestazioni di elevatissimo contenuto tecnologico (adroterapia) o di tecnologia recente (enteroscopia con microcamera ingeribile, radioterapia stereotassica).

Il Nuovo Nomenclatore per la specialistica ambulatoriale amplia quindi il numero di prestazioni tariffate: dalle 1.702 della versione del 1996 si passati a 2.108 prestazioni. In molti casi – spiega sempre la relazione introduttiva – la definizione generica già presente è stata modificata specificandone il contenuto. Il risultato è che il nuovo nomenclatore include prestazioni che, seppure già erogate in vigenza del precedente decreto, sono descritte o organizzate diversamente.

In tema di PMA e prestazioni di genetica il documento raccoglie sicuramente novità importanti, che tuttavia non sono rimaste esenti da critiche. Di seguito alcuni esempi:

- **N-ACETILGLUCOSAMINIDASI:** la ricerca di un deficit di N-Acetilglucosaminidasi permette di identificare uno dei diversi sottotipi della Mucopolisaccaridosi di tipo III (MPS III), nota anche come sindrome di Sanfilippo, una patologia ultra-rara da accumulo lisosomiale.
- **N-ACETILASPARTATO:** livelli ridotti di N-acetilaspertato nella sostanza bianca possono essere indicatori di Paraplegia spastica di tipo 2 (SPG2), una leucodistrofia legata all'X ultra-rara.
- **CISTINA INTRALEUCOCITARIA:** livelli elevati di cistina nei leucociti possono rappresentare uno dei segni clinici della Cistinosi, una malattia rara lisosomiale.
- **SOLELETTROFOCUSING DELLA TRANSFERRINA SIERICA:** verificare i livelli sierici di TF è un elemento fondamentale del processo diagnostico dell'atransferrinemia congenita, una patologia ematologica ultra-rara causata dal deficit di transferrina (TF).
- **CARNITINA LIBERA:** il riscontro di livelli molto bassi di carnitina libera nel sangue è uno dei segni caratterizzanti del deficit di carnitina-acilcarnitina traslocasi (CACT), un difetto ereditario dell'ossidazione degli acidi grassi.
- **DOSAGGIO ENZIMI METABOLISMO PURINICO e DOSAGGIO ENZIMI METABOLISMO PIRIMIDINICO:** il dosaggio di queste molecole all'interno delle urine risulta essere un passaggio diagnostico decisivo per le malattie del metabolismo della purina o pirimidina, un gruppo di patologie metaboliche.
- **ESTRAZIONE DEGLI ACIDI NUCLEICI:** prestazione ora assente dal tariffario che consentiva di ottenere e conservare un'aliquota di DNA del paziente per l'esecuzione di analisi successive potenzialmente utili a molteplici finalità cliniche.



Intervista al **Paolo Gasparini**, Professore di Genetica all'Università degli Studi di Trieste, Direttore del Dipartimento dei Servizi di Diagnostica Avanzata e della Genetica Medica dell'IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo" di Trieste, nonché Presidente della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)

Lo scorso aprile è stato finalmente approvato il "Decreto Tariffe" contenente il nuovo nomenclatore tariffario dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Si è trattato di un passaggio importante, a lungo rimandato, ma non privo di qualche imperfezione. Su tutte l'esclusione delle analisi molecolari di ultima generazione, ormai utilizzate in tutti i laboratori di Genetica italiani. Fra queste il sequenziamento dell'esoma che all'epoca della prima stesura [N.d.R. 2017] del nomenclatore era solo agli albori. Senza il sequenziamento dell'esoma o del genoma molti pazienti non riescono a giungere a una corretta definizione diagnostica della propria malattia. Cosa ne pensa?

L'esclusione di prestazioni di alto profilo tecnologico dagli elenchi del nuovo nomenclatore tariffario sembra trovare una spiegazione tecnica prima ancora che economica. Purtroppo, questo nuovo strumento, che dal 2017 la comunità dei malati rari attendeva con trepidazione, fotografa solo in parte il panorama attuale, dominato dalle nuove tecnologie diagnostiche. In primo luogo, il rischio prodotto da una revisione parziale è quello di escludere un corposo gruppo di pazienti dalla possibilità di ricevere una diagnosi sofisticata, accurata e tecnologicamente avanzata. In seconda battuta si obbligano i laboratori a metter insieme più voci che si rifanno a vari esami, come si faceva nel passato per giungere a coprire completamente il costo di una prestazione.

Tutto ciò delinea scenari individualizzati nei quali ogni Regione stabilisce un proprio *modus operandi*, smarrendo l'omogeneità di approccio su tutto il territorio nazionale di cui oggi c'è maggiormente bisogno. In modo particolare per quel che riguarda le malattie rare.

La Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) auspica pertanto una revisione in chiave moderna e aggiornata del nomenclatore tariffario da realizzare attraverso interventi ravvicinati e cadenzati nel tempo.

Quali sono le conseguenze dell'esclusione dal nomenclatore delle tecnologie avanzate di analisi del genoma?

Purtroppo, il nomenclatore tariffario che il Governo ha il merito di aver approvato a pochi mesi dal suo insediamento, è un documento nato già vecchio. La promulgazione di questo documento era attesa già da tempo e questo ha inciso sui contenuti di cui è composto. Infatti, la struttura del tariffario approvato poggia sui pannelli di test genetici i quali rappresentano una realtà già superata dalle tecniche di ultima generazione per il sequenziamento dell'esoma e del genoma. Il panorama delle aziende che offrono tali pannelli di test è oggi alquanto vario e, stando ai contenuti del tariffario, per rispondere a un dato quesito diagnostico si corre il rischio di dover sommare più pannelli a costi decisamente superiori rispetto, per esempio, a una procedura di sequenziamento dell'esoma. Oltre al danno economico, per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) si prospetta la beffa di un nomenclatore tariffario obsoleto che limita anche il lavoro dei ricercatori e dei laboratoristi.

Perché pensa che le nuove tecniche di sequenziamento del genoma non abbiano ancora trovato la loro giusta collocazione in chiave legislativa?

Le spiegazioni sono più di una. Innanzitutto, per la stesura di documenti quali il nomenclatore tariffario sono richiesti tempi più lunghi di quelli necessari all'implementazione tecnologica delle nuove metodologie di analisi. A volte trascorrono anni prima che un documento come questo o una nuova Linea Guida vedano la luce. In secondo luogo, al tavolo della discussione spesso non vengono invitati a partecipare i responsabili delle Società scientifiche o gli esperti in grado di guidare le scelte e fornire

consigli sul modo più utile di redigere documenti che poi trovino traduzione in una più efficiente pratica clinica. Il terzo aspetto è legato al fatto che l'implementazione tecnologica nel settore della genomica e della cito-genomica è legato all'acquisto di strumentazioni estremamente costose e all'acquisizione di professionalità di alto profilo, come quelle nel campo della bioinformatica. Serve una continua integrazione delle sfere professionali e tecnologiche che non tutti sono in grado di permettersi.

Infatti, ciò trova maggior possibilità di realizzazione presso i centri di riferimento e i grandi istituti di ricerca, dove si applica il modello 'Hub & Spoke', centralizzando la produzione del dato scientifico per lasciare al nodo periferico la gestione clinica del paziente. Ma l'adozione di questo modello ridurrebbe a poche unità il numero di centri in grado di offrire prestazioni diagnostiche a elevata tecnologia, cozzando con gli interessi economici delle piccole e medie strutture laboratoristiche, molto più diffuse sul territorio e che si affidano ai pannelli di test genetici, i quali sono offerti da un gran numero di aziende produttrici, richiedono una strumentazione meno costosa e un servizio di analisi informatica più semplice. Ma, ai fini dei malati, il dato genomico da essi prodotto è qualitativamente meno utile di quello offerto dalla procedura di sequenziamento dell'esoma o del genoma.

Rispetto al precedente nomenclatore tariffario sono state eliminate le prestazioni "Estrazione acidi nucleici" e "Conservazione acidi nucleici" che costituiscono un momento fondamentale per la conservazione del campione biologico presso il Servizio di Genetica Medica, il quale ha in carico il paziente affetto da malattia rara. Infatti, in termini pratici, in numerosi Centri di Genetica Medica viene eseguito dal paziente un prelievo di materiale biologico che viene poi conservato nel Centro e inviato ai Laboratori di Riferimento per la specifica analisi genetica. Cosa comporta l'assenza di tali prestazioni?

L'estrazione degli acidi nucleici è solo una parte del processo di analisi, perciò può essere eliminata e il suo valore computato nel costo totale della prestazione analitica. Al contrario, la voce 'Conservazione acidi nucleici' è ben più rilevante e la sua assenza è in contrasto con la normativa vigente che obbliga i laboratori di analisi a conservare i campioni per parecchi anni. Infatti, il materiale necessario per le analisi genetiche deve essere conservato nei frigoriferi a -20°C o -80°C, dotati di adeguati strumenti di protezione, in locali forniti di sistemi anti-intrusione e nel pieno rispetto della privacy del paziente. Il mantenimento dei sistemi a elevata automazione che rendono operativo questo sistema, rispondendo alle esigenze di legge, ha un costo che va riconosciuto. Pertanto, eliminando la voce 'Conservazione acidi nucleici' si cancella l'opportunità di sostenere tale sistema e si genera un notevole disagio per il paziente che potrebbe dover richiedere un approfondimento o una nuova analisi sul materiale già stoccato. Quindi, non solo la voce 'Conservazione acidi nucleici' deve rimanere ma gli deve essere riconosciuto un congruo valore.

Il Nuovo Nomenclatore dell'assistenza protesica

Con l'approvazione del Decreto Tariffe è stato introdotto il testo revisionato del nomenclatore dedicato all'assistenza protesica. L'elenco di ausili medici, ortesi e protesi è stato aggiornato a partire dalla versione precedente, datata 27 agosto 1999 (Decreto del Ministero della Sanità n. 332) e sarà operativo a partire dal 1° aprile 2024.

All'interno del nuovo nomenclatore sono state introdotte molte novità già a partire dal modo in cui l'elenco dei prodotti, degli aggiuntivi e delle riparazioni è stato strutturato e descritto. L'aspetto descrittivo di ausili e protesi, infatti, è stato enormemente implementato, portando a ridurre eventuali discrepanze tra prescrizione e prodotto fornito all'utente. Le descrizioni messe a disposizione sono così dettagliate da superare in molti casi le descrizioni presenti nei cataloghi delle aziende private di *device* e dei portali che offrono consulenza nell'acquisto di ausili. Una recente survey di Confindustria Dispositivi Medici, i cui esiti sono stati presentati da Alessandro Berti, Presidente Nazionale dell'Associazione Ausili di Confindustria Dispositivi, nel corso del 51° Congresso Nazionale SIMFER (Bologna 12-15 ottobre 2023), ha voluto mappare le diverse modalità di acquisto da parte della Pubblica Amministrazione degli Ausili contenuti negli Elenchi 2A e 2B del DPCM LEA 2017.

Tale indagine, realizzata attraverso il coinvolgimento di erogatori, fabbricanti/distributori e pazienti/utenti dell'ausilio, fotografa una situazione sostanzialmente difforme tra le diverse regioni italiane. Riportiamo di seguito alcuni grafici particolarmente significativi.

Figura 1

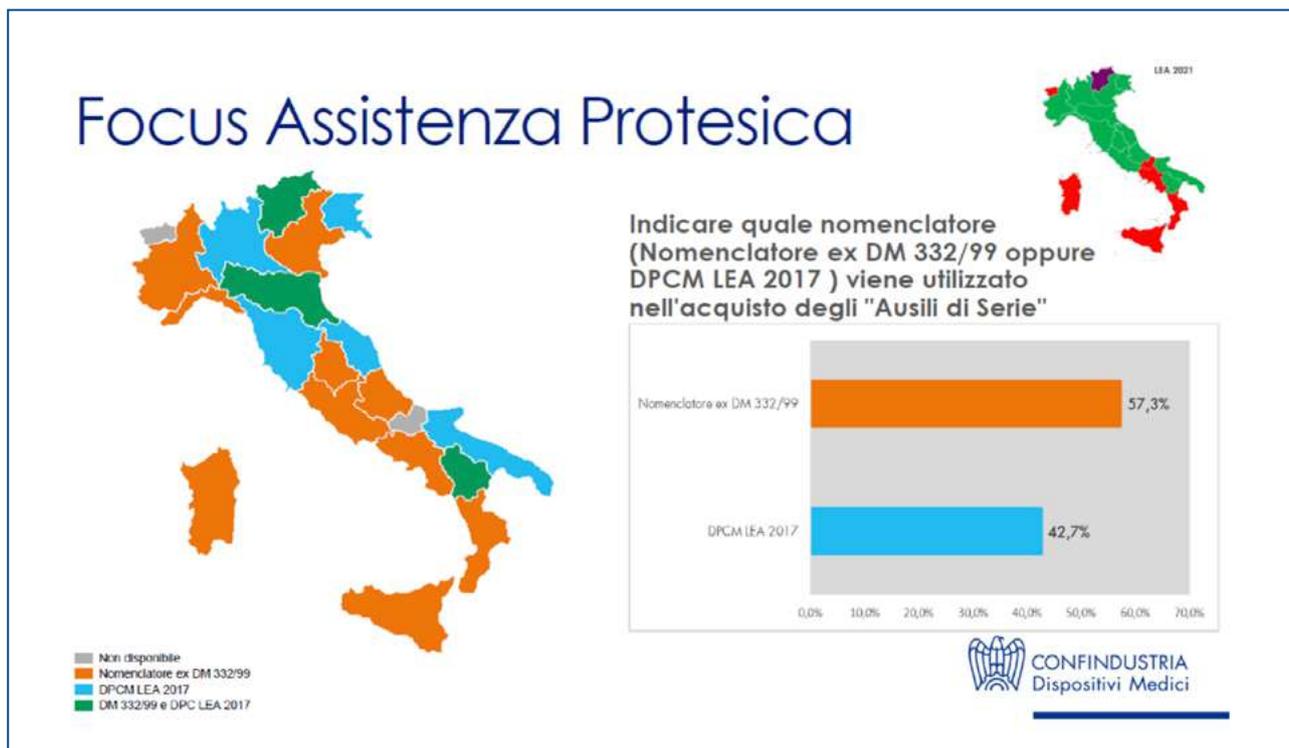


Figura 2

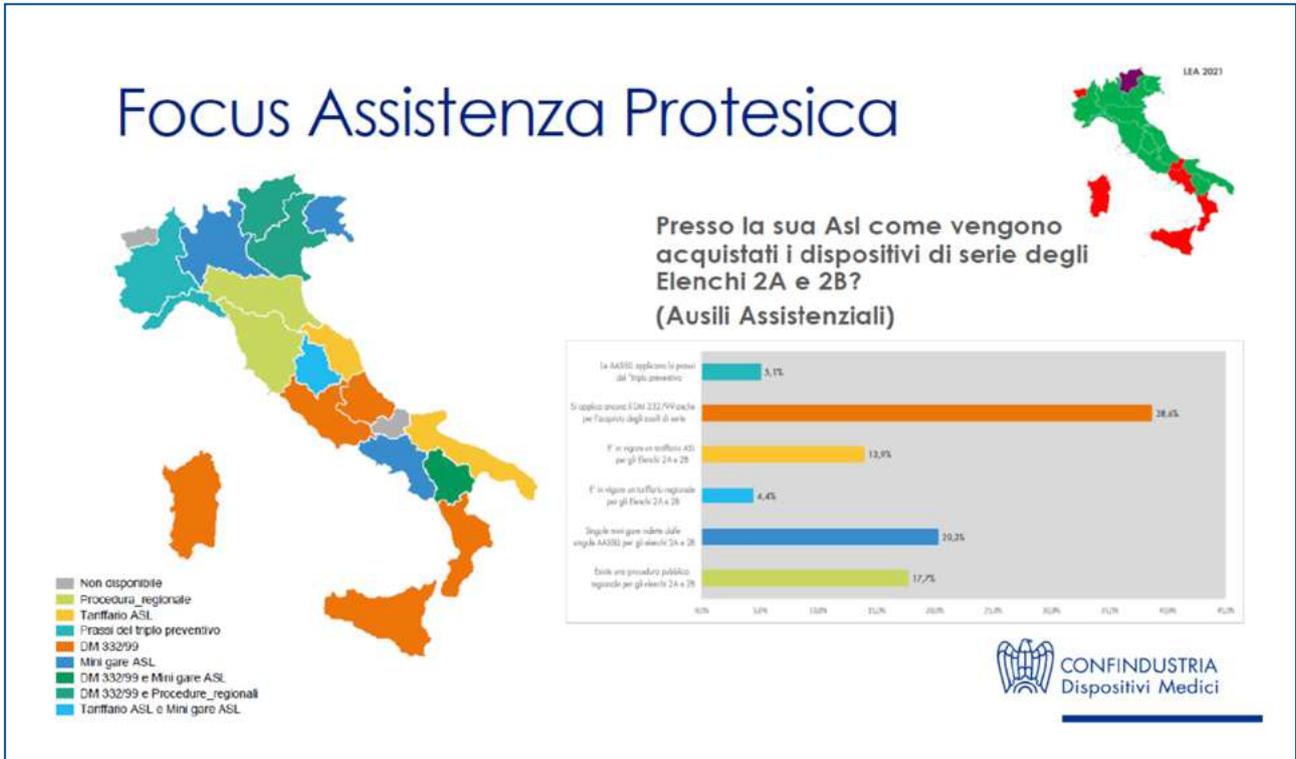
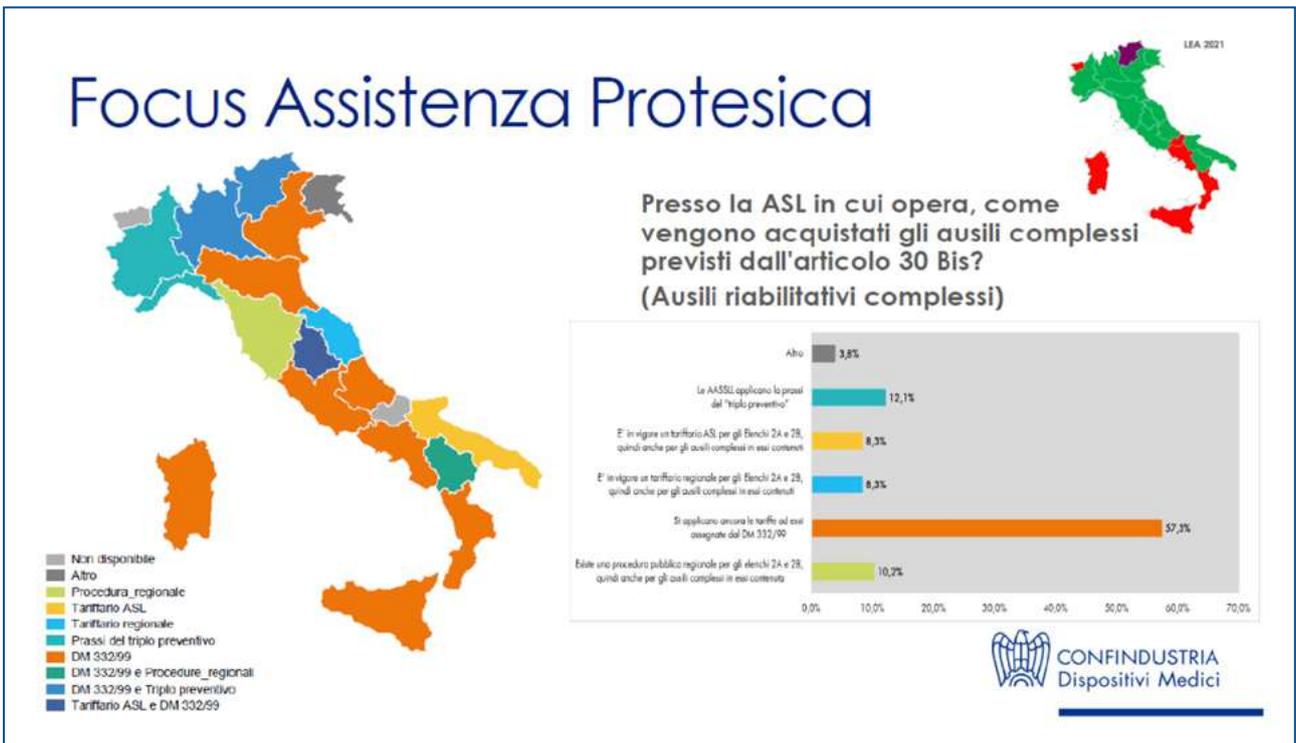


Figura 3



Le categorie dell'Assistenza Protetica

04.06 Ausili per la terapia circolatoria nell'ambito degli ausili per le terapie individuali

Si tratta di una classe di ausili inserita interamente ex novo nel Nuovo Nomenclatore che comprende diversi tipi di guaine per arti superiori e inferiori.

06.03 Ortesi spinali

Questa categoria non presenta molte novità. I prodotti corrispondono tra il nuovo nomenclatore e il precedente fatta eccezione per il corsetto sforzesco, P.A.S.B. e il corsetto bolognese univalva. Ci sono alcune piccole differenze nei processi di calco-manifattura delle ortesi, come nel caso della possibilità di applicazione del sistema CAD/CAM (progettazione assistita da computer) per la costruzione di alcuni prodotti. In alcuni casi è stato ridotto il numero di alternative relativamente ad un determinato prodotto, ma in favore di quelle qualitativamente migliori.

06.06 Ortesi per arti superiori

In questa categoria troviamo una situazione analoga a quella delle ortesi spinali, ovvero in alcuni casi abbiamo un miglioramento dei materiali, come ad esempio l'impiego di materiali ipoallergenici, e in altri casi abbiamo un miglioramento dei metodi di produzione, come ad esempio l'impiego del sistema di progettazione CAD/CAM. Sono presenti solo due prodotti completamente nuovi che sono: l'ortesi tipo tenodesi funzionali all'estensione del polso e funzionale per opposizione e presa 1° - 2° - 3° dito.

06.12 Ortesi per arti inferiori

Tra le ortesi per arti inferiori, come affermato all'interno della relazione che accompagna il nomenclatore, sono presenti differenti prodotti nuovi: ortesi dinamiche gamba - piede a valva antiequino (Codivilla modificata); ortesi di allineamento coscia - gamba o tutore rigido a doppia valva (schiniere); ortesi di allineamento e carico per anca (bacino-coscia fino al ginocchio escluso); tutore rigido a valva monolaterale; tutori Reciprocating Gait Orthosis Isocentric e non Isocentric (bacino-coscia-gamba-piede); tutori pediatrici e adulti Advanced Reciprocating Gait Orthosis (bacino-anca-coscia-piede). Per quanto riguarda i prodotti già presenti nel vecchio Nomenclatore si conferma il rinnovamento dei materiali, delle tecniche e una riduzione delle alternative in favore di un livello di qualità basale maggiore, come nel caso della staffa di scarico o Thomas ora disponibile unicamente con anello apribile.

Ortesi spinali, ortesi per arti superiori e protesi di arti superiori sono le categorie che hanno subito meno innovazione, anche se è possibile rilevare un passo in avanti nei materiali e nelle tecniche di manifattura del prodotto personalizzato. Al contrario, spicca per innovazione dell'offerta la macrocategoria degli ausili.

Nella categoria ortesi spinali in alcuni casi è stato ridotto il numero di alternative di un determinato prodotto, in favore però di alternative qualitativamente migliori. Nel comparto ortesi per arti superiori sono stati aggiunti due prodotti completamente nuovi, l'ortesi tipo tenodesi funzionali all'estensione del polso e funzionale per opposizione e presa 1° - 2° - 3° dito, mentre tra le ortesi degli arti inferiori le novità sono molte di più.

06. 18 Protesi per arti superiori

Anche in questa categoria si conferma il rinnovamento dei materiali e soprattutto la riduzione delle alternative in favore di un livello di qualità più alto. Sottolineiamo, ad esempio, che alcune articolazioni precedentemente esistenti anche a rotazione passiva, sono ora presenti unicamente a rotazione elettromeccanica, oppure, risulta ora assente in alcune protesi l'alternativa "mano e 5 dita rigide", la quale, ovviamente, risultava essere l'alternativa meno gradita per il paziente.

06.24 Protesi per arti inferiori

Questa è una delle categorie con maggiori innovazioni. L'utilizzo di materiali moderni come resina, titanio e fibra di carbonio, aumentano sensibilmente la qualità di vita del soggetto con arto inferiore amputato. Questi materiali non fanno ruggine nemmeno a contatto con l'acqua di mare, sono resistenti nel tempo e agli urti. Pur

cambiando unicamente i materiali si può dire cambi sostanzialmente la prestazione erogata, in quanto a *benefit* percepito dal paziente. Ci sono poi alcune protesi completamente nuove: protesi per disarticolazione di ginocchio; protesi transfemorali endoscheletriche con invasatura temporanea; protesi transfemorali endoscheletriche con invasatura ad aderenza totale e tenuta pneumatica; protesi endoscheletriche per disarticolazione dell'anca ed emipelvectomia.

06.30.21 Protesi oculari

La categoria protesi oculari rimane pressoché la medesima anche per i materiali. Fa eccezione un tipo di lavorazione: impostazione sclerale o bulbare per protesi oculare in caso di prima fornitura o di modifica della precedente per la serie di protesi in resina.

Per le protesi, sia degli arti superiori che inferiori, come accennato l'aggiornamento più significativo è rappresentato dall'innovazione nei materiali, che ha incluso quelli più moderni come resina, titanio e fibra di carbonio, aumentano sensibilmente la qualità di vita dell'utilizzatore.

Classi 12-15-18 Ausili per la mobilità personale, per la cura della casa e adattamenti per la casa

Per quanto riguarda gli ausili per la mobilità personale, le novità si concentrano essenzialmente nei sistemi di motorizzazione e comando degli ausili di movimento. Tra questi possiamo annoverare, ad esempio, le carrozzine elettriche oppure il sistema di seduta verticalizzabile precedentemente presente come aggiuntivo e non come implementato su un prodotto (carrozzina elettrica con sistema di seduta verticalizzabile per uso interno/esterno). Si segnala anche l'aggiunta di importanti prodotti quali lo scooter elettrico a quattro ruote o la carrozzina elettrica a sei ruote o ancora, la carrozzina bariatrica.

Nella categoria ausili per la vista e per l'udito vale la pena menzionare l'introduzione: del filtro in plastica bloccante la luce blu ed altre radiazioni (a ridurre le cause di abbagliamento), dei filtri di Bangerter o ancora degli apparecchi retroauricolari digitali.

Restano da citare gli apparecchi per le terapie personali, per le interazioni con l'ambiente domestico e con altri individui. In queste categorie le novità sono moltissime. Tra le più importanti possiamo menzionare: gli apparecchi per la respirazione come il nebulizzatore di tipo pneumatico (precedentemente solo ad ultrasuoni), gli apparecchi per l'esercitazione dei muscoli respiratori, incentivatore del flusso inspiratorio ed espiratorio, allenatore *threshold* dei muscoli respiratori, maschera per pressione espiratoria positiva (o Pep-Mask), concentratore di ossigeno portatile e il rinnovamento quasi totale della categoria dei respiratori e aspiratori. Ricordiamo, inoltre, l'introduzione di: apparecchi di ausilio per il dosaggio di medicinali, pompe per infusione, software e supporti tecnologici per leggere, scrivere e utilizzare il computer, il telefono e il televisore; differenti tipi di telecomandi e tastiere, fino ad arrivare alla scannerizzazione e lettura di testi scritti, comunicatori alfabetici, simbolici e dinamici, oltre alle apparecchiature per la domotica e tanto altro ancora.

Come accennato, sono le categorie degli ausili per la mobilità personale, per le terapie personali, per la comunicazione e informazione e per la "domotica" quelle maggiormente implementate. Nel comparto mobilità si segnala, solo a titolo di esempio, l'inserimento dello scooter elettrico a quattro ruote, la carrozzina elettrica a sei ruote e la carrozzina bariatrica.

Tra le novità relative agli apparecchi per le terapie personali, le interazioni con l'ambiente domestico e con altri individui alcune delle novità riguardano ausili per la respirazione come il nebulizzatore di tipo pneumatico (precedentemente solo a ultrasuoni), apparecchi per l'esercitazione dei muscoli respiratori, concentratori di ossigeno portatile, rinnovamento quasi totale della categoria dei respiratori e aspiratori, apparecchi di ausilio per il dosaggio di medicinali, pompe per infusione, software e supporti tecnologici per leggere, scrivere, usare il computer, il telefono, il televisore, differenti tipi di telecomandi, tastiere e simili, fino ad arrivare alla scannerizzazione e lettura di testi scritti, comunicatori alfabetici, simbolici e dinamici, oltre alle apparecchiature per la domotica e altre ancora.

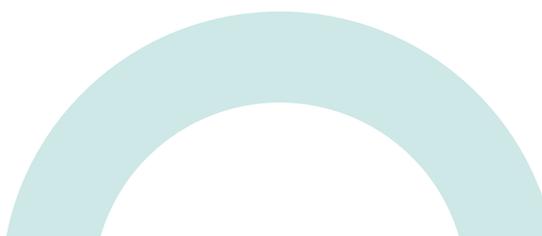
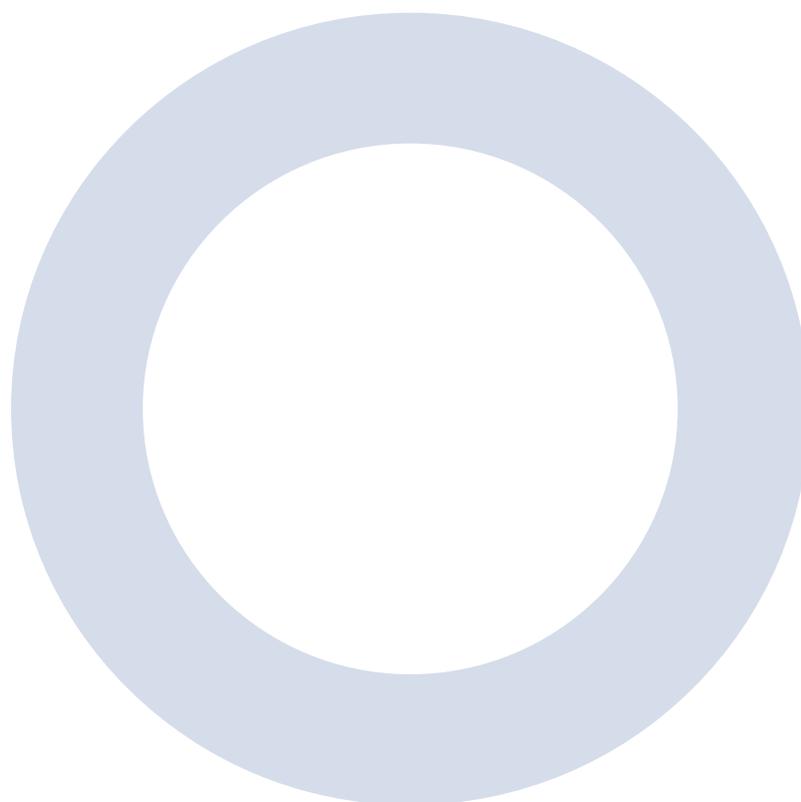
Raffronto del Nomenclatore 2017 con i prodotti presenti sul mercato

Svolgendo una panoramica sul mercato dei prodotti per l'assistenza protesica attraverso i portali e i cataloghi presenti sul web, si può affermare che lo standard dei prodotti che vengono proposti all'interno del Nuovo Nomenclatore sia sostanzialmente coerente con il livello tecnologico presente sul mercato. Le carrozzine elettriche, gli scooter e gli ausili per la casa sono certamente comparabili ai prodotti che offre il mercato, anche di molti prodotti di recente commercializzazione. In qualche raro caso si possono riscontrare anche prodotti inferiori come prestazioni a quelli inclusi nel tariffario. Ad esempio, le carrozzine che superano il 20% della pendenza richieste dal tariffario sono al di sopra dello standard offerto dal mercato.

Esistono tuttavia, in ragione probabilmente del già citato problema di recepimento di un documento comunque vecchi, una serie di prodotti attualmente in commercio che non sono inseriti nel tariffario. Di seguito se ne riportano alcuni, a titolo esemplificativo:

- 06.15.00 Stimolatori elettrici funzionali neuromuscolari e ortesi ibride;
- 22.18.21 Decodificatore per televideo e televisione testuale, "sistemi per la sottotitolazione in tempo reale";
- 12.39.06 Ausili per l'orientamento basati su segnali elettronici;
- 12.39.09 Ausili per l'orientamento basati su segnali acustici;
- 22.27.24 Sistemi per il monitoraggio e il tracciamento (es. GPS Locator);
- 22.18.30 Dispositivi a loop induttivo, collegabili ad impianti cocleari;
- 22.33 Computer e terminali.

Non poche novità, dunque, anche se il fatto che si tratti del recepimento di un'innovazione tecnologica di oltre 5 anni fa porta inevitabilmente all'esclusione di qualcosa e all'emergere di alcune criticità.



Intervista alla **Dottorssa Fernanda Gellona**, Direttore generale Confindustria dispositivi medici

A seguito dell'approvazione del Decreto Tariffe Confindustria Dispositivi Medici ha sollevato alcune carenze, in particolare, sul contenuto del Nuovo Nomenclatore per ausili e protesi, ce ne vuole parlare?

Il problema a monte del nomenclatore tariffario, e in generale dei LEA, è che vengono aggiornati troppo raramente. **Un aggiornamento con cadenza circa decennale come quello operato fino a oggi**, infatti, **genera inevitabilmente delle storture e delle disequità**, soprattutto per quanto riguarda il nostro settore dei dispositivi medici, di cui fanno parte anche la protesica e gli ausili.

Le innovazioni tecnologiche che, progressivamente, portano l'introduzione sul mercato di nuovi prodotti fanno anche sì che questi stessi prodotti possano rapidamente diventare obsoleti. Nel settore dei dispositivi medici in generale **ci sono tutta una serie di aggiornamenti e innovazioni incrementali che evidentemente necessiterebbero di una gestione con una periodicità più breve**, anche perché si rischia comunque di pagare prodotti che sono ormai obsoleti e quindi meno performanti, lasciandoli così **fuori dal mercato a carico del Servizio Sanitario Nazionale**, quindi a tutela di chi non ha le possibilità di comprare privatamente, **le innovazioni che di solito sono più all'avanguardia e danno risposte migliori**. La prima fonte di disequità nei confronti dei cittadini è proprio questa quindi: **ci si ritrova nelle condizioni in cui l'innovazione tecnologica una persona è costretta a pagarla di tasca propria**, e questo è un discrimine.

Dall'altro lato, se pensiamo all'ottica delle **imprese**, è evidente che gli **sforzi** che esse fanno per innovare, vengono **vanificati** perché, di fatto, i prodotti che sono frutto di queste stesse innovazioni, non rientrano tra quelli forniti dal Servizio Sanitario Nazionale. Salvo che, e questa è l'altra stortura del nostro sistema, le varie regioni non decidano autonomamente di dispensare questi prodotti innovativi. Ed ecco che dall'**autonomia regionale sulla scelta dei prodotti** possiamo ricavare un altro elemento di disequità tra i cittadini, che si ritrovano ad aver diritto ad ausili e dispositivi più o meno innovativi a seconda del territorio di residenza.

Nella fattispecie quindi, come Confindustria Dispositivi Medici, **auspichiamo di poter ragionare con il Ministero per un aggiornamento del Nomenclatore che preveda l'ingresso appunto di prodotti innovativi, a partire da quelli destinati all'attività sportiva**, che al momento sono rimasti esclusi.

Non c'è dubbio che le nostre imprese - commenta ancora la dott.ssa Gellona - siano riuscite a mettere a punto dei **dispositivi che consentono a chi ha dei problemi o delle carenze fisiologiche o fisiche di poter fare sport**. Se pensiamo a quanto l'attività sportiva aiuti anche da un punto di vista psicologico e di integrazione sociale è chiaro che **pensare a inserire ausili protesici a fini sportivi tra quelli forniti dal SSN sarebbe molto importante, si tratta solo di riconoscere prodotti che, da un punto di vista industriale, già esistono**.

Insieme ad Assortopedia, Fish onlus e Simfer avete poi denunciato un difetto nella procedura di erogazione di questi dispositivi, causato dallo spostamento di molti dispositivi su misura nella categoria "in serie", che andrebbe a penalizzare le persone con disabilità grave e complessa. Ci spiega meglio questo problema?

Questa criticità deriva direttamente dal **DPCM 2017**, per il quale è stata fatta una **scelta orientata alla riduzione dei prodotti custom made** (prodotti su misura), a favore di quelli "di serie". Questo perché molti prodotti che in precedenza necessitavano di personalizzazioni sono, con l'andare del tempo, divenuti sempre più "di serie". Dobbiamo però dire che **questo "taglio" è stato un po' troppo drastico**. Infatti, se è pur vero che, proprio a causa degli aggiornamenti del Nomenclatore così distanti nel tempo, negli elenchi vecchi c'erano molti prodotti indicati come su misura che oggi sono di serie, è altrettanto vero

che **non c'è solo la polarizzazione che distingue i prodotti "custom" da quelli "di serie"**. Esiste infatti una **"via intermedia"** molto importante, costituita dagli **ausili di serie adattabili**.

Oggi abbiamo dei prodotti che sono industriali, quindi di serie, ma che consentono degli adattamenti che sono fatti *ad personam*. Poiché alcune categorie di prodotti quando è stato redatto il primo elenco non esistevano, **la fattispecie della personalizzazione di un prodotto di serie è del tutto ignorata dall'attuale Nomenclatore**.

Non solo, la necessità che rileviamo è che **la procedura di individuazione, di erogazione e di acquisto deve essere ad hoc**. Infatti, mentre per i prodotti di serie si può immaginare di fare una gara in cui "vince il migliore", per i prodotti adattabili credo che sia evidentissimo che la gara non è una strada percorribile.

Quali sono, dunque, le novità e le carenze rispetto al passato?

Volendo mettere a confronto le liste dei dispositivi, ausili e protesi di vecchio e Nuovo Nomenclatore emerge chiaramente la **distanza tra i prodotti effettivamente disponibili sul mercato e quelli forniti dal SSN**. Lo sforzo di aggiornamento fatto nel 2017 è stato molto importante, però **parliamo comunque di sei anni fa**. È chiaro quindi che, se il cittadino vuole avere accesso agli ultimi ritrovati tecnologici per gli ausili, ahimè deve poterli pagare di tasca propria. Con questo non voglio dire che il documento sia completamente da buttare, diciamo però che c'è molta strada da fare per portarlo a essere uno strumento al cento per cento utile e attuale.

Se si considera invece la prospettiva delle aziende, lo scenario è tale per cui chi continua a investire sono le imprese. Da una parte quelle nazionali che hanno il proprio **sbocco nell'export**, grazie soprattutto al grande apprezzamento dei prodotti italiani all'estero. Pertanto, il cittadino che può permettersi di pagare trova anche in Italia le innovazioni. Quando si tratta di imprese a capitale estero, invece, il rischio è semplicemente che l'Italia non veda più l'arrivo del prodotto innovativo.

Oggi ci sono ancora aziende che fanno questi sforzi, ma sono sempre meno e se non ci saranno segnali concreti di un'attenzione a questo settore la fine è già scritta. **Il rischio che ci sia un depauperamento dell'offerta tecnologica in Italia, negli ausili così come in tutti gli altri dispositivi, dunque è reale**.



Intervista alla **Dr.ssa Giulia Scaravelli**, Responsabile del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita, Centro Nazionale di Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute (CNaPPS), Istituto Superiore di Sanità

Nel nuovo nomenclatore della specialistica ambulatoriale sono state inserite tutte le prestazioni necessarie nelle diverse fasi del percorso di procreazione medicalmente assistita, omologa ed eterologa. (CODICI 69.92). Nei LEA che entreranno in vigore a gennaio, però, non è stata inserita la diagnosi genetica preimpianto (PGD), oggi più correttamente denominata test genetico preimpianto (PGT). Qual è l'attuale stato dell'arte dell'applicazione delle tecniche di PGT?

L'iscrizione al Registro Nazionale PMA è obbligatoria per tutte le strutture pubbliche, private e private convenzionate che applicano le tecniche di PMA - spiega la Dr.ssa Giulia Scaravelli, e il Registro raccoglie annualmente tutti i cicli di PMA effettuati dai centri. Attraverso la redazione della relazione al Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati, tra cui la diagnosi genetica preimpianto; il Registro fornisce un quadro epidemiologico aggiornato sull'applicazione della PMA in Italia.

Per quanto riguarda la diagnosi genetica preimpianto (PGT), spiega ancora la dott.ssa Scaravelli, **nel 2021, 66** Centri PMA hanno eseguito almeno una tecnica PGT. Attualmente l'applicazione delle tecniche di PGT presenta considerevoli **disomogeneità nelle diverse regioni italiane** e una **limitata offerta a carico del Sistema Sanitario Nazionale**. L'applicazione delle tecniche PGT si concentra infatti in **poche Regioni**, solo in **5 di queste** sono stati effettuati il **75% dei test PGT del 2021**: Lazio, Piemonte, Toscana, Campania e Veneto. Dei 66 Centri che hanno effettuato PGT nel 2021, **17 erano Centri pubblici o privati convenzionati** e collocati prevalentemente nel **Nord e Centro Italia**. Tra questi in particolare, solo **8 Centri PMA pubblici hanno eseguito tecniche PGT nel 2021, nessuno** di questi collocato nel **Sud Italia**. **49 erano Centri privati**, che hanno realizzato il **74,7%** di tutti i cicli di PGT.

La mancanza dell'inserimento di questa tecnica nei LEA non fa che aumentare le differenze tra le varie Regioni, costituendo un danno per l'accessibilità da parte di tutte le coppie che vogliono potervi accedere sull'intero territorio nazionale, senza dover ricorrere ai centri privati. Inoltre, aggiunge la Scaravelli, anche nei centri pubblici, occorre pagare un ticket.



Intervista alla **Dott.ssa Daniela Zuccarello**, genetista clinico del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Il test genetico preimpianto (PGT), come già anticipato con la Dr.ssa Giulia Scaravelli, non è stato inserito nei LEA. A suo avviso quanto è importante l'inserimento nei LEA di questa diagnosi?

L'introduzione dei nuovi LEA, finalmente, darà la possibilità a tutte le coppie italiane di accedere alla PMA tramite SSN, cosa che era preclusa invece fino a questo momento alle coppie che risiedono nelle Regioni in piano di rientro, soprattutto al sud Italia. Purtroppo, però, nei nuovi LEA manca del tutto la diagnosi genetica preimpianto (PGT) che ormai da anni viene utilizzata anche in Italia per prevenire la trasmissione delle malattie genetiche. - spiega la **Dott.ssa Daniela Zuccarello** - Al momento solo alcune Regioni italiane hanno normato costi e percorso di questa procedura (come per esempio Emilia Romagna, Toscana, Trento e Veneto), mediante LEA regionali, che però purtroppo lasciano esclusi i residenti in altre Regioni, che per eseguire la procedura devono pagare di tasca propria cifre molto rilevanti. Ritengo che nel nostro Paese non possa esistere una così iniqua disparità di trattamento sanitario, a fronte di coppie che rischiano di avere un figlio con gravi malattie genetiche e che responsabilmente desiderano evitare la trasmissione della malattia tramite la PGT. Da anni chiediamo al Ministero della Salute di inserire questa metodica di diagnosi prenatale invasiva nel nomenclatore LEA. L'anno scorso si è tenuto un tavolo di discussione presso il Ministero in cui 2 società scientifiche (società italiana di genetica umana - SIGU e società italiana embriologia riproduzione e ricerca - SIERR) hanno formalmente concordato i costi e le diciture per inserire la PGT nel nuovo nomenclatore, ma purtroppo al momento non è ancora accaduto. Questa possibilità diagnostica viene dunque ancora negata alla maggior parte delle coppie italiane che non possono permettersi di pagare in proprio la procedura". E ancora, aggiunge la Zuccarello, "a fine anno aprirà finalmente presso l'Azienda ospedale università di Padova la prima PGT UNIT italiana, che integrerà nel medesimo centro pubblico sia la PMA che il laboratorio genetico per eseguire la PGT. Inoltre, nel 2024, grazie ad un progetto finanziato dal PNRR, verrà eseguita la formazione di almeno un centro PMA pubblico per Regione, al fine di garantire un facile accesso alla PGT su tutto il territorio nazionale.

CAPITOLO 2A

LA DOMANDA

La stima della prevalenza dei malati rari: revisione sistematica della letteratura

M. D'Errico¹, B. Polistena¹, F. Spandonaro¹

2a.1 - Introduzione

La stima del numero di malati affetti da malattie rare, per molteplici ragioni, che vanno dalla eterogeneità dei dati disponibili alla definizione stessa di "rarietà", è questione complessa.(1, 2)

Orphanet, portale dedicato alle malattie rare, punto riferimento per la comunità scientifica e per le associazioni dei pazienti, ha annotato oltre 6.000 malattie rare; in letteratura sono presenti studi che stimano l'esistenza di oltre 10.000 malattie rare.(3)

Le stime ad oggi disponibili sulle malattie rare sono, quindi, spesso discordanti: la comunità scientifica è ancora lontana dal raggiungere un consenso sulla loro reale numerosità.

In primis, va considerato che le malattie rare sono un gruppo di patologie molto varie, in termini di eziologia, sintomatologia, e caratteristiche della popolazione affetta, che vengono spesso accomunate unicamente dal fatto di avere una frequenza molto ridotta nella popolazione.(4) La diversità si riflette nelle fonti di dati disponibili, sovente non standardizzate e dunque difficili da comparare.

Queste malattie, inoltre, hanno un'incidenza e prevalenza variabile, spesso contingente a specifiche aree geografiche o a specifici assetti genetici; la raccolta di informazioni risente, dunque, dell'attenzione ad esse offerta nei diversi Paesi, a sua volta condizionata dai diversi contesti sociopolitici e culturali.(2)

Un punto certamente unificante, ai fini della ricerca di una perimetrazione del "mondo" delle malattie rare, è quello della bassa prevalenza: si tratta, però, anche di uno degli aspetti più critici, mancando un riferimento univoco sulla soglia per la quale una malattia rara possa essere definita tale: per esempio, negli Stati Uniti è considerata malattia rara una patologia che interessa meno di 200.000 persone;(5) considerando l'attuale popolazione statunitense, ciò equivale a circa 1 individuo su 1.682; in Europa, invece, il valore soglia adottato è di 5 su 10.000 (ovvero 1 su 2.000),(6) mentre in Giappone una patologia, per essere considerata rara, deve interessare meno di un individuo su 2.500.(7)

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

Anche l'elaborazione di solide stime di prevalenza dei “malati rari” è operazione quanto mai dinamica e complessa, considerando i continui progressi scientifici nelle capacità di diagnosi e cura delle malattie rare.(8)

Peraltro, solo avendo una cognizione più precisa dei numeri reali dei “malati rari” si può pianificare una strategia efficace affinché questi pazienti ricevano un'assistenza adeguata ed efficace.(9)

Il presente studio si pone l'obiettivo di identificare e riassumere le evidenze scientifiche relative alle stime di prevalenza dei “malati rari”. A tale proposito è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, i cui risultati sono presentati nel seguito.

2a.2 - Materiali e metodi

Protocollo della revisione e fonti

La revisione sistematica della letteratura è stata condotta seguendo un protocollo sviluppato sulla base del più recente *PRISMA statement* (10). La ricerca è stata effettuata utilizzando i database *PubMed*, *Embase* e *Web of Science* (WoS) e considerando gli anni 2013 – 2023. Le stringhe di ricerca sono state generate utilizzando termini MeSH (*Medical Subject Heading*) e a testo libero (*text word*) relativi all'epidemiologia delle malattie rare (la strategia di ricerca completa è riportata nel **File Supplementare 1**). Sono stati applicati ulteriori filtri mirati all'esclusione di libri ed editoriali; inoltre, la ricerca è stata limitata agli articoli scritti in lingua inglese e italiana. L'elenco di studi ottenuto è stato esportato nel *software EndNoteX9* e gli articoli duplicati sono stati rimossi manualmente.

Criteri di ammissibilità e selezione degli studi

Il titolo e l'*abstract* degli studi identificati sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di ammissibilità: (1) studi che riportano stime epidemiologiche di prevalenza globale, in altri termini riferita all'insieme delle malattie rare e non per una specifica area geografica, (2) studi che riportano stime epidemiologiche di prevalenza delle malattie rare in un Paese specifico, (3) studi relativi al *burden of disease* delle malattie rare, (4) studi di *cost of illness* o *budget impact* di malattie rare che esplicitino stime di prevalenza. Sono stati esclusi studi relativi a patologie rare specifiche (singole) o a sottogruppi specifici di malattie rare, così come studi sul *pricing* dei farmaci orfani. Sono stati inoltre esclusi articoli relativi a politiche sanitarie finalizzate a definire gli incentivi per farmaci orfani e i criteri di designazione dello status di farmaco orfano, nonché articoli sui malati esenti.

Estrazione dei dati

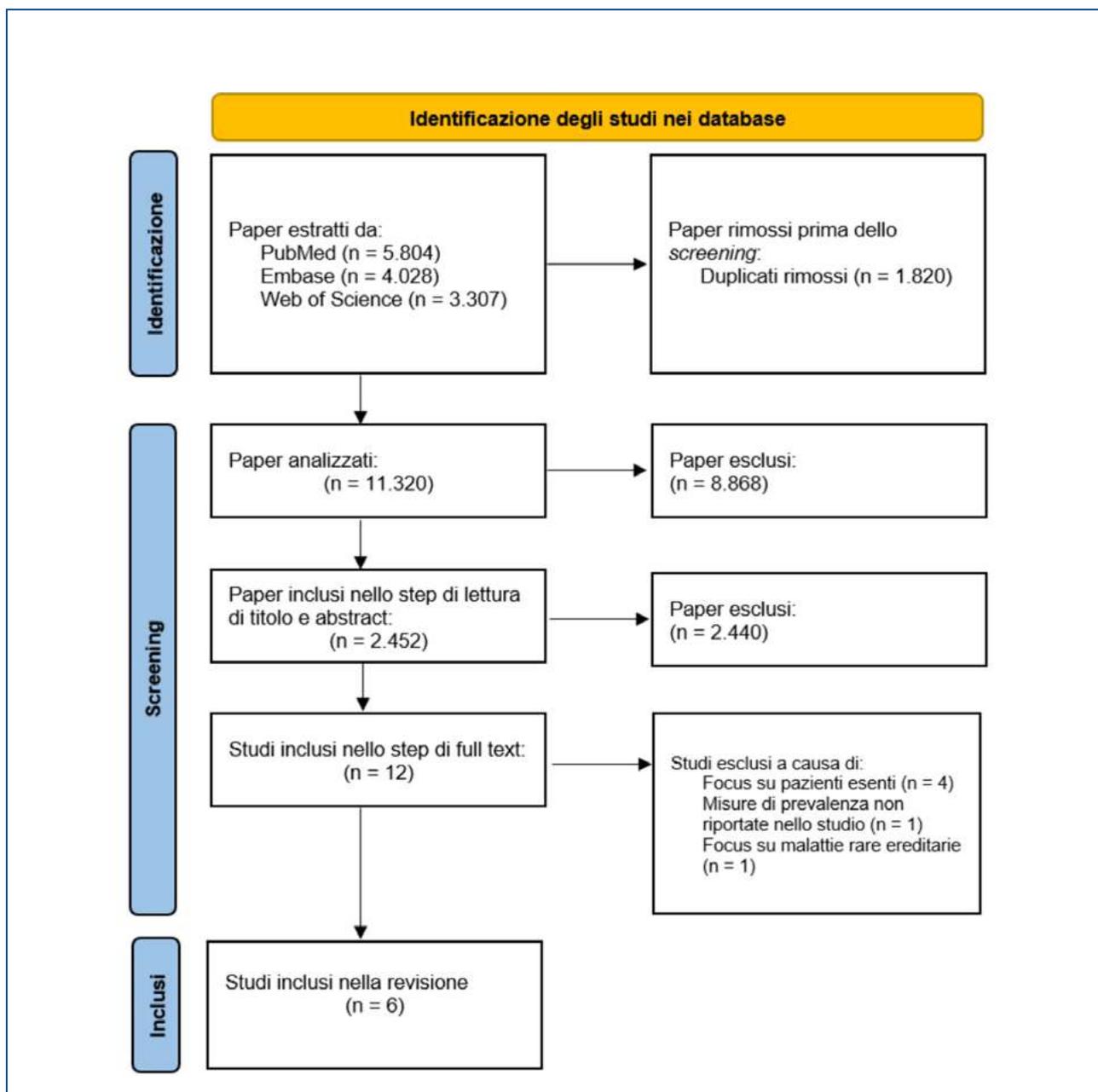
L'estrazione dei dati dagli studi inclusi nella revisione è stata condotta sulla base delle informazioni definite prima dell'estrazione dei dati, che comprende: autore e anno di pubblicazione, Paese, disegno dello studio, fonte dei dati, dimensione del campione, *outcome*, misura di prevalenza.

2a.3 - Risultati

Selezione degli studi

La ricerca ha identificato 5.804 record in *PubMed*, 4.028 in *Embase* e 3.307 in *WoS*. Dopo la rimozione dei duplicati, e un primo *screening* sulla base dei titoli, sono stati esaminati gli *abstract* di 2.452 articoli (Figura 1). Dopo l'ulteriore esclusione dei *record* non conformi ai criteri di inclusione, sono stati selezionati 12 articoli potenzialmente rilevanti per lo *step* di lettura del *full-text*. In totale, 6 studi sono stati esclusi perché si concentravano esclusivamente su pazienti esenti o sul *co-payment*,(11-13) oppure non riportavano misure di prevalenza,(14) o erano caratterizzati da un focus sulle malattie rare ereditarie. In definitiva, 6 studi sono risultati idonei all'inclusione nella revisione.

Figura 1
Revisione sistematica della letteratura, adattata dal PRISMA statement 2020



Fonte: CREA Sanità 2023

Caratteristiche degli studi

Le caratteristiche principali degli studi inclusi nella revisione sono riassunte nella **Tabella 1**. Lo *screening* ha individuato uno studio americano, due studi condotti nell'Asia orientale (Taiwan, Hong Kong), uno studio australiano, e due studi internazionali (Paese non specificato). Gli studi identificati presentano fonti di dati molto diversificate: due studi hanno utilizzato un *database* nazionale (**15, 16**), due si sono basati sulle informazioni di un *database* ospedaliero (**17, 18**) e i restanti due hanno condotto le loro analisi in Orphanet (**19, 20**). Questi ultimi non hanno specificato la dimensione del campione, mentre le altre ricerche sono state condotte su un campione di individui che va da un minimo di 61.279 pazienti (**18**), a un massimo di 305.931.132 (**16**).

Tutti gli articoli inclusi riportano i risultati di studi osservazionali e di coorte, fatta eccezione per la revisione sistematica di Ferreira et al.,(**20**) in cui però, oltre ad un'analisi della letteratura esistente, l'autore fornisce una stima di prevalenza calcolata sulla base dei report annuali di Orphanet.

Anche per quanto concerne la definizione di malattia rara considerata per le analisi, i *paper* identificati riportano alcune specificità: Wakap et al.(**19**) e C.R. Ferreira(**20**) fanno riferimento esclusivamente alle malattie registrate in Orphanet; Chiu et al.,(**17**) Hsu et al.,(**15**) e Walker et al.(**18**) considerano le patologie rare codificate mediante i codici ICD-9 e ICD-10 e ICD-11, che, in alcuni casi, confrontano con la lista delle malattie rare di Orphanet.

Solo il 50,0% degli studi inclusi nella revisione ha esplicitato nell'articolo il numero di malattie rare considerato per le analisi. Tra gli articoli che lo riportano, si è osservata una marcata eterogeneità del dato. L'analisi che ha considerato il numero maggiore di malattie rare è quella condotta da Wakap et al. (**19**) con 3.585 patologie incluse, seguita da Ferreira (798 patologie) (**20**) e Yang et al. (379 malattie rare considerate).(**16**)

Walker et al., e Hsu et al., fanno invece esclusivamente riferimento ai codici ICD e agli *Orpha codes*, che si riferiscono però a gruppi di patologie.(**15, 18**)

Inoltre, si segnala che lo studio condotto da Hsu e colleghi considera per l'analisi le persone che hanno compilato una richiesta di rimborso all'assicurazione nazionale taiwanese relativa ad una malattia rara.(**15**)

Misure di prevalenza "globale"

Gli studi inclusi nella revisione presentano disegni dello studio e metodologie di analisi eterogenee, e riportano misure di prevalenza differenti. Walker et al.(**18**) e Chiu et al.(**17**) hanno utilizzato gli *Orpha codes*, ovvero identificatori univoci di malattie rare (*unique rare identifiers*) sviluppati sulla base dei dati di Orphanet, identificando poi i codici ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) corrispondenti, che sono stati dunque utilizzati come criteri di ricerca in una banca dati ospedaliera. L'analisi di Walker et al. (**18**) ha stimato una prevalenza delle malattie rare del 2,0 % della popolazione dell'Australia Occidentale, mentre Chiu et al. (**17**) hanno stimato una prevalenza dell'1,5% nella popolazione di Hong Kong. Uno studio condotto in Taiwan ha invece considerato gli individui dall'assicurazione sanitaria pubblica (oltre il 99,0% degli abitanti di Taiwan) ed ha individuato 7.785 malati rari su 23.443.753, identificati, sulla base delle richieste di rimborso inviate all'assicurazione per una prestazione sanitaria associata ad una malattia rara. In questo studio, la prevalenza cumulativa delle malattie rare risulta dello 0.03%. Tale valore rappresenta però, con ogni probabilità, una marcata sottostima del valore reale di prevalenza delle malattie rare, poiché si presume escluda i malati rari non diagnosticati o che non hanno richiesto un rimborso presso l'assicurazione sanitaria nazionale. (**15**)

C.R. Ferreira(**20**), nel 2019, ha invece stimato una prevalenza cumulativa di tutte le malattie rare a livello globale pari al 6,2% sulla base del report semestrale di Orphanet, che elenca tutte le malattie annotate come rare e i relativi valori di prevalenza e incidenza. Tra le limitazioni dello studio si specifica che queste stime vanno interpretate con prudenza, dato che considerano solo 798 malattie rare per le quali è possibile reperire informazioni sufficienti a supportare i calcoli effettuati.

Sulla stessa linea di Ferreira, lo studio di Wakap et al.(19) ha estrapolato dati di prevalenza specifici per varie malattie rare, partendo dalle oltre 6.000 patologie registrate in Orphanet. Dopo aver escluso le malattie rare per cui non erano disponibili del registro misure di prevalenza, è stata stimata una prevalenza cumulativa delle restanti 3.585 patologie, riportando poi le stime alla popolazione mondiale, al fine di ottenere una stima di prevalenza globale delle malattie rare. L'analisi ha riportato un intervallo di prevalenza compreso fra il 3,5% e il 5,9%.

Infine, la più recente analisi inclusa nella revisione è stata pubblicata da Yang et al.,(16) in uno studio che adotta una metodologia paragonabile a quella di Walker et al.(18) e Hsu et al. (15) Combinando i dati di tre database di assicurazioni sanitarie americane e utilizzando codici ICD-10 mappati su 379 malattie rare, Yang e colleghi hanno stimato una prevalenza “globale” del 5,1%.

Tabella 1
Caratteristiche principali degli studi inclusi nella revisione

Autore	Anno	Paese	Design studio	Fonte dati	Dimensione campione	Outcome	Misura
Hsu et al.(15)	2018	Taiwan	Studio osservazionale	National Health Insurance Research Database	23.000.000	Prevalenza	0,03%
Wakap et al.(19)	2020	Multi	Studio osservazionale	Orphanet	-	Prevalenza Cumulativa Puntuale	3,5-5,9%
Ferreira et al.(20)	2019	Multi	Revisione sistematica	PubMed, Orphanet	-	Prevalenza Cumulativa	6,2%
Walker et al.(18)	2016	Australia	Studio di coorte	Hospital cohort	61.279	Prevalenza	2,0%
Chiu et al.(21)	2018	Hong Kong	Studio osservazionale	Hospital Authority database	144.444	Prevalenza	1,5%
Yang et al.(16)	2022	USA	Studio osservazionale	Normative Health Information, Medicare	305.931.132	Prevalenza	5,1%

*focus on insurance claims

2a.3 - Discussione

Lo studio condotto ha analizzato le evidenze disponibili in letteratura relativamente alla stima della prevalenza di malattie rare, identificate mediante una revisione sistematica della letteratura.

La revisione condotta, in qualche modo, costituisce un aggiornamento della revisione sistematica di Ferreira, che nel suo lavoro del 2019 aveva individuato e riportato le misure di prevalenza delle malattie rare stimate da Walker et al., e Chiu et al. L'aggiornamento qui presentato si è però rivelato necessario, data la pubblicazione tra il 2020 e il 2022 di due ulteriori studi, pubblicati rispettivamente da Wakap et al. (19) e Yang et al. (16).

Questi recenti studi, avvalendosi di metodologie e fonti di dati distinte, hanno riportato valori di prevalenza compresi tra il 3,5% e il 5,9%, in linea con la stima proposta nel 2019 da C.R. Ferreira (6,2%), (20), rappresentando dunque una sorta di validazione esterna di quanto valutato con i dati di Orphanet.

L'analisi condotta ha, però, evidenziato una marcata eterogeneità relativamente al numero di malattie rare incluse in ciascuna delle analisi identificate dalla revisione. Una parte dell'eterogeneità riscontrata è certamente ascrivibile alle differenti definizioni di "rarietà" adottate negli studi inclusi nella revisione. A titolo di esempio, le analisi che hanno utilizzato i dati di Orphanet adottano implicitamente il valore soglia europeo, (19, 20) mentre lo studio di Yang et al. considera il *threshold* americano. (16)

Nessuno studio considera più di 3.585 malattie rare, a fronte di stime che ad oggi, complessivamente, ne individuano oltre 10.000.(3)

A maggior ragione, l'utilizzo di base dati ospedaliere o assicurative, implica che l'analisi sia inevitabilmente distorta dal fatto che vengono rilevate solo le malattie trattate dall'ospedale in questione o che implicano un diritto al rimborso dei costi sostenuti.

Hsu e colleghi, ad esempio, riportano il più basso valore di prevalenza tra quelli identificati dalla *review* (0,03%, valore derivato dallo studio). Questo risultato è certamente dovuto all'inclusione nell'analisi esclusivamente dei pazienti che hanno compilato una richiesta di rimborso (*insurance claim*) relativa ad una prestazione sanitaria per una malattia rara, conseguendo dunque in una stima parziale della prevalenza reale delle malattie rare.

Tuttavia, lo studio americano di Yang et al.(16) pur avendo preso in considerazione le *insurance claim* di tre diversi database di assicurazioni, stima una prevalenza cumulativa significativamente maggiore (5,1%) di quella di Hsu et al.(15)

Si tratta, in definitiva, di stime certamente sottostimate, sebbene sia impossibile valutare di quanto, data la variabilità della prevalenza delle singole patologie.

In altri termini, la difficoltà riscontrata nell'effettuare un'analisi omnicomprensiva – i.e. che includa quantomeno tutte le patologie rare registrate in Orphanet – è almeno in parte ascrivibile alla necessità di avere misure di prevalenza o decodifiche delle malattie che permettano per esempio un raffronto con i codici ICD e che non sono disponibili per tutte le malattie annotate in Orphanet.

Ciò premesso, si osserva come lo studio di Wakap et al.(19), che ha considerato nella sua analisi più di 3.000 malattie rare, abbia riportato stime di prevalenza comparabili a quelle di Ferreira,(20) il quale ha analizzato solo 798 malattie, e a quelle di Yang et al.,(16) (379 malattie rare incluse). Questo elemento, che necessita di ulteriori approfondimenti, suggerisce come la maggior parte dei "malati rari", con ogni probabilità, sia riferibile ad un numero limitato di malattie rare fra le oltre 6.000 annotate in Orphanet. In definitiva, le stime epidemiologiche identificate e riassunte in questo studio sono il frutto di un ambizioso tentativo di inferire una prevalenza "globale" delle malattie rare, le quali sono però inevitabilmente influenzate dal *setting* dello studio, oltre che dalla definizione di rarità adottata e dalla disponibilità dei dati.

2a.4 - Conclusioni

Complessivamente, la revisione della letteratura ha identificato stime di prevalenza fortemente eterogenee. Benché la metà degli studi inclusi (16, 19, 20) riporti valori comparabili, che si attestano intorno al 5,3%, sono emersi anche valori molto più bassi, spesso in conseguenza dell'utilizzo di database ospedalieri o assicurativi, che "limitano" il valore stimato al numero di pazienti che hanno ricevuto una prestazione sanitaria in ospedale o che possano chiedere un rimborso dei costi sostenuti. A tal proposito, alcuni paper identificati in una prima fase della revisione sono stati successivamente esclusi, poiché focalizzati esclusivamente su pazienti esenti dalle compartecipazioni alla spesa.

Tra gli studi identificati, quelli che hanno considerato il maggior numero di malattie rare sembrano essere tutti legati al *database* di Orphanet, che si attesta come la fonte più completa per l'elaborazione di stime di prevalenza attendibili.

Malgrado ciò, nessuno studio considera più di 3.585 malattie rare, a fronte delle oltre 6.000 contenute in Orphanet. Si tratta, in definitiva, di stime certamente sottostimate, sebbene il *bias* sia di difficile valutazione, data la variabilità della prevalenza delle singole patologie, ed in particolare il fatto che un limitato numero di malattie rare è probabilmente responsabile di una gran parte dei casi rilevati.

Malgrado la sottostima, Ferreira sottolinea come le malattie rare, per definizione, siano in realtà relativamente comuni se considerate nel loro insieme. I fattori alla base di questa osservazione sono molteplici, tra cui l'aumento demografico e del numero di malattie riconosciute, così come il miglioramento delle tecniche diagnostiche e delle terapie disponibili, queste ultime associate ad un importante aumento dell'aspettativa di vita, anche per pazienti che fino a pochi anni fa potevano contare su ben poche opzioni terapeutiche.(20) Questa tendenza è confermata dai risultati dello studio di Hsu et al., che documenta come tra il 2003 e il 2014 vi sia stato un aumento medio del 19,5% nella prevalenza di malattie rare.(15, 22)

In definitiva, al di là delle evidenti difficoltà nel reperimento di informazioni attendibili sulla prevalenza delle diverse patologie (specialmente a livello "globale"), appare comunque evidente come le stime dipendano fortemente dal numero di malattie rare considerate.

La ricerca effettuata, inoltre, conferma come il concetto stesso di malattia rara sia variabile e fortemente associato ai temi della *advocacy* e della sensibilizzazione, più che ad una significatività statistica.

Un'utile prospettiva di ricerca futura è dunque rappresentata da un approfondimento relativo ai processi che portano al riconoscimento della "rarietà" delle patologie.



2a.5 - Bibliografia

1. Liu J, Barrett JS, Leonardi ET, Lee L, Roychoudhury S, Chen Y, et al. Natural History and Real-World Data in Rare Diseases: Applications, Limitations, and Future Perspectives. *J Clin Pharmacol.* 2022;62 Suppl 2(Suppl 2):S38-s55.
2. Huyard C. How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Sociology of Health & Illness.* 2009;31(4):463-77.
3. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(2):77-8.
4. Klimova B, Storek M, Valis M, Kuca K. Global View on Rare Diseases: A Mini Review. *Curr Med Chem.* 2017;24(29):3153-8.
5. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):20-6.
6. Baldovino S, Moliner AM, Taruscio D, Daina E, Roccatello D. Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(6):359-63.
7. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health.* 2015;18(6):906-14.
8. Groft SC, Posada M, Taruscio D. Progress, challenges and global approaches to rare diseases. *Acta Paediatr.* 2021;110(10):2711-6.
9. Zurynski Y, Deverell M, Dalkeith T, Johnson S, Christodoulou J, Leonard H, et al. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):68.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
11. Valent F, Deroma L, Moro A, Ciana G, Martina P, De Martin F, et al. Value of the Rare Disease Registry of the Italian Region Friuli Venezia Giulia. *Value Health.* 2019;22(9):1003-11.
12. Lim SS, Lee W, Kim YK, Kim J, Park JH, Park BR, et al. The cumulative incidence and trends of rare diseases in South Korea: a nationwide study of the administrative data from the National Health Insurance Service database from 2011-2015. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):49.
13. Baldacci S, Santoro M, Pierini A, Mezzasalma L, Gorini F, Coi A. Healthcare Burden of Rare Diseases: A Population-Based Study in Tuscany (Italy). *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(13).
14. Guo J, Liu P, Chen L, Lv H, Li J, Yu W, et al. National Rare Diseases Registry System (NRDRS): China's first nationwide rare diseases demographic analyses. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):515.
15. Hsu JC, Wu HC, Feng WC, Chou CH, Lai ECC, Lu CY. Disease and economic burden for rare diseases in Taiwan: A longitudinal study using Taiwan's National Health Insurance Research Database. *PLoS ONE.* 2018;13(9).
16. Yang G, Cintina I, Pariser A, Oehrlein E, Sullivan J, Kennedy A. The national economic burden of rare disease in the United States in 2019. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2022;17(1).
17. Chiu ATG, Chung CCY, Wong WHS, Lee SL, Chung BHY. Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong - Adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets Dr. Segolene Ayme. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018;13(1).
18. Walker CE, Mahede T, Davis G, Miller LJ, Girschik J, Brameld K, et al. The collective impact of rare diseases in Western Australia: an estimate using a population-based cohort. *Genet Med.* 2017;19(5):546-52.
19. Wakap SN, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics.* 2020;28(2):165-73.
20. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 2019;179(6):885-92.
21. Chung B, Chiu A, Chung C, Wong W. Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong - the use of ORPHA codes in an ICD-10 based healthcare administrative dataset. *European Journal of Human Genetics.* 2019;27:658-.
22. Hsu JC, Lu CY. Longitudinal changes in prevalence of rare diseases and related costs in Taiwan (2003-2014). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25:122-3.

2a.6 - Materiale Supplementare

File Supplementare 1: Parole chiave e strategia di ricerca utilizzate per la revisione della letteratura

PubMed

“Rare Disease”[tw] OR “Orphan disease” [tw] OR “Rare Pathology” [tw] OR “Rare condition”[tw] OR “Rare disability”[tw] OR “Rare disorder”[tw] OR “Neglected disease”[tw] OR “Undiagnosed disease”[tw] OR “Low-frequency disease”[tw] OR “Rare Diseases”[Mesh] AND “Burden of disease” [tw] OR “Burden” [tw] OR “Prevalence” [tw] OR “Epidemiology” [tw] OR “Cost of Illness”[Mesh] OR “Epidemiology”[Mesh] OR “Global Burden of Disease”[Mesh] OR “Prevalence”[Mesh]

Filters: Humans, English, from 2013 – 2023

Embase

(‘rare disease’:ab,ti OR ‘orphan disease’:ab,ti OR ‘rare patholog’:ab,ti OR ‘rare condition’:ab,ti OR ‘rare disorder’:ab,ti OR ‘neglected disease’:ab,ti OR ‘undiagnosed disease’:ab,ti OR ‘low-frequency disease’:ab,ti OR ‘rare disease/exp) AND (‘burden of disease’:ti OR prevalence:ti OR epidemiology:ti OR ‘prevalence/exp) AND [english]/lim AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [preprint]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim) AND [2013-2023]/py

Web of Science

(Rare Disease* OR Orphan disease* OR Rare Patholog* OR Rare condition* OR Rare disability* OR Rare disorder* OR Neglected disease* OR Undiagnosed disease* OR Low-frequency disease* OR Rare Diseases).top AND (Burden of disease* OR Burden OR Prevalence OR Epidemiology OR Cost of Illness OR Epidemiology OR Global Burden of Disease OR Prevalence).ti.

Language: English

Publication Year: 2013 – 2023

Not Citation Topics Meso: 1.163, 1.194, 1.258, 1.261, 1.104, 1.148, 1.66, 1.228, 1.42, 1.161, 3.35, 3.232, 1.324, 3.51

CAPITOLO 2B

LA DOMANDA

La definizione delle malattie rare: evidenze disponibili e di contesto sociopolitico

M. D'Errico¹, B. Polistena¹, F. Spandonaro¹

2b.1 - Introduzione

Un elemento chiave ai fini della stima della prevalenza di “malati rari” (pazienti affetti da una malattia rara) è quello del criterio di riconoscimento della “rarietà” delle patologie, da cui discende il numero di malattie considerabili “rare”. La mancanza di esplicitazione sulle ragioni che hanno portato a definire delle soglie di prevalenza sotto le quali una malattia risulta eleggibile all'essere considerata rara, è un chiaro ostacolo alla comprensione del fenomeno, oltre che alla definizione e codifica di tali patologie, nonché alla individuazione del percorso diagnostico-terapeutico corretto. (Richter et al., 2015)

La difficoltà segnalata è in gran parte ascrivibile all'assenza di una definizione unica di malattia rara e ad una terminologia che alcuni autori hanno definito “inconsistente”.(Abozaid, Kerr, McKnight, & Al-Omar, 2022)

Non stupisce, quindi, che ad oggi non vi sia una reale chiarezza sul numero totale delle malattie rare. Uno studio del 2020 ha raffrontato i dati di cinque diverse fonti: Orphanet, OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*), GARD (*Genetic and Rare Disease information centre*), DOID (*Disease Ontology*), NCI Thesaurus (*National Cancer Institute Thesaurus*), rilevando 6.370 malattie rare in almeno tre dei suddetti database, e 4.023 malattie che compaiono solo in alcuni dei database.(Haendel, Vasilevsky, Unni, Bologna, Harris, Rehm, Hamosh, Baynam, Groza, McMurry, Dawkins, Rath, Thaxton, et al., 2020). Combinando le malattie elencate in questi registri ed escludendo i duplicati, si ottiene un numero complessivo di oltre 10.300 patologie, numero che altri studi suggeriscono possa essere ancora sottostimato. (Haendel, Vasilevsky, Unni, Bologna, Harris, Rehm, Hamosh, Baynam, Groza, McMurry, Dawkins, Rath, Thaxton, et al., 2020; Smith, Bergman, & Hagey, 2022)

Tra i database sopracitati, quello a cui più spesso si fa riferimento nella letteratura scientifica è Orphanet, che nel suo più recente report sulla prevalenza e incidenza delle malattie rare riporta l'annotazione di 6.053 malattie rare. (*Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases - in alphabetical order - 2022*)

Orphanet annovera nella sua lista patologie che colpiscono non più di 5 individui su 10.000, in linea con il Regolamento Europeo sui farmaci orfani (Regolamento CE n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, 16/12/1999).

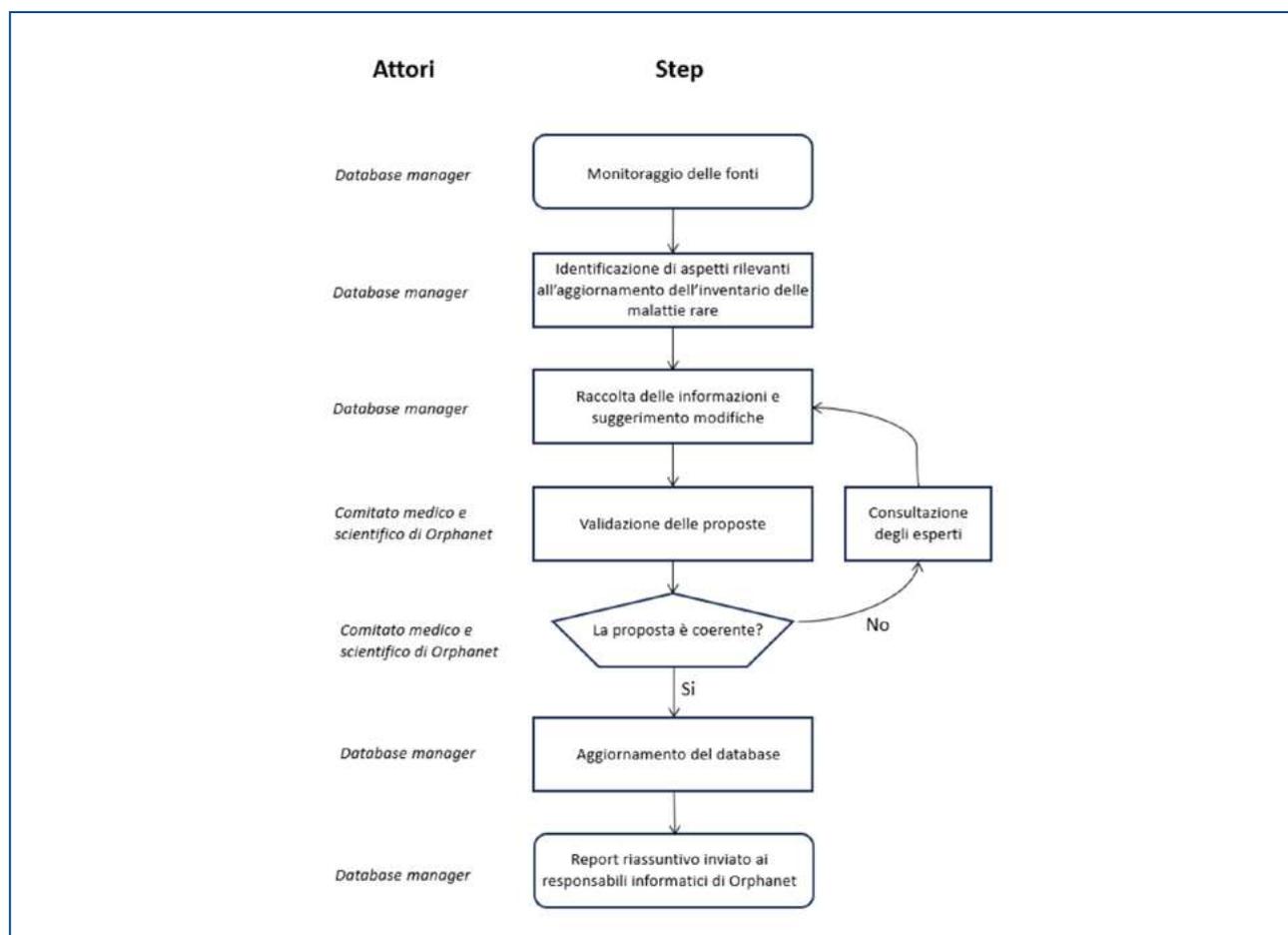
¹ C.R.E.A. Sanità, Università degli studi di Roma “Tor Vergata”

Sembra doveroso ricordare che i valori soglia utilizzati per la definizione di una malattia rara non sono univoci: per un inventario comprensivo sui valori soglia per la definizione di malattie rare adottate nel panorama internazionale, rimandiamo alla pubblicazione di Schouten 2020.(Schouten, 2020)

Tornando al processo di individuazione delle malattie rare, e considerando l'esperienza di Orphanet, l'aggiornamento dell'inventario è coordinato da un "database manager" e avviene su base mensile, seguendo la procedura descritta nella **figura 1**. Il database manager collabora in modo continuativo con gli informatici di Orphanet responsabili dell'inventario, delle annotazioni scientifiche, delle classificazioni, e del registro delle malattie rare. (Procedural document: *Epidemiology of rare diseases in Orphanet - Prevalence, incidence and number of published cases or families* 2019) Il database manager collabora, inoltre, in modo continuativo con esperti nel campo delle malattie rare – identificati a loro volta in base alla partecipazione in pubblicazioni o progetti di ricerca – a cui viene richiesto di convalidare i dati sulle nuove patologie candidate per l'inserimento nel registro. (Procedural document: *Epidemiology of rare diseases in Orphanet - Prevalence, incidence and number of published cases or families* 2019) Più nello specifico, il punto di partenza è l'analisi delle fonti, che comprende tanto la letteratura scientifica internazionale (peer-reviewed), quanto segnalazioni spontanee suggerimenti degli utenti (associazioni dei pazienti, caregiver, ecc.).

Le decisioni su eventuali revisioni per l'inserimento di patologie potenzialmente eleggibili nella lista delle malattie rare seguono un processo di valutazione, e vengono concordate in una riunione mensile del comitato medico-scientifico di Orphanet, costituito da medici e altri scienziati. (Procedures: *Orphanet inventory of rare diseases* 2017)

Figura 1
Procedura per l'aggiornamento dell'inventario delle malattie rare di Orphanet e per l'inserimento di nuove entità patologiche rare. Adattamento dal report "Procedures: Orphanet inventory of rare diseases"(Procedures: Orphanet inventory of rare diseases 2017)



Fonte: Orphanet, 2017; Adattamento di C.R.E.A. Sanità © 2023

Evidentemente, per quanto codificato, il processo di individuazione delle malattie considerabili rare si basa fondamentalmente sul criterio della soglia di prevalenza e da questo, in ultima istanza, dipende l'eleggibilità.

Al fine di individuare la ratio nella definizione di tali soglie, è stata condotta una revisione narrativa della letteratura. Sono state prese in considerazione pubblicazioni scientifiche peer-review, documenti governativi e report nazionali e internazionali, utilizzando come parole chiave per la ricerca "valore soglia", "definizione" e "malattie rare o a bassa prevalenza".

2b.2 - Riflessioni principali: cenni storici e contesto sociopolitico

La maggior parte dei valori soglia utilizzati nel mondo è basato su dati di prevalenza (Richter et al., 2015). Le ragioni sottostanti la scelta del threshold rimangono però ambigue: ad esempio nel caso americano (<200.000 pazienti), viene riportato che nella conferenza del 1982 dell'FDA il membro del Congresso Mation Finkel propose una soglia di "incidenza del 0,05%", ovvero una prevalenza di 100.000 pazienti negli USA; (Huyard, 2009) non si ha evidenza di come poi si sia arrivati a 200.000, che è il numero che appare negli emendamenti del 1984. (Partin, 2022) La letteratura fa unicamente riferimento ad una "*Ladies' room conference*", in cui proprio la *Finkel* e un'altra rappresentante del Congresso, in una pausa tra un intervento e l'altro, si allinearono fra loro sul valore da proporre. (Mikami, 2017)

Per quanto concerne il valore soglia applicato in Europa, la procedura per l'applicazione di incentivi ai farmaci orfani è stata definita nel 2000 (EC/141/2000); in quella sede appare per la prima volta il valore soglia di 5 su 10.000 individui, ma non ne risulta esplicitata la motivazione.

Ricordiamo anche che in Giappone una patologia è considerata rara se colpisce meno di un individuo su 2.500. (Richter et al., 2015)

Dalla revisione della letteratura condotta emerge come, alla base dei valori soglia sopra riportati, non vi sia probabilmente una valutazione supportata da una solida metodologia, bensì motivazioni composite, che affondano le proprie radici in antefatti storico-politici.

Ad esempio, negli anni '60, negli Stati Uniti (USA), la "rarità" della malattia designava sostanzialmente una caratteristica clinica da tenere presente al momento della diagnosi; è con l'"*Orphan Drug Act*" del 1984, che si iniziò formalmente a parlare di "malattie rare". La questione della classificazione delle malattie rare si è poi sviluppata unitamente alla questione della definizione dello status di farmaco orfano; status che, a sua volta, è un effetto quasi "collaterale" degli Kefauver-Harris Amendments del 1962 al *Food, Drug and Cosmetic Act* (1938): emendamenti che richiedevano una prova di efficacia e sicurezza per tutti i farmaci resi disponibili dal 1938 negli USA, per cui vennero definiti "*orphan*" o "*homeless*", rimanendo disponibili unicamente presso farmacie ospedaliere, alcuni farmaci che ne erano sprovvisto ma che non furono né rivalutati né ritirati dal mercato.

Quando nel 1968 l'associazione americana delle farmacie ospedaliere chiese alla *Food and Drug Administration* (FDA) di dare legittimità anche a questi farmaci "dimenticati", il termine "orfano" si estese ulteriormente ad altri farmaci non "brevettabili" e/o non "*profitable*".

Negli anni '70, il tema dei farmaci orfani "*non profitable*" si è fortemente sovrapposto a quello dei farmaci per le malattie rare, per effetto di inchieste giornalistiche e medici che si erano dedicati alla causa di pazienti con patologie rare e che paventavano un disinteressamento da parte dell'industria farmaceutica allo sviluppo di nuovi farmaci per tali malattie.

Rileva quindi l'*Orphan Drug Act* del 1983 in quanto ufficializzò la definizione di farmaco orfano, legandola a quella di malattia rara: sono definite "orfane" le opzioni terapeutiche che soddisfacevano almeno uno dei seguenti criteri: 1) per una patologia che coinvolgeva meno di 200.000 persone negli USA, 2) non fosse potenzialmente redditizia.

Con il tempo si è, però, visto come il secondo criterio non sia stato utilizzato in modo stringente, portando a sovrapporre il concetto di farmaco orfano con quello di farmaco per una malattia rara, trasformando il criterio in uno essenzialmente epidemiologico. (Huyard, 2009).

Va considerato, inoltre, che nella prima ondata di “sensibilizzazione” sociale sulle malattie rare, che si può far risalire agli anni '70, si unirono pazienti con patologie molto differenti, ma accomunate dal non avere adeguata “rappresentanza” politica: Huyard descrive questo “movimento” come lo sviluppo di un sentimento diffuso di ricerca della “giustizia” nell'accesso al trattamento e di risposta agli *unmet need*. Il movimento si estrinsecò in una intensa attività di *lobbying* da parte dei pazienti che, secondo quanto descritto nel *paper* di Huyard, erano consapevoli della necessità di unirsi per poter avere un impatto nel dibattito politico: sebbene ogni singola malattia rara coinvolgesse un numero limitato di pazienti, nel complesso le malattie rare, coinvolgevano una popolazione tutt'altro che trascurabile che poteva quindi avere un potere nel far riconoscere i propri diritti e aspettative. (Huyard, 2009)

In altri termini, il *trademark* della “rarietà” diventò la chiave politica per quei pazienti che non potevano fare affidamento sulla “potenza statistica” per far sentire la propria voce.

La crescita del movimento spinse i *policymaker* a voler definire un criterio oggettivo di perimetrazione delle malattie rare, da poter applicare anche nelle politiche farmaceutiche. (Brewer, 1983)

Ricordando che l'FDA aveva ereditato la questione delle malattie rare come strascico della questione dei farmaci “*homeless*”, scegliendo infine un criterio di definizione basato sulla prevalenza, tale per cui al di sotto di un valore soglia le aziende produttrici di un farmaco con lo status di orfano potevano ricevere incentivi statali, Huyard ritiene che il risultato numerico possa essere stato condizionato dal tentativo di evitare di definire un criterio di profittabilità che poteva essere interpretato come una ingerenza del settore pubblico delle dinamiche di mercato. (Huyard, 2009)

Sulla scia americana, analoghi valori soglia di prevalenza furono adottati poi anche in Paesi dove il *framework* politico sarebbe stato invece molto meno restio a prevedere interventi statali nel mercato farmaceutico. (Waring, 2007)

In Europa, alla fine degli anni '80, e nella prospettiva di una riorganizzazione del mercato farmaceutico europeo improntata all'innovazione, tenendo altresì presente l'*Orphan Drug Act* di FDA, l'industria farmaceutica europea iniziò ad interessarsi al tema, seguita dall'amministrazione pubblica, fra cui fu pioniera quella francese. In questa fase, ai farmaci orfani viene riconosciuta la natura di forza motrice di innovazione, concordando sulla necessità di una normativa per loro incentivante, e rimandando la questione all'attenzione degli organi regolatori pubblici.

In letteratura è comunemente riportata una valutazione che vede l'industria, in Europa, considerare le istituzioni pubbliche un *player* essenziale nello sviluppo del settore. (Huyard, 2009)

Nel 1994, quattro aziende farmaceutiche francesi (*Elf Sanofi, Fournier, Rhone-Poulenc Santé e Roussel Uclaf*) contattarono l'istituto nazionale della sanità francese (Inserm), richiedendo che si risolvesse l'ambiguità nelle definizioni di “farmaco orfano” e “malattia rara”. Da questo sollecito prese forma la stesura da parte dell'Inserm francese del *Wolf Report*, (Wolf, 1994), che propose una definizione che però rimase non esaustiva né sufficientemente efficace nel definire le malattie rare come entità circoscritta. A tal proposito, Huyard nella sua ricerca ipotizza che la classificazione quasi “frettolosa” proposta in Europa, fosse una mera imitazione del modello americano, in un momento in cui la Francia stava per ricoprire il turno di presidenza europea e voleva approfittare per mandare avanti la sua agenda (in quel periodo la causa dei farmaci orfani era fortemente sentita in Francia, con il rafforzamento di alcune associazioni di pazienti). (Huyard, 2009)

2b.3 - Conclusioni

In conclusione, le ragioni che hanno portato alla individuazione dei valori soglia per la definizione delle malattie come rare, risultano significativamente intrecciate alla politica sanitaria e farmaceutica degli ultimi decenni, e sono anche effetto della crescente influenza delle associazioni di pazienti nel dibattito di politica sanitaria. (Huyard, 2009)

Nei documenti di Orphanet si sottolinea l'impossibilità di elaborare una definizione di malattia rara svincolata da fattori demografici, ambientali, e sociali, che pure costituiscono specificità uniche di ogni Paese. Alcune nazioni o gruppi di Paesi hanno sviluppato una propria definizione di malattia rara (USA, Europa, Giappone), mentre altre aree del mondo hanno cercato di adeguarsi agli standard internazionali. (Abozaid et al., 2022)

La gran parte delle definizioni di malattia rara si basano su dati di prevalenza, peraltro spesso poco aggiornati e che rimandano alla questione iniziale del come misurare la prevalenza di una categoria di malattie in mancanza di criteri di inclusione condivisi e chiari. Probabilmente i valori soglia di definizione maggiormente usati derivano essenzialmente dalle valutazioni delle agenzie regolatorie ai fini del riconoscimento degli incentivi ai farmaci orfani.

In ogni caso le soglie variano da Paese a Paese (il valore soglia comune adottato a livello Europeo rappresenta un'eccezione). (Haendel, Vasilevsky, Unni, Bologna, Harris, Rehm, Hamosh, Baynam, Groza, McMurry, Dawkins, Rath, Thaxon, et al., 2020)

Infine, è interessante notare come la definizione di malattia rara sia soggetta ad un mutamento di significato nel tempo: per esempio, nell'ottica della *precision-medicine*, per cui una malattia in prima battuta non considerata rara possa essere intesa come un insieme di patologie rare (esempio: sottogruppi di pazienti oncologici con una specifica mutazione genetica). (Huyard, 2009).

In definitiva, i criteri per definire una malattia come rara potrebbero sulla carta essere molteplici; senza pretesa di esaustività citiamo:

1. la complessità nel riconoscimento clinico della malattia e il conseguente ritardo diagnostico
2. la difficoltà nello svolgimento di trial clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie
3. Il livello di interesse delle case farmaceutiche in termini di innovazione e di profittabilità
4. la mancanza di studi scientifici che includano stime attendibili di prevalenza e incidenza.

Nelle definizioni di malattia rara effettivamente utilizzate, dei punti sopra elencati non si tiene conto, se non in modo molto indiretto, fatta forse eccezione per la profittabilità, che peraltro è in realtà misurabile solo in seguito al *market access* e dunque difficile da definire in uno stadio precoce.

Sembra potersi concludere che gli attuali valori soglia sulle malattie rare (es. < 5 su 10.000 europeo) non sembrano avere un fondamento scientifico solido. Senza un aggiornamento e approfondimento della metodologia alla base dei *threshold* considerati, si rischia di non cogliere a pieno la problematicità delle malattie rare e di svantaggiare in definitiva le patologie ultra-rare, che certamente sono quelle che avrebbero bisogno di maggiore attenzione.

Bibliografia

1. Abozaid, G. M., Kerr, K., McKnight, A., & Al-Omar, H. A. (2022). Criteria to define rare diseases and orphan drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open*, 12(7), e062126. doi:10.1136/bmjopen-2022-062126
2. Brewer, G. (1983). *Orphan Drugs and Orphan Diseases: Clinical Reality and Public Policy: Proceedings of a Conference*, Ann Arbor, Mich., 27–29 September 1982. New York: Alan R. Liss.
3. Haendel, M., Vasilevsky, N., Unni, D., Bologna, C., Harris, N., Rehm, H., . . . Oprea, T. I. (2020). How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*, 19(2), 77-78. doi:10.1038/d41573-019-00180-y
4. Haendel, M., Vasilevsky, N., Unni, D., Bologna, C., Harris, N., Rehm, H., . . . Oprea, T. I. (2020). How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*, 19(2), 77-78. doi:10.1038/d41573-019-00180-y
5. Huyard, C. (2009). How did uncommon disorders become 'rare diseases'? History of a boundary object. *Sociology of Health & Illness*, 31(4), 463-477. doi:https://doi.org/10.1111/j.1467-9566.2008.01143.x
6. Mikami, K. (2017). Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy. *Social History of Medicine*, 32(3), 609-630. doi:10.1093/shm/hkx098
7. Partin, C. (2022). Rarely mentioned: how we arrived at the quantitative definition of a rare disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 35(4), 498-504. doi:10.1080/08998280.2022.2048613
8. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) (2022). Retrieved from https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
9. Procedural document: Epidemiology of rare diseases in Orphanet - Prevalence, incidence and number of published cases or families (2019). Retrieved from https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Epidemiology_in_Orphanet_R1_Ann_Epi_EP_05.pdf
10. Procedures: Orphanet inventory of rare diseases (2017). Retrieved from https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/eproc_disease_inventory_PR_R1_Nom_04.pdf
11. Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., & Hughes, D. A. (2015). Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health*, 18(6), 906-914. doi:10.1016/j.jval.2015.05.008
12. Schouten, A. (2020). KEI Briefing Note 2020:4 Selected Government Definitions of Orphan or Rare Diseases. Retrieved from <https://www.keionline.org/wp-content/uploads/KEI-Briefing-Note-2020-4-Defining-Rare-Diseases.pdf>
13. Smith, C. I. E., Bergman, P., & Hagey, D. W. (2022). Estimating the number of diseases - the concept of rare, ultra-rare, and hyper-rare. *iScience*, 25(8), 104698. doi:10.1016/j.isci.2022.104698
14. Waring, J. (2007). Adaptive regulation or governmentality: patient safety and the changing regulation of medicine. *Sociol Health Illn*, 29(2), 163-179. doi:10.1111/j.1467-9566.2007.00527.x
15. Wolf, A. (1994). *Les orphelins de la santé*.

Studio IQVIA EFPIA Patient W.A.I.T. Tasso e tempi di accesso dei farmaci orfani innovativi in Italia

I. Cecchini¹, F. Fiorentino¹

3a.1 - Introduzione

La riduzione dei tempi di accesso dei farmaci autorizzati dall'Unione Europea (UE) e l'incremento della loro disponibilità all'interno dei Paesi membri è un obiettivo cruciale sia per la rete europea di regolamentazione dei farmaci che per l'industria farmaceutica.

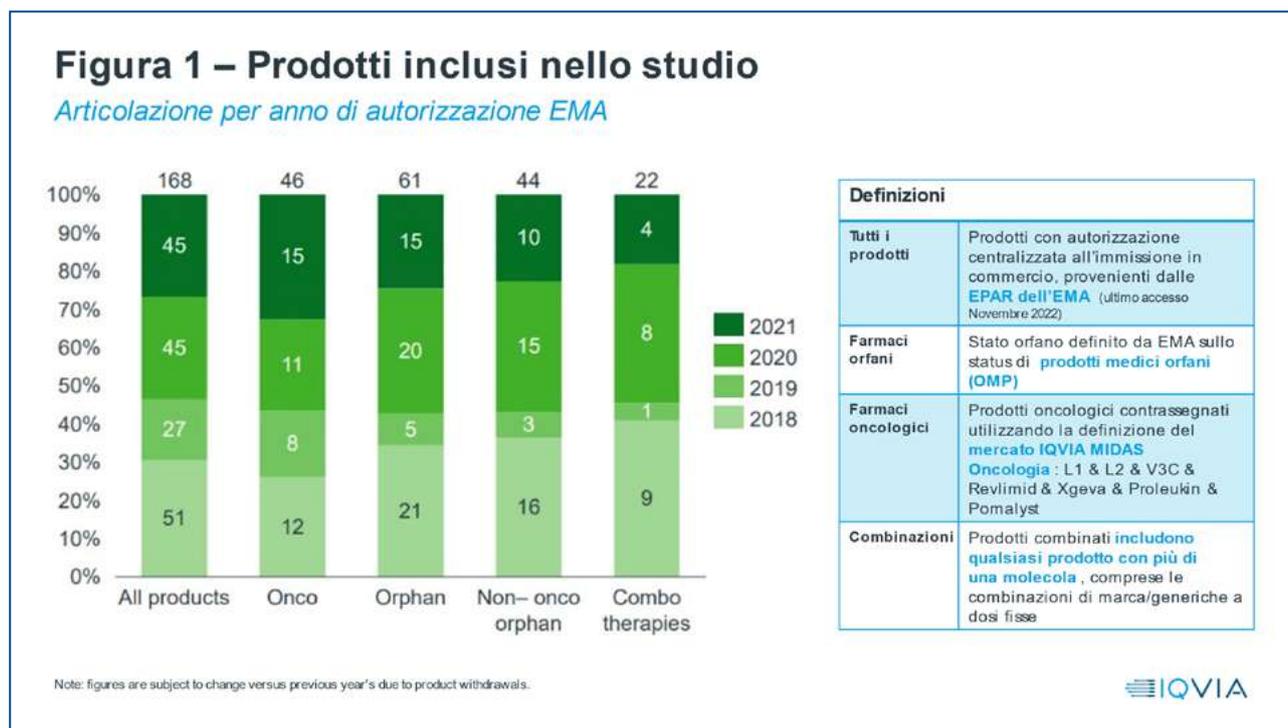
Lo studio Patients W.A.I.T. (Waiting to Access Innovative Therapies), realizzato da IQVIA in collaborazione con EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), rappresenta il più grande studio europeo sulla disponibilità di farmaci innovativi e sui tempi di accesso ai pazienti nei singoli Paesi*.

Lo studio, in continua evoluzione dal 2004, copre attualmente un campione di 37 Paesi (27 dell'UE e 10 non UE)** e fornisce un quadro completo dei farmaci approvati a livello europeo. L'analisi qui proposta include 168 farmaci innovativi che hanno avuto autorizzazione da parte di EMA all'immissione in commercio tra il 2018 e il 2021**. Sono inclusi farmaci innovativi oncologici (46), orfani (61), orfani non oncologici (44) e combinazioni di farmaci (22) (**Figura 1**).

¹ 1 IQVIA

Figura 1

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



3a.2 - Risultati

Disponibilità dei farmaci orfani

Confrontando la disponibilità* nei Paesi Europei (al 5 Gennaio 2023) dei prodotti orfani approvati da EMA nel periodo 2018-2021, l'Italia occupa il secondo posto con 50 prodotti disponibili (82% sul totale dei 61 prodotti approvati da EMA nel periodo considerato).

La Germania emerge come il Paese con la più alta disponibilità di farmaci orfani (55), mentre Francia (48 prodotti disponibili) e Austria (47) mostrano livelli di disponibilità simili all'Italia.

Altri Paesi europei, come Grecia (34), Olanda (28) e Portogallo (28) si attestano invece su livelli significativamente inferiori.

Il differenziale tra Italia e Germania è principalmente dovuto ai prodotti approvati più recentemente (solo il 60% dei farmaci orfani approvati da EMA nel 2021 erano disponibili al 5 Gennaio 2023 in Italia), segnale di una maggiore rapidità nell'accesso in Germania rispetto all'Italia e agli altri Paesi (**Figura 2**).

Inoltre, in Italia il 10% dei farmaci orfani ha disponibilità parziale*, mentre in Germania la totalità dei farmaci ha disponibilità completa. In ogni caso, nella maggior parte degli altri Paesi europei (come Francia, 25%, Austria 32%, Grecia 68%) la percentuale di farmaci con disponibilità parziale rispetto alla percentuale con disponibilità completa è di gran lunga superiore rispetto all'Italia. (**Figura 3**)

Figura 2
Disponibilità farmaci orfani in Italia e negli altri Paesi, articolati per anno di approvazione da parte di EMA

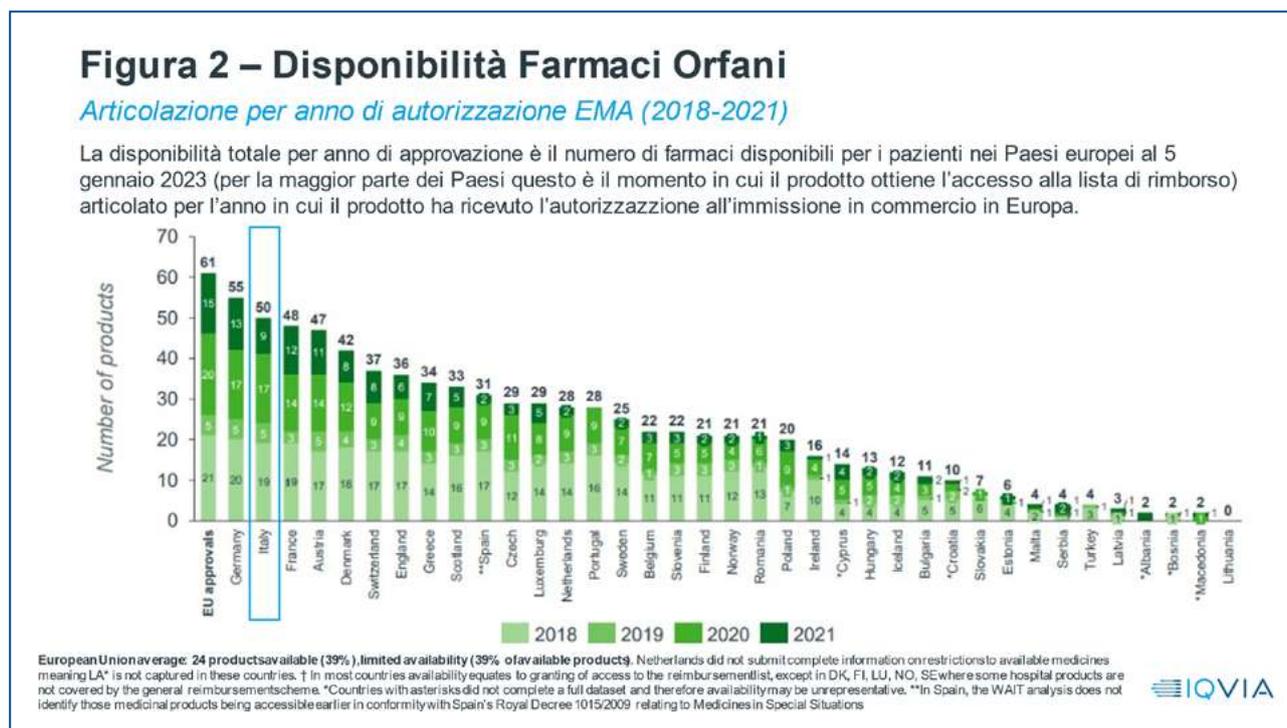
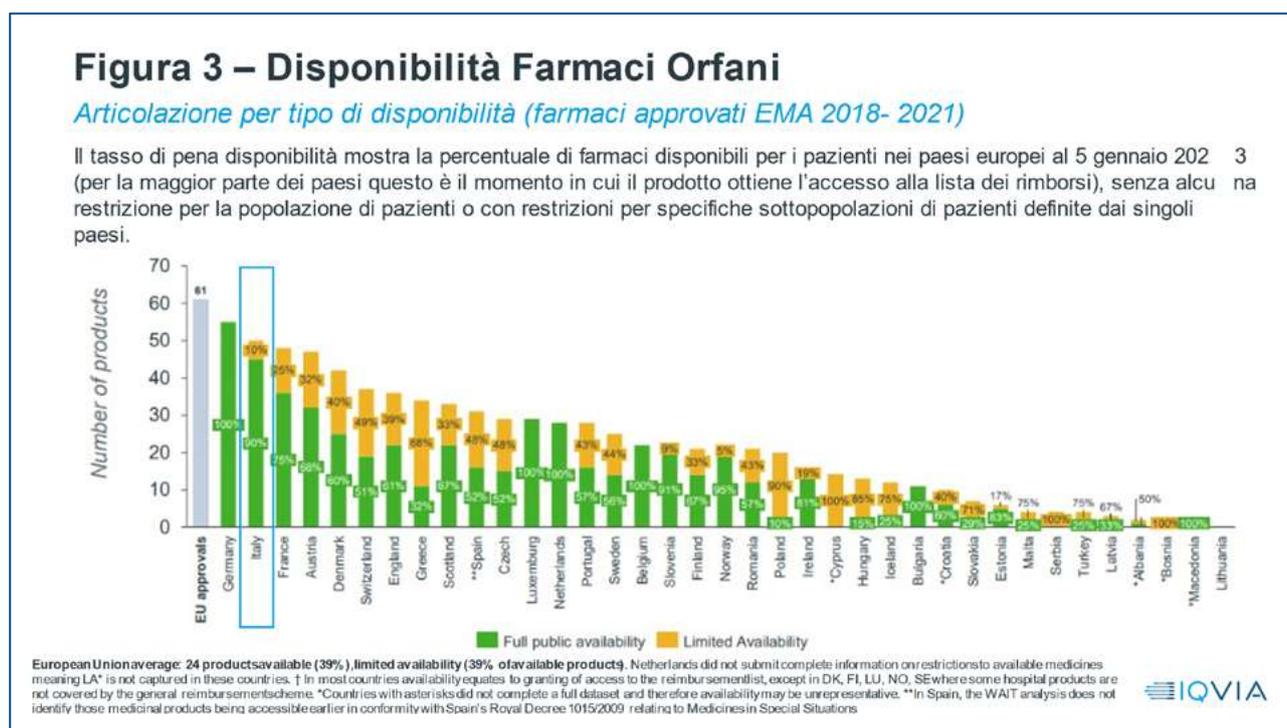


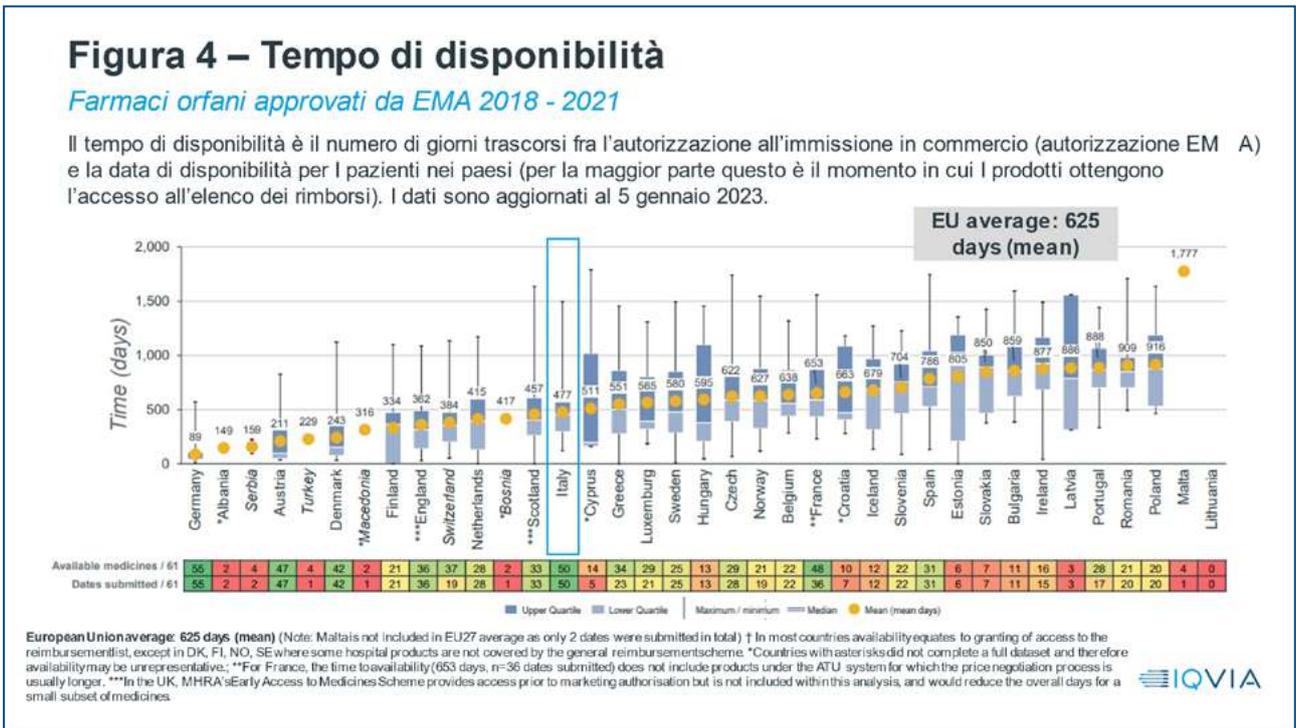
Figura 3
Disponibilità farmaci orfani senza restrizioni o con restrizioni in Italia e negli altri Paesi, farmaci approvati da EMA negli anni 2018-2021



Tempo di disponibilità farmaci orfani

Per quanto riguarda il tempo di approvazione dei farmaci orfani, l'Italia non figura tra i Paesi con i risultati migliori (14° posto). Il tempo medio di inserimento nelle liste di rimborsabilità, infatti, è di circa 16 mesi (477 giorni), circa 5 volte di più che in Germania (89 giorni, pari a 3 mesi). In ogni caso, il risultato dell'Italia è inferiore alla media dei Paesi EU che raggiunge i 21 mesi (625 giorni in media). (Figura 4)

Figura 4
Tempo medio di disponibilità farmaci orfani in Italia e negli altri Paesi approvati da EMA negli anni 2018-2021



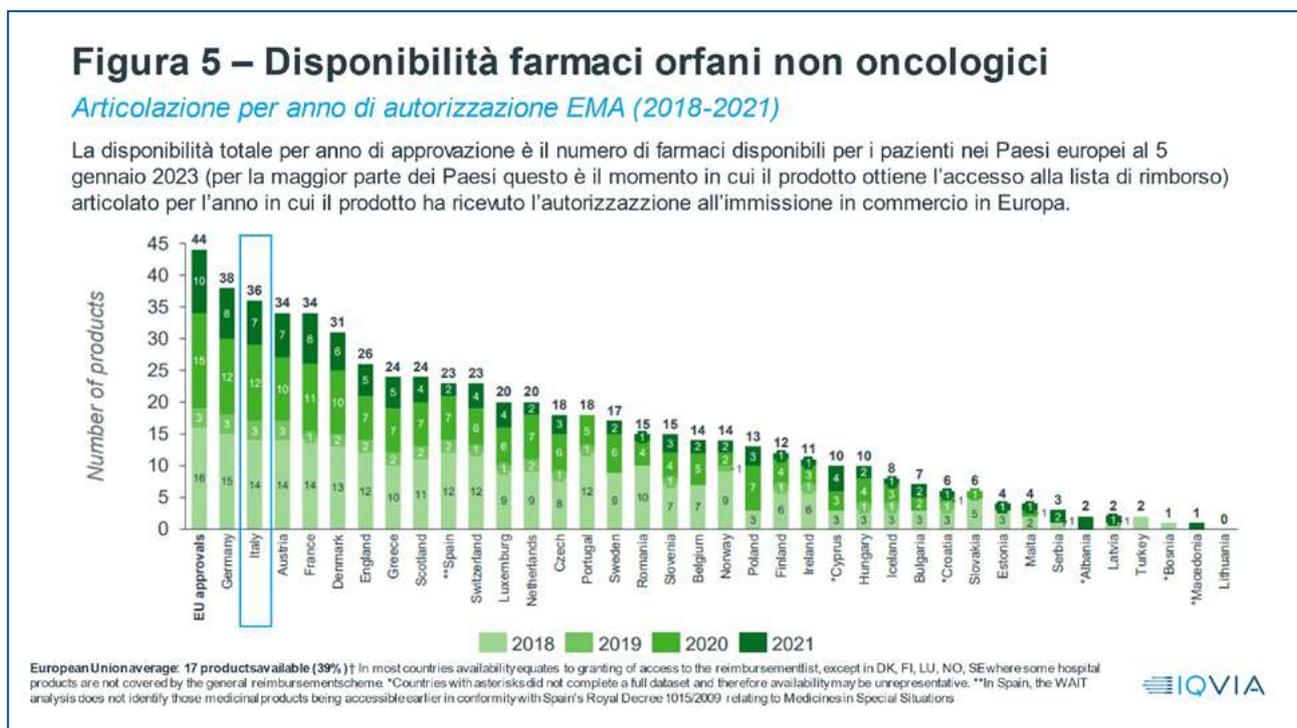
Disponibilità farmaci orfani non oncologici

Anche nel caso dei farmaci orfani non oncologici la quota della disponibilità in Italia è elevata e superiore alla maggior parte dei Paesi considerati nello studio. Infatti, 36 prodotti sui 44 approvati da EMA nel periodo 2018-2021 erano disponibili in Italia al 5 Gennaio 2023 (82%).

Perciò, anche per i farmaci orfani non oncologici, l'Italia si conferma come secondo Paese dopo la Germania, ancora in prima posizione con una diponibilità dell'86%. Austria e Francia ottengono risultati leggermente inferiori, ma simili a quelli dell'Italia con una disponibilità del 77%. L'Italia non evidenzia particolari ritardi rispetto alla Germania nell'accesso dei farmaci più recenti: sui 10 farmaci approvati da EMA nel 2021, 7 sono disponibili in Italia al 5 Gennaio 2023, contro gli 8 della Germania. (Figura 5)

Figura 5

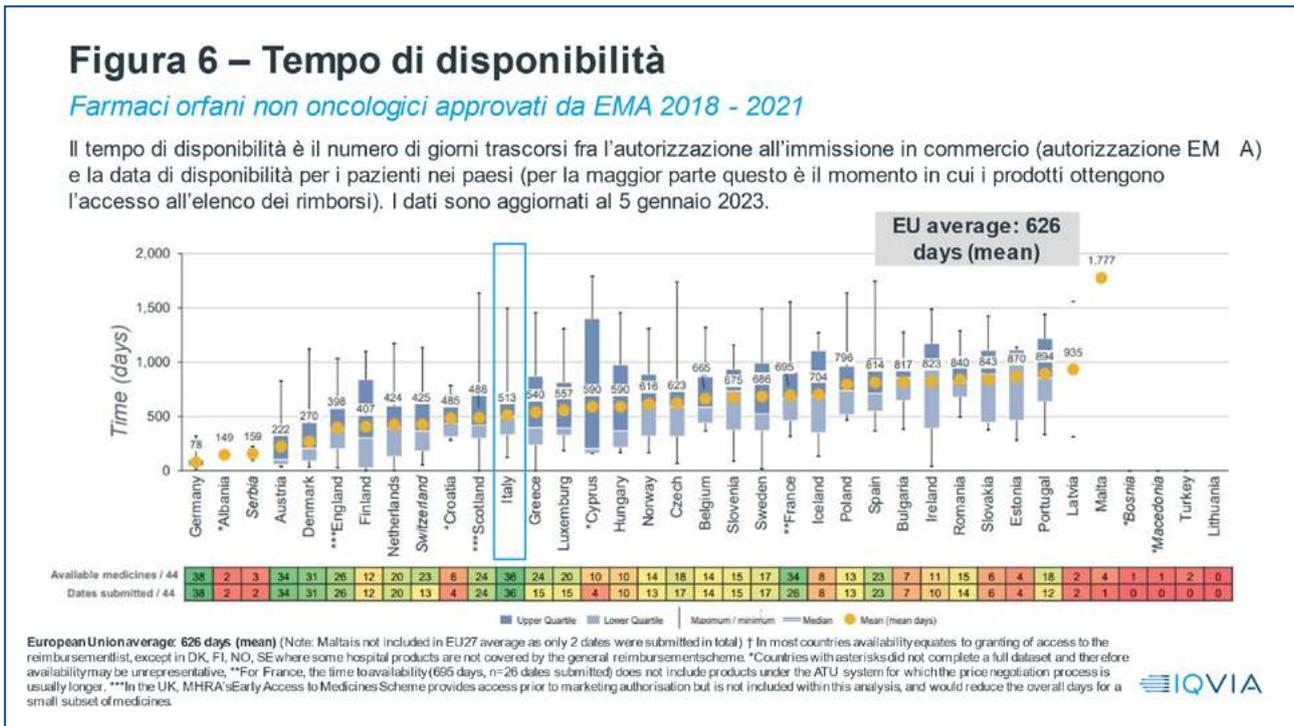
Disponibilità farmaci orfani non oncologici in Italia e negli altri Paesi, articolati per anno di approvazione da parte di EMA



Tempo di disponibilità farmaci orfani non oncologici

In Italia, il tempo di disponibilità medio per i farmaci orfani non oncologici è di circa 17 mesi (513 giorni), risultando al 12° posto. Il tempo più breve viene registrato in Germania, approssimativamente pari a 2/3 mesi (78 giorni), mentre nell'Unione Europea il tempo medio di disponibilità è più alto di circa 3 mesi rispetto all'Italia (626 giorni). (Figura 6)

Figura 6
Tempo di disponibilità farmaci orfani non oncologici in Italia e negli altri Paesi



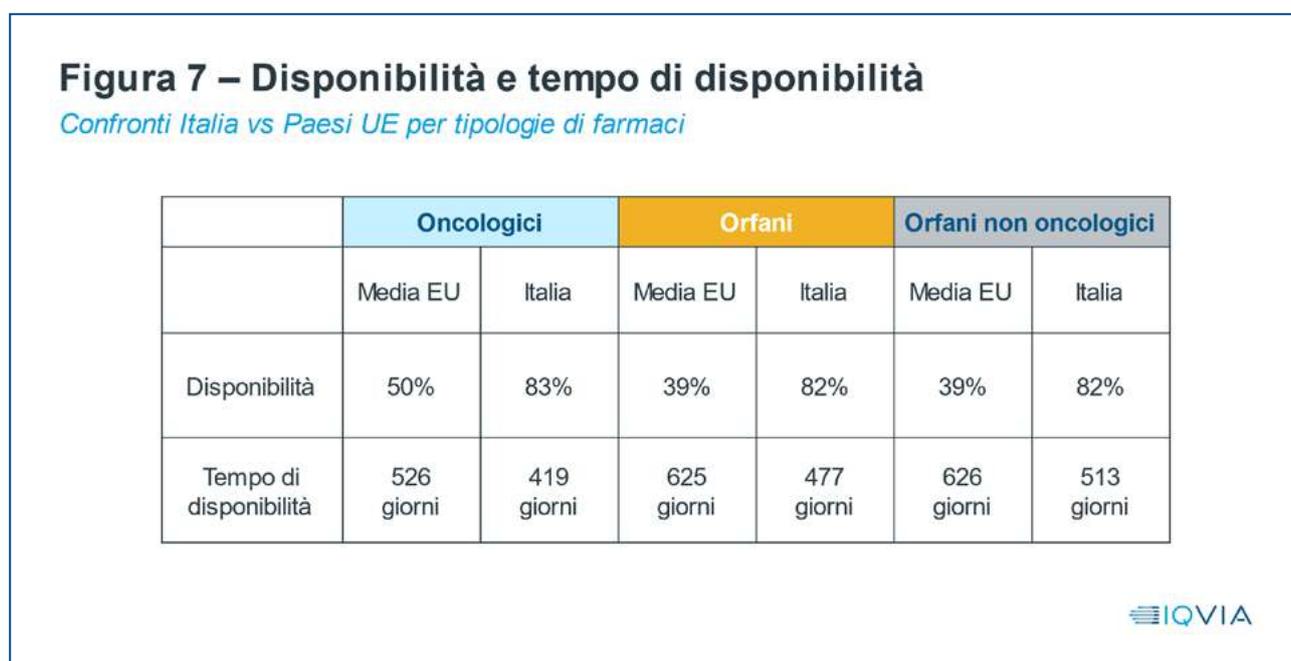
Confronto tra farmaci oncologici, orfani e orfani non-oncologici

È interessante osservare come, in Italia, la disponibilità di farmaci oncologici (83%), orfani (82%) e orfani non oncologici (82%) sia sostanzialmente comparabile. Al contrario, nei Paesi UE, la disponibilità dei farmaci orfani (39%) e orfani non oncologici (39%) è significativamente inferiore rispetto agli oncologici (50%).

A livello europeo, tale divario è principalmente associabile ai tempi del processo di inserimento nelle liste di rimborso dei farmaci orfani, più lunghi di circa 3 mesi rispetto alla media dei farmaci oncologici. (Figura 7)

Figura 7

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



Confrontando il trend storico degli indicatori di disponibilità dei farmaci innovativi della serie degli ultimi 3 anni dello Studio W.A.I.T (2020-2021-2022) si può notare una situazione relativamente stabile per l'Italia, che mostra un leggero miglioramento nel tasso di disponibilità (+1% nel 2022 rispetto al 2021) e un limitato aumento nel tempo di immissione sul mercato locale (+7 giorni nel 2022 rispetto al 2021). (Figure 8 e 9)

Figura 8
Trend nel tasso di disponibilità dei farmaci innovativi (2020-2022)

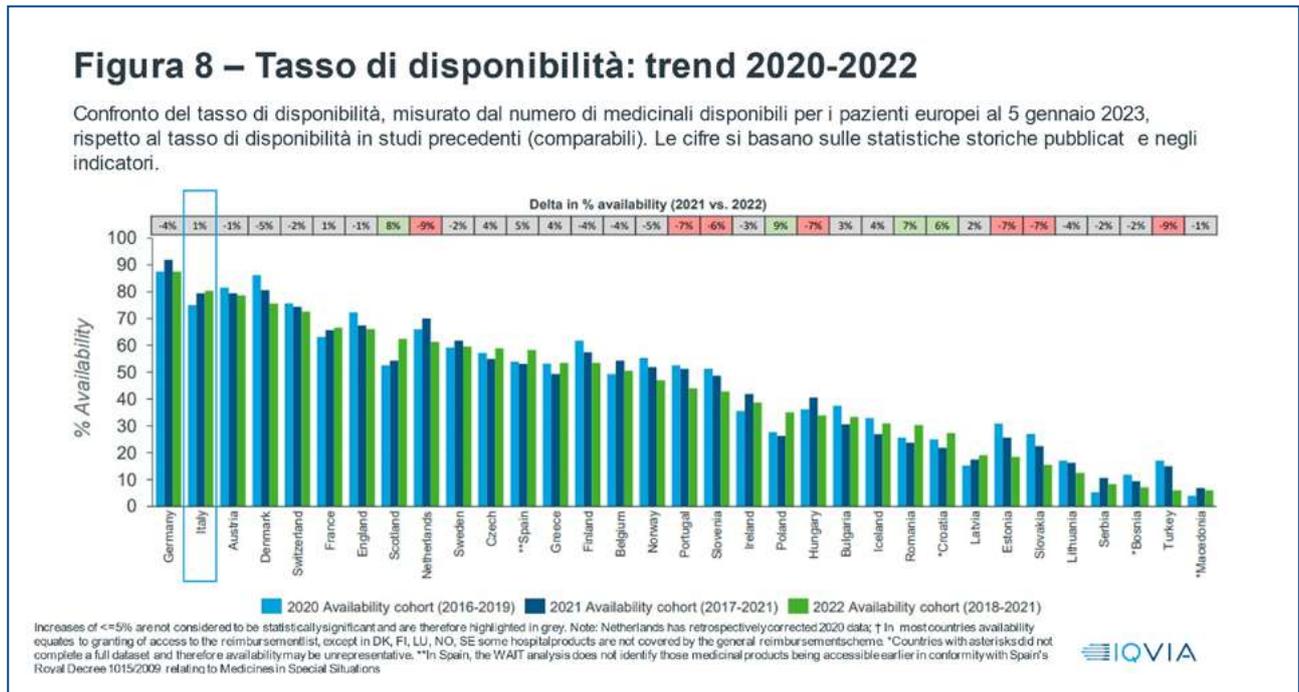
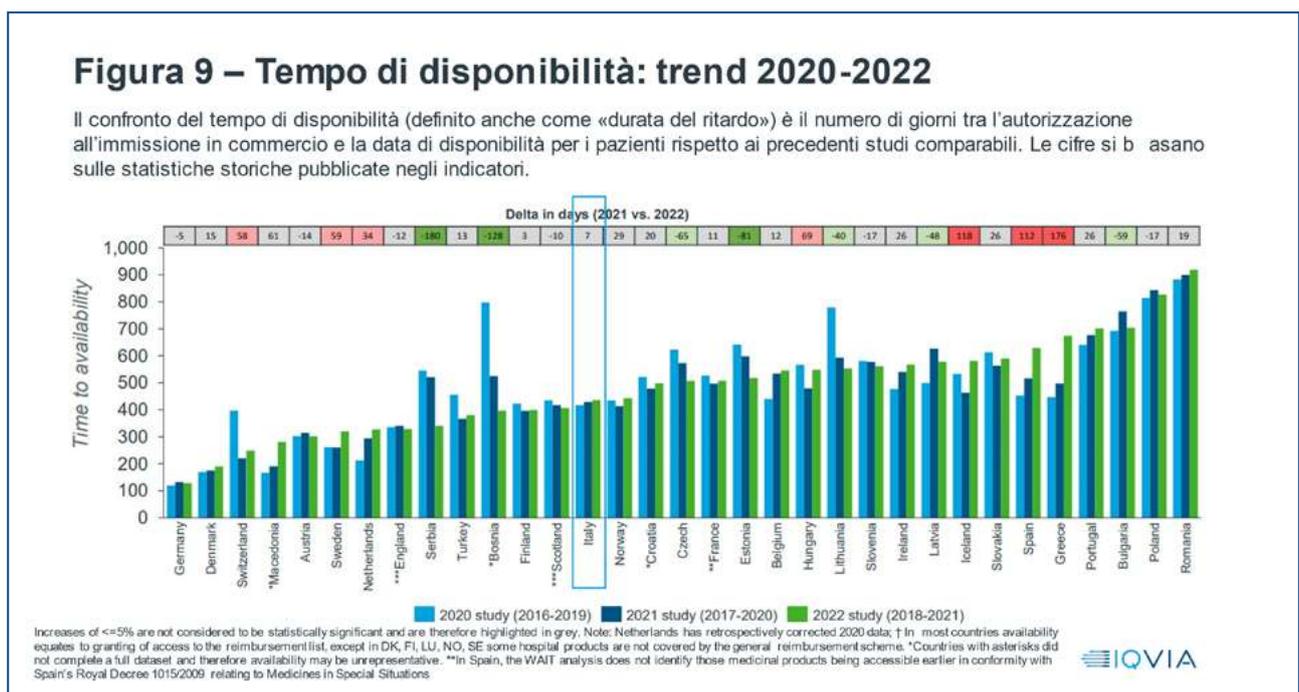


Figura 9
Trend nel tempo di disponibilità dei farmaci innovativi (2020-2022)



3a.3 - Conclusioni

L'analisi relativa alla disponibilità e ai tempi di accesso dei farmaci orfani evidenzia che l'Italia è uno dei primi Paesi per numero di farmaci orfani disponibili, con tempi di accesso alle liste di rimborsabilità di circa 3-5 mesi più brevi rispetto alla media degli altri Paesi UE.

Tuttavia, l'Italia mostra tempi di disponibilità più lunghi rispetto ad altri Paesi come l'Austria, la Danimarca e l'Inghilterra.

Inoltre, mentre nel resto d'Europa la disponibilità dei farmaci orfani risulta essere sensibilmente inferiore a quella dei farmaci oncologici, in Italia non emergono differenze significative a seconda della tipologia di farmaco.

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

In conclusione, l'Italia emerge dallo studio come uno dei Paesi che meglio garantiscono l'accesso ai farmaci orfani innovativi. Tuttavia, esistono ulteriori margini di miglioramento nell'accelerazione e lo snellimento dei processi per l'immissione nelle liste di rimborsabilità a livello nazionale e nelle singole Regioni.

Note

(*) Per disponibilità si intende l'inclusione del prodotto nelle liste di rimborsabilità di ogni Paese.

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

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

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

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

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

CAPITOLO 3B

L'OFFERTA

Processi e tempistiche del percorso autorizzativo dei farmaci orfani

Ploner E.¹, Polistena B.¹, Spandonaro F.¹

3b.1 - Premessa

L'analisi delle dinamiche che caratterizzano il percorso autorizzativo dei farmaci orfani in Italia, in continuità con le precedenti edizioni del Rapporto, è stata svolta prendendo in considerazione i tempi del percorso che va dalla designazione orfana di EMA, sino alla delibera di prezzo e rimborso di AIFA.

Le informazioni alla base delle elaborazioni sono oggetto di una banca dati sviluppata da C.R.E.A. Sanità nell'ambito del progetto OSSFOR, alimentata con le informazioni desumibili dal sito ufficiale dell'EMA, da quelle del portale AIFA e dalle determinate AIFA pubblicate sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana; in particolare, il *database* contiene le informazioni rilevanti sul percorso autorizzativo dei Farmaci Orfani (FO) inseriti nelle Liste AIFA, quali:

- la data di designazione quale FO
- la data di richiesta di accesso alla procedura centralizzata europea depositata dalle Aziende
- la data del parere del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP)
- la data di autorizzazione europea (data della decisione della Commissione Europea che attribuisce l'AIC al medicinale, di seguito "Autorizzazione EMA")
- la data dei provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale italiana (GU)
- data di inserimento in classe Cnn
- la data di inserimento nell'elenco della L. n. 648/1996
- la data di prima e ultima discussione in CTS
- la data di prima e ultima discussione in CPR.

Nelle analisi sono stati considerati i FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022. Per essi è stato considerato il primo percorso autorizzativo, in altri termini quello relativo alla prima indicazione per la quale è stato chiesto il prezzo e il rimborso.

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

3b.2 - Procedura EMA: dalla designazione di orfano alla autorizzazione

Come punto di partenza del processo è stato assunto quello della data di richiesta ad EMA del riconoscimento dello status di farmaco orfano; la richiesta è presentabile già durante il percorso di sviluppo clinico del farmaco: lo *Sponsor* può, infatti, presentare all'*European Medicines Agency* (EMA) la domanda di riconoscimento quale FO in qualunque fase del processo di sviluppo del medicinale antecedente alla presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (Regolamento CE n° 141/2000).

Nello specifico, secondo il Regolamento sui Prodotti Medicinali Orfani in Europa, la richiesta di designazione può essere depositata all'EMA da uno "*Sponsor*", quale un'azienda farmaceutica, come anche persone fisiche o Associazioni di Pazienti.

L'assegnazione dello status di FO spetta al *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP); a seguire, la Commissione Europea adotta il parere definitivo sulla domanda di medicinale orfano entro 30 giorni dal ricevimento del parere del COMP (Regolamento CE n. 141/2000).

Ricordiamo che i criteri necessari per qualificare come orfano un farmaco sono (art. 3, Regolamento CE 141/2000):

- che il farmaco sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella EU
- che sia destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia 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 EU sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario
- che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella EU, oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione possa portare incrementi di benefici significativi per le persone colpite da tale affezione.

I farmaci che ottengono la designazione sono inseriti nel Registro Comunitario dei FO, senza che questo implichi una automatica autorizzazione all'immissione in commercio. Per questa ultima devono, infatti, essere soddisfatti ulteriori criteri di efficacia, sicurezza e qualità.

In particolare, il Regolamento CE n. 726/2004, istituendo procedure per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, ha stabilito che i FO devono obbligatoriamente essere valutati e autorizzati tramite procedura centralizzata; quindi, con la sottomissione al CHMP di EMA di un dossier scientifico; il comitato deve esprimere un parere, entro 210 giorni, sulla base del quale la Commissione adotta la decisione in merito all'immissione (o meno) in commercio del medicinale.

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



Tempi medi (da designazione orfano ad autorizzazione EMA)

Sono stati considerati 151 FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate dal 31.12.2017 sino al 31.12.2022²; i farmaci considerati hanno acquisito la designazione orfana e sono stati autorizzati dall'EMA tra l'anno 1997 e l'anno 2021³.

Il 37,1% dei farmaci oggetto di analisi sono oncologici e il 62,9% non oncologici. Il 41,1% appartiene alla Classe Anatomica Terapeutica (ATC) "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), il 22,5% alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo), il 7,3% alla Classe "B" (Sangue ed organi emopoietici) e il 6,0% alla Classe N (Sistema nervoso centrale); percentuali minori si registrano per le altre Classi.

Il tempo medio che intercorre tra la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione al commercio risulta essere di 60 mesi (valore mediano 55), con un valore massimo di 213 mesi ed un valore minimo di 3 mesi (**Tabella 3b.1**).

Tabella 3b.1

Tempi medi da designazione di farmaco orfano ad autorizzazione EMA all'immissione in commercio*

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Farmaci orfani	151	60	55	213	3
di cui oncologici (37,1%)	56	52	45	213	11
di cui non oncologici (62,9%)	95	65	60	167	3
di cui Innovativi (29,1%)	44	62	56	131	13
di cui non Innovativi (70,9%)	107	59	54	213	3

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.22, esclusi 9 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

² 9 Farmaci sono stati esclusi a causa di informazioni incomplete

³ Si ribadisce che per quei farmaci che hanno ottenuto la designazione orfana per più indicazioni, nelle analisi è stato considerato il processo relativo alla prima indicazione che ha ottenuto la designazione orfana

I tempi medi risultano inferiori per le ATC D, G e R, (rispettivamente 30, 35 e 25 mesi il valore medio e 30, 35 e 21 il valore mediano), mentre è più elevata la tempistica per le ATC S, J, V e B, per le quali il valore medio risulta essere rispettivamente di 101, 74 e 70 mesi e quello mediano di, rispettivamente, 88, 55 e 72 giorni (**Tabella 3b.2**).

Tabella 3b.2

Tempi medi da designazione di farmaco orfano ad autorizzazione EMA all'immissione in commercio*
Per ATC

ATC	N. farmaci	Media mesi	Mediana mesi	Val. max	Val. min
A	34	65	61	167	17
B	11	70	72	122	28
C	7	47	42	76	12
D	1	76	76	76	76
G	2	35	35	47	23
H	4	38	36	57	21
J	5	74	55	155	31
L	62	58	53	213	11
M	5	49	41	105	13
N	9	53	55	90	3
R	3	25	21	35	20
S	4	102	90	149	77
V	4	70	72	118	21

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.22, esclusi 9 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Analizzando separatamente le tempistiche per i farmaci oncologici (56 farmaci) e non oncologici (95 farmaci), emerge come risultino essere inferiori per i primi: 52 mesi (valore mediano 45), con un valore massimo di 213 mesi ed un valore minimo di 11 mesi; per i farmaci non oncologici, invece, il valore medio è pari a 65 mesi (valore mediano 60) con un massimo di 167 ed un minimo di 3 mesi (**Tabella 3b.1**).

Fra i farmaci oncologici il 25% delle autorizzazioni è concessa entro due anni, il 55,4% entro i 4 anni e l'87,5% entro il settimo anno; per i non oncologici, invece, entro i due anni si arriva all'11,6%, al 50,5% entro i 5 e all' 80% entro l'ottavo anno. Il 29,1% dei farmaci designato orfani da EMA ha successivamente ricevuto la qualifica di "innovativo" da AIFA (vedi oltre).

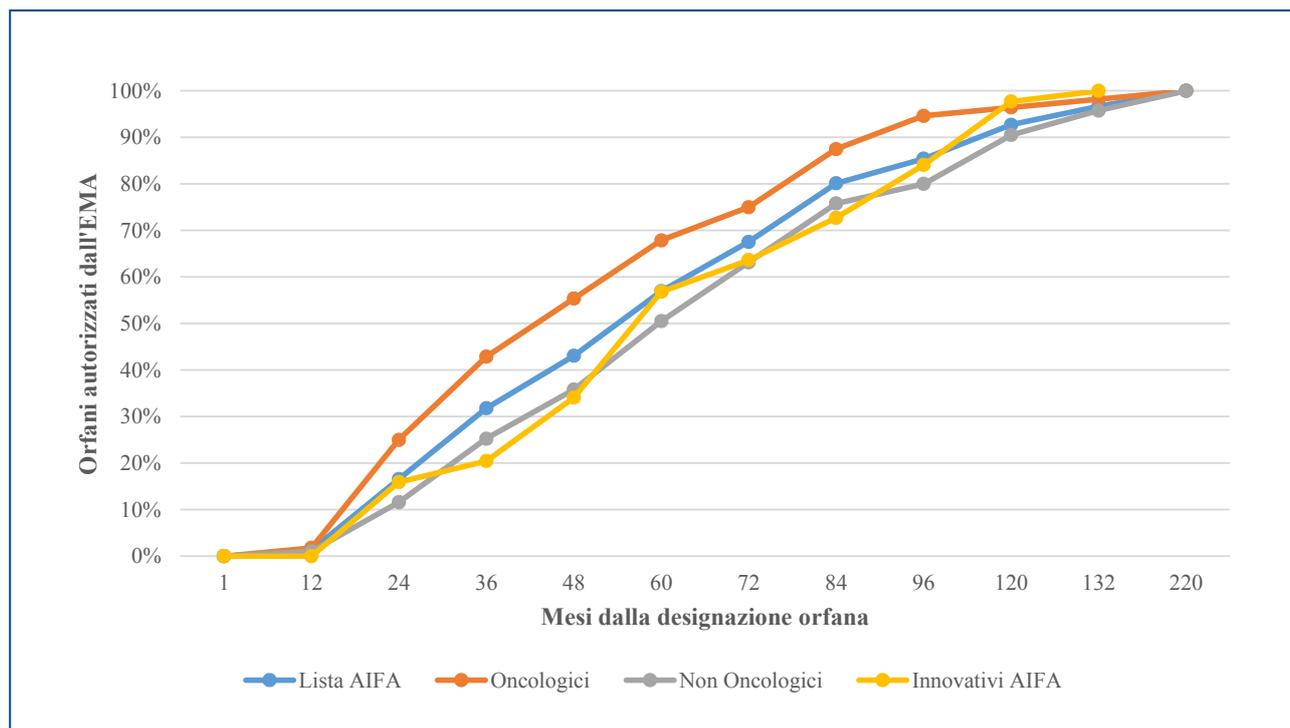
Per tali farmaci (44 farmaci) la tempistica osservata è pari a 62 mesi (valore mediano 56) con un massimo di 131 ed un minimo di 13 mesi: quindi un valore superiore a quello mediamente osservato per l'insieme dei farmaci

considerati; per i “non innovativi” (107 farmaci) il valore medio è pari a 59 mesi (54 il valore mediano) con un massimo di 213 ed un minimo di 3 mesi.

Considerando le frequenze cumulate (**Figura 3b.1**), si osserva come il 15,9% dei farmaci “innovativi”, raggiunge l'autorizzazione nei primi due anni, il 34,1% entro i 4 anni e l'84,1% entro l'ottavo anno; per quanto concerne i farmaci “non innovativi”, entro il primo anno dalla designazione è autorizzato dall'EMA l'1% di essi, entro i 2 anni si arriva al 17%, in 5 anni al 57% (80% dei farmaci entro il settimo anno).

Figura 3b.1

Tempi da designazione di farmaco orfano ad autorizzazione EMA all'immissione in commercio*
Frequenza cumulata

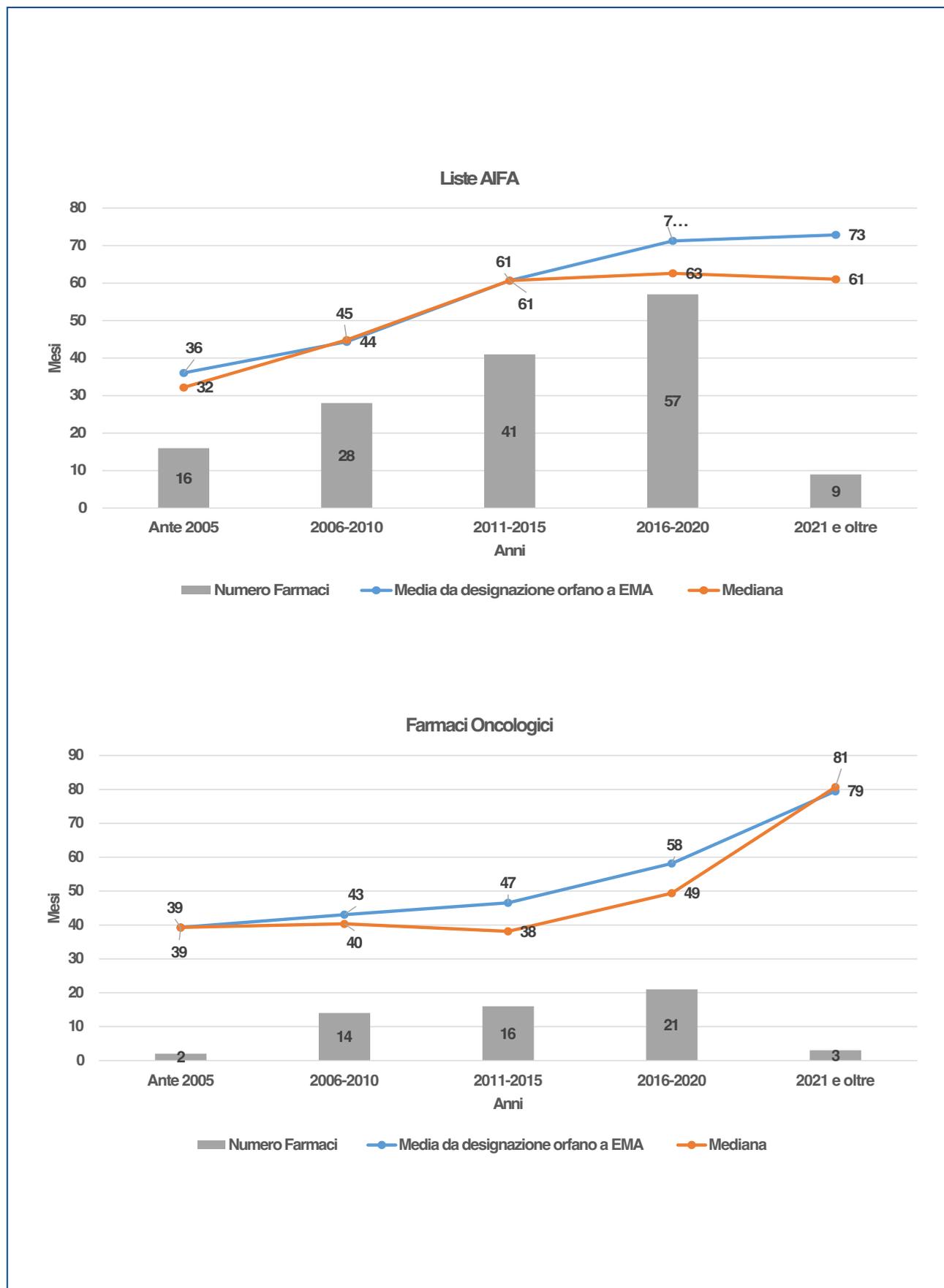


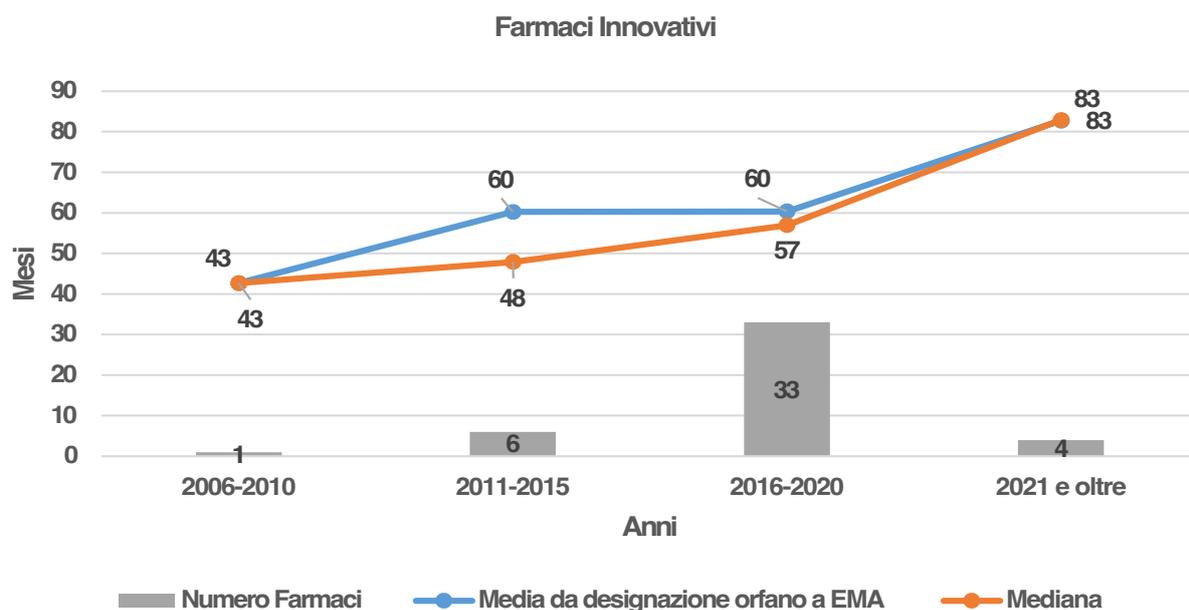
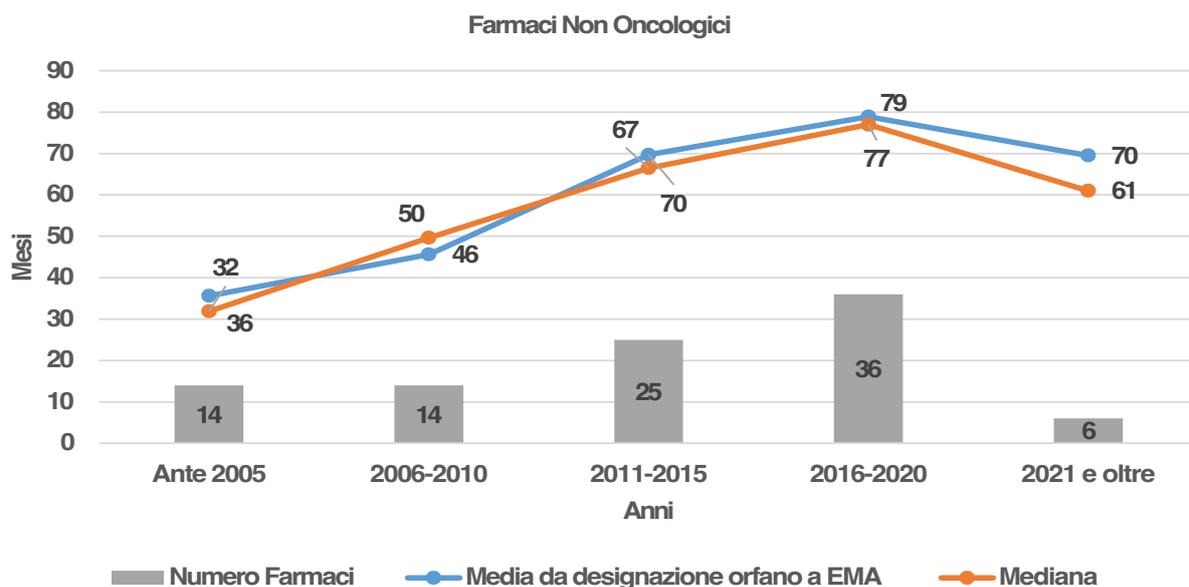
* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.22, esclusi 9 farmaci per assenza delle informazioni necessarie
 Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFOR

Esaminando l'evoluzione delle tempistiche negli anni (**Figura 3b.2**), si osserva un tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di orfano all'ottenimento dell'autorizzazione EMA all'immissione in commercio; si passa da 36 mesi (32 valore mediano) per i farmaci autorizzati prima del 2006, a 73 mesi (61 valore mediano) per quelli autorizzati nel 2021. Per i farmaci oncologici si passa da 39 mesi (valore medio e mediano) a 79 mesi (valore mediano 81). Per i farmaci non oncologici si passa da 36 mesi (32 valore mediano) fino al 2005 a 70 mesi (valore mediano 61) nel 2021.

Per i farmaci “innovativi” il valore cresce da 43 mesi (valore medio e mediano) nel periodo compreso tra il 2006 e il 2010 (primi anni disponibili nel campione osservato per questa categoria) a 83 mesi (valore medio e mediano) nel 2021.

Figura 3b.2
Tempi medi da designazione di farmaco orfano ad autorizzazione EMA all'immissione in commercio*
Vari periodi





* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022, esclusi 9 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Note: l'intervallo temporale si riferisce alla autorizzazione EMA

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFO

L'allungamento, osservato nei tempi di questa prima fase del percorso, è imputabile al tempo intercorrente fra la designazione di FO e la sottomissione della richiesta di autorizzazione da parte delle Aziende: resta, infatti, pressoché costante il tempo impiegato da EMA per concedere l'autorizzazione, mentre si allunga quello che intercorre tra la designazione di orfano e la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Azienda (Figura 3b.3)⁴.

Nel 2003/2004 la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio avviene mediamente dopo 13 mesi (12 il valore mediano) dalla designazione di farmaco orfano; per i farmaci oncologici e non oncologici registriamo 12 e 13 mesi in media (12 il valore mediano per entrambe le categorie); tali tempi diventano di 52 mesi (valore mediano 48) nel 2015/2016, con rispettivamente 37 e 60 mesi il valore medio per i farmaci oncologici e non oncologici (31 e 59 i rispettivi valori mediani); salgono ancora a 58 mesi (50 il valore mediano) nel 2017/2018, con 59 il valore medio per i farmaci oncologici e 57 quello per i non oncologici (rispettivamente 40 e 54 i valori mediani); infine nel 2021 si confermano pari a 58 mesi (valore mediano 44), con 64 il valore medio per i farmaci oncologici (due soli farmaci della lista analizzata) e 56 quello per i non oncologici (44 il valore mediano).

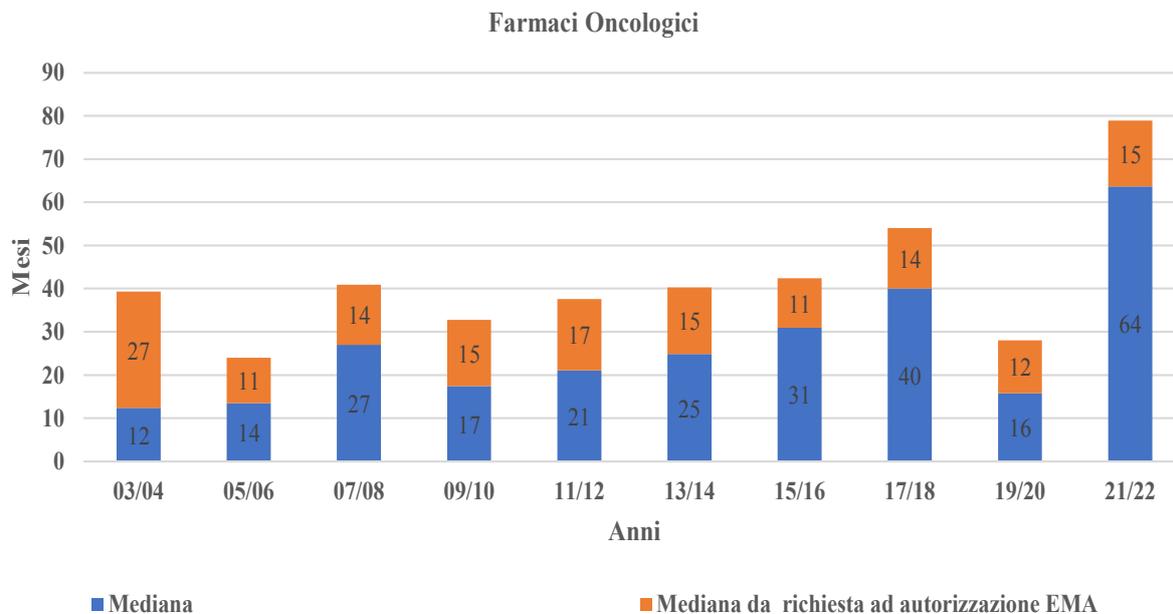
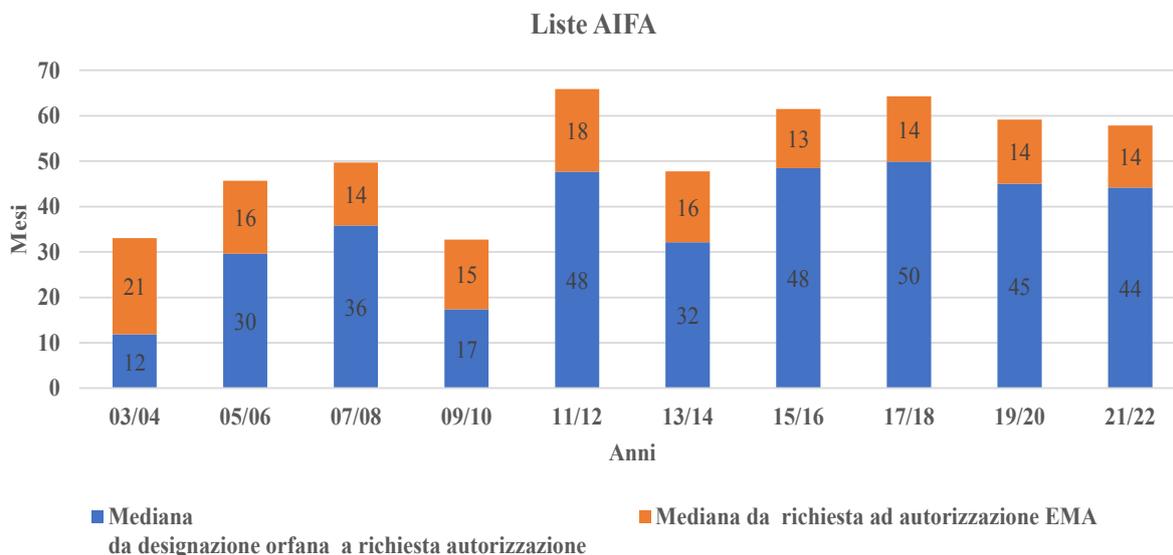
Per quanto concerne il processo di autorizzazione da parte dell'EMA, nel 2003/2004 erano richiesti 21 mesi (valore medio e mediano), ovvero 27 mesi per i farmaci oncologici e 19 per i non oncologici (valore medio e mediano); i mesi diventano 18 (16 valore mediano) nel 2013/2014 con 15 mesi per i farmaci oncologici e 20 per i non oncologici, (15 e 18 i valori mediani); scende a 15 mesi (14 valore mediano) nel 2017/2018, attestandosi a 15 mesi anche per i farmaci oncologici (14 valore mediano) e a 14 per i non oncologici (15 il valore mediano); si registra un'ulteriore riduzione della tempistica tra il 2019 e il 2020: 14 mesi (valore medio e mediano) che permane anche nel corso del 2021, considerando che la contrazione avviene anche per il sottoinsieme dei farmaci oncologici (in media 12 mesi, 16 valore mediano) a cui, però, ha fatto seguito, nel 2021, un aumento che ha riportato il valore medio sul medesimo livello del biennio 2017/2018, mentre per quanto concerne, i farmaci non oncologici, nel periodo 2019/2020, la durata media aumenta a 16 mesi (16 anche il valore mediano), per poi tornare nel 2021 sullo stesso livello del biennio 2017/2018 (valore medio 14 e valore mediano 13).

Per i farmaci "innovativi" l'autorizzazione da parte di EMA, nel 2011/2012, risulta successiva alla richiesta da parte dell'Azienda mediamente di 19 mesi (valore medio e mediano), arrivando a 11 mesi (valore medio e mediano) nel 2015/2016 e a 13 mesi (valore medio e mediano) nel 2017/2018, risalendo a 15 mesi (14 valore mediano) nel 2019/2020, fino a riposizionarsi esattamente sugli stessi valori registrati nel periodo 2017/2018.

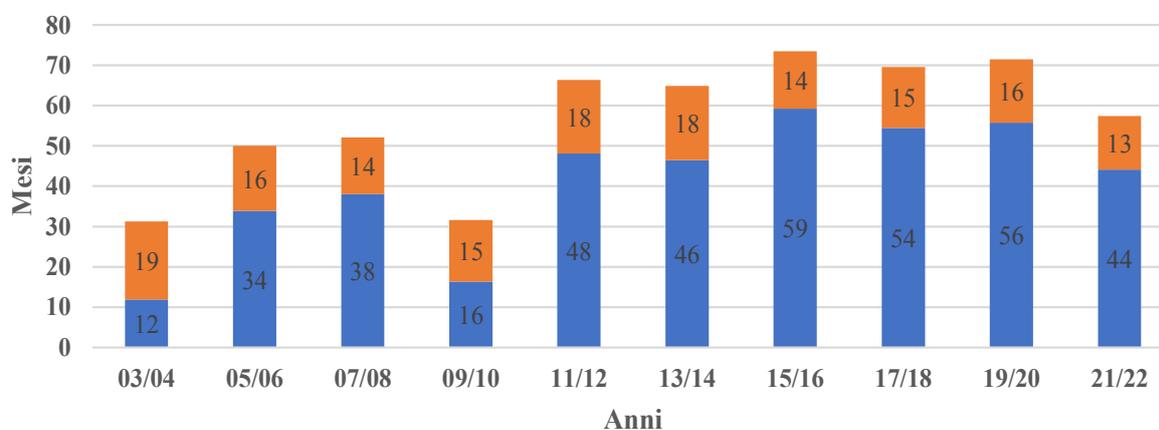


⁴ In questo caso l'analisi comprende 150 FO in quanto per Levodopa-Carbidopa non è stato possibile reperire la data di richiesta all'autorizzazione da parte dell'Azienda

Figura 3b.3
Tempi mediани da designazione di farmaco orfano ad autorizzazione EMA all'immissione in commercio*
Vari periodi

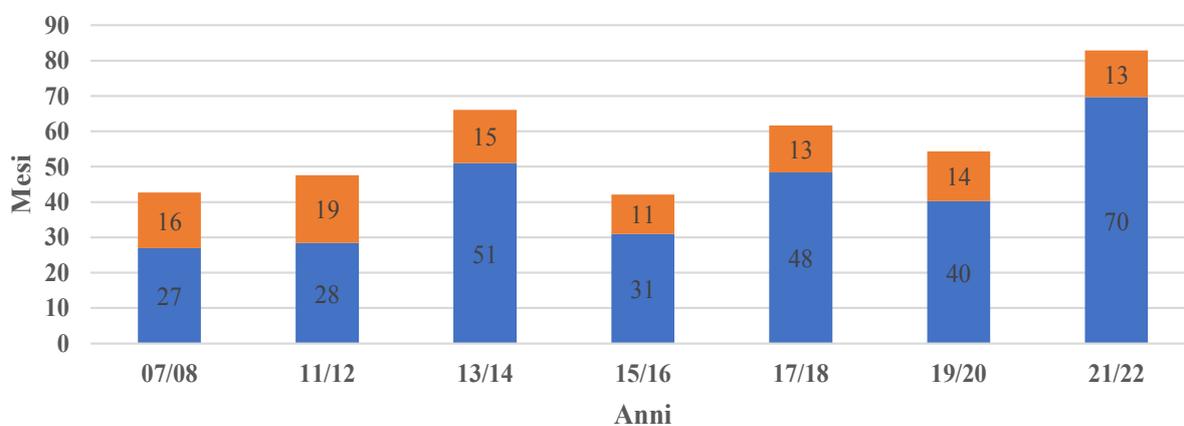


Farmaci Non Oncologici



■ Mediana da designazione orfana a richiesta autorizzazione ■ Mediana da richiesta ad autorizzazione EMA

Farmaci Innovativi



■ Mediana da designazione orfana a richiesta autorizzazione ■ Mediana da richiesta ad autorizzazione EMA

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022, esclusi 9 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Note: l'intervallo temporale si riferisce alla autorizzazione EMA

Fonte: elaborazione su dati EMA © OSSFO

3b.3 - Procedura nazionale: dall'autorizzazione all'immissione in commercio EMA alla determina di prezzo e rimborso (AIFA)

L'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA, di fatto, rappresenta il primo *step* del processo di accesso: l'effettiva disponibilità di un FO nei Paesi dell'Unione Europea è subordinata alla conclusione della procedura locale di recepimento della decisione EMA, nonché di eventuale definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità.

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

Il processo ha inizio a seguito della richiesta dell'Azienda di poter commercializzare il farmaco sul territorio italiano, successiva all'autorizzazione centralizzata EMA all'immissione in commercio.

Si conclude con il provvedimento autorizzativo, che definisce il regime di prezzo e eventuale rimborso del Farmaco, pubblicato sulla GU italiana; la norma, di prassi, acquista efficacia dal giorno successivo o entro 15 giorni dalla sua pubblicazione.

Tempi medi (da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a conclusione della negoziazione con AIFA)

L'analisi comprende 158 FO, per i quali si dispone di informazioni complete; tutti i farmaci sono contenuti nelle Liste AIFA considerate⁵.

Nel seguito il riferimento alla data della Determina AIFA si riferisce alla prima definizione di prezzo e rimborso (in pratica, quella relativa alla prima indicazione negoziata); sono inclusi nell'analisi anche i farmaci che vengono temporaneamente inseriti in Classe Cnn (C non negoziati), come anche quelli che sono stati inseriti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN ai sensi della Legge n. 648/1996.

Nello specifico:

- il 38,6% (61 farmaci) è stato inserito in Classe Cnn
- il 10,0% (16 farmaci) è stato inserito nell'elenco dei farmaci erogabili dal SSN ai sensi della L. n. 648/1996.
- il 37% (58 farmaci) sono farmaci oncologici
- a 44 farmaci (il 28%) AIFA ha riconosciuto l'“innovatività”
- il 41% (64 farmaci) dei farmaci appartiene all'ATC “L” (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori); segue il Gruppo “A” (Apparato gastrointestinale e metabolismo) con il 23% (36 farmaci).

La durata media del processo, per i 158 farmaci esaminati (**Tabella 3b.3**), risulta essere di 20 mesi (valore mediano 15) con un tempo massimo di 108 mesi ed un valore minimo di 1 mese.

⁵ Si consideri che per effetto della perdita dello status, attualmente sono presenti nella lista AIFA 97 FO; infatti, nel corso del 2022 hanno perso lo status di FO quattro farmaci

Tabella 3b.3**Tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a "prima" Determina AIFA***

Farmaci	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Farmaci orfani	158	20	15	108	1
di cui oncologici (37%)	58	19	15	92	4
di cui non oncologici (63%)	100	20	16	108	1
di cui innovativi (28%)	44	14	13	36	1
di cui non innovativi (72%)	114	22	17	108	4

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022, esclusi 2 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Note: il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

I tempi medi risultano inferiori per le ATC C, M e J, (rispettivamente 12, 12, e 13 mesi il valore medio e 11, 10 e 8 il valore mediano), mentre è più elevata la tempistica per le Classi D, R e V dove il valore medio risulta essere di 42, 26 e 26 mesi (rispettivamente 42, 32 e 13 il valore mediano).

Tabella 3b.4**Tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a prima Determina AIFA*
Per ATC**

ATC	N. Farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	36	25	19	108	1
B	13	15	14	25	8
C	5	12	11	22	6
D	1	42	42	42	42
G	1	24	24	24	24
H	4	22	25	29	9
J	7	13	8	35	5
L	64	18	14	92	2
M	6	12	10	30	4
N	9	19	21	27	7
R	3	26	32	34	10
S	5	21	24	25	7
V	4	26	13	70	7

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022, esclusi 2 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Note: il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Analizzando distintamente le tempistiche per i farmaci oncologici e non oncologici, per i primi registriamo una durata di 19 mesi (valore mediano 15) con un valore massimo di 92 ed un valore minimo di 4; per i secondi di 20 mesi (valore mediano 16) con un valore massimo di 108 e minimo di 1 mese.

Per i farmaci “innovativi” (oncologici e non oncologici, compresi quelli che hanno ormai perso lo status) la durata media risulta pari a 14 mesi (valore mediano 13) con un valore massimo di 36 mesi ed un valore minimo di 1 mese. Non si osservano, quindi, differenze sostanziali fra farmaci oncologici e non oncologici, mentre risulta più rapido il processo per gli “innovativi”.

Dall'andamento delle frequenze cumulate (**Figura 3b.4**), si osserva come, per il 35% dei farmaci analizzati, il regime di prezzo e rimborso viene definito entro il primo anno, il 75% entro i 2 anni e il 91% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA all'immissione in commercio.

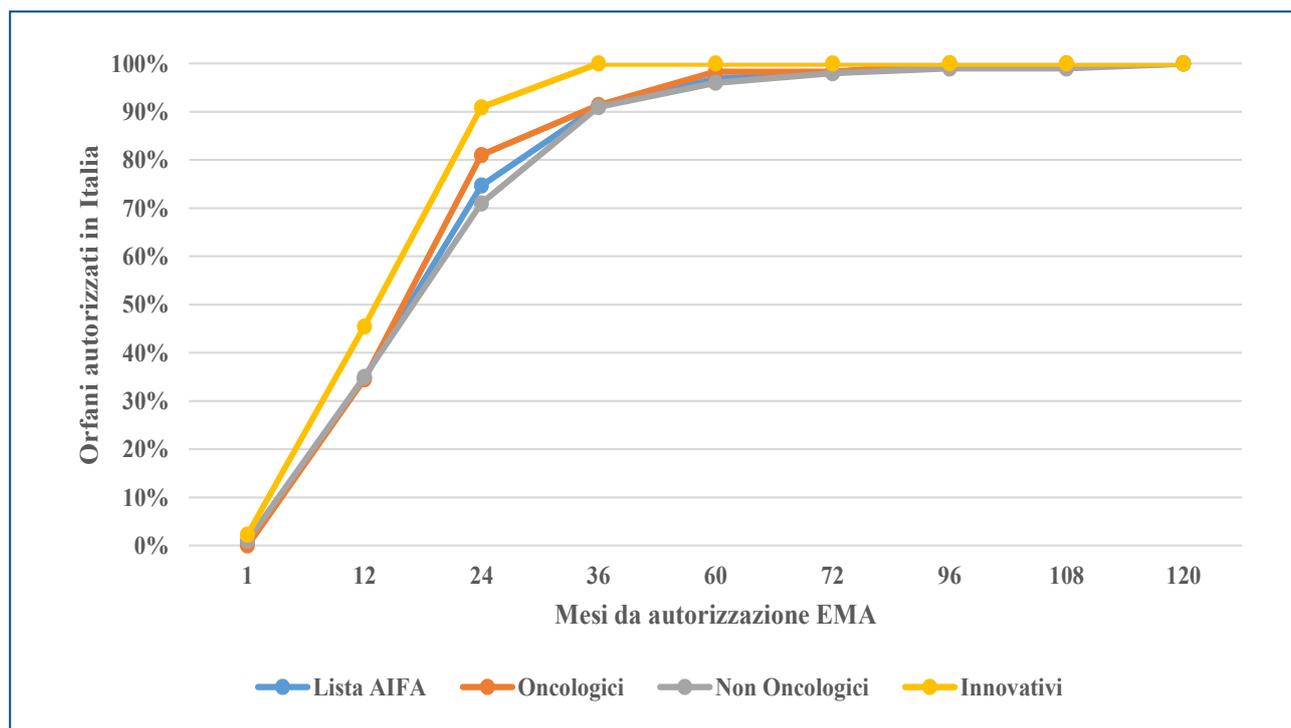
Per i farmaci oncologici, nel 34% dei casi la procedura di prezzo e rimborso viene concluso entro il primo anno, entro i 2 anni nell'81% e entro il terzo anno nel 91%; per i non oncologici entro il primo anno si arriva al 35%, al 71% entro i 2 anni e al 91% entro il terzo anno.

Per i farmaci “innovativi”, come anticipato, l'iter si conclude più rapidamente: entro il primo anno per il 45% dei farmaci e si raggiunge il 91% nei primi due anni.

Figura 3b.4

Tempi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a “prima” Determina AIFA*

Frequenza cumulata



* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022, esclusi 2 farmaci per assenza delle informazioni necessarie

Note: il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

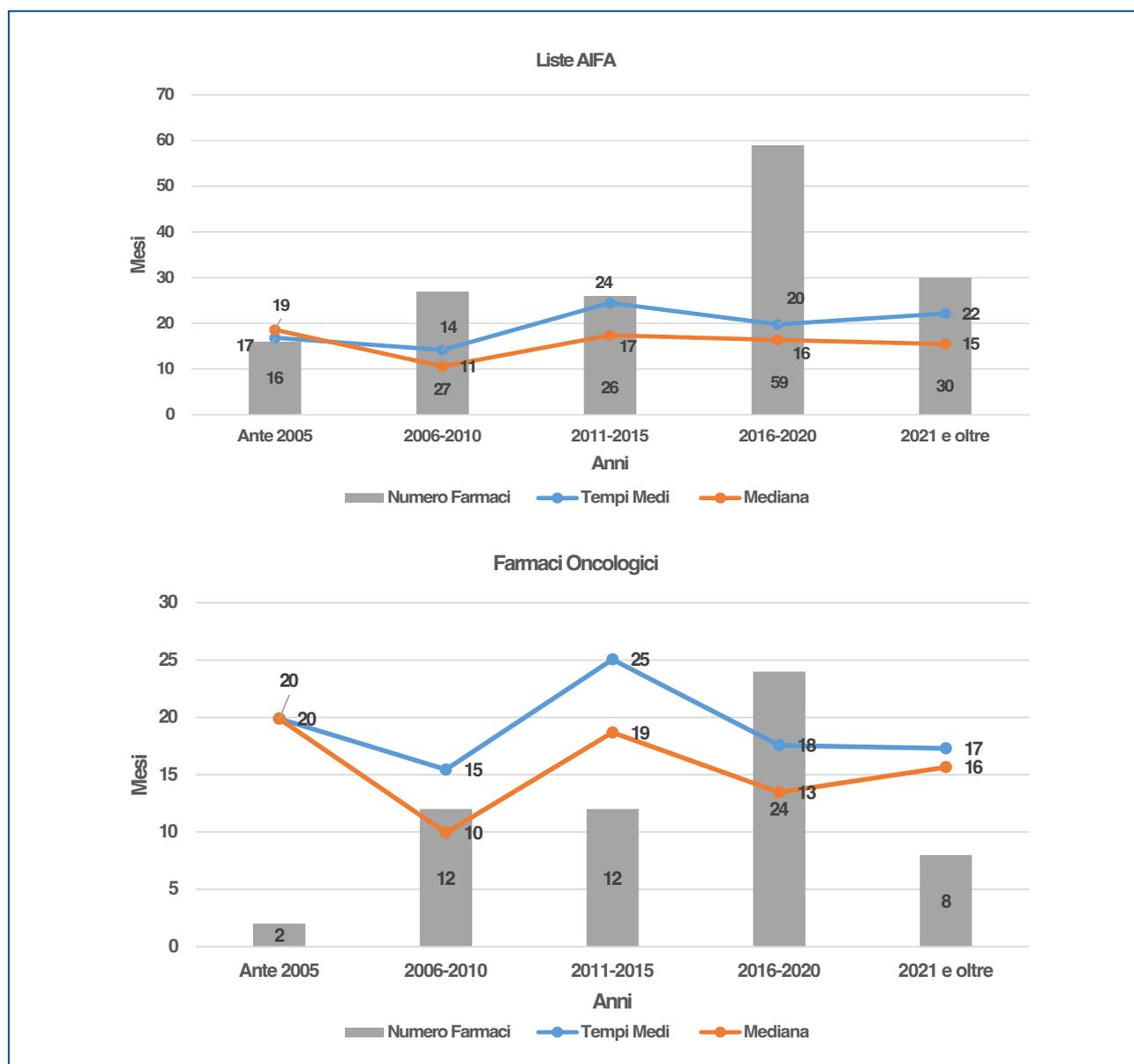
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

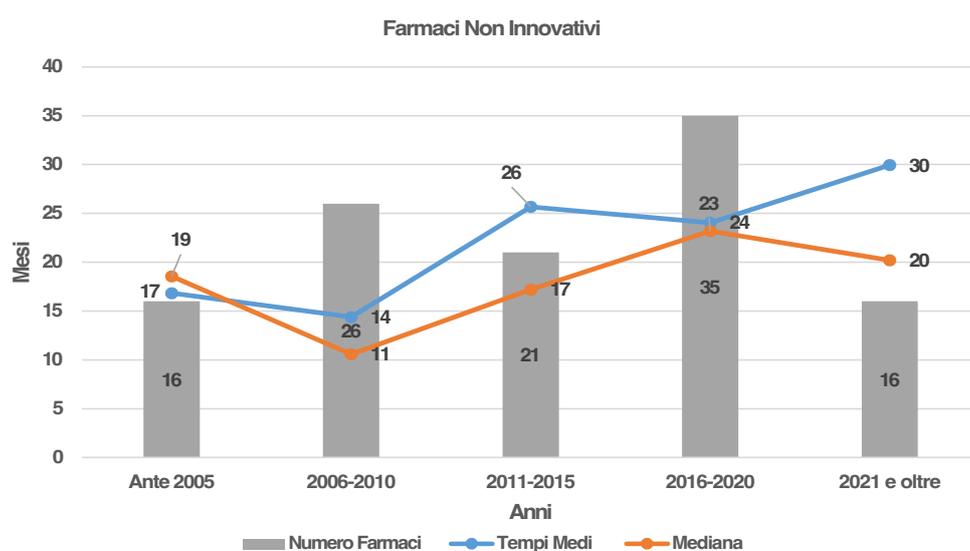
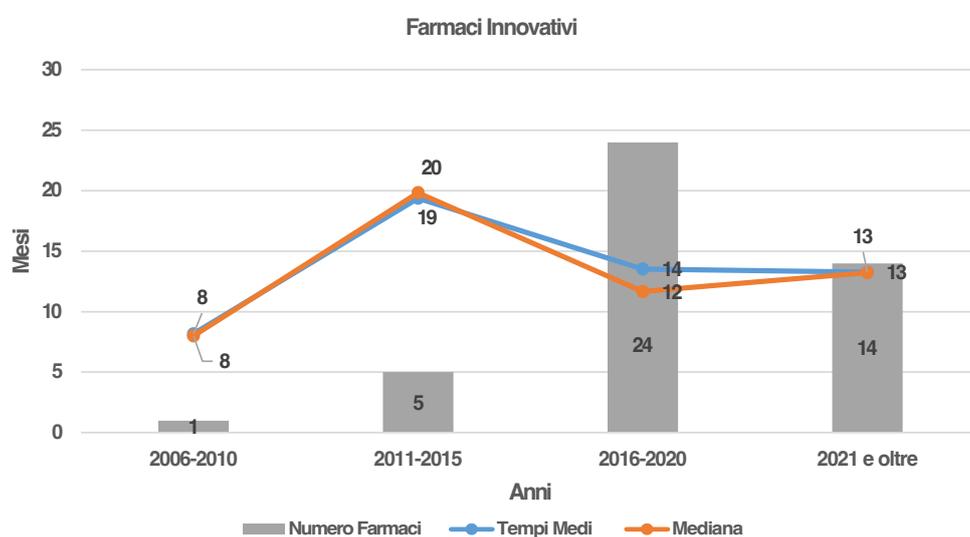
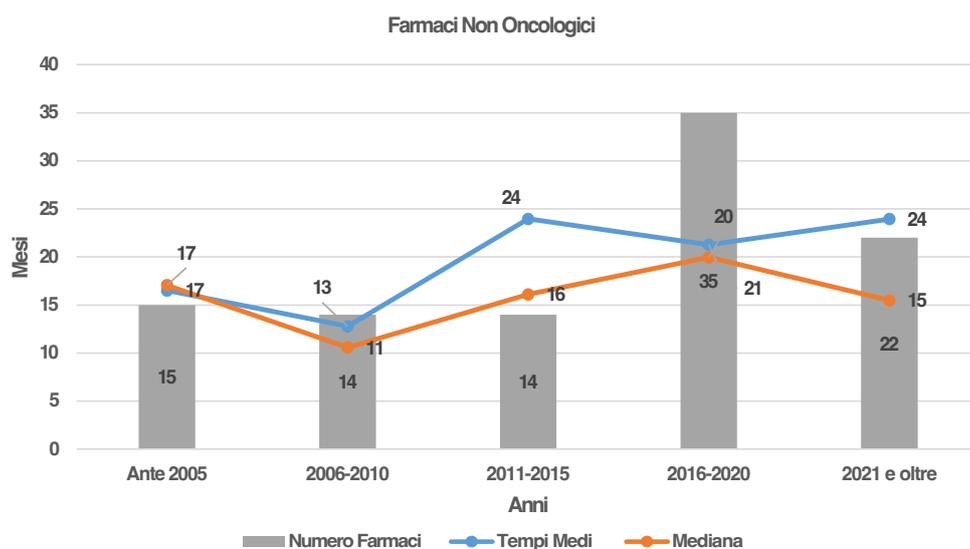
Le tempistiche del processo di negoziazione nazionale registrano un leggero aumento: da 17 mesi per i farmaci autorizzati da EMA all'immissione in commercio fino al 2005 (19 il valore mediano), a 22 mesi (15 il valore mediano) per quelli autorizzati dopo il 2021 (Figura 3b.5).

Seppur con le cautele derivanti dalla bassa numerosità dei farmaci appartenenti alle singole disaggregazioni, è possibile osservare alcune differenze nelle tempistiche: ad esempio, per gli oncologici si registra una riduzione dei tempi, da 20 mesi (valore medio e mediano) sino al 2005 a 17 mesi (16 il valore mediano) nell'ultimo periodo; per i farmaci non oncologici, confrontando il primo e l'ultimo periodo di analisi, è possibile apprezzare un aumento delle tempistiche autorizzative: si passa da 17 mesi (valore medio e mediano) a 24 mesi (15 valore mediano).

Per i farmaci "innovativi" si osserva, invece, una progressiva riduzione delle tempistiche dopo il 2015: da 19 mesi (20 valore mediano) nel 2006-2010, a 13 mesi (valore medio e mediano) a partire dal 2021; all'opposto, i farmaci "non innovativi" sono stati caratterizzati sostanzialmente da un aumento delle tempistiche autorizzative: si passa, difatti, da 17 mesi (19 valore mediano) nel periodo antecedente al 2005, a 30 mesi (20 valore mediano) a partire dal 2021.

Figura 3b.5
Tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a Determina AIFA*
Vari periodi





* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022, esclusi 2 farmaci per assenza delle informazioni necessarie
 Note: il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C
 Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Farmaci inseriti in Cnn: tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a conclusione della negoziazione AIFA

La L. n. 189/2012 ha previsto, per i farmaci autorizzati da EMA all'immissione in commercio, e per i quali non sia stata ancora conclusa la negoziazione, l'inserimento in un'apposita sezione della classe C, definita dall'AIFA come classe Cnn (classe C non negoziata); i farmaci in Cnn non sono a carico del SSN, ed è data la possibilità di immediata immissione sul mercato, al prezzo definito dall'Azienda.

Il titolare dell'AIC, al momento della presentazione della domanda di prezzo e rimborso, può anche richiedere la unificazione delle procedure, evitando la temporanea classificazione in classe Cnn. Questa procedura viene intrapresa più frequentemente per medicinali per i quali è in corso un accesso precoce (ai sensi delle Leggi 648/96 o 326/03, oppure del DM 7 settembre 2017).

Il cosiddetto "Decreto del Fare" (D.L. n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con L. n. 98/2013) stabilisce inoltre che, per i farmaci orfani, nel caso in cui il titolare non presenti la domanda di rimborsabilità e di contrattazione del prezzo entro 30 giorni dalla data di conseguimento dell'AIC, l'AIFA debba sollecitare l'Azienda a presentare la domanda entro un ulteriore periodo di 30 giorni, oltre il quale viene meno la collocazione nella classe Cnn.

Come anticipato, nell'analisi delle tempistiche della negoziazione AIFA, fra i 158 farmaci considerati, 61 (38,6%) sono stati inseriti in Cnn prima della loro definitiva classificazione ai fini della rimborsabilità: fra questi 22 farmaci oncologici (36%), 39 non oncologici (64%) e 22 "innovativi".

Per questi farmaci, la durata media del processo che porta all'inserimento in Cnn è di 6 mesi (4 valore mediano) con un tempo massimo di 55 mesi ed uno minimo di 2 mesi.

Valori sostanzialmente identici si riscontrano analizzando i valori medi dei farmaci oncologici e non oncologici, mentre quello mediano per questi ultimi si attesta a 3 mesi. Anche i farmaci "innovativi" hanno evidenziato un valore medio e mediano sovrapponibile a quello generale (6 valore medio e 4 valore mediano).

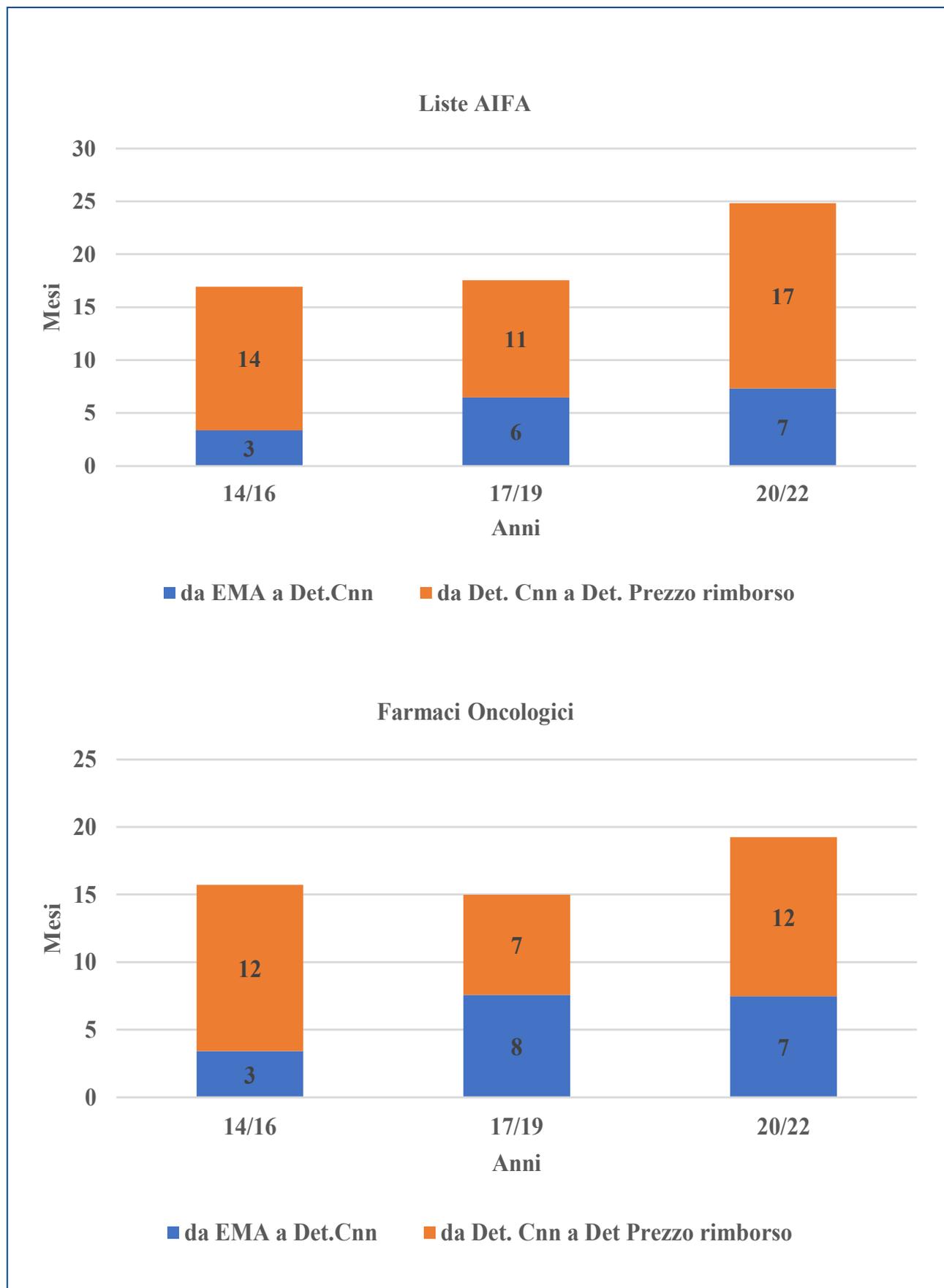
Dopo l'inserimento in Cnn, il tempo medio per arrivare alla classificazione definitiva del medicinale è di 15 mesi (11 valore mediano), con un valore massimo di 66 mesi ed un minimo di 0⁶; per i farmaci oncologici i tempi sono di 10 mesi (11 valore mediano) e di 17 mesi per i non oncologici (13 valore mediano); per i farmaci "innovativi" il tempo medio e mediano risultano pari a 8 mesi.

Il tempo che intercorre tra l'inserimento in Cnn e la Determina di definizione del prezzo e rimborso si è ridotto tra il 2017 e il 2019 rispetto al periodo precedente, per poi crescere nuovamente nell'ultimo periodo analizzato (17 mesi valore medio nel 2020/2022) (**Figura 3b.6**).

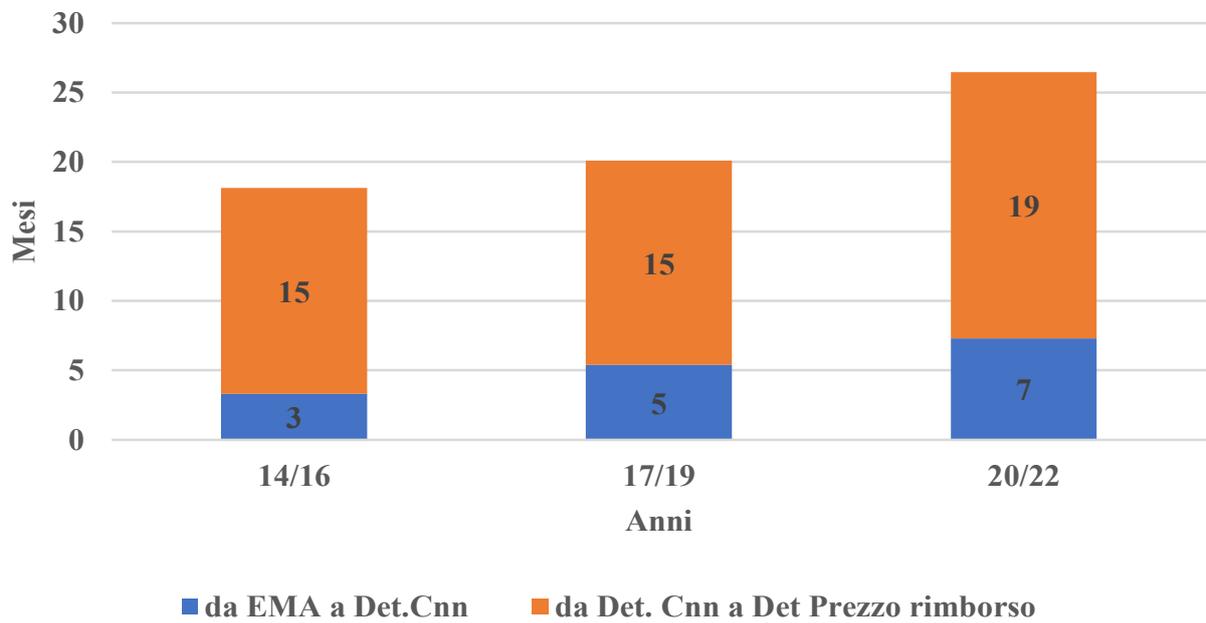
⁵ Tale valore è determinato dal fatto che per il farmaco "Aspaveli" la data della Determina AIFA che ne prevede il collocamento in classe Cnn è la medesima della Determina che ne stabilisce il regime di rimborsabilità e prezzo

Figura 3b.6

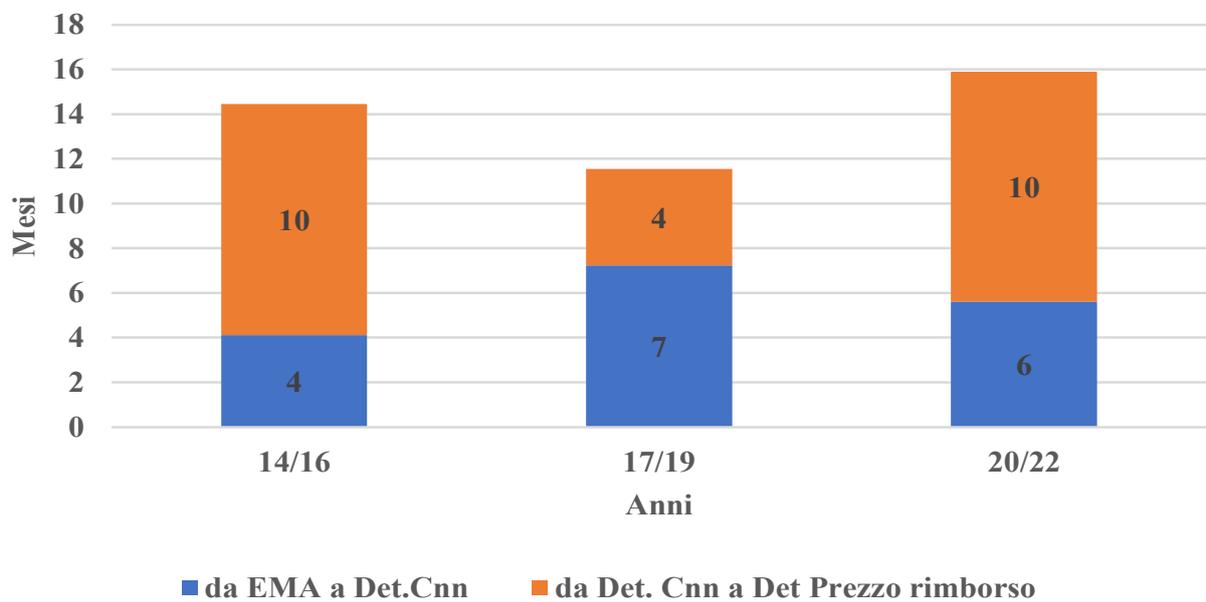
Tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a Determina AIFA di negoziazione*
Farmaci inseriti in Cnn



Farmaci Non Oncologici



Farmaci Innovativi



*FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 61 farmaci orfani inseriti in Cnn (22 farmaci oncologici e 39 farmaci non oncologici); il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

In definitiva per i farmaci classificati in Cnn si registra una durata media del processo autorizzativo pari a 21 mesi (valore mediano 16), che risulta sovrapponibile a quella media della totalità dei farmaci analizzati, (valore medio 20 mesi e valore mediano 15 mesi).

Farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996: tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a conclusione della negoziazione AIFA

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

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

In questa "casistica" troviamo 13 FO (di cui 6 farmaci oncologici e 3 "innovativi"); 6 sono stati inseriti "in 648" prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA; i restanti 7 sono stati inclusi nella lista dei farmaci erogabili ex L. n. 648/1996 in media 7 mesi dopo tale autorizzazione (4 mesi il valore mediano).

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

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

Escludendo dalla analisi le categorie appena analizzate (farmaci inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996, e farmaci classificati in Classe Cnn), i restanti farmaci ("direttamente negoziati"), risultano in prevalenza (42%) appartenenti alla ATC "L" (farmaci antineoplastici ed immunosoppressori); il 24% appartiene alla Classe "A" (apparato gastrointestinale e metabolismo) (**Tabella 3b.5**).

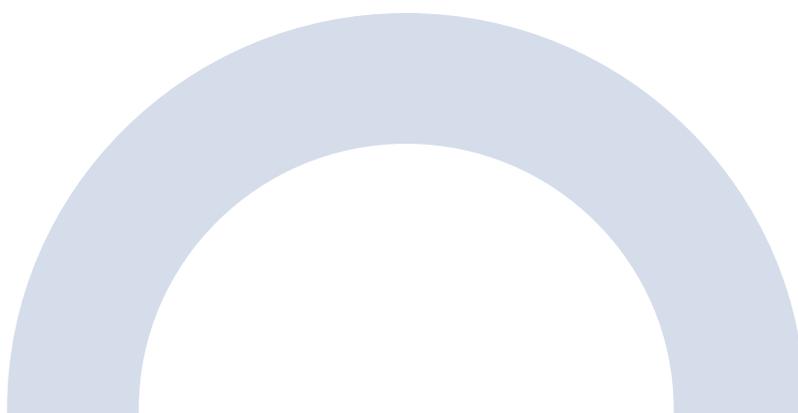
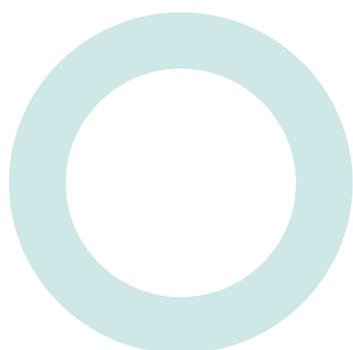


Tabella 3b.5**Tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a prima Determina AIFA di negoziazione*
Farmaci "direttamente negoziati" – Per ATC**

ATC	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
A	20	21	15	89	6
B	6	14	12	23	11
C	3	9	9	13	6
G	1	24	24	24	24
J	3	9	8	16	5
H	3	20	24	29	9
L	35	17	14	60	2
M	3	8	7	12	4
N	6	18	19	27	7
R	1	34	34	34	34
V	2	8	8	9	7

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 83 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Fra l'autorizzazione EMA e la determina AIFA di definizione di prezzo e rimborso passano in media 17 mesi (valore mediano 14), con un tempo massimo di 89 mesi ed un valore minimo di 2 mesi); la tempistica sale a 18 mesi per i farmaci oncologici (valore mediano 13) con un valore massimo di 60 ed un valore minimo di 4; la durata è di 17 mesi anche per i farmaci non oncologici (valore mediano 14) con un valore massimo di 89 e minimo di 2 mesi); infine, sono 13 i mesi necessari per i Farmaci Innovativi (valore mediano 12), con un valore massimo di 34 ed un valore minimo di 2.

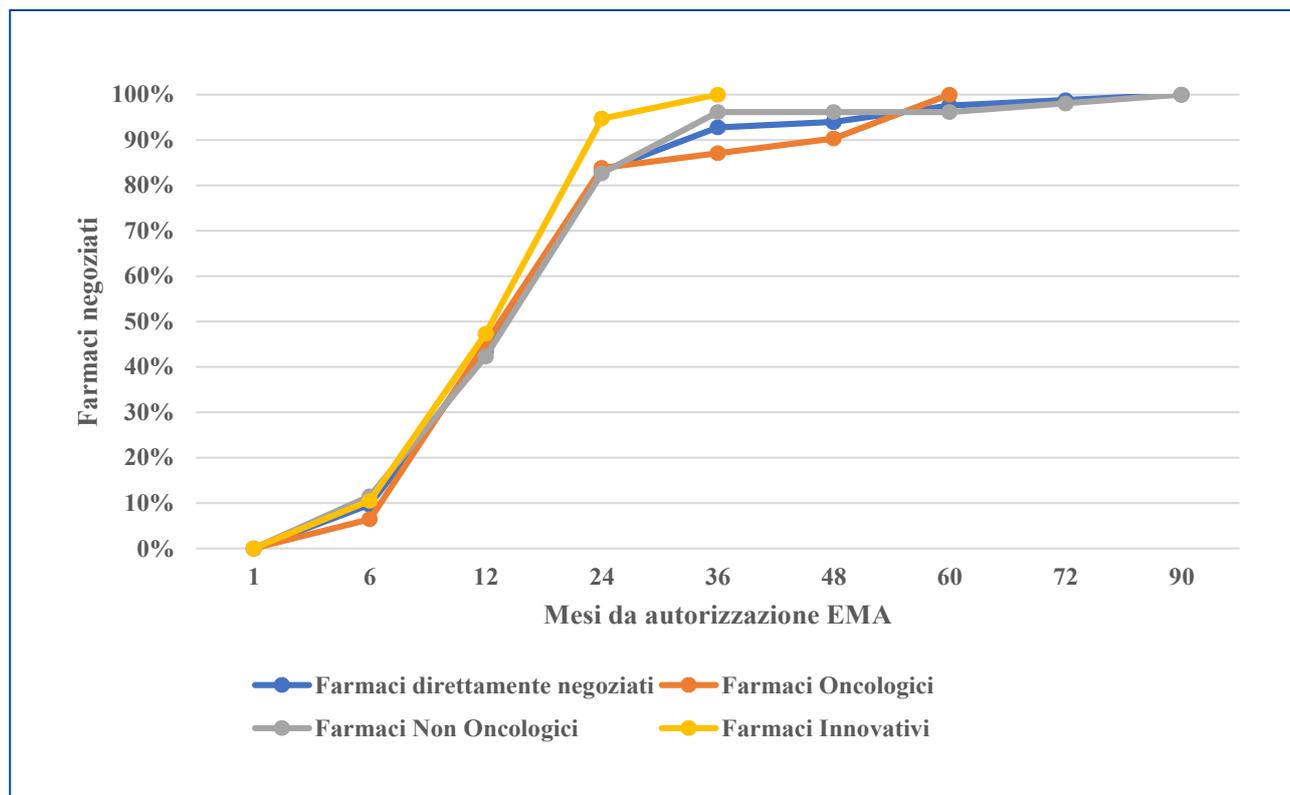
Il 10% dei farmaci analizzati (**Figura 3b.7**), ottiene la determina di prezzo e rimborso entro 6 mesi; per il 43% entro il primo anno; e per il 93% entro 3 anni dalla autorizzazione EMA.

Per i farmaci oncologici (31 farmaci fra i "direttamente negoziati") e quelli non oncologici (52 farmaci fra i "direttamente negoziati"), si osserva che, per i primi, il processo si conclude per il 6% entro 6 mesi, per il 45% entro il primo anno e per l'87% entro il terzo anno; per i secondi, invece, entro i primi 6 mesi si arriva al 12%, al 42% entro il primo anno e al 96% entro il terzo anno.

Per i farmaci "innovativi" (19 fra i "direttamente negoziati"), l'11% conclude l'iter entro i 6 mesi, il 47% entro il primo anno ed il 100% entro il terzo anno.

Figura 3b.7

Tempi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a prima Determina AIFA di negoziazione*
Farmaci "direttamente negoziati" - Frequenza cumulata^a



* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

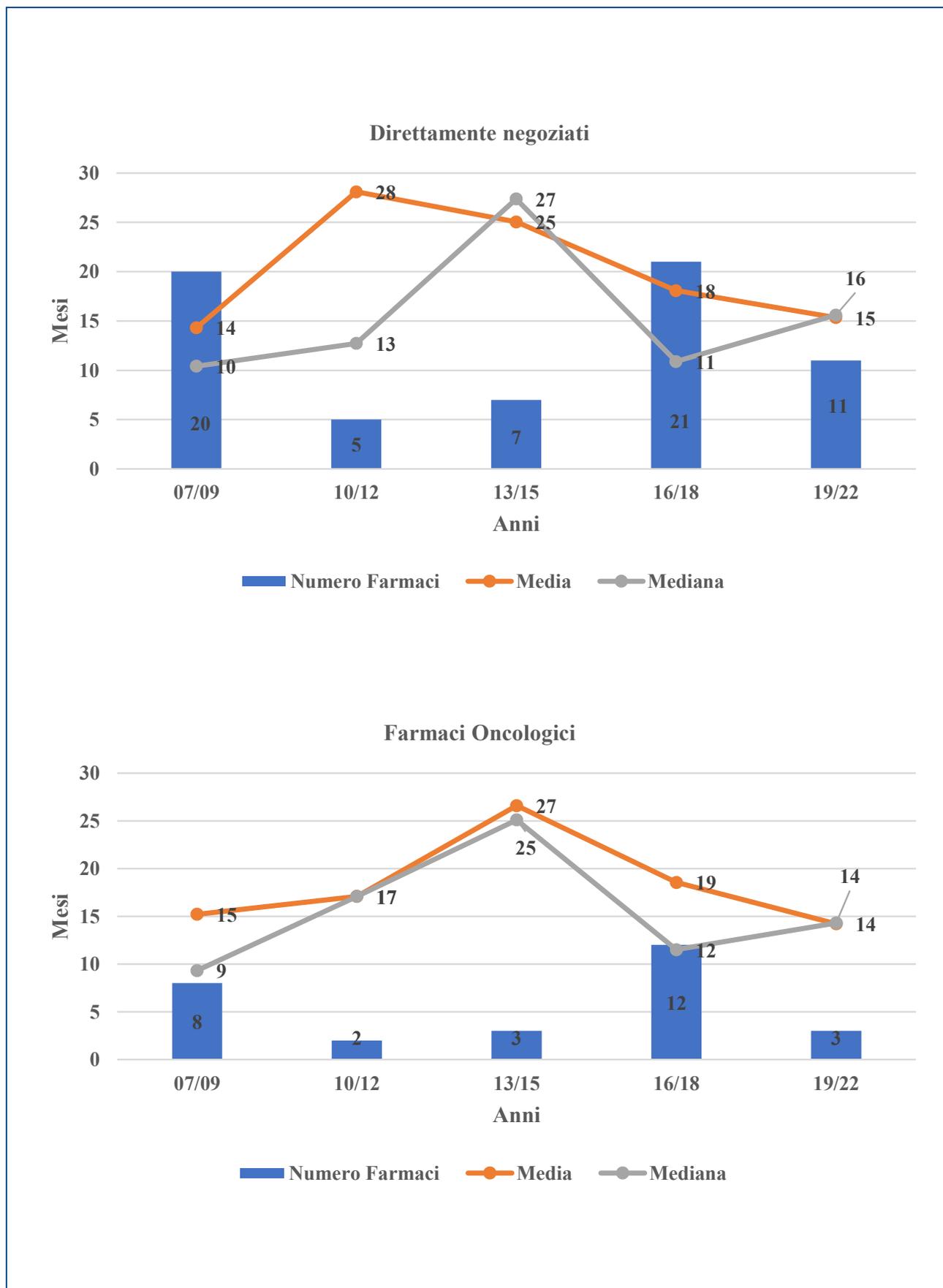
Note: analisi effettuata su 83 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

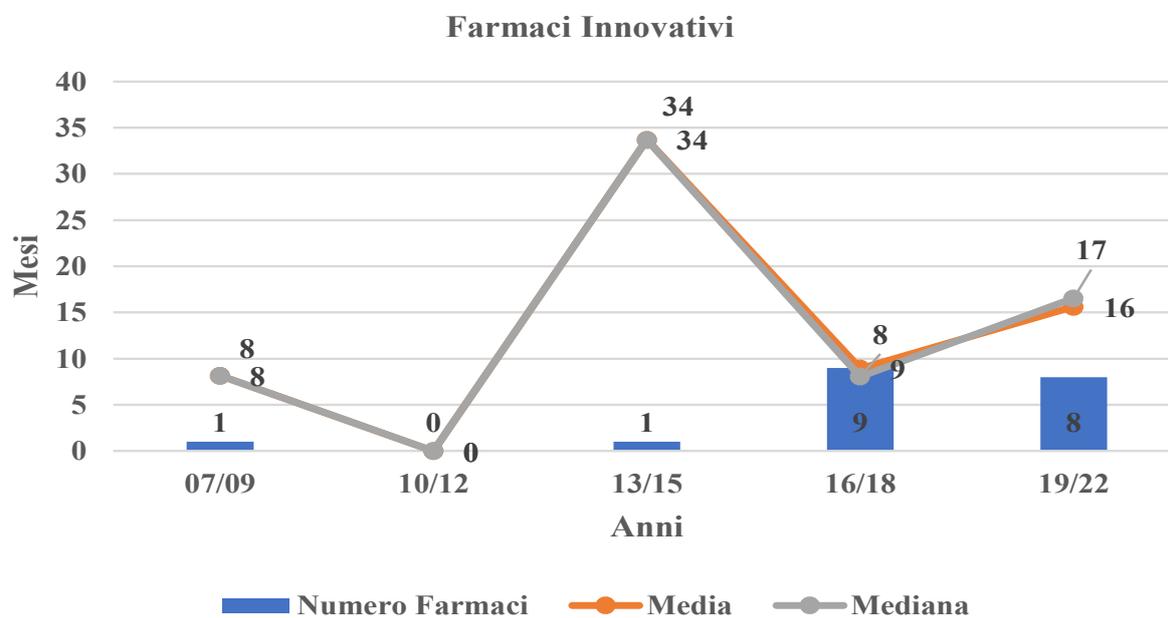
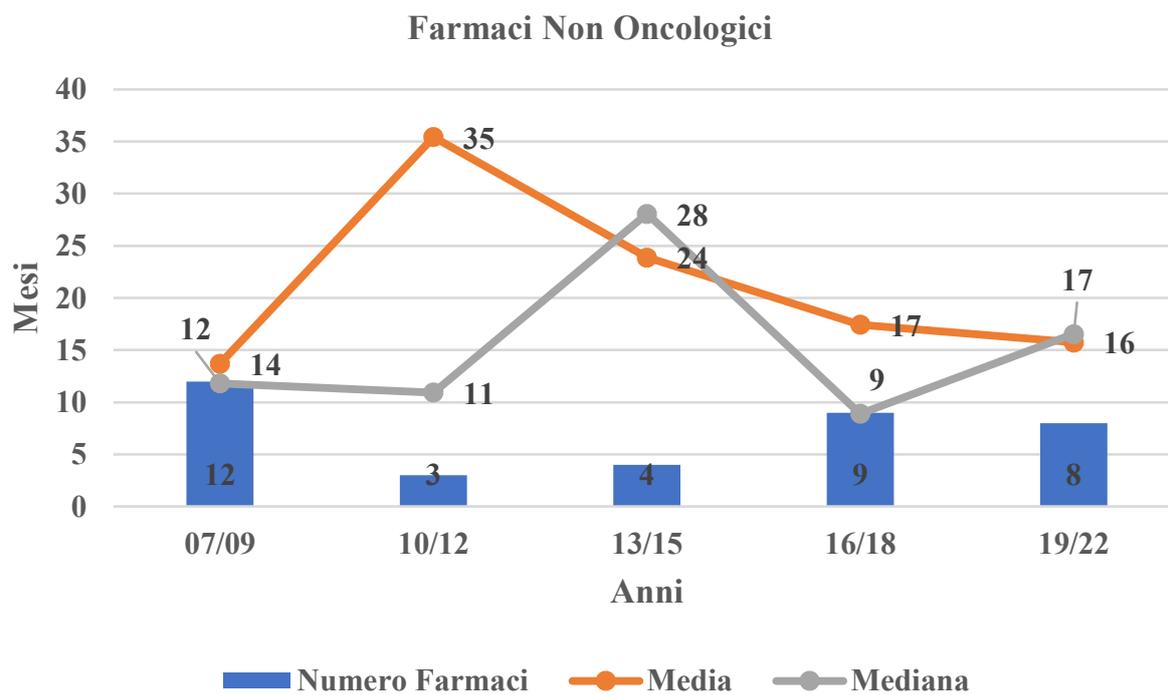
Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

Analizzando i vari periodi, si osserva un significativo aumento della durata del processo tra il periodo 2007/2009 e il periodo 2010/2012: si passa, infatti, da 14 mesi (10 il valore mediano) a 28 mesi (13 valore mediano). A partire dal triennio 2013/2015 la durata media del processo comincia a contrarsi, tanto da raggiungere i 15 mesi nel periodo 2019/2022 (16 valore mediano); per i farmaci oncologici si passa da 15 mesi (9 il valore mediano) nel periodo 2007/2009, a 27 mesi (25 valore mediano) nel triennio 2012/2014, per poi scendere a 19 mesi (12 valore mediano) nel 2016/2018 e a 14 mesi (valore medio e mediano) nel 2019/2022; per i farmaci non oncologici si passa da 14 mesi (12 il valore mediano) nel periodo 2007/2009 a 35 mesi (11 valore mediano) nel triennio 2010/2012, per poi iniziare a scendere e raggiungere 16 mesi (17 valore mediano) nel periodo 2019/2022 (**Figura 3b.8**).

Per i farmaci "innovativi" i tempi osservati passano da 8 mesi (valore medio e mediano nel periodo 2007/2009 (l'analisi comprende un solo farmaco) a 16 mesi (17 il valore mediano) nel 2019/2022.

Figura 3b.8
Tempi mediani da designazione di farmaco orfano ad autorizzazione EMA all'immissione in commercio*
Vari periodi





*FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 83 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

In definitiva, per i farmaci “direttamente negoziati”, la durata del percorso tra autorizzazione EMA all'immissione in commercio e prima determina di prezzo e rimborso, risulta minore di 3 mesi rispetto al campione completo, considerando la media, e di 1 mese, considerando il valore mediano (**Tabella 3b.6**).

Tabella 3b.6

**Tempi medi da autorizzazione EMA all'immissione in commercio a prima Determina AIFA di negoziazione*
Farmaci “direttamente negoziati”**

Farmaci	N. farmaci	Media (mesi)	Mediana (mesi)	Val. max	Val. min
Direttamente negoziati	83	17	14	89	2
di cui oncologici (37% farmaci)	31	18	13	60	4
di cui Non oncologici (63% farmaci)	52	17	14	89	2
di cui Innovativi (23%)	19	13	12	34	2
di cui non innovativi (77%)	64	19	14	89	4

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 83 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati EMA e GU © OSSFOR

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

Nell'iter autorizzativo nazionale, una particolare rilevanza è assunta dal tempo di valutazione presso le “commissioni” AIFA (CTS e CPR).

Per analizzare le tempistiche di valutazione presso le succitate “commissioni”, le informazioni sono state desunte dalle liste dei farmaci, presenti sul sito dell'AIFA, valutati per l'inserimento in classe Cnn (corrispondente alla data di apertura della valutazione in CTS) e dalle Determine AIFA di prezzo e rimborso pubblicate sulla GU.

È stato possibile analizzare i percorsi di 113 FO autorizzati dall'EMA tra il 2005 ed il 2021, la cui Determina di Prezzo e Rimborso AIFA è stata poi pubblicata entro il 31/12/2022.

Tempi tra apertura valutazione CTS e chiusura negoziazione CPR

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

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

I farmaci considerati sono per il 44% appartenenti alla ATC “L” (Farmaci antineoplastici ed immunosoppressori), per il 19% alla Classe “A” (apparato gastrointestinale e metabolismo), per il 7% alla Classe B (sangue ed organi emopoietici) (Tabella 3a.8). Nello specifico dei 113 farmaci:

- il 42% (47 farmaci) sono farmaci oncologici
- il 39% (44 farmaci) sono o sono stati farmaci “innovativi” (oncologici e non oncologici)

Tabella 3b.7

Tempi del processo di valutazione nelle “commissioni” AIFA (da “apertura CTS” a “chiusura CPR”)*

Farmaci	N. Farmaci	Media (giorni)	Mediana(giorni)	Val. max	Val. min
Farmaci del campione	113	442	323	3.089	14
Farmaci oncologici	47	341	294	1.743	21
Farmaci non oncologici	66	514	380	3089	14
Farmaci Innovativi	44	298	281	958	14

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 113 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati AIFA e GU © OSSFOR

I tempi medi dall’apertura CTS” alla “chiusura CPR” (Tabella 3b.7) risultano pari a 442 giorni (323 valore mediano). Si consideri che la procedura negoziale può essere interrotta in caso di richiesta di integrazioni da parte di AIFA (una sola volta) e una volta anche da parte dell’Azienda (per fornire elementi utili alla negoziazione): non è stato possibile estrapolare nell’analisi queste tempistiche, perché le “interruzioni” non hanno evidenza nei documenti ufficiali.

Per quanto concerne i farmaci oncologici (47 farmaci del campione complessivamente considerato) i tempi si riducono a 341 giorni (294 il valore mediano); per i farmaci non oncologici (66 farmaci del campione) i tempi risultano, invece, maggiori, con 514 giorni (380 giorni il valore mediano); infine, i farmaci “innovativi” (44 farmaci del campione) presentano un valore medio del processo nelle commissioni di 298 giorni (281 il valore mediano).

Tabella 3b.7

Tempi del processo di valutazione nelle “commissioni” AIFA (da “apertura CTS” a “chiusura CPR”)*

ATC	N. farmaci	Media (giorni)	Mediana (giorni)	Val. max	Val. min
A	22	677	681	3.089	42
B	8	294	342	624	16
C	3	276	207	558	64
D	1	1.115	1.115	1.115	1.115
G	0	0	0	0	0
H	2	212	212	257	167
J	6	530	252	1.715	15
L	50	333	289	1.743	14
M	5	378	228	771	200
N	5	476	510	554	385
R	4	366	221	890	131
S	5	479	589	644	90
V	2	1.201	1.201	1.954	447

* FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

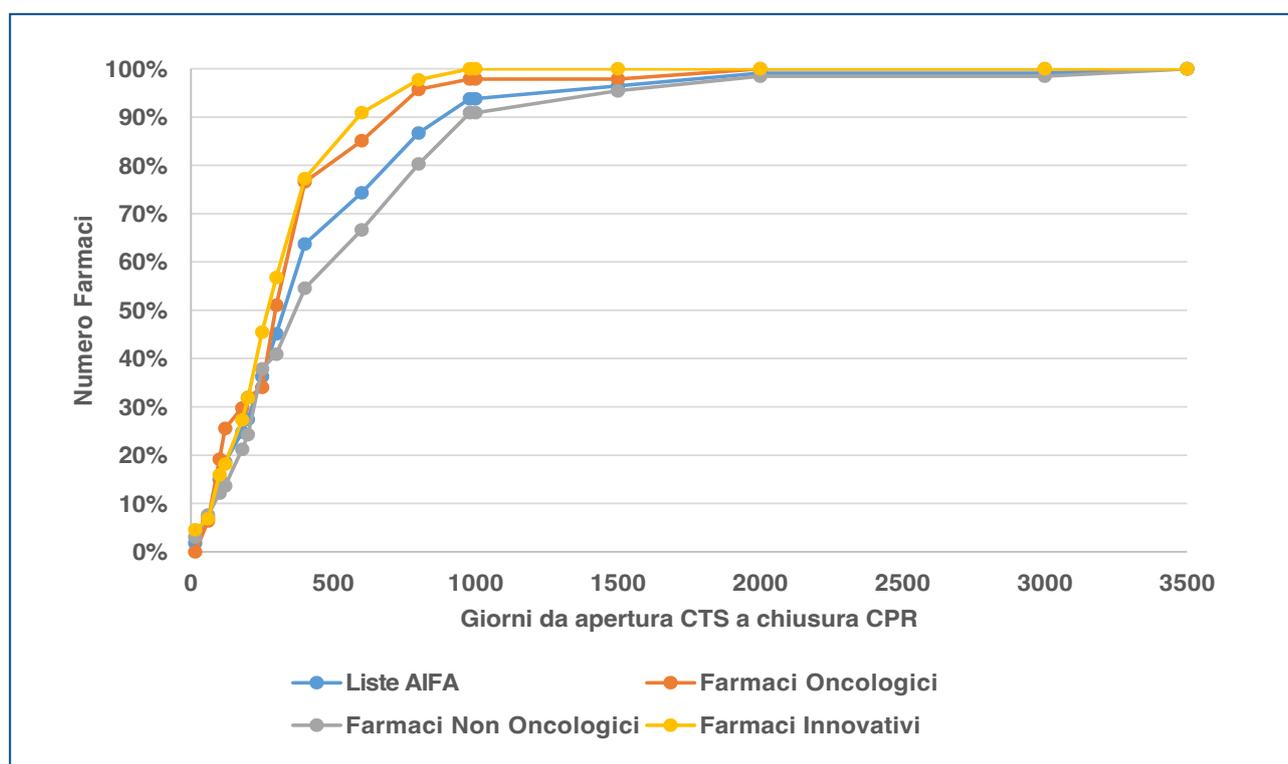
Note: analisi effettuata su 113 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati AIFA e GU © OSSFOR

Complessivamente, il processo di valutazione nelle commissioni AIFA per il 15% dei farmaci in analisi risulta concluso entro 100 giorni come previsto dalla L. n. 98/2013; per il 25% dei farmaci entro 180 giorni e per il 64% entro i 400 giorni (Figura 3b.9).

Per i farmaci oncologici il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 19%, per il 51% entro i 300 giorni e per l'85% entro i 600 giorni; per i farmaci non oncologici, il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 12%, per il 41% entro i 300 giorni e per il 55% entro i 400 giorni; per i farmaci "innovativi" il processo di negoziazione termina entro i 100 giorni per il 16%, per il 57% entro i 300 giorni e per il 77% entro i 400 giorni.

Figura 3b.9
Tempi del processo di valutazione nelle "commissioni" AIFA (da "apertura CTS" a "chiusura CPR")*
Frequenza cumulata



*FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 113 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

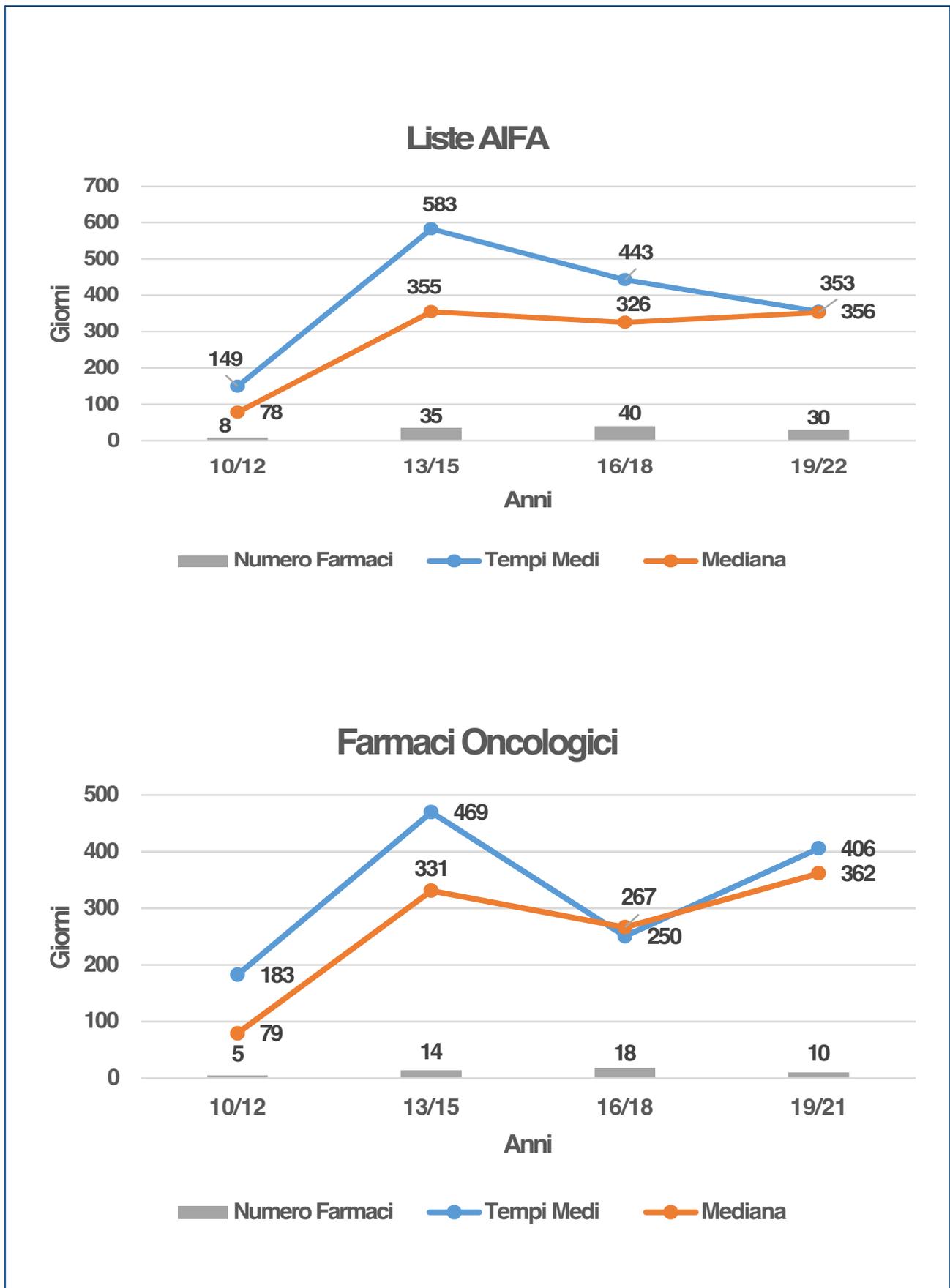
Fonte: elaborazione su dati AIFA e GU © OSSFOR

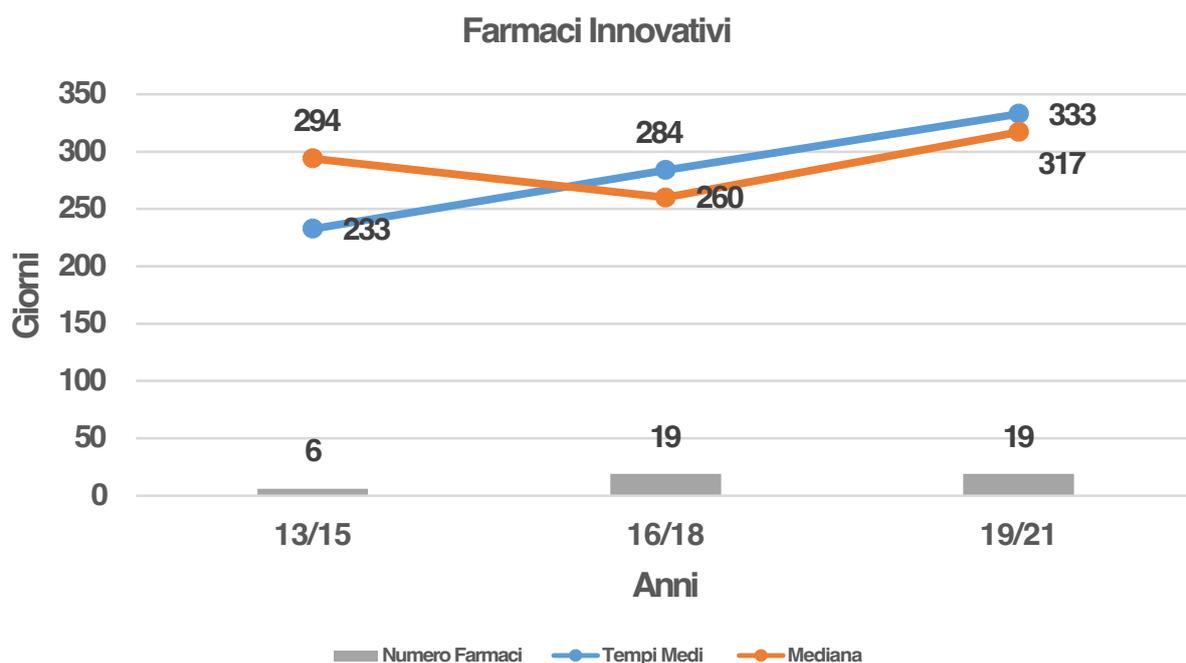
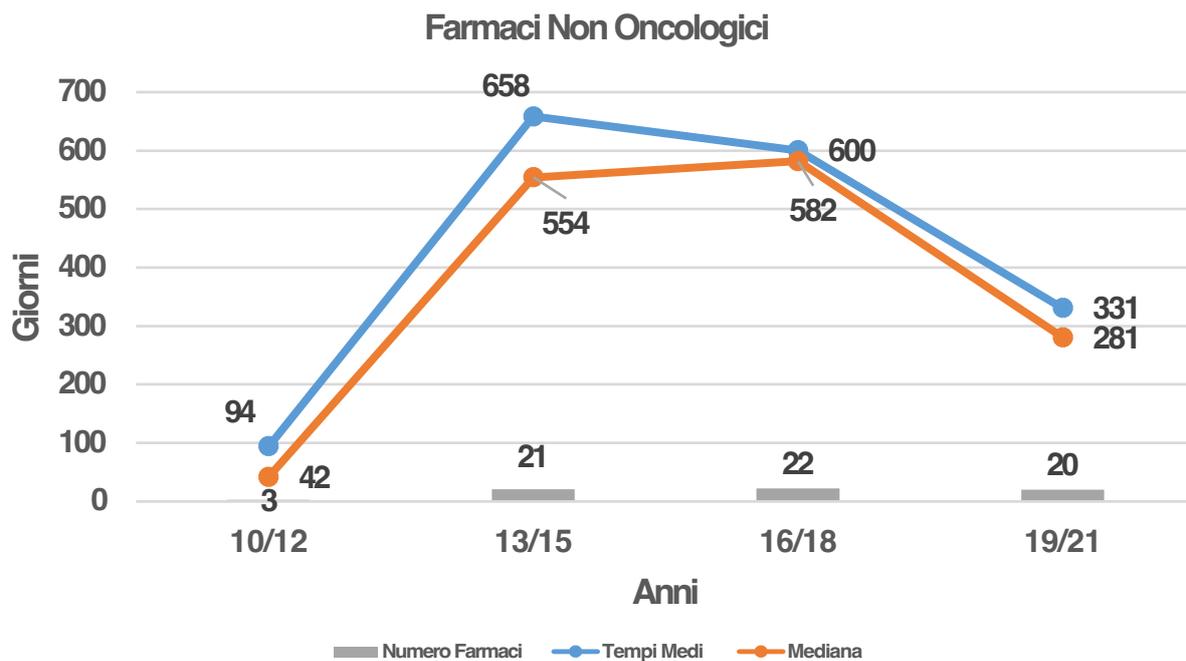
Si può osservare un aumento delle tempistiche di negoziazione dal periodo 2010/2012 al 2013/2015 (Figura 3b.10), che passano da 149 giorni (78 valore mediano) a 583 giorni (355 valore mediano); quindi una successiva inversione di tendenza per i periodi 2016/2018 e 2019/2022; in particolare, nell'ultimo periodo la durata media si attesta a 356 giorni (353 valore mediano).

Con le dovute cautele, legate al limitato numero di FO nelle diverse categorie, per i farmaci oncologici tra il primo periodo analizzato (2010/2012) e il secondo (2013/2015) si assiste ad un aumento delle tempistiche medie: si passa, difatti, da 183 giorni a 469 giorni (da 79 a 331 il valore mediano); segue una riduzione nel periodo 2016/2018 (valore medio 250 giorni e valore mediano 267) e un successivo incremento nell'ultimo periodo (2019/2022): il tempo medio che intercorre tra l'apertura in CTS e la chiusura in CPR raggiunge 406 giorni (valore mediano 362).

Per i farmaci non oncologici si passa da 94 giorni (42 valore mediano) nel 2010/2012 a 331 giorni (281 il valore mediano) nel 2019/2022; infine, per i farmaci innovativi si passa da 233 giorni (294 valore mediano) nel 2013/2015 a 333 giorni (317 valore mediano) nel 2019/2022.

Figura 3b.10
 Tempi medi del processo di valutazione nelle “commissioni” AIFA (da “apertura CTS” a “chiusura CPR”)
 Vari periodi





*FO presenti nelle Liste AIFA pubblicate fra il 31.12.2017 e il 31.12.2022

Note: analisi effettuata su 113 farmaci; il periodo si riferisce alla determina AIFA di prezzo e rimborso o alla collocazione in classe C

Fonte: elaborazione su dati AIFA e GU © OSSFO

Nell'interpretazione dei risultati va considerato che, con il DM 7.8.2015 il Ministro della Salute ha formalizzato le nomine dei Componenti della CTS e del CPR operanti presso l'Agenzia, con mandato triennale: dato che, come anticipato, l'analisi non tiene conto dalle interruzioni dei lavori di CTS e CPR, i tempi delle nomine e, quindi, della sospensione dei lavori della Commissioni, rilevano sui tempi rilevati, sovrastimandoli, e incidendo specificatamente sul 2015.

3b.5 - Conclusioni

Il monitoraggio annuale di OSSFOR delle dinamiche dei processi autorizzativi per i FO conferma il tendenziale aumento del tempo che intercorre dalla designazione di FO all'ottenimento dell'autorizzazione EMA all'immissione in commercio; si passa da 71 mesi (63 valore mediano nel periodo 2016/2020) a 73 mesi (61 valore mediano) nel 2021.

L'allungamento dei tempi risulta peraltro imputabile alla crescente precocità della presentazione della richiesta di designazione, e al conseguente maggior tempo intercorrente fra questa e la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio da parte delle Aziende: infatti, rimane, sostanzialmente costante il tempo richiesto da EMA per concedere l'autorizzazione.

Per quanto concerne il processo nazionale di valutazione del prezzo e rimborso, è possibile osservare un aumento delle tempistiche: si passa da 20 mesi per i farmaci autorizzati da EMA nel periodo 2016/2020 (16 valore mediano), a 22 mesi (15 valore mediano) nel 2021. Nel lungo periodo l'aumento delle tempistiche è ancora più marcato: difatti, fino al 2005, erano in media 17 i mesi (19 valore mediano) che intercorrevano tra l'autorizzazione da parte di EMA e la Determina di prezzo e rimborso per la prima indicazione.

Seppur con le cautele derivanti dalla bassa numerosità dei farmaci appartenenti alle singole categorie, è possibile osservare come il sottoinsieme dei farmaci oncologici e quello dei farmaci "innovativi" presentino trend difforni rispetto alla totalità dei farmaci analizzati. In particolare, per i farmaci oncologici il tempo medio di autorizzazione diminuisce tra il 2016-2020 e il 2021, passando da 18 a 17 mesi (valore mediano rispettivamente pari a 13 e 16); diminuzione che diventa ancora più sostenuta se il confronto tiene conto dei due estremi dell'intervallo temporale analizzato (ante 2005 e 2021 e oltre). Anche sul fronte dei farmaci "innovativi", la tempistica media autorizzativa palesa una riduzione tra il 2016-2020 e il 2021 passando da 14 a 13 mesi (valore mediano rispettivamente pari a 12 e 13); di contro, confrontando i due estremi dell'intervallo temporale analizzato (2006-2010 e 2021 e oltre), "sembrerebbe" palesarsi un incremento delle tempistiche medie autorizzative (da 8 a 13 mesi); appare, in ogni caso, doveroso evidenziare come in quest'ultimo caso nel periodo 2006-2010 fosse presente nelle liste dei FO un unico farmaco "innovativo".

Si può osservare come i tempi del processo siano significativamente maggiori per i farmaci che vengono inseriti nell'elenco della L. n. 648/1996; sono, invece, sostanzialmente sovrapponibili per quelli classificati in classe Cnn. L'analisi relativa ai farmaci erogati ai sensi della L. n. 648/1996, ove indica una tempistica "allungata" per la negoziazione, rileva da un punto di vista "economico", oltre che da quello del più precoce accesso.

Limitando l'analisi ai farmaci "direttamente negoziati" (ovvero che non passano né per la Cnn, né per l'elenco ex L. 648/1996), il periodo tra autorizzazione EMA all'immissione in commercio e determina di prezzo e rimborso per la prima indicazione risulta minore di 3 mesi rispetto al campione completo, considerando la media, e di 1 mese, considerando il valore mediano.

Non avendo potuto considerare la data di effettiva presentazione della domanda (sottomissione del dossier) - non pubblicamente disponibile per tutti i farmaci orfani considerati nell'analisi - i tempi effettivi del processo nazionale sono necessariamente sottostimati nella nostra analisi; questo rileva anche ai fini della valutazione del rispetto delle indicazioni della L. n. 98/2013, la quale stabilisce in 100 giorni il tempo massimo consentito per la conclusione della procedura negoziale, misurandolo dalla data di presentazione della domanda.

Pur sottostimando la durata per quanto argomentato, appare evidente che solo il 15% dei farmaci analizzati ha avuto una durata del processo di autorizzazione nazionale inferiore ai 100 giorni previsti.

Sul versante dell'accesso effettivo va, però, considerato che i FO possono essere comunque resi disponibili grazie alle diverse previsioni di "early access": l'uso compassionevole, l'inserimento nell'elenco dei farmaci erogati ai sensi della L. n. 648/1996 o ancora al rimborso tramite i fondi di cui alla Legge 326/2003.

L'innovatività dei farmaci orfani

B. Polistena¹, F. Spandonaro¹

3c.1 - Introduzione

I Farmaci Orfani, per definizione sono farmaci per cui non esiste una alternativa terapeutica o, qualora disponibile, devono rappresentare un beneficio clinico significativo, pertanto, sono naturalmente candidati a essere considerati innovativi. Vale quindi la pena approfondire l'accesso e il finanziamento dell'innovazione farmaceutica.

La valutazione e la sostenibilità dell'innovazione, e quindi il relativo finanziamento, rappresentano un importante tema che continua ad essere di attualità negli anni.

Come trattato più nel dettaglio nel quinto quaderno OSSFOR, per il finanziamento dei farmaci innovativi è stata prevista, a partire dal 2015 (Legge di Bilancio 2015 n 190/2014), una regolamentazione specifica, basata sulla istituzione di risorse/fondi vincolati.

Con la Legge n. 232/2016, il finanziamento per il Fondo esplicitamente è entrato a far parte del Fabbisogno Sanitario Nazionale Standard (FSNS); è stato, inoltre, istituito un ulteriore Fondo per i Farmaci Innovativi Oncologici (FIO), anch'esso finanziato per € 500 mln. a partire dall'anno 2017.

A partire dal gennaio 2022 si è assistito all'accorpamento dei due fondi (Legge di bilancio 2022); inoltre è stato previsto un incremento della dotazione finanziaria del fondo unico con 100 milioni per il 2022, 200 milioni per il 2023 e 300 milioni per il 2024.

L'accesso ai Fondi è, quindi, subordinato all'ottenimento dell'innovatività, al qual proposito è stato sviluppato uno specifico approccio da parte di AIFA. Il criterio utilizzato è descritto nella Determina AIFA 519/2017, successivamente aggiornata e sostituita dalla Determina AIFA 1535/2017. Rimandando al V quaderno OSSFOR per i dettagli della metodologia, l'innovatività è, in sostanza, funzione di tre elementi:

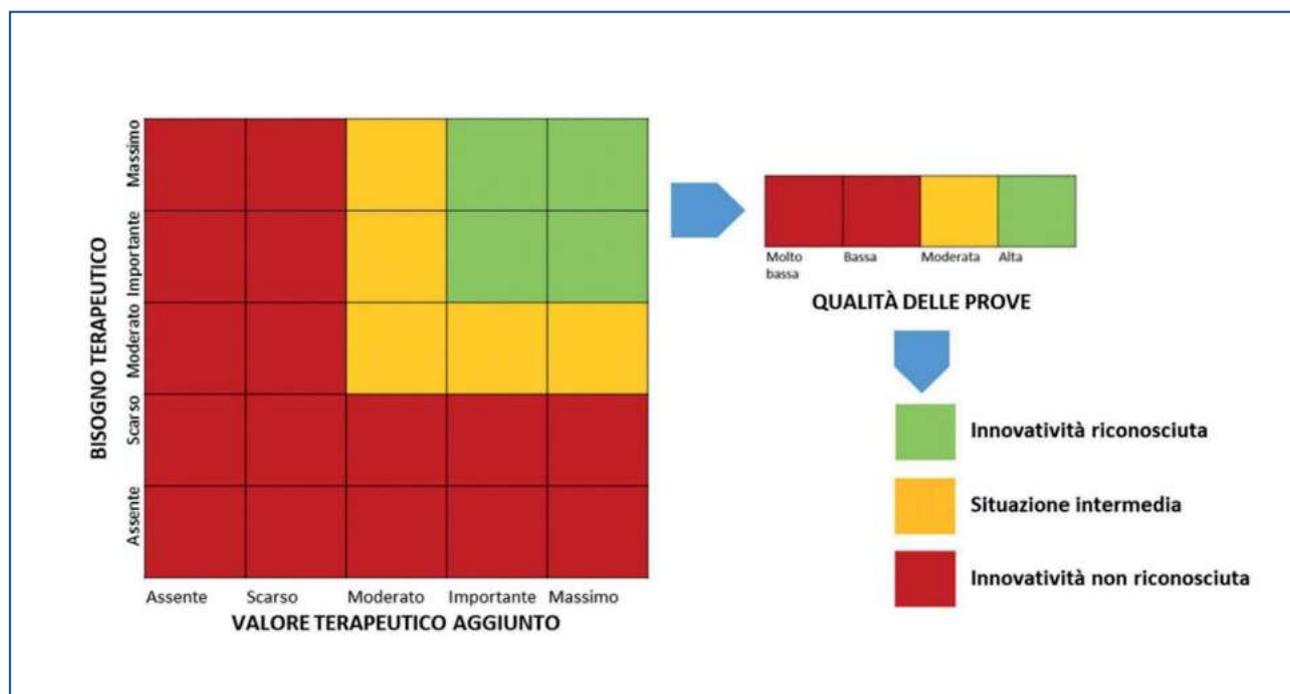
- bisogno terapeutico
- valore terapeutico aggiunto
- qualità delle prove.

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

In estrema sintesi, secondo la citata Determina AIFA 1535/2017, la regola generale è che potranno essere considerati innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto entrambi di livello “massimo” o “importante” ed una qualità delle prove “alta” (Figura 3c.1). L'innovatività non potrà, invece, essere riconosciuta in presenza di un bisogno terapeutico e/o di un valore terapeutico aggiunto giudicati come “scarso” o “assente”, oppure di una qualità delle prove giudicata “bassa” o “molto bassa”. Le situazioni intermedie dovranno essere valutate caso per caso, tenendo conto del peso relativo dei singoli elementi considerati. La richiesta di riconoscimento dell'innovatività viene fatta dalle aziende produttrici sulla base di un modulo standardizzato.

Figura 3c.1

Algoritmo adottato da AIFA per la valutazione multidimensionale dei farmaci innovativi



Fonte: Figura adattata da Di Marzio S. AboutPharma 2017 n.148:28-30

Per ciascuna combinazione farmaco-indicazione, la CTS potrà giungere a 3 giudizi:

- innovatività
- innovatività condizionata
- non innovativo.

Nel caso particolare di farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, la Determina AIFA prevede deroghe al criterio generale, riconoscendo l'esistenza di elementi di criticità, come l'oggettiva difficoltà di condurre studi clinici di adeguata potenza.

Per i farmaci orfani, la Determina prevede che l'innovatività possa essere riconosciuta anche se le prove presentate a supporto siano state giudicate di livello basso, purché sia stato evidenziato un elevato bisogno terapeutico ed esistano forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiuntivo.

AIFA rende disponibili i report di valutazione per il riconoscimento dell'innovatività, per indicazione terapeutica, in ottemperanza a quanto disposto dalla Determina AIFA n. 1535/2017, permettendo di analizzare l'applicazione dei criteri di valutazione dell'innovazione al settore dei farmaci orfani, alla luce della complessità generata dalla maggiore soggettività della definizione della valutazione.

A seguire si analizza l'orientamento dell'AIFA nei giudizi sin qui espressi, utilizzando i dati contenuti nell'ultimo report AIFA pubblicato ad aprile 2023.

3c.1.1. - Analisi del riconoscimento dell'innovatività dei farmaci orfani

Come anticipato nel caso particolare di farmaci con indicazione per malattie rare, o comunque con tassi di prevalenza ad esse assimilabili, la Determina AIFA prevede deroghe al criterio generale, riconoscendo l'esistenza di elementi di criticità, come l'oggettiva difficoltà di condurre studi clinici di adeguata potenza. In pratica, per i farmaci orfani la Determina prevede che l'innovatività possa essere riconosciuta anche se le prove presentate a supporto siano state giudicate di livello basso, purché sia stato evidenziato un elevato bisogno terapeutico ed esistano forti indicazioni di un beneficio terapeutico aggiuntivo. Per analizzare l'orientamento di AIFA sul tema, si è sfruttato:

- il report di valutazione (aggiornato al 27.4.2023) per il riconoscimento dell'innovatività, per indicazione terapeutica, pubblicato in ottemperanza a quanto disposto dalla Determina AIFA n.1535/2017
- le indicazioni di farmaco orfano contenuto nella Lista Aifa al 31/12/2022.

Alla data del 27.4.2023 la CTS di AIFA aveva formulato valutazioni di innovatività su 129 combinazioni farmaco-indicazione, di cui 50 riguardano indicazioni relative a farmaci orfani.

Le combinazioni farmaco-indicazione alle quali è stata concessa l'innovatività sono 56: di queste, 32 (57,1%) riguardavano 24 prodotti farmaceutici con designazione orfana attiva rilasciata da EMA.

Le combinazioni farmaco-indicazione alle quali non è stata concessa l'innovatività sono state 73: di queste, 18 (24,7%) riguardavano prodotti farmaceutici con designazione orfana.

Dai giudizi reperibili nei report di valutazione dell'innovatività della CTS, per le 50 combinazioni FO-indicazione presenti, emerge come l'innovatività piena sia stata riconosciuta in 22 casi (44,0%); in altri 10 casi (20,0%) è stata riconosciuta l'innovatività condizionata, mentre in 18 casi (36,0%) l'innovatività non è stata riconosciuta.

3c.2. - Farmaci orfani con innovatività piena

Relativamente alle 22 combinazioni FO-indicazione alle quali è stata riconosciuta l'innovatività piena, si osserva che, per quanto riguarda il bisogno terapeutico, in 2 casi è stato ritenuto massimo, in 11 casi è stato ritenuto importante ed in 9 casi è stato ritenuto moderato.

Per quanto riguarda il valore terapeutico aggiunto, in 17 casi esso è stato ritenuto importante e in 5 casi moderato. Relativamente alla qualità delle prove, in 1 caso è stata ritenuta alta, in 14 casi è stata ritenuta moderata, in 3 casi è stata ritenuta bassa ed in 4 casi molto bassa.

Nei 3 casi in cui la qualità delle prove è stata ritenuta bassa, il giudizio sull'innovatività è stato comunque favorevole in considerazione di un bisogno terapeutico considerato importante e in 2 casi moderato, ed in considerazione di un valore terapeutico aggiunto giudicato massimo in 1 caso e importante in 2 casi.

Nei 4 casi in cui la qualità delle prove è stata ritenuta molto bassa, fermo restando i giudizi favorevoli relativamente al bisogno terapeutico e al valore terapeutico aggiunto, la CTS ha specificato che il giudizio finale positivo era stato determinato dal fatto che il farmaco avesse un valore terapeutico aggiunto massimo e fosse destinato ad una malattia ultra-rara (caso di BRINEURA nella ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2), o in considerazione della rarità della patologia (IMCIVREE nei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici e LIBMELDY per il trattamento della leucodistrofia metacromatica).

Tabella 3c.1
Farmaci con innovatività piena riconosciuta

Farmaco	Bisogno terapeutico					Valore terapeutico aggiunto					Qualità delle prove			
	Max	Imp.	Mod.	Scarso	Ass.	Max	Imp.	Mod.	Scarso	Ass.	Alta	Mod.	Bassa	MB
BLINCYTO			X				X					X		
BRINEURA	X						X							X
BYLVAY		X						X				X		
DARZALEX		X						X				X		
DARZALEX			X				X					X		
GIVLAARI		X					X					X		
IMCIVREE		X					X							X
KAFTRIO			X				X					X		
KAFTRIO		X					X					X		
KAFTRIO			X				X						X	
KALYDECO			X				X					X		
KALYDECO		X					X					X		
KALYDECO			X				X						X	
LIBMELDY		X					X							X
LUXTURNA	X						X						X	
ONPATTRO		X					X					X		
OXLUMO		X						X				X		
SOLIRIS			X				X					X		
TECARTUS		X					X							X
VOXZOGO			X					X			X			
VYNDAQEL		X					X					X		
ZOLGENSMA			X					X				X		

3c.3 - Farmaci orfani con innovatività condizionata

Relativamente alle 10 combinazioni FO-indicazione alle quali è stata riconosciuta l'innovatività condizionata, si osserva che in un caso il bisogno terapeutico è stato ritenuto massimo, in un altro è stato ritenuto importante ed in 8 casi è stato ritenuto moderato. Il valore terapeutico aggiunto è stato ritenuto moderato in tutti i 10 casi. Relativamente alla qualità delle prove, in 1 caso è stata ritenuta alta, in 3 è stata ritenuta moderata e in 6 casi bassa.

Tabella 3c.2

Farmaci con innovatività condizionata riconosciuta

Farmaco	Bisogno terapeutico					Valore terapeutico aggiunto					Qualità delle prove			
	Max	Imp.	Mod.	Scarso	Ass.	Max	Imp.	Mod.	Scarso	Ass.	Alta	Mod.	Bassa	MB
ADAKVEO			X					X					X	
ADCETRIS			X					X				X		
ASPAVELI			X					X			X			
FINTEPLA			X					X					X	
KADCYLA			X					X				X		
KAFTRIO			X					X					X	
KALYDECO			X					X					X	
MEPSEVII	X							X					X	
SOLIRIS		X						X					X	
ZEJULA			X					X				X		

3c.4 - Farmaci orfani non riconosciuti innovativi

Relativamente alle 18 combinazioni FO-indicazione giudicate non innovative, il bisogno terapeutico è stato ritenuto massimo in 3 casi, importante in 4, moderato in altri 4 e scarso nei restanti 2 casi. Il valore terapeutico aggiunto è stato invece ritenuto importante in 1 caso, moderato in 6, scarso in 8, mentre in 1 caso è stato ritenuto assente. La qualità delle prove è stata giudicata alta in 1 caso, moderata in 4, bassa in altrettanti 4 e molto bassa in 10 casi.

3c.5 - Sintesi

Sulla base delle informazioni rinvenute dai dossier, si è tentato di approfondire le ragioni che hanno portato AIFA a non riconoscere l'innovatività. In particolare, si possono osservare quattro tipologie di casi:

- casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati sia al bisogno terapeutico (scarso/assente) che al valore terapeutico aggiunto (scarso/assente);
- casi in cui l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati sia al bisogno terapeutico (non più che moderato) che al valore terapeutico aggiunto (non più che moderato) e alla qualità delle prove molto bassa o bassa;
- casi in cui nonostante venga riconosciuto il bisogno terapeutico, il valore terapeutico aggiunto è non più che moderato e la qualità delle prove bassa o molto bassa;
- casi in cui non è stato possibile valutare il valore terapeutico aggiunto;
- casi in cui, nonostante una qualità delle prove moderata o alta, l'innovatività non viene riconosciuta per motivi legati al valore terapeutico aggiunto (scarso o assente).

Ricade nella prima tipologia GAZYVARO nel linfoma follicolare avanzato non pretrattato, per il quale l'innovatività non è stata riconosciuta a causa dei giudizi negativi sul bisogno terapeutico e sul valore terapeutico aggiunto (ritenuto scarso in entrambi i casi). La CTS ha basato la sua decisione su una rivalutazione dell'evidenza relativa alle sottopopolazioni trattate, oltre ad avere tenuto conto dell'incremento di tossicità osservato.

BLINCYTO e ENSPRYNG nella leucemia linfoblastica acuta possono essere attribuiti alla seconda categoria: in entrambi i casi, l'aver raggiunto giudizi non più che moderati nel bisogno terapeutico e nel valore terapeutico aggiunto, uniti ad una qualità delle prove bassa o molto bassa, non ha permesso all'AIFA il riconoscimento della innovatività.

I casi che si ritiene di poter classificare nella terza tipologia sono otto. BLENREP, indicato in monoterapia per il trattamento del mieloma multiplo dopo aver ricevuto 4 terapie, non è stato riconosciuto come innovativo nonostante il bisogno terapeutico importante, in quanto, secondo la CTS, pur riconoscendo che la prevalenza del mieloma multiplo non è superiore a 5/10.000, questo non ha rappresentato finora un impedimento alla conduzione di studi controllati randomizzati anche in setting di malattia molto avanzati.

Nel caso di CRYSTADROPS, indicato nel trattamento dei depositi di cristalli di cistina nella cornea in adulti e bambini da 2 anni di età affetti da cistinosi, la CTS sembra aver basato la sua decisione sostanzialmente sul giudizio negativo assegnato al bisogno terapeutico. Il rapporto di valutazione sottolinea l'esistenza di un'altra specialità medicinale e diversi preparati galenici per la stessa indicazione.

Nel caso di DARZALEX (trattamento del mieloma multiplo recidivato e refrattario), la scelta della misura primaria di esito dello studio (tasso di risposta obiettiva) è stata criticata poiché ritenuta da AIFA non appropriata (e comunque non in linea con le indicazioni sui farmaci oncologici innovativi della Determina AIFA n. 1535/2017); inoltre sono stati evidenziati problemi legati all'assenza di un braccio di controllo e alla generalizzabilità dei risultati.

Nel caso di EVRYSDI, indicato nella SMA, la principale criticità riscontrata dalla CTS è relativa alla mancanza di un confronto diretto con le alternative terapeutiche disponibili; inoltre, sono stati evidenziati problemi legati alla generalizzabilità dei risultati.

MINJUVI, indicato in associazione a lenalidomide, seguito da MINJUVI in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B, non è stato considerato innovativo per il giudizio moderato sul bisogno terapeutico legato alla elevata tossicità del trattamento e, conseguentemente, al fatto che potesse essere utilizzato solo su 1 numero molto ristretto di pazienti, oltre ad un giudizio ancora moderato sul valore terapeutico aggiunto: quest'ultimo legato al fatto che la terapia può essere considerata un'ulteriore alternativa nell'indicazione approvata anche se su un sottogruppo di pazienti. Inoltre, la qualità delle prove è stata valutata molto bassa a causa della incertezza sulla rappresentatività della popolazione in studio rispetto all'indicazione approvata.

Nel caso di OCALIVA (trattamento della colangite biliare primitiva), la CTS non ha ritenuto sufficienti i risultati basati su esiti relativi a indicatori di risposta biochimica; inoltre, la CTS ha sottolineato l'assenza di dati su esiti clinici maggiori, oltre ad una selezione ritenuta opinabile della popolazione trattata, che escludeva pazienti con complicanze in corso.

POLIVY, in associazione a bendamustina e rituximab, indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B, secondo la CTS non può essere considerato innovativo a causa di un bisogno terapeutico moderato legato alla possibilità di utilizzo solo in sottogruppi di pazienti, e ad un valore terapeutico aggiunto scarso, legato a problemi inerenti la sicurezza, oltre che da una qualità delle prove bassa.

Nel caso di RYDAPT (in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva), la CTS, pur riconoscendo l'efficacia del trattamento, "critica" il metodo con cui tale efficacia è stata dimostrata (confronti indiretti), in aggiunta al fatto che gli studi a supporto sono di tipo non comparativo.

Nel quarto gruppo di analisi rientrano i farmaci KAFTRIO e KALYDECO indicati in combinazione per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti tra i 6 e i 12 anni, in cui AIFA ha ritenuto di non poter valutare il valore terapeutico aggiunto, in quanto non sono stati arruolati pazienti con genotipi F/RF, F/G, F/non classificata, F/non identificata. Per la stessa ragione la qualità delle prove è stata considerata molto bassa.

Nel quinto gruppo rientrano i farmaci KYPROLIS, in associazione con daratumumab e desametasone, indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo, LAMZEDE, indicata come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento di manifestazioni non neurologiche in pazienti affetti da alfa-mannosidosi da lieve a moderata e TAKHZYRO, indicato per la prevenzione di routine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario.

In tutti e tre i casi l'innovatività non è stata concessa a causa dei giudizi relativi al valore terapeutico aggiunto scarso nei casi di LAMZEDE e TAKHZYRO e assente nel caso di KYPROLIS.

Infine, c'è il caso di QARZIBA indicato nel trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in cui, nonostante un bisogno terapeutico massimo e un valore terapeutico importante, l'innovatività è stata riconosciuta solo per i pazienti ad alto rischio, per i quali la qualità delle prove è stata considerata moderata, ma non nel setting recidivato/refrattario nel quale la qualità delle prove è stata considerata molto bassa.

Va da ultimo ricordato che i farmaci che non hanno ottenuto l'innovatività sono comunque rimborsati in Italia: 13 in classe H e 3 in classe A. Un farmaco è stato autorizzato in classe C solo per l'indicazione valutata ai fini dell'innovatività (KYPROLIS).

Tabella 3c.3
Farmaci con innovatività non riconosciuta

Farmaco	Bisogno terapeutico					Valore terapeutico aggiunto					Qualità delle prove			
	Max	Imp.	Mod.	Scarso	Ass.	Max	Imp.	Mod.	Scarso	Ass.	Alta	Mod.	Bassa	MB
BLENREP		X						X					X	
BLINCYTO		X						X						X
BLINCYTO			X					X						X
CYSTADROPS				X				X						X
DARZALEX		X						X					X	
ENSPRYNG			X						X					X
EVRYSDI			X						X					X
GAZYVARO				X					X			X		
KAFTRIO			X											X
KALYDECO			X											X
KYPROLIS			X							X	X			
LAMZEDE	X								X			X		
MINJUVI			X					x						X
OCALIVA	X								X					X
POLIVY			X						X				X	
QARZIBA	X						X					Alto rischio		Rec./Ref.
RYDAPT		X							X				X	
TAKHZYRO			X						X			X		

3c.6 - Riflessioni finali

In generale, dalle analisi condotte sui giudizi di AIFA, non è emersa una differenza in termini di importanza relativa tra i primi due criteri: vale a dire, appare evidente che il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto risultano criteri parimente considerati nel giudicare i farmaci orfani. Si osserva di fatto una sorta di azione filtro operata da parte dei primi due criteri, vale a dire il bisogno terapeutico ed in modo ancor più accentuato, il valore terapeutico aggiunto mentre, nel caso particolare dei FO, l'azione selettiva del giudizio sulla qualità delle prove è rimandata alla valutazione del singolo caso da parte della CTS.

In alcuni casi, infatti, in presenza di giudizi favorevoli sul bisogno terapeutico e sul bisogno terapeutico aggiunto, anche se in presenza di una validità delle prove bassa o molto bassa l'innovatività è stata riconosciuta.

Comparando globalmente tutte le valutazioni, appare rilevante notare una sorta di tendenza che vede tutte le combinazioni FO-indicazione innovative essere caratterizzate da un valore terapeutico aggiunto giudicato importante e tutte le combinazioni FO-indicazione che hanno ottenuto l'innovatività condizionata essere caratterizzate da un valore terapeutico aggiunto giudicato moderato, mentre le combinazioni giudicate non innovative presentano giudizi "dispersi". Inoltre, si osserva che per quanto riguarda le combinazioni FO-indicazione alla quale non è stata riconosciuta l'innovatività, al massimo uno dei due criteri "filtro" ha superato la soglia del "moderato" (e quindi in tutti i casi si è registrato un giudizio peggiore su uno o entrambi gli altri criteri): questo "contesto" può essere statisticamente assunto a motivo di "bocciatura".



CAPITOLO 4A

I COSTI

Il contributo dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed): consumi, spesa e accesso dei farmaci orfani in Italia

E. Alessi¹, A. Di Filippo², M.L. Marino², F. Trotta^{1,2}

SEZIONE 1: Farmaco-utilizzazione

I requisiti per la designazione di farmaco orfano sono dettagliati nel Regolamento CE 141/2000. I farmaci orfani sono destinati alla cura dei pazienti affetti da malattie rare (prevalenza ≤ 5 persone ogni 10.000 abitanti) e il loro sviluppo richiede investimenti che potrebbero non essere remunerativi per le aziende produttrici.

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

- Legge 648 del 1996, che consente l'utilizzo di un farmaco off-label a carico del SSN;
- Legge 326 del 2003, art. 48 (fondo nazionale AIFA 5%);
- D.M. 7 settembre 2017 (cd. "Uso compassionevole");
- Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) che, diversamente dalla Legge 648/96, disciplina la prescrizione del farmaco relativa al singolo paziente, su base nominale;
- D.M. del 16 gennaio 2015 che regola l'uso non ripetitivo di terapie avanzate.

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

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

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

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

Infine, a maggio 2023 è stato approvato il Piano Nazionale delle Malattie Rare 2023-2026, un documento di programmazione e pianificazione per migliorare la prevenzione, la diagnosi, la cura e la riabilitazione delle malattie rare. Il PNMR 2023-2026 fornisce indicazioni per l'attuazione e l'implementazione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) delineando le principali linee di azione delle aree rilevanti nel campo delle malattie rare. Per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica il nuovo PNMR, si pone molteplici obiettivi, tra i quali: favorire l'accesso tempestivo ai farmaci; facilitare l'accesso alle opzioni terapeutiche previsti nei Piani Terapeutici Individuali; creare un sistema equo di accesso ai trattamenti farmacologici, annullando le disparità tra aree geografiche, garantendo la dispensazione a carico del SSN dei farmaci di fascia C, off-label o non in commercio in Italia se prescritti dallo specialista nel Piano terapeutico Individuale; inserire nelle valutazioni HTA anche le analisi del valore terapeutico globale e la ricaduta sulla spesa sostenuta da altri comparti prestazionali e dalle famiglie.

Nel 2022 l'EMA ha concesso complessivamente l'autorizzazione per 24 nuovi farmaci orfani per le seguenti aree terapeutiche: malattie metaboliche (fosdenopterin [Nulibry], eladocagene exuparvovec [Upstaza], glucarpidase [Voraxaze] e olipudase alfa [Xenpozyme]), malattie genetiche (vutrisiran [Amvuttra], maralixibat cloruro [Livmarli], mitapivat [Pyrukynd] e lonafarnib [Zokinvy]), malattie ematologiche (ciltacabtagene autoleucel [Carvykti], sutimlimab [Enjaymo], voxelotor [Oxbryta], valoctocogene roxaparvovec [Roctavian], endocrinologiche (octreotide [Mycapssa], somatogon [Ngenla] e lonapegsomatropin [Skytrofa]), dermatologiche (dry extract from birch bark [Filsuvex]), neurologiche (efgartigimod alfa [Vyvgart]), malattie infettive (maribavir [Livtencity]) e oncologiche (tabelecleucel [Ebvallo], mosunetuzumab [Lunsumio], asciminib [Scemblix] e tebentafusp [Kimmtrak]). Di questi, 17 hanno intrapreso l'iter della negoziazione di prezzi e rimborso in Italia entro luglio 2023.

Come mostrato in **Figura 1.1**, su un totale di 159 farmaci orfani autorizzati dall'EMA (al 31 dicembre 2022) 134 sono disponibili in Italia, cioè sono autorizzati (hanno un codice di AIC). Questi rappresentano l'84% del totale dei farmaci autorizzati da EMA; il 78% è classificato in regime di rimborsabilità A o H e il rimanente 22% in classe C e C-NN (**Figura 1.2**).

Il 41,5% (N= 134) dei farmaci inclusi nella lista AIFA dei medicinali orfani è sottoposto ad un Registro di monitoraggio e al 12,5% di essi è stato applicato un Managed Entry Agreement (MEA) che può essere o un accordo finanziario o un accordo basato su outcome. Circa l'11% dei farmaci, inoltre, ha anche ottenuto il requisito dell'innovatività (6 farmaci innovativi oncologici e 9 innovativi non oncologici).

Figura 1.1

Andamento dei farmaci autorizzati con procedura centralizzata EMA e disponibili in Italia (dato cumulato 2002-2022)

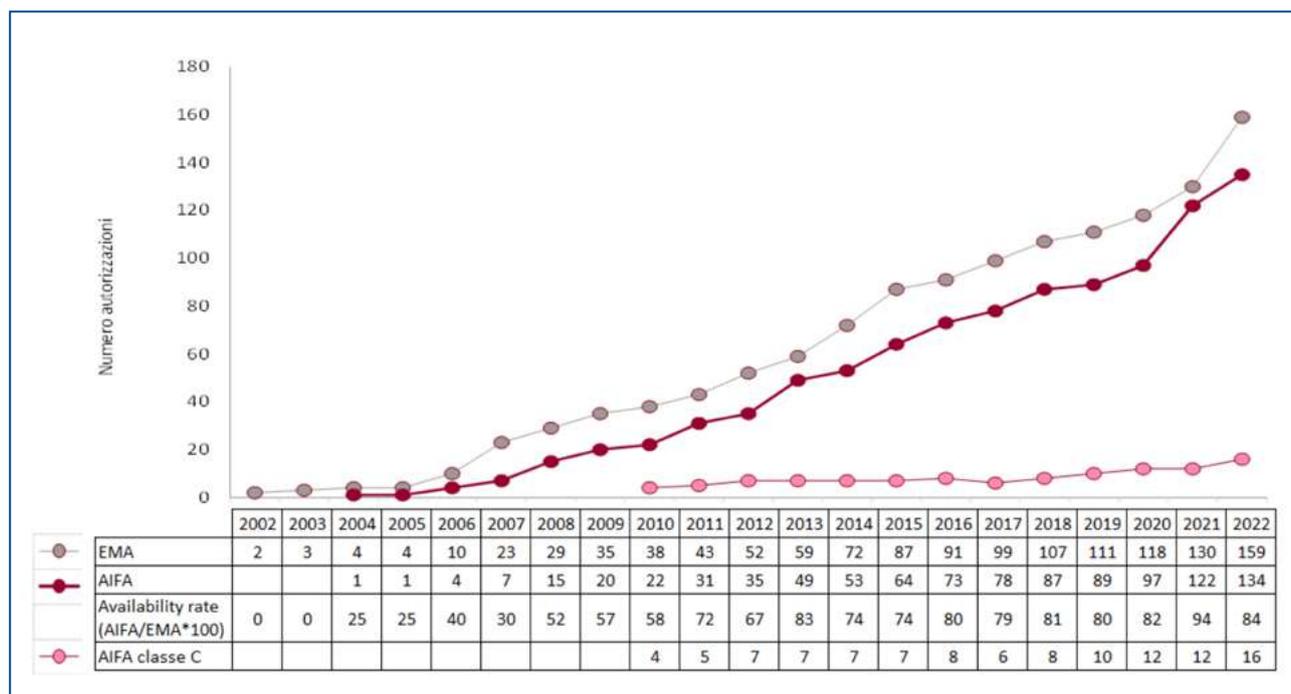
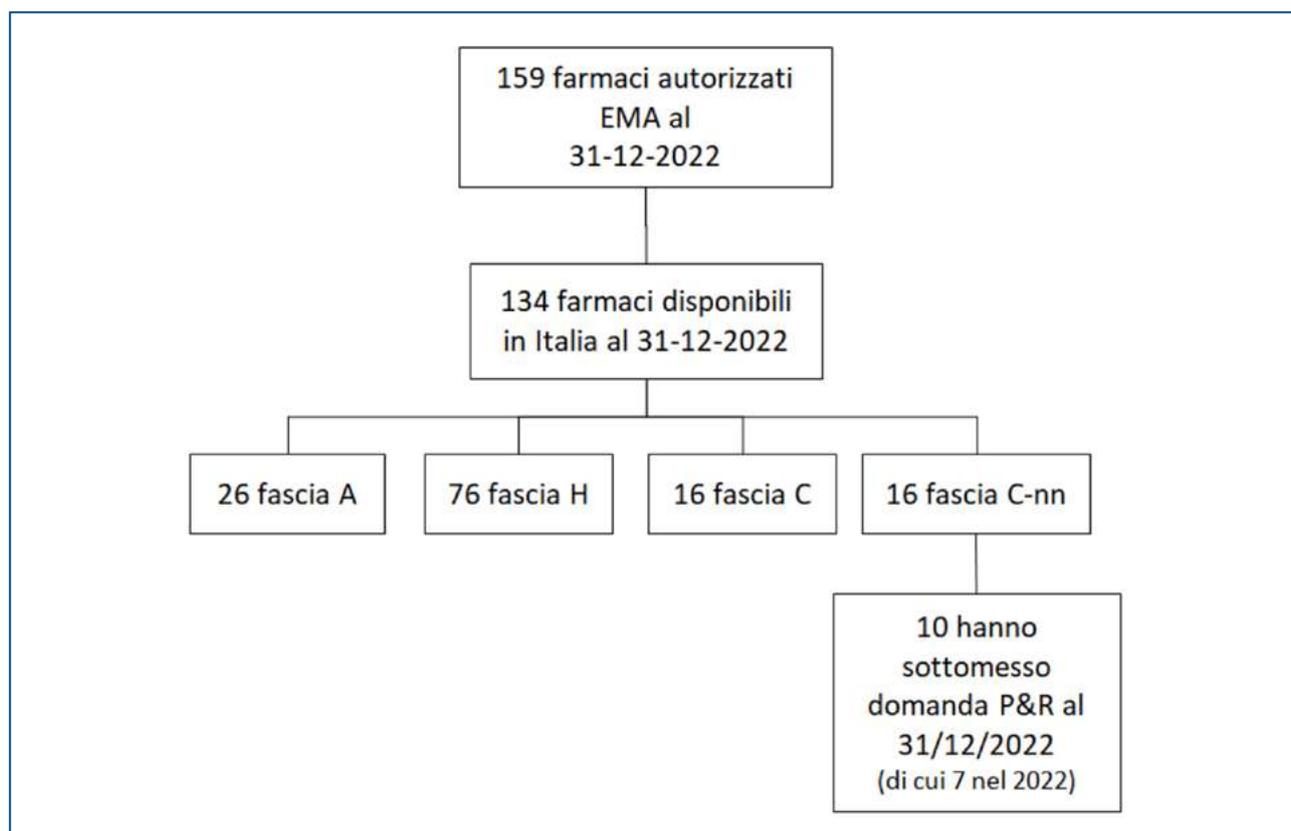


Figura 1.2

Confronto numero farmaci orfani autorizzati con procedura centralizzata EMA e AIFA al 31 dicembre 2022



Si rappresenta infine che delle 10 procedure in essere al 31/12/2022, 4 risultano concluse al 31/08/2023.

Spesa e consumo dei farmaci orfani

Le analisi di spesa e consumo sono state condotte sui 134 farmaci orfani disponibili in Italia al 31/12/2022. Per i farmaci orfani, la spesa totale nel 2022 (acquisti diretti + convenzionata) è stata pari a 1,98 miliardi di euro (in rialzo del 29% rispetto al 2021) rappresentando circa il 6,0% della spesa farmaceutica a carico del SSN. I consumi invece, si attestano a 11,4 milioni di dosi (+35,7% rispetto all'anno precedente), pari allo 0,04% del consumo complessivo di farmaci. Nel decennio 2013-2022 la spesa si è più che triplicata (+225%), presentando un tasso di crescita annuale (CAGR) del 12,5%, mentre i consumi sono raddoppiati (+103%) mostrando un tasso di crescita annuale del 7,4%, questi valori sono molto più alti rispetto ai tassi di crescita annuale osservati per lo stesso periodo per la spesa farmaceutica per acquisti diretti (spesa CAGR 6,1% e consumi CAGR 2%). Oltre il 99% dei farmaci orfani è dispensato nel canale degli acquisti diretti (**Tabella 1.1**).

Tabella 1.1

Trend di spesa e consumo (convenzionata e acquisti diretti) per i farmaci orfani, anni 2013-2022 presenti in classe di rimborsabilità A-SSN, H-SSN, C, C-NN

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Spesa farmaci orfani (OsMed + acquisti diretti, milioni di €)	608,9	716,2	822,2	947,6	1.022,7	1.306,9	1.554,9	1.402,7	1.535,1	1.982,7
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	6,4	7,1	6,7	4,2	4,5	5,8	6,8	6,1	6,4	6,0
Incidenza % spesa acquisti diretti orfani vs spesa orfani (OsMed + acquisti diretti)	100,0	100,0	100,0	99,7	99,6	99,7	99,9	100,0	100,0	99,9
Consumo (DDD) farmaci orfani (OsMed + acquisti diretti, milioni)	5,6	6,1	6,7	7,0	7,2	8,8	10,1	8,1	8,4	11,4
Incidenza % farmaci orfani sul consumo (OsMed + acquisti diretti)	0,002	0,002	0,003	0,026	0,026	0,031	0,035	0,029	0,030	0,04

Il dettaglio regionale mostra un maggior consumo in termini di DDD nelle Regioni del Nord che coprono quasi il 50% del consumo con conseguente maggiore spesa assoluta. Le Regioni a maggior spesa *pro-capite* sono l'Emilia Romagna e la P.A. di Bolzano con una spesa, rispettivamente, pari a 41,2 e 38,9 euro a fronte di una media nazionale di 33,6 euro; le Regioni a minor spesa sono Valle d'Aosta e Molise con una spesa rispettivamente di 14,1 e 25,9 euro, sebbene il Molise presenti un importante aumento di spesa *pro-capite* rispetto al 2021 (+58,2%) (**Tabella 1.2**). Sebbene si osservino queste differenze regionali, se si considerano le aree geografiche il consumo in termini di DDD per 1000 ab die si attesta a 0,5 per Centro e Sud e Isole e 0,6 per il Nord, valori paragonabili alla media nazionale; anche la spesa pro capite presenta valori simili tra Nord (34,9€), Centro (33,4€) e Sud e Isole (31,9€), che non si discostano molto dalla media nazionale pari a 33,6€, mostrando quindi un comportamento omogeneo tra aree geografiche, indice che non vi sono forti disparità di accesso alle cure per i pazienti affetti da malattie rare.

Tabella 1.2
Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani per Regione anno 2022

Regione	Spesa (milioni)	DDD (migliaia)	Inc. % spesa*	% acquisti diretti	Spesa pro capite	Δ % 22-21	DDD 1000 ab die	Δ % 22-21
Piemonte	136,4	754,5	6,9	100,0	30,7	27,9	0,5	25,0
Valle d'Aosta	1,8	10,7	0,1	100,0	14,1	-4,7	0,2	0,0
Lombardia	336,7	1.919,8	17,0	99,9	34,1	33,2	0,5	66,7
PA Bolzano	19,3	123,9	1,0	100,0	38,9	37,5	0,7	75,0
PA Trento	14,5	99,0	0,7	100,0	27,4	35,6	0,5	66,7
Veneto	167,8	1.023,0	8,5	100,0	34,4	35,4	0,6	50,0
Friuli VG	48,0	314,4	2,4	99,7	38,0	49,0	0,7	75,0
Liguria	59,1	346,1	3,0	100,0	35,8	31,1	0,6	50,0
Emilia R.	184,9	1.106,9	9,3	100,0	41,2	31,2	0,7	75,0
Toscana	133,8	813,9	6,8	100,0	35,0	25,4	0,6	50,0
Umbria	34,8	200,1	1,8	100,0	38,7	17,3	0,6	20,0
Marche	59,1	383,4	3,0	99,9	38,5	37,5	0,7	40,0
Lazio	170,8	954,0	8,6	99,9	30,2	24,3	0,5	25,0
Abruzzo	45,5	285,2	2,3	100,0	35,0	37,8	0,6	50,0
Molise	7,8	48,8	0,4	100,0	25,9	35,6	0,4	33,3
Campania	168,5	895,2	8,5	100,0	32,5	29,0	0,5	25,0
Puglia	136,5	775,5	6,9	100,0	35,3	21,3	0,5	25,0
Basilicata	16,2	79,9	0,8	100,0	29,6	29,8	0,4	0,0
Calabria	53,8	279,2	2,7	99,8	29,8	17,3	0,4	0,0
Sicilia	138,7	746,9	7,0	100,0	29,8	31,9	0,4	33,3
Sardegna	48,8	279,7	2,5	100,0	29,5	27,2	0,5	66,7
Italia	1.982,7	11.440,0	100,0	99,9	33,6	29,7	0,5	25,0
Nord	968,5	5.698,2	48,9	99,9	34,9	33,2	0,6	50,0
Centro	398,4	2.351,4	20,1	100,0	33,4	25,6	0,5	25,0
Sud e Isole	615,7	3.390,3	31,1	100,0	31,9	27,1	0,5	25,0

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

Nel 2022, la spesa dei farmaci orfani di classe C è stata pari a 15,5 milioni di euro, rappresentando l'1,3% della spesa complessiva per i farmaci orfani, in aumento del 7,6% rispetto allo scorso anno. Come mostrato in **Tabella 1.3**, le Regioni del Nord mostrano valori più alti rispetto alle regioni del Centro e del Sud per tutti gli indicatori principali di consumo, spesa e spesa pro capite. Le Regioni del Sud e Isole presentano valori di spesa pro capite nettamente inferiori alla media nazionale di 0,26€ (0,33 euro pro capite al Nord, 0,25 euro al Centro e 0,17 euro al Sud).

Tabella 1.3

Consumo e spesa (convenzionata e acquisti diretti) per farmaci orfani di classe C* per Regione anno 2022

Regione	DDD (migliaia)	Δ % 22-21	Spesa (migliaia)	Δ % 22-21	Spesa pro capite	Incidenza % sul consumo [^]	Incidenza % sulla spesa ^{**}
Piemonte	20,61	4,20	972,84	22,70	0,22	2,73	0,71
Valle d'Aosta	0,96	- 41,46	11,74	- 43,94	0,09	9,04	0,66
Lombardia	35,96	7,22	3.636,78	15,07	0,37	1,87	1,08
PA Bolzano	2,60	- 20,00	429,41	- 5,66	0,86	2,10	2,22
PA Trento	1,50	- 47,55	82,98	- 41,68	0,16	1,52	0,57
Veneto	20,45	5,85	1.935,65	12,92	0,40	2,00	1,15
Friuli VG	4,12	11,65	721,78	94,71	0,57	1,31	1,50
Liguria	5,19	- 10,36	142,72	- 47,75	0,09	1,50	0,24
Emilia R.	22,40	- 3,16	1.187,22	- 24,04	0,26	2,02	0,64
Toscana	14,54	- 12,36	1.094,64	-	0,29	1,79	0,82
Umbria	5,71	16,53	235,42	- 25,55	0,26	2,85	0,68
Marche	7,46	- 33,21	780,55	0,32	0,51	1,95	1,32
Lazio	24,37	0,25	866,69	- 25,52	0,15	2,55	0,51
Abruzzo	8,67	37,84	798,96	- 3,92	0,61	3,04	1,76
Molise	0,06	-	1,59	-	0,01	0,11	0,02
Campania	11,33	- 14,88	651,51	19,42	0,13	1,27	0,39
Puglia	8,42	- 18,01	356,25	- 58,05	0,09	1,09	0,26
Basilicata	1,64	- 40,79	261,30	183,10	0,48	2,05	1,62
Calabria	4,37	56,63	368,25	- 49,23	0,20	1,56	0,68
Sicilia	11,53	- 5,26	213,77	- 69,13	0,05	1,54	0,15
Sardegna	3,41	64,73	709,21	42,63	0,43	1,22	1,45
Italia	215,34	- 1,96	15.459,25	7,58	0,26	1,88	0,78
Nord	113,81	0,73	9.121,12	7,40	0,33	2,00	0,94
Centro	52,09	- 8,57	2.977,30	81,10	0,25	2,22	0,75
Sud e Isole	49,44	- 0,48	3.360,83	- 20,62	0,17	1,46	0,55

* esclusi i farmaci in C-NN

[^] calcolata sul totale del consumo dei farmaci orfani

^{**} calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani

Tra i farmaci orfani di classe C, la maggior parte della spesa è assorbita dal principio attivo defibrotide (rappresenta il 39,5% del totale della spesa dei farmaci orfani in classe C), la cui indicazione è il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) grave in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. I consumi maggiori sono invece attribuiti al pitolisant, indicato negli adulti per il trattamento della narcolessia (rappresenta l'81,4% dei consumi complessivi dei farmaci orfani in classe C), che da giugno 2022 è stato classificato in classe A (**Tabella 1.4**)

Tabella 1.4
Farmaci orfani di classe C^ per spesa 2022

Classe	Principio attivo	Spesa (€)	%*	Consumi (DDD)	%**
C	defibrotide	6.103.059	39,5	1.490	0,7
C	treosulfan	2.614.738	16,9	882	0,4
C	pitolisant	2.365.149	15,3	175.320	81,4
C	asfotase alfa	2.306.304	14,9	902	0,4
C	tobramicina	792.636	5,1	24.416	11,3
C	cenegermin	770.442	5	693	0,3
C	avapritinib	275.084	1,8	440	0,2
C	mannitolo	145.942	0,9	6.801	3,2
C	telotristat	36.848	0,2	1.560	0,7
C	clormetina\$	35.750	0,2	810	0,4
C	irinotecan	13.200	0,1	42,99	0
C	risdiplam\$	93,5	0	1.980	0,9
C	afamelanotide	0,16	0	0	0
C	darvadstrocel	0,16	0	0	0
C	ormone paratiroideo da DNA ricombinante	0,16	0	0	0
	Principi attivi che non movimentano	Spesa (€)	%*	Consumi (DDD)	%**
C	fattore X di coagulazione del sangue	0		0	
C	somapacitan	0		0	
	Totale fascia C	15.459.246	100	215.338	100

\$ risdiplam in classe C fino a gennaio 2022; clormetina in classe C fino a marzo 2022. Quota di spesa riportata solo per il periodo in classe C.

^ esclusi i farmaci in C-NN

*calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani in fascia C

** calcolata sul totale dei consumi dei farmaci orfani in fascia C

Tra i farmaci orfani di classe Cnn, la maggior parte della spesa è assorbita dal principio attivo gallio edotreotide (rappresenta il 53,1% del totale della spesa dei farmaci orfani in classe C-nn), un radiofarmaco indicato per la rivelazione di tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NET), che da settembre 2022 è stato riclassificato in classe H. I consumi maggiori sono invece attribuiti a osilodrostat, indicato per il trattamento di adulti affetti da sindrome di Cushing (rappresenta il 95,6% dei consumi complessivi dei farmaci orfani in classe C-nn), che da gennaio 2023 è stato classificato in classe A (**Tabella 1.5**)

Tabella 1.5
Farmaci orfani di classe Cnn[^] per spesa 2022

Classe	Principio attivo	Spesa (€)	%*	Consumi (DDD)	%**
Cnn	gallio edotreotide (68Ga) §	1.058.704	53,1	88	0,3
Cnn	glucarpidase	816.750	41,0	27	0,1
Cnn	mercaptamina§	116.600	5,8	244	0,8
Cnn	osilodrostat	1.387	0,1	29.147	95,6
Cnn	tebentafusp	103	0,0	969	3,2
	Principi attivi che non movimentano	Spesa (€)	%*	Consumi (DDD)	%**
Cnn	mexiletina	0		0	
Cnn	avacopan	0		0	
Cnn	artesanato	0		0	
Cnn	tagraxofusp	0		0	
Cnn	bulevirtide	0		0	
Cnn	budesonide	0		0	
Cnn	selumetinib	0		0	
Cnn	somatogon	0		0	
Cnn	voxelotor	0		0	
Cnn	ripretinib	0		0	
Cnn	lonapegsomatropin	0		0	
Cnn	efgartigimod alfa	0		0	
Cnn	lonafarnib	0		0	
Cnn	asciminib	0		0	
Cnn	obiltaximab	0		0	
	Totale fascia C-nn	1.993.545	100	30.474	100

[^] Si noti che ai fini della classe di rimborsabilità 2 dei farmaci classificati C-nn hanno concluso la procedura oltre il 15 dicembre, per cui ai fini dei procedimenti amministrativi AIFA risultano classificati come C-nn a tutto il 2022 (osilodrostat, bulevirtide).

[§] gallio edotreotide in classe C-nn fino ad agosto 2022; mercaptamina in classe C-nn fino a luglio 2022. Quota di spesa riportata solo per il periodo in classe C-nn.

* calcolata sul totale della spesa dei farmaci orfani in fascia C-nn

** calcolata sul totale dei consumi dei farmaci orfani in fascia C-nn

Tra i primi 30 farmaci orfani per spesa e consumo, le prime due posizioni sono occupate da daratumumab e dall'associazione elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, che rappresentano circa il 30% della spesa e il 40% dei consumi complessivi per i farmaci orfani (Tabella 1.6).

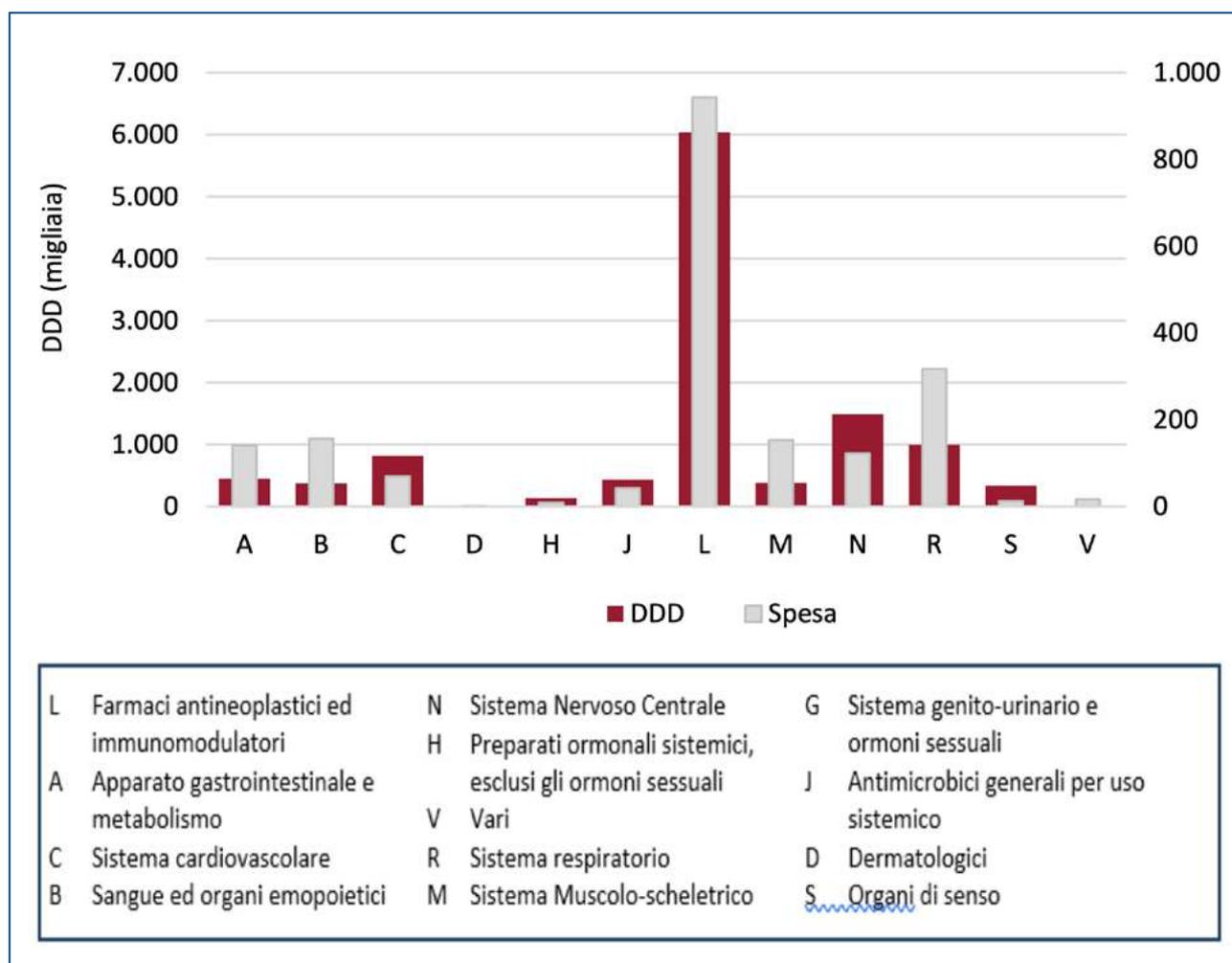
Tabella 1.6

Spesa e consumo per i primi 30 farmaci orfani (A, H, C, C-NN) in ordine decrescente di spesa: confronto anni 2021-2022

N	Primi 30 farmaci orfani (molecole)	Classe prevalente nel 2022	DDD (migliaia)	Δ % 22-21	Spesa (milioni)	Δ % 22-21	Incidenza % sul consumo	Incidenza % sulla spesa	% acquisti diretti	Rango 2021 (per spesa)
1	daratumumab	H	4.139,90	>100	390,6	62,2	36,2	19,7	100	1
2	elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	A	712,8	>100	206,2	>100	6,2	10,4	100	6
3	eculizumab	H	162,6	-2,3	118,5	-7,1	1,4	6	100	4
4	ivacaftor	A	242,3	54,9	105,6	36,2	2,1	5,3	100	2
5	tafamidis	H	1.032,80	>100	66,8	>100	9	3,4	100	37
6	nusinersen	H	163,7	-15,4	65,8	-16,2	1,4	3,3	100	3
7	pomalidomide	H	251,6	22,2	61	20,5	2,2	3,1	100	7
8	macitentan	A	674,5	6,3	59,2	6,3	5,9	3	100	5
9	albutrepenonacog alfa	A	50	15,4	53,1	12,5	0,4	2,7	99,6	8
10	brentuximab vedotin	H	151,1	55,5	44,3	>100	1,3	2,2	100	15
11	risdiplam	H	110,8	>100	42,4	>100	1	2,1	100	86
12	patisiran	H	76,2	47,3	39,3	47,3	0,7	2	100	11
13	carfilzomib	H	283,4	11,8	37,4	7,9	2,5	1,9	100	9
14	niraparib	H	223,2	66,6	34,3	29,6	2	1,7	100	12
15	caplacizumab	H	9,5	85,6	32,4	88,9	0,1	1,6	100	20
16	tisagenlecleucel	H	0,1	-13,3	30,6	-1	0	1,5	100	10
17	axicabtagene ciloleucel	H	0,2	60	25,7	47,4	0	1,3	100	19
18	luspatercept	A	231,8		24,9		2	1,3	100	89
19	ponatinib	H	107,9	7,3	24,7	6,6	0,9	1,3	100	13
20	migalastat	A	50	5	23,3	5	0,4	1,2	100	14
21	eliglustat	A	36,2	23,1	22,5	23,1	0,3	1,1	100	18
22	lanadelumab	A	37,2	55,8	20,7	56,8	0,3	1	100	31
23	ataluren	H	12,6	7,3	19,6	5,6	0,1	1	100	17
24	isavuconazolo	A	182,8	18,8	19,3	12,6	1,6	1	99,9	21
25	letermovir	A	55	0,5	18,8	-3,1	0,5	1	100	16
26	acido obeticolico	H	223,8	26,3	18,2	23,7	2	0,9	100	28
27	obinutuzumab	H	273,4	16,1	17,8	16,2	2,4	0,9	100	26
28	eftrenonacog alfa	A	26,1	2,4	17,5	2,8	0,2	0,9	99,1	22
29	burosumab	H	91,4	48,2	17,3	48,5	0,8	0,9	100	33
30	elosulfase alfa	H	5,7	6,5	17,2	6,5	0,1	0,9	100	24
	Totale primi 30		9.618,50	33,9	1.674,80	22,6	84,1	84,5	100	
	Altri orfani		1.821,50	-16,2	307,9	22,5	15,9	15,5	99,8	
	Totale orfani		11.440,00	35,7	1.982,70	29,2	100	100	99,9	

La categoria terapeutica degli antineoplastici ed immunomodulatori è quella che impegna la maggior parte della spesa e dei consumi (rispettivamente 47,6% e 52,7%). Sono seguiti, per quanto riguarda la spesa, dai farmaci per il sistema respiratorio (16%), per il sangue ed organi emopoietici (7,9%), del sistema muscolo-scheletrico (7,7%) e dell'apparato gastro-intestinale e metabolismo (7,1%), mentre in relazione ai consumi sono seguiti dai farmaci del sistema nervoso centrale (13%), per il sistema respiratorio (8,7%), del sistema cardiovascolare (7,2%) e dai farmaci per l'apparato gastrointestinale (3,9%) (Figura 1.3).

Figura 1.3
Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2022 (Classe A, H, C, C-NN)



L'analisi dettagliata della distribuzione della spesa dei farmaci orfani per area terapeutica, mostra che i farmaci utilizzati per i linfomi e mielomi e altre onco-ematologiche e i farmaci per le malattie genetiche rappresentano oltre il 50% della spesa e il oltre il 60% dei consumi (**Tabella 1.7**).

Tabella 1.7

Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per area terapeutica: anno 2022 (Classe A, H, C, C-NN)

Area terapeutica	Spesa	Δ % 22-21	DDD	Δ % 22-21	Spesa pro capite	DDD 1000 ab die	Inc.% spesa*
Linfomi e mielomi, altre onco- ematologiche	635.333.465	54,3	5.026.291	122,1	10,77	85,22	32,04
Malattie genetiche	508.233.992	105,8	2.241.760	279,8	8,62	38,01	25,63
Malattie metaboliche ereditarie	158.719.337	24,2	328.099	30,0	2,69	5,56	8,01
Patologie ematologiche non neoplastiche	150.874.465	11,0	410.958	143,9	2,56	6,97	7,61
Leucemie	137.647.960	23,7	500.495	10,6	2,33	8,49	6,94
Malattie neuromuscolari	135.299.495	23,6	287.040	38,8	2,29	4,87	6,82
Ipertensione arteriosa polmonare	67.114.373	-2,3	820.384	-4,4	1,14	13,91	3,39
Tumori	63.560.360	2,3	296.431	9,1	1,08	5,03	3,21
Malattie autoimmuni	50.624.660	59,0	233.551	28,1	0,86	3,96	2,55
Malattie infettive	40.602.262	4,6	283.638	10,2	0,69	4,81	2,05
Malattie endocrine e metaboliche	12.116.667	28,3	286.192	54,1	0,21	4,85	0,61
Malattie neurologiche	10.201.770	170,0	343.981	81,2	0,17	5,83	0,51
Altro	7.321.826	23,8	47.675	157,7	0,12	0,81	0,37
Disturbi oculari	4.197.995	23,8	333.450	3,8	0,07	5,65	0,21
Nefropatie	816.750	-	27	-	0,01	0,00	0,04
Totale	1.982.665.378	29,2	11.439.971	35,7	33,61	194,0	100,0

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

SEZIONE 2: Tempo di autorizzazione e accesso regionale

Questa sezione è dedicata alle analisi delle tempistiche rilevate per valutare la reale disponibilità dei farmaci orfani attraverso le confezioni movimentate dalle strutture del Sistema Sanitario Nazionale. Nel dettaglio sono stati valutati tre indicatori, a partire dall'autorizzazione EMA fino alla movimentazione in ciascuna regione.

Ciascuna specialità medicinale è stata considerata un'unica volta anche se avente più indicazioni, prendendo nello specifico la data più remota. Specificatamente le date considerate ai fini delle elaborazioni sono:

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

Dal sistema NPR sono state estratte (estrazione al 31/08/2023) le informazioni relative alla data di autorizzazione della CE, alla data di sottomissione del dossier di P&R in AIFA, alla data di conclusione del processo negoziale e all'esito del processo negoziale stesso. Queste informazioni sono state agganciate ad ogni farmaco presente nella lista dei farmaci orfani disponibili in Italia al 31/12/2022. Quindi, partendo dai 134 farmaci orfani autorizzati (che hanno cioè una AIC nazionale) e disponibili in Italia, completi delle informazioni temporali ricavate dal sistema NPR, sono stati prima selezionati tutti i farmaci che hanno sottomesso istanza di prezzo e rimborso in AIFA tra il 2012 e il 2022, e successivamente, sono stati selezionati i farmaci che hanno concluso il procedimento di P&R entro il 31/12/2022.

Sulla base di queste date sono stati individuati tre indicatori volti a misurare la durata di ciascuna fase sia dal punto di vista delle Agenzie regolatorie (Europea e Italiana), sia dal punto di vista della disponibilità per il paziente: ciascun indicatore è definito come differenza espressa in giorni (Figura 2.1). Successivamente alla autorizzazione della CE – e prima della presentazione dell'istanza di negoziazione del P&R – vi è la fase di autorizzazione nazionale in cui, ai farmaci autorizzati con procedura centralizzata che ne fanno richiesta, viene attribuito un numero di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nazionale e vengono classificati d'ufficio in classe C non negoziata (C-nn), dove permangono fino a quando i titolari AIC non sottomettono l'istanza di P&R attraverso il sistema NPR. Le tempistiche relative alla fase di autorizzazione nazionale non sono disponibili.

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

- La durata **CE-sottomissione**: tempo che intercorre dalla data della decisione della Commissione Europea alla data sottomissione dossier P&R in AIFA;
- La durata **procedimento in AIFA per definizione P&R**: tempo che intercorre dalla data di presentazione ad AIFA dell'istanza di P&R alla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale della determina di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità;
- La durata **GU-prima commercializzazione**: tempo che intercorre dalla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale, e quindi conclusione del procedimento, alla prima data di movimentazione del farmaco orfano all'interno di ciascuna regione. Per questo indicatore sono stati utilizzati i dati relativi alle movimentazioni regionali provenienti dal flusso della Tracciabilità del farmaco.

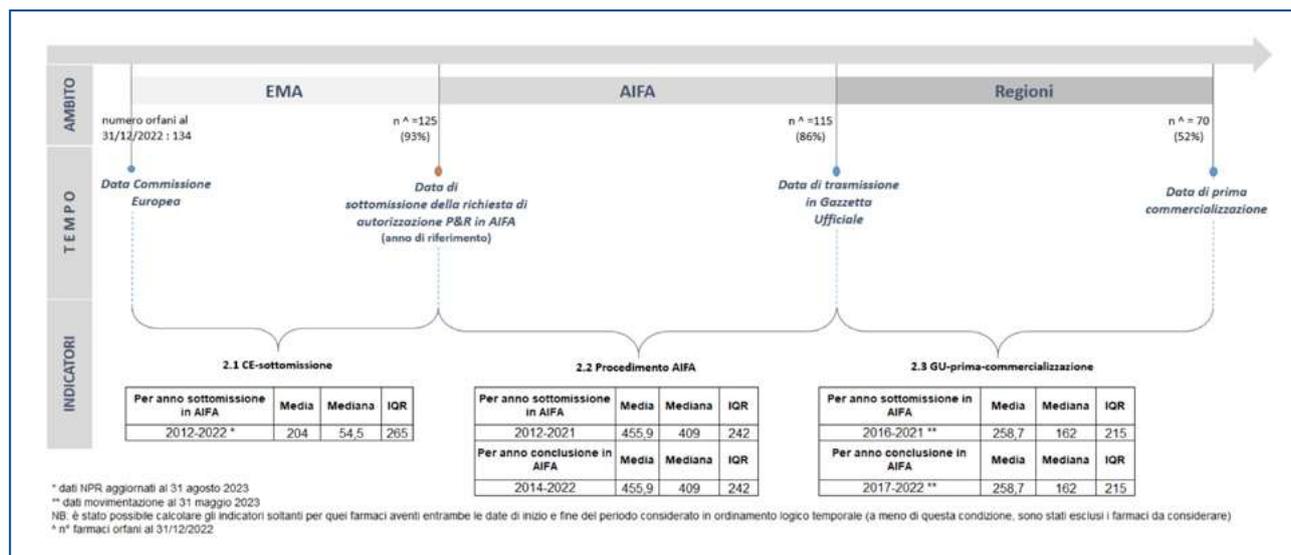
L'indicatore "durata procedimento in AIFA" include anche i periodi di "clock stop" durante i quali la procedura è sospesa, sia in attesa che le aziende inviino la documentazione richiesta dai Comitati Tecnici, sia per dar seguito alle richieste di audizione presentate dalle aziende, pertanto i tempi effettivi di valutazione da parte di AIFA sono inferiori.

I farmaci valutati per l'indicatore "CE sottomissione" sono stati stratificati per **anno di sottomissione della domanda di P&R** ad AIFA (da parte del titolare AIC). I farmaci valutati per gli indicatori "Durata procedimento in AIFA" e "GU-prima commercializzazione" sono stati stratificati sia per **anno di sottomissione della domanda di P&R in AIFA** sia per **anno di conclusione del procedimento in AIFA**. Questo permette di avere un quadro complessivo sia delle procedure sottomesse che di quelle concluse con le relative tempistiche.

Per quanto riguarda la data relativa alla prima movimentazione regionale e alla data della Commissione Europea, essendo disponibili soltanto il dettaglio mensile, per approssimazione la data di prima movimentazione e di decisione della Commissione Europea è stata convertita in giorni attribuendola al giorno 15 di ciascun mese.

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

Figura 2.1
Costruzione e definizione dei due indicatori temporali



2.1 Durata CE-sottomissione

L'indicatore "durata CE-sottomissione" valuta il tempo che titolari di AIC, dopo aver ricevuto l'autorizzazione dalla Commissione Europea, impiegano a presentare l'istanza di negoziazione P&R in AIFA. In questa analisi, partendo dai 134 farmaci orfani disponibili in Italia al 31/12/2022, 125 hanno sottomesso l'istanza per la negoziazione di P&R entro il 31/12/2022 (in riferimento alla figura 1.2, si tratta dei farmaci che al termine del procedimento sono stati classificati in classe A (n. 26), classe H (n. 76), classe C (n. 16) + i 10 farmaci in classe C-nn che hanno sottomesso l'istanza ma che non hanno concluso il procedimento entro il 2022. Da questi 128 farmaci vengono esclusi quelli che non sono tracciati su NPR in modo completo (n. 3)).

Le analisi delle classi terapeutiche mostrano che circa il 39% dei farmaci orfani negoziati appartengono all'ATC L (antineoplastici ed immunomodulatori) e il 19% all' ATC A (apparato gastrointestinale e metabolismo) (**Tabella 2.1.1**).

Tabella 2.1.1

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

Anno sottomissione AIFA	I livello ATC												Totale
	A	B	C	D	H	J	L	M	N	R	S	V	
2012	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3
2013	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
2014	1	1	2	0	0	2	4	0	0	2	0	0	12
2015	5	0	0	1	0	3	4	1	1	0	0	0	15
2016	2	2	0	1	0	0	5	0	1	0	1	0	12
2017	4	0	0	0	1	1	7	1	0	0	2	1	17
2018	2	2	0	0	0	0	4	1	1	0	2	0	12
2019	1	1	1	0	0	0	3	0	2	1	0	0	9
2020	5	2	1	0	1	0	4	1	0	1	0	0	15
2021	3	1	0	0	1	2	9	2	1	0	0	1	20
2022	0	0	0	0	1	0	5	0	0	0	0	1	7
Totale	23	9	4	2	5	8	49	6	7	4	5	3	125

Analizzando le principali statistiche descrittive in termini di giorni intercorsi tra la data della Commissione Europea alla data di sottomissione in AIFA (**Figura 2.1.1** e **Tabella 2.1.2**), si nota in generale che per i farmaci orfani il tempo impiegato per presentare in AIFA l'istanza di negoziazione di prezzo e rimborso è in media circa 7 mesi, mentre la mediana è circa 2 mesi. Considerando la distribuzione asimmetrica dei dati è preferibile prendere in considerazione il valore mediano. La mediana mostra valori molto variabili negli anni: non sembra esserci infatti un comportamento sistematico né prevedibile da parte delle aziende.

Un dato apparentemente anomalo è il valore massimo riscontrato nel 2021 (2.678 giorni): si tratta di un farmaco approvato dalla CE nel 2013, che ha presentato domanda di P&R nel 2021 dopo oltre 7 anni (**Figura 2.1.1** e **Tabella 2.1.2**).

Figura 2.1.1

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

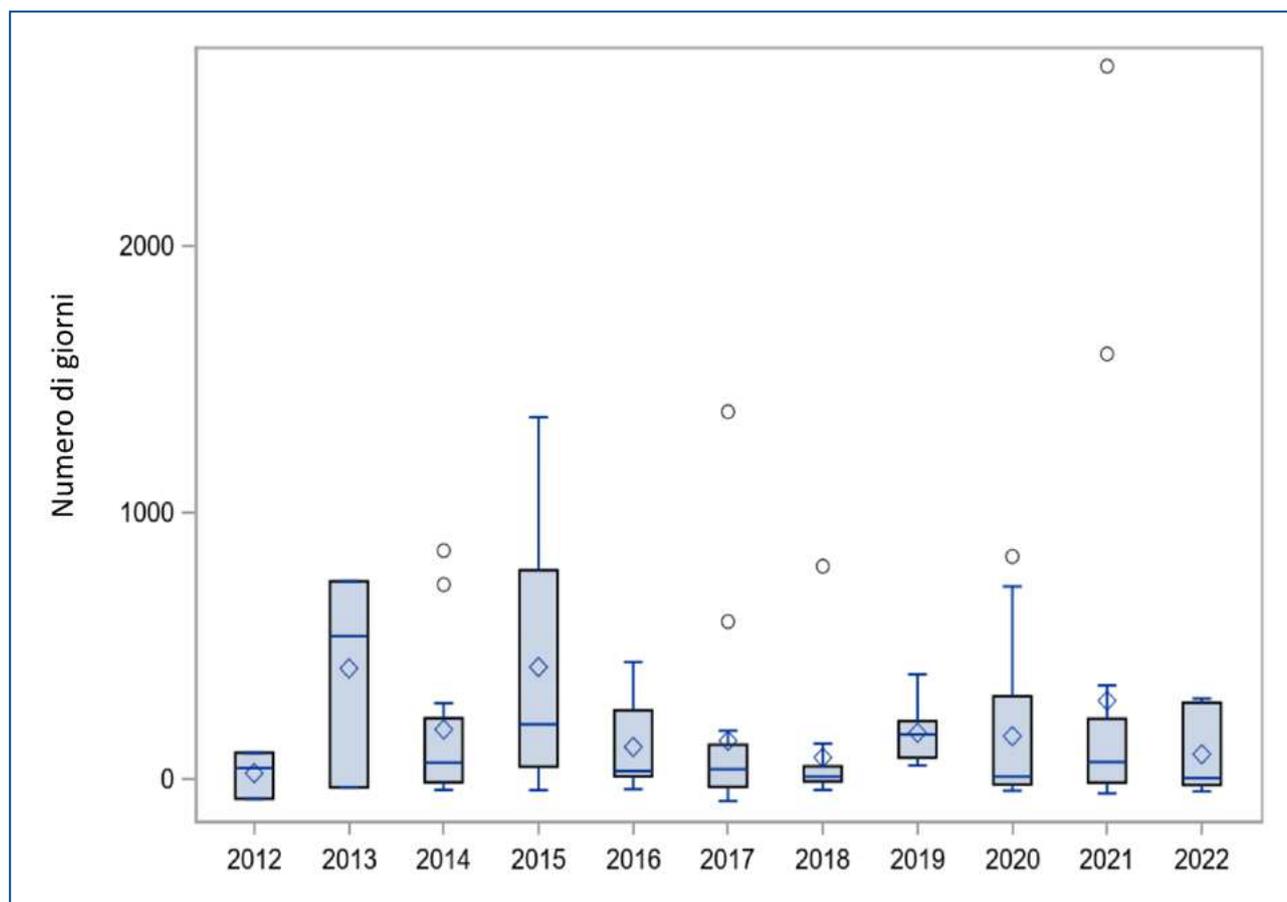


Tabella 2.1.2

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

Anno sottomissione AIFA	N	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2012	3	20,0	-76	-76	39	97	97	88,1
2013	3	414,0	-34	-34	535	741	741	401,4
2014	12	184,5	-43	-15	60	227	857	300,7
2015	15	419,2	-44	45	204	783	1358	494,9
2016	12	118,8	-40	8	28	257	438	166,5
2017	17	142,1	-85	-32	35	127	1379	355,4
2018	12	79,2	-43	-11	7	46	798	231,0
2019	9	172,0	49	78	166	216	392	117,0
2020	15	159,3	-46	-22	7	309	835	290,4
2021	20	292,6	-56	-16	62	225	2678	665,8
2022	7	91,1	-48	-24	2	285	301	149,0
Totale	125	204,3	-85	-11	55	254	2678	393,4

2.2 Durata procedimento in AIFA per definizione P&R

L'indicatore "durata procedimento in AIFA per definizione P&R" valuta il tempo che l'agenzia regolatoria nazionale impiega per completare l'iter di valutazione delle istanze di P&R di un farmaco orfano. In questa analisi, ripartendo quindi dai 125 farmaci orfani per i quali è stata sottomessa la procedura di P&R (entro il 2022), 115 hanno completato il procedimento di negoziazione entro il 31/12/2022.

Le analisi delle classi terapeutiche mostrano che circa il 37% dei farmaci orfani negoziati appartengono all'ATC L (antineoplastici ed immunomodulatori) e il 20% all' ATC A (apparato gastrointestinale e metabolismo) (**Tabella 2.2.1**).

Nelle tabelle stratificate per anno di sottomissione in AIFA, non è presente l'anno 2022 perché nessuno dei farmaci che ha sottomesso l'istanza di P&R nel 2022 ha concluso la procedura di negoziazione in tale anno.

Tabella 2.2.1

Numero di farmaci orfani che hanno completato l'iter di negoziazione, per anno di sottomissione in AIFA e I livello ATC, per l'indicatore "durata procedimento in AIFA"

Anno sottomissione AIFA	I livello ATC												Totale
	A	B	C	D	H	J	L	M	N	R	S	V	
2012	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3
2013	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
2014	1	1	2	0	0	2	4	0	0	2	0	0	12
2015	5	0	0	1	0	3	4	1	1	0	0	0	15
2016	2	2	0	1	0	0	5	0	1	0	1	0	12
2017	4	0	0	0	1	1	7	1	0	0	2	1	17
2018	2	2	0	0	0	0	4	1	1	0	2	0	12
2019	1	1	1	0	0	0	3	0	2	1	0	0	9
2020	5	2	1	0	1	0	4	1	0	1	0	0	15
2021	3	1	0	0	1	1	7	2	1	0	0	1	17
Totale	23	9	4	2	4	7	42	6	7	4	5	2	115

Analizzando la durata del procedimento di negoziazione del prezzo e della rimborsabilità in AIFA, in termini di giorni intercorsi tra la data di sottomissione dell'istanza di P&R alla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale del determina di conclusione del procedimento (**Figura 2.2.1** e **Tabella 2.2.2**), si osserva che per i farmaci orfani il tempo impiegato è in mediana circa 409 giorni (13,5 mesi) e 456 giorni in media (15 mesi).



Figura 2.2.1

Boxplot dell'indicatore durata procedimento in AIFA (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA

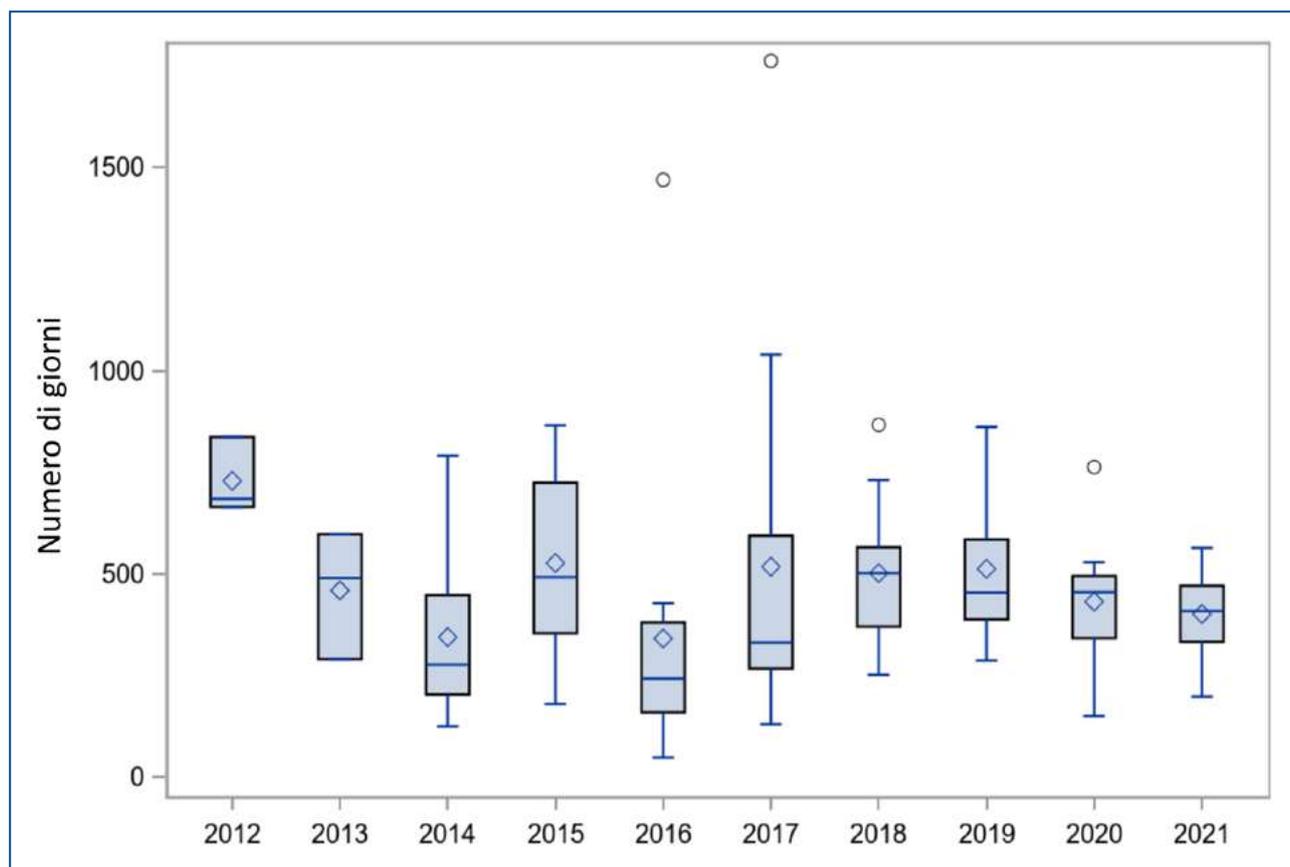


Tabella 2.2.2

Indicatore “durata procedimento in AIFA” (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA

Anno sottomissione in AIFA	N	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2012	3	729,0	665	665	685	837	837	94,1
2013	3	459,3	290	290	490	598	598	156,3
2014	12	344,3	125	203	277	448	791	219,1
2015	15	526,8	180	354	492	725	866	217,4
2016	12	341,3	48	159	243	381	1470	373,3
2017	17	517,8	130	267	331	594	1763	428,2
2018	12	502,0	252	371	502	566	867	172,6
2019	9	512,4	287	388	454	585	862	190,4
2020	15	431,7	150	342	455	495	763	140,6
2021	17	401,4	198	333	409	471	564	94,8
Totale	115	455,9	48	290	409	532	1763	257,3

Stratificando i 115 farmaci che hanno concluso l'iter negoziale entro il 31/12/2022, si osserva che le tempistiche medie e mediane rimangono invariate, ma cambia il numero di farmaci analizzato per ciascun anno e i tempi per ciascun anno (questo è dovuto al fatto che complessivamente il campione di farmaci analizzato è lo stesso mentre cambia la composizione anno per anno). Questa analisi di sensibilità ci permette di osservare quanti farmaci per ogni anno hanno concluso la procedura negoziale. Inoltre, ci permette di osservare sia i farmaci che hanno concluso la procedura di negoziazione nello stesso anno di sottomissione, sia quelli che hanno sottomesso e concluso in due anni diversi (Figura 2.2.2 e Tabella 2.2.3).

Figura 2.2.2

Boxplot dell'indicatore durata procedimento in AIFA (tempo in giorni) per anno di conclusione procedimento in AIFA

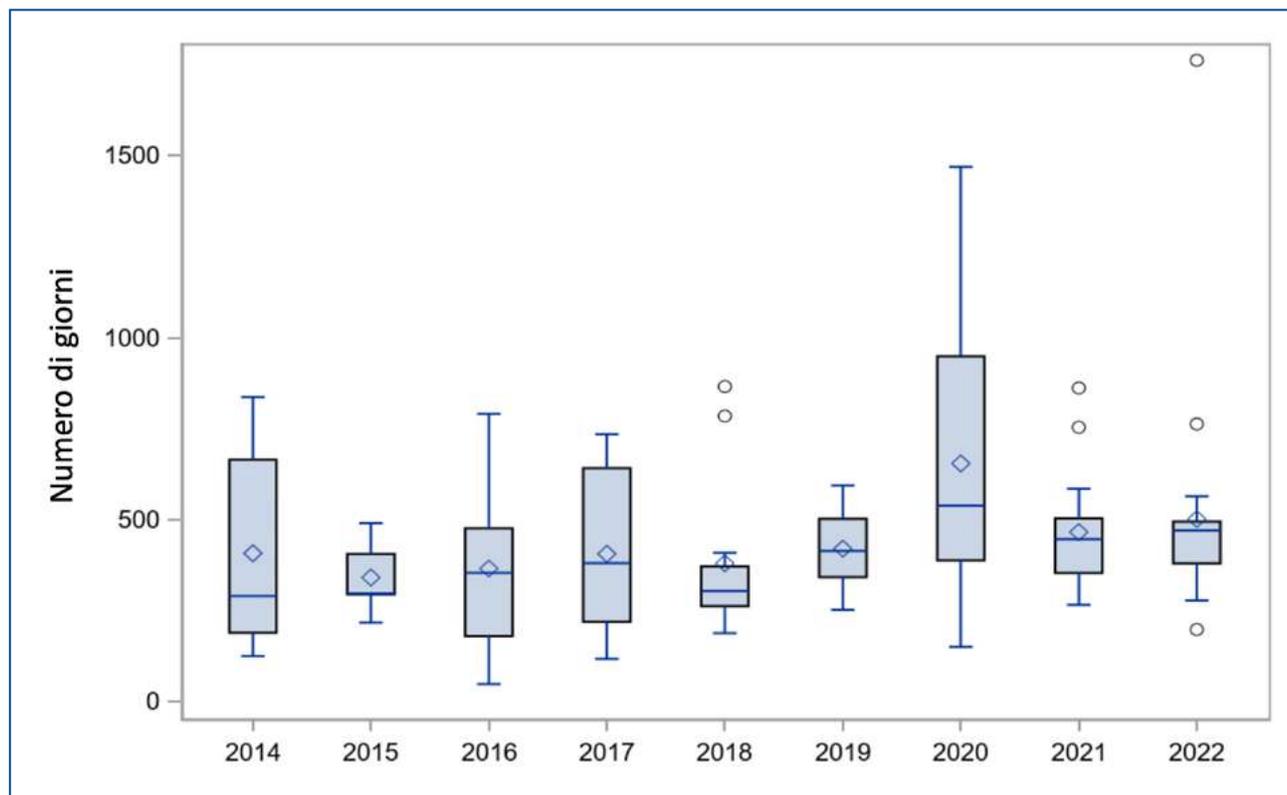


Tabella 2.2.3

Indicatore durata procedimento in AIFA (tempo in giorni) per anno di conclusione procedimento in AIFA

Anno conclusione in AIFA	N	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2014	11	407,5	125	189	290	665	837	254,8
2015	5	341,0	217	295	297	406	490	107,1
2016	11	365,5	48	180	354	476	791	231,7
2017	16	406,0	117	220	381	642	735	222,7
2018	12	380,1	188	263	304	372	866	215,7
2019	8	420,3	252	342	414	502	594	110,7
2020	15	654,5	150	388	539	949	1470	350,0
2021	16	465,9	266	354	447	504	862	159,0
2022	21	501,6	198	380	470	495	1763	311,6
Totale	115	455,9	48	290	409	532	1763	257,3

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

In questa sezione vengono mostrati i risultati relativi all'indicatore "durata GU-prima commercializzazione" che considera i giorni che intercorrono tra la data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale del procedimento concluso in AIFA e la prima data di movimentazione del farmaco orfano all'interno di ciascuna regione.

Per questo indicatore sono stati presi in considerazione i farmaci orfani autorizzati da AIFA e che abbiano avuto almeno una movimentazione regionale entro il 31/05/2023. Poiché i dati della tracciabilità del farmaco relativamente alle movimentazioni regionali sono disponibili a partire dal 2016, per questa analisi sono stati selezionati solo i farmaci autorizzati da AIFA dal 2016 in poi, in quanto se venissero inclusi anche i farmaci autorizzati precedentemente, la loro movimentazione regionale sarebbe tracciabile dal 2016 in poi, generando dei tempi medi e mediani molto lunghi che non rispecchierebbero la realtà. Pertanto, partendo dai 99 farmaci orfani che hanno concluso la procedura di negoziazione in AIFA tra il 2016 e il 2022 (cfr tab 2.2.3, colonna "N"), 70 (70,7%) hanno avuto almeno una movimentazione regionale successivamente alla conclusione del processo negoziale (farmaci di classe A, H o C). Le regioni con il più alto numero di farmaci orfani movimentati sono Lombardia, Puglia, Lazio, Piemonte, Veneto, Toscana ed Emilia Romagna mentre quelli con il minor numero sono Valle d'Aosta, Molise e PA Trento (Tabella 2.3.1). Il valore riportato per il totale Italia conteggia i singoli farmaci orfani movimentati, in ogni anno, in almeno una regione.

Tabella 2.3.1

Numero di farmaci orfani A, H e C per anno di conclusione procedimento in AIFA e Regione per l'indicatore "GU-prima commercializzazione"

Codice Istat	Regione	Anno conclusione procedimento in AIFA						
		2017	2018	2019	2020	2021	2022	Totale
130	Abruzzo	8	7	6	8	7	9	45
170	Basilicata	6	6	5	5	5	7	34
180	Calabria	8	6	6	10	8	11	49
150	Campania	8	7	6	10	8	11	50
80	Emilia R	9	7	7	11	8	9	51
60	Friuli VG	8	8	5	8	9	8	46
120	Lazio	9	7	6	11	10	10	53
70	Liguria	8	7	7	7	5	13	47
30	Lombardia	8	7	7	12	9	12	55
110	Marche	8	7	6	7	7	9	44
140	Molise	6	3	1	5	5	5	25
41	PA Bolzano	6	5	2	6	8	7	34
42	PA Trento	7	3	1	6	7	4	28
10	Piemonte	8	7	7	11	8	12	53
160	Puglia	8	7	7	11	8	13	54
200	Sardegna	7	7	6	7	8	8	43
190	Sicilia	8	7	7	10	7	10	49
90	Toscana	8	8	7	12	6	10	51
100	Umbria	8	6	6	6	8	8	42
20	Valle d'Aosta	4	3	0	2	3	2	14
50	Veneto	8	8	6	11	8	13	54
ITALIA		9	9	7	14	14	17	70

Analizzando le tempistiche di questo indicatore, si osserva che i farmaci orfani analizzati per anno di sottomissione AIFA impiegano in media circa 8 mesi e mezzo (258,7 giorni) e in termini di mediana circa 5 mesi (162 giorni) per essere movimentati, a partire dalla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale.

Il tempo medio nazionale alla movimentazione tende a ridursi negli anni (da circa 407 giorni circa nel 2016, a circa 161 nel 2021). Stesso andamento decrescente si osserva per la variabilità, confermando quindi che la disponibilità regionale tende a diventare più rapida e omogenea, a vantaggio dei pazienti (**Figura 2.3.1** e **Tabella 2.3.2**). È tuttavia importante ricordare che tali farmaci possono essere resi disponibili ai pazienti anche attraverso ulteriori strumenti legislativi (§ par. 1) non intercettati dal sistema NSIS della tracciabilità. È evidente tuttavia che solo un acquisto “ordinario” (e quindi dichiarato in tracciabilità) rappresenta un utilizzo strutturato e diffuso del farmaco.

Figura 2.3.1

Boxplot dell'indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA per i farmaci A, H e C

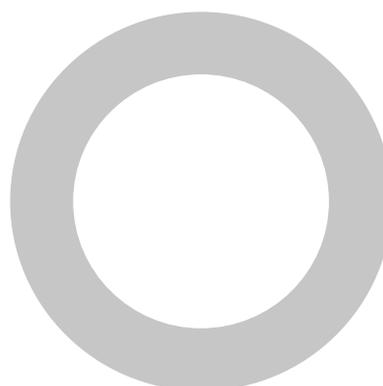
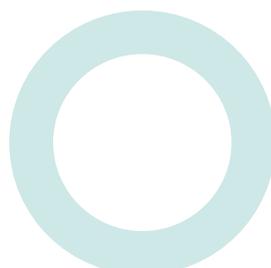
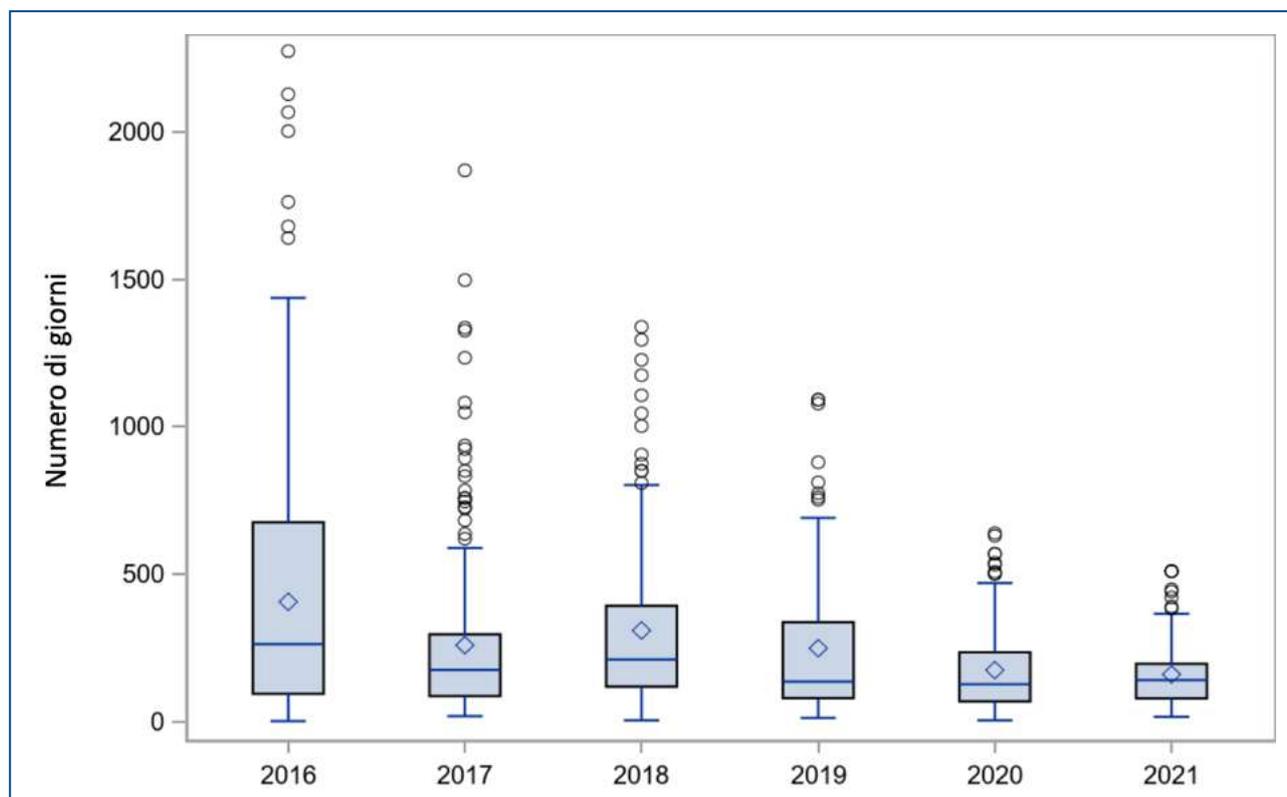


Tabella 2.3.2

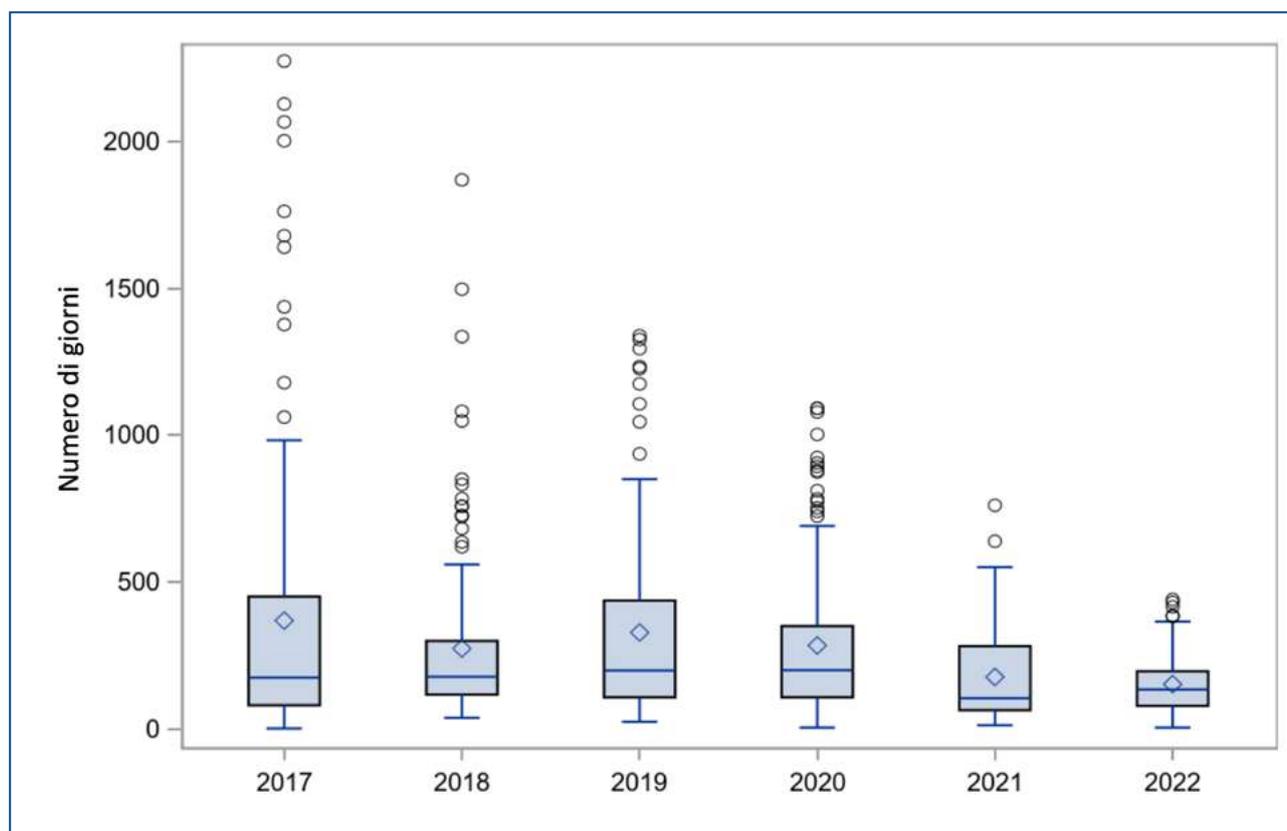
Indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di sottomissione in AIFA per i farmaci A, H e C

Anno di sottomissione in AIFA	N° farmaci	N° regioni	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2016	9	21	407	3	96	264	677	2273	466,1
2017	15	21	260,3	20	88	177	297	1869	275,6
2018	11	21	310,0	6	120	212	394	1339	287,3
2019	9	21	249,9	14	81	137	338	1092	252,3
2020	12	21	176,0	6	70	128	236	640	147,4
2021	14	21	161,3	18	80	142	197	511	105,3
Totale	70	21	258,7	3	88	162	303	2273,0	288,1

L'analisi di sensibilità per anno di conclusione procedimento in AIFA, ci permette di osservare le stesse tempistiche medie e mediane di movimentazione regionale dei 70 farmaci orfani (in media 8,5 e in termini mediani 5 mesi). Da sottolineare che i farmaci movimentati nel 2022 hanno tempi sensibilmente ridotti e omogenei rispetto agli anni precedenti. Infatti, l'andamento della media e della deviazione standard tende a diminuire negli anni. (**Figura 2.3.2** e **Tabella 2.3.3**)

Figura 2.3.2

Boxplot dell'indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di conclusione procedimento in AIFA per i farmaci A, H e C



Nota: al netto dei valori negativi

Tabella 2.3.3

Indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di conclusione procedimento in AIFA per i farmaci A, H e C

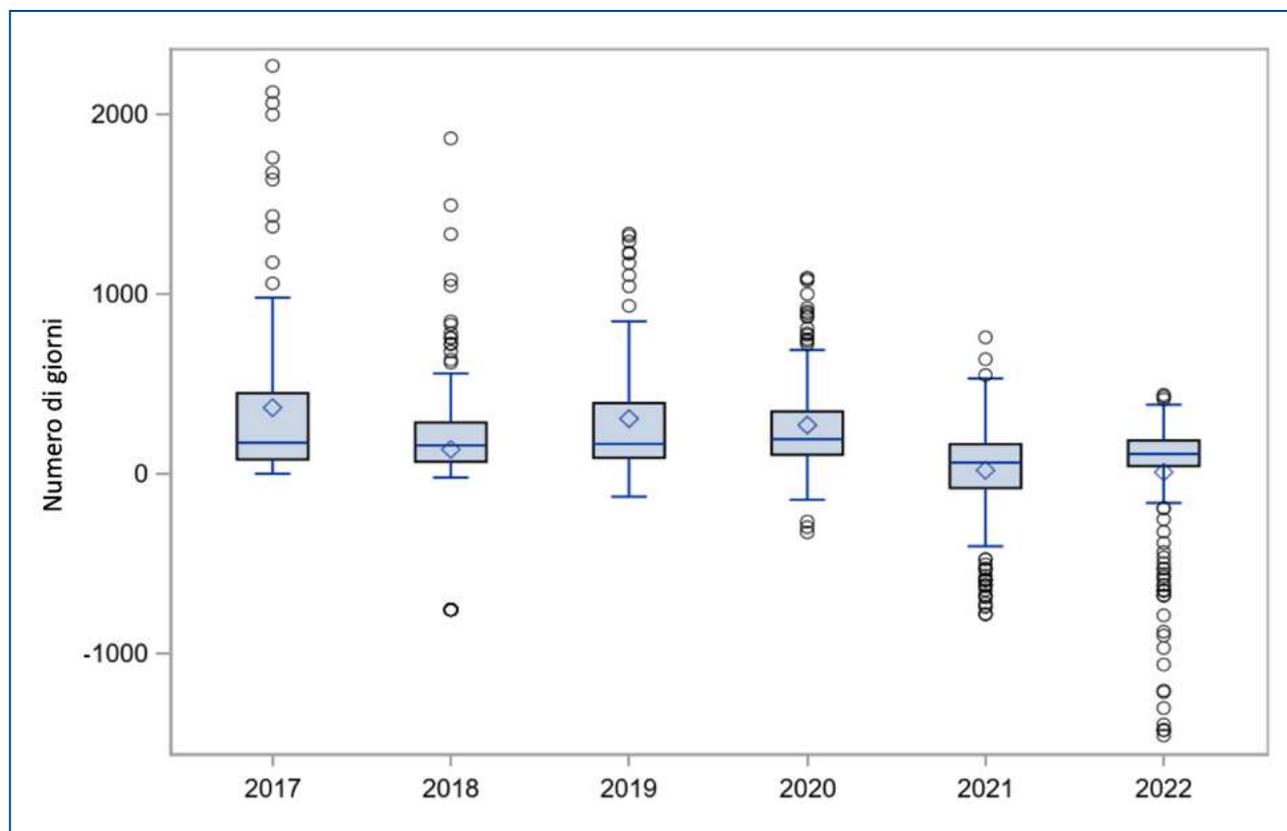
Anno di conclusione in AIFA	N° farmaci	N° regioni	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2017	9	21	370	3	82	176	452	2273	448,9
2018	9	21	274,8	39	118	179	301	1869	287,9
2019	7	20	329,6	26	109	200	438	1339	331,6
2020	14	21	285,3	6	109	201	352	1092	246,1
2021	14	21	178,2	14	65	106	283	762	159,1
2022	17	21	153,7	6	80	136	197	442	89,5
Totale	70	21	258,7	3	88	162	303	2273,0	288,1

Nota: al netto dei valori negativi

Se si considerano anche i farmaci che hanno avuto una movimentazione regionale prima della conclusione del processo negoziale, e quindi i farmaci classificati come C-NN, il numero sale a 71 (il 71,7% dei farmaci che hanno concluso il procedimento negoziale tra il 2016 e il 2022 (n. 99)) e le tempistiche di movimentazione regionale si riducono, raggiungendo valori medi e mediani intorno ai 5 mesi (**Figura 2.3.3** e **Tabella 2.3.4**).

Figura 2.3.3

Boxplot dell'indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di conclusione procedimento in AIFA per i farmaci A, H, C e inclusi i farmaci C-NN



Nota: includendo i valori negativi

Tabella 2.3.4

Indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per anno di conclusione procedimento in AIFA per i farmaci A, H, C e inclusi i farmaci C-NN

Anno di conclusione in AIFA	N° farmaci	N° regioni	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
2017	9	21	370	3	82	176	452	2273	448,9
2018	9	21	138,3	-754	70	161	288	1869	436,9
2019	7	20	309,7	-125	91	169	396	1339	334,4
2020	14	21	273,3	-324	109	195	349	1092	256,3
2021	14	21	21,8	-778	-77	65	167	762	302,6
2022	18	21	11,3	-1454	46	113	188	442	364,0
Totale	71	21	162,3	-1454	62	139	280	2273,0	385,6

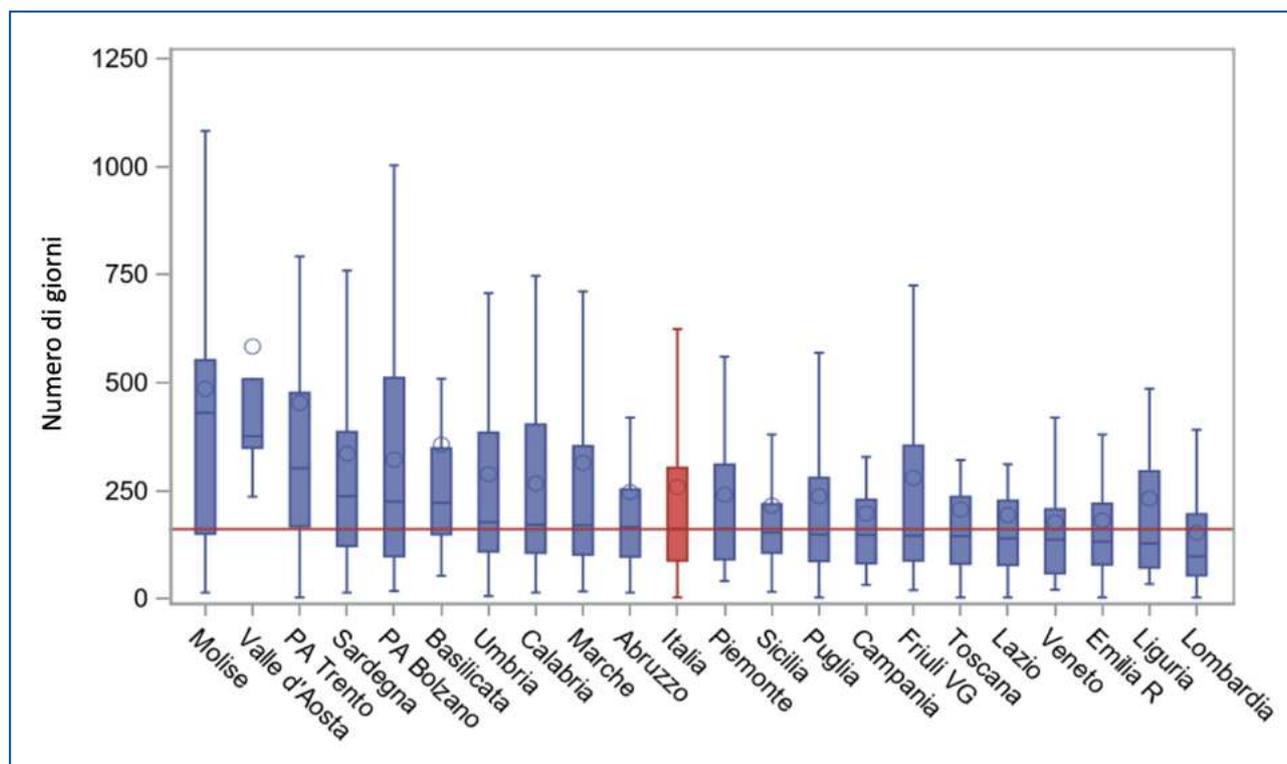
Nota: includendo i valori negativi

È importante sottolineare che la possibilità di acquistare (da parte delle strutture del SSN) i farmaci orfani che non hanno ancora concluso l'iter di rimborsabilità si traduce in una importante accelerazione dei tempi di accesso per i pazienti. Infatti come mostrato nella **Tabella 2.3.4**, negli ultimi due anni (2021 e 2022) la movimentazione dei farmaci in C-NN ha portato i tempi medi di disponibilità regionale a non oltre tre settimane, indicando di fatto una disponibilità immediata per il paziente.

Il dettaglio delle tempistiche regionali esposto in **Figura 2.3.4**, **Figura 2.3.5**, e **Tabella 2.3.5** mostra che le regioni impiegano, in termini mediani, 162 giorni per rendere disponibili al paziente i farmaci orfani nel periodo 2017-2022. Le regioni che impiegano tempi molto più lunghi rispetto alla mediana nazionale sono il Molise, la Valle d'Aosta e la PA Trento, alle quali è associato anche il minor numero di farmaci movimentati.

Le regioni che impiegano un tempo mediano al di sotto del valore nazionale sono: Sicilia, Toscana, Puglia, Campania, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Lazio, Emilia Romagna, Veneto, Liguria e Lombardia, alle quali si associa il numero dei farmaci orfani movimentati più alto. In queste regioni inoltre il tasso di disponibilità regionale è superiore al 65% fino a raggiungere quasi l'80%. Le regioni che hanno il maggior numero di farmaci orfani disponibili sono la Lombardia con il 79%, Veneto e Puglia con il 77%, Lazio e Piemonte con il 76%, Toscana ed Emilia Romagna con il 73%.

Figura 2.3.4 Boxplot dell'indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) a livello regionale e nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana) per i farmaci A, H e C



Nota: al netto dei valori negativi e rimossi i valori estremi dei boxplot

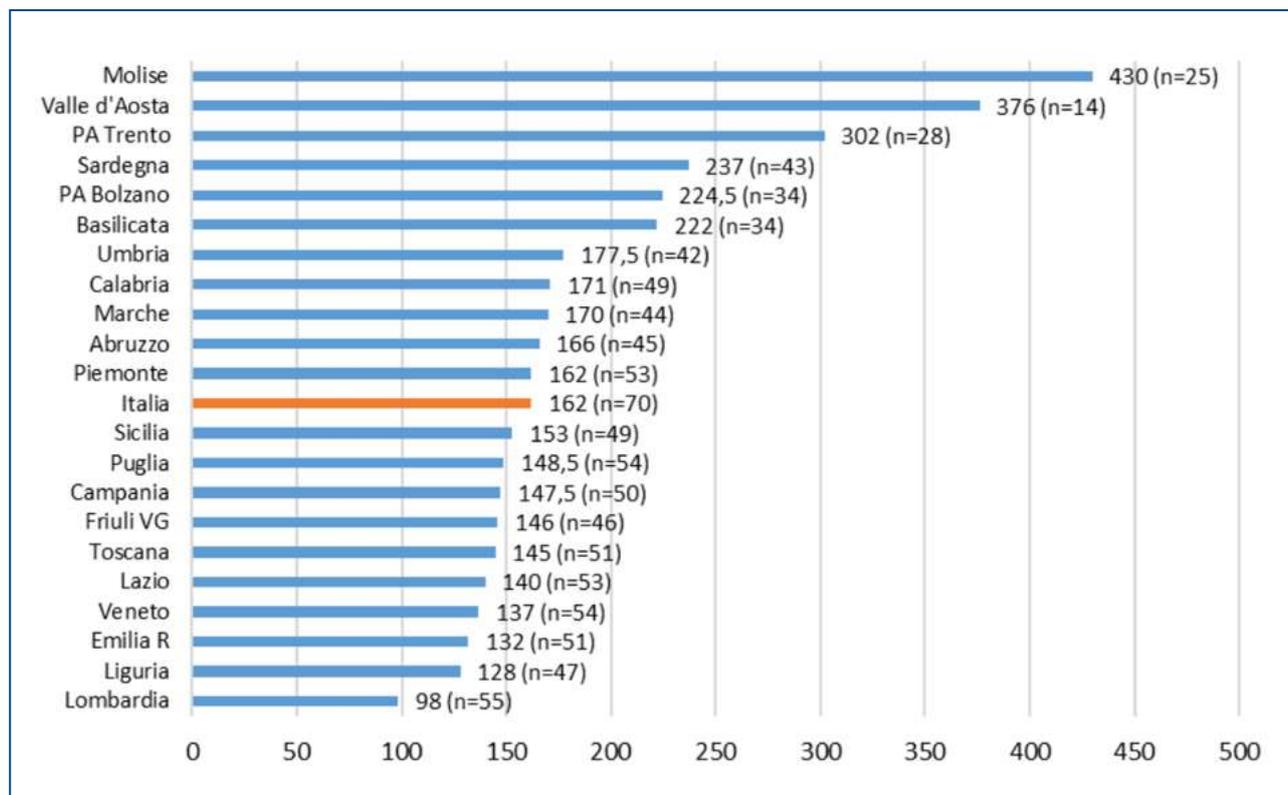
Tabella 2.3.5 Indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) a livello regionale e nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana) per i farmaci A, H e C

Codice Istat	Regione	N	Tasso di disponibilità	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
140	Molise	25	36%	485,6	14	150	430	552	2273	500,2
20	Valle d'Aosta	14	20%	583,6	106	349	376	508	1679	490,1
42	PA Trento	28	40%	453,1	3	167	302	476	2127	533,5
200	Sardegna	43	61%	335,6	14	122	237	386	1234	307,9
41	PA Bolzano	34	49%	321,7	18	98	224,5	511	1003	276,2
170	Basilicata	34	49%	356,2	53	149	222	348	1869	383,4
100	Umbria	42	60%	288,0	6	109	177,5	384	1326	271,3
180	Calabria	49	70%	266,4	14	106	171	403	1049	243,1
110	Marche	44	63%	314,1	17	102	170	353	2066	396,1
130	Abruzzo	45	64%	246,8	14	97	166	253	1762	289,5
000	Italia	70	100%	258,7	3	88	162	303	2273	288,1
10	Piemonte	53	76%	240,4	41	91	162	310	1092	223,0
190	Sicilia	49	70%	215,4	16	106	153	219	728	175,0
160	Puglia	54	77%	237,0	3	87	148,5	280	1107	241,0
150	Campania	50	71%	197,1	32	82	147,5	229	1336	206,3
60	Friuli VG	46	66%	279,4	20	88	146	354	1437	311
90	Toscana	51	73%	206,6	3	81	145	236	894	196,7
120	Lazio	53	76%	193,6	3	78	140	227	810	182,9
50	Veneto	54	77%	176,8	21	59	137	207	833	168,4
80	Emilia R	51	73%	181,4	3	79	132	220	906	178,0
70	Liguria	47	67%	231,9	34	72	128	295	1640	275,5
30	Lombardia	55	79%	152,8	3	54	98	196	925	159,4



Figura 2.3.5

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

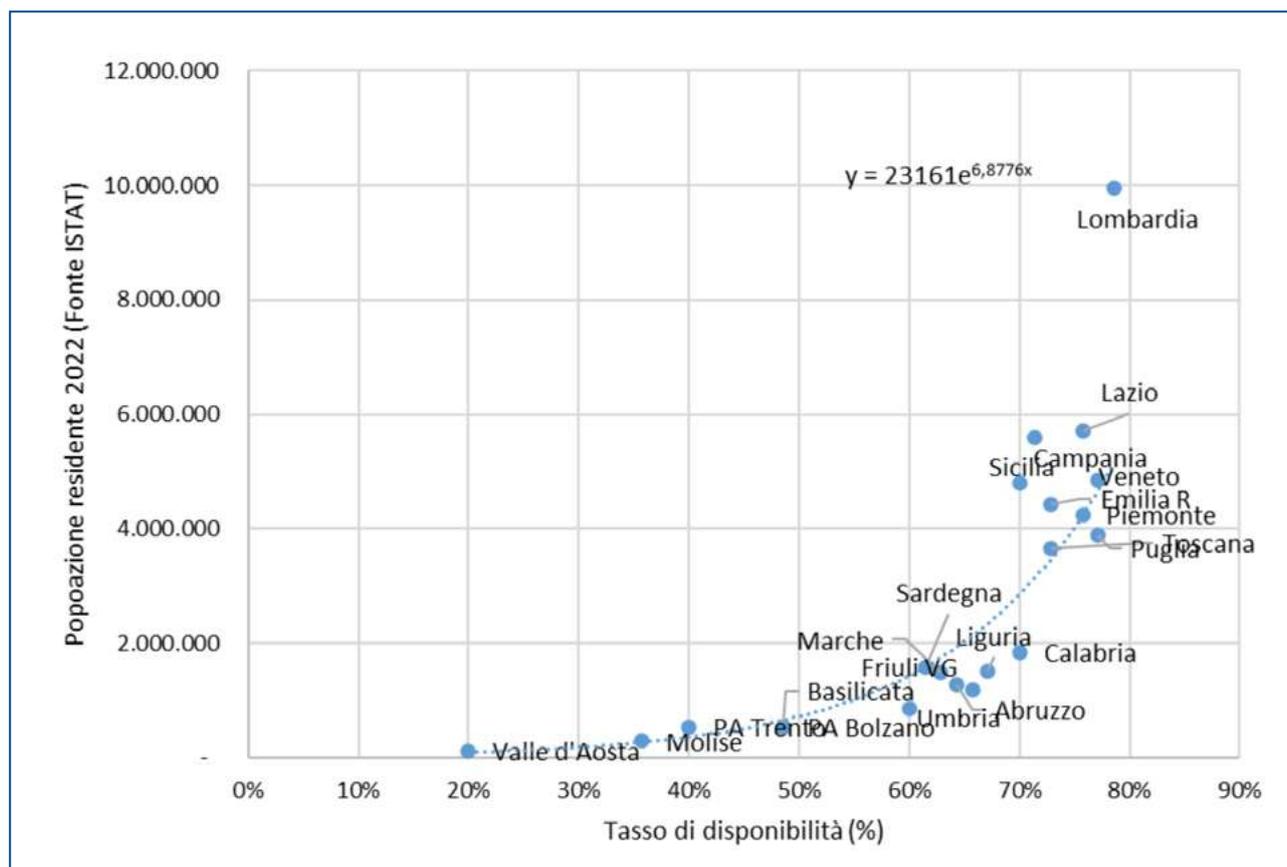


Le differenze regionali sono attribuibili alle dimensioni demografiche nonché alla presenza di centri specifici per la cura delle malattie rare nelle regioni stesse. Infatti, come si evince dal grafico (Figura 2.3.6), nelle regioni meno popolate la probabilità di avere i pazienti affetti da patologie rare e ultra-rare è minore; essendo inferiore la domanda, sempre per questioni demografiche, tali regioni presentano in media un minor numero di centri specializzati e/o di eccellenza.

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



Figura 2.3.6 Associazione tra il numero di farmaci orfani disponibili (A, H e C) per regione nel periodo 2016-2022 e popolazione residente (Fonte ISTAT 2022)



La **Tabella 2.3.6** mostra che al Sud-Isole il tempo mediano è di poco superiori a quello nazionale (175 giorni rispetto a 162 giorni), mentre il Nord e il Centro hanno tempi mediani più bassi di quello nazionale (rispettivamente 146 e 149,5 giorni rispetto a 162 giorni). Tuttavia la **Figura 2.3.7** mostra che vi è un comportamento omogeneo tra le tre aree geografiche.

Figura 2.3.7

Boxplot dell'indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per area geografica e a livello nazionale (disposti in ordine decrescente di mediana) per i farmaci A, H e C

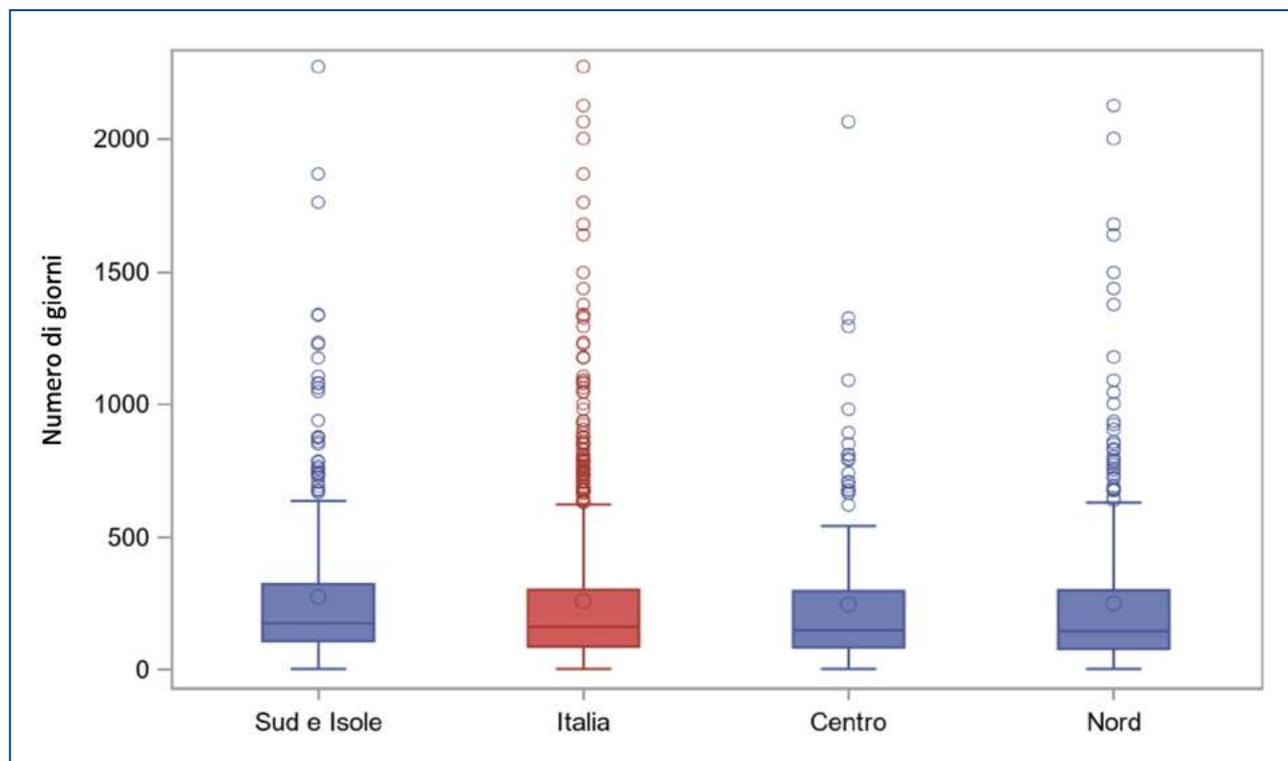


Tabella 2.3.6

Indicatore GU-prima commercializzazione (tempo in giorni) per area geografica e a livello nazionale (disposti in ordine decrescente di tempistica mediana) per i farmaci A, H e C

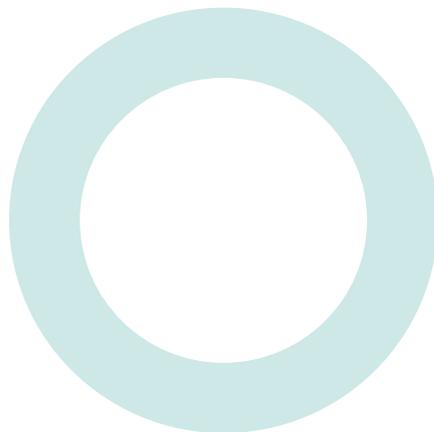
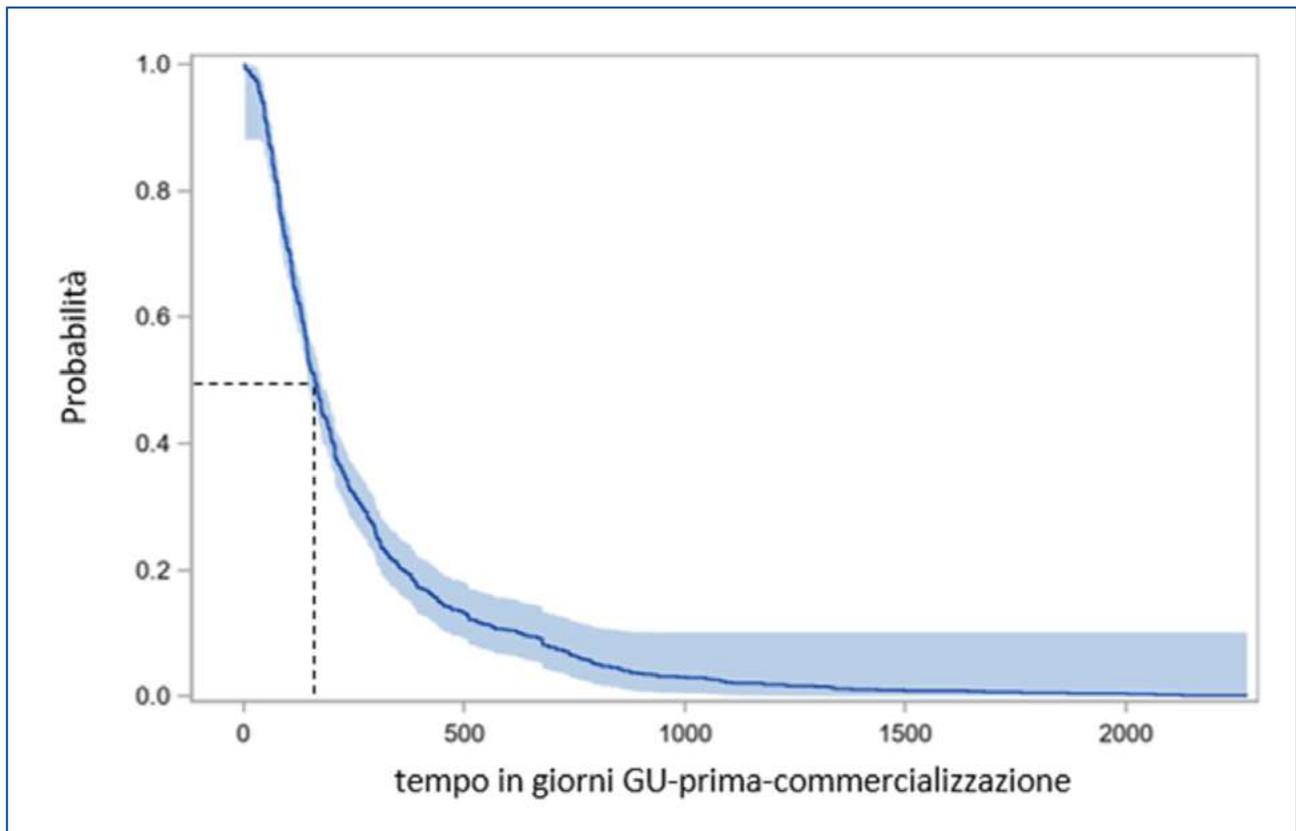
Area geografica	N° farmaci per anno conclusione	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
Sud e Isole	64	275,2	3	108	175	323	2273	294,0
Italia	70	258,7	3	88	162	303	2273	288,1
Centro	61	245,9	3	85	149,5	298	2066	271,6
Nord	65	250,0	3	80	146	301	2127	290,7

Nei primi 162 giorni circa (valore mediano nazionale) le movimentazioni avvengono in maniera molto ravvicinata tra loro (la curva scende molto rapidamente), andando a colmare il bisogno terapeutico senza troppe disparità regionali; successivamente, oltrepassato il limite mediano di tali giorni, si osservano invece movimentazioni più dilazionate nel tempo: la distanza temporale tra le movimentazioni è cioè molto ampia, come a dire che i farmaci maggiormente necessari movimentano ovunque in tempi ravvicinati, le successive movimentazioni sono più rade (Figura 2.3.6).

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

Figura 2.3.8

Curva di Kaplan-Meier dell'indicatore GU-prima-commercializzazione, tempo in giorni (2016-2022)



SEZIONE 3: Status di farmaco orfano e garanzia di accesso

In questa sezione sono analizzati i farmaci orfani autorizzati in Italia tra il 2012 e il 2022 (n=134), che hanno perso lo status di “orfano” nel corso del 2022 (N=3). L'obiettivo di questa analisi è valutare l'andamento in termini di confezioni erogate in particolar modo per valutare eventuali variazioni successive alla perdita del requisito di farmaco orfano.

Nello specifico quello che si osserva è che l'andamento della serie storica dei consumi (periodo che va da gennaio 2016 ad aprile 2023) mantiene il trend pre-scadenza indipendentemente appunto da tale requisito: nel dettaglio quindi i farmaci Mercaptopurina, e Velaglucerasse restano stabili nel tempo, mentre per il farmaco Riociguat si continua a registrare l'andamento in crescita precedente alla scadenza dello status di “orfano”.

È possibile dunque affermare che la perdita di tale requisito non preclude la disponibilità di accesso per i pazienti (**Figure 3.1 – 3.3**).

Figura 3.1
Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano MERCAPTOPURINA (fine orfanicità 2022-03)

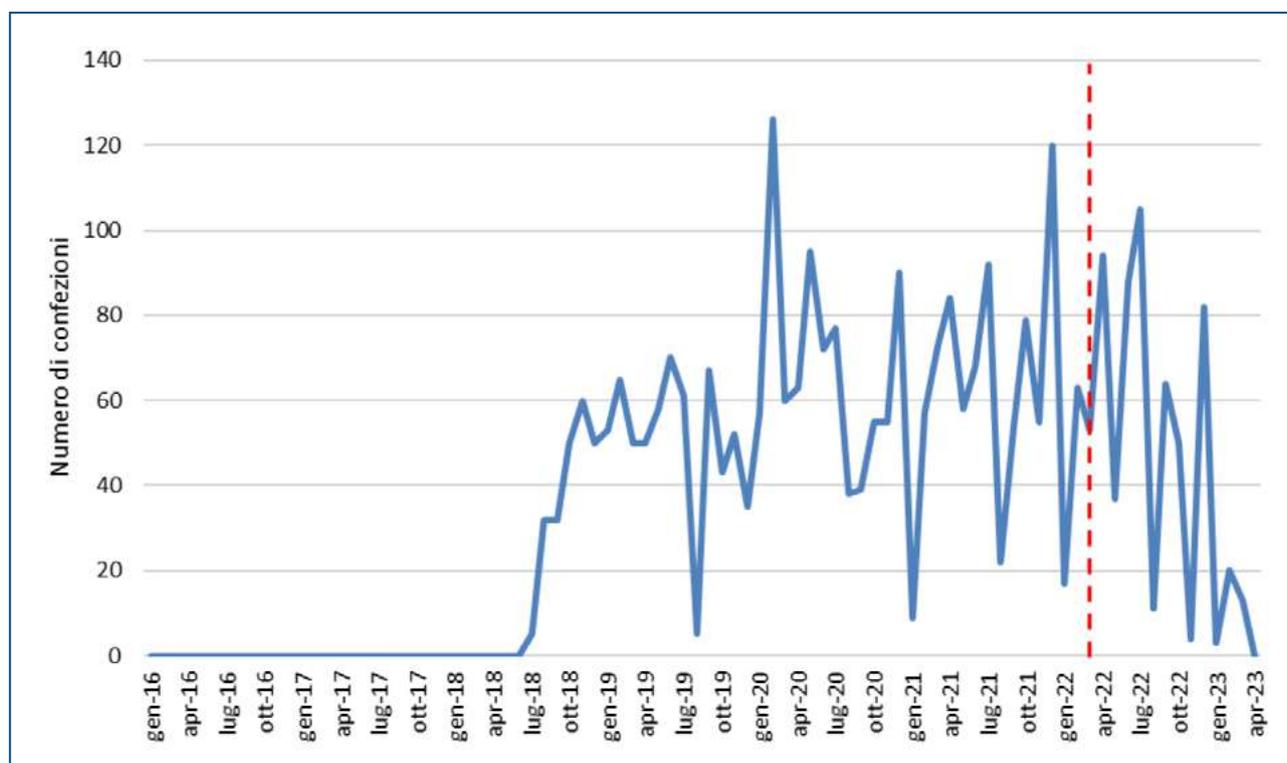


Figura 3.2

Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano RIOCIQUAT (fine orfanicità 2022-06)

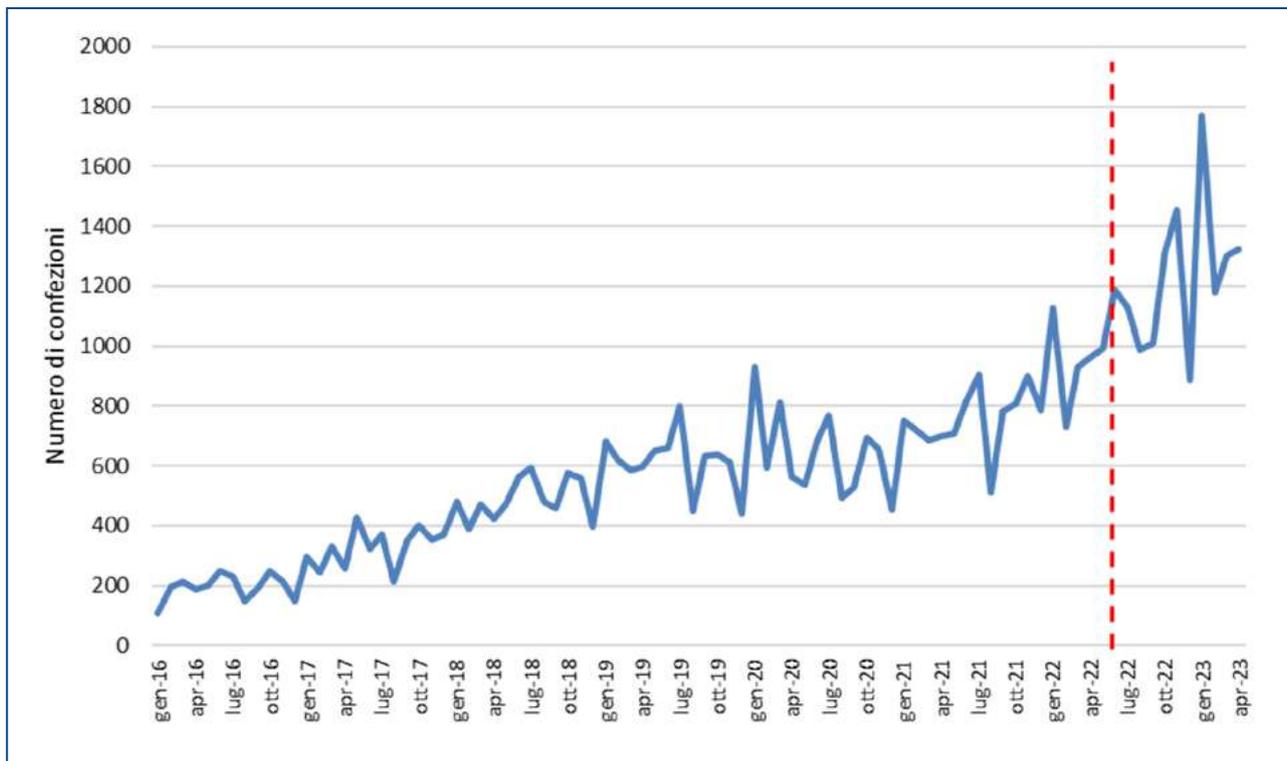


Figura 3.3

Confezioni erogate nel canale degli acquisti diretti e della convenzionata del farmaco orfano VELAGLUCERASE ALFA (fine orfanicità 2022-08)

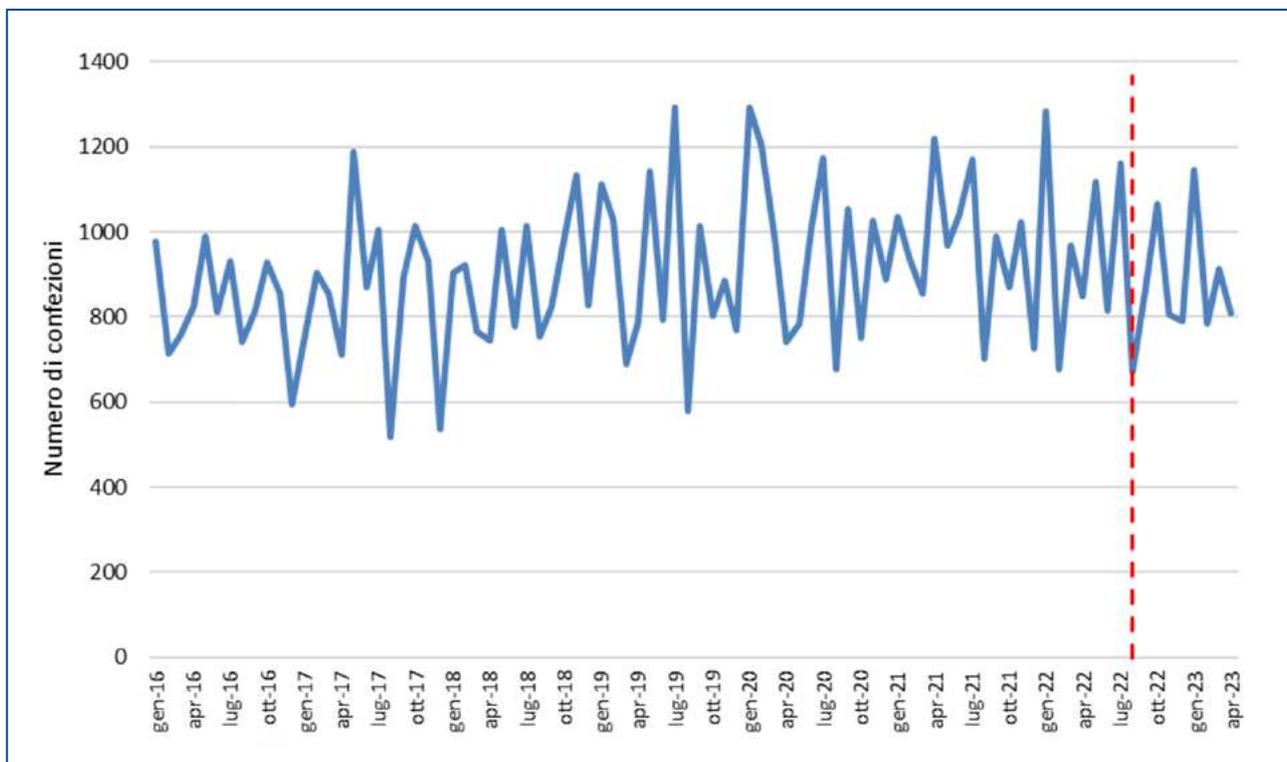
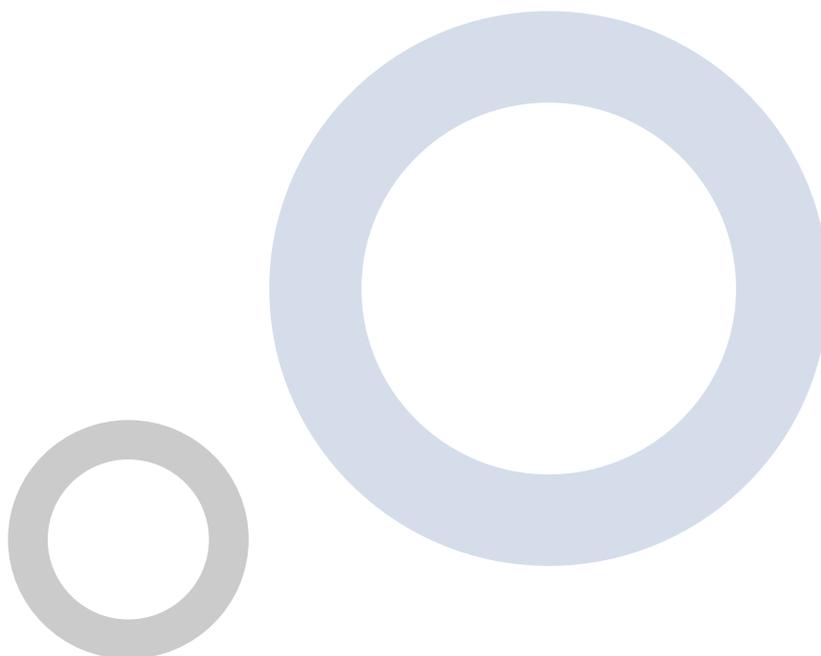


Tabella 4.1

Caratteristiche delle aziende produttrici di farmaci orfani per fatturato e per numero di farmaci orfani. Anno 2022, acquisti diretti classe A e H

A	B		C	D			
N° di aziende	N° farmaci orfani	N° farmaci osservati totali (A x B)	Spesa dei farmaci orfani osservati 2022 (milioni di euro)	Fatturato totale aziendale 2022 (milioni di euro)	% Incidenza del fatturato aziendale sul totale SSN (D / 14.089 mln €)*100	% Incidenza media del fatturato per farmaci orfani sul fatturato aziendale (C / D)*100	% Incidenza del fatturato per farmaci orfani sul totale della spesa farmaci orfani (C / tot C)*100
30	1	30	308,0	1962,0	12,9	15,7	15,7
13	2	26	404,3	1418,6	9,3	28,5	20,6
5	3	15	576,7	1261,3	8,3	45,7	29,3
4	4	16	614,5	2541,6	16,7	24,2	31,2
1	6	6	63,9	1185,2	7,8	5,4	3,2
53	-	93	1967,3	8368,7	55,1	23,5	100,0



CONCLUSIONI

Dalle analisi presentate nel rapporto emerge che la disponibilità, le tempistiche e l'accesso alle cure sono costantemente monitorate. Si riporta quindi in sintesi ciò che risulta da suddette analisi.

I tempi medi per la negoziazione delle procedure di P&R sono di circa un anno, rimanendo stabili rispetto a quanto osservato lo scorso anno (cfr. Rapporto procedure prezzi rimborso farmaci quadriennio 2018-2021¹). A livello regionale i tempi utili a rendere disponibili tali farmaci ai pazienti sono nettamente inferiori: riscontriamo una media di circa 8,5 mesi e una mediana di circa 5 mesi con un comportamento omogeneo tra aree geografiche; nei casi in cui la commercializzazione avviene prima della pubblicazione in Gazzetta Ufficiale anche la media si attesta intorno ai 5 mesi.

Le differenze regionali che si osservano riguardo alla numerosità delle specialità orfane disponibili sono verosimilmente dovute al fatto che non tutte le patologie sono riscontrabili in tutte le regioni e laddove vi siano pochi pazienti non è inusuale che le regioni stipulino accordi per la fornitura extra regionale.

Ad ogni modo l'accesso alle terapie con farmaci orfani è garantito indipendentemente dall'esistenza o meno dello status di "farmaco orfano": la perdita di tale requisito non preclude la disponibilità di accesso per i pazienti.

In termini di spesa SSN i farmaci orfani assorbono circa il 6% del totale della spesa farmaceutica rimborsata. Dal 2013 al 2022 il tasso di crescita annuale per la spesa dei farmaci orfani è stato circa il doppio rispetto a quello degli altri farmaci acquistati dalle strutture del SSN: in questo decennio la spesa per i farmaci orfani si è più che triplicata (+225%). L'aumento di spesa è accompagnato dall'aumento dei consumi, che nell'ultimo decennio si sono raddoppiati (+103%). Questo dimostra una disponibilità sempre maggiore di cure per i pazienti affetti da malattie rare.

Per quanto riguarda le caratteristiche specifiche delle aziende produttrici di tali farmaci, circa l'81% delle aziende produce al più 2 farmaci orfani. Le prime 10 aziende produttrici di farmaci per malattie rare (18% del totale) coprono oltre il 70% della spesa complessiva per farmaci orfani (classi A e H); il fatturato SSN medio di tali aziende è di circa 545 milioni di euro annui, di cui in media 145 milioni per soli farmaci orfani (27% del totale). Sebbene quindi le aziende con la quota maggiore di spesa per farmaci orfani sul fatturato totale presentino fatturati medi più bassi, si tratta comunque di aziende medio grandi per le quali la produzione di farmaci orfani non assorbe completamente i processi produttivi.

¹ https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1628560/2022.04.13_Rapporto_procedure_prezzi_rimborso_farmaci_quadriennio_2018-2021.pdf

CAPITOLO 4B

I COSTI

Farmaci di fascia C extra LEA

S. Zito¹, D. Settesoldi¹, M. Sacconi¹, F. Trotta^{1,2}

4b.1 - Introduzione

La Legge 10 novembre 2021, n. 175 (c.d. Testo Unico sulle Malattie Rare), nata con la finalità di garantire sull'intero territorio nazionale l'uniformità della presa in carico diagnostica, terapeutica e assistenziale dei malati rari, assegna un ruolo importante ai PDTA (Piani Diagnostici Terapeutici Assistenziali) personalizzati. Tali PDTA determinano tutte le prestazioni garantite dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai pazienti, ivi compresi i percorsi assistenziali domiciliari, territoriali, semiresidenziali e residenziali e l'assistenza farmaceutica.

L'erogazione dei prodotti farmaceutici, viene regolamentata dal DPCM 12.1.2017, pubblicato il 18 marzo in Gazzetta Ufficiale - Supplemento n.15, che definisce i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), ovvero le prestazioni e i servizi che il SSN eroga a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket). La legge stabilisce che i farmaci di fascia A siano erogati dal SSN mediante prescrizione formulata da medici di medicina generale o pediatri di libera scelta soggetti alla normativa regionale in materia di esenzione dal ticket. I farmaci di fascia C, invece, vengono considerati extra LEA e, come tali, posti a totale carico del cittadino. Tale regolamentazione si applica anche alle Malattie Rare, nonostante il Testo Unico faccia riferimento a tale tipologia di farmaci e questi vengano spesso utilizzati nel percorso terapeutico dei pazienti. Le Regioni, tuttavia, ne garantiscono comunque l'accesso gratuito, qualora lo specialista del Centro di riferimento regionale (o del presidio della rete regionale) ne abbia valutato l'efficacia e l'appropriatezza nel trattamento della malattia o nella prevenzione di ulteriori aggravamenti e lo abbia inserito nel piano terapeutico individuale del paziente. Analogo orientamento è seguito da alcune Regioni che permettono ai propri residenti, affetti da malattia rara, di accedere anche ai prodotti parafarmaceutici (integratori alimentari, creme etc.), solitamente a pagamento, qualora inseriti nel piano terapeutico e considerati, all'interno di esso, necessari ed insostituibili.

Questa prospettiva non può essere applicata alle Regioni in Piano di Rientro (PdR), ovvero quelle Regioni che, in seguito ad un elevato disavanzo nel bilancio sanitario, usufruiscono di un fondo transitorio subordinato alla sottoscrizione di un piano di riqualificazione del Sistema Sanitario Regionale e che ad oggi sono: Abruzzo, Molise, Lazio, Calabria, Campania, Puglia e Sicilia. Tale piano contiene tutte le misure necessarie al raggiungimento

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

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

dell'equilibrio economico e all'erogazione dei LEA. La nota del Ministero della Salute prot. 0024677-01/09/2015, infatti, ha confermato l'impossibilità per le Regioni in PdR di erogare prestazioni extra LEA, sebbene sia prevista, per la gestione di casi del tutto eccezionali, la possibilità di presentare un'istanza alla ASL per l'emanazione di un provvedimento ad hoc che attesti il diritto all'erogazione del farmaco e di altri prodotti extra LEA per quel paziente, a condizione che siano considerati indispensabili e insostituibili e senza i quali il paziente è a rischio di aggravarsi o in pericolo di vita. Una volta approvata l'istanza, il farmaco di fascia C, l'integratore, o qualsiasi altro prodotto extra LEA inserito nel piano terapeutico del malato raro, può essere ritirato nelle farmacie ospedaliere (presentando il piano terapeutico) o in quelle aperte al pubblico (tramite ricetta con codice di esenzione) a seconda delle modalità definite da ciascuna Regione.

Al fine di verificare la variabilità dell'erogazione dei farmaci di fascia C e Cnn ai malati rari, è stata effettuata un'analisi, chiedendo a tutte le Regioni un'estrazione dei dati inerenti le specialità medicinali, la spesa, il consumo e il codice di esenzione utilizzato per gli anni 2021 e 2022. Tutte le Regioni, con l'eccezione di Valle d'Aosta, Toscana, Abruzzo, Molise, Puglia e Provincia Autonoma (PA) di Bolzano (per l'anno 2022) hanno inviato i dati. Nel caso del Molise si evidenzia come il rimborso di questi medicinali ai malati affetti da patologia rara non rientri nell'ambito del canale distributivo farmaceutico, dal momento che il paziente acquista i farmaci su prescrizione di un Centro autorizzato e richiede successivamente apposito rimborso al Comune di appartenenza.

Nel 2021 le 16 Regioni, per le quali sono disponibili i dati, registrano una spesa totale di 11,7 mln, di cui circa 8,3 a carico delle Regioni non in Piano di Rientro (PdR) e un terzo (3,4 mln) a carico di quelle in PdR (**Tabella 1**). Per quanto riguarda la spesa pro-capite, le Regioni non in PdR registrano il valore più elevato (0,26 euro), sia rispetto alla media nazionale (0,22 euro), che rispetto a quelle in PdR (0,16 euro).

Le confezioni totali sono pari a 993.780, di cui un terzo erogato dalle Regioni non in PdR e due terzi da quelle in PdR. I consumi, espressi come DDD/1000 ab die, mostrano un analogo andamento, ovvero maggiore nelle Regioni in PdR (1,70 DDD), sia rispetto alla media nazionale (1,18 DDD) sia rispetto a quelle non in PdR (0,85 DDD).

Il costo per confezione, invece, presenta importanti differenze, con un valore di 21,4 euro per le Regioni non in PdR, notevolmente maggiore rispetto alla media Italia (11,81 euro) e alle Regioni in PdR, che registrano un quarto del valore (5,68 euro). Il costo medio DDD delle Regioni in PdR (0,26 euro) risulta comunque più basso rispetto a quello delle Regioni non in PdR (0,83 euro) e della media Italia (0,51 euro). A livello regionale esiste una certa variabilità, infatti la PA di Bolzano (1,36 euro), la PA di Trento (0,46 euro), il Veneto (0,45 euro) e l'Emilia Romagna (0,31 euro) mostrano i valori di spesa maggiori, in particolare Bolzano presenta il valore pro capite più alto, insieme al maggior costo per confezione (223,53 euro) e al costo medio DDD (4,93 euro). Il Lazio registra il valore di spesa più basso (0,13 euro) e i maggiori consumi (3,90 DDD), mentre la Sardegna registra in assoluto gli importi minori.

Nel 2022 il dato è disponibile solo per 15 Regioni, infatti non è stato possibile includere nell'analisi la PA di Trento (**Tabella 2**). Per quest'anno il valore assoluto di spesa è pari a quasi 14 milioni di euro, di cui circa 9 attribuibili alle Regioni non in PdR e 4,8 mln a quelle in PdR. Nel complesso, rispetto all'anno precedente, aumentano sia la spesa (18,6%) che i consumi totali (9,5%). Incrementano anche le DDD/1000 *ab die* del 7,1% e il costo medio DDD del 12,2%. Analizzando le 5 Regioni in PdR si osserva un incremento sia della spesa (+ 40,4%), che dei consumi (+17,4% per le confezioni e +12,1% per le DDD/1000 ab die), nonché del costo medio DDD del 25,4%. Le Regioni non in PdR invece, presentano un aumento della spesa del 9,5%, principalmente attribuibile ad un aumento del costo medio DDD (+12,5%), e mostrano una flessione dei consumi (-2,9% per le confezioni e -0,5% per le DDD). Le Regioni a maggior valore pro capite di spesa sono il Veneto (0,71 euro), il Piemonte (0,33 euro) e la Campania (0,32 euro). Anche nel 2022 il Lazio si conferma la Regione con il valore più alto di consumo (4,74 DDD/1000 ab die). Il maggiore costo per confezione si registra per il Friuli Venezia Giulia (99,98 euro) e per il Veneto (46,51 euro), mentre quello per DDD è più alto in Veneto (1,97 euro) e nella PA di Bolzano (1,24 euro). La Sardegna registra valori estremamente bassi sia di spesa pro capite che di consumo (<0,1 euro).

Tabella 1

Spesa e consumo dei farmaci di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari per Regione nel 2021

Regione	Spesa totale	Spesa pro capite [§]	Confezioni	Costo per confezione	DDD/1000 ab die	DDD pro capite	Costo medio DDD
Piemonte	1.132.620	0,25	81.696	13,86	1,20	0,44	0,58
Valle d'Aosta	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lombardia	1.589.696	0,16	78.997	20,12	0,60	0,22	0,74
PA Bolzano	672.869	1,36	3.010	223,53	0,75	0,27	4,93
PA Trento	246.238	0,46	6.735	36,56	0,60	0,22	2,13
Veneto	2.215.887	0,45	70.207	31,56	1,04	0,38	1,19
FVG	146.906	0,12	1.086	135,27	0,21	0,07	1,54
Liguria	247.991	0,15	48.311	5,13	1,19	0,44	0,34
Emilia Romagna	1.399.895	0,31	72.772	19,24	1,14	0,42	0,75
Toscana	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Umbria	94.218	0,10	5.045	18,68	0,96	0,35	0,30
Marche	463.050	0,30	13.564	34,14	0,97	0,35	0,85
Basilicata	84.041	0,15	6.067	13,85	1,01	0,37	0,41
Sardegna	3.892	0,00	245	15,89	0,01	0,00	1,23
Lazio	712.933	0,13	383.189	1,86	3,90	1,42	0,09
Abruzzo	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Molise*	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Campania	670.356	0,13	47.604	14,08	1,07	0,39	0,33
Puglia	296.923	0,16	14.925	19,89	0,44	0,16	1,01
Calabria	763.307	0,20	60.755	12,56	0,94	0,34	0,57
Sicilia	998.660	0,21	99.573	10,03	0,84	0,31	0,69
Regioni in PdR	3.442.180	0,23	606.045	5,68	1,70	0,62	0,26
Regioni non in PdR	8.297.303	0,29	387.735	21,40	0,85	0,31	0,83
Totale	11.739.483	0,26	993.780	11,81	1,18	0,43	0,51

* In regione Molise i farmaci di fascia C per patologia rara non rientrano nel canale distributivo farmaceutico.

§ La popolazione totale considerata è quella pesata delle Regioni per le quali è disponibile il dato.

Tabella 2
Spesa e consumo dei farmaci di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari per Regione nel 2022 e variazione rispetto all'anno precedente

Regioni	Spesa totale	Spesa pro capite [§]	Conf.	Costo per conf.	DDD/ 1000 ab die	DDD pro capite	Costo medio DDD	Δ % 22-21			
								Spesa pro capite	Conf.	DDD/ 1000 ab die	Costo medio DDD
Piemonte	1.483.852	0,33	89.273	16,62	1,24	0,45	0,74	31,0%	9,3%	2,7%	28,3%
Valle d'Aosta	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Lombardia	1.667.851	0,17	78.002	21,38	0,71	0,26	0,66	4,9%	-1,3%	18,5%	-11,1%
PA Bolzano	111.060	0,22	3.258	34,09	0,50	0,18	1,24	-83,5%	8,2%	-33,9%	-74,9%
PA Trento	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Veneto	3.451.512	0,71	74.207	46,51	0,98	0,36	1,97	55,8%	5,7%	-5,6%	65,5%
FVG	102.878	0,08	1.029	99,98	0,22	0,08	1,03	-30,0%	-5,2%	5,4%	-33,0%
Liguria	284.210	0,17	32.598	8,72	0,97	0,35	0,48	14,6%	-32,5%	-18,5%	42,0%
Emilia Romagna	1.381.448	0,31	72.369	19,09	1,00	0,37	0,84	-1,3%	-0,6%	-11,9%	12,5%
Toscana	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Umbria	103.872	0,12	5.761	18,03	0,96	0,35	0,33	10,2%	14,2%	-0,2%	11,3%
Marche	421.006	0,27	13.431	31,35	1,00	0,37	0,75	-9,1%	-1,0%	3,9%	-11,8%
Basilicata	76.536	0,14	6.610	11,58	0,68	0,25	0,56	-8,9%	9,0%	-32,8%	36,2%
Sardegna	3.367	0,00	205	16,42	0,00	0,00	1,22	-13,5%	-16,3%	-13,2%	-0,5%
Lazio	1.204.246	0,21	426.237	2,83	4,74	1,73	0,12	68,9%	11,2%	21,6%	39,2%
Abruzzo	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Molise*	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Campania	1.656.911	0,32	102.556	16,16	0,98	0,36	0,89	147,2%	115,4%	-8,3%	169,2%
Puglia	751.944	0,19	51.119	14,71	0,74	0,27	0,72	153,2%	242,5%	68,5%	-29,3%
Calabria	347.172	0,19	16.111	21,55	0,50	0,18	1,05	-54,5%	-73,5%	-47,2%	83,9%
Sicilia	874.018	0,19	115.236	7,58	1,01	0,37	0,51	-12,5%	15,7%	19,5%	-26,7%
Regioni in PdR	4.834.291	0,23	711.260	6,80	1,90	0,69	0,33	40,4%	17,4%	12,1%	25,4%
Regioni non PdR	9.084.226	0,30	376.539	24,13	0,84	0,31	0,93	9,5%	-2,9%	-0,5%	12,4%
Totale	13.921.883	0,26	1.088.004	12,80	1,27	0,46	0,57	18,6%	9,5%	7,1%	12,2%

* In regione Molise i farmaci di fascia C per patologia rara non rientrano nel canale distributivo farmaceutico.

§ La popolazione totale considerata è quella pesata delle Regioni per le quali è disponibile il dato.

Analizzando il primo livello ATC, nel 2021 (**Tabella 3**), è quello relativo ai farmaci attivi sul sistema nervoso (ATC N) a evidenziare il valore assoluto di spesa maggiore (5,2 mln), seguito da quello dei farmaci attivi sull'apparato gastrointestinale e sul metabolismo (ATC A; 1,8 mln). I farmaci che agiscono sul sangue e sugli organi emopoietici (ATC B) evidenziano il valore più alto di consumo con 0,42 DDD, segue l'ATC A (0,33 DDD). Il costo medio DDD maggiore si riscontra tuttavia per i farmaci antimicrobici ad uso sistemico (ATC J; 4,07 euro) e per gli antineoplastici e immunomodulatori (ATC L; 2,69 euro).

Nel 2022 (**Tabella 4**) si conferma al primo posto per spesa assoluta l'ATC N (4,7 mln di euro), nonostante la riduzione del valore pro capite dell'8,9% rispetto all'anno precedente, attribuibile ad un decremento dei consumi (-7,5% delle confezioni e -9,30% delle DDD). Seguono l'ATC A con un valore di 1,593 mln di euro, in riduzione del 10,6% attribuibile ad una flessione del costo medio DDD (-23%) e quello B con un valore assoluto di 1,582 mln di euro. Quest'ultimo mostra un incremento di quasi il 30% in termini di spesa, principalmente imputabile ad un aumento del costo medio DDD (+32,6%). Il maggior costo per confezione è attribuibile all'ATC J, relativo agli antimicrobici per uso sistemico (122,19 euro) e agli antineoplastici (ATC L; 79,66 euro). I farmaci V mostrano un elevato incremento di spesa, rispetto all'anno precedente, dovuto sia ad un incremento del costo medio DDD che dei consumi (>100%). I farmaci attivi sull'apparato respiratorio (ATC R) mostrano invece un'importante riduzione di spesa (-48%), attribuibile a una riduzione del costo medio del 36,7% e dei consumi (-15% delle confezioni e -16,8% delle DDD). Analizzando l'andamento dei ranghi di spesa assoluta (**Figura 1**), si evidenziano un incremento del totale per gli ATC J, V e D e importanti decrementi per G ed R. Il ranking delle confezioni e delle DDD (**Figure 2-3**) mostra variazioni importanti per l'ATC V, R ed H. Anche il ranking del costo medio DDD (**Figura 4**) incrementa notevolmente per i farmaci del gruppo V e D, mentre decresce per G ed R.

Tabella 3

Spesa e consumi per primo livello ATC dei farmaci di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari nel 2021

ATC I	Spesa totale	Spesa pro capite	Confezioni	Costo per confezione	DDD / 1000 ab die	DDD pro capite	Costo medio DDD
A	1.784.185	0,03	294.813	6,05	0,33	0,12	0,27
B	1.220.374	0,02	66.320	18,40	0,42	0,15	0,15
C	994.088	0,02	166.523	5,97	0,12	0,04	0,44
D	156.079	0,00	21.204	7,36	0,02	0,01	0,42
G	445.403	0,01	19.290	23,09	0,02	0,01	0,94
H	101.241	0,00	20.537	4,93	0,01	0,01	0,36
J	773.798	0,01	11.447	67,60	0,01	0,00	4,07
L	191.819	0,00	8.727	21,98	0,00	0,00	2,69
M	92.115	0,00	24.518	3,76	0,01	0,00	0,41
N	5.186.037	0,10	274.013	18,93	0,18	0,07	1,45
P	2.907	0,00	514	5,65	0,00	0,00	1,70
R	217.612	0,00	22.940	9,49	0,03	0,01	0,43
S	405.964	0,01	15.008	27,05	0,01	0,00	1,85
V	167.862	0,00	47.926	3,50	0,01	0,00	0,67
Totale	11.739.483	0,22	993.780	11,81	1,18	0,43	0,51

A – Apparato gastrointestinale e metabolismo; B – Sangue ed organi emopoietici; C – Sistema cardiovascolare; D – Dermatologici; G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali; H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali; J – Antimicrobici per uso sistemico; L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori; M – Sistema muscolo-scheletrico; N – Sistema nervoso centrale; P – Antiparassitari; R – Sistema respiratorio; S – Organi di senso; V – Vari.

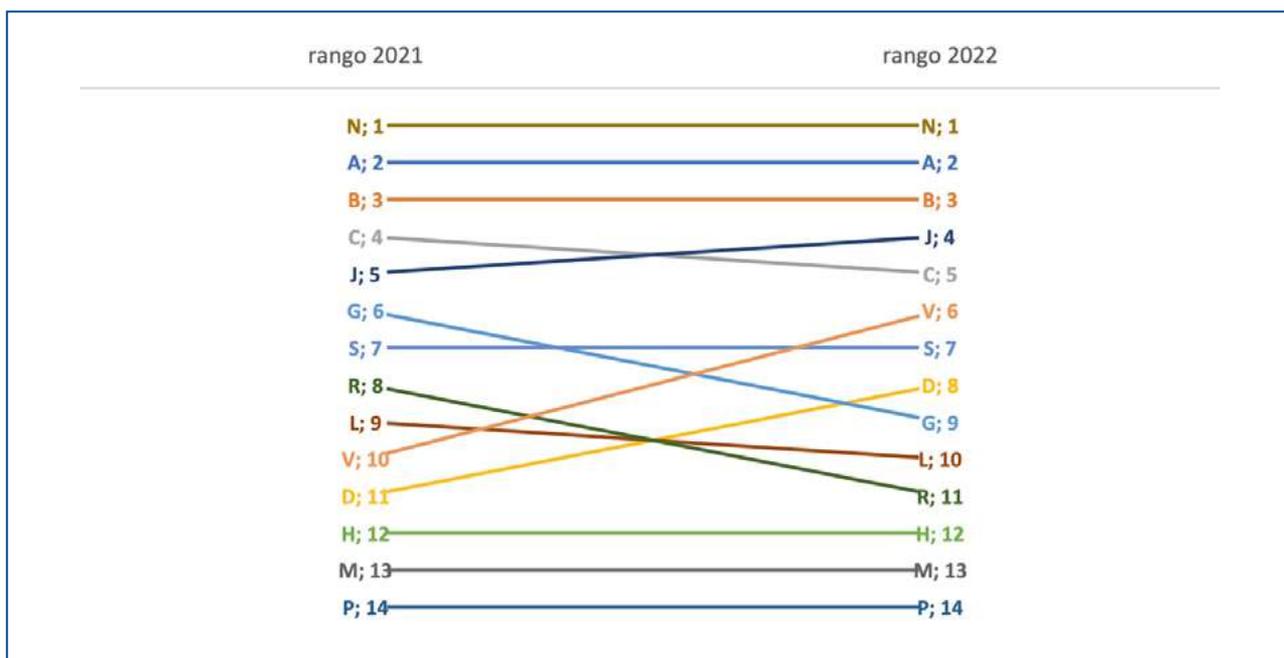
Tabella 4

Spesa e consumi per primo livello ATC dei farmaci di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari nel 2022

ATC I	Spesa totale	Spesa pro capite	Conf.	Costo per conf.	DDD / 1000 ab die	DDD pro capite	Costo medio DDD	Δ % 22-21			
								Spesa pro capite	Conf.	DDD / 1000 ab die	Costo medio DDD
A	1.593.450	0,03	307.694	5,18	0,39	0,14	0,21	-10,7%	4,4%	17,5%	-23,0%
B	1.582.220	0,03	75.352	21,00	0,42	0,15	0,20	29,7%	13,6%	-0,9%	32,6%
C	1.139.865	0,02	206.122	5,53	0,15	0,05	0,40	14,7%	23,8%	25,7%	-7,6%
D	515.973	0,01	21.214	24,32	0,02	0,01	1,40	230,6%	0,0%	1,3%	230,8%
G	438.149	0,01	19.870	22,05	0,03	0,01	0,88	-1,6%	3,0%	5,9%	-5,9%
H	100.633	0,00	22.466	4,48	0,02	0,01	0,28	-0,6%	9,4%	29,1%	-22,0%
J	1.436.533	0,03	11.756	122,19	0,01	0,00	7,43	85,6%	2,7%	3,0%	82,7%
L	347.306	0,01	4.360	79,66	0,00	0,00	6,26	81,1%	-50,0%	-21,2%	132,9%
M	86.512	0,00	24.436	3,54	0,01	0,00	0,35	-6,1%	-0,3%	12,9%	-15,7%
N	4.725.653	0,09	253.328	18,65	0,17	0,06	1,48	-8,9%	-7,5%	-9,3%	1,8%
P	3.005	0,00	517	5,81	0,00	0,00	1,75	3,4%	0,6%	1,5%	3,2%
R	113.178	0,00	19.493	5,81	0,02	0,01	0,27	-48,0%	-15,0%	-16,8%	-36,7%
S	802.831	0,02	15.711	51,10	0,01	0,00	3,65	97,8%	4,7%	1,8%	96,9%
V	1.036.576	0,02	105.685	9,81	0,03	0,01	1,98	517,5%	120,5%	111,3%	196,1%
Totale	13.921.883	0,26	1.088.004	12,80	1,27	0,46	0,57	18,6%	9,5%	7,1%	12,2%

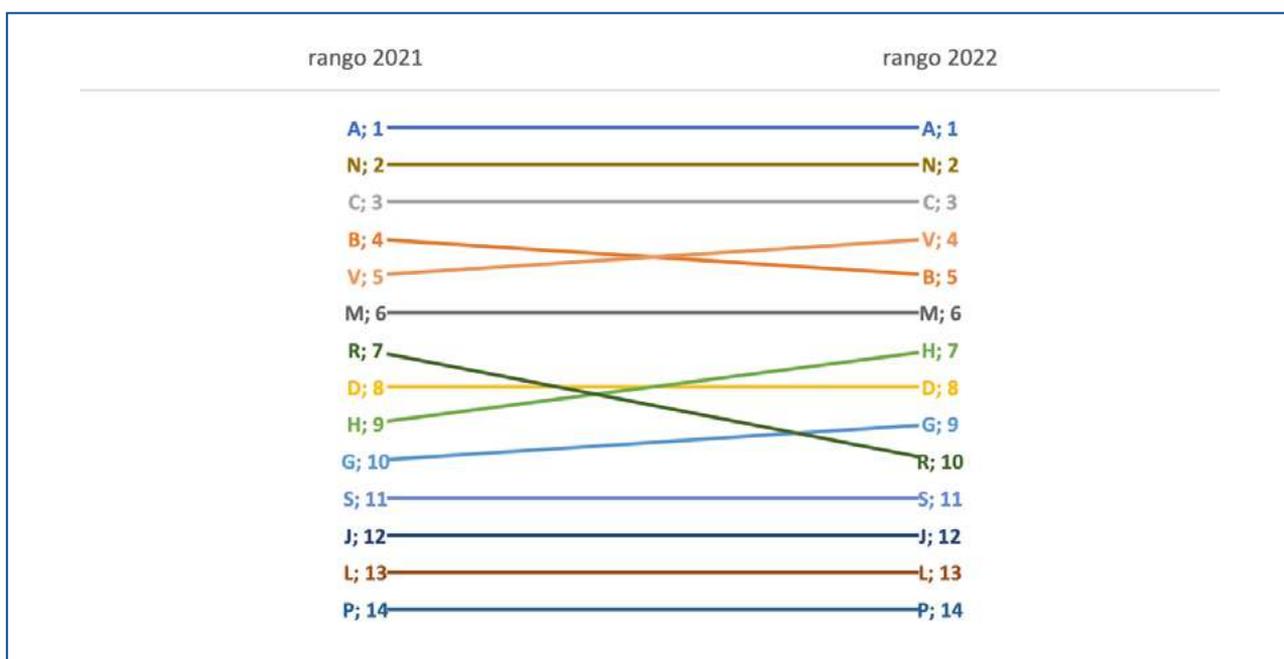
A – Apparato gastrointestinale e metabolismo; B – Sangue ed organi emopoietici; C – Sistema cardiovascolare; D – Dermatologici; G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali; H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali; J – Antimicrobici per uso sistemico; L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori; M – Sistema muscolo-scheletrico; N – Sistema nervoso centrale; P – Antiparassitari; R – Sistema respiratorio; S – Organi di senso; V – Vari.

Figura 1
Ranking della spesa totale, in ordine decrescente, per ATC I negli anni 2021-2022



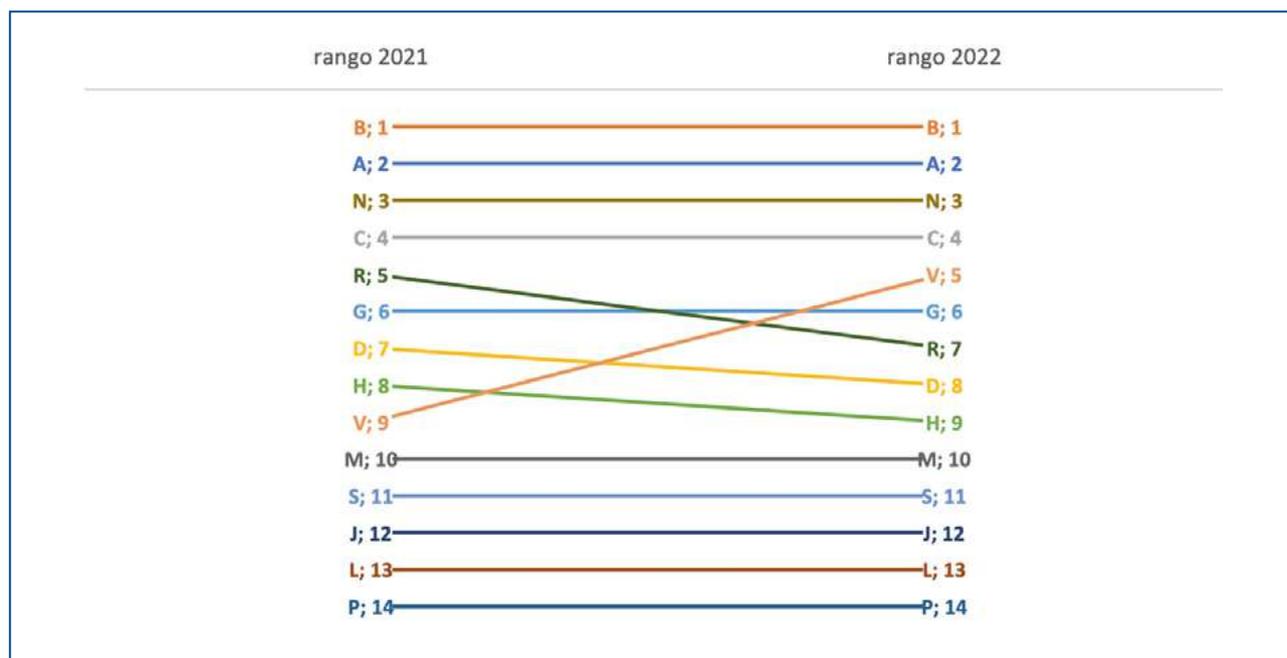
A – Apparato gastrointestinale e metabolismo; B – Sangue ed organi emopoietici; C – Sistema cardiovascolare; D – Dermatologici; G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali; H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali; J – Antimicrobici per uso sistemico; L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori; M – Sistema muscolo-scheletrico; N – Sistema nervoso centrale; P – Antiparassitari; R – Sistema respiratorio; S – Organi di senso; V – Vari.

Figura 2
Ranking delle confezioni, in ordine decrescente, per ATC I negli anni 2021-2022



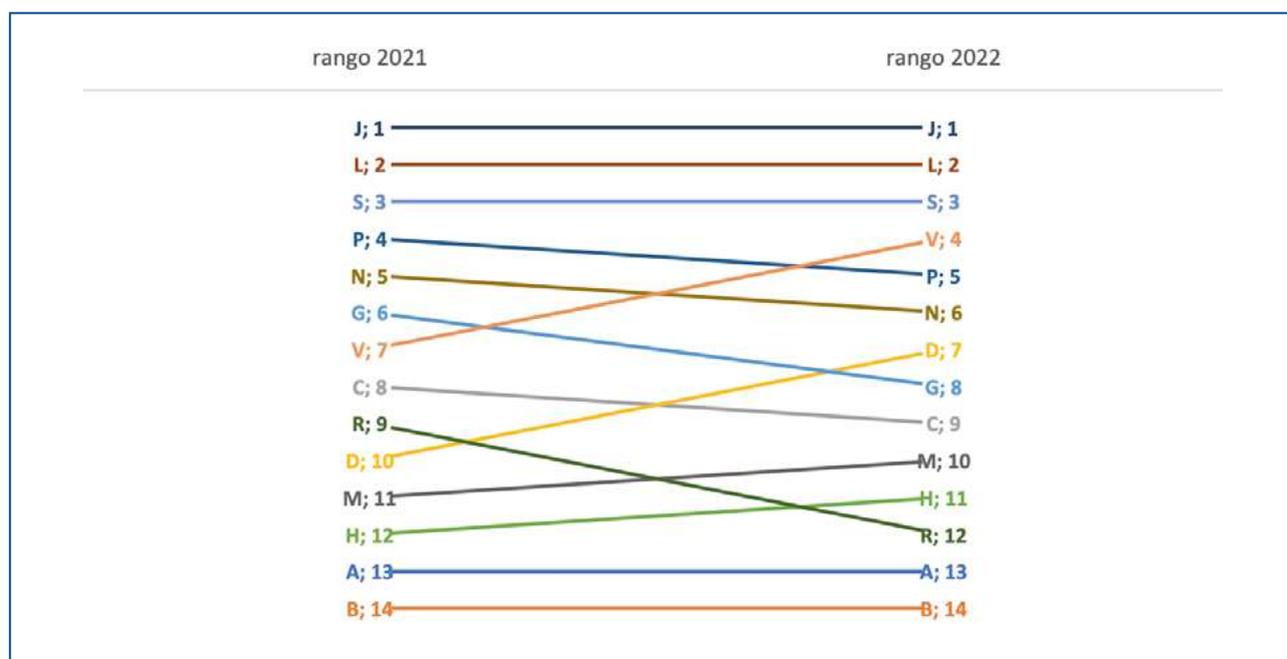
A – Apparato gastrointestinale e metabolismo; B – Sangue ed organi emopoietici; C – Sistema cardiovascolare; D – Dermatologici; G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali; H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali; J – Antimicrobici per uso sistemico; L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori; M – Sistema muscolo-scheletrico; N – Sistema nervoso centrale; P – Antiparassitari; R – Sistema respiratorio; S – Organi di senso; V – Vari.

Figura 3
Ranking delle DDD, in ordine decrescente, per ATC I negli anni 2021-2022



A – Apparato gastrointestinale e metabolismo; B – Sangue ed organi emopoietici; C – Sistema cardiovascolare; D – Dermatologici; G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali; H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali; J – Antimicrobici per uso sistemico; L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori; M – Sistema muscolo-scheletrico; N – Sistema nervoso centrale; P – Antiparassitari; R – Sistema respiratorio; S – Organi di senso; V – Vari.

Figura 4
Ranking del costo medio DDD, in ordine decrescente, per ATC I negli anni 2021-2022



A – Apparato gastrointestinale e metabolismo; B – Sangue ed organi emopoietici; C – Sistema cardiovascolare; D – Dermatologici; G – Sistema genito-urinario e ormoni sessuali; H – Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali; J – Antimicrobici per uso sistemico; L – Farmaci antineoplastici e immunomodulatori; M – Sistema muscolo-scheletrico; N – Sistema nervoso centrale; P – Antiparassitari; R – Sistema respiratorio; S – Organi di senso; V – Vari.

Analizzando i primi 30 principi attivi a maggior spesa (**Tabella 5**), oxibato, il farmaco utilizzato nella narcolessia, registra nel 2021 il valore maggiore di spesa (1,9 mln), seguito da amifampridina, indicata per la sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) negli adulti, con un valore di 1,2 mln, e dall'ubidecarenone, indicato per i deficit congeniti di coenzima Q10 con un valore di quasi 1 milione. Il costo medio DDD maggiore si evidenzia per l'asfotase alfa (3.119 euro), indicato per la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con ipofosfatemia ad esordio pediatrico, per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia. Il valore più basso si evidenzia invece per il tocoferolo (0,03 euro). Nel 2021 i primi 30 principi attivi rappresentano l'83,74% della spesa totale, con un costo medio per confezione di 17,96 euro e un costo medio DDD di 1,10 euro.

Nel 2022 (**Tabella 6**) oxibato (1,9 mln), amifampridina (1,2 mln) e ubidecarenone (1,0 mln) registrano i valori maggiori di spesa assoluta, analogamente all'anno precedente. Il costo medio DDD maggiore si osserva per asfotase alfa (3.158 euro) e fibrinogeno umano (1.448 euro). Nel 2022 i primi 30 principi attivi per spesa rappresentano l'84,72% della spesa totale, con un costo medio per confezione di 21,25 euro e un costo medio DDD di 1,42 euro.

Si evidenzia un aumento importante in termini di spesa dell'acqua solvente/diluente (>100%), che passa dal rango 101 dell'anno precedente al 4 (**Tabella 7**). Lafamelanotide alfa, principio attivo utilizzato per la prevenzione della fototossicità nei pazienti adulti affetti da protoporfiria eritropoetica, mostra un'importante aumento di spesa (>100%) e di rango, passando dal rango 25 del 2021 al 9 del 2022. Anche il potassio cloruro registra un incremento di spesa superiore al 100%, passando dal 33° al 16° rango. Nel 2022 per la prima volta si registra la presenza dell'immunoglobulina umana per somministrazione intravascolare, indicata per la terapia sostitutiva, l'immunomodulazione, il trapianto allogenico di midollo osseo, nonché dell'immunoglobulina umana per somministrazione extravascolare, indicata come terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti nelle immunodeficienze.

Analizzando i primi 30 principi attivi a maggiore consumo e i relativi ranghi (**Tabella 8-10**), idrossicobalamina, ubidecarenone e tocoferolo sono le molecole maggiormente utilizzate per entrambi gli anni considerati. Tali principi attivi sono indicati prevalentemente per gli stati carenziali delle molecole. Nel 2021 i primi 30 principi attivi hanno rappresentato l'84,97% dei consumi totali con un costo medio DDD di 0,22 euro, mentre nel 2022 l'85,44% con un costo medio DDD di 0,28 euro.

Seguendo il trend di spesa, importanti aumenti di consumo (>100%) si registrano per l'acqua solvente/diluente, che passa dal 50° posto del 2021 al 12° del 2022, nonché per il potassio cloruro (>100%) e l'acido ascorbico (>100%).

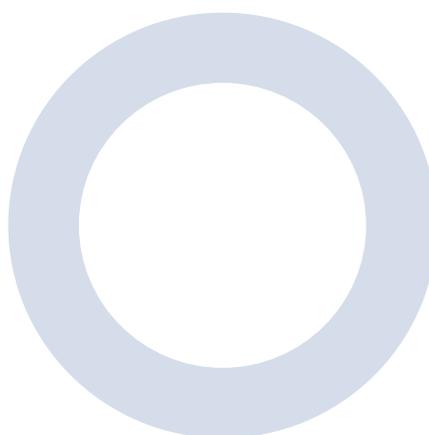


Tabella 5
Primi 30 principi attivi per spesa di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari nel 2021

	ATC V	Principio attivo	Spesa totale	Inc. % sul totale	Confezioni	Costo per confezione	Costo medio DDD
1	N07XX04	oxibato	1.896.937	16,16%	5.253	361,11	30,09
2	N07XX05	amifampridina	1.172.426	9,99%	5.203	225,34	9,01
3	C01EB09	ubidecarenone	915.997	7,80%	155.725	5,88	0,43
4	N03AX17	stiripentol	688.853	5,87%	3.447	199,84	9,24
5	N06BX12	levocetilcarnitina	665.124	5,67%	92.341	7,20	0,60
6	B02BD10	fattore di von Willebrand	631.722	5,38%	527	1.198,71	71,92
7	A16AB13	asfotase alfa	598.921	5,10%	12	49.910,10	3.119,38
8	N06BX13	idebenone	348.038	2,96%	55.718	6,25	0,42
9	S01XA24	cenegermin	300.562	2,56%	163	1847,18	263,88
10	J01GB01	tobramicina	300.017	2,56%	2.883	104,06	2,90
11	B02BB01	fibrinogeno umano	299.163	2,55%	1.041	287,38	1.436,90
12	J01XB01	colistimetato	257.006	2,19%	5.114	50,25	4,84
13	G03BA03	testosterone	211.970	1,81%	2.839	74,66	1,68
14	L01XX05	idrossicarbamide	177.381	1,51%	1.735	102,24	22,48
15	J01MA12	levofloxacina	153.123	1,30%	431	355,27	7,70
16	A16AA01	levocarnitina	140.597	1,20%	30.192	4,66	1,02
17	A12CC08	magnesio pidolato	128.553	1,10%	20.697	6,21	0,73
18	R01AD09	mometasone	119.367	1,02%	1.833	65,13	2,64
19	V03AF04	calcio levofolinato	115.262	0,98%	28.835	4,00	1,61
20	H02AB13	deflazacort	88.972	0,76%	17.223	5,17	0,36
21	A03AB02	glicopirronio	79.927	0,68%	176	454,13	17,03
22	G03GA01	gonadotropina	78.113	0,67%	3.804	20,53	1,13
23	A11HA03	tocopherolo	68.531	0,58%	35.507	1,93	0,03
24	A06AX05	prucalopride	63.272	0,54%	1.750	36,16	1,38
25	A06AD65	macrogol associazioni	62.893	0,54%	27.214	2,31	0,21
26	D02BB02	afamelanotide	62.044	0,53%	4	15.511,05	258,52
27	A02AH	sodio bicarbonato	52.385	0,45%	19.122	2,74	0,13
28	A12BA30	potassio (combinazione di diversi sali)	51.845	0,44%	5.734	9,04	1,20
29	R05CB01	acetilcisteina	51.423	0,44%	13.360	3,85	0,13
30	A11HA02	piridossina	49.758	0,42%	9.517	5,23	0,28
Totale primi 30 principi attivi			9.830.180	83,74%	547.398	17,96	1,10
Totale			11.739.483	100%	993.780	11,81	0,51

Tabella 6
Primi 30 principi attivi per spesa di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari nel 2022

	ATC V	Principio attivo	Spesa totale	Inc. % sul totale	Confezioni	Costo per confezione	Costo medio DDD
1	N07XX04	oxibato	1.858.546	13,35%	5.873	316,46	26,37
2	N07XX05	amifampridina	1.213.356	8,72%	5.109	237,49	9,50
3	C01EB09	ubidecarenone	1.048.165	7,53%	194.319	5,39	0,39
4	V07AB	acqua solvente/diluente	875.938	6,29%	60.984	14,36	2,75
5	B02BD10	fattore di von Willebrand	804.337	5,78%	671	1.198,71	71,92
6	N06BX12	levocetildarnitina	705.284	5,07%	99.032	7,12	0,58
7	S01XA24	cenegermin	696.995	5,01%	115	6.060,83	865,83
8	N03AX17	stiripentol	518.072	3,72%	6.555	79,03	3,31
9	D02BB02	afamelanotide	418.798	3,01%	27	15.511,05	258,52
10	J01GB01 S01AA12	tobramicina	415.891	2,99%	3.033	137,12	4,77
11	J06BA01	immunoglobulina umana extravasc	323.485	2,32%	1.061	304,89	304,89
12	B02BB01	fibrinogeno umano	306.157	2,20%	1.057	289,65	1.448,24
13	J06BA02	immunoglobulina umana intravasc	296.035	2,13%	865	342,24	342,24
14	J01XB01	colistimetato	287.465	2,06%	3.637	79,04	4,54
15	L01XX05	idrossicarbamide	269.024	1,93%	2.256	119,27	24,70
16	A12BA01 B05XA01	potassio cloruro	228.914	1,64%	14.658	15,62	1,48
17	G03BA03	testosterone	210.942	1,52%	3.117	67,67	1,62
18	A03AB02	glicopirronio	153.532	1,10%	348	441,19	16,54
19	A12CC08	magnesio pidolato	148.026	1,06%	19.882	7,45	0,85
20	A16AA01	levocarnitina	147.047	1,06%	33.630	4,37	1,02
21	B02AB02	alfa 1 antitripsina	137.158	0,99%	739	185,60	111,34
22	V03AF04	calcio levofolinato	112.878	0,81%	30.514	3,70	1,38
23	A16AB13	asfotase alfa	96.015	0,69%	5	19.202,95	3.158,38
24	H02AB13	deflazacort	90.072	0,65%	19.750	4,56	0,28
25	J01MA12 S01AE05	levofloxacin	83.568	0,60%	620	134,79	2,96
26	G03GA01	gonadotropina	83.233	0,60%	3.810	21,85	1,21
27	B01AC11	iloprost	71.870	0,52%	1.043	68,91	68,91
28	A06AX05	prucalopride	65.892	0,47%	1.532	43,01	1,71
29	L01EG02	everolimus	64.282	0,46%	970	66,27	8,84
30	A11HA03	tocoferolo	63.740	0,46%	39.762	1,60	0,03
Totale primi 30 principi attivi			11.794.717	84,72%	554.975	21,25	1,42
Totale			13.921.883	100%	1.088.004	12,80	0,57

Tabella 7

Rango e spesa dei primi 30 principi attivi di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari negli anni 2022 e 2021

	ATC V	Principio attivo	Rango 2022	Rango 2021	Spesa 2022	Spesa 2021	Δ% 22-21
1	N07XX04	oxibato	1	1	1.858.546	1.896.937	-2,0%
2	N07XX05	amifampridina	2	2	1.213.356	1.172.426	3,5%
3	C01EB09	ubidecarenone	3	3	1.048.165	915.997	14,4%
4	V07AB	acqua solvente/diluente	4	101	875.938	8.213	10.565,1%
5	B02BD10	fattore di von Willebrand	5	6	804.337	631.722	27,3%
6	N06BX12	levoacetilcarnitina	6	5	705.284	665.124	6,0%
7	S01XA24	cenegermin	7	9	696.995	300.562	131,9%
8	N03AX17	stiripentol	8	4	518.072	688.853	-24,8%
9	D02BB02	afamelanotide	9	25	418.798	62.044	575,0%
10	J01GB01 S01AA12	tobramicina	10	10	415.891	300.017	38,6%
11	J06BA01	immunoglobulina umana extravasc	11	nd	323.485	0	nd
12	B02BB01	fibrinogeno umano	12	11	306.157	299.163	2,3%
13	J06BA02	immunoglobulina umana intravasc	13	nd	296.035	0	nd
14	J01XB01	colistimetato	14	12	287.465	257.006	11,9%
15	L01XX05	idrossicarbamide	15	14	269.024	177.381	51,7%
16	A12BA01 B05XA01	potassio cloruro	16	33	228.914	45.661	401,3%
17	G03BA03	testosterone	17	13	210.942	211.970	-0,5%
18	A03AB02	glicopirronio	18	21	153.532	79.927	92,1%
19	A12CC08	magnesio pidolato	19	17	148.026	128.553	15,1%
20	A16AA01	levocarnitina	20	16	147.047	140.597	4,6%
21	B02AB02	alfa 1 antitripsina	21	nd	137.158	0	nd
22	V03AF04	calcio levofolinato	22	19	112.878	115.262	-2,1%
23	A16AB13	asfotase alfa	23	7	96.015	598.921	-84,0%
24	H02AB13	deflazacort	24	20	90.072	88.972	1,2%
25	J01MA12 S01AE05	levofloxacina	25	15	83.568	153.123	-45,4%
26	G03GA01	gonadotropina	26	22	83.233	78.113	6,6%
27	B01AC11	iloprost	27	34	71.870	44.316	62,2%
28	A06AX05	prucalopride	28	24	65.892	63.272	4,1%
29	L01EG02	everolimus	29	nd	64.282	0	nd
30	A11HA03	tocoferolo	30	23	63.740	68.531	-7,0%

Tabella 8
Primi 30 principi attivi per consumo di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari nel 2021

	ATC V	Principio attivo	DDD/ 1000 ab die	Inc % delle DDD sul totale	Confezioni	Spesa totale	Costo medio DDD
1	B03BA03	idrossocobalamina	0,33	27,58%	8.515	30.593	<0,1
2	C01EB09	ubidecarenone	0,11	9,28%	155.725	915.997	0,43
3	A11HA03	tocoferolo	0,11	9,20%	35.507	68.531	0,03
4	N06BX12	levoacetilcarnitina	0,06	4,76%	92.341	665.124	0,60
5	B03BA01	cianocobalamina	0,05	4,20%	794	2.908	<0,1
6	N06BX13	idebenone	0,04	3,61%	55.718	348.038	0,42
7	A09AA02	pancrelipasi	0,04	3,51%	22.823	21.881	0,03
8	A11DA01	tiamina	0,03	2,38%	5.213	19.677	0,04
9	A11HA01	nicotinamide	0,03	2,37%	10.974	15.841	0,03
10	A02AH B05BB01 B05XA02	sodio bicarbonato	0,02	1,75%	19.122	52.385	0,13
11	R05CB01 S01XA08	acetilcisteina	0,02	1,66%	13.360	51.423	0,13
12	N05BA09	clobazam	0,02	1,63%	25.171	46.125	0,12
13	A06AD65	macrogol associazioni	0,02	1,29%	27.214	62.893	0,21
14	B01AB C05BA04	pentosano	0,01	1,11%	10.248	12.502	0,05
15	H02AB13	deflazacort	0,01	1,06%	17.223	88.972	0,36
16	A11GA01	acido ascorbico	0,01	0,83%	3.144	6.642	0,03
17	A02BX13	sodio alginato/potassio bicarbonato	0,01	0,82%	23.794	5.573	0,03
18	A11HA02	piridossina	0,01	0,77%	9.517	49.758	0,28
19	A12CC08	magnesio pidolato	0,01	0,76%	20.697	128.553	0,73
20	B01AB	mesoglicano	0,01	0,69%	5.332	27.958	0,18
21	N05BA12	alprazolam	0,01	0,65%	10.442	11.007	0,07
22	N05CD02	nitrazepam	0,01	0,64%	7.392	18.418	0,12
23	A11HA05	biotina	0,01	0,62%	9.432	31.093	0,22
24	A16AA01	levocarnitina	0,01	0,59%	30.192	140.597	1,02
25	N07XX05	amifampridina	0,01	0,56%	5.203	1.172.426	9,01
26	B05BB01	elettroliti per soluzioni endovenose	0,01	0,56%	10.050	19.730	0,15
27	G03BA03	testosterone	0,01	0,54%	2.839	211.970	1,68
28	A12BA01 B05XA01	potassio cloruro	0,01	0,54%	14.090	45.661	0,37
29	N05BA06	lorazepam	0,01	0,50%	10.052	14.252	0,12
30	N06BX03	piracetam	0,01	0,49%	8.229	42.904	0,37
Totale primi 30 principi attivi			1,00	84,97%	670.352	4.329.431	0,22
Totale			1,18	100%	993.780	11.739.483	0,51

Tabella 9
Primi 30 principi attivi per consumo di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari nel 2022

	ATC V	Principio attivo	DDD / 1000 ab die	Inc % delle DDD sul totale	Spesa totale	Confezioni	Costo medio DDD
1	B03BA03	idrossocobalamina	0,316	24,96%	30.720	8.145	0,01
2	C01EB09	ubidecarenone	0,139	10,99%	1.048.165	194.319	0,39
3	A11HA03	tocoferolo	0,123	9,75%	63.740	39.762	0,03
4	N06BX12	levocetilcarnitina	0,062	4,93%	705.284	99.032	0,58
5	A11HA01	nicotinamide	0,061	4,82%	19.919	23.593	0,02
6	B03BA01	cianocobalamina	0,049	3,89%	3.236	802	0,00
7	A11DA01	tiamina	0,049	3,87%	21.426	8.536	0,02
8	A09AA02	pancrelipasi	0,025	1,95%	21.621	13.402	0,05
9	A02AH B05XA02	sodio bicarbonato	0,024	1,90%	53.970	20.543	0,12
10	N05BA09	clobazam	0,020	1,61%	50.176	26.296	0,13
11	H02AB13	deflazacort	0,017	1,33%	90.072	19.750	0,28
12	V07AB	acqua solvente/diluente	0,016	1,30%	875.938	60.984	2,75
13	R05CB01 S01XA08	acetilcisteina	0,016	1,29%	48.620	11.477	0,15
14	A11HA02	mesoglicano	0,015	1,22%	59.766	28.972	0,19
15	A06AD65	macrogol associazioni	0,015	1,17%	50.947	24.949	0,20
16	B01AB C05BA04	pentosano	0,013	1,05%	12.641	11.918	0,04
17	N06BX13	idebenone	0,013	1,03%	22.202	19.100	0,08
18	A11HA02	piridossina	0,010	0,82%	56.208	13.644	0,22
19	A11HA05	biotina	0,010	0,80%	33.601	12.978	0,17
20	A12CC08	magnesio pidolato	0,009	0,71%	148.026	19.882	0,85
21	N03AX17	stiripentol	0,008	0,64%	518.072	6.555	3,31
22	A12BA01 B05XA01	potassio cloruro	0,008	0,63%	228.914	14.658	1,48
23	N05CD02	nitrazepam	0,008	0,62%	18.823	7.564	0,12
24	A16AA01	levocarnitina	0,007	0,59%	147.047	33.630	1,02
25	N06BX03	piracetam	0,007	0,57%	39.901	9.117	0,29
26	G03BA03	testosterone	0,007	0,53%	210.942	3.117	1,62
27	M03BX01	baclofene	0,007	0,52%	13.433	12.786	0,11
28	N07XX05	amifampridina	0,007	0,52%	1.213.356	5.109	9,50
29	A11GA01	acido ascorbico	0,006	0,50%	8.651	2.125	0,07
30	N05BA06	lorazepam	0,006	0,50%	9.609	10.255	0,08
Totale primi 30 principi attivi			1,082	85,44%	5.825.025	763.002	0,28
Totale			1,267	100%	13.921.883	1.088.004	0,57

Tabella 10

Rango e consumi dei primi 30 principi attivi di fascia C e C-nn rimborsati ai malati rari negli anni 2022 e 2021

	ATC V	Principio attivo	Rango 2022	Rango 2021	DDD/1000 ab die 2022	Δ% 22-21	Costo medio DDD 2022	Δ% 22-21
1	B03BA03	idrossocobalamina	1	2	0,316	-3,1%	0,01	5,0%
2	C01EB09	ubidecarenone	2	3	0,139	26,8%	0,39	-8,6%
3	A11HA03	tocoferolo	3	4	0,123	13,5%	0,03	-16,9%
4	N06BX12	levoaceticarnitina	4	5	0,062	11,1%	0,58	-3,3%
5	A11HA01	nicotinamide	5	10	0,061	117,8%	0,02	-41,5%
6	B03BA01	cianocobalamina	6	6	0,049	-0,8%	0,00	13,6%
7	A11DA01	tiamina	7	9	0,049	74,1%	0,02	-36,6%
8	A09AA02	pancrelipasi	8	8	0,025	-40,6%	0,05	68,6%
9	A02AH B05XA02	sodio bicarbonato	9	11	0,024	16,7%	0,12	-10,6%
10	N05BA09	clobazam	10	13	0,020	5,8%	0,13	4,1%
11	H02AB13	deflazacort	11	15	0,017	34,4%	0,28	-23,7%
12	V07AB	acqua solvente/diluente	12	50	0,016	529,1%	2,75	1617,6%
13	R05CB01 S01XA08	acetilcisteina	13	12	0,016	-17,0%	0,15	15,4%
14	A11HA02	mesoglicano	14	21	0,015	89,1%	0,19	10,3%
15	A06AD65	macrogol associazioni	15	34	0,015	-21,0%	0,20	-14,6%
16	B01AB C05BA04	pentosano	16	14	0,013	1,2%	0,04	-13,1%
17	N06BX13	idebenone	17	7	0,013	-69,3%	0,08	-81,4%
18	A11HA02	piridossina	18	19	0,010	13,7%	0,22	-21,2%
19	A11HA05	biotina	19	24	0,010	37,0%	0,17	-20,1%
20	A12CC08	magnesio pidolato	20	20	0,009	-0,2%	0,85	16,9%
21	N03AX17	stiripentol	21	37	0,008	112,4%	3,31	-64,1%
22	A12BA01 B05XA01	potassio cloruro	22	29	0,008	25,7%	1,48	304,0%
23	N05CD02	nitrazepam	23	23	0,008	3,7%	0,12	-0,1%
24	A16AA01	levocarnitina	24	25	0,007	6,0%	1,02	0,0%
25	N06BX03	piracetam	25	31	0,007	22,7%	0,29	-23,2%
26	G03BA03	testosterone	26	28	0,007	4,4%	1,62	-3,4%
27	M03BX01	baclofene	27	32	0,007	23,9%	0,11	-23,3%
28	N07XX05	amifampridina	28	26	0,007	-0,5%	9,50	5,4%
29	A11GA01	acido ascorbico	29	17	0,006	-35,2%	0,07	103,7%
30	N05BA06	lorazepam	30	30	0,006	7,2%	0,08	-36,3%

È stato chiesto alle Regioni di inviare i dati di spesa e consumo, indicando l'esenzione utilizzata per ciascuna specialità medicinale, per poter analizzare i medicinali utilizzati per singola patologia. Per questa analisi sono stati utilizzati solo i dati con codice di esenzione univoco. Analizzando le prime 10 patologie in termini di spesa (**Tabella 11 e 12**), si evidenzia come questi presentino un'incidenza percentuale sul totale della spesa pari al 45,7% nel 2021 e del 53,7% nel 2022. Nel 2021 è l'esenzione E40 con 1,2 mln di euro circa a registrare il valore più alto e un'incidenza percentuale sulla spesa totale dell'anno di circa il 10%. Seguono i difetti ereditari della coagulazione (7,98%) e la narcolessia (6,62%). Nel 2022 è proprio la narcolessia ad osservare il valore più alto con una spesa assoluta di 1,3 mln di euro (9,37%), seguita dalla sindrome di Kartagener (8,09%) e dai difetti ereditari della coagulazione (8,03%).

Tabella 11
Prime 10 esenzioni per patologia in termini di spesa nel 2021

Esenzione	Patologia	Spesa Totale	Inc. % sul totale
E40	Malattia rara e reddito	1.170.934	9,97%
RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	937.102	7,98%
RF0150	Narcolessia	776.931	6,62%
RF0190	Sindrome di Eaton-Lambert	712.972	6,07%
RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	422.637	3,60%
RN0950	Sindrome di Kartagener	374.391	3,19%
RF0060	Epilessia mioclonica progressiva	345.411	2,94%
RF0130	Degenerazione della cornea	286.641	2,44%
RDG010	Anemie ereditarie (escluso il deficit della glucosio-6- fosfato deidrogenasi)	192.450	1,64%
RF0061	Sindrome di Dravet	148.975	1,27%
Spesa prime 10 patologie		5.368.443	45,73%
Spesa totale		11.739.483	100%

Tabella 12
Prime 10 esenzioni per patologia in termini di spesa nel 2022

Esenzione	Patologia	Spesa Totale	Inc. % sul totale
RF0150	Narcolessia	1.305.015	9,37%
RN0950	Sindrome di Kartagener	1.126.103	8,09%
RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	1.117.604	8,05%
E40	Malattia rara e reddito	1.091.100	7,84%
RF0190	Sindrome di Eaton-Lambert	806.103	5,79%
RFG130	Degenerazioni della cornea	688.466	4,95%
RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	430.957	3,10%
RCG110	Difetti congeniti del metabolismo delle porfirine e dell'eme	420.449	3,02%
RDG010	Anemie ereditarie (escluso il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi)	283.054	2,03%
RF0061	Sindrome di Dravet	211.875	1,52%
Spesa prime 10 patologie		7.476.325	53,73%
Spesa totale		13.921.883	100%

La **Tabella 13** mostra i principi attivi a maggiore spesa per le prime cinque patologie. Nella maggior parte dei casi i primi cinque principi attivi per spesa rappresentano la quasi totalità del valore totale della patologia, con l'unica eccezione dell'esenzione patologia e reddito, per cui i primi 5 principi attivi rappresentano il 38,23% del totale. Il principio attivo oxibato, indicato per la narcolessia con cataplessia rappresenta la spesa totale della specifica esenzione e il 3,16% della generica esenzione E40. Analogamente la levoacetilcarnitina, indicata per le lesioni meccaniche e infiammatorie del nervo periferico viene prescritta sia genericamente con l'esenzione E40 che con l'esenzione della Sclerosi laterale amiotrofica, di cui rappresenta il 77,32% della spesa. L'amifampridina, indicata come trattamento sintomatico della sindrome di Eaton Lambert rappresenta la totalità della spesa dei farmaci erogati con lo specifico codice di esenzione per patologia.

Tabella 13
Primi 5 principi attivi per spesa per patologia nel 2021

Patologia	Spesa Totale	Inc. % sul totale	Confezioni	Costo medio DDD
Malattia rara e reddito	1.170.934	38,23%	67.310	0,64
ubidecarenone	260.087	22,21%	7.101	2,66
levoacetilcarnitina	58.781	5,02%	2.339	2,05
idebenone	55.801	4,77%	1.043	3,57
oxibato	37.026	3,16%	51	60,50
calcio levofolinato	35.966	3,07%	2.093	7,58
Difetti ereditari della coagulazione	937.102	97,87%	10.944	8,24
fattore di von Willebrand	631.722	67,41%	527	71,92
fibrinogeno umano	254.723	27,18%	937	1359,24
calcio folinato	14.901	1,59%	3075	1,89
mesoglicano	9.478	1,01%	1118	0,28
calcio levofolinato	6.351	0,68%	1560	1,59
Narcolessia	793.266	100%	2.251	29,06
oxibato	793.234	100,00%	2.226	29,70
zopiclone	18	0,00%	2	0,46
delorazepam	7	0,00%	14	0,03
zolpidem	7	0,00%	9	0,03
Sindrome di Eaton-Lambert	712.972	100%	267	106,81
amifampridina	712.972	100%	267	106,81
Sclerosi laterale amiotrofica	425.257	88,56%	44.399	0,38
levoacetilcarnitina	328.912	77,32%	30.017	0,96
tocoferolo	32.284	7,62%	1.909	0,28
glicopirronio	6.952	1,64%	18	14,48
macrogol associazioni	5.394	1,26%	1.886	0,19
ciclobenzaprina	3.037	0,72%	347	0,88

Nel 2022 la narcolessia registra il valore più alto di spesa assoluta, pari a 1,3 mln di euro, sebbene la quasi totalità della spesa sia attribuibile all'oxibato (99,99%). La sindrome di Kartagener mostra un valore di spesa pari a 1,1 mln di euro, sebbene il principio attivo a più alto impatto sia rappresentato dall'acqua/solvente diluente (77,02%). Si registrano, infine, andamenti molto simili a quelli evidenziati nel 2021 sia per la sindrome di Eaton Lambert che per i difetti ereditari della coagulazione.

Tabella 14
Primi 5 principi attivi per spesa per patologia nel 2022

Patologia	Spesa Totale	Inc. % sul totale	Confezioni	Costo medio DDD
Narcolessia	1.305.015	100%	4.324	24,92
oxibato	1.304.879	99,99%	4.274	25,44
piridossina	70	0,01%	12	0,31
pentossifillina	19	0,00%	1	1,07
ciclobenzaprina	15	0,00%	1	1,49
zolpidem	10	0,00%	14	0,02
Sindrome di Kartagener	1.126.103	98,34%	57.645	2,98
acqua solvente/diluente	867.338	77,02%	53.851	3,22
tobramicina	107.615	9,56%	92	30,95
colistimetato	80.989	7,19%	473	6,28
levofloxacina	39.280	3,49%	14	50,10
glicopirronio	12.166	1,08%	28	16,29
Difetti ereditari della coagulazione	1.117.604	98,08%	11.051	9,26
fattore di von Willebrand	804.337	71,97%	671	6,67
fibrinogeno umano	257.757	23,06%	912	23,05
calcio folinato	13.021	1,17%	2.764	71,39
calcio levofolinato	12.237	1,09%	1.897	1,74
mesoglicano	8.787	0,79%	1.317	1,81
Malattie e reddito	1.091.100	38,53%	64.780	0,54
ubidecarenone	278.259	25,50%	8.413	2,39
levoaceticarnitina	49.820	4,57%	1.951	2,02
oxibato	36.300	3,33%	50	60,50
levocarnitina	29.055	2,66%	1.799	3,30
acetilcisteina	26.917	2,47%	1.709	0,46
Sindrome di Eaton-Lambert	425.257	88,56%	44.399	0,38
amifampridina	806.103	100%	285	113,14

Con un ultimo approfondimento si è voluto analizzare eventuali differenze nella tipologia di principi attivi erogati dalle differenti Regioni. In entrambi gli anni considerati, le Regioni in PdR hanno erogato un numero di principi attivi maggiore (quasi 600) rispetto a quelle non in PdR (circa 300). Complessivamente le due tipologie regionali hanno in comune circa 300 principi attivi (**Tabella 15**).

Analizzando la differenza nella tipologia di farmaci erogati, si è valutato quali siano i principi attivi rimborsati ai pazienti dalle Regioni in PdR che non sono presenti nelle liste delle Regioni non in PdR, sia per il 2021 che per il 2022 (**Tabella 16-17**). I principi attivi erogati esclusivamente dalle Regioni in PdR nel primo anno sono 25 e rappresentano lo 0,40% della spesa complessiva per farmaci di fascia C e Cnn di queste 5 Regioni, con valori di spesa particolarmente bassi (<10.000 euro). Nel 2022 sono solo 13 i principi attivi erogati esclusivamente dalle Regioni in PdR e costituiscono il 6,16% della spesa totale dei farmaci di fascia C e Cnn. Nel 2022 è l'immunoglobulina per somministrazione intravascolare a rappresentare la quasi totalità della voce di spesa.

Analogamente, volendo analizzare i principi attivi erogati esclusivamente dalle Regioni non in PdR, si osserva come i primi 30 rappresentino circa il 17,26% della spesa totale nel 2021 e il 18,03% nel 2022 (**Tabella 18-19**). Il costo medio DDD è pari a 11,03 euro nel 2021 e a 15,23 nel 2022. È possibile notare come la quasi totalità dei principi attivi sia per il trattamento della sintomatologia o aspecifico rispetto alla patologia.

Le **Tabella 20 e 21**, infine, mostrano un confronto in termini di rango, spesa e costo medio DDD tra le Regioni PdR e non. I primi 30 principi attivi erogati dalle Regioni soggette a riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale rappresentano il 26% della spesa nazionale nel 2021 e il 32% circa nel 2022. L'incidenza percentuale in termini di spesa per questi principi attivi, erogati però dalle regioni non in PdR è pari al 46% nel 2021 e al 38,32% nel 2022. Non si evidenziano particolari differenze nei ranghi per la maggior parte delle molecole nei due anni considerati e si registra una maggiore uniformità nell'ultimo anno.

Tabella 15
Principi attivi erogati nelle Regioni PdR e non PdR negli anni

Anno	Regioni PdR	Regioni non PdR	Comuni
2021	324	572	298
2022	314	594	300



Tabella 16

Primi 30 principi attivi per spesa erogati dalle regioni PdR ma non dalle regioni non PdR nel 2021

	Principio attivo	Spesa	Inc % sul totale della spesa PdR	Confezioni	Costo medio DDD
1	L-arginina	6.543	0,19%	1.054	0,94
2	aminoacidi/elettroliti/glucosio (destrosio) anidro/lipidi	2.125	0,06%	42	50,60
3	albumina umana	2.019	0,06%	80	25,24
4	retinolo	480	0,01%	51	0,56
5	idrossocobalamina/monofosfotiamina	446	0,01%	183	4,80
6	levocistina	334	0,01%	34	0,98
7	mupirocina calcica	329	0,01%	32	0,41
8	lacrime artificiali	283	0,01%	14	1,21
9	mefolinato	266	0,01%	11	0,81
10	tridarotene	196	0,01%	3	8,70
11	betametasona/nafazolina/tetraciclina	186	0,01%	24	1,29
12	senna foglia	127	0,00%	33	0,26
13	tirotricina	74	0,00%	8	0,37
14	calcifediolo	66	0,00%	24	5,55
15	troxerutina/carbazocromo	49	0,00%	6	0,81
16	sodio picosolfato	47	0,00%	9	0,23
17	probiotico	46	0,00%	6	1,54
18	flavoxato	35	0,00%	24	0,19
19	policarbofil	20	0,00%	3	0,75
20	fenilefrina	17	0,00%	3	0,60
21	tirotricina/nafazolina	8	0,00%	1	0,42
22	vaccino antinfluenzale tetravalente da virus inattivato, splittato	8	0,00%	1	7,50
23	diidroergotamina	0	0,00%	1	0,01
24	cocarbossilasi/fosforiboflavina/codecarbossilasi/nicotinamide	0	0,00%	120	0,00
25	potassio lattato	0	0,00%	180	0,00
	Totale principi attivi	13.704	0,40%	1.947	1,08
	Totale spesa Regioni in PdR	3.442.180	100%	606.045	0,26

Tabella 17

Primi 30 principi attivi per spesa erogati dalle regioni PdR ma non dalle regioni non PdR nel 2022

	Principio attivo	Spesa	Inc % sul totale della spesa PdR	Confezioni	Costo medio DDD
1	immunoglobulina umana intravasc	296.035	6,12%	865	342,24
2	glicerofosforiletanolamina	648	0,01%	37	3,50
3	idroxocobalamina/monofosfotiamina	446	0,01%	183	0,00
4	idrocortisone/benzocaina/eparina	181	0,00%	25	0,54
5	ferroso gluconato	141	0,00%	12	1,96
6	senna foglio	135	0,00%	34	0,26
7	mupirocina calcica	133	0,00%	13	0,41
8	dapiprazolo	129	0,00%	13	0,59
9	tirotricina	74	0,00%	8	0,37
10	cloperastina	56	0,00%	8	0,52
11	fosfomicina	21	0,00%	9	3,56
12	drosiprenone/estetrololo	20	0,00%	2	0,35
13	adrenalina	2	0,00%	1	0,09
	Totale principi attivi	298.020	6,16%	1.210	102,92
	Totale spesa Regioni in PdR	4.834.291	100%	711.260	0,33



Tabella 18

Primi 30 principi attivi per spesa erogati dalle regioni non PdR ma non dalle regioni PdR nel 2021

	Principio attivo	Spesa	Inc % sul totale della spesa PdR	Confezioni	Inc. % sulle DDD totale	Costo medio DDD
1	fattore di von Willebrand	631.722	7,61%	527	7,61%	71,92
2	asfotase alfa	598.921	7,22%	12	7,22%	3119,38
3	afamelanotide	62.044	0,75%	4	0,75%	258,52
4	soluzioni per la nutrizione parenterale	33.508	0,40%	443	0,40%	18,30
5	racecadotril	31.475	0,38%	2.996	0,38%	1,64
6	soluzione ipertoniche per dialisi peritoneale	8.731	0,11%	317	0,11%	13,77
7	amfotericina b	6.615	0,08%	5	0,08%	102,90
8	dacarbazina	6.604	0,08%	6.139	0,08%	0,22
9	brotizolam	4.346	0,05%	279	0,05%	0,52
10	brivaracetam	3.701	0,04%	12	0,04%	61,68
11	sodio ferritruconato/calcio folinato	3.624	0,04%	306	0,04%	2,37
12	indometacina	3.528	0,04%	282	0,04%	0,44
13	tropicamide	3.083	0,04%	217	0,04%	0,14
14	galatturoglicano solfato	3.032	0,04%	176	0,04%	1,70
15	dienogest	2.907	0,04%	90	0,04%	1,06
16	dexpantenolo	2.749	0,03%	421	0,03%	1,09
17	indometacina/caffeina/proclorperazina	2.695	0,03%	420	0,03%	0,84
18	vaccino pneumococcico polisaccaridico	2.339	0,03%	110	0,03%	21,26
19	betaistina	2.209	0,03%	178	0,03%	0,70
20	metiltioninio cloruro	2.013	0,02%	60	0,02%	6,71
21	paracetamolo/tramadolo	1.900	0,02%	301	0,02%	1,26
22	ketoprofene	1.812	0,02%	161	0,02%	1,10
23	soluzioni isotoniche per dialisi peritoneale	1.770	0,02%	162	0,02%	2,19
24	petidina	1.694	0,02%	522	0,02%	2,60
25	zuclopentixolo	1.616	0,02%	180	0,02%	1,40
26	sodio alginato/sodio bicarbonato/calcio carbonato	1.538	0,02%	184	0,02%	2,09
27	perfenazina/amitriptilina	1.477	0,02%	92	0,02%	1,87
28	complesso vitaminico/sali minerali	1.452	0,02%	39	0,02%	0,47
29	acido spaglumico	1.449	0,02%	88	0,02%	1,32
30	desogestrel/etinilestradiolo	1.408	0,02%	88	0,02%	0,42
	Totale primi 30 principi attivi	1.431.960	17,26%	14.810	17,26%	11,03
	Totale spesa Regioni non PdR	8.297.303	100%	387.735	100%	0,83

Tabella 19

Primi 30 principi attivi per spesa erogati delle regioni non PdR ma non dalle regioni PdR nel 2022

	Principio attivo	Spesa	Inc. % sul totale nn PdR	Inc. % sul totale (PdR e nn PdR)	Confezioni	Costo medio DDD
1	fattore di von Willebrand	804.337	8,85%	5,78%	671	71,92
2	afamelanotide	418.798	4,61%	3,01%	27	258,52
3	alfa 1 antitripsina	137.158	1,51%	0,99%	739	111,34
4	asfotase alfa	96.015	1,06%	0,69%	5	3.158,38
5	soluzioni per la nutrizione parenterale	33.692	0,37%	0,24%	505	15,65
6	racecadotril	32.362	0,36%	0,23%	3.115	1,61
7	albumina umana	26.947	0,30%	0,19%	1.473	18,29
8	aztreonam	17.271	0,19%	0,12%	7	88,12
9	soluzione ipertoniche per dialisi peritoneale	7.121	0,08%	0,05%	418	8,53
10	triazolam	6.238	0,07%	0,04%	933	0,35
11	lacosamide	5.888	0,06%	0,04%	148	59,65
12	brotizolam	4.115	0,05%	0,03%	237	0,58
13	dacarbazina	3.964	0,04%	0,03%	97	11,66
14	sodio ferrigluconato/calcio folinato	3.850	0,04%	0,03%	318	2,42
15	caffeina	3.402	0,04%	0,02%	261	26,07
16	dienogest	3.119	0,03%	0,02%	91	0,99
17	acido clodronico	2.974	0,03%	0,02%	144	51,64
18	belatacept	2.933	0,03%	0,02%	6	24,44
19	tropicamide	2.892	0,03%	0,02%	211	0,14
20	chinina	2.879	0,03%	0,02%	513	1,68
21	dexpantenolo	2.661	0,03%	0,02%	459	0,97
22	indometacina/caffeina/proclorperazina	2.605	0,03%	0,02%	412	0,89
23	rasburicase	2.600	0,03%	0,02%	6	808,45
24	petidina	2.336	0,03%	0,02%	720	2,60
25	galatturoglicano solfato	2.328	0,03%	0,02%	139	1,67
26	betaistina	2.201	0,02%	0,02%	166	0,70
27	ketorolac	2.179	0,02%	0,02%	265	1,41
28	acido spaglumico	1.888	0,02%	0,01%	116	1,34
29	mebeverina	1.790	0,02%	0,01%	125	1,07
30	metiltioninio cloruro	1.745	0,02%	0,01%	52	6,71
	Primi 30 principi attivi	1.638.288	18,03%	11,77%	12.379	15,23
	Totale spesa Regioni non PdR	9.087.592	100%	65,28%	376.744	0,93

Tabella 20

Primi 30 principi attivi per spesa delle regioni in PdR e confronto con le regioni non PdR nel 2021

Principio attivo	Rango PdR	Rango non PdR	Spesa PdR	Inc % sul totale spesa (PdR+nonPdR)	Spesa non PdR	Inc % sul totale spesa (PdR+nonPdR)	Costo medio DDD PdR	Costo medio DDD non PdR
oxibato	1	1	534.949	4,6%	1.361.988	11,6%	27,42	31,29
amifampridina	2	2	504.822	4,3%	667.604	5,7%	4,07	110,81
stiripentol	3	10	451.709	3,8%	237.145	2,0%	7,74	14,68
ubidecarenone	4	5	356.483	3,0%	559.514	4,8%	0,21	1,15
levoacetilcarnitina	5	6	222.768	1,9%	442.356	3,8%	0,32	1,12
tobramicina	6	16	203.943	1,7%	96.074	0,8%	2,06	23,08
colistimetato	7	13	121.404	1,0%	135.602	1,2%	2,47	34,10
mometasone	8	62	107.914	0,9%	11.454	0,1%	8,14	0,36
idebenone	9	8	82.700	0,7%	265.337	2,3%	0,12	1,99
levofloxacin	10	15	56.480	0,5%	96.642	0,8%	3,34	32,62
testosterone	11	12	48.362	0,4%	163.608	1,4%	1,33	1,83
magnesio pidolato	12	17	44.151	0,4%	84.401	0,7%	0,47	1,02
fibrinogeno umano	13	9	41.600	0,4%	257.563	2,2%	2.000,00	1.374,40
tocoferolo	14	37	39.493	0,3%	29.038	0,2%	0,02	0,06
levocarnitina	15	14	39.476	0,3%	101.121	0,9%	0,46	1,96
calcio levofolinato	16	18	37.397	0,3%	77.865	0,7%	0,72	3,93
glicopirronio	17	23	30.947	0,3%	48.980	0,4%	15,07	18,55
deflazacort	18	21	28.883	0,2%	60.089	0,5%	0,18	0,72
calcio folinato	19	87	16.065	0,1%	7.467	0,1%	0,54	0,91
piridossina	20	34	15.829	0,1%	33.929	0,3%	0,19	0,36
piracetam	21	39	15.341	0,1%	27.563	0,2%	0,20	0,77
cenegermin	22	7	15.334	0,1%	285.228	2,4%	39,12	381,83
macrogol associazioni	24	11	12.610	0,1%	165.010	1,4%	0,07	22,46
idrossicarbamide	23	27	12.372	0,1%	45.297	0,4%	22,84	0,59
estratto di triticum vulgare	25	108	12.145	0,1%	5.386	0,0%	0,16	1,66
mesoglicano	26	51	12.127	0,1%	15.832	0,1%	0,09	0,68
clobazam	27	33	11.061	0,1%	35.065	0,3%	0,04	0,40
prucalopride	28	22	11.049	0,1%	52.223	0,4%	0,43	2,54
fampridina	29	46	10.175	0,1%	21.450	0,2%	0,28	9,82
sulodexide	30	126	9.940	0,1%	4.530	0,0%	2,52	1,05
Totale primi 30			3.107.527	26,5%	5.395.360	46,0%	0,48	2,36
Totale spesa PdR e non PdR	11.739.483	100%		100%				

Tabella 21

Primi 30 principi attivi per spesa delle regioni in PdR e confronto con le regioni non PdR nel 2022

Principio attivo	Rango PdR	Rango non PdR	Spesa PdR	Inc % sul totale spesa (PdR+nnPdR)	Spesa non PdR	Inc % sul totale spesa (PdR+nnPdR)	Costo medio DDD PdR	Costo medio DDD non PdR
acqua solvente/diluente	1	2	869.340	6,24%	6.599	0,05%	2,89	0,38
oxibato	2	3	620.723	4,46%	1.237.823	8,89%	25,73	26,70
amifampridina	3	4	471.376	3,39%	741.980	5,33%	3,89	115,93
ubidecarenone	4	5	403.534	2,90%	644.631	4,63%	0,19	1,12
immunoglobulina umana intravasc	5	10	296.035	2,13%	nd	nd	342,24	nd
tobramicina	6	6	265.280	1,91%	150.611	1,08%	3,26	25,41
levoacetilcarnitina	7	9	260.795	1,87%	444.489	3,19%	0,33	1,08
stiripentol	8	8	227.347	1,63%	290.725	2,09%	1,67	14,23
potassio cloruro	9	11	187.294	1,35%	41.619	0,30%	5,04	0,36
colistimetato	10	13	126.448	0,91%	161.017	1,16%	2,18	29,87
glicopirronio	11	15	85.276	0,61%	68.256	0,49%	15,60	17,90
levofloxacina	12	50	62.166	0,45%	21.403	0,15%	2,38	9,99
testosterone	13	12	54.783	0,39%	156.159	1,12%	1,30	1,78
magnesio pidolato	14	21	54.194	0,39%	93.832	0,67%	0,63	1,07
idrossicarbamide	15	34	52.524	0,38%	216.500	1,56%	41,25	22,51
everolimus	16	14	47.837	0,34%	16.445	0,12%	6,64	219,27
calcio levofolinato	17	7	46.989	0,34%	65.889	0,47%	0,73	3,78
levocarnitina	18	19	46.055	0,33%	100.991	0,73%	0,51	1,87
fibrinogeno umano	19	24	41.600	0,30%	264.557	1,90%	2000,00	1388,02
tocoferolo	20	20	31.969	0,23%	31.771	0,23%	0,02	0,07
immunoglobulina umana extravasc	21	37	29.076	0,21%	294.409	2,11%	293,70	306,04
deflazacort	22	29	28.991	0,21%	61.082	0,44%	0,12	0,72
piridossina	23	23	21.276	0,15%	34.932	0,25%	0,13	0,36
idebenone	24	25	20.433	0,15%	1.769	0,01%	0,07	1,57
iloprost	25	31	19.737	0,14%	52.133	0,37%	80,26	65,41
dimeticone	26	28	14.861	0,11%	14.364	0,10%	4,40	1,82
calcio folinato	27	32	14.222	0,10%	8.427	0,06%	0,68	0,99
piracetam	28	26	13.719	0,10%	26.182	0,19%	0,14	0,71
gonadotropina	29	17	13.523	0,10%	69.710	0,50%	0,75	1,37
mesoglicano	30	30	13.355	0,10%	16.121	0,12%	0,08	0,66
Totale primi 30			4.440.756	31,90%	5.334.426	38,32%	0,64	3,29
Totale spesa PdR e non PdR	13.921.883	100%		100%				

4b.2 - Conclusioni

Complessivamente, nel 2021, la spesa per farmaci di classe C e Cnn erogati ai pazienti affetti da malattia rara è stata di 11,7 mln, pari allo 0,05% della spesa farmaceutica pubblica e allo 0,76% della spesa per farmaci orfani. Analogamente, nel 2022, il valore complessivo di questi farmaci è stato pari allo 0,06% della spesa farmaceutica pubblica e allo 0,7% della spesa per farmaci orfani. Il confronto tra le Regioni in Piano di Rientro e quelle non soggette a riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale non ha evidenziato particolari differenze, suggerendo come l'accesso al farmaco venga garantito su tutto il territorio nazionale.

Si evidenzia dunque, come questi farmaci, pur essendo classificati in classe di rimborsabilità C, ovvero non a carico del SSN, rappresentino una voce di spesa particolarmente esigua e vengano comunque erogati al malato raro senza particolari differenze territoriali.



CAPITOLO 5A

LA GOVERNANCE

Applicazione del Regolamento Europeo

A. Magrelli¹

5a.1 - Premessa

Le malattie rare sono malattie con una prevalenza particolarmente bassa; l'Unione europea considera rare le malattie che non colpiscono più di 5 persone su 10 000. Questo significa pur sempre che, nell'Unione europea, tra 5000 e 8000 malattie rare diverse colpiscono o colpiranno, secondo le stime, 29 milioni di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) ha stimato tra 6.000 e 7.000 malattie rare che affliggono circa 350 milioni di persone in tutto il mondo [1]. Il Parlamento e il Consiglio EU hanno stabilito una definizione di farmaco orfano che è diventata valida in tutta l'Europa con il Regolamento (CE) n. 141/2000 [2].

5a.2 - Il regolamento europeo

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 dell'Unione europea è stato emanato nel 2000 per stabilire i requisiti per l'assegnazione della qualifica di farmaco orfano (*Orphan Drug Designation*, ODD).

In particolare, il Regolamento, stabilisce che affinché un prodotto acquisisca la denominazione di medicinale orfano, i produttori devono dimostrare che:

- è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nell'Unione europea (UE);
- se non vi fossero incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno dell'UE non sarebbe sufficientemente redditizia al punto da giustificare l'investimento necessario;
- non esiste un'alternativa soddisfacente oppure, se esistono dei trattamenti, il trattamento proposto avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dalla malattia.

Con il medesimo regolamento, viene poi istituito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) un Comitato per i Medicinali Orfani (COMP). Il COMP è responsabile di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano e di assistere e consigliare la Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica in materia di medicinali orfani per l'UE.

¹ Vice Chair Committee Orphan Medicinal Products, Member Scientific Advice Working Party National Center for Drug Research and Evaluation Istituto Superiore di Sanità

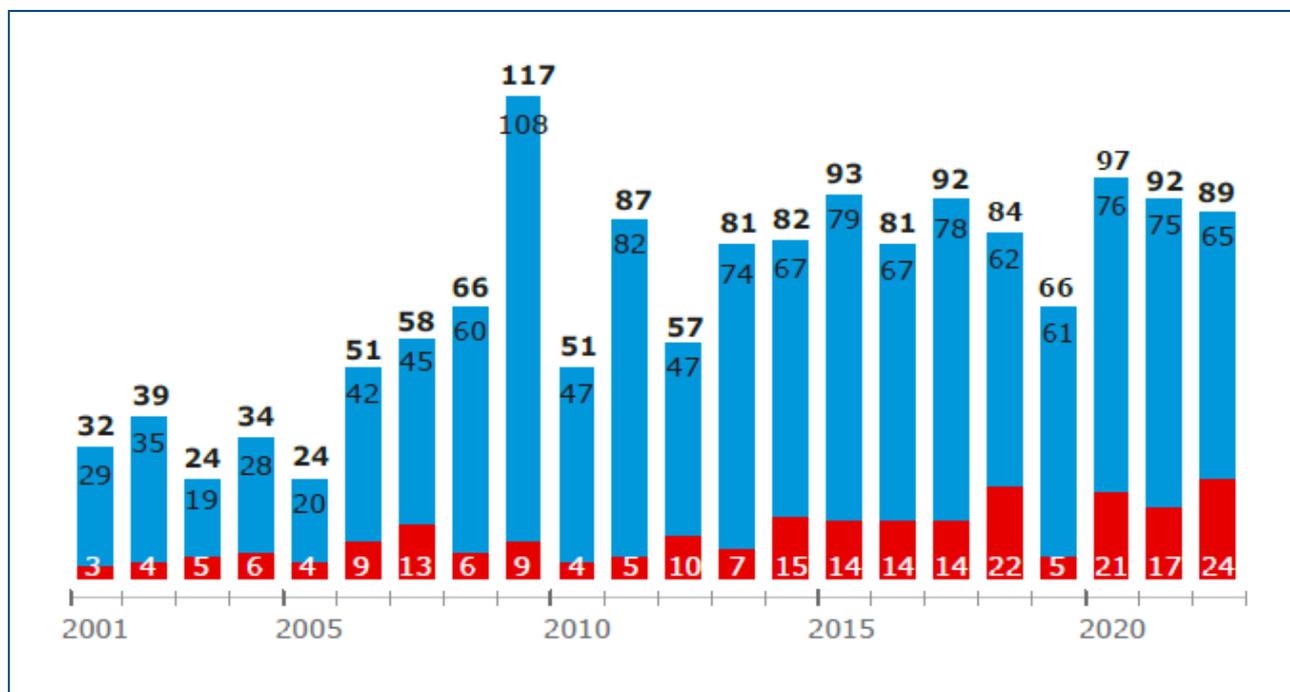
Al fine di incoraggiare la promozione e lo sviluppo, la ricerca e la commercializzazione di specialità medicinali orfane, l'UE attribuisce alle aziende produttrici (*sponsor*) una serie di incentivi:

- all'art. 6, la possibilità per le aziende produttrici che intendono presentare una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di richiedere un parere preliminare all'Agenzia in merito ai diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale;
- all'art. 8, la concessione, al titolare di AIC di un medicinale orfano, di un'esclusiva di mercato pari a 10 anni, nel corso dei quali la Comunità e gli Stati membri si impegnano a non rilasciare ulteriori autorizzazioni per le medesime indicazioni a medicinali analoghi;
- all'art. 9, l'opportunità per i farmaci qualificati come orfani di beneficiare degli incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati Membri al fine di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi.

Il Regolamento (CE) n. 141/2000 stabilisce un processo in due fasi: la designazione orfana dei medicinali durante la fase di sviluppo (**Figura 1**) e la successiva concessione dell'esclusività di mercato una volta che l'OMP è stato autorizzato (**Figura 2**). Ciò consente agli sviluppatori sia di accedere ai finanziamenti per la ricerca e lo sviluppo nelle malattie rare previsti a livello europeo o nazionale, sia di attrarre più facilmente il supporto da parte di investitori privati.

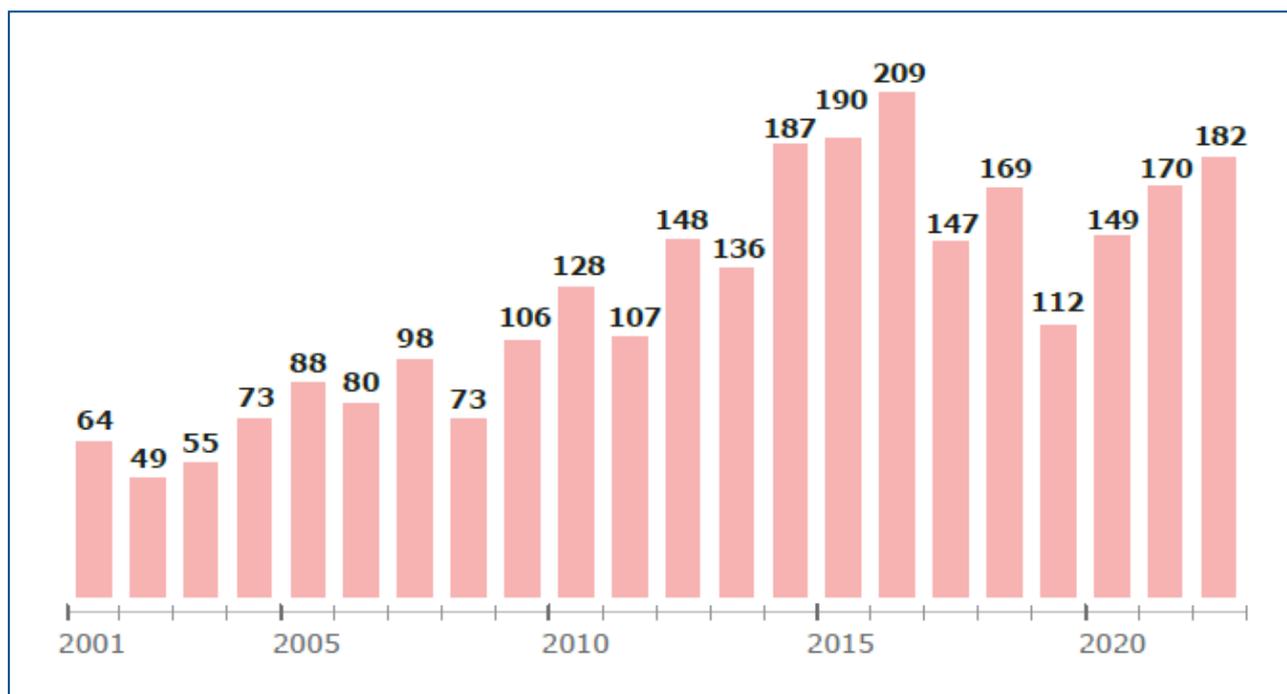
Solo una volta completato il lungo e complesso percorso di sviluppo di un farmaco orfano, l'azienda potrà richiedere l'autorizzazione all'immissione in commercio a livello di UE. Il Regolamento (CE) n. 141/2000 ha il merito di aver rafforzato la ricerca e lo sviluppo di terapie per le MR portando all'incremento del numero di attori in campo, sia nel mondo accademico che nell'industria. Sono state create reti di ricerca, si è potenziata la collaborazione pubblico-privato tra mondo accademico e aziende e, grazie anche al coinvolgimento dei pazienti, è cresciuta la pipeline di OMP in sviluppo.

Figura 1
Numero di designazioni per farmaci in sviluppo



(https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf)

Figura 2
Numero di farmaci orfani autorizzati dal 2001 rispetto ad altri farmaci



(https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf)

L'andamento delle nuove AIC (Autorizzazioni all'Immissione in Commercio) per i medicinali orfani è in crescita, con un *trend* fluttuante. (*Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation Final report, 2019*) [3]. La tendenza all'aumento è rilevabile dal numero medio di AIC concesse nei tre periodi di sei anni: 3,7 nel 2000-2005, 7,8 nel 2006-2011 e 12,2 nel 2012-2017. Gli investimenti realizzati hanno reso disponibili nuove terapie con un impatto positivo sulla salute e sulla vita di 6,3 milioni di pazienti affetti da MR. Questi nuovi farmaci coprono le principali aree terapeutiche, offrendo opzioni terapeutiche per una gamma di condizioni sostanzialmente più ampia di quella disponibile prima dell'introduzione del regolamento.

Attualmente, nel Registro EMA dei Farmaci Orfani, sono presenti 143 farmaci orfani in possesso di AIC sul territorio Europeo, alcuni dei quali autorizzati per più indicazioni terapeutiche².

Nonostante i grandi successi, permane, tuttavia, la necessità di rispondere a bisogni ancora oggi non sufficientemente soddisfatti che rientrano tra gli obiettivi principali del Regolamento EU n. 141/2000 che risultano ancora attuali.

La Commissione Europea (CE) ha, quindi, ritenuto necessario avviare una revisione (*INCEPTION IMPACT ASSESSMENT Revision of the EU legislation on medicines for children and rare diseases, 2020*) [3] del quadro normativo per i medicinali orfani e per i medicinali pediatrici nell'UE. La stessa revisione, inoltre, rientra nella più ampia revisione della legislazione farmaceutica dell'UE avviata nell'ambito delle Strategie Farmaceutica Europea adottata dalla Commissione nel 2020 (*European Commission A pharmaceutical strategy for Europe*) [4] al fine di creare un quadro normativo adatto al futuro e a sostenere l'industria nella promozione della ricerca e delle tecnologie per soddisfare le esigenze terapeutiche dei pazienti.

² Aggiornamento al 31.07.2023

Nell'Aprile del 2023 la Commissione ha pubblicato una proposta di revisione della legislazione farmaceutica dell'UE per conseguire i seguenti obiettivi principali:

- creare un mercato unico dei medicinali che garantisca a tutti i pazienti in tutta l'UE un accesso tempestivo e ad eque condizioni a medicinali sicuri, efficaci e a prezzi accessibili;
- continuare ad offrire condizioni attraenti e favorevoli all'innovazione per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di medicinali in Europa;
- ridurre drasticamente gli oneri amministrativi accelerando le procedure grazie ad una significativa riduzione dei tempi di autorizzazione dei medicinali, per farli arrivare più rapidamente ai pazienti;
- migliorare la disponibilità e garantire forniture stabili di medicinali ai pazienti, indipendentemente dal luogo in cui vivono nell'UE;
- affrontare la resistenza antimicrobica (AMR) e la presenza di farmaci nell'ambiente attraverso il cosiddetto approccio "One Health";
- rendere i medicinali più sostenibili dal punto di vista ambientale.

Si tratta del primo riesame importante della legislazione farmaceutica dal 2004. L'obiettivo è adeguare la legislazione alle esigenze del 21esimo secolo. La riforma comprende 2 proposte legislative: una nuova direttiva e un nuovo regolamento, che costituiscono il quadro normativo dell'UE per tutti i medicinali (compresi quelli per le malattie rare e per uso pediatrico) e sostituiscono, semplificandola, la precedente legislazione sui prodotti farmaceutici. Riguardo i farmaci orfani le modifiche proposte fanno parte del piano della Commissione per riequilibrare i regimi di incentivi spostando l'attenzione sulle aree con elevati bisogni medici insoddisfatti e promuovendo una concorrenza più rapida per farmaci generici e biosimilari. Un altro cambiamento importante riguarda i nuovi poteri dell'Agenzia europea per i medicinali ("EMA") per quanto riguarda le designazioni orfane. Inoltre, la proposta introduce importanti modifiche all'ambito dell'esclusiva di mercato per i medicinali orfani:

- Qualora un titolare di AIC sia titolare di più di un'AIC orfana per lo stesso principio attivo, vi sarà un unico periodo di esclusività a partire dalla data in cui è stata concessa la prima AIC orfana. Questo è il cosiddetto approccio "global orphan MA".
- Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale simile (compresi farmaci generici e biosimilari) saranno possibili prima della scadenza dell'esclusiva di mercato, vale a dire "quando la durata rimanente dell'esclusiva di mercato è inferiore a due anni". Pertanto, i periodi di esclusività di mercato di fatto saranno ridotti perché l'autorizzazione all'immissione in commercio per prodotti simili può essere concessa immediatamente dopo la scadenza dell'esclusiva di mercato. Secondo le norme attuali, l'esclusività del mercato impedisce non solo la concessione di AIC ma anche l'accettazione delle domande di AIC. Ciò significa che, in pratica, secondo le norme attuali, l'esclusiva di mercato viene estesa entro il periodo di revisione e approvazione.
- L'esclusiva di mercato non proteggerà più i medicinali simili per i quali l'esclusiva di mercato è già scaduta dalle applicazioni generiche o biosimilari.

Infine, il Regolamento contiene specifiche disposizioni transitorie, ma probabilmente si discuterà molto su come applicarle alle varie situazioni specifiche. La proposta sarà ora esaminata in sede di Parlamento europeo e di Consiglio: le discussioni inizieranno quanto prima, ma non è ancora possibile prevedere i tempi di adozione.

Riferimenti

1. *Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – World Health Organization, WHO) Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16 / Ministero della Salute.*
2. *Reg. (CE) n. 141/2000 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141>)*
3. *Evaluation of the medicines for rare diseases and children legislation. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/medicines-children/evaluation-medicines-rare-diseases-and-children-legislation_en*
4. *A pharmaceutical strategy for Europe. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_en*

CAPITOLO 5B

LA GOVERNANCE

Medicinali orfani: il sistema normativo europeo e la revisione legislativa in corso

S. Romanelli¹

5b.1 - Introduzione

Nell'aprile 2023, la Commissione europea ("Commissione") ha proposto la riforma più ampia della legislazione farmaceutica europea degli ultimi 20 anni². Questa riforma rientra nella più ampia strategia farmaceutica per l'Europa³, presentata dalla Commissione nel novembre 2020, con l'obiettivo di costruire un sistema farmaceutico incentrato sui pazienti, adeguato al panorama attuale e alle sfide future, nel quale le aziende possano innovare, prosperare e mantenere il ruolo dell'Unione Europea ("UE") di leader mondiale del settore.

La revisione della legislazione farmaceutica, nella proposta della Commissione, mira a migliorare la disponibilità e l'accessibilità, anche in termini di prezzi, dei medicinali, al contempo sostenendo l'innovazione dell'industria farmaceutica e mantenendo l'UE competitiva e attrattiva per le aziende. Per raggiungere i suoi obiettivi, l'approccio della Commissione segue l'intero ciclo di vita dei medicinali. La proposta di revisione comprende una nuova Direttiva e nuovo Regolamento che riformano e sostituiscono la legislazione farmaceutica in vigore. È importante sottolineare che la proposta di revisione riguarda anche i medicinali per uso pediatrico e per le malattie rare. Gli obiettivi principali proposti dalla Commissione sono:

- Garantire ai pazienti un accesso più rapido ed equo a medicinali sicuri ed efficaci in tutti gli Stati membri;
- Offrire un contesto attrattivo e favorevole per la ricerca e sviluppo ("R&S"), l'innovazione e la produzione di medicinali nell'UE;
- Ridurre gli oneri amministrativi accelerando le procedure burocratiche, semplificando i processi normativi e velocizzando il rilascio delle autorizzazioni per i medicinali;
- Affrontare le carenze di medicinali e garantire la sicurezza dell'approvvigionamento;
- Contrastare la resistenza antimicrobica e la presenza di farmaci nell'ambiente;
- Migliorare l'impatto e la sostenibilità ambientale dei medicinali.

Nella proposta della Commissione, la Direttiva contiene le norme per l'autorizzazione, il monitoraggio, l'etichettatura e la tutela normativa, l'immissione in commercio e altre procedure per i medicinali autorizzati a livello dell'Unione europea e a livello nazionale. Il Regolamento, invece, stabilisce norme specifiche per i medicinali autorizzati a livello dell'UE, quali i medicinali più innovativi e i medicinali orfani, e introduce norme sulla gestione coordinata

¹ Government Affairs Manager, European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs (EUCOPE)

² Revisione della legislazione generale dell'UE in materia di prodotti farmaceutici, Commissione europea, aprile 2023

³ Una strategia farmaceutica per l'Europa, Commissione europea, novembre 2020

delle carenze e sulla sicurezza dell'approvvigionamento dei medicinali; stabilisce inoltre le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali ("EMA").

Assieme ad altre revisioni normative, quali il nuovo Regolamento *relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie* ("Regolamento HTA")⁴, la riforma della Commissione, e specialmente la nuova proposta di Regolamento, avrà un impatto sul funzionamento del sistema normativo che regola i medicinali orfani, sia a livello europeo sia a livello nazionale, per i prossimi decenni. Affinché l'UE resti competitiva e leader nel settore delle malattie rare, è essenziale che questo nuovo sistema si basi sui successi degli ultimi 20 anni e non li trascuri, seguendo un approccio attento ed equilibrato tra il sostegno all'innovazione e l'accessibilità per i pazienti.

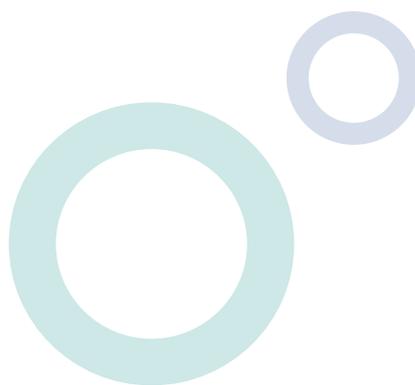
5b.2 - La normativa europea sui medicinali orfani

Il processo di sviluppo di qualsiasi farmaco comporta costi elevati e a rischio di fallimento. Tali complessità sono ancora più elevate nel caso dei medicinali orfani ("OMP"). Infatti, il ridotto numero di pazienti affetti da una determinata malattia rara può acuire le difficoltà negli studi di ricerca e di sperimentazione clinica, rendendoli più rischiosi; ciò rende più difficile ottenere l'autorizzazione per un OMP e, pertanto, meno attrattiva la possibilità di investire nello sviluppo di questi medicinali⁵.

Con questi presupposti, la Commissione Europea nel 2000 ha introdotto il Regolamento (CE) n. 141/2000 *concernente i medicinali orfani*⁶ ("Regolamento OMP"), con l'obiettivo di aumentare la ricerca, lo sviluppo e la disponibilità di medicinali orfani, attraverso una serie di incentivi. Questi incentivi includono, *inter alia*:

- un periodo di esclusiva di mercato di dieci anni per i medicinali orfani designati;
- l'assistenza ai protocolli da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- la riduzione delle tariffe durante il processo di approvazione e la ricerca finanziata dall'UE, con l'obiettivo di incrementare lo sviluppo di medicinali orfani.

Il Regolamento OMP invita inoltre gli Stati membri a fornire incentivi nazionali, come ad esempio agevolazioni fiscali. L'avvento del Regolamento OMP, assieme ad altre normative a livello europeo e nazionale, ha aumentato notevolmente il numero di OMP autorizzati in Europa e ha reso gli OMP una pietra miliare del mercato farmaceutico. Tra il 2000 e il 2023, oltre 230 medicinali orfani sono stati approvati dall'EMA⁷.



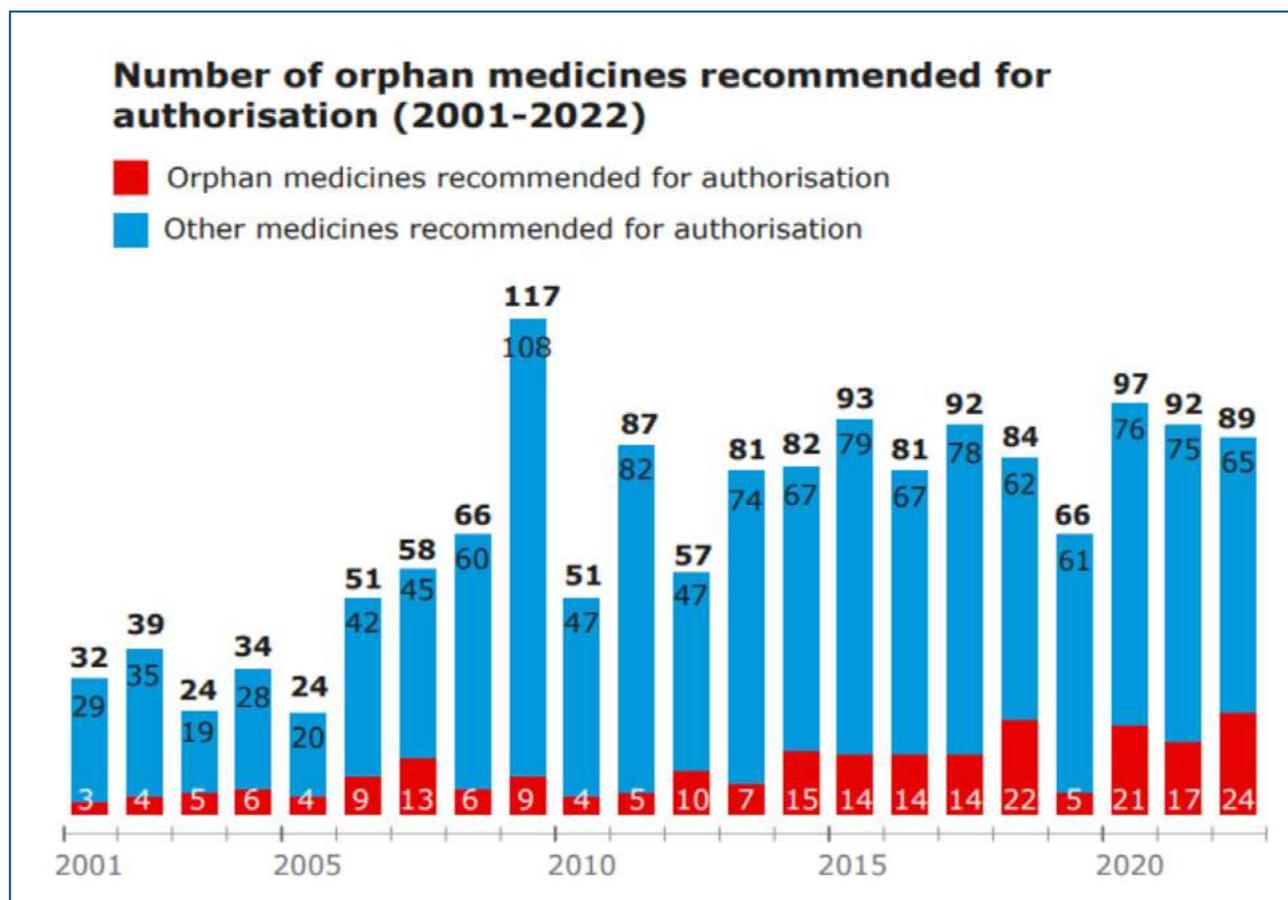
⁴ Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE

⁵ *How to address the unmet needs of rare disease patients by transforming the European OMP landscape*, European Expert Group on Orphan Drug Incentives, giugno 2021

⁶ Regolamento (CE) N. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani

⁷ *Orphan medicines in the EU*, EMA, 2023

Figura 1
Numero di medicinali orfani per i quali è stata raccomandata l'autorizzazione (2001-2022)



Fonte: EMA, *Orphan medicines in the EU*, 2023⁸

L'autorizzazione di tutti questi medicinali orfani non può essere interamente attribuita al Regolamento OMP, ma alcune stime indicano che fino al 74% degli OMP autorizzati tra il 2000-2017 sono stati sviluppati grazie al Regolamento OMP⁹.

Dunque, negli ultimi 20 anni, il Regolamento OMP ha portato risultati sostanziali nella promozione della ricerca a beneficio delle persone affette da malattie rare, delle loro famiglie e di coloro che li assistono. Tuttavia, circa il 95% delle oltre 6-7000 malattie rare conosciute a livello mondiale non ha un'opzione terapeutica autorizzata. Inoltre, il 5% delle persone affette da una malattia rara che hanno accesso ad un trattamento approvato spesso affrontano un percorso di cura complesso, in quanto il trattamento disponibile risulta ben lungi dall'essere trasformativo o curativo. Complessivamente, per un'ampia fetta del 95% delle malattie rare che non hanno un trattamento autorizzato, le difficoltà da affrontare – come la mancanza di conoscenza della malattia o l'assenza di ricerca di base – sono così consistenti che il modello di incentivi, da solo, non è efficace a spingere gli sviluppatori di OMP ad entrare in queste aree.

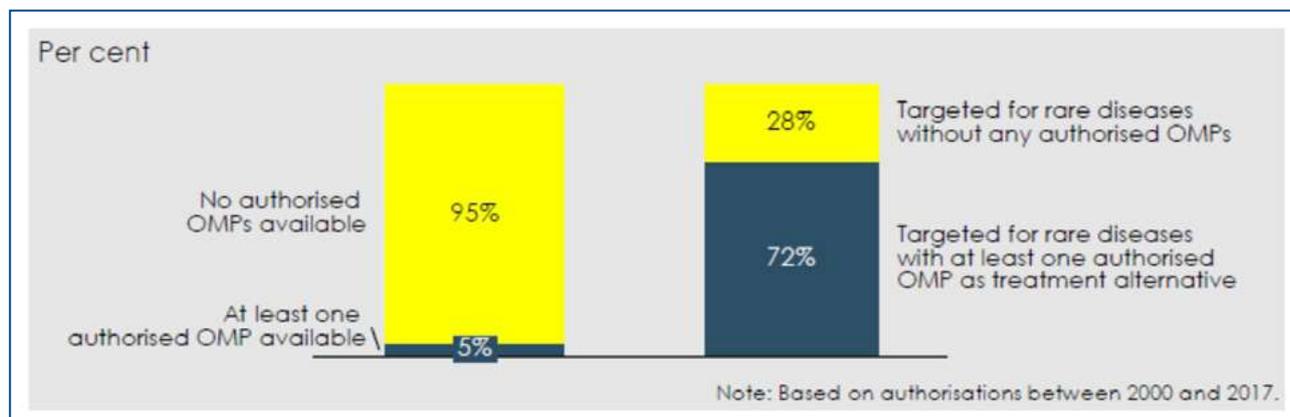
⁸ Ibid

⁹ European Expert Group on Orphan Drug Incentives (2021), id

Negli ultimi 20 anni, la maggior parte della ricerca sulle malattie rare si è basata sui progressi scientifici e sulla comprensione delle malattie in aree già conosciute. Questo porta nuove e preziose opzioni, ma rischia anche di causare un raggruppamento di OMP in alcune condizioni per le quali esiste già un trattamento autorizzato.

Figura 2

Trattamenti disponibili e OMP autorizzati per le malattie rare con e senza trattamenti autorizzati¹⁰



* Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità su normativa e documenti regionali

Il Regolamento OMP, dunque, ha stimolato la R&S di medicinali orfani e ha portato benefici clinici, in quanto la ricerca è ora più efficacemente tradotta in conoscenze cliniche e molti pazienti possono oggi accedere a trattamenti precedentemente non disponibili. Tuttavia, l'attuale quadro normativo presenta una serie di carenze, tra cui l'insufficiente flessibilità nel sostenere gli sviluppi scientifici e la R&S nelle aree sopra menzionate, così come l'eccessivo onere e l'inefficienza di alcune procedure, anche all'interno dell'EMA¹¹.

5b.3 - La proposta di revisione del Regolamento sui medicinali orfani

Con l'obiettivo di stimolare la ricerca e lo sviluppo di medicinali orfani, specialmente nelle aree senza trattamenti autorizzati, la Commissione Europea ha proposto, nell'aprile 2023, la riforma del Regolamento OMP, come parte integrante della più ampia revisione della legislazione farmaceutica europea. Tale processo di revisione comprende una proposta di Regolamento "principale", che fonde il Regolamento (CE) n. 726/2004 *che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali*, il Regolamento (CE) n. 141/2000 *concernente i medicinali orfani* e il Regolamento (CE) n. 1901/2006 *relativo ai medicinali per uso pediatrico*, e una proposta di Direttiva che abroga la Direttiva 2001/83/CE *recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano*.

Oltre all'inserire il Regolamento OMP nel più ampio Regolamento sui medicinali per l'uso umano¹², la proposta della Commissione introduce una serie di modifiche indispensabili per un sistema normativo orientato al futuro. Tuttavia, la revisione del quadro degli incentivi presenta rischi significativi per le piccole e medie imprese biofarmaceutiche, pioniere dell'innovazione.

¹⁰ Ibid

¹¹ Valutazione dei medicinali per le malattie rare e la legislazione sui bambini, Commissione europea, agosto 2020

¹² Proposta della Commissione di Regolamento che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006, aprile 2023.

Esclusiva di Mercato

La Commissione propone un sistema di esclusiva di mercato modulato su tre livelli:

- 10 anni per i prodotti che rispondono a un'elevata esigenza medica insoddisfatta;
- 5 anni per i prodotti autorizzati sulla base di dati bibliografici e di un uso consolidato. Si tratta di principi attivi per i quali non esiste un prodotto di riferimento, ma il richiedente può dimostrare che il principio attivo è usato in campo medico da almeno 10 anni;
- 9 anni per tutti gli altri medicinali orfani.

La durata dell'esclusiva di mercato può essere estesa per un totale di 3 anni per la prima e la terza categoria se il prodotto viene fornito in tutti gli Stati membri in un periodo di tempo prestabilito (1 anno di esclusiva), e se almeno due anni prima della scadenza del periodo di esclusiva il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale orfano ottiene un'autorizzazione all'immissione in commercio per una o più nuove indicazioni terapeutiche per una condizione orfana diversa (questa estensione di un anno può essere offerta massimo due volte).

Dunque, a differenza del Regolamento OMP in vigore, per le terapie con lo stesso principio attivo viene introdotto un solo periodo di esclusiva di mercato, in linea con l'approccio dell'autorizzazione globale all'immissione in commercio ("GOMA").

Elevata esigenza medica insoddisfatta

La Commissione ha proposto di includere nella legislazione il concetto di 'elevata esigenza medica insoddisfatta' come strumento per indirizzare la ricerca e l'innovazione. Questo concetto sarà utilizzato per modulare il quadro di incentivi, nello specifico l'esclusiva di mercato, e fornire un ulteriore supporto normativo.

Un medicinale orfano sarà considerato in grado di rispondere a un'elevata necessità medica insoddisfatta se soddisferà i seguenti requisiti:

- non vi è alcun medicinale autorizzato nell'Unione che tratti la condizione clinica in questione oppure, nonostante l'esistenza di medicinali autorizzati per la condizione clinica in questione nell'Unione, il richiedente dimostra che il medicinale orfano, oltre a presentare un beneficio significativo, apporterà un progresso terapeutico eccezionale;
- l'impiego del medicinale orfano comporta una riduzione significativa della morbilità o della mortalità della malattia per la popolazione di pazienti interessata.

Condizionalità di 'lancio' in tutti gli Stati membri

La Commissione introduce una nuova condizionalità di 'lancio', che garantisce incentivi addizionali qualora i medicinali siano "rilasciati e forniti in modo continuativo nella catena di approvvigionamento in quantità sufficiente e nelle presentazioni necessarie per soddisfare le esigenze dei pazienti negli Stati membri in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è valida".

Per soddisfare questa condizione, il 'lancio' deve avvenire entro due anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio, o tre anni nel caso di enti senza scopo di lucro, PMI (secondo la definizione nella Raccomandazione 2003/361/CE della Commissione), o imprese che hanno ricevuto non più di cinque autorizzazioni centralizzate all'immissione in commercio.

Criteria per la qualifica di medicinale orfano

I criteri di 'prevalenza' (non più di 5 persone su 10mila sono affette dalla condizione clinica in questione) e di 'effetti benefici significativi' rimangono i principali criteri per la qualifica di medicinale orfano. Tuttavia, la qualifica di medicinale orfano resterà in vigore per soli 7 anni (con possibilità di prolungamento, in determinate circostanze).

Disposizioni normative

La struttura dei comitati dell'EMA sarà rivista nel tentativo di semplificare il processo decisionale. Mentre il Comitato per i medicinali per uso umano ("CHMP") e il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza ("PRAC") continueranno a esistere, gruppi come il Comitato per i medicinali orfani ("COMP") e il Comitato per le terapie avanzate ("CAT") non verranno mantenuti. L'EMA cercherà invece di mantenere queste competenze attraverso diversi forum, come gruppi di lavoro scientifici e gruppi consultivi.

Il quadro normativo viene semplificato con autorizzazioni più rapide per i nuovi farmaci. Per la valutazione, l'EMA avrà a disposizione 180 giorni invece di 210. Per l'autorizzazione, la Commissione avrà a disposizione 46 giorni invece di 67. La proposta codifica lo schema di 'sostegno scientifico e normativo rafforzato per i medicinali prioritari' ("PRIME"), introducendo un'interpretazione più restrittiva di quali terapie potranno essere prese in considerazione, ovvero quelle che riguardano un'esigenza medica insoddisfatta (o un'elevata esigenza medica insoddisfatta, nel caso dei medicinali orfani) o che saranno di grande interesse dal punto di vista della salute pubblica.

La proposta introduce il concetto di 'revisione graduale' per le terapie che offrono con alta probabilità un beneficio terapeutico eccezionale. Tuttavia, l'EMA può interrompere questo processo in qualsiasi momento in caso i dati in suo possesso siano insufficienti o se la terapia non soddisfa più la condizione di beneficio terapeutico eccezionale. Inoltre, viene proposto uno 'spazio di sperimentazione normativa', ovvero un quadro normativo limitato nel tempo che consente di testare tecnologie, prodotti, servizi o approcci innovativi in un ambiente reale sotto la supervisione delle autorità di regolamentazione per facilitare lo sviluppo e l'autorizzazione di prodotti innovativi.

5b.4 - L'impatto della revisione sulle piccole e medie imprese farmaceutiche

Le proposte della Commissione inerenti la revisione della legislazione farmaceutica avranno un impatto significativo sulle piccole e medie aziende farmaceutiche innovative, specialmente quelle impegnate nell'ambito delle malattie rare e delle terapie avanzate. Nonostante alcune misure proposte dalla Commissione abbiano l'obiettivo di snellire e digitalizzare le procedure normative, altre disposizioni rischiano di compromettere la R&S, l'innovazione e la competitività dell'UE. Questi aspetti potrebbero essere particolarmente dannosi per le piccole e medie imprese innovative che EUCOPE rappresenta, con conseguenze che andranno ben oltre il settore industriale, con effetti a cascata sui pazienti, i professionisti sanitari e i sistemi sanitari nazionali, in generale¹³.

Infatti, la proposta della Commissione introduce ulteriori rischi e imprevedibilità nel panorama legislativo sanitario, riducendo gli incentivi all'innovazione e, di conseguenza, gli investimenti, rendendo l'UE meno competitiva e attrattiva per le aziende farmaceutiche. Questo avrà un impatto negativo non solo sulle piccole e medie imprese, ma anche sui pazienti. In mancanza di innovazione, potrebbero essere sviluppate meno terapie innovative. Inoltre, a causa dell'imprevedibilità e delle incertezze del sistema, gli sviluppatori potrebbero scegliere di ritardare il 'lancio' di una terapia sul mercato, rivolgendosi prima ad altre giurisdizioni per raccogliere ulteriori dati e condurre studi clinici¹⁴.

¹³ EUCOPE's statement on the Commission's proposal for the EU Pharmaceutical Package, EUCOPE, aprile 2023

¹⁴ EU Pharmaceutical Package: A More Competitive and Attractive EU for Smaller Companies, EUCOPE, settembre 2023

Inoltre, l'introduzione di concetti restrittivi, quali '(elevata) esigenza medica insoddisfatta', può ostacolare l'innovazione, introducendo un ulteriore elemento di imprevedibilità nel sistema, nonché causando pressioni negative sui prezzi durante le trattative di finanziamento – rimborso – pagamento (*Pricing and Reimbursement*, "P&R"). Questi concetti rischiano, da un lato, di trascurare certe popolazioni di pazienti e, dall'altro, di minare l'innovazione graduale, ostacolando in tal modo lo sviluppo di terapie innovative che potrebbero migliorare significativamente la vita dei pazienti. In questo modo, gli investimenti potrebbero risultare meno efficienti, oppure potrebbe verificarsi un ritardo nello sviluppo e nell'arrivo sul mercato europeo di terapie che potrebbero apportare benefici ai pazienti.

La condizionalità di 'lancio', oltre ad aggiungere un ulteriore elemento di imprevedibilità per le piccole e medie imprese, introduce requisiti difficilmente realizzabili, considerando la peculiarità di tali aziende e di prodotti come i medicinali orfani. Le aziende farmaceutiche si impegnano a garantire un'ampia e tempestiva disponibilità delle loro terapie alle persone che vivono con una malattia rara, garantendo loro accesso a questi medicinali attraverso vari percorsi esistenti. Pur rimanendo problemi legati all'accessibilità e alla disponibilità dei medicinali orfani, una proposta come quella del 'lancio' non risolve adeguatamente questi problemi. La condizionalità di 'lancio' in tutti i 27 Stati membri entro un periodo di tempo limitato è una sfida molto grande, e spesso irrealizzabile, specialmente per le piccole e medie imprese. La proposta non riconosce che le decisioni relative a P&R non dipendono completamente dalle aziende, e neppure tiene conto delle diverse priorità nazionali in materia di sanità. Altri fattori, come le specifiche esigenze infrastrutturali o il ridotto numero di pazienti, possono rendere difficile o impossibile il 'lancio' di nuove terapie. Inoltre, le aziende più piccole potrebbero avere difficoltà a soddisfare i requisiti di 'lancio', a causa delle limitazioni di risorse e capacità di produzione. Tutto ciò potrebbe causare ritardi nell'immissione di terapie innovative nel mercato, poiché le aziende dovranno adattare le proprie strategie per garantire la sostenibilità degli investimenti effettuati.

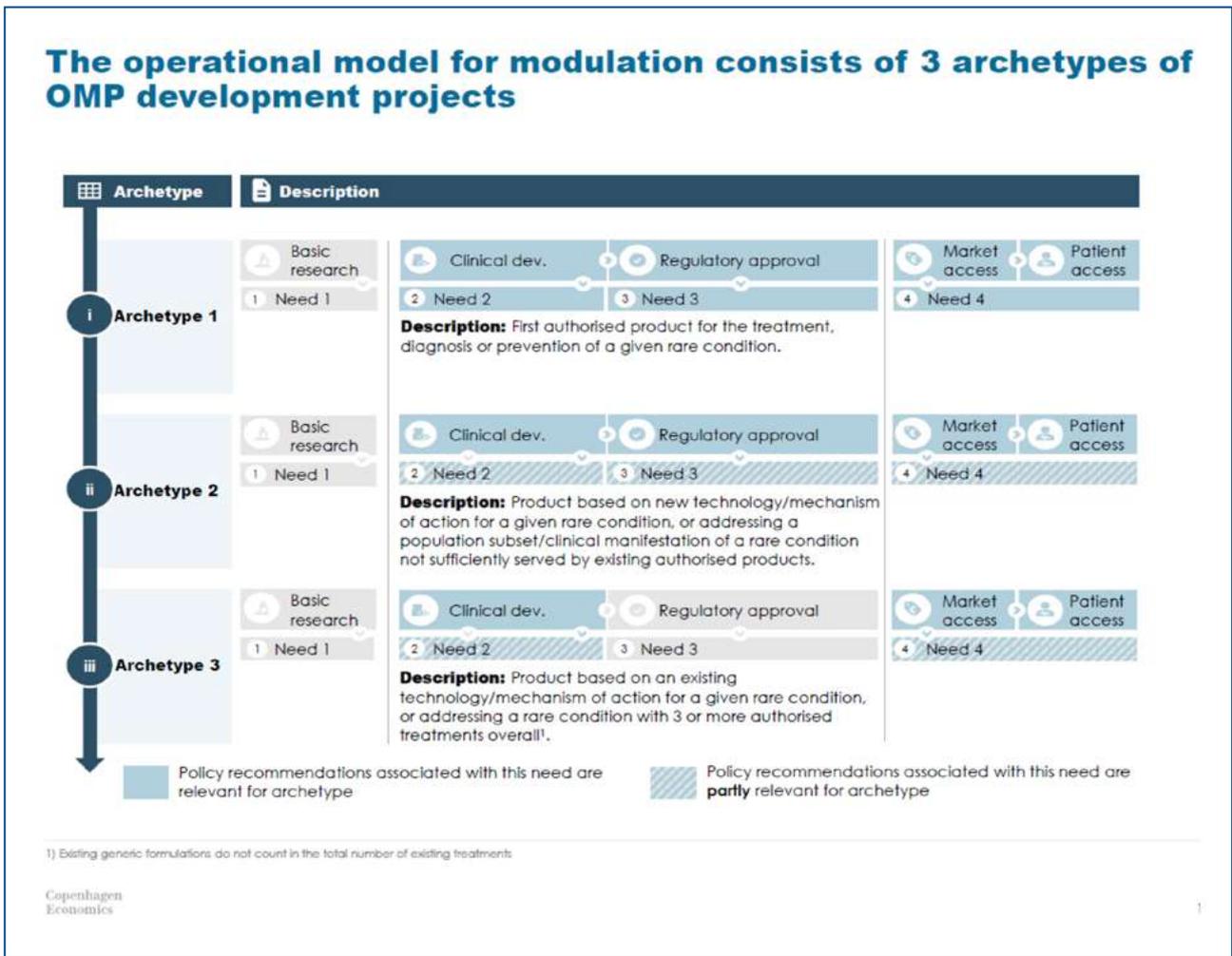
D'altro canto, EUCOPE riconosce la necessità e l'ambizione della modulazione dell'esclusiva di mercato. Tale approccio dovrebbe incentivare lo sviluppo di terapie in aree in cui non esistono opzioni terapeutiche significative, senza scoraggiare l'innovazione per le condizioni in cui i pazienti possono continuare a trarne beneficio. Pertanto, piuttosto che l'approccio di modulazione proposto dalla Commissione, che si basa sul concetto di 'elevata esigenza medica insoddisfatta' e sull'obbligo di 'lancio' ("rilascio e fornitura continua") di una terapia in tutti i 27 Stati membri, EUCOPE chiede l'introduzione del quadro modulato sviluppato all'interno dell'*European Expert Group on Orphan Drug Incentives* ("OD Expert Group"), un gruppo multidisciplinare e interfunzionale di esperti fondato nel 2020, che riunisce rappresentanti della comunità delle malattie rare, tra cui ricercatori, mondo accademico, rappresentanti dei pazienti, membri della comunità degli investitori, aziende di malattie rare e associazioni di categoria¹⁵. L'approccio alla modulazione sviluppato dall'OD Expert Group introduce tre pilastri su cui si baserebbe l'esclusiva di mercato¹⁶:

1. 12 anni per il primo prodotto autorizzato per il trattamento, la diagnosi o la prevenzione di una determinata patologia rara (come descritto nella tabella sotto l'acronimo 'archetype1');
2. 10 anni per i prodotti basati su una nuova tecnologia o meccanismo d'azione per una determinata patologia rara, o che riguardano un sottogruppo di popolazione o una manifestazione clinica di una patologia rara non sufficientemente servita dai prodotti autorizzati esistenti (come descritto nella tabella sotto l'acronimo 'archetype2');
3. 8 anni per tutti gli altri prodotti (come descritto nella tabella sotto l'acronimo 'archetype 3').

¹⁵ Sito web: <https://od-expertgroup.eu/>

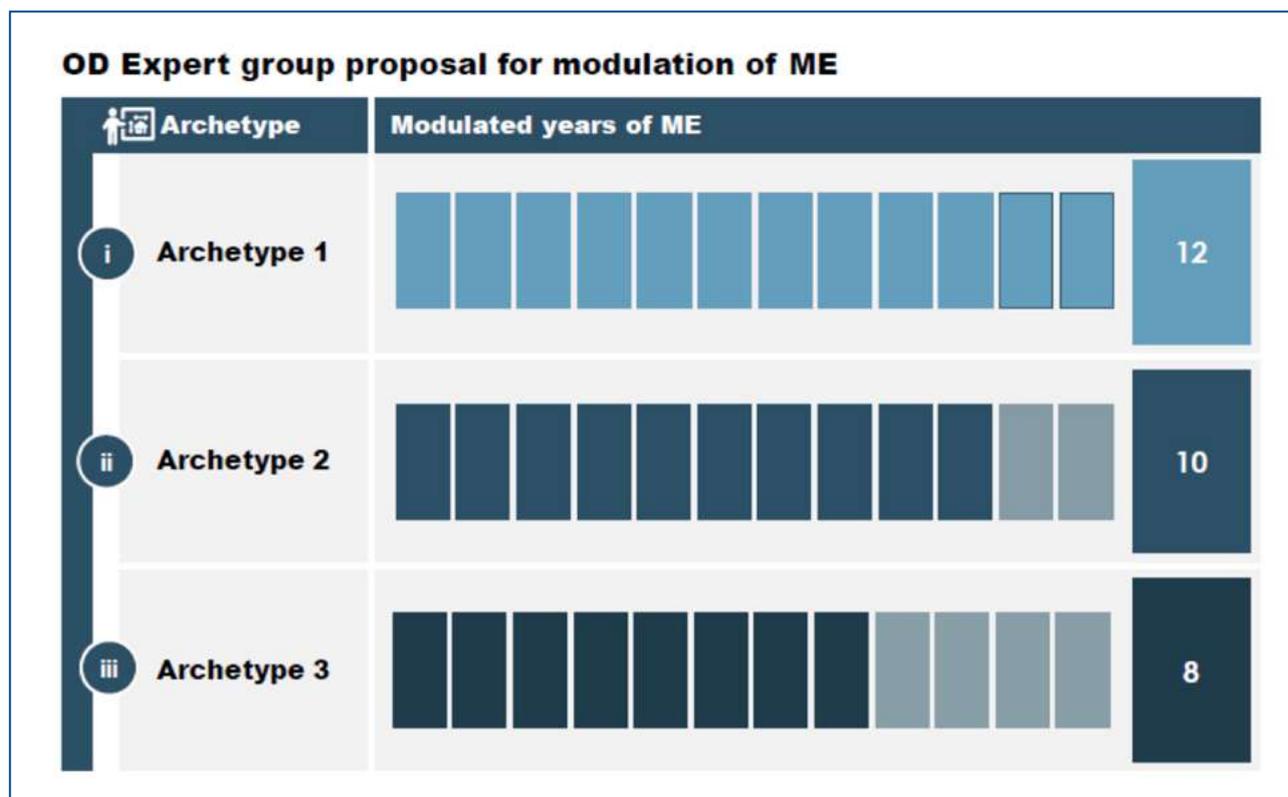
¹⁶ *Modulating Incentives for OMP Development: Modulation framework and policy proposals*, OD Expert Group, maggio 2022

Figura 3
 Il modello operativo per la modulazione dell'esclusiva di mercato¹⁷



¹⁷ Ibid

Figura 4
Proposta di modulazione dell'esclusiva di mercato dell'OD Expert Group¹⁸



Suscita particolare preoccupazione l'approccio adottato dalla Commissione riguardo l'introduzione del concetto di autorizzazione globale all'immissione in commercio. Questo approccio prevede un unico dossier per nuove indicazioni nell'ambito della stessa autorizzazione all'immissione in commercio, e fornisce un unico periodo di esclusiva di mercato per ogni "principio attivo" piuttosto che per l'area della malattia. L'attuale proposta scoraggia l'innovazione graduale, fondamentale per le persone colpite da una malattia rara, nonché per gli investimenti nelle nuove indicazioni. Infatti, la proposta rischia di disincentivare le aziende a sfruttare le conoscenze acquisite su una molecola o su un meccanismo d'azione in una nuova indicazione. È necessario adottare un approccio equilibrato per incoraggiare le aziende, soprattutto le più piccole che hanno a disposizione meno risorse, a continuare a utilizzare le conoscenze scientifiche sulla malattia e sulle modalità d'azione delle terapie per rispondere ai bisogni dei pazienti, soprattutto se questo apre la strada a trattamenti per quei pazienti che non hanno altre opzioni.

In sintesi, dunque, alcune delle misure proposte dalla Commissione mirano ad accelerare, snellire e adattare i processi normativi al progresso scientifico, rendendo il quadro normativo europeo più accessibile per le piccole e medie imprese. D'altro canto, altre disposizioni, specialmente quelle relative al sistema di incentivi, rischiano di compromettere la R&S, l'innovazione e la competitività dell'UE, ritardando così l'accesso alle terapie innovative. Ciò sarebbe dannoso non solo per le piccole e medie imprese biofarmaceutiche innovative, ma anche per i sistemi sanitari nazionali e, soprattutto, per i pazienti che vivono nell'UE. L'industria farmaceutica innovativa corre rischi significativi nella scoperta e nello sviluppo di nuovi farmaci orfani, pertanto la revisione non dovrebbe scoraggiare le piccole e medie imprese, che hanno bisogno di un sistema più robusto e stabile, a continuare a investire e innovare nell'UE.

¹⁸ *Ibid*

5b.5 - Il Regolamento HTA

Il Regolamento (UE) 2021/2282 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie (“Regolamento HTA”)¹⁹, entrato in vigore nel gennaio 2022, regola una HTA comune a livello europeo per le terapie innovative. In particolare, il Regolamento HTA crea il quadro giuridico e organizzativo per la cooperazione tra gli Stati membri dell’UE nelle valutazioni cliniche congiunte (“JCA”) di nuove terapie e nelle consultazioni scientifiche congiunte (“JSC”). Gli obiettivi che il Regolamento HTA si prefigge di raggiungere attraverso la cooperazione a livello europeo sono:

- accelerare l’accesso dei pazienti alle nuove terapie,
- ridurre la duplicazione del lavoro per l’HTA legato ai processi paralleli a livello nazionale,
- migliorare la prevedibilità dei processi e dei risultati della valutazione clinica per le aziende,
- rafforzare la qualità dell’HTA negli Stati membri.

A partire dal 12 gennaio 2025 sarà obbligatorio per le aziende presentare un dossier per la valutazione delle tecnologie sanitarie a livello europeo. Le valutazioni cliniche congiunte saranno così eseguite a livello europeo e rese disponibili per i 27 Stati membri dell’Unione Europea. Tale obbligo sarà in vigore per i medicinali oncologici e le terapie avanzate, inclusi quelli con indicazione di medicinali orfani. Per i restanti medicinali orfani, invece, l’obbligo scatterà dal gennaio 2028. Introducendo un meccanismo a livello dell’UE, il Regolamento HTA mira a ridurre i significativi oneri amministrativi, i costi elevati e la mancanza di prevedibilità commerciale per gli sviluppatori di tecnologie sanitarie, in particolare per le aziende più piccole con risorse limitate, che derivano dalla presentazione di dati, analisi e altre prove a diversi Stati membri, in vari momenti.

Affinché questa nuova procedura congiunta sia un successo, è necessario garantire un ampio coinvolgimento delle parti interessate²⁰. Gli sviluppatori di tecnologie sanitarie dovrebbero essere coinvolti nelle riunioni di *scoping* per informare la selezione delle evidenze e dei comparatori appropriati e devono avere l’opportunità di rispondere ai chiarimenti tecnici, per evitare esiti negativi dovuti a errori tecnici.

È cruciale che le metodologie per l’HTA dell’UE siano flessibili per riflettere le specificità di alcune terapie, come i medicinali orfani e le terapie avanzate, che si basano su approcci metodologici meno convenzionali per migliorare l’interpretabilità dei dati. La flessibilità per queste terapie richiede l’uso di metodi alternativi, come il confronto indiretto di efficacia e i dati raccolti tramite studi non randomizzati.

Nello specifico, è importante che il rapporto JCA fornisca un valore aggiunto nell’informare il processo decisionale per i medicinali orfani a livello nazionale. Se il contesto medico della patologia oggetto della tecnologia sanitaria non viene adeguatamente considerato al momento della JCA, come ad esempio la rarità della malattia, il bisogno medico insoddisfatto, la gravità della patologia ed il suo impatto (clinico, umanistico e sociale) sulla vita delle persone, e la limitata conoscenza della malattia, molti prodotti come i medicinali orfani o le terapie avanzate rischiano di ricevere una valutazione che evidenzia solamente l’elevato rischio di *bias* e incertezza, senza consentire un’analisi più approfondita del contesto in cui queste tecnologie sanitarie possono portare benefici ai pazienti. Questo potrebbe portare a una situazione in cui il JCA non fornisce informazioni utili ai valutatori nazionali e la conclusione di default sarebbe che non ci sono prove di efficacia rispetto allo standard di cura attualmente disponibile. A tal proposito, è importante notare che una quantità significativa di trattamenti per le malattie rare e di terapie avanzate, comprese quelle in oncologia, sono approvati dall’EMA basandosi su studi clinici a *single-arm trials* e la maggior parte di essi è ancora raccomandata per il rimborso dalle agenzie HTA, sulla base di questa ulteriore contestualizzazione.

Allo stato attuale, la complessità dei processi HTA nei vari Stati membri richiede notevoli risorse amministrative e finanziarie e tempo agli sviluppatori e può causare ritardi nell’accesso a medicinali innovativi. Pertanto, la procedura HTA dell’UE deve portare a una sufficiente armonizzazione delle metodologie esistenti e a un’ampia diffusione di relazioni HTA congiunte dell’UE, per evitare il rischio di richiedere valutazioni cliniche aggiuntive a livello di Stati membri, con un aumento degli oneri per gli sviluppatori e ritardi nell’accesso dei pazienti ai trattamenti innovativi.

¹⁹ Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la direttiva 2011/24/UE

²⁰ EU HTA Procedure, EUCOPE, 2022

Per evitare la duplicazione del lavoro e aumentare la prevedibilità per tutte le parti interessate, EUCOPE propone le seguenti cinque priorità per l'HTA dell'UE²¹:

- La consultazione scientifica congiunta deve essere offerta a tutti gli sviluppatori.
- Una metodologia flessibile che tenga conto delle specifiche dei medicinali orfani e delle terapie avanzate.
- Procedure per la risoluzione di richieste di comparazione multiple e concorrenti.
- Garantire un ampio coinvolgimento delle parti interessate.
- Una selezione trasparente ed equilibrata degli esperti.

È, quindi, necessario che le regole metodologiche e procedurali per la procedura HTA dell'UE garantiscano un processo di valutazione efficiente e solido, che tenga in considerazione le specificità di terapie innovative come i medicinali orfani, e un ambiente prevedibile per l'industria. In tal modo, una procedura HTA dell'UE che evita la duplicazione del lavoro, riduce gli oneri e aumenta la prevedibilità per tutte le parti interessate, piccole e medie aziende innovative e pazienti inclusi, metterà l'UE sulla strada giusta per creare un panorama legislativo funzionale per il futuro.

5b.6 - Conclusioni

I cambiamenti legislativi in corso a livello europeo, e specialmente la riforma della legislazione farmaceutica, avranno importanti implicazioni a livello degli Stati membri dell'UE, tra cui sull'accesso e la disponibilità dei medicinali orfani, la determinazione dei prezzi e gli incentivi nazionali. Sebbene gli effetti della legislazione, soprattutto la revisione del Regolamento OMP, non si faranno sentire per diversi anni prima che entrino effettivamente in vigore, è necessario prendere parte sin da ora alle discussioni in corso. La revisione del Regolamento OMP, e in generale della legislazione farmaceutica, assieme alle nuove disposizioni del Regolamento HTA e di altre normative già in vigore o in corso di discussione (per esempio, il Regolamento per istituire lo spazio europeo dei dati sanitari, "Regolamento EHDS"^{22 23}) potranno potenzialmente migliorare o ostacolare la ricerca e lo sviluppo (R&S), l'innovazione e la competitività dell'UE a livello globale, a seconda di come verranno implementate. In particolare, la revisione della legislazione farmaceutica, basandosi sulla proposta della Commissione potrebbe avere un impatto negativo sulle piccole e medie imprese dell'UE e sulle imprese multinazionali che vogliono investire nell'UE.

A causa delle pressioni e della riduzione degli incentivi, gli sviluppatori potrebbero decidere di spostarsi su altri mercati, condurre studi clinici al di fuori dell'UE o cercare finanziamenti altrove. Così, invece di rafforzare l'UE come centro per la R&S e accelerare l'accesso a nuovi medicinali orfani e terapie avanzate, c'è il rischio di assistere a ritardi e di dare la priorità ad altre regioni del mondo.

In qualità di associazione di categoria europea che dà voce alle piccole e medie imprese di tecnologie sanitarie e di farmaci innovativi, EUCOPE e i suoi membri si impegnano a costruire un ambiente sanitario e farmaceutico europeo all'avanguardia che premi l'innovazione, promuova l'accesso e bilanci la sostenibilità del sistema. Un ambiente competitivo aumenterà gli investimenti in R&S nell'UE, portando un maggior numero di prodotti innovativi ai pazienti, che potranno così beneficiare di più opzioni terapeutiche e allo stesso tempo rendere l'UE competitiva e attrattiva per gli investimenti nel settore farmaceutico, a beneficio di tutti gli attori che sono coinvolti nel settore.

Informazioni su EUCOPE

Da 15 anni, la *European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs* (EUCOPE) è la voce delle piccole e medie imprese di biofarmaceutica in Europa. Rappresentando oltre 2600 aziende biofarmaceutiche direttamente o attraverso le associazioni nazionali, EUCOPE si batte per una politica pubblica sana che sostenga l'innovazione, promuovendo al contempo una comunità costruita su uno scopo comune: migliorare e salvare le vite dei pazienti europei attraverso terapie e tecnologie mediche all'avanguardia.

²¹ *Five Priorities for a Successful EU HTA Procedure*, EUCOPE, 2022

²² *The European Health Data Space (EHDS): How will it impact health technology companies operating in or about to enter the EU?*, EUCOPE, settembre 2022

²³ *The European Health Data Space (EHDS): Ensuring the digital transformation of healthcare in Europe*, EUCOPE, luglio 2023

Sinossi dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali delle malattie rare in Italia

D. d'Angela¹, M. Orso¹, L. Guadagni¹, A. Pennasilico¹, B. Polistena¹, F. Spandonaro¹

5c.1 - PDTA: definizione e obiettivi

Come già dettagliato nel *Quaderno OSSFOR 2019*, i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (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, necessitano della contestualizzazione delle 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, l'assistenza domiciliare, l'assistenza sociale, le cure palliative e di fine vita.

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

Nell'ambito dei PDTA, devono essere chiaramente definite le caratteristiche dei pazienti a cui ci si riferisce, individuando i relativi criteri di inclusione, in relazione alle caratteristiche del bisogno espresso dai soggetti.

Altresì, nell'ambito dei PDTA, sarebbe auspicabile approfondire il tema delle caratteristiche delle risorse professionali e tecnologiche che devono essere coinvolte.

Al fine di esplicitare gli obiettivi della predisposizione dei PDTA, è utile osservare come, negli ultimi anni, si sia affermata l'importanza di adottare un approccio integrato, capace di supportare il paziente a fronte delle difficoltà quotidiane legate alle patologie. 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.), mediante l'implementazione di modelli assistenziali quali ad esempio il *Chronic Care Model*² ed il *Disease Management* (o Gestione Integrata).

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

² Apuzzo M, Iodice M, Gambella M, Scarpa A, Burrai F. *Il Chronic Care Model*. *G Clin Nefrol Dial* 2021; 33: 141-145.

Nell'ambito del concetto di Gestione Integrata³, 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.

Nella Gestione Integrata, 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*, centri per l'impiego, ...).

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 in un'ottica di miglioramento della qualità della vita. Allo stesso tempo il PDTA favorisce il coordinamento dei vari attori della rete sopra richiamata.

Persegue, inoltre, l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse umane ed economiche, da verificare attraverso indicatori di monitoraggio.

Obiettivo perseguito anche adottando strategie tese a modificare i comportamenti dei pazienti e dei medici, ottenendone una migliore aderenza a piani di cura e alle linee guida.

L'*empowerment* del paziente (e dei suoi *caregiver*) è rafforzato 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 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*)
- tracciabilità del percorso e trasparenza in termini di legittime attese di tutela
- efficienza della presa in carico
- sostenibilità economica.

³ Definibile come un processo assistenziale mirato al progressivo consolidarsi di una prassi di gestione condivisa tra il 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)

5c.1.1 - Sinossi PDTA Regionali

Obiettivo della presente analisi è quello di aggiornare la sinossi regionale dei PDTA pubblicata nel quaderno OSSFOR 2019. È stato pertanto analizzato lo stato dell'arte dello sviluppo dei PDTA per le MR nel periodo che va da agosto 2019 a luglio 2023.

Nel Piano Nazionale delle Malattie Rare (PNMR) 2023-2026 del Ministero della Salute, approvato in data 10/07/2023, è stato affrontato il tema della definizione dei PDTA per le MR, anche con l'indicazione dei requisiti che dovrebbero essere garantiti dagli stessi. All'interno del PNMR 2023-2026 si fa riferimento al DPCM del 12 gennaio 2017 e, in particolare, al suo Allegato 7, contenente l'elenco dei codici di esenzione relativi alle MR suddivise in 16 macroaree specialistiche.

In aggiunta, dal momento che in tale allegato non sono riportate tutte le MR ma solo alcuni esempi, è stato consultato il portale malattierare.gov.it per identificare ulteriori MR riconducibili ai codici di esenzione presenti nell'Allegato 7.

Obiettivo specifico è stato quello di individuare per ciascuna Regione italiana il numero di PDTA per le MR formalizzati e accessibili al 31/07/2023.

La ricerca è stata condotta utilizzando i motori di ricerca e consultando i siti istituzionali delle singole Regioni e dei centri di riferimento per le MR. I seguenti termini di ricerca sono stati utilizzati, associati a "malattia rara" o "malattie rare": PDTA, percorsi diagnostico terapeutici assistenziali; percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali; percorso diagnostico terapeutico assistenziale; percorsi assistenziali integrati; percorsi di cura; percorsi clinici integrati; percorso clinico-assistenziale; profilo integrato di cura; percorso integrato di cura; percorso (clinico) diagnostico terapeutico assistenziale sociale; percorso clinico assistenziale e sociale.

Per ciascuna Regione sono stati individuati quei PDTA che includono nella loro struttura gli item (e i relativi criteri per la loro interpretazione) descritti di seguito:

- presenza gruppo di lavoro: riferimenti agli autori del PDTA consultabili all'interno del documento o sul portale che li raccoglie
- gruppo di lavoro multidisciplinare: presenza all'interno del gruppo di lavoro di almeno due branche specialistiche o di altre professioni
- esplicitazione degli obiettivi e dell'ambito di applicazione del PDTA: presenza di un paragrafo dedicato o di una descrizione narrativa degli scopi del PDTA ed esplicitazione dell'ambito di applicazione (es.: regionale, aziendale, area vasta, ecc.)
- descrizione della patologia (o del tipo di paziente): definizione della patologia, aspetti eziologici, sintomatologia, prognosi, ecc.
- epidemiologia (pazienti eleggibili): presenza di dati epidemiologici (incidenza, prevalenza) a livello regionale, nazionale o, quando non disponibili, globale
- descrizione del percorso sanitario e delle risorse assorbite: esplicitazione del percorso diagnostico-terapeutico in termini di personale sanitario coinvolto, centri di riferimento locali, strumenti diagnostici necessari, terapia medico-chirurgica, ecc.
- descrizione del percorso sociale e delle risorse assorbite: descrizione della modalità di accesso all'esenzione tramite relativo codice riportato nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017, definizione dei criteri di assegnazione di tale esenzione o tipologia di agevolazioni concesse successivamente all'assegnazione
- valutazione economica: descrizione dei costi attesi a carico del Sistema Sanitario Nazionale o Regionale
- Indicatori di monitoraggio: descrizione degli indicatori che permettano di monitorare l'applicazione dei criteri inclusi nel PDTA nella pratica clinica per assicurare il miglioramento delle prestazioni sanitarie
- rapporto con le associazioni pazienti: coinvolgimento delle associazioni pazienti con MR in veste di autori/ revisori del PDTA o inclusione dell'associazione all'interno del percorso di cura
- *flowchart*/percorso organizzativo: presenza di diagramma di flusso organizzativo, diagnostico, e/o terapeutico
- bibliografia: presenza dei principali riferimenti bibliografici
- telemedicina: menzione di teleconsulti, diagnostica da remoto o utilizzo di piattaforme specialistiche regionali

5c.2 - Risultati

La ricerca ha individuato 270 PDTA totali, di cui 110 nuovi o con aggiornamento successivo a luglio 2019. L'elenco dei PDTA viene descritto nell'Allegato 1.

Essendo la ricerca basata esclusivamente su documenti disponibili pubblicamente, essa potrebbe sottostimare il numero degli effettivi PDTA, in quanto alcuni di essi sono disponibili solo per uso interno aziendale.

Un censimento sul numero di PDTA implementati sul territorio nazionale è stato effettuato anche da UNIAMO nel Rapporto Monitorare 2023, aggiornato al 31/12/2022.

La **Tabella 5c.1** riporta il numero di PDTA che si è riusciti a censire nelle singole Regioni confrontati con il precedente quaderno OSSFOR e l'ultimo Report UNIAMO.

Tabella 5c.1
Revisione PDTA

Regione	Quaderno OSSFOR luglio 2019 N° PDTA	Quaderno OSSFOR luglio 2023 N° PDTA	Report UNIAMO 2023 N° PDTA
Abruzzo	1	1	1
Basilicata	0	0	4
Calabria	1	4	ND
Campania	0	12	8
Emilia Romagna	1	2	10
Friuli Venezia Giulia	26	3	4
Lazio	55	24	69
Liguria	1	7	4
Lombardia	107	129 ⁴	120
Marche	5	4 ⁵	5
Molise	1	2	0
P.A. di Bolzano	0	0	15
P.A. di Trento	0	2	2
Piemonte, Valle d'Aosta	1	19	26
Puglia	2	3	3
Sardegna	1	2	4
Sicilia	4	5	5
Toscana	18	49	42
Umbria	0	1	ND
Veneto	1	1	15
TOTALE	225	270	337

* Fonte: elaborazione CREA tramite dati reperiti da siti web

Le discrepanze presenti nei numeri riportati nella **Tabella 5c.1** possono essere ricondotte alla differente metodologia utilizzata nella ricerca e anche a lavori di aggiornamento dei PDTA. Nella **Tabella 5c.2** si riporta la sinossi Regionale prodotta, espressa come percentuali di PDTA di ciascuna Regione che rispettano i criteri (item) di inclusione previsti.

⁴ 15 aggiornati; 22 nuovi, di cui 3 in aggiornamento

⁵ In aggiunta è stato individuato il PDTA per la malattia di Ménière, attualmente non inclusa tra le malattie rare, ma tra quelle croniche

Tabella 5c.2
Sinossi Regionale (% di PDTA che rispettano i criteri (item) di inclusione previsti)

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)	Descrizione del percorso sanitario e delle risorse assorbite	Descrizione del percorso sociale e delle risorse assorbite
Abruzzo	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato						
Basilicata	Nessun PDTA rilevato						
Calabria	100	100	100	100	100	100	0
Campania	100	100	100	100	100	100	100
Emilia Romagna	50	50	50	100	50	100	0
Friuli Venezia Giulia	100	100	100	100	100	100	100
Lazio	0	0	0	100	100	100	100
Liguria	29	29 ⁶	57	100	100	100	86
Lombardia	100	100	3	100	71	100	100
Marche	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato						
Molise	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato						
P.A. di Bolzano	Nessun PDTA rilevato						
P.A. di Trento	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato						
Piemonte, V. d'Aosta	55	73	55	100	91	100	91
Puglia	100	100	100	100	100	100	100
Sardegna	0	ND	100	100	100	100	100
Sicilia	50	50	100	100	100	100	100
Toscana	94	75	9	100	72	100	100
Umbria	100	100	100	100	100	100	100
Veneto	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato						

Regione	Valutazione economica	Indicatori di monitoraggio	Rapporto con le associazioni pazienti	Flowchart / percorso organizzativo	Bibliografia	Telemedicina
Abruzzo	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato					
Basilicata	Nessun PDTA rilevato					
Calabria	0	100	100	0	100	0
Campania	0	100	100	0	100	75
Emilia Romagna	0	0	100	0	0	0
Friuli Venezia Giulia	0	100	50	100	100	0
Lazio	0	0	100	29	100	0
Liguria	0	14	29	29	100	14
Lombardia	0	0	29	12	100	0
Marche	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato					
Molise	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato					
P.A. di Bolzano	Nessun PDTA rilevato					
P.A. di Trento	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato					
Piemonte, V. d'Aosta	9	9	18	73	100	9
Puglia	0	100	100	100	100	0
Sardegna	0	100	100	100	100	0
Sicilia	0	50	100	100	100	0
Toscana	0	88	91	97	31	3
Umbria	0	100	0	100	100	0
Veneto	Nessun PDTA successivo al 07/2019 rilevato					

* Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità su normativa e documenti regionali

⁶ Nei restanti PDTA il gruppo di lavoro non è stato esplicitato, pertanto non è stato possibile verificare la sua multidisciplinarietà.

Nella seguente sezione si approfondisce quanto rilevato nelle singole Regioni, elencate in ordine alfabetico.

Abruzzo

Non è stato possibile reperire alcun PDTA pubblicato negli ultimi 4 anni in Abruzzo. Era presente 1 PDTA descrittivo delle procedure di gestione di pazienti con sospette MR, redatto prima di agosto 2019.

Basilicata

Non è stato possibile reperire alcun PDTA in Basilicata tramite la metodologia di ricerca adottata, tuttavia sono stati reperiti documenti che ne attestano la presenza presso il centro di coordinamento regionale.

Calabria

Nella Regione Calabria sono stati individuati 4 PDTA, tutti afferenti al Grande Ospedale Metropolitan Bianchi Melacrino Morelli di Reggio Calabria; di essi solo uno è stato pubblicato negli ultimi 4 anni relativo alla patologia Cheratocono. In assenza di una sezione apposita per PDTA legati alle MR all'interno dei siti delle aziende ospedaliere della Regione, i PDTA presi in considerazione sono stati estrapolati da un *database* che includeva tutti i PDTA dell'azienda ospedaliera.

Campania

Nella Regione Campania sono stati individuati 12 PDTA per le MR, tutti pubblicati negli ultimi 4 anni e raccolti in un apposito *database* consultabile dal sito della Regione. Le patologie considerate sono molteplici, la macroarea più presente è quella relativa alle Malattie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo. I PDTA seguono un modello uniforme che include tutti gli item considerati dal presente lavoro, ad eccezione della presenza di *flowchart* e della valutazione economica. La maggior parte dei PDTA include una sezione dedicata alla telemedicina.

Emilia Romagna

Sono stati individuati 2 nuovi PDTA pubblicati o aggiornati negli ultimi 4 anni in Emilia Romagna. Nello specifico i PDTA disponibili pubblicamente non sono raccolti in documenti scaricabili, bensì consultabili direttamente dai siti delle aziende ospedaliere. Anche a causa di questa modalità di pubblicazione i PDTA della Regione non includono diversi degli aspetti considerati dal presente lavoro. Le patologie considerate sono la Sclerosi Laterale Amiotrofica e l'Epidermolisi Bollosa.

Friuli-Venezia Giulia

Nella Regione Friuli-Venezia Giulia sono stati individuati 2 PDTA pubblicati negli ultimi 4 anni, consultabili dal sito del coordinamento regionale per le MR. I PDTA rilevati rispettano tutti gli item presi in considerazione, ad eccezione della valutazione economica e della telemedicina e solo in uno dei due sono state coinvolte le associazioni dei pazienti. Le patologie incluse sono Sindrome di Gardner, Poliposi Adenomatosa Familiare e Acalasia Esofagea.

Lazio

Sono stati individuati 7 PDTA pubblicati o aggiornati negli ultimi 4 anni nel Lazio, reperiti tramite un *database* dedicato sul portale della Regione. Al momento della ricerca, i PDTA delle MR consultabili, inclusi quelli meno recenti, sono in totale 24. Tuttavia, una dicitura sul sito specifica che la lista è in fase di aggiornamento e che il totale di malattie e gruppi coperti dai PDTA regionali è di 63. I PDTA della Regione sono strutturati in maniera uniforme, non presentando grandi differenze nell'inclusione degli item considerati dal presente lavoro.

Liguria

Nella Regione Liguria sono stati individuati 2 PDTA estesi a livello regionale, uno per la Sclerosi Laterale Amiotrofica e uno per la Gastroenterite eosinofila ed Esofagite eosinofila. Sono inoltre stati individuati 5 PDTA aziendali adottati dell'Ospedale Policlinico San Martino, 3 dei quali riguardanti malattie rare del Sistema Nervoso Centrale e Periferico, uno per la Sindrome di Poland (sindrome genetica) e uno per Neuropatie ottiche congenite (Malattie del metabolismo). Tra questi ultimi figurava un altro PDTA, per Encefaliti autoimmuni, non incluso per mancanza di riferimenti a patologie rare riconosciute. Il 29% dei PDTA esplicita il gruppo di lavoro, presenta *flowchart* e considera il rapporto con le associazioni di pazienti. Circa la metà descrive gli obiettivi dei PDTA. Solo un PDTA nomina l'utilizzo di telemedicina e presenta indicatori di monitoraggio.

Lombardia

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS costituisce il Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare lombardo. Da agosto 2019 a luglio 2023 sono stati aggiornati 15 PDTA precedentemente prodotti, di cui 4 per Malattie del metabolismo, 3 per Malattie del Sangue e degli organi ematopoietici, 3 per Malattie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico e altri. Negli ultimi 4 anni sono stati prodotti 25 nuovi PDTA (3 dei quali in fase di aggiornamento), di cui 6 per Malattie del sistema genito-urinario, 4 per Tumori rari, 2 per Malattie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico e altri. Nei documenti a disposizione sul sito web che accompagnano i PDTA viene esplicitata la composizione dei gruppi di lavoro multidisciplinari, che prevede il coinvolgimento dei Referenti di Regione, del Centro di coordinamento, della Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO, della Federazione Lombarda Malattie Rare, dei Presidi e delle ASL Lombarde, oggi riorganizzate in ATS e ASST (composizione che appare omogenea in tutti i PDTA). Nella maggior parte dei PDTA (97,1%) gli obiettivi non sono esplicitati in quanto i percorsi diagnostico-terapeutici sono applicati direttamente all'interno del centro specialistico per MR. Il 12% dei PDTA analizzati riporta una *flowchart* descrittiva del percorso relativo alla gestione del paziente. Il 29% dei PDTA contrae rapporti con le Associazioni di pazienti, includendole all'interno del percorso socio-assistenziale al fine di favorire la formazione di reti di supporto.

Marche

La Regione Marche non ha prodotto nuovi PDTA per MR negli ultimi 4 anni.

Molise

Non sono stati individuati nuovi PDTA per la Regione Molise. Tuttavia nel Programma Operativo 2022-2024 la Regione ha nominato un referente regionale per le MR con lo scopo di collaborare con il Centro Nazionale Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità, attraverso la raccolta delle schede di diagnosi e percorso di cura e il loro successivo invio all'Istituto Superiore di Sanità. L'obiettivo è lo sviluppo di una rete interregionale per le Malattie Rare che garantisca la qualità della prestazione diagnostica, anche di tipo genetico, presso istituzioni di eccellenza e favorisca la presa in carico del paziente nelle strutture territoriali più vicine al luogo di residenza.

P.A. di Bolzano

Non è stato possibile reperire alcun PDTA nella Provincia Autonoma di Bolzano.

P.A. di Trento

Per la Provincia Autonoma di Trento sono stati individuati 2 PDTA per MR (uno per la Sclerosi Laterale Amiotrofica e l'altro per Cancro coloretale ereditario), entrambi precedenti al 2019.

Piemonte e Valle d'Aosta

In Piemonte e Valle d'Aosta è presente il Centro di Coordinamento della Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta che, tra i suoi compiti, ha la produzione di PDTA sulle MR da applicare nei territori delle due Regioni. Sono stati identificati 19 PDTA totali, di cui 11 prodotti o aggiornati negli ultimi 4 anni. Di questi 11 PDTA, 7 riguardano le malattie del metabolismo, uno le malattie del sistema immunitario, uno le malattie dell'apparato respiratorio, uno le malattie del sistema circolatorio e uno le malattie del sangue e degli organi ematopoietici. Per quanto riguarda gli item considerati nel presente capitolo (**Tabella 5c.2**), poco più della metà dei PDTA hanno descritto i componenti del gruppo di lavoro che, quando è stato possibile reperire l'informazione, è risultato essere multidisciplinare. Gli obiettivi erano esplicitati nel 55% dei PDTA; tutti i PDTA hanno descritto la patologia oggetto del PDTA stesso e il percorso sanitario, mentre quasi tutti hanno descritto l'epidemiologia e il percorso sociale. Un solo PDTA, cioè quello relativo alle malattie emorragiche congenite, ha trattato anche gli aspetti economici e definito gli indicatori di monitoraggio. Due PDTA hanno definito il ruolo delle associazioni pazienti, mentre la maggior parte dei PDTA conteneva un diagramma di flusso del percorso diagnostico e terapeutico. Infine, tutti i PDTA hanno riportato i riferimenti bibliografici e solo uno di essi ha descritto l'uso della telemedicina.

Puglia

Nella Regione Puglia sono stati reperiti due nuovi PDTA prodotti negli ultimi 4 anni, e cioè il PDTA sulla sclerosi laterale amiotrofica e quello sulla polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante, entrambi rientranti nell'area specialistica delle malattie del sistema nervoso centrale e periferico. L'analisi dei due PDTA ha evidenziato che in essi venivano trattati tutti gli item considerati nel presente lavoro, ad esclusione degli aspetti relativi alle valutazioni economiche e allo sviluppo della telemedicina.

Sardegna

Nella Regione Sardegna è stato prodotto un nuovo PDTA negli ultimi 4 anni, quello sulla sclerosi laterale amiotrofica. Tale PDTA contiene indicazioni riguardo la maggior parte degli item considerati. Il gruppo di lavoro non viene specificato, né tantomeno se esso sia multidisciplinare. Mancano inoltre le considerazioni economiche e i riferimenti all'utilizzo della telemedicina.

Sicilia

Nella Regione Sicilia sono stati identificati due PDTA prodotti negli ultimi 4 anni, quello sull'angioedema ereditario e quello sulla piastrinopenia immune. Il primo PDTA rispetta la maggior parte degli item, ad eccezione della descrizione del gruppo di lavoro, della sua multidisciplinarietà, degli aspetti economici, degli indicatori di monitoraggio e dell'utilizzo della telemedicina. Nel secondo PDTA non sono stati individuati solo gli aspetti economici e quelli relativi alla telemedicina.

Toscana

La Toscana risulta essere tra le Regioni più attive nella produzione di PDTA per le MR, in quanto ne sono stati identificati 49 totali, di cui 32 prodotti o aggiornati negli ultimi 4 anni. Le malattie trattate nei 32 PDTA appartengono a 12 differenti aree specialistiche, di cui quelle maggiormente rappresentate sono le malattie del sistema nervoso centrale e periferico (n=6 PDTA), le malattie dell'apparato respiratorio (n=5 PDTA) e, con 3 PDTA ciascuna, le malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche, le malattie della cute e del tessuto sottocutaneo, le malattie del metabolismo e le malattie del sangue e degli organi ematopoietici. Per quanto riguarda gli item considerati, nel 94% dei PDTA veniva esplicitato il gruppo di lavoro, che nella maggior parte dei casi è risultato essere multidisciplinare. Gli obiettivi dei PDTA erano raramente definiti (9% dei PDTA), mentre la patologia veniva sempre descritta, fornendo riferimenti epidemiologici nel 72% dei PDTA. Il percorso sanitario e sociale era sempre descritto, mentre gli aspetti economici non sono mai stati trattati. La grande maggioranza dei PDTA ha descritto gli indicatori di monitoraggio e il 91% di essi hanno coinvolto le associazioni dei pazienti. Tutti i PDTA tranne uno hanno incluso una *flowchart*, mentre circa un terzo ha riportato la bibliografia. Solo un PDTA ha affrontato il tema della telemedicina.

Umbria

Nel 2021, in Umbria, è stato prodotto il primo PDTA regionale sulle MR, riguardante il Lichen Sclerosus Atrophicus, appartenente all'area specialistica delle malattie della cute e del tessuto sottocutaneo. L'analisi del PDTA ha mostrato come esso riportasse informazioni su tutti gli item considerati, tranne gli aspetti economici e la telemedicina.

Veneto

Tra il 2019 e il 2023 la Regione Veneto non ha prodotto nuovi PDTA per MR. Si segnalano, a carico dell'Istituto Oncologico Veneto IRCCS in collaborazione con la Rete Ematologica Veneta, 26 PDTA per patologie oncologiche. La proposta di PDTA per Carcinoma a cellule di Merkel, malattia rara riportata nell'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017, è in attesa di approvazione.

5b.3 - Sintesi

Nel processo di ricerca, le principali difficoltà riscontrate nell'identificazione dei PDTA hanno riguardato:

- la mancanza di uniformità di terminologie per riferirsi ai percorsi diagnostico terapeutici assistenziali;
- l'assenza in alcune Regioni di una pagina web dedicata alla raccolta di tutti i PDTA regionali;
- l'irreperibilità dei PDTA a livello pubblico in alcune Regioni, nonostante ci sia evidenza della loro esistenza (es. Basilicata, Friuli-Venezia Giulia).

La complessità nel reperimento dei PDTA rappresenta un limite importante, in quanto dovrebbero essere invece fruibili, sia da parte dei pazienti che del personale sanitario che si trova a gestire un paziente affetto da malattia rara.

Le Tabelle 1 e 2 sopra riportate mettono in evidenza la variabilità regionale, sia in termini di numero di PDTA prodotti per le MR, che della loro struttura.

Dall'analisi dei PDTA è emerso che:

- la maggior parte di essi esplicitava un gruppo di lavoro multidisciplinare;
- circa la metà delle Regioni dichiarava gli obiettivi dei PDTA;
- la definizione della patologia era esplicitata dalla totalità dei PDTA e la maggior parte di essi presentava anche dati epidemiologici;
- tutti i PDTA descrivevano il percorso sanitario e quasi tutti anche quello sociale;
- nessun PDTA ha descritto gli aspetti economici, mentre poco meno della metà di essi riportava gli indicatori di monitoraggio;
- la maggior parte dei PDTA ha coinvolto le associazioni dei pazienti, ha incluso una *flowchart* e descritto la bibliografia;
- pochi PDTA prevedevano l'utilizzo di telemedicina.

Dai dati emersi, si ravvisa l'utilità di promuovere le seguenti azioni:

- creare un *database* nazionale, consultabile pubblicamente, che contenga tutti i PDTA prodotti a livello regionale, periodicamente aggiornato;
- pubblicazione di linee guida organizzative e protocolli diagnostici e terapeutici predisposti a livello nazionale, a cui le Regioni possono fare riferimento per la produzione dei PDTA territoriali;
- diffusione dei PDTA a livello regionale, incoraggiando il coinvolgimento dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, permettendo in tal modo l'individuazione precoce del paziente affetto da malattia rara e il successivo invio specialistico, come previsto dal PNMR 2023-2026.

Allegato 1

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Abruzzo	DGR n° 808 del 22/12/2017: Rete Regionale per le Malattie Rare e screening neonatale esteso	Malattie rare	ND	12/17	12/17	
Calabria	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Emocromatosi ereditaria	Emocromatosi ereditaria	RCG100	10/18	10/18	Malattie del metabolismo
Calabria	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nell'Anemia aplastica	Anemia aplastica	RD0070	07/18	07/18	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Calabria	Protocollo Diagnostico Terapeutico Assistenziale Piastrinopenia immune in età pediatrica	Piastrinopenia immune (ITP)	RDG051	10/18	10/18	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Calabria	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la gestione della Sclerosi Sistemica	Sclerosi Sistemica	RM0120	08/22	08/22	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Cheratocono	Cheratocono	RF0280	07/22	07/22	Malattie dell'apparato visivo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Amaurosi congenita di Leber	Amaurosi congenita di Leber	RFG110	04/22	04/22	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Retinite pigmentosa	Retinite pigmentosa	RFG110	04/23	04/23	Malattie dell'apparato visivo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica	Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica	RG0120	01/21	01/21	Malattie dell'apparato respiratorio
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Fibrosi polmonare idiopatica	Fibrosi polmonare idiopatica	RHG010	01/21	01/21	Malattie dell'apparato respiratorio
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Gastroenterite eosinofila	Gastroenterite eosinofila	RI0030	04/22	04/22	Malattie dell'apparato digerente
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Pemfigo	Pemfigo	RL0030	01/21	01/21	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Pemfigoide Bolloso	Pemfigoide Bolloso	RL0040	01/23	01/23	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Epidermolisi Bollosa Ereditaria	Epidermolisi Bollosa Ereditaria	RN0570	01/23	01/23	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Ittiosi	Ittiosi	RNG070	01/23	01/23	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Cheratodermie Palmoplantari Ereditarie	Cheratodermie Palmoplantari Ereditarie	RNG130	01/23	01/23	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Campania	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Cardiopatie congenite rare	Cardiopatie congenite rare	RNG141	04/22	04/22	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Emilia Romagna	Paziente con sclerosi laterale amiotrofica (SLA)	SLA	RF0100	ND	01/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Emilia Romagna	Il PDTA per l'Epidermolisi bollosa	Epidermolisi bollosa	RN0570	02/22	02/22	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Friuli Venezia Giulia	Poliposi adenomatosa familiare sindrome di gardner poliposi adenomatosa familiare attenuata poliposi mutyh-associata	Sindrome di Gardner; FAP	RB0040; RB0050	03/21	03/21	Tumori
Friuli Venezia Giulia	Acalasia esofagea in età adulta	Acalasia esofagea in età adulta	RI0010	02/21	02/21	Malattie dell'apparato digerente
Friuli Venezia Giulia	Decreto PDTA Cistite Interstiziale	Cistite Interstiziale	RJ0030	12/14	12/14	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lazio	Immunodeficienza comune variabile	Immunodeficienza comune variabile	ND	01/19	01/19	
Lazio	Poliposi familiare	Poliposi familiare	RB0050	03/16	03/16	Tumori
Lazio	Neurofibromatosi tipo I (malattia di von Recklinghausen)	Neurofibromatosi tipo I (malattia di von Recklinghausen)	RBG010	ND	01/20	Tumori
Lazio	Crioglobulinemia mista	Crioglobulinemia mista	RC0110	01/19	01/19	Malattie del sistema circolatorio
Lazio	Ipercolesterolemia familiare	Ipercolesterolemia familiare	RCG070	ND	08/21	Malattie del metabolismo
Lazio	Aorfirie	Aorfirie	RCG110	05/16	05/16	Malattie del metabolismo
Lazio	Agammaglobulinemia (immunodeficienze primarie)	Agammaglobulinemia	RCG160	01/19	01/19	Malattie del sistema immunitario
Lazio	Malattie emorragiche congenite	Malattie emorragiche congenite	RDG020	11/16	11/16	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lazio	Sindromi mielodisplastiche	Sindromi mielodisplastiche	RDG050	01/19	01/19	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lazio	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180	03/16	03/16	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lazio	Cheratocono	Cheratocono	RF0280	03/16	03/16	Malattie dell'apparato visivo
Lazio	Atrofia ottica ereditaria di Leber (LHON)	Atrofia ottica ereditaria di Leber (LHON)	RF0300	06/21	06/21	Malattie del metabolismo
Lazio	Fibrosi polmonare idiopatica	Fibrosi polmonare idiopatica	RHG010	01/19	01/19	Malattie dell'apparato respiratorio
Lazio	Interstiziopatie Polmonari in età pediatrica	Malattie interstiziali polmonari primitive	RHG010	03/19	03/19	Malattie dell'apparato respiratorio
Lazio	Gastroenterite eosinofila	Gastroenterite eosinofila	RI0030	01/21	01/21	Malattie dell'apparato digerente

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lazio	Pemfigo	Pemfigo	RL0030	05/21	05/21	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lazio	Pemfigoide bolloso	Pemfigoide bolloso	RL0040	04/20	04/20	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lazio	lichen sclerosus	lichen sclerosus	RL0060	05/21	05/21	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lazio	dermatomiosite	dermatomiosite	RM0010	01/19	01/19	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Lazio	connettivite mista	connettivite mista	RM0030	01/19	01/19	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Lazio	epidermolisi bollosa ereditaria	epidermolisi bollosa ereditaria	RN0570	03/16	03/16	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lazio	sindrome di turner	sindrome di Turner	RN0680	03/16	03/16	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lazio	ittiosi congenite	ittiosi congenite	RNG070	05/16	05/16	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lazio	discinesia ciliare primitiva	discinesia ciliare primitiva	RNG110	02/19	02/19	Malattie dell'apparato respiratorio
Liguria	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale del paziente con Sclerosi Laterale Amiotrofica	Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)	RF0100	05/23	05/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Liguria	POLIRADICULONEUROPATIA CRONICA INFIAMMATORIA DEMIELINIZZANTE (CIDP) E SUE VARIANTI	Neuropatie disimmuni croniche	RF0180	04/21	04/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Liguria	NEUROPATIE DISIMMUNI ACUTE: SINDROME DI GUILLAIN-BARRE' (GBS) E SUE VARIANTI	Neuropatie disimmuni acute	RF0183	04/21	04/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Liguria	Inquadramento efficace ed efficiente dei pazienti affetti da neuropatie ottiche congenite come Otticopatia di Leber o Otticopatia Autosomica Dominante	Neuropatie ottiche congenite	RF0300, RCG081	08/22	08/22	Malattie del metabolismo
Liguria	MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT) E NEUROPATIA TOMACULARE	Malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) e neuropatia tomaculare	RF0060	04/21	04/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Liguria	Percorso Organizzativo Regionale per GASTROENTERITE EOSINOFILA (EGE) (Orpha Code 2070 - Codice Esenzione MR RI0030) ESOFAGITE EOSINOFILA (EoE) (Orpha Code 73247)	Gastroenterite eosinofila (EGE) e Esofagite eosinofila (EoE)	RI0030	01/21	01/21	Malattie dell'apparato digerente
Liguria	PDTA Sindrome di Poland	Sindrome di Poland	RN0430	10/22	10/22	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE)	Ipertensione polmonare cronica tromboembolica	IPCTE	11/15	11/15	
Lombardia	Poliposi familiare e Gardner sindrome di (RB0050-RB0040)	Poliposi familiare e sindrome di Gardner	RB0050; RB0040	12/10	03/18	Tumori
Lombardia	Linfoangioliomiomatosi (RB0060)	Linfoangioliomiomatosi	RB0060	10/20	10/20	Tumori

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Sindrome del nevo basocellulare (RB0070)	Sindrome del nevo basocellulare	RB0070	10/20	10/20	Tumori
Lombardia	Melanoma cutaneo familiare e/o multiplo (RB0071)	Melanoma cutaneo familiare e/o multiplo	RB0071	06/20	06/20	Tumori
Lombardia	Neurofibromatosi tipo I (RBG010)	Neurofibromatosi tipo I	RBG010	12/10	03/21	Tumori
Lombardia	Sindrome di Lynch (RBG021)	Sindrome di Lynch	RBG021	05/21	05/21	Tumori
Lombardia	Kallmann sindrome di (RC0020)	Sindrome di Kallmann	RC0020	06/12	03/18	Malattie delle ghiandole endocrine
Lombardia	Pubertà precoce idiopatica (RC0040)	Pubertà precoce idiopatica	RC0040	06/12	03/18	Malattie delle ghiandole endocrine
Lombardia	Crioglobulinemia mista (RC0110)	Crioglobulinemia mista	RC0110	12/10	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Aceruloplasminemia congenita (RC0120)	Aceruloplasminemia congenita	RC0120	03/17	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Wilson malattia di (RC0150)	Malattia di Wilson	RC0150	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Angioedema ereditario (RC0190)	Angioedema ereditario	RC0190	06/12	03/18	Malattie del sistema immunitario
Lombardia	Carenza congenita di Alfa 1 Antitripsina (RC0200)	Carenza congenita di Alfa 1 Antitripsina	RC0200	12/10	07/18	Malattie del sistema immunitario
Lombardia	Behçet malattia di (RC0210)	Malattia di Bechet	RC0210	12/10	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (forma primitiva) (RC0220)	Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	RC0220	10/21	10/21	Malattie del sistema immunitario
Lombardia	Febbre mediterranea familiare (RC0241)	Febbre mediterranea familiare	RC0241	12/10	03/18	Malattie del sistema immunitario
Lombardia	21-idrossilasi deficit di (RCG020)	Deficit di 21-idrossilasi	RCG020	12/10	03/18	Malattie delle ghiandole endocrine
Lombardia	Sindromi adrenogenitali congenite (escluso 21-idrossilasi deficit di) (RCG020)	Sindromi androgenitali congenite	RCG020	12/10	03/18	Malattie delle ghiandole endocrine
Lombardia	Albinismo (RCG040)	Albinismo	RCG040	05/17	05/17	Malattie del metabolismo
Lombardia	Cistinuria (RCG040)	Cistinuria	RCG040	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Iperfenilalaninemia (RCG040)	Iperfenilalaninemia	RCG040		documento in fase di aggiornamento	Malattie del metabolismo

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Malattia delle urine a sciroppo di acero (RCG040)	Malattia delle urine a sciroppo d'acero	RCG040	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Tirosinemia (RCG040)	Tirosinemia	RCG040	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Difetti congeniti del metabolismo del ciclo dell'urea e iperammoniemie ereditarie (RCG050);Intolleranza alle proteine con lisinuria e Sindrome HHH (RCG040)	Difetti congeniti del metabolismo dell'urea	RCG050; RCG040	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Galattosemia (RCG060)	Galattosemia	RCG060	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Glicogeno-sintetasi deficit di (RCG060)	Deficit di Glicogeno-sintasi	RCG060	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Glicogenosi epatiche (RCG060)	Glicogenosi epatiche	RCG060	12/10	04/22	Malattie del metabolismo
Lombardia	Glicogenosi muscolari (RCG060)	Glicogenosi muscolari	RCG060	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Intolleranza ereditaria al fruttosio (RCG060)	Intolleranza ereditaria al fruttosio	RCG060	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Ipbetalipoproteinemia familiare (RCG070)	Ipbetalipoproteinemia familiare	RCG070	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Lecitina-colesterolo-aciltransferasi deficit di (RCG070)	Deficit di Lecitina-colesterolo-aciltransferasi	RCG070	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Fabry malattia di (RCG080)	Malattia di Fabry	RCG080	06/12	08/20	Malattie del metabolismo
Lombardia	Niemann-Pick malattia di (RCG080)	Malattia di Niemann-Pick	RCG080	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Emocromatosi ereditaria (RCG100)	Emocromatosi ereditaria	RCG100	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Sindrome iperferritinemia-cataratta (RCG100)	Sindrome iperferritinemia-cataratta	RCG100	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Porfirie acute (RCG110)	Porfirie acute	RCG110	12/10	01/23	Malattie del metabolismo
Lombardia	Porfirie croniche (RCG110)	Porfirie croniche	RCG110	12/10	01/23	Malattie del metabolismo
Lombardia	Amiloidosi primarie e familiari (RCG130)	Amiloidosi primarie e familiari	RCG130		documento in fase di aggiornamento	Malattie del metabolismo
Lombardia	Mucopolisaccaridosi (RCG140)	Mucopolisaccaridosi	RCG140	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Istiocitosi a Cellule di Langerhans (RCG150)	Istiocitosi a cellule di Langerhans	RCG150	06/12	10/20	Malattie del sistema immunitario

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Agammaglobulinemia (RCG160)	Agammaglobulinemia	RCG160	12/10	03/18	Malattie del sistema immunitario
Lombardia	Immunodeficienza comune variabile (RCG160)	Immunodeficienza comune variabile	RCG160	12/10	03/18	Malattie del sistema immunitario
Lombardia	Sindrome Emolitico Uremica (RD0010)	Sindrome Emolitico Uremica	RD0010	12/10	03/22	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lombardia	Emoglobinuria parossistica notturna (RD0020)	Emoglobinuria parossistica notturna	RD0020	06/12	03/18	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lombardia	Talassemie (RDG010)	Talassemie	RDG010	12/10	03/18	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lombardia	Difetti ereditari trombofilici (RDG020)	Difetti ereditari trombofilici	RDG020	12/10	06/20	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lombardia	Malattie emorragiche congenite (RDG020) Appendice IV - Esempio: gestione delle emofilie in PS, Spedali Civili di Brescia Appendice V - Esempio: gestione del paziente emofilico che accede al pronto soccorso a causa di sanguinamento o trauma, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano	Malattie emorragiche congenite	RDG020	12/10	02/23	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Lombardia	Kearns-Sayre sindrome di (RF0020)	Sindrome di Kearns-Sayre	RF0020	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Rett sindrome di (RF0040)	Sindrome di Rett	RF0040	06/12	10/20	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Epilessia mioclonica progressiva (RF0060)	Epilessia mioclonica progressiva	RF0060	06/12	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Corea di Huntington (RF0080)	Corea di Huntington	RF0080	12/10	06/19	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Distonia di torsione idiopatica (RF0090)	Distonia di torsione idiopatica	RF0090		documento in fase di aggiornamento	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Sclerosi laterale amiotrofica (RF0100) e Sclerosi laterale primaria (RF0110)	Sclerosi laterale amiotrofica e Sclerosi laterale primaria	RF0100; RF0110		documento in fase di aggiornamento	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Paralisi sopranucleare progressiva (RF0170)	Paralisi sopranucleare progressiva	RF0170	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante e Sindrome di Lewis-Sumner (RF0180-RF0182)	Polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante	RF0180; RF0182	12/10	05/19	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Neuropatia motoria multifocale (RF0181)	Neuropatia motoria multifocale	RF0181	12/10	05/19	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Cheratocono (RF0280)	Cheratocono	RF0280	12/10	03/18	Malattie dell'apparato visivo
Lombardia	Atrofia ottica di Leber (RF0300)	Atrofia ottica di Leber	RF0300	08/20	02/21	Malattie del metabolismo

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Malattie spinocerebellari (RFG040)	Malattie spinocerebellari	RFG040	12/10	03/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Atrofie muscolari spinali (RFG050) e Paralisi Bulbare Progressiva con sordità neurosensoriale (RF0390)	Atrofie muscolari spinali e paralisi bulbare progressiva con sordità neurosensoriale	RFG050; RF0390	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Charcot-Marie-Tooth malattia di e Neuropatia tomaculare (RFG060)	Malattia di Charcot-Marie-Tooth e Neuropatia tomaculare	RFG060	12/10	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Miopatie congenite ereditarie (RFG070)	Miopatie congenite ereditarie	RFG070	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Distrofia muscolare di Duchenne e Distrofia muscolare di Becker (RFG080)	Distrofia muscolare di Duchenne e Becker	RFG080	12/10	07/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Distrofia Miotonica tipo 1 (Malattia di Steinert) - Forma adulta (RFG090)	Malattia di Steinert - forma adulta	RFG090	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Distrofia miotonica tipo 1 (Malattia di Steinert) - Forma congenita (RFG090)	Malattia di Steinert - forma congenita	RFG090	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Distrofia miotonica tipo 2 (Miopatia miotonica prossimale) (RFG090)	Miopatia miotonica prossimale	RFG090	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Miotonia congenita tipo 1 (Malattia di Thomsen); Miotonia congenita tipo 2 (Malattia di Becker)(RFG090)	Miotonie congenite	RFG090	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Paramiotonia congenita di Von Eulenburg (RFG090)	Paramiotonia congenita di Von Eulenburg	RFG090	12/10	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche (RFG100)	Paralisi normokaliemiche, ipo e iperkaliemiche	RFG100	06/12	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Sindromi miasteniche congenite e disimmuni (RFG101)	Sindromi miasteniche congenite e disimmuni	RFG101	01/23	01/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Distrofie retiniche ereditarie (RFG110)	Distrofie retiniche ereditarie	RFG110	12/10	03/18	Malattie dell'apparato visivo
Lombardia	Poliangiote microscopica (RG0020)	Poliangiote microscopica	RG0020	12/10	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Granulomatosi eosinoflica con poliangite (RG0050)	Granulomatosi eosinoflica con poliangite	RG0050	12/10	05/23	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Granulomatosi con poliangite (RG0070)	Granulomatosi con poliangite	RG0070	12/10	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Arterite a cellule giganti (RG0080)	Arterite a cellule giganti	RG0080	06/12	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Takayasu malattia di (RG0090)	Malattia di Takayasu	RG0090	06/12	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Teleangectasia emorragica ereditaria (RG0100)	Teleangectasia emorragica ereditaria	RG0100	12/10	03/18	Malattie del sistema circolatorio

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica (RG0120)	Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica	RG0120	03/22	03/22	Malattie dell'apparato respiratorio
Lombardia	Porpora trombotica trombocitopenica (RGG010)	Porpora trombotica trombocitopenica	RGG010	12/10	12/10	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Linfedemi primari cronici (RGG020)	Linfedemi primari cronici	RGG020	02/22	10/22	Malattie del sistema circolatorio
Lombardia	Fibrosi Polmonare Idiopatica (RHG010)	Fibrosi Polmonare Idiopatica	RHG010	03/15	03/15	Malattie dell'apparato respiratorio
Lombardia	Colangite primitiva sclerosante (RI0050)	Colangite primitiva sclerosante	RI0050	12/10	03/18	Malattie dell'apparato digerente
Lombardia	Cistite Interstiziale (RJ0030)	Cistite interstiziale	RJ0030	06/12	02/20	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Bartter sindrome di e Gitelman sindrome di (RJG010)	Sindrome di Barter e Sindrome di Gitelman	RJG010	12/10	03/18	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Glomerulonefrite membrano proliferativa mediata da Ig (RJG020)	Glomerulonefrite membrano proliferativa mediata da Ig	RJG020	01/23	01/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Glomerulonefrite membranosa idiopatica (RJG020)	Glomerulonefrite membranosa idiopatica	RJG020	01/23	01/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Glomerulopatia C3 (RJG020)	Glomerulopatia C3	RJG020	01/23	01/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Glomerulopatia da fibronectina (RJG020)	Glomerulopatia da fibronectina	RJG020	01/23	01/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Sindrome nefrosica congenita (RJG020)	Sindrome nefrosica congenita	RJG020	01/23	01/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Sindrome nefrosica steroideo-resistente (RJG020)	Sindrome nefrosica steroideo-resistente	RJG020	01/23	01/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Pemfigo (RL0030)	Pemfigo	RL0030	12/10	03/18	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Pemfigoide bolloso (RL0040)	Pemfigoide bolloso	RL0040	12/10	03/18	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Pemfigoide benigno delle mucose (RL0050)	Pemfigoide benigno delle mucose	RL0050	12/10	03/18	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Lichen sclerosus et atrophicus (RL0060)	Lichen sclerosus et atrophicus	RL0060	12/10	03/18	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Sclerosi cutanea diffusa ad alta gravità clinica (RL0080)	Sclerosi cutanea diffusa ad alta gravità clinica	RL0080	06/22	06/22	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Dermatomirosite e Polimiosite (RM0010-RM0020)	Dermatomirosite e Polimiosite	RM0010; RM0020	12/10	03/18	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Connettivite mista (RM0030)	Connettivite mista	RM0030	12/10	03/18	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Lombardia	Sclerosi sistemica progressiva (RM0120)	Sclerosi sistemica progressiva	RM0120	06/20	06/23	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Lombardia	Chiari Malformazione di (RN0010)	Malformazione di Chiari	RN0010	12/10	03/18	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Lombardia	Joubert sindrome di (RN0040)	Sindrome di Joubert	RN0040	06/12	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Atresia esofagea e/o fistola tracheo-esofagea (RN0160)	Atresia esofagea e/o fistola tracheo-esofagea	RN0160	12/10	12/10	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Atresia del digiuno (RN0170)	Atresia del digiuno	RN0170	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Atresia o stenosi duodenale (RN0180)	Atresia o stenosi duodenale	RN0180	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Malformazione ano-rettale in forma isolata o sindromica (RN0190)	Malformazione anorettale in forma isolata o cronica	RN0190	06/12	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Ehlers Danlos sindrome di (RN0330)	Sindrome di Ehlers Danlos	RN0330	06/12	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Poland sindrome di (RN0430)	Sindrome di Poland	RN0430	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Epidermolisi bollosa ereditaria (RN0570)	Epidermolisi bollosa ereditaria	RN0570	06/12	04/20	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Turner sindrome di (RN0680)	Sindrome di Turner	RN0680	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	MELAS sindrome (RN0710) e MERRF sindrome (RN0720)	Sindrome MELAS e MERRF	RN0710; RN0720	06/12	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Sclerosi tuberosa (RN0750)	Sclerosi tuberosa	RN0750	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Noonan sindrome di (RN1010)	Sindrome di Noonan	RN1010	06/12	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Williams sindrome di (RN1270)	Sindrome di Williams	RN1270	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Prader-Willi sindrome di (RN1310)	Sindrome di Prader-Willi	RN1310	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Marfan sindrome di (RN1320)	Sindrome di Marfan	RN1320	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Sindrome del cromosoma X fragile (RN1330)	Sindrome del cromosoma X fragile	RN1330	12/10	03/18	Malformazioni congenite. cromosomopatie e sindromi genetiche

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Lombardia	Alport sindrome di (RN1360)	Alport sindrome di	RN1360	12/10	03/18	Malattie dell'apparato genito-urinario
Lombardia	Cornelia de Lange sindrome di (RN1410)	Sindrome di Cornelia de Lange	RN1410	12/10	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Klippel-Trenaunay sindrome di (RN1510)	Sindrome di Klippel-Trenaunay	RN1510	06/12	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	POEMS sindrome (RN1610)	Sindrome POEMS	RN1610	06/12	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Lombardia	Rubinstein-Taybi Sindrome di (RN1620)	Sindrome di Rubinstein-Taybi	RN1620	06/22	06/22	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Craniosinostosi primaria (RNG040)	Craniosinostosi Primaria	RNG040	06/12	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Acondroplasia (RNG050)	Acondroplasia	RNG050	12/10	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Esostosi multipla (RNG050)	Esostosi multipla	RNG050	06/12	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Osteogenesi imperfetta (RNG060)	Osteogenesi imperfetta	RNG060	06/12	03/18	Malattie del metabolismo
Lombardia	Ittiosi congenite (RNG070)	Ittiosi congenite	RNG070	12/10	03/18	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Lombardia	Sindromi da aneuploidia cromosomica e Sindromi da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici (RNG080 e RNG090)	Sindromi da aneuploidia cromosomica	RNG080; RNG090	06/12	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Altre anomalie congenite gravi e invalidanti multiple con ritardo mentale (limitatamente a sindrominote) (RNG100)	Altre anomalie congenite gravi e invalidanti multiple con ritardo mentale	RNG100	06/12	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Lombardia	Atrofia multisistemica (RF0081)	Atrofia multisistemica	RF0081	05/21	05/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Marche	PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA) DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI DELLA REGIONE MARCHE	Malattie croniche infiammatorie dell'intestino, malattia di Chron e rettocolite ulcerosa	ND	03/17	03/17	
Marche	IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) NELLE MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE E AUTO-IMMUNI	Malattie reumatiche infiammatorie e autoimmuni	ND	07/05	07/05	
Marche	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente adulto e pediatrico con Immunodeficienza Primitiva sul territorio marchigiano	Immunodeficienza primitiva	RCC160	06/19	06/19	Malattie del sistema immunitario
Marche	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) CISTITE INTERSTIZIALE	Cistite interstiziale	RJ0030	10/16	10/16	Malattie dell'apparato genito-urinario
Molise	Sclerosi Laterale Amiotrofica e Percorso diagnostico terapeutico ASReM	Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)	RF0100	07/17	07/17	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Molise	Rete Assistenziale e Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (P.D.T.A.) nelle malattie reumatiche infiammatorie e auto-immuni	Malattie reumatiche infiammatorie e autoimmuni	ND	04/15	04/15	

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
P.A. di Trento	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale della sclerosi laterale amiotrofica	Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)	RF0100	09/16	09/16	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
P.A. di Trento	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per il cancro colorettale eredo-familiare	Cancro Colorettale Eredofamiliare	RBG021	01/19	01/19	Tumori
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LA NEUROFIBROMATOSI TIPO I	Neurofibromatosi tipo 1	RBG010	02/18	ND	Tumori
Piemonte e Valle d'Aosta	Documento condiviso per la gestione della gravidanza in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e S. da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)	Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e S. da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)	RC0220	01/14	09/20	Malattie del sistema immunitario
Piemonte e Valle d'Aosta	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale-PDTA sulla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (Antiphospholipid Syndrome-APS)	Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (Antiphospholipid Syndrome-APS)	RC0220	01/23	01/23	Malattie del sistema immunitario
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA DI POMPE	Malattia di Pompe	RCG060	01/21	01/21	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LE MALATTIE LISOSOMIALI	Malattie lisosomiali (Glicogenosi; Malattia di Fabry; Malattia di Pompe; Mucopolisaccaridosi di tipo 1- MPS1; Malattia di Gaucher; Malattia di Krabbe; Malattia di Niemann Pick tipo A/B; etc.)	RCG060, RCG080, RCG140	01/21	01/21	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA di ANDERSON FABRY	Malattia di Anderson Fabry	RCG080	01/21	01/21	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA DI GAUCHER	Malattia di Gaucher	RCG080	01/21	01/21	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MALATTIA DI NIEMANN-PICK	Malattia di Niemann-Pick	RCG080	01/21	01/21	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LE PORFIRIE	Porfirie	RCG110	03/18	03/18	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONE PER LE AMILOIDOSI SISTEMICHE	Amiloidosi sistemiche (Amiloidosi sistemiche; Febbre Mediterranea Familiare; Sindrome TRAPS; Sindromi autoinfiammatorie ereditarie/familiari)	RCG130, RC0241, RC0243, RCG161	11/22	11/22	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALLA MUCOPOLISACCARIDOSI	Mucopolisaccaridosi	RCG140	01/21	01/21	Malattie del metabolismo
Piemonte e Valle d'Aosta	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Malattie Emorragiche Congenite (MEC) nella Regione Piemonte	Malattie Emorragiche Congenite (MEC) (Emofilie, la malattia di Von Willebrand e altri difetti coagulativi rari)	RDG020	07/21	07/21	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LE POLINEUROPATIE DISIMMUNI CRONICHE	Polineuropatie disimmuni croniche (Polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche (CIDP); Neuropatia motoria multifocale con blocchi di conduzione; Neuropatie paraproteinemiche; Neuropatie paraneoplastiche)	RF0180	03/18	03/18	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LE DISTROFIE RETINICHE EREDITARIE	Distrofie retiniche ereditarie	RF0110	02/18	02/18	Malattie dell'apparato visivo
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI RELATIVE ALL'IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA IDIOPATICA	Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica	RG0120	11/22	11/22	Malattie dell'apparato respiratorio

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LE MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE (TMAs)	Microangiopatie trombotiche (TMAs) (sindrome emolitico-uremica (SEU), porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e altre patologie associate a TMA)	RGG010	03/18	03/18	Malattie del sistema circolatorio
Piemonte e Valle d'Aosta	PERCORSO DIAGNOSTICO, TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE LINFEDEMA PRIMARIO	Linfedema primario	RGG020	05/20	05/20	Malattie del sistema circolatorio
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LA CISTITE INTERSTIZIALE (BPS/IC)	Cistite interstiziale (BPS/IC)	RJ0030	02/17	02/17	Malattie dell'apparato genito-urinario
Piemonte e Valle d'Aosta	RACCOMANDAZIONI PER LA SINDROME DI PRADER-WILLI	Sindrome di Prader-Willi	RN1310	03/18	03/18	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Puglia	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i soggetti affetti da Talassemia	Talassemia	RDG010	05/18	05/18	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Puglia	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per persone affette da Sclerosi Laterale Amiotrofica – (SLA)	Sclerosi laterale amiotrofica (SLA)	RF0100	11/22	11/22	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Puglia	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale PDTA per persone affette da Polineuropatia Infiammatoria Cronica Demielinizante	Polineuropatia infiammatoria cronica demielinizante (CIDP)	RF0180	02/21	02/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Sardegna	IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA NELLA REGIONE SARDEGNA	Sclerosi laterale amiotrofica	RF0100; RF0110	04/23	04/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Sardegna	IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) NELLE MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE E AUTO-IMMUNI	Malattie reumatiche infiammatorie e auto-immuni	RM0010, RM0020, RN1700	07/16	07/16	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Sicilia	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) Angioedema Ereditario Codice di esenzione RC0190	Angioedema ereditario	RC0190	04/22	04/22	Malattie del sistema immunitario
Sicilia	PDTA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA PIASTRINOPENIA IMMUNE (ITP) DEI PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI NELLA REGIONE SICILIA	Piastrinopenia immune (ITP)	RDG031	01/21	01/21	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Sicilia	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale relativo a: Disordini ereditari trombofilici	Disordini ereditari trombofilici	RDG020	09/15	09/15	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Sicilia	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale relativo a: Sindromi da aneuploidia cromosomica e sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	Sindromi da aneuploidia cromosomica e sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica	RNG080, RNG090	09/15	09/15	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Sicilia	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale relativo a: Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	Altre anomalie congenite multiple con ritardo mentale	RNG100	09/15	09/15	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Toscana	Percorso diagnostico-terapeutico della Osteogenesis Imperfecta	Osteogenesis Imperfecta	RNG060	01/13	01/13	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara dermatologica: Dermatosi bollose del gruppo del pemfigo (DBGP)	Dermatosi bollose del gruppo del pemfigo (DBGP)	RL0030	01/13	01/13	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara dermatologica: Epidermolisi bollosa acquisita	Epidermolisi bollosa acquisita		01/13	01/13	
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara dermatologica: Dermatite Erpetiforme	Dermatite Erpetiforme		01/13	01/13	
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara dermatologica Pemfigoide delle mucose	Pemfigoide delle mucose		01/13	01/13	

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara dermatologica Pemfigoide Bolloso	Pemfigoide Bolloso	RL0040	01/13	01/13	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Toscana	Percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale relativo a Sindrome di Alport	Sindrome di Alport	RN1360	01/13	01/13	Malattie dell'apparato genito-urinario
Toscana	Percorso assistenziale della Sindrome Nevo Displastico	Sindrome Nevo Displastico	RN1650	01/13	01/13	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Toscana	Percorso assistenziale della Sindrome del carcinoma basocellulare nevoide (NBCCS) o S. di Gorlin	Sindrome del carcinoma basocellulare nevoide (NBCCS) o S. di Gorlin	RB0070	01/13	01/13	Tumori
Toscana	Percorso diagnostico-terapeutico della Sindrome di Rett	Sindrome di Rett	RF0040	01/13	01/13	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara reumatologia Polimiosite e Dermatomiosite	Polimiosite e Dermatomiosite	RM0010, RM0020	01/13	01/13	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara endocrinologia Sindrome Feocromocitoma-Paraganglioma	Sindrome Feocromocitoma-Paraganglioma		01/13	01/13	
Toscana	Percorso diagnostico-terapeutico della MEN 1	SINDROME MEN, TIPO 1	RCG162	01/13	01/13	Malattie delle ghiandole endocrine
Toscana	Percorso assistenziale per le malattie rare del fondo oculare	Malattie rare del fondo oculare		01/13	01/13	
Toscana	Percorso diagnostico-terapeutico nei GIST pediatrici e dell'adulto	GIST pediatrici e dell'adulto		01/13	01/13	
Toscana	Percorso assistenziale per la patologia rara dermatologica "Epidermolisi bollose ereditarie"	Epidermolisi bollose ereditarie	RN0570	01/13	01/13	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Toscana	LINEE DI INDIRIZZO CLINICO-ORGANIZZATIVE PER LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA - Percorso integrato ospedale-territorio per la cura del paziente con SLA	SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA	RF0100	02/19	02/19	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Iperaldosteronismi Primitivi RCG010	Iperaldosteronismi Primitivi	RCG010	07/20	07/20	Malattie delle ghiandole endocrine
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome di Marfan / RN1320	Sindrome di Marfan	RN1320	07/20	07/20	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome Congenita da Ipoventilazione Centrale-CCHS (Ondine) RHG011	Sindrome Congenita da Ipoventilazione Centrale-CCHS (Ondine)	RHG011	07/20	07/20	Malattie dell'apparato respiratorio
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome di Dravet / RF0061	Sindrome di Dravet	RF0061	07/20	07/20	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Calcinosi Tumorale RCO230	Calcinosi Tumorale	RCO230	07/20	07/20	Malattie del metabolismo
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Colangite primitiva sclerosante / RI0050	Colangite primitiva sclerosante	RI0050	07/20	07/20	Malattie dell'apparato digerente
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Pemfigoide benigno delle mucose /RL0050	Pemfigoide benigno delle mucose	RL0050	07/20	07/20	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Malattia di Darier / RN0550	Malattia di Darier	RN0550	07/20	07/20	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Lichen Scleroatrofico / RL0060	Lichen Scleroatrofico	RL0060	07/20	07/20	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Displasia Fibrosa / RNG060	Displasia Fibrosa	RNG060	07/20	07/20	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome MEN tipo 2 RCG162	Sindrome MEN tipo 2	RCG162	07/20	07/20	Malattie delle ghiandole endocrine
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome di Lynch RBG021	Sindrome di Lynch	RBG021	07/20	07/20	Tumori
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) RN0780	Sindrome di Von Hippel Lindau (VHL)	RN0780	07/20	07/20	Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi RC0220	Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi	RC0220	07/20	07/20	Malattie del sistema immunitario
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Lipodistrofia totale / RC0080	Lipodistrofia totale	RC0080	07/20	07/20	Malattie del metabolismo
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sindrome di Rett / RF0040	Sindrome di Rett	RF0040	07/20	07/20	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Fibrosi polmonare idiopatica / RHG010	Fibrosi polmonare idiopatica	RHG010	07/20	07/20	Malattie dell'apparato respiratorio
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Sarcoidosi /RH0011	Sarcoidosi	RH0011	07/20	07/20	Malattie dell'apparato respiratorio
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica / RG0120	Ipertensione polmonare arteriosa idiopatica	RG0120	07/20	07/20	Malattie dell'apparato respiratorio
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Talassemie (ESCLUSO: TALASSEMIE MINOR) / RDG010	Talassemie (escluso: Talassemie minor)	RDG010	07/20	07/20	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: GLOMERULOPATIE PRIMITIVE (PEDIATRICHE) - RJG020	Glomerulopatie primitive pediatriche	RJG020	12/21	12/21	Malattie dell'apparato genito-urinario
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE (SCID) - RCG160	Immunodeficienza combinata grave (SCID)	RCG160	12/21	12/21	Malattie del sistema immunitario
Toscana	Scheda Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: MIASTENIA GRAVIS - RFG101	Miastenia gravis	RFG101	12/21	12/21	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: EMOFILIA A e EMOFILIA B – Codice di esenzione: RDG020	Emofilia A e B	RDG020	03/23	03/23	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: DISCINESIE CILIARI PRIMARIE – RNG110 e SINDROME di KARTAGENER - RN0950	Discinesie ciliari primarie e Sindrome di Kartagener	RNG110; RN0950	03/23	03/23	Malattie dell'apparato respiratorio
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE – RFG080 DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER – RFG080	Distrofia muscolare di Duchenne e Distrofia muscolare di Becker	RFG080	03/23	03/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico

Regione	Nome PDTA	Nome Malattia Rara	Codici esenzione	Data creazione	Ultimo aggiornamento	Macroaree
Toscana	Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: GLOMERULOPATIE PRIMITIVE (DELL'ADULTO) - RJG020	Glomerulopatie primitive dell'adulto	RJG020	03/23	03/23	Malattie dell'apparato genito-urinario
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: PIASTRINOPATIE EREDITARIE - RDG030	Piastrinopatie ereditarie	RDG030	03/23	03/23	Malattie del sangue e degli organi ematopoietici
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA - RM0120	Sclerosi sistemica progressiva	RM0120	03/23	03/23	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) del paziente in età pediatrica relativo a: Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente - RC0170	Rachitismo ipofosfatemico vitamina D resistente	RC0170	03/23	03/23	Malattie del metabolismo
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: ATROFIE MUSCOLARI SPINALI - RFG050	Atrofia muscolare spinale	RFG050	03/23	03/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Toscana	Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Malattia di Charcot-Marie-Tooth - RFG060	Malattia di Charcot Marie Tooth	RFG060	05/23	05/23	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico
Umbria	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Regionale per il Lichen Sclerosus Atrophicus (LSA)	Lichen Sclerosus Atrophicus (LSA)	RL0060	10/21	10/21	Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo
Veneto	IL PERCORSO ASSISTENZIALE DELLE PERSONE CON SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)	Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)	RF0100	07/11	07/11	Malattie del sistema nervoso centrale e periferico



CAPITOLO 6A

LA RICERCA

Gli studi clinici in corso*

I. Cecchini¹, F. Fiorentino¹

6a.1 - Introduzione

Grazie ai risultati presentati nel rapporto IQVIA “*Global Trends in R&D 2023 activity, productivity, and enablers*” è possibile analizzare i trend globali riguardanti le approvazioni e i lanci di nuovi farmaci, le attività di *pipeline* per farmaci in fase di sperimentazione e gli studi clinici avviati.

L'analisi presenta un quadro dell'evoluzione nell'ultimo decennio del numero di studi clinici avviati, le aree terapeutiche più dinamiche, il ruolo della pandemia nell'influenzare le sperimentazioni avviate ed i temi emergenti in questo ambito.

6a.2 - Numerosità degli studi clinici avviati e soggetti arruolati

Nel 2021, è stato raggiunto il picco massimo di numero complessivo di studi clinici avviati, con 6.042 studi, dei quali 586 riguardanti attività di sperimentazione clinica COVID-19 (**Figura 1**).

Gli studi clinici COVID-19, categoria emersa nel 2020 con l'avvento della pandemia, nel 2021 e 2022 rappresentano ancora il 10% (586) e il 6% (369) del totale degli studi clinici avviati (6.042 nel 2021 e 5.756 nel 2022).

Gli studi clinici di fase I, II e III non riguardanti il COVID-19, nel 2020 hanno subito una riduzione rispetto all'anno precedente per tutte le fasi di sperimentazione (fase I: 1.955 vs 2.059, fase II: 1.715 vs 1.921 e fase III: 910 vs 1.020) seguita da un aumento nel 2021 riconducibile all'avvio di studi clinici non avviati l'anno precedente e posticipati a causa dell'avvento della pandemia (fase I: 2.169, fase II: 2.185 e fase III: 1.102).

Nel 2022 si assiste ad una lieve riduzione rispetto all'anno precedente per tutte le fasi di sperimentazione, con una riduzione gli studi clinici di fase II (2.149) e III (1.076) del 2% rispetto al 2021 e una riduzione di quelli di fase I (2.162) dell'1%, anche se il numero complessivo per tutte e tre le tipologie risulta comunque maggiore rispetto ai livelli pre-pandemia.

* Global Trends in R&D 2023 activity, productivity, IQVIA

¹ IQVIA

Figura 1
Numero di studi clinici iniziati, articolati per anno di avvio e fase di sperimentazione

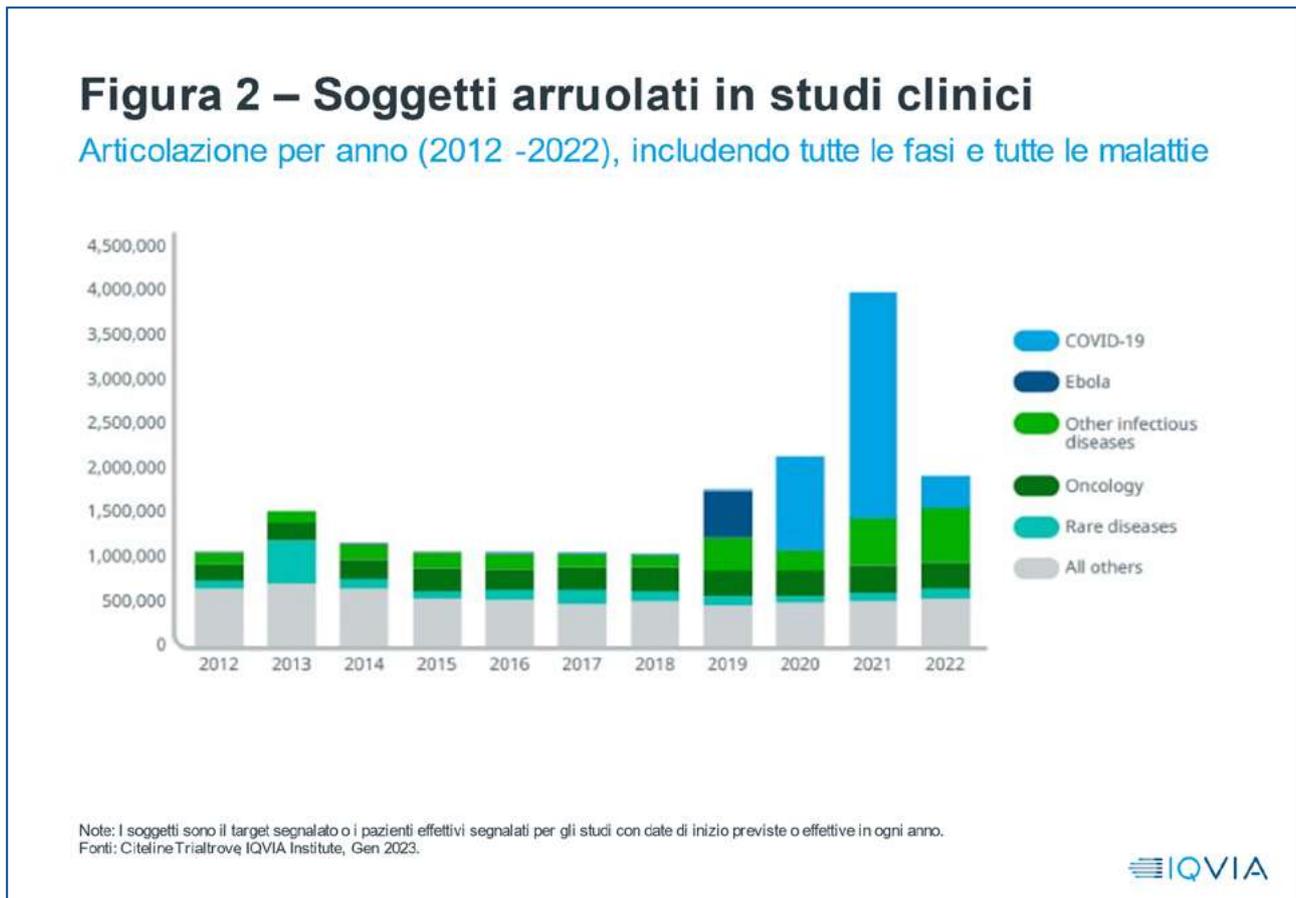


Nel 2021 è stato raggiunto anche il picco massimo di soggetti arruolati in studi clinici, pari quasi a 4 milioni di persone, grazie soprattutto all'elevato numero di soggetti arruolati in studi clinici COVID-19, che essendosi drasticamente ridotto nel 2022, ha portato ad un crollo del numero complessivo di soggetti arruolati a 1,8 milioni, di cui il 16% arruolati per studi clinici oncologici (289.000 soggetti). Da evidenziare che osservando i pazienti arruolati al di fuori degli studi COVID-19 il trend di arruolamento costante fino al 2018 a partire dal 2020 è in aumento (Figura 2).

Per quanto riguarda gli studi sulle malattie rare il numero di soggetti arruolati annualmente risulta stabile nel tempo dal 2012 al 2022, con un unico aumento nel 2013 (Figura 2).

Figura 2

Numero di soggetti arruolati in studi clinici, articolati per anno, e per patologia, includendo tutte le fasi di sperimentazione



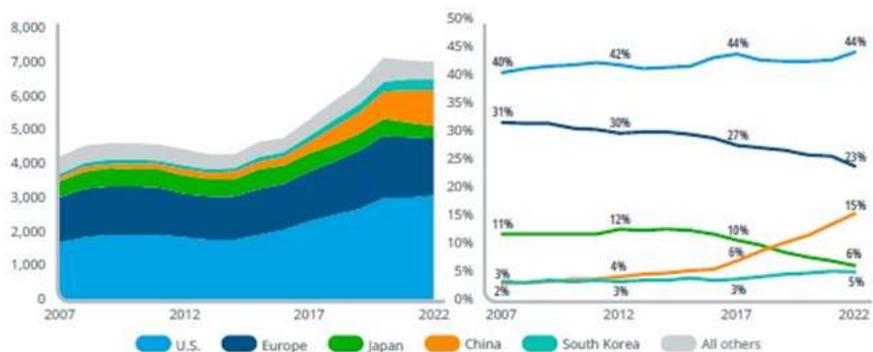
Attualmente più di 2.700 aziende e 100 gruppi accademici o di ricerca in tutto il mondo sono coinvolti nella pipeline di Ricerca e Sviluppo (R&S), cioè di fase I.

A livello di geografia, l'investimento in R&S delle società con sede nella Repubblica Popolare Cinese è più che triplicato negli ultimi 10 anni (**Figura 3**), riflettendo i significativi investimenti effettuati recentemente dal Paese nell'ambito della ricerca clinica. In particolare, negli ultimi 15 anni il peso relativo dell'investimento in R&S di aziende cinesi è passato dal 2% nel 2007 al 15% nel 2022, soprattutto a scapito di Europa e Giappone i cui pesi relativi sono diminuiti dal 31% al 23% e dall' 11% al 6%, rispettivamente (**Figura 3**). In leggera crescita è anche il peso relativo della Korea del Sud, che nel 2022 ha raggiunto una quota di circa il 5%. Il peso relativo degli investimenti statunitensi risulta stabile nel tempo, sempre superiore al 40% negli ultimi 15 anni.

Figura 3

Numero di farmaci e quota nazionale di pipeline di fase I, in base al luogo di sede aziendale, articolati per anno

Figura 3 – Numero di farmaci e quota nazionale di pipeline di fase I
 Articolazione in base al luogo di sede aziendale e per anno (2007 –2022)

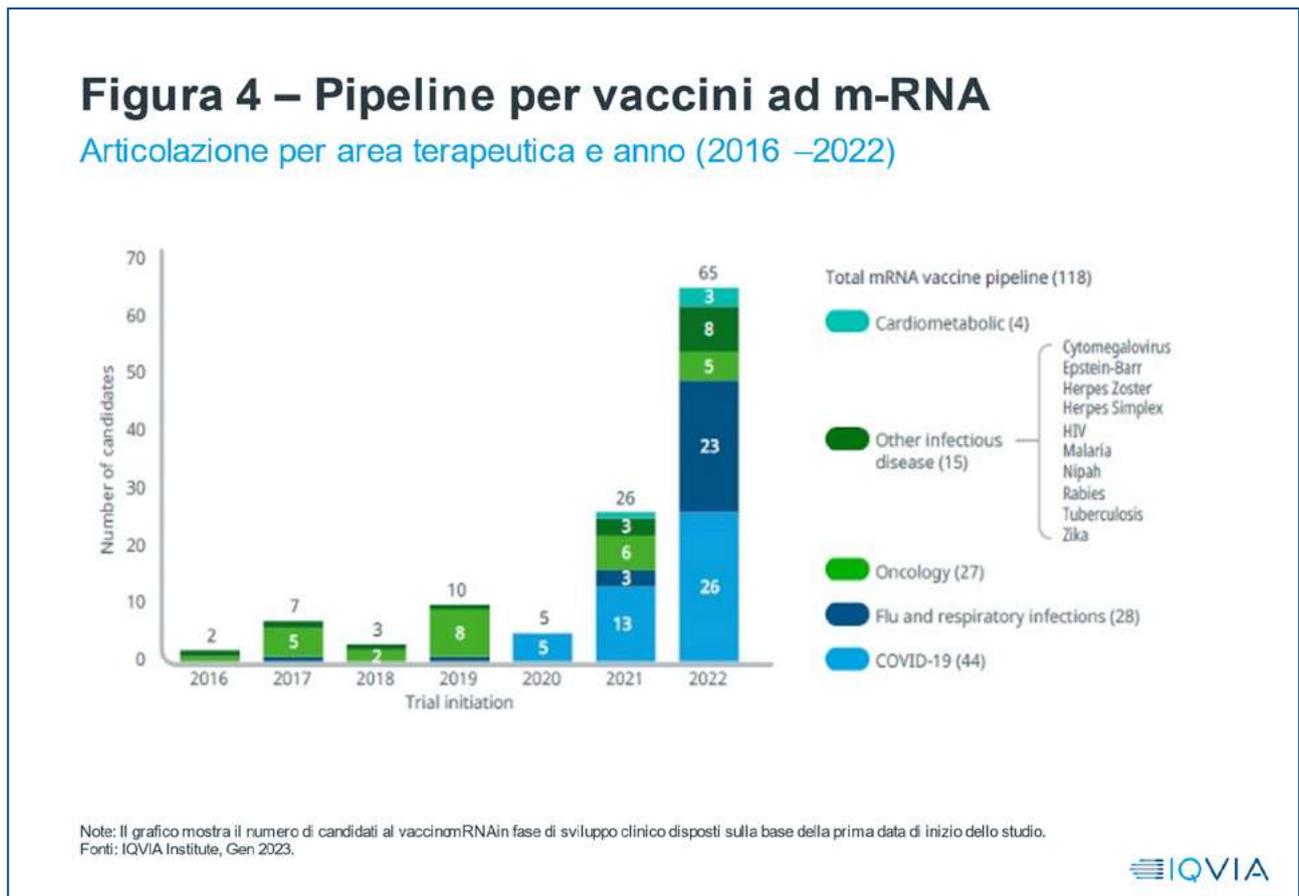


Note: Include farmaci con un programma di ricerca attivo, con fase determinata dalla fase di ricerca più alta in ogni anno indipendentemente dall'indicazione. Ogni società coinvolta nello sviluppo di un farmaco è conteggiata individualmente, quindi i prodotti con più di una società coinvolta sono contati più di una volta e possono essere inclusi in più di una regione. L'Europa è definita come qualsiasi paese dell'Europa continentale.
 Fonti: IQVIA Pipeline Intelligence, Dic 2022; IQVIA Institute, Gen 2023.

6a. 3 - Vaccini mRNA

Dal 2016 gli studi clinici sui vaccini ad mRNA sono aumentati drasticamente, soprattutto nel 2021 e 2022. La maggiore attenzione sui vaccini a mRNA è stata generata anche dallo sviluppo del vaccino per COVID-19, portando alla luce numerosi candidati a mRNA con finalità diversificate (cardio metaboliche, malattie infettive, oncologica, influenza e infezioni respiratorie). I candidati nel 2022 arrivano a 65, di cui 23 sviluppati per influenza e infezioni respiratorie, 8 per altre malattie infettive e 5 per l'ambito oncologico. Dal 2016 al 2022 sono 27 i candidati classificati in ambito oncologico (Figura 4).

Figura 4
Pipeline per vaccini ad m-RNA, articolati per area terapeutica e anno

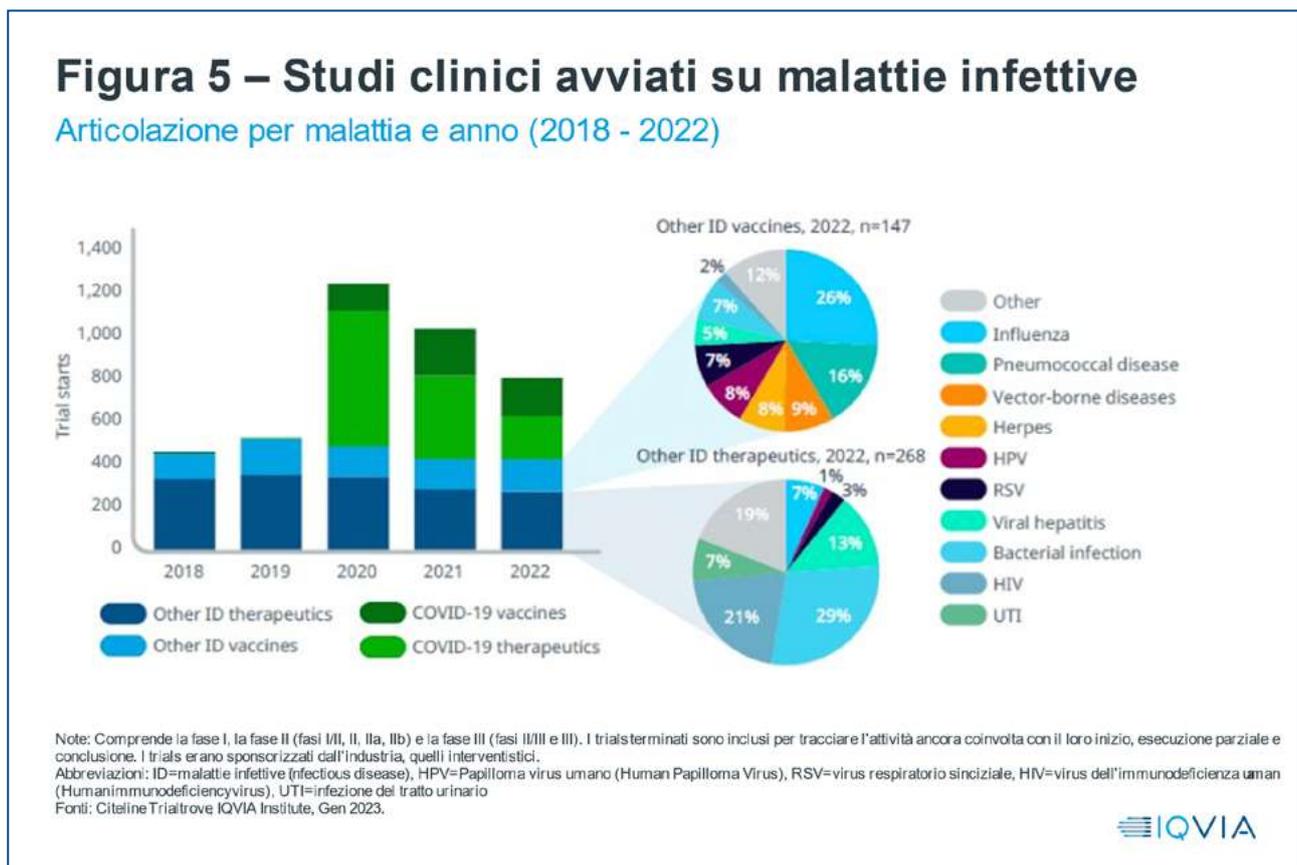


6a. 4 - Investimenti per aree terapeutiche

Studi clinici su COVID-19 e malattie infettive

Più della metà delle sperimentazioni cliniche avviate per malattie infettive dal 2020 sono studi clinici su vaccini e sulle nuove terapie per COVID-19. Ciò nonostante, nel 2022 sono state avviate diverse sperimentazioni cliniche per vaccini e nuove terapie per altre malattie infettive. In particolare, tra i vaccini emerge il ruolo dell'influenza e dello pneumococco, mentre le nuove terapie sono focalizzate principalmente su infezioni batteriche, HIV ed epatiti virali (Figura 5).

Figura 5
Studi clinici avviati, articolati per malattia e anno



Studi clinici avviati in oncologia e malattie rare

Le aree terapeutiche più attive per quanto riguarda il numero di studi clinici avviati sono l'oncologia e le malattie rare, che hanno visto una costante crescita nell'ultimo decennio (**Figura 6**), fino a rappresentare nel 2022 rispettivamente il 40% e il 33% del totale di studi clinici iniziati.

Per quanto riguarda l'oncologia, l'attività di sperimentazione clinica è aumentata sia per le indicazioni di tumori rari sia per quelli non rari, raggiungendo nel 2022 un numero di studi clinici avviati in aumento del +22% rispetto a quello del 2018.

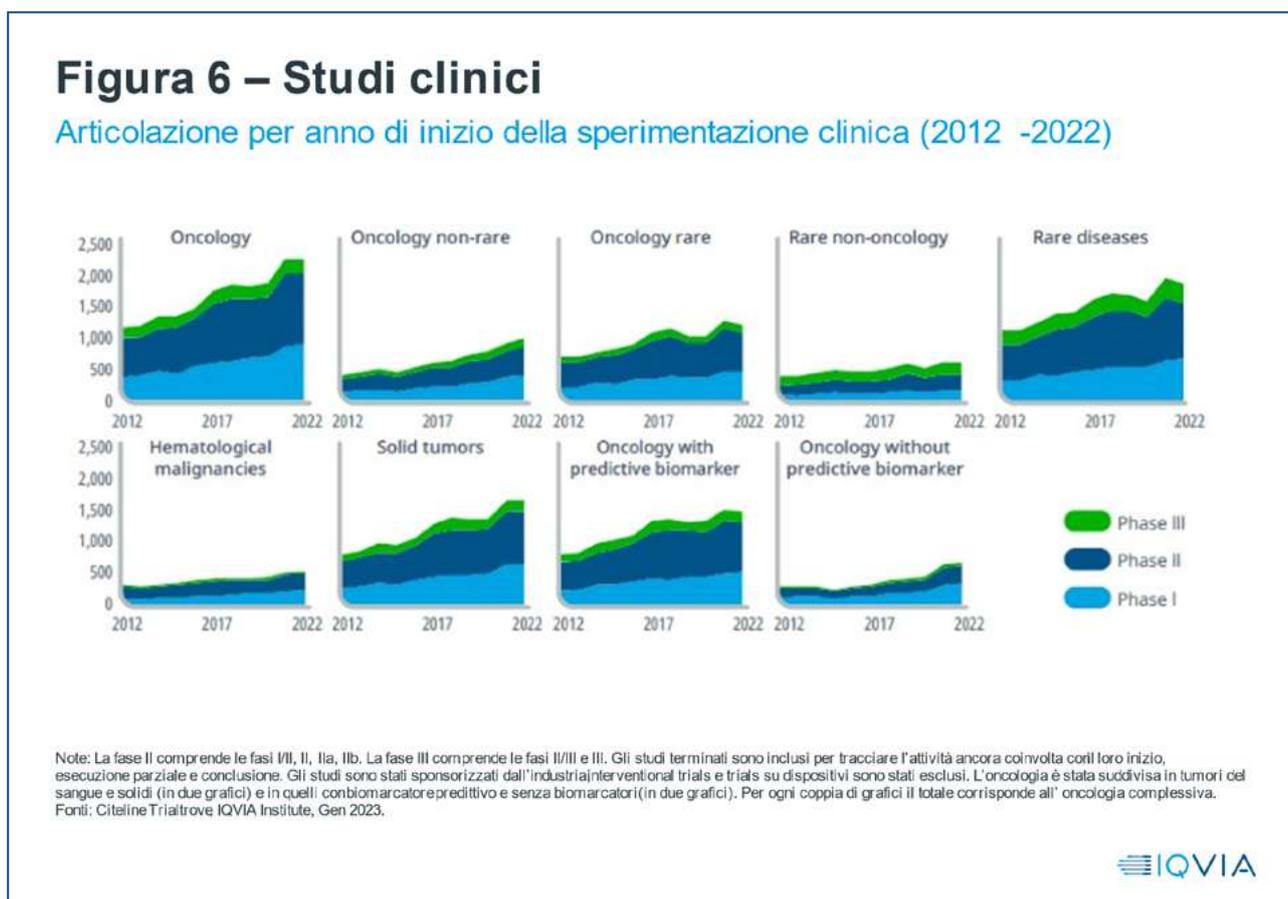
Anche se le indicazioni di cancro raro rappresentano la quota maggiore delle sperimentazioni cliniche oncologiche avviate nel 2022 (56%), quelle non-rare hanno visto una crescita più costante nel tempo (**Figura 6**).

Dal 2012 al 2022 si può notare anche un aumento nell'uso di biomarker predittivi, che nel 2022 hanno rappresentato tre quarti della pipeline oncologica (**Figura 6**).

Considerando separatamente i tumori solidi e quelli del sangue, il trend di crescita nel numero di studi clinici avviati dal 2012 al 2022 è visibile per entrambi i casi, anche se per le neoplasie ematologiche la crescita è meno consistente e per i tumori solidi nel 2022 il valore rimane stabile (**Figura 6**).

Infine, anche le malattie rare hanno sperimentato un trend di crescita nell'ultimo decennio, con un lieve calo nel 2022 rispetto all'anno precedente (**Figura 6**) in corrispondenza a quello visibile anche per l'oncologia rara, data l'elevata sovrapposibilità delle due aree terapeutiche.

Figura 6
Numero di studi clinici iniziati, articolati per anno di avvio e fase di sperimentazione

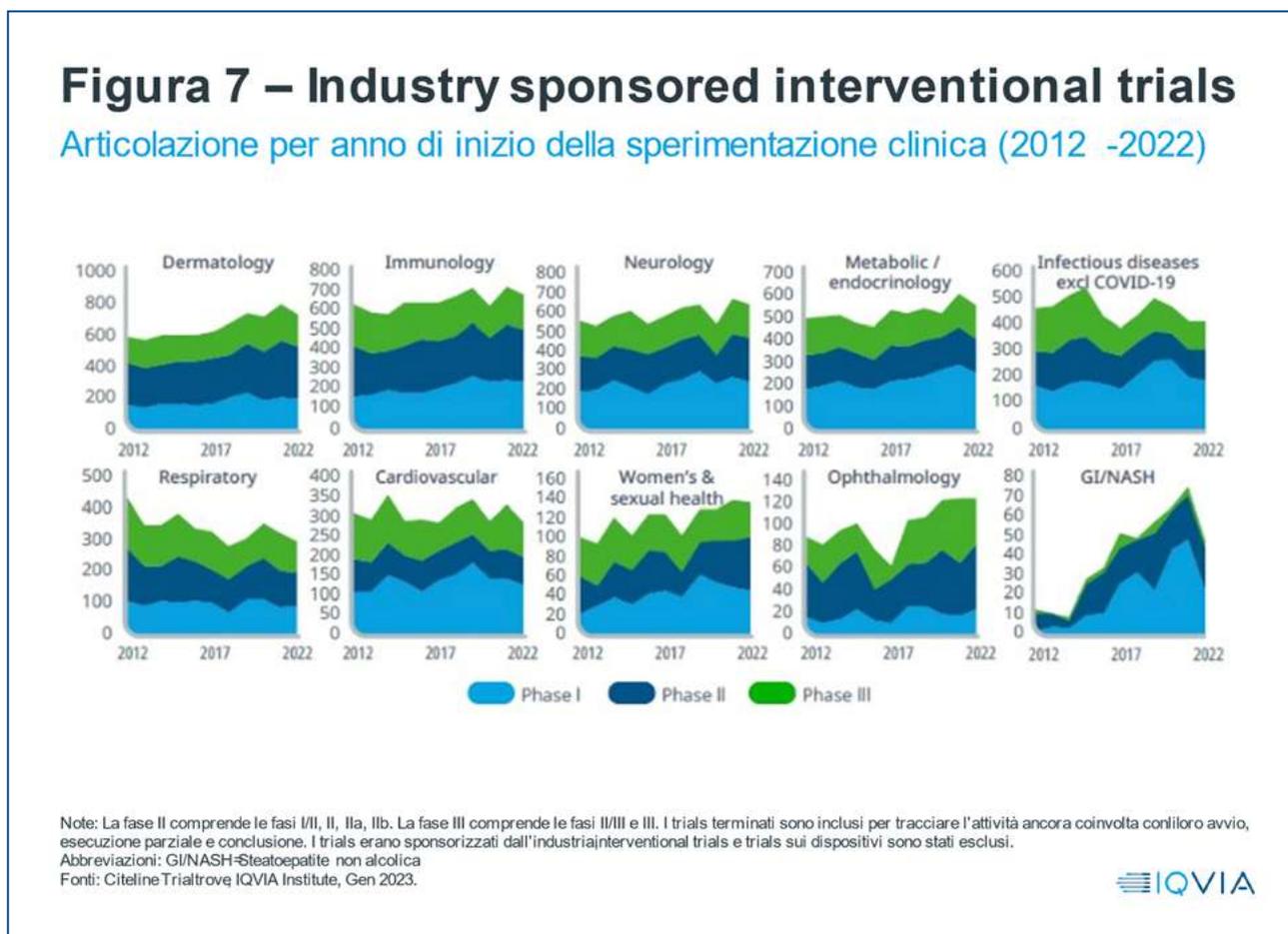


Studi clinici avviati su altre aree terapeutiche

Considerando l'andamento nel tempo del numero di sperimentazioni cliniche avviate nelle aree terapeutiche non oncologiche, in molte di queste si può notare una lieve riduzione nell'avvio di studi clinici nel 2022 rispetto al 2019. Il livello rimane comunque in molti casi maggiore rispetto al dato del 2020, suggerendo complessivamente un ritorno a livelli di studi clinici pre-pandemia (Figura 7).

Figura 7

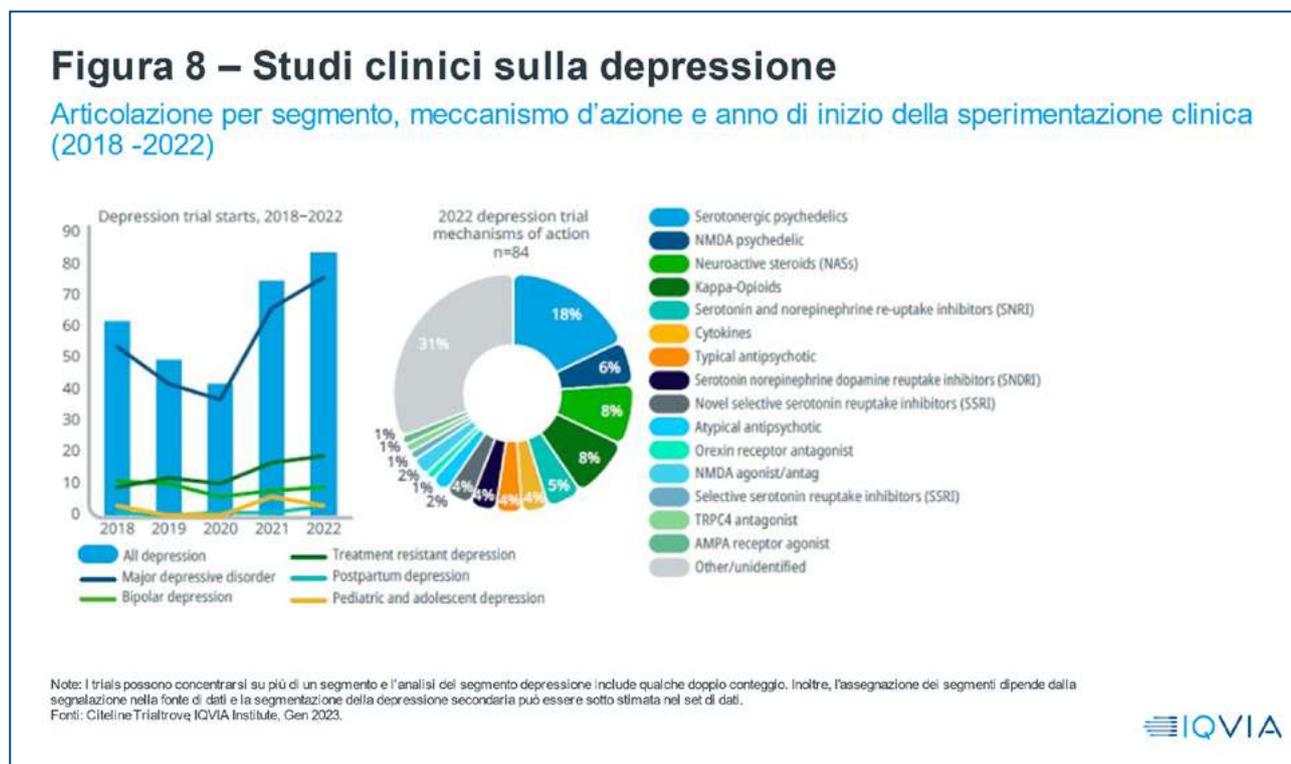
Numero di studi clinici, articolati per anno di avvio e fase di sperimentazione



Un ulteriore fenomeno da evidenziare riguarda l'aumento sostanziale di studi clinici avviati riguardanti la depressione, cresciuti del 35% nel 2022 rispetto al 2018, con focus principale sui disturbi depressivi maggiori (Figura 8).



Figura 8
Numero di studi clinici avviati, articolati per anno di avvio, segmento e meccanismo d'azione



6a. 5 - Conclusioni

In conclusione, analizzando gli studi clinici avviati nell'ultimo decennio, il numero massimo di studi clinici di fase I, II e III si è raggiunto nel 2021, con totali per il 2022 in decrescita rispetto all'anno precedente ma comunque superiori rispetto ai livelli pre-pandemia per tutte le fasi di sperimentazione clinica. Al picco del numero di studi clinici avviati nel 2021 corrisponde anche il picco di soggetti arruolati in studi clinici, associato anche all'elevato numero di partecipanti arruolati per studi clinici COVID-19. Rimane invece stabile nel tempo il numero di soggetti arruolati per studi clinici per malattie rare e oncologiche, ma con una bassa rappresentatività di soggetti afroamericani e ispanici, in decrescita nel tempo.

L'oncologia, in particolare l'oncologia rara, e malattie rare risultano le aree terapeutiche più attive per sperimentazioni cliniche in corso, rappresentando più della metà del totale di studi clinici avviati nel 2022. Le altre aree terapeutiche sono tornate ad un numero di studi clinici avviati annualmente equiparabile a quello pre-pandemia, anche se dal 2020, con l'avvento della pandemia, è aumentata l'attenzione riguardo studi clinici su malattie depressive e su farmaci quali vaccini ad mRNA.

Infine, grazie ai significativi investimenti effettuati dal Paese nell'ambito delle life sciences, emerge il ruolo sostanziale delle imprese cinesi a scapito di quelle europee e giapponesi. Stabile invece il ruolo delle imprese americane, che continuano a guidare il mercato.

Malattie rare: una survey per fotografare i bisogni psico-socio-assistenziali-esistenziali e i gap da colmare

I. Ciancaleoni Bartoli¹

7a.1 - Introduzione

Tra marzo e maggio del 2023 Osservatorio Malattie Rare OMaR, in collaborazione con Alleanza Malattie Rare, ha avviato una indagine con l'obiettivo di raccogliere informazioni utili ad individuare e misurare l'impatto delle diverse problematiche che affrontano le persone con malattie e tumori rari e i loro familiari/caregiver e, al tempo stesso, raccogliere dalle Associazioni di Pazienti delle indicazioni riguardo alle priorità da affrontare.

La Survey è stata presentata ed indirizzata alle circa **430 associazioni di pazienti che compongono l'Alleanza Malattie Rare, più della metà delle 718 attualmente censite in Italia**, al fine di massimizzarne l'ingaggio, ed è poi stata resa disponibile on line su portale Osservatorio Malattie Rare. La compilazione della survey, anonima, prevedeva delle domande chiuse – alcune a risposta singola ed altre a risposta multipla – e la possibilità, in alcune specifiche domande, di avere un campo libero per suggerimenti dettagliati.

Circa la metà dei compilanti – più di 500 soggetti - ha scelto di utilizzare in maniera costruttiva questo campo. I suggerimenti inseriti sono stati una utile chiave di lettura di alcuni risultati della survey e sono stati utilizzati anche per modificare in maniera importante la linea editoriale di OMaR già del mese di ottobre 2023.

¹ Osservatorio Malattie Rare - OMaR

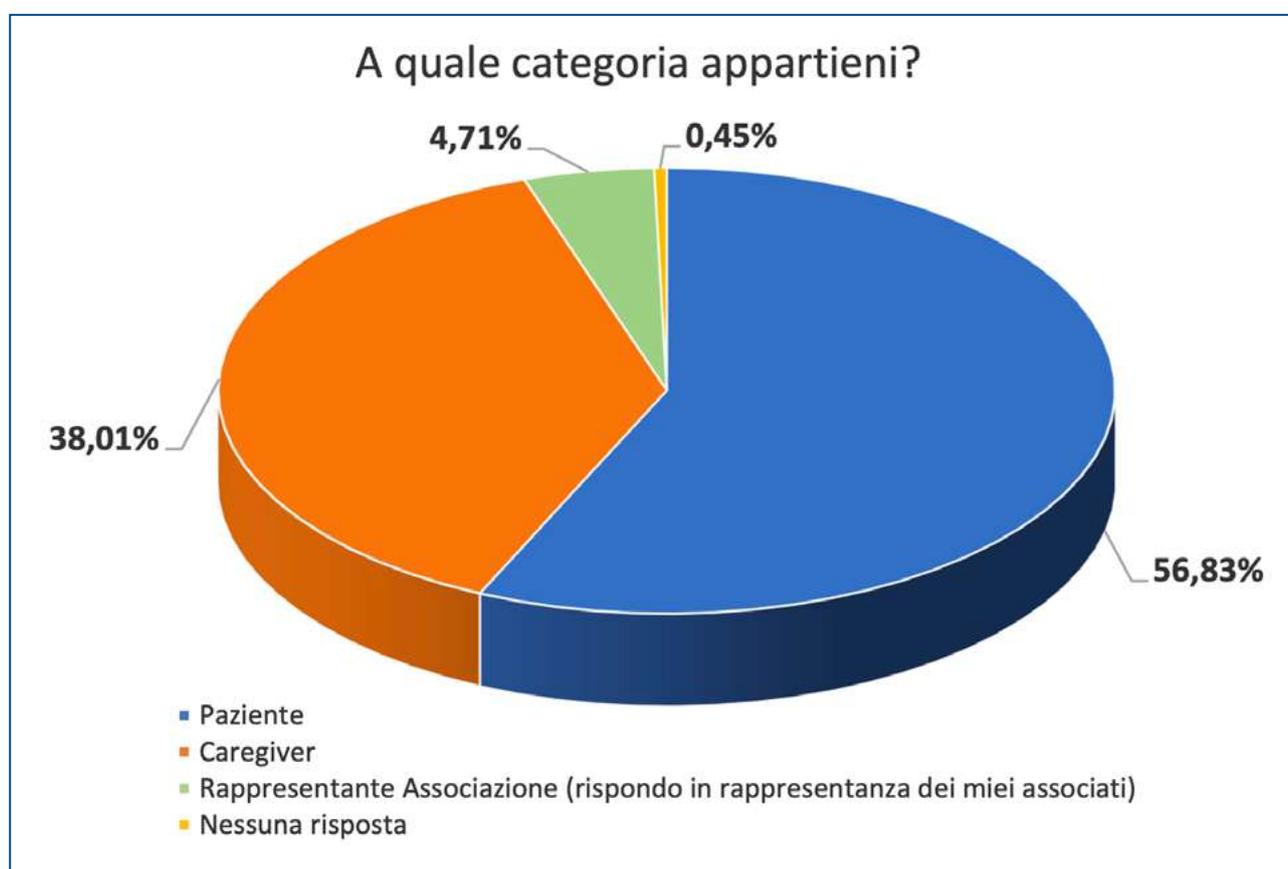
7a.2 - I principali risultati della survey²

In soli due mesi sono state **1105 le persone che hanno risposto alla survey**. Il numero maggiore di risposte è arrivato dai pazienti (628 pari al 56,83%), seguiti dai caregiver (420 pari al 38,01%) a cui si aggiungono 52 rappresentanti di Associazioni che, pur essendo a loro volta pazienti o caregiver, hanno scelto di dare un punto di vista 'collettivo' fornendo l'esperienza della globalità dei loro associati. (Figura 1).

Queste risposte consentono oggi di avere una fotografia più chiara ed aggiornata della situazione delle famiglie toccate da malattie o tumori rari, se pur senza una significatività statistica.

Nell'indagine si è cercato di coprire tutto il percorso del paziente, dal sospetto diagnostico alla conferma, dalla scelta del centro di riferimento al percorso sul territorio, sia di tipo sanitario che socioassistenziale, la presa in carico psicologica e le possibili difficoltà nell'ottenere diritti esigibili, il percorso scolastico, lavorativo, e di socializzazione.

Figura 1

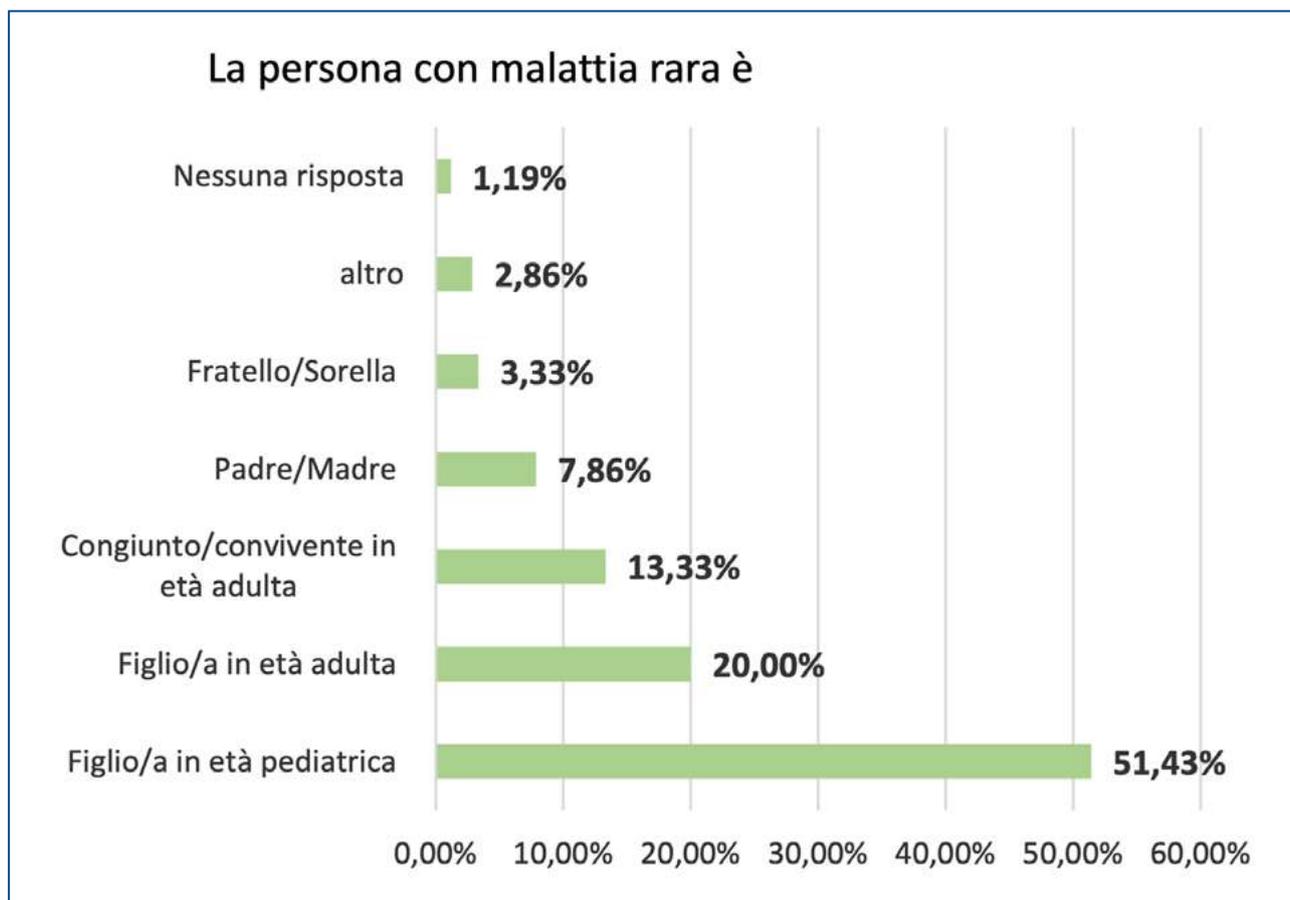


Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

² L'indagine dell'Osservatorio Malattie Rare si basa su un questionario somministrato via web, che garantisce il totale anonimato del rispondente. L'indagine non ha valore statistico, ma può fornire precise e significative indicazioni del fenomeno

Il caregiver tipo è il genitore: la survey conferma ciò che l'esperienza quotidiana suggerisce. Il 51,43% dei caregiver si prende cura di un figlio in età pediatrica, il 20% di un figlio in età adulta: nel totale **il 71% dei caregiver sono mamme o papà**. Si ferma al 13,33% la quota di coloro che si prendono cura di un congiunto o convivente, e scende al 7,86% se guardiamo a chi si occupa dei propri genitori con malattia rara. Piccolissima è la quota dei 'sibling' che si definisce caregiver, solo il 3,33% si prende cura di fratelli o sorelle (**Figura 2**).

Figura 2

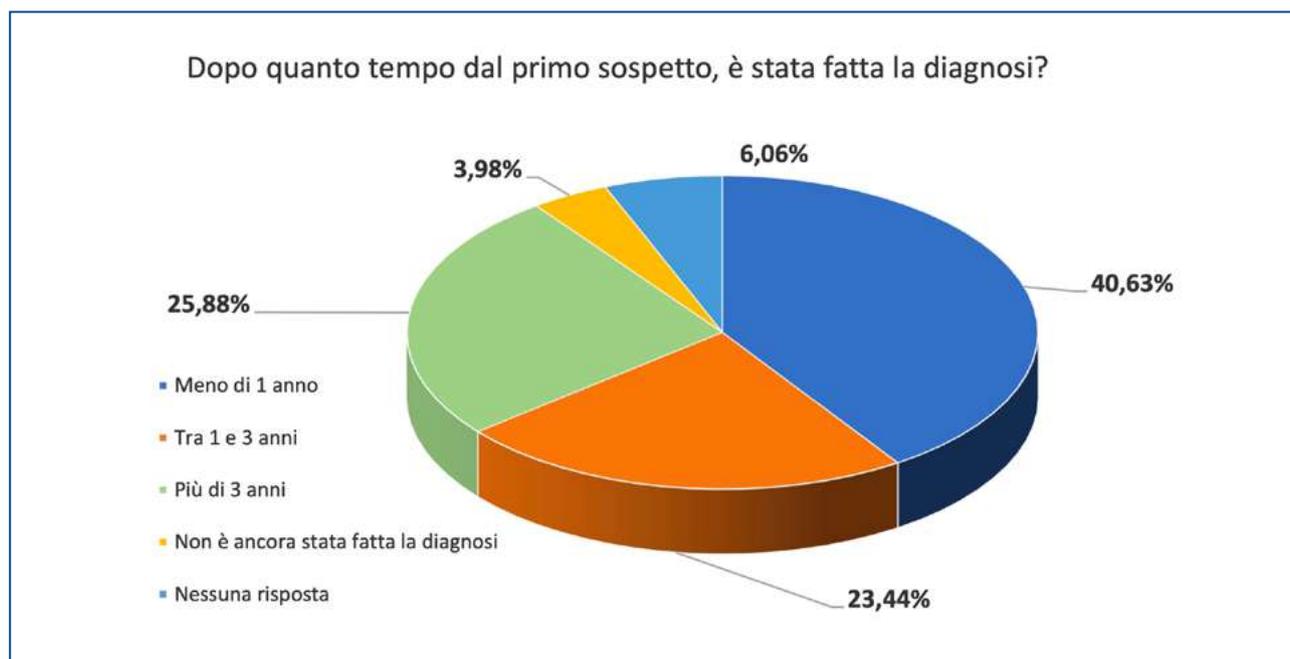


Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

La Diagnosi e la presa in carico

Il primo tema ad essere affrontato è stato quello della diagnosi, che da sempre viene considerata il grande scoglio dei pazienti. La fotografia che emerge da questa survey conferma che si tratta sempre di una sfida difficile: solo il 40,6% dei pazienti ha avuto una diagnosi entro 1 anno dall'insorgenza dei sintomi. All'interno di questa percentuale ci sono anche coloro che hanno avuto una diagnosi in età neonatale grazie all'allargamento dello screening. C'è dunque **un 53,3% dei pazienti che ha avuto difficoltà**, con una diagnosi **dopo 1 – 3 anni (il 23,44%), dopo più di 3 anni (il 25,88%)** e anche un **3.98% che non l'ha ancora ricevuta.** (Figura 3)

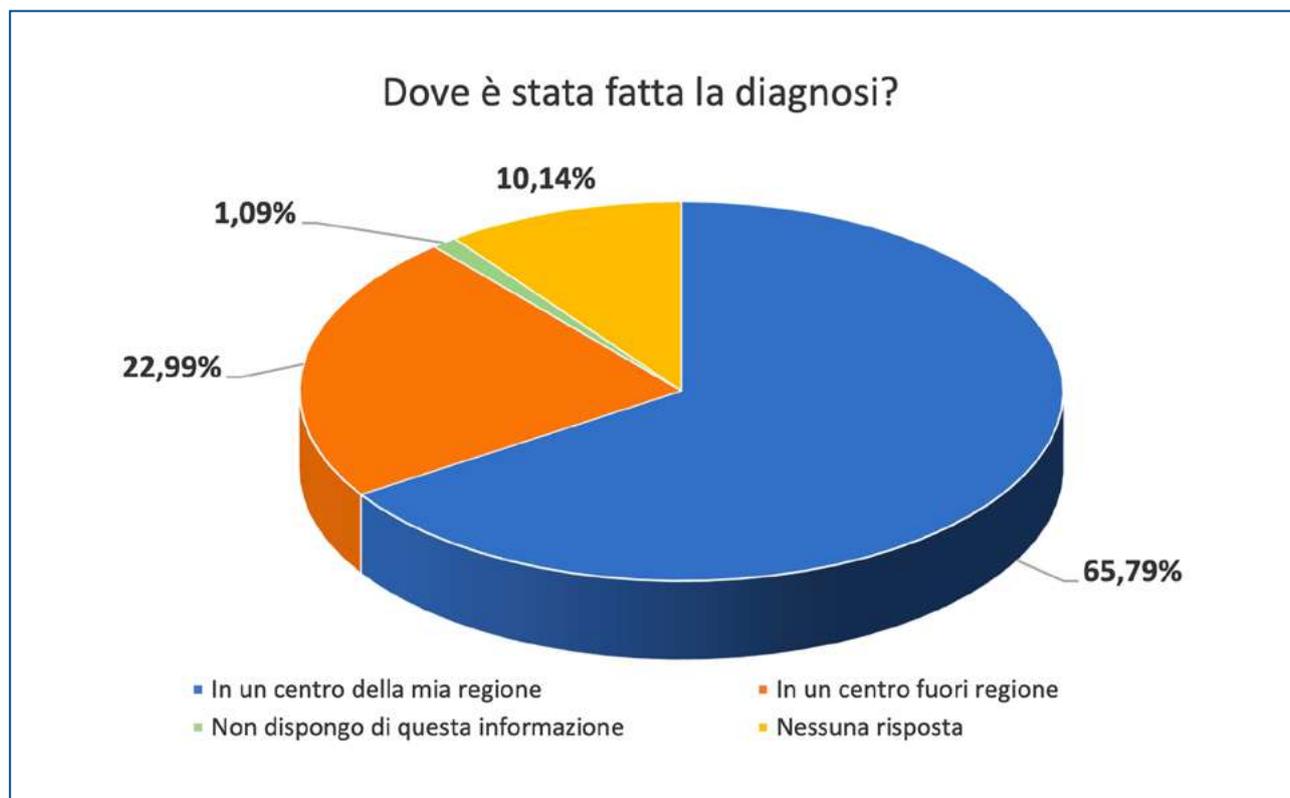
Figura 3



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Un dato che spicca in positivo è che il 65,79% dei pazienti ha ricevuto la diagnosi da un Centro della propria regione e – se pur rimane una fetta del 22,9% di persone che ha dovuto spostarsi (Figura 4) – questo dato fa pensare che ci sia stato un miglioramento nel tempo, almeno nelle regioni più grandi e popolate – come Lazio, Lombardia, Emilia Romagna, Toscana e Veneto – che sono anche quelle dalle quali sono pervenute il maggior numero di risposte.

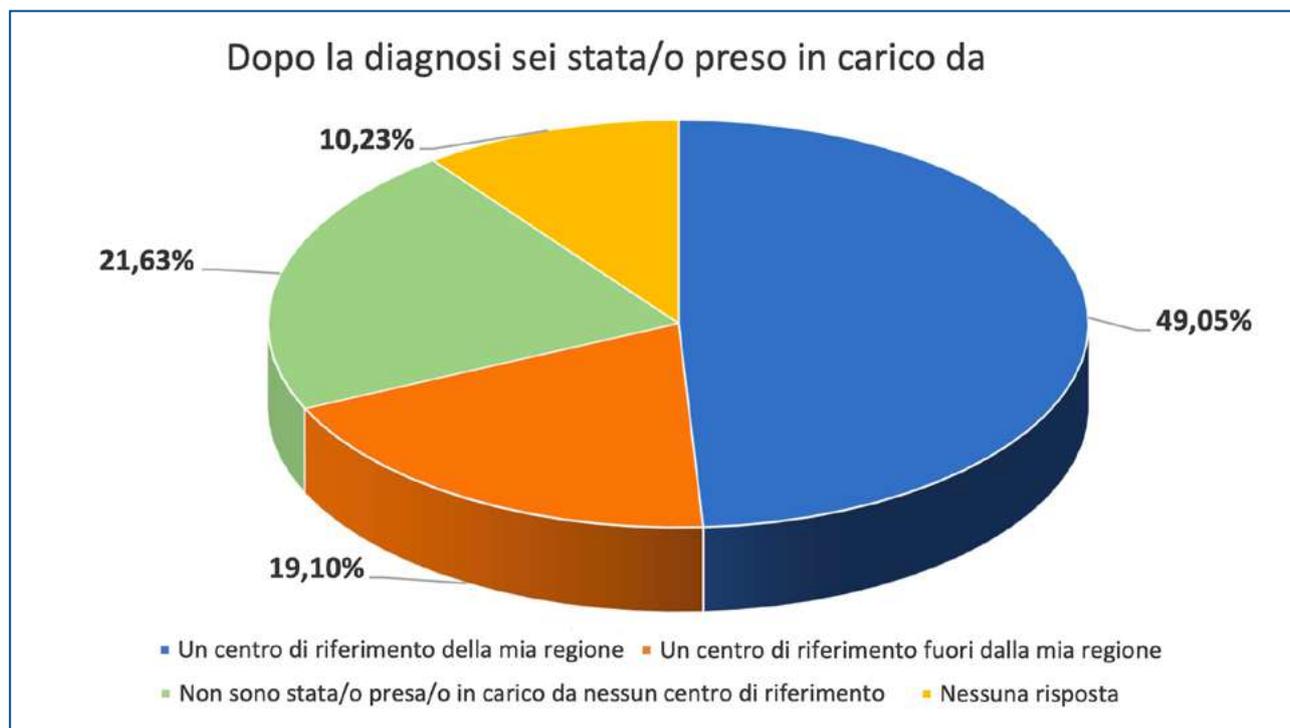
Figura 4



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Un miglioramento confermato anche dal fatto che il 49,05% dei pazienti ha potuto essere preso in carico nella regione di residenza, mentre solo il 19,10% ha dovuto recarsi in un centro fuori dai confini regionali. Tale mobilità, tuttavia, non sempre va letta in chiave di risposta ad una mancanza quanto invece, soprattutto per le patologie più rare, come la fisiologica necessità di recarsi presso i pochi, e talvolta unici, centri con una solida competenza sulla specifica patologia. Più preoccupante, invece, **il dato del 21,63% di persone che dice di non essere stato preso in carico da nessun centro, né dentro né fuori la propria regione.** (Figura 5)

Figura 5



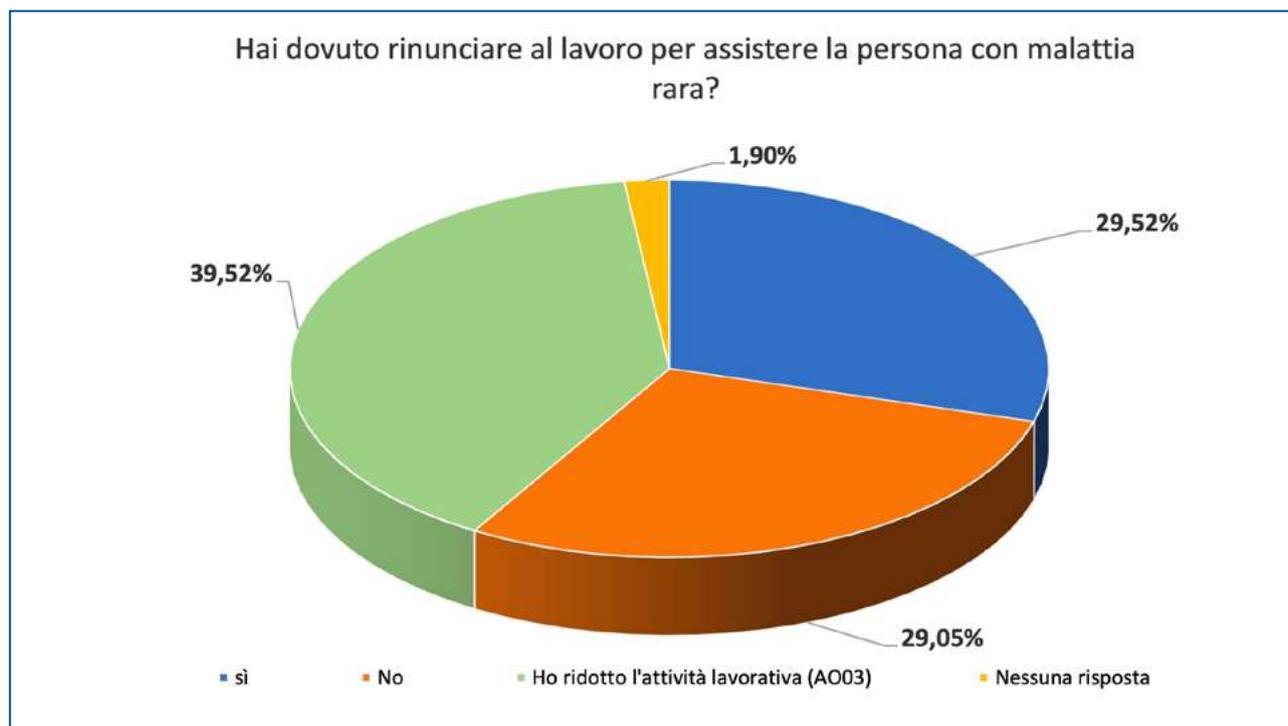
Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

L'impatto delle malattie rare sulla capacità lavorative, un rilevante costo indiretto per le famiglie e il Paese

Le malattie e i tumori rari hanno un elevato impatto economico sul reddito dei pazienti e del caregiver, e per estensione dunque su tutti i componenti del nucleo familiare. Il dato emerge chiaramente dalle risposte dei caregiver. Il 29,52% risponde che ha dovuto lasciare il lavoro, mentre un altro 39,52% dice di aver dovuto ridurre l'attività lavorativa per assistere il proprio familiare, che - come dimostrano altri dati della survey - nella maggior parte dei casi è un figlio. Pur non essendoci una specifica domanda a riguardo, l'esperienza dimostra che nella larghissima maggioranza dei casi coloro che lasciano il lavoro sono donne che fanno da caregiver ai figli, e queste rappresentano anche la maggioranza di coloro che riducono l'impegno lavorativo.

Emerge in ogni caso che **quasi il 70% delle famiglie vive una riduzione di reddito legata agli specifici bisogni della persona con malattia rara** che ne fa parte, il che va a rendere assolutamente comprensibile altre risposte date nella presente survey dove costantemente vengono richiamate le necessità di accesso a misure di supporto economico. A fronte di questa diminuzione di reddito c'è spesso un aumento delle spese legato alla necessità di soddisfare alcuni bisogni - come supporto psicologico, assistenza domiciliare, fisioterapia - la cui offerta nei percorsi di presa in carico è carente, come vedremo più avanti nella survey. (Figura 6).

Figura 6



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Secondo una recente rilevazione effettuata da Chiesi Global Rare Disease pubblicata a fine ottobre 2023 **le malattie rare comportano un onere medio di costo pari a 107.000 euro per paziente all'anno (PPPY)**, circa 15 volte superiore al parametro di riferimento per l'onere medio delle malattie ad alta prevalenza, pari a una media di 7.000 euro per paziente all'anno. I costi indiretti rappresentano in media il 29% dell'onere totale delle malattie rare quando è disponibile un trattamento, che sale a una media del 45% quando non è disponibile alcuna terapia. **La maggior parte di questi costi indiretti ad esempio, costo per caregiver, cambi di casa, costo dei trattamenti secondari, viaggio e alloggio) sono sostenuti dalle famiglie: parliamo di una spesa annua che può arrivare anche a 48.000 euro per famiglia³.**

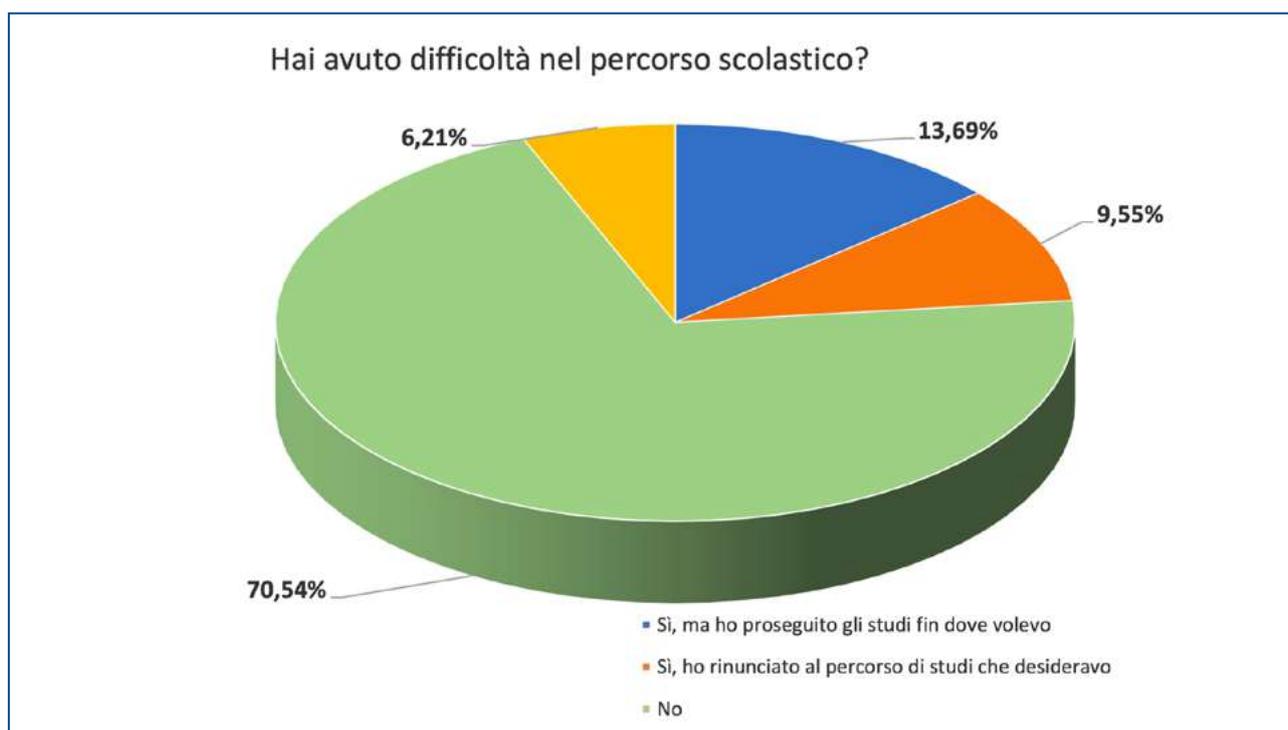
Appare dunque evidente che una riduzione dell'orario lavorativo o addirittura la rinuncia in toto all'attività lavorativa da parte dei caregiver, quasi sempre donne, associata alla necessità di farsi carico di costi che possono arrivare ad essere anche superiori al reddito medio annuale di un lavoratore, pongono le famiglie con malattie rare in una situazione potenziale di gravissima difficoltà economica.

³ La ricerca, denominata *Rare Disease Burden of Care and the Economic Impact on Citizens* https://www.chiesi.com/img/CGRD%20Rare%20Disease%20Burden%20DE%20FR%20IT_final.wodc.pdf, ha analizzato l'onere economico di 23 malattie rare in cinque aree terapeutiche in tre Stati membri dell'Ue (Germania, Francia e Italia). I costi diretti, indiretti e legati alla mortalità sono stati presi in considerazione e confrontati con le malattie a più alta prevalenza. Utilizzando un'analisi di scenario, il rapporto confronta l'impatto sostenuto quando il trattamento è disponibile e l'eventuale onere in caso non fossero disponibili trattamenti efficaci per tali malattie.

L'impatto delle malattie rare sulle opportunità di studio e lavoro per le persone che ne sono affette

Lo studio è un diritto per tutti, indipendentemente dalle condizioni di salute, eppure un 23% circa di persone con malattia rara raccontano di aver avuto difficoltà variabili con il proprio percorso scolastico, che per quasi il 10% di queste ha significato arrivare al punto di rinunciare nel proseguire gli studi che avrebbero voluto. Un dato che evidenzia come ancora oggi ci sia **un gap da colmare in uno dei diritti fondamentali che spettano ai cittadini italiani: il diritto allo studio.** (Figura 7).

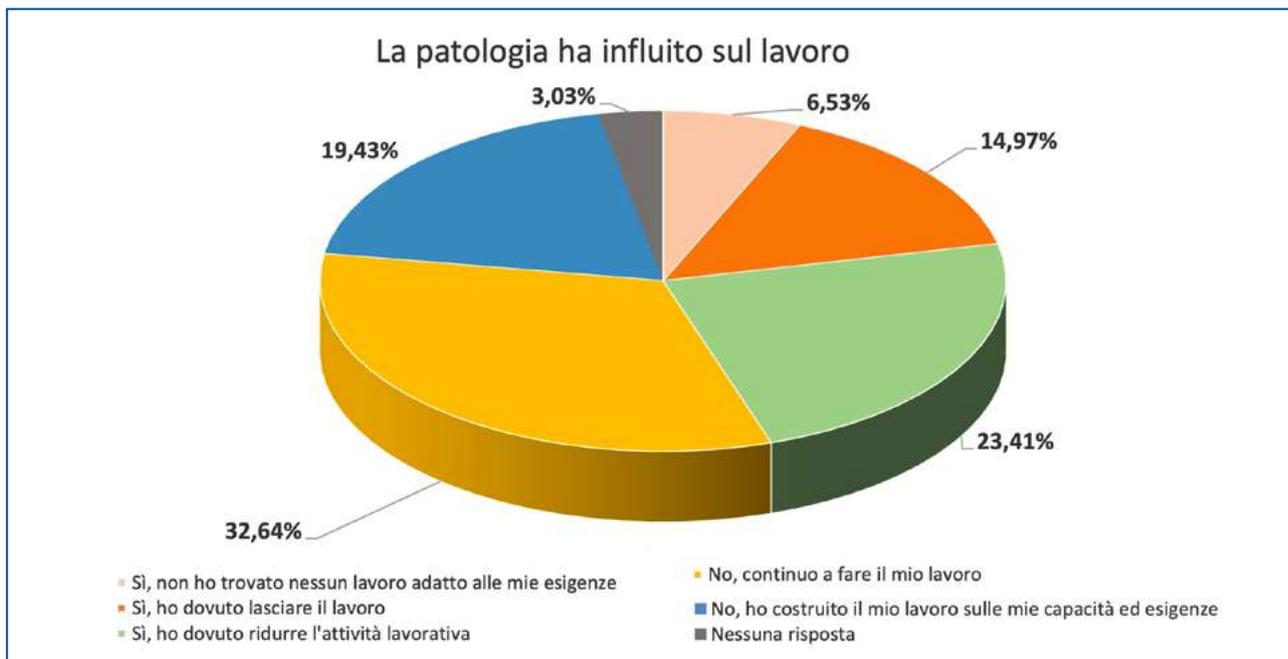
Figura 7



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Tale gap **si ripercuote poi sulle possibilità lavorative e di autonomia** delle persone con malattia rara. C'è una quota di persone con malattia rara sulle quali si ha lo stesso riflesso già osservato nei caregiver, se pur con percentuali differenti: il 14,97% ha dovuto lasciare il lavoro, il 23,41% ha dovuto ridurre l'impegno lavorativo, con una conseguente perdita di potere economico, ma anche di autonomia e realizzazione personale. C'è poi un 6,53% di persone non ha trovato un lavoro adatto alla propria condizione e un 19,43% che ha dovuto costruire il proprio lavoro tenendo conto delle proprie capacità e quindi di alcune specifiche limitazioni imposte dalla patologia. Complessivamente **più del 64% dei pazienti ha avuto delle difficoltà e limitazioni nel lavoro**, a fronte di un 32,64% che afferma di aver potuto continuare il proprio lavoro. (Figura 8)

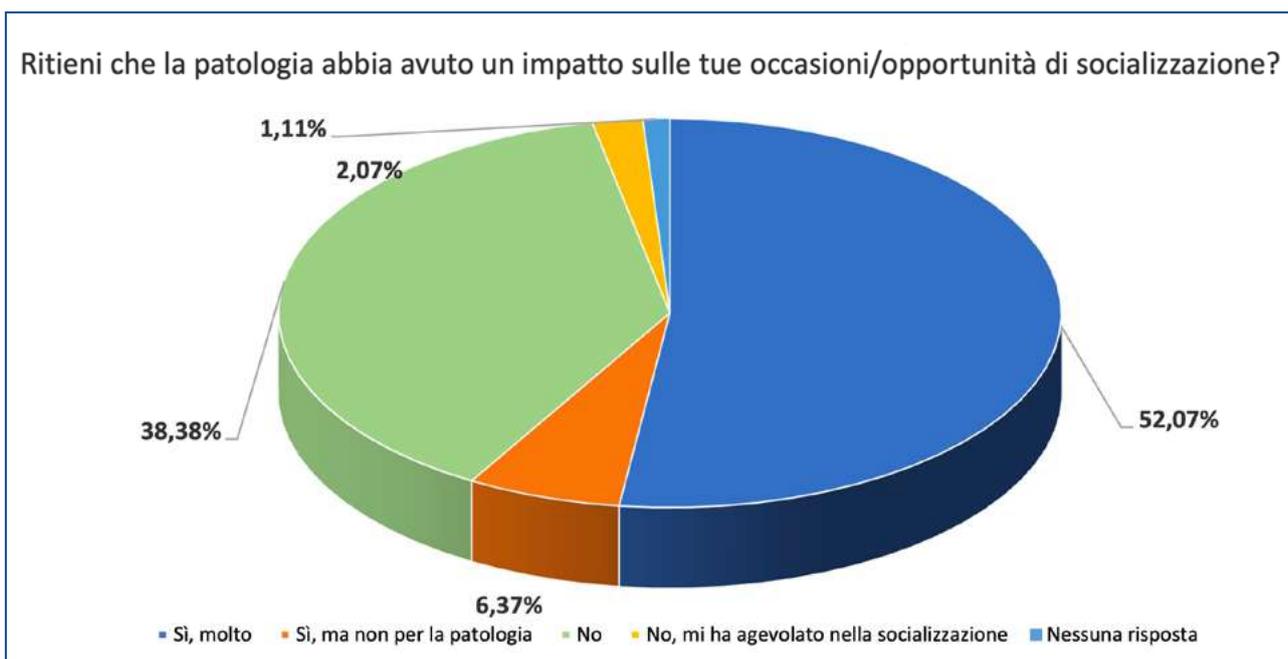
Figura 8



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

La malattia rara colpisce la persona in ogni sua sfera, impatta sul reddito, sullo studio, sul lavoro ma anche sulle possibilità di socializzazione e dunque nella fruizione delle opportunità di impiego del tempo libero. Più della metà delle persone (52,07%) ha risposto di aver avuto problemi, una percentuale che probabilmente solo pochi anni fa sarebbe stata molto più elevata ma che è comunque indice di un problema culturale e organizzativo con enormi margini di miglioramento, come dimostrano le sempre più frequenti battaglie delle associazioni e dei singoli pazienti per una piena inclusione delle persone con malattie o disabilità nei comuni luoghi di svago, cultura, arte e sport. (Figura 9)

Figura 9



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Malattie Rare, percorsi ad ostacoli: accesso alle terapie, aiuti economici, invalidità e formazione della medicina di base i principali problemi

Più di un paziente su 3 evidenzia percorsi di presa in carico carenti di alcune figure – come quelle che devono garantire la presa in carico psicologica - la carenza di supporto economico, la sensazione di non ricevere adeguato aiuto dalla medicina di base ed anche difficoltà di accesso alle terapie. Questi sono alcuni dei 'gridi di allarme' che emergono dalla survey nel momento in cui si domanda a pazienti e caregiver quali siano state per loro le maggiori difficoltà. Il 42.90% delle persone segnalano infatti come **primo scoglio quello del pieno riconoscimento del percorso assistenziale** che viene segnalato come il problema più rilevante e con diverse questioni evidentemente ancora irrisolte.

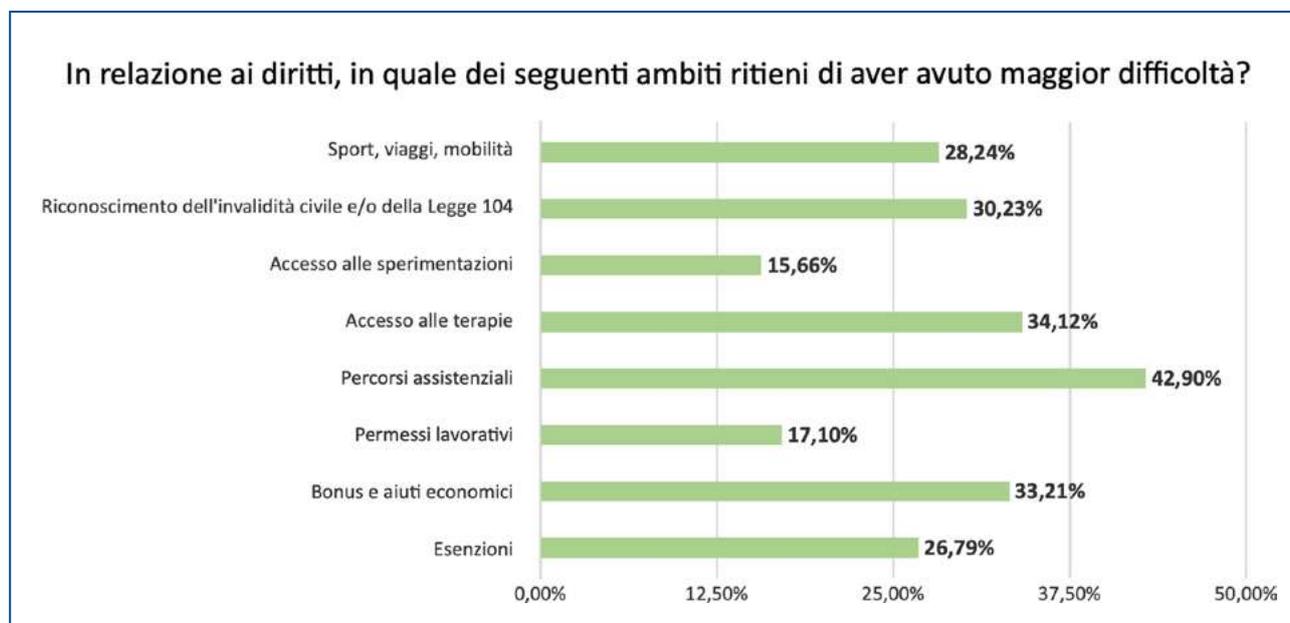
A seguire, con uno scarto rilevante, ci sono tre problematiche differenti, ma tutte egualmente impattanti: la difficoltà di accesso alle terapie, la difficoltà di avere aiuti economici, i tanti ostacoli che si trovano nel riconoscimento dell'invalidità civile.

Al secondo posto tra le difficoltà più sentite da pazienti e caregiver c'è **l'accesso alle terapie che riguarda più di un paziente su tre** (34,12%).

Segue, come era prevedibile visti i dati relativi all'impatto della malattia, chi ha avuto difficoltà sul lavoro o **ad accedere a bonus e aiuti economici**: per il 33,21% questo è un problema rilevante. Al quarto posto, ma con uno scarto anche qui minimo, si trovano le **difficoltà nel riconoscimento dell'invalidità civile e/o della Legge 104**, un problema per il 30,23% delle persone che hanno risposto alla survey.

Seguono poi i problemi nel vedersi riconosciute le esenzioni (26,79%), a praticare attività fisica o sportiva, a viaggiare o di mobilità (28,24%). Va meglio sul fronte delle difficoltà riscontrate per vedersi riconosciuti i permessi lavorativi denunciato 'solo' dal 17,10% delle persone: un dato ancora alto ma che fa pensare che sia in corso un importante miglioramento dovuto alle normative che puntano a tutelare i lavoratori fragili o chi assiste un familiare. (Figura 10).

Figura 10



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Scendendo nel dettaglio delle difficoltà riscontrate in ambito assistenziale, spicca un dato che denuncia un bisogno che probabilmente non è ancora stato previsto dal sistema sanitario: il 48,42% risponde di avere gravi difficoltà ad accedere al supporto psicologico, un servizio che andrebbe inserito nei PDTA personalizzati e quindi incluso nei LEA e non solo come supporto al momento della comunicazione della diagnosi, ma come necessaria integrazione alla presa in carico medico-assistenziale lungo tutto il percorso della vita della persona con malattie rare e croniche (o comunque per le quali non esistono prospettive di guarigione). **Segue la mancanza di supporto economico (36,83%) che tocca più di una famiglia su 3** (dato che non sorprende visto il 69% dei caregiver lascia o riduce il lavoro). Un bisogno sentito che è indice del fatto che in molti restano esclusi dai vari bonus o riconoscimenti economici previsti dalla legge, o non li ritengono sufficienti a coprire i bisogni e colmare la perdita di potere economico.

A tal riguardo occorre anche sottolineare che nonostante nel Testo Unico Malattie Rare (Legge 175/2021) approvato due anni, fosse previsto un fondo per le persone con malattie rare e disabilità gravissima, questo aiuto non è diventato un diritto esigibile poiché manca ancora il decreto attuativo, né tanto meno si è provveduto ad incrementare il fondo dotato di solo 1 milione di euro annui: un altro 'grande incompiuto' a danno dei malati rari e delle loro famiglie. Il terzo problema rilevato in ordine di grandezza riguarda la difficoltà ad accedere all'assistenza sociosanitaria (34,98%) e al quarto – e questo dato è davvero particolarmente preoccupante - **la carenza di assistenza medica di base (MMG e PLS) evidenziata da circa il 30% dei pazienti**, seguita dalla carenza di assistenza fisioterapica (26,43%): in questi due casi si tratta di diritti che dovrebbero ormai essere facilmente esigibili e praticamente scontati, ma che quasi per un malato raro su 3, invece, non lo sono. Tale carenza della medicina di base trova riscontro anche in una indagine analoga condotta da Altroconsumo⁴ dove si evidenzia anche che “la carenza di medici di base di pediatri non è un evento inaspettato e imprevedibile né completamente attribuibile al Covid quando piuttosto ad una **“cattiva programmazione”** in grado in sostanza di garantire un turnover, che si è invece tradotto in una carenza di personale, con aree che sono rimaste scoperte e anche un aumento degli assistiti per ciascun medico. (Figura 11).

Figura 11

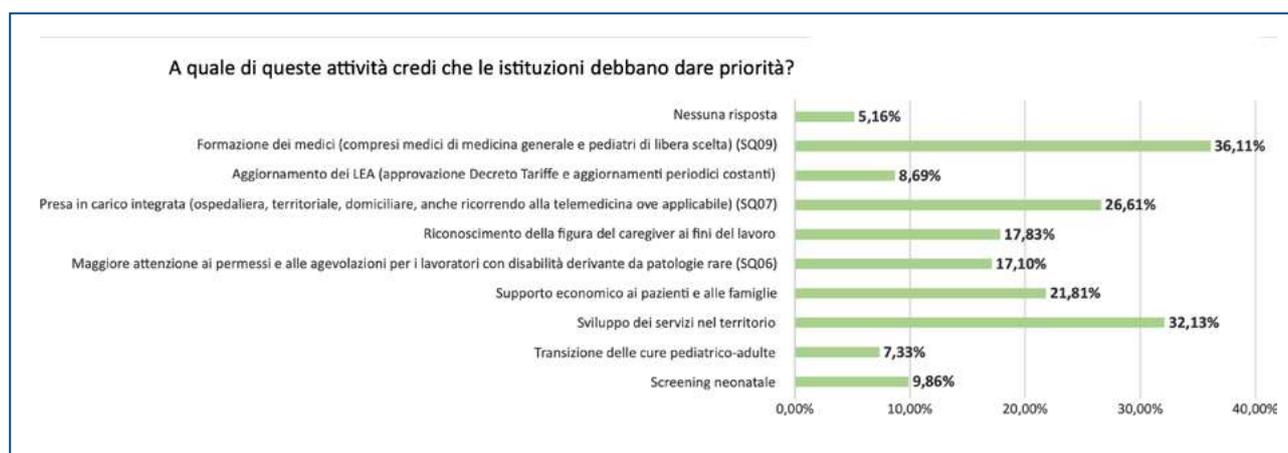


Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

⁴ <https://www.altroconsumo.it/salute/dal-medico/news/inchiesta-medici-di-base>

Un dato, questo relativo alla medicina generale, che torna a farsi sentire quando si chiede nella survey di indicare delle priorità di azione per le istituzioni: il 36,11% del campione indica la formazione dei medici come prioritaria, non solo quella di specialisti ma anche MMG e PLS. Al secondo posto, con il 32,13% delle preferenze c'è lo sviluppo dei servizi nel territorio, che per il 26,61% dei partecipanti è anche una presa in carico integrata (ospedale, territorio, domicilio) anche attraverso la telemedicina. **Tutti bisogni che portano l'attenzione sulla formazione e l'organizzazione della medicina di base e dei servizi territoriali.** Non distante da queste priorità torna, con un 21,81% di preferenze, il tema del supporto economico ai pazienti e alle famiglie (Figura 12)

Figura 12



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

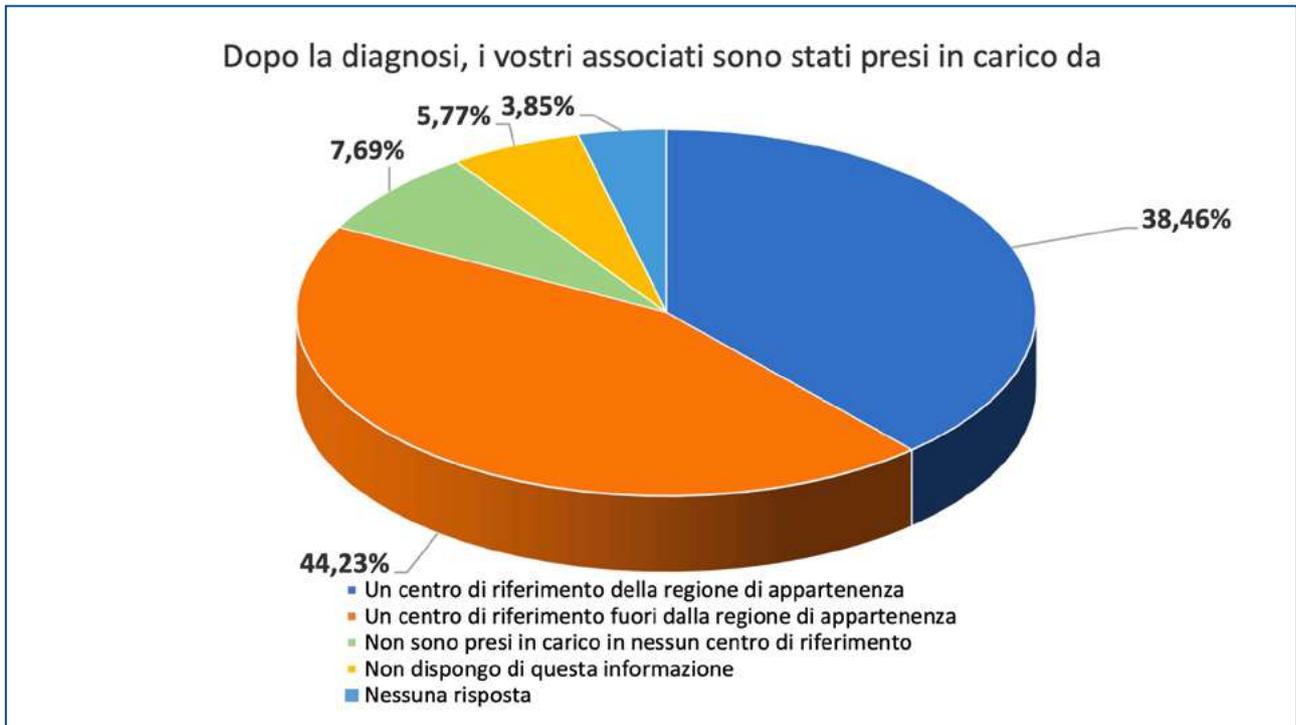
Focus - Il punto di vista delle Associazioni

La survey di OMAR ha voluto dedicare un focus alle Associazioni di Pazienti dell'Alleanza Malattie Rare per approfondire, attraverso le risposte dei presidenti, alcune domande, nella consapevolezza che il punto di vista di chi oltre alla propria esperienza vive anche i racconti quotidiani di persone che vivono la stessa patologia ma in fasi e regioni differenti, può portare a delle indicazioni, nelle priorità, in parte differenti da quelle espresse dai singoli individui.

E se in parte ciò si è verificato, su una cosa, invece, **pazienti e associazioni sono d'accordo: il punto debole del sistema è nel territorio.**

Se le Associazioni di pazienti potessero scegliere a cosa dare priorità, infatti, il 67,31% sceglierebbe lo sviluppo dei servizi sul territorio, questo anche perché dal loro osservatorio privilegiato i presidenti vedono una **mobilità regionale per diagnosi e presa in carico superiore a quella riportata dai pazienti - il 44,23% dei presidenti di associazione (Figura 13) contro il 19% dei pazienti/caregiver.** Una discrepanza che può essere spiegata alla luce della maggiore concentrazione di risposte di pazienti/caregiver nelle regioni più grandi e maggiormente organizzate, quando invece il punto di vista dei presidenti di associazioni nazionali riesce a riassumere anche l'esperienza di chi vive in regioni più piccole, o più povere o limitate dai piani di rientro. Su una cosa però sono tutti concordi: **la chiave per migliorare il sistema malattie rare è migliorare i servizi sul territorio, sia quelli sanitari e farmaceutici, sia quelli socio-sanitari.**

Figura 13

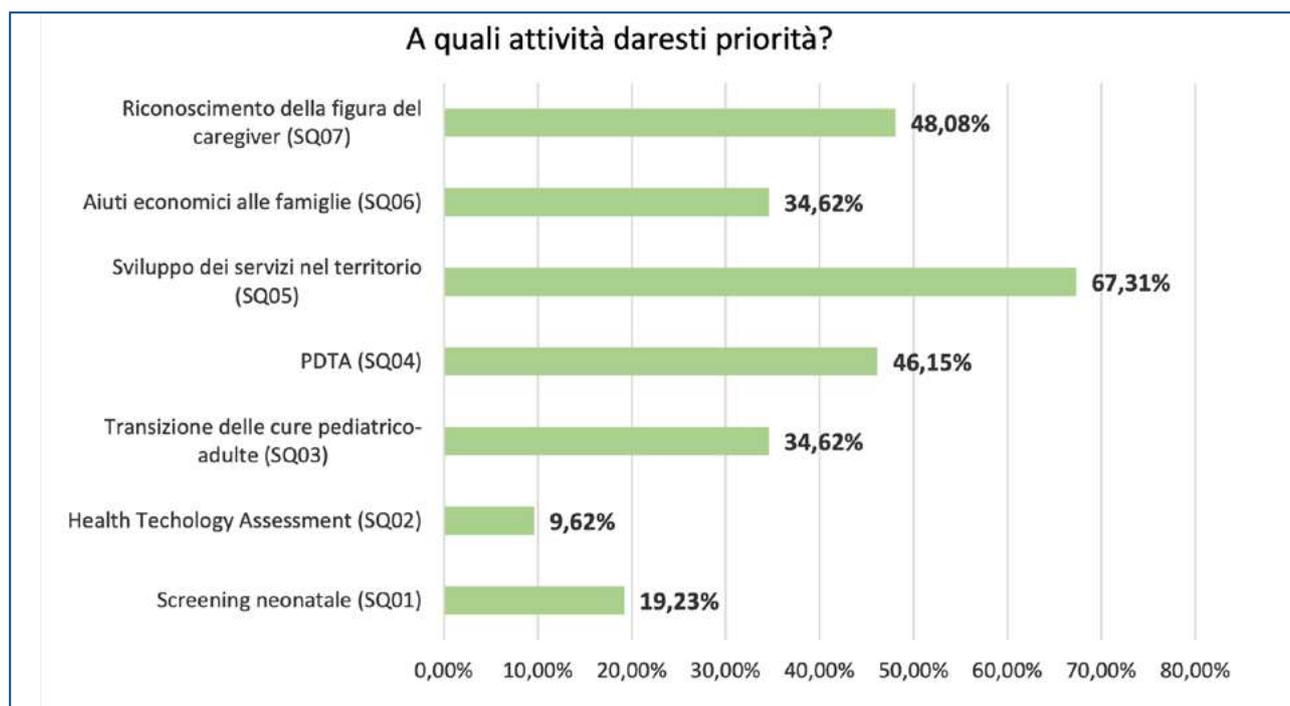


Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Non stupisce alla luce di questo che le associazioni indichino **al terzo posto nelle priorità lo sviluppo di PDTA** (46,15%) che dettano proprio l'organizzazione territoriale per percorso mentre in quarta posizione troviamo la necessità di organizzare la transizione delle cure dall'età pediatrica all'adulto (34,62%).

Le priorità delle associazioni riflettono quelle dei singoli anche per quanto riguarda il bisogno di supporto economico, perché come tale può essere anche considerato **il bisogno di riconoscimento della figura del caregiver familiare (al secondo posto con 48,08%)**, affiancato al quarto posto dalla esplicita richiesta di aiuti economici alle famiglie (34,62%) (Figura 14).

Figura 14



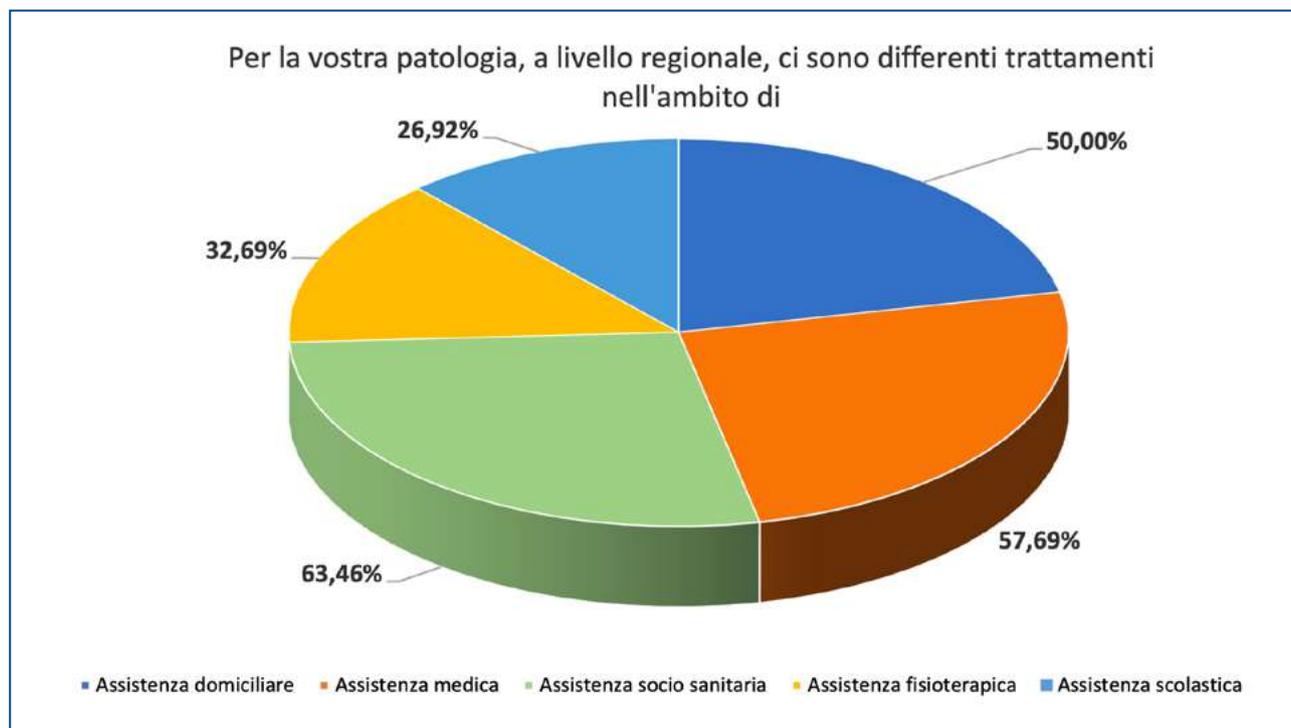
Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©

Insomma, le associazioni hanno talvolta delle risposte più puntuali e precise ai bisogni, e guardano le questioni in un'ottica più nazionale, ma sulle richieste fondamentali sono perfettamente allineate alla base: **più organizzazione del territorio, a partire dalla formazione della medicina di base, e maggiori aiuti economici a pazienti e caregiver.**

Una specifica domanda alle associazioni, proprio per il loro punto di osservazione più ampio, è stata fatta riguardo alle disuguaglianze regionali nell'ambito della stessa patologia, e dalle risposte emerge un quadro pieno di disparità, che non stupisce, ma non consola.

Le associazioni rispondono di avere **rilevato disparità, in primo luogo, nell'ambito dell'Assistenza socio sanitaria (63,46%)** ma anche, in seconda posizione, nell'Assistenza medica (57,69%). La metà delle associazioni dice di vedere diversi trattamenti nell'approccio all'Assistenza domiciliare (50%) seguiti dall'Assistenza fisioterapia (32,69%) e scolastica (26,92%) (**Figura 15**)

Figura 15



Dati survey Osservatorio Malattie Rare 2023©



7a.3 - Conclusioni

Dall'analisi della Survey risulta confermata l'ormai nota **difficoltà di accesso alle terapie** - che riguarda più di un paziente su tre (34,12%) e che tocca non solo i farmaci orfani, ma anche i farmaci di Fascia C e quelli soggetti a carenze - e **il problema del ritardo nella diagnosi**, che solo per il 40,6% dei pazienti arriva entro 1 anni dall'insorgenza dei sintomi e che per più di uno su quattro arriva dopo più di 3 anni (il 25,88%).

Fatta la diagnosi però le famiglie e i pazienti si trovano ad affrontare due altri grandi problemi che impattano fortemente sulla quotidianità: **l'organizzazione dei servizi sul territorio e le difficoltà economiche**, che vengono indicate dai rappresentanti delle associazioni di pazienti, dai pazienti stessi e dai caregiver come prioritaria area di azione.

Per quanto riguarda il territorio, che per il 67,31% associazioni è la parte che ha maggiormente bisogno di sviluppo e i bisogni possono essere suddivisi in due categorie: **percorso sanitario e percorso assistenziale**.

Per quanto riguarda il **percorso sanitario** il 46,15% delle associazioni indica come prioritario lo sviluppo di **PDTA**, che potrebbe anche essere uno degli strumenti per affrontare la mancanza di supporto psicologico (problema per 48,42% dei pazienti) e l'organizzazione della transizione delle cure dall'età pediatrica all'adulto (priorità per il 34,62% delle associazioni).

Al secondo posto c'è il bisogno di una maggiore presenza e formazione dei medici, e in modo particolare della **medicina di base**: 30% dei pazienti lamenta la carenza di assistenza da parte di queste figure e il 36,11% indica come prioritaria la formazione dei medici.

Il riconoscimento del **percorso assistenziale** invece è un problema per il 42,90% dei pazienti e caregiver, aggravato nel 30,23% dei casi dalla **difficoltà di riconoscimento dell'invalidità civile e/o dei benefici della Legge 104** e per il 26,79% dalla difficoltà vedersi riconosciute le esenzioni.

Per quanto riguarda il territorio pesa anche sempre più la percezione che vi siano **disparità regionali** che sono sentite soprattutto nell'assistenza sociosanitaria (63,46%), nell'assistenza medica (57,69%) e in quella domiciliare (50%). **Le difficoltà economiche toccano più di una famiglia su 3: il 36,83%**.

Il problema deriva sia da una **diminuzione del reddito** personale o familiare, sia dalle **maggiori spese** che vengono affrontare (per supporto psicologico, per accedere a farmaci di fascia C, per fisioterapia, logopedia, assistenza domiciliare), sia per la **difficoltà ad accedere alle agevolazioni economiche** esistenti.

La diminuzione del reddito emerge in maniera evidente da un dato: il 69% dei caregiver – che nel 71% dei casi è un genitore - lascia o riduce il lavoro, una percentuale che scende al 38% nei pazienti, con 64% del totale che però segnala difficoltà e limitazioni nel lavoro.

La difficoltà ad **accedere o a trovare bonus e aiuti economici** riguarda il 33,21% delle famiglie, e non è certo un caso che per i rappresentanti delle associazioni questa sia – se pur dopo la formazione dei medici e l'organizzazione del territorio – una questione assolutamente prioritaria, che si evince da due risposte: il bisogno di **riconoscimento della Figura del Caregiver familiare**, che viene indicata come seconda priorità con il 48,08% delle risposte affiancato dalla esplicita richiesta **di aiuti economici alle famiglie**, la quarta priorità con 34,62% delle risposte.

Il ruolo delle associazioni pazienti nell'ecosistema sanitario italiano: situazioni attuali e prospettive future

I. Cecchini¹, F. Mencacci¹

7b.1 – Introduzione

L'attuale sistema salute sta evolvendo verso un modello dinamico e integrato in cui istituzioni, medici, pazienti e caregiver operano sempre più in sinergia, per favorire la prevenzione, l'accesso precoce alle diagnosi e garantire percorsi di cura ottimali e omogenei su tutto il territorio.

In questo contesto il ruolo delle associazioni di volontariato è sempre più cruciale. Le associazioni di pazienti sono sempre più presenti - anche fisicamente - nei reparti e negli ospedali, vicine ai pazienti e ai loro familiari, capaci di interpretare i bisogni, fornire supporto e servizi ed anche dialogare con le istituzioni per indicare le giuste direzioni da prendere nell'ottica del miglioramento dei percorsi di cura e dei servizi per la salute.

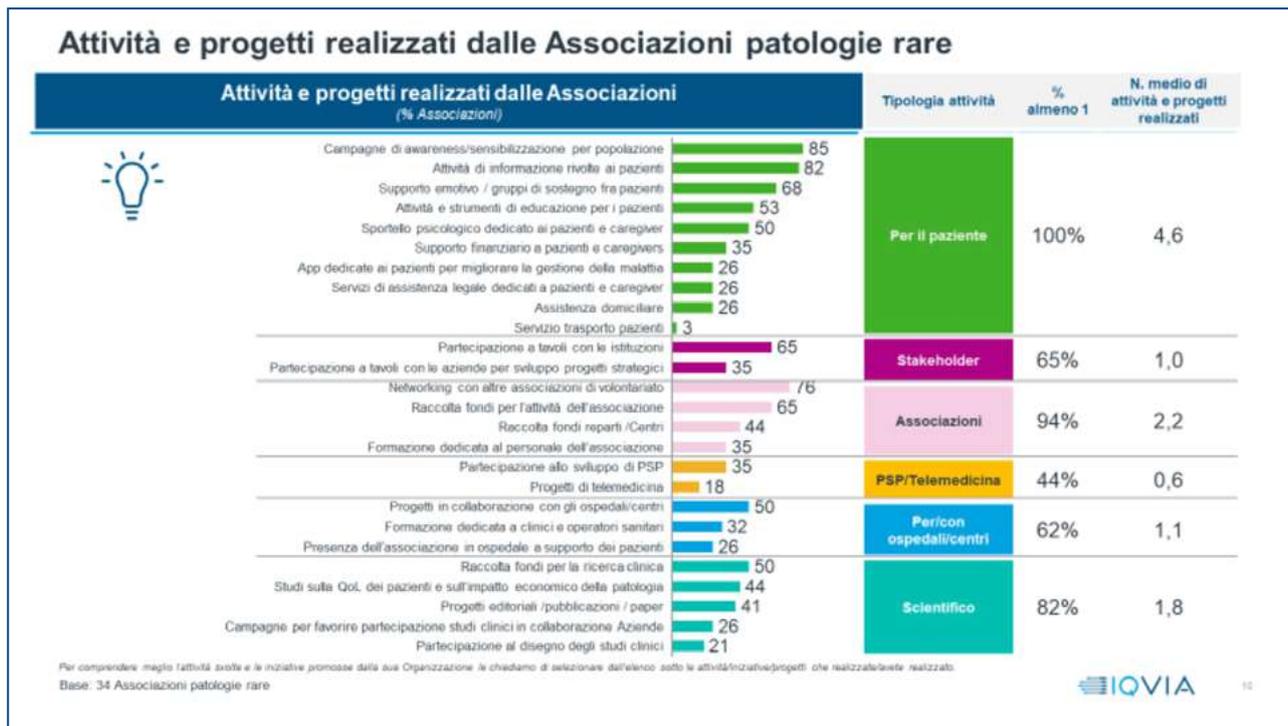
La varietà e la ricchezza delle attività emerge nitidamente dai risultati dello Studio “*Patient Voice*” realizzato da IQVIA, finalizzato a mappare le attività e le aspettative delle associazioni di pazienti in Italia (**). Lo studio - alla sua seconda edizione - ha coinvolto complessivamente 96 Associazioni di pazienti operanti su diverse aree patologiche, fra cui 34 associazioni di pazienti che afferiscono alle patologie rare che fanno parte dell'Alleanza Malattie Rare.

¹ Department Primary Market Research IQVIA Italia

7b.2 – Alcuni risultati dello Studio “Patient Voice”

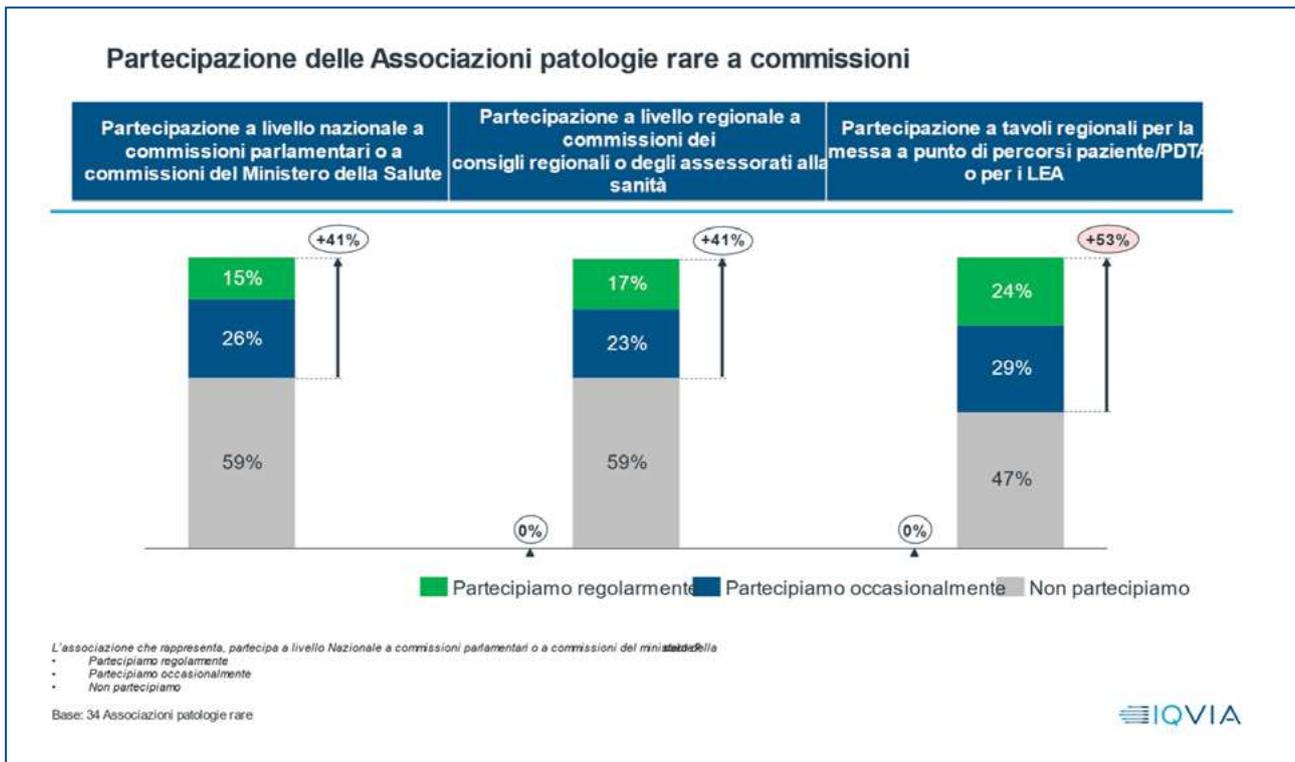
Dallo studio emerge una fotografia ricca e variegata delle attività svolte: molte le attività rivolte al paziente (campagne di disease awareness, attività informative, gruppi di sostegno, attività educative), così come le attività di networking fra le associazioni, in crescita la partecipazione alle attività scientifiche (fundraising per ricerca scientifica, studi sulla qualità di vita, progetti editoriali). Frequente la collaborazione con i centri ospedalieri, anche se è ancora limitata (1/4 delle associazioni) la presenza e le attività di supporto ai pazienti all'interno dei reparti (Figura 1).

Figura 1
Attività e progetti realizzati dalle Associazioni patologie rare



Da sottolineare il ruolo crescente (anche se ancora marginale) di advocacy e collaborazione con le Istituzioni, attraverso la partecipazione a commissioni a livello nazionale e regionale e a tavoli locali per la definizione e ottimizzazione di percorsi/PDTA per i pazienti (Figura 2).

Figura 2
Partecipazione delle Associazioni patologie rare a commissioni



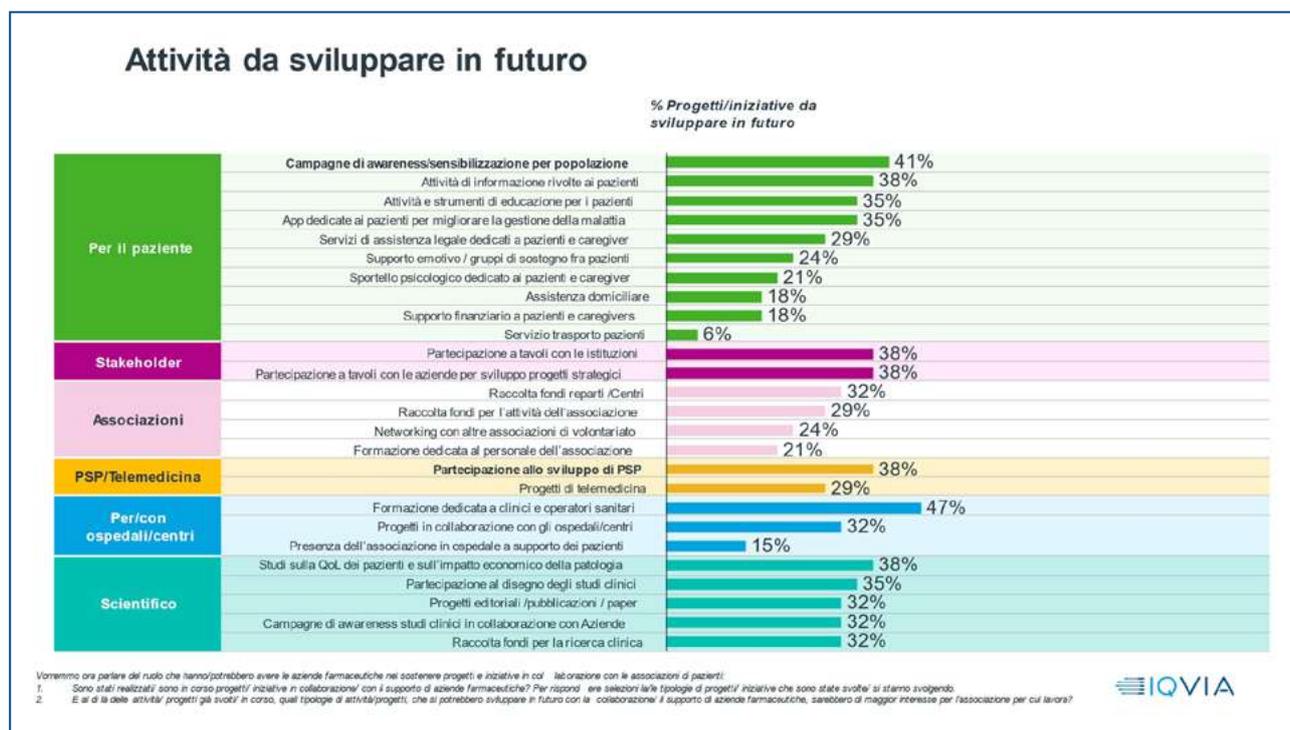
D'altra parte, il rapporto con le istituzioni e gli stakeholder è quello su cui si concentrano le maggiori aspettative di formazione e crescita professionale: molte le associazioni che intendono rafforzare competenze e capacità di dialogo, skills organizzative e di gestione dei progetti per diventare sempre più interlocutori credibili e competenti capaci di portare le istanze dei pazienti e dialogare con i decisori della Sanità Pubblica per garantire servizi e livelli di assistenza adeguati e omogenei (Figura 3).

Figura 3
Competenze prioritarie da sviluppare all'interno delle Associazioni



Per il futuro le associazioni prospettano un sempre maggiore ruolo e protagonismo nello sviluppo di iniziative: dalle attività di supporto e informazione ai pazienti, alla collaborazione fra associazioni e Centri di cura, alla partecipazione alle attività di ricerca. Fra le diverse attività spicca l'attesa di avere sempre un maggiore dialogo e collaborazione con le istituzioni e i medici, in particolare contribuendo alla formazione e alla sensibilizzazione dei clinici (**Figura 4**).

Figura 4
Attività da sviluppare in futuro



7b.3 – Conclusioni

Le Associazioni di pazienti che operano nell'area delle malattie rare rappresentano mondi molto diversi fra loro ma con importanti punti in comune: il grande impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari, l'importanza fondamentale della ricerca scientifica e delle terapie innovative, che rendono vitale il rapido accesso ai farmaci innovativi, in modo uniforme in tutte le aree del territorio, il ruolo fondamentale della prevenzione e della rete fra i Centri, per favorire lo screening, la diagnosi precoce e un veloce accesso ai Centri di riferimento ed, infine, la sempre maggiore cronicizzazione della malattia resa possibile anche grazie alle diagnosi precoci e alle nuove terapie, traguardo fondamentale di cui essere felici ed orgogliosi, ma anche condizione che richiede al paziente e alle famiglie una convivenza complessa con la malattia e una ridefinizione della vita quotidiana e dei progetti per sé e per i propri familiari, oltre che della rete di assistenza sociosanitaria.

È questa la strada che il mondo delle associazioni di volontariato in Italia, oggi ancora frammentato e in evoluzione, sta intraprendendo, con sempre maggiore consapevolezza del proprio valore a supporto dei pazienti ma anche a supporto della sostenibilità del Sistema Sanitario.

() “Patient Voice” Studio realizzato nel 2023 da IQVIA su 96 associazioni pazienti in diverse aree terapeutiche di cui 34 operanti nell'area delle patologie rare finalizzato a mappare le attività e i bisogni delle Associazioni di Pazienti.**

CAPITOLO 8A APPROFONDIMENTI

Proposte del settore farmaceutico per favorire l'accesso dei malati rari alle terapie disponibili e ai servizi assistenziali

M. Cattani¹

8a.1- Introduzione

L'innovazione farmaceutica e sanitaria ha portato risultati straordinari per la salute e la qualità della vita: diminuzione della mortalità delle patologie croniche, maggiore sopravvivenza per i malati di tumore, antibiotici innovativi per le infezioni resistenti, controllo delle malattie con le vaccinazioni, senza dimenticare il contributo per uscire dalla pandemia. Grazie alla Ricerca e all'innovazione i farmaci orfani disponibili in Italia sono passati da 7 nel 2007 a 135 oggi.

La farmaceutica è il primo settore al mondo per investimenti in R&S, con 1.700 miliardi di euro programmati nel mondo tra il 2023 e il 2028. La competizione a livello globale per attrarre gli investimenti si è inasprita. Ed è fondamentale aumentare l'attrattiva sia in Italia sia in Europa, che ha visto crescere il valore degli investimenti in R&S in misura minore rispetto a USA e Cina, perdendo 10 punti percentuali di quota mondiale in 20 anni.

Per recuperare il terreno perso rispetto ai grandi Paesi competitor, è necessario un contesto favorevole agli investimenti e all'innovazione, caratterizzato innanzitutto dalla piena tutela della proprietà intellettuale che non può essere assolutamente indebolita o ridotta, nemmeno di un giorno, in tutte le sue componenti. Per questo l'industria chiede un'inversione di rotta rispetto alle proposte della Commissione Europea (CE) rispetto alla revisione della legislazione farmaceutica europea, che avrebbero effetti negativi sulla attrattiva per gli investimenti e sull'accesso alle cure, in particolare per i farmaci orfani.

Per migliorare il contesto di cure serve il confronto aperto e costruttivo tra Istituzioni e Imprese, come molto positivamente sta facendo il Governo Italiano e in particolare il Ministero della Salute, che proprio sulle malattie rare ha attivato un Comitato che può portare risultati importanti e al quale l'industria vuole contribuire in modo attivo con proposte concrete per garantire ai malati rari accesso omogeneo ai farmaci disponibili, con tempi certi e senza differenze a livello territoriale.

¹ *Presidente Farindustria*

8a.2- Attenzione al futuro della R&S nelle malattie rare

Grazie al Regolamento sui farmaci orfani (FO) sono stati raggiunti traguardi importanti: il totale dei FO che hanno ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa nel 2022 sono 159. Nuove terapie che hanno avuto un impatto positivo sulla salute e sulla vita di 6,3 milioni di malati rari.

Il provvedimento è un successo europeo, ma è necessario fare di più per rispondere alle esigenze ancora insoddisfatte dei pazienti partendo dalle misure già previste.

La CE ha pubblicato una nuova proposta di Regolamento che non sembra andare in questa direzione: è positivo lo snellimento della struttura e delle procedure dei Comitati, ma destano preoccupazione l'indebolimento dell'esclusiva di mercato e l'introduzione di una definizione di esigenza medica altamente insoddisfatta.

Tutte le malattie rare sono state infatti, in un passato recente, prive di soluzioni e occorre quindi fare attenzione a non creare una gerarchizzazione tra le diverse patologie rare.

Inoltre, il concetto di "bisogno insoddisfatto" è già in parte incluso in quello di "beneficio significativo" previsto nell'attuale normativa.

È stato confermato il criterio di prevalenza per la designazione di farmaco orfano, ma la proposta introduce la possibilità di stabilire criteri specifici per determinate condizioni, andando a minare la prevedibilità della Ricerca, fondamentale per favorire le scelte di investimento delle aziende farmaceutiche.

Le attuali misure a sostegno della R&S hanno garantito un quadro normativo certo. È importante mantenere un sistema semplice e prevedibile di incentivi per i farmaci orfani che garantisca un'esclusiva di mercato di almeno 10 anni, prevedendo una modulazione in base alle specifiche sfide scientifiche dello sviluppo di una determinata cura.

8a.3 - Screening neonatale: aggiornare rapidamente questo strumento fondamentale per la diagnosi precoce

È necessario operare per la diagnosi precoce perché il ritardo nella diagnosi e nella terapia di una malattia rara soprattutto laddove esista un farmaco disponibile, può generare eventi mortali o disabilità permanenti che possono avere un impatto importante per una famiglia anche da un punto di vista socio-economico.

In questo campo la diagnosi precoce è ancora più rilevante per ridurre i disturbi e le complicanze legati alla progressione naturale della malattia e/o anche la sua mortalità. È quindi prioritario dotarsi di un'infrastruttura adeguata e in grado di garantire un accesso equo ai test specifici per la diagnosi.

Lo screening neonatale è fondamentale anche per consentire la presa in carico tempestiva dei pazienti affetti da patologie per le quali la ricerca ha messo a disposizione terapie efficaci.

L'Italia è leader a livello europeo negli screening neonatali. Si auspica che la recente approvazione del nuovo decreto sulle tariffe dei LEA possa accelerare la conclusione del primo aggiornamento dello screening neonatale, da implementare poi a livello regionale.

8a.4 - Il viaggio verso la presa in carico del malato raro: strategie omogenee per migliorare la gestione della patologia

La complessità diagnostico-assistenziale delle malattie rare richiede una gestione multidisciplinare del paziente: sono fondamentali il coordinamento fra tutti gli specialisti, l'integrazione di tutti i servizi socio-sanitari e l'implementazione dei diversi sistemi informativi.

Il primo passo per una presa in carico globale è il sospetto diagnostico che deve sorgere nel medico di medicina generale (MMG), pediatra di libera scelta (PLS) o medico specialista. Da quel momento inizia un iter spesso lungo e faticoso.

Per arrivare a definire il percorso terapeutico e assistenziale appropriato, inoltre, una malattia rara deve essere diagnosticata correttamente e riconosciuta dal SSN. E i tempi possono essere lunghi, determinando un ulteriore ritardo in un percorso già molto complicato.

La sfida è individuare strategie omogenee sul territorio nazionale per migliorare la capacità di gestione di queste patologie, mettendo al centro il malato raro. Il Piano Nazionale per le Malattie Rare 2023-2026 va in questa direzione.

8a.5 - Passaggio dall'età pediatrica a quella adulta: momento critico che richiede uniformità del percorso su tutto il territorio

La costruzione di percorsi di presa in carico in linea con le necessità emergenti nel passaggio tra infanzia ed età adulta rappresenta uno dei cardini della Legge n. 175/2021, che prevede "un percorso strutturato" in questa fase delicata.

È uno tra i momenti più critici nella gestione del paziente per il continuo cambiamento dei bisogni, la possibilità che la malattia possa ritardare il normale sviluppo e la necessità di favorire l'inserimento nella comunità sociale. Il "passaggio di consegne" nel percorso di cura è un processo che evolve continuamente e dovrebbe basarsi sulla costante comunicazione tra specialisti pediatrici e dell'adulto, con il coinvolgimento del paziente e l'empowerment di familiari e caregiver.

È necessario garantire uniformità sul territorio nazionale nella gestione del malato raro nell'età di transizione, attraverso strumenti puntuali di gestione, organizzazione e informazione.

8a.6 - L'accesso alle terapie: un diritto non omogeneo sul territorio

Trattandosi di patologie gravi e fortemente invalidanti, l'accesso immediato dei malati rari ai farmaci orfani, spesso l'unico trattamento disponibile, rappresenta un diritto non rinviabile.

L'Italia si posiziona fra i primi Paesi per numero di farmaci orfani disponibili, ma presenta difficoltà a garantire un tempestivo accesso ai farmaci orfani o destinati alla cura delle malattie rare, a cui si aggiunge una disomogeneità di accesso sul territorio nazionale. Spesso valutazioni di tipo economicistico da parte delle strutture a livello locale (regionale, provinciale e ospedaliero) possono arrivare a limitarne o a ritardarne l'uso, soprattutto nel caso di malattia rara negli adulti.

Si è registrata una riduzione della durata dell'iter autorizzativo che va dall'autorizzazione centralizzata dell'European Medicines Agency (EMA) alla determina di prezzo e rimborso dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ma i tempi sono ancora lontani da quelli indicati dal D.L. n. 158/2012.

Inoltre, nonostante esista a livello nazionale la Rete Nazionale per le Malattie Rare, una rete di tutela delle persone con malattia rara, sono ancora molte le difformità nei collegamenti tra presidi e servizi territoriali e le carenze in molte aree del territorio, che ostacolano l'accesso omogeneo dei malati rari ai farmaci disponibili.

Anche il Registro Nazionale per le Malattie Rare, che raccoglie il flusso dei dati proveniente dai registri regionali o interregionali, presenta criticità importanti, soprattutto in termini di completezza e aggiornamento.

Il diritto alla cura incontra ostacoli che impattano negativamente su pazienti e loro famigliari e l'equità di accesso dei malati rari alle terapie sembra ancora un traguardo da raggiungere.

8a.6 - Come favorire l'accesso ai farmaci per i malati rari

Le aziende farmaceutiche già da tempo hanno attivato *Patient Support Program* (PSP, tra cui home therapy) che presentano numerosi benefici per la persona con malattia rara e la sua famiglia, tra cui migliore fruibilità, aderenza, appropriatezza ed efficacia della terapia o integrazione degli aspetti clinico-assistenziali con quelli socio-sanitari. I PSP possono inoltre consentire di concentrare le strutture ospedaliere sulla cura di pazienti affetti da altre patologie che richiedono necessariamente il ricovero. Con la pandemia Covid-19, le aziende farmaceutiche hanno potenziato gli sforzi in tal senso proprio per andare incontro alla particolare fragilità dei malati rari.

Anche l'AIFA, riconoscendo le peculiarità di questi pazienti, ha ritenuto opportuno sia allargare l'accesso all'home therapy, che riconfermare tale misura anche dopo la fine dell'emergenza pandemica.

Da anni associazioni dei pazienti e industrie farmaceutiche chiedono una maggiore diffusione della terapia domiciliare, che però non viene consentita in maniera uniforme in tutte le Regioni. Prevedere la possibilità di partnership pubblico-privato nell'home therapy rappresenta un'opportunità per il SSN.

Per il potenziamento dei servizi domiciliari sono a disposizione stanziamenti nell'ambito della Missione 6 Salute del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. L'accesso ai servizi previsti nel PNRR dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti rari, a prescindere dall'età.

È fondamentale promuovere lo sviluppo di sistemi di *digital health*, che potrebbero agevolare la presa in carico del malato raro anche a distanza, favorendo l'interazione tra centri di riferimento e reti di prossimità, migliorando qualità e capillarità dell'assistenza. Il potenziamento dei sistemi informativi darebbe anche un contributo al miglioramento del monitoraggio delle Regioni delle condizioni dei pazienti, promuovendo l'accesso e l'aderenza alle terapie.

La pandemia ha evidenziato l'importanza della prossimità della cura, in relazione con l'appropriatezza delle terapie. Le misure attuate da qualche Regione hanno, infatti, evidenziato che alcuni farmaci potrebbero essere rimossi dal prontuario PHT e affidati alla distribuzione ordinaria tramite la rete capillare delle farmacie territoriali, consentendo di ridistribuire sul territorio il carico dell'assistenza rendendolo più vicino al paziente.

8a.7 - La ricerca: l'esiguità dei pazienti e le difficoltà da superare insieme

Le malattie rare sono un'area di specializzazione della ricerca del settore farmaceutico che deve superare ostacoli legati all'esiguità del numero di persone per ciascuna patologia rara e centri specializzati, alla limitatezza dei dati epidemiologici disponibili e alla difficoltà di comprensione delle stesse malattie.

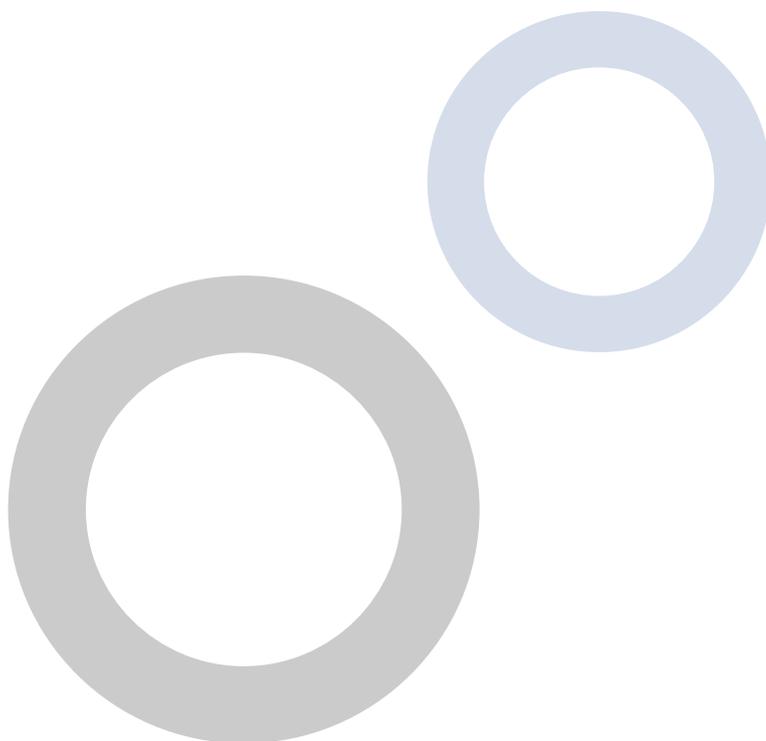
È quindi necessario applicare metodologie di ricerca che aumentino l'efficienza del disegno degli studi e l'analisi dei dati, mitigare le difficoltà di arruolamento e minimizzare il tasso di abbandono dei pazienti durante lo studio.

Tabella 8a.1

Temi chiave e misure che possono favorire l'accesso alle terapie disponibili e ai servizi assistenziali

Temi chiave	Proposte
<p>Screening neonatale e diagnosi precoce</p>	<ul style="list-style-type: none"> • conclusione dell'aggiornamento del panel degli screening neonatali previsto dalla legge, costruendo un meccanismo di revisione e valutazione continua delle patologie oggetto di screening e garantendo risorse adeguate ed esigibili al sistema
<p>Presa in carico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • iter facilitato per l'aggiornamento periodico dei tariffari di prestazioni LEA e lista delle malattie rare e relative prestazioni/codici identificativi, affinché una patologia non ancora riconosciuta dal SSN possa essere inclusa • attuazione dell'articolo 9, comma 1 della Legge n. 175/2021 per favorire un miglior coordinamento della Rete Nazionale Malattie Rare • inserimento di sessioni ECM sulle patologie rare nella formazione obbligatoria di MMG e PLS e di corsi su questa tematica nei corsi di specializzazione delle facoltà di medicina
<p>Passaggio dall'età pediatrica a quella adulta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • mappatura delle unità dedicate alla presa in carico del malato raro in età di transizione, o con riferimento a gruppi di patologie rare, e analisi e implementazione delle best practice • specializzazione dei centri, con una dotazione di risorse e strutture adeguate per accompagnare il malato raro nel suo intero percorso • politiche volte a incentivare la diffusione di unità di transizione e modelli di continuità delle cure, i relativi investimenti regionali e la valutazione della completa erogazione delle prestazioni necessarie ai bisogni specifici nella transizione tra età pediatrica e adulta • inclusione di diverse figure nei modelli di transizione (specialista pediatrico, medico dell'età adulta e, ove opportuno, una figura di case manager in grado di guidare e coordinare nel tempo tutte le persone coinvolte nelle cure) • istituzione di una rete di collegamento tra le "unità di transizione" e la medicina del territorio, in linea con gli obiettivi posti dal PNRR • implementazione e diffusione del Fascicolo Sanitario Elettronico che permetta un'agevole consultazione della storia clinica del paziente in ambito multi-specialistico e tra PLS e medico dell'età adulta • implementazione di percorsi di educazione e coaching del paziente e della famiglia, attraverso interventi che permettano una transizione all'età adulta consapevole e forniscano strumenti di conoscenza e inserimento sociale per supportare l'evoluzione psico-fisica del paziente
<p>Accesso alle terapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dialogo precoce con AIFA su aspetti clinici e scientifici, utilizzando modalità "agili", per la condivisione delle conoscenze che l'azienda ha maturato nel percorso di sviluppo clinico del farmaco orfano, al fine di anticipare le possibili barriere all'accesso, indirizzare la ricerca e permettere una più rapida valutazione delle tecnologie, velocizzando così l'iter di approvazione dei nuovi farmaci orfani • adozione, anche a livello europeo, di linee guida sull'utilizzo dei processi di HTA che tengano conto dei dati di Real World Evidence • valutazione dei modelli di early access sviluppati in altri Paesi UE e rafforzamento ed effettivo utilizzo dei canali disponibili per l'accesso alle terapie per i malati rari • potenziamento della programmazione dell'accesso alle nuove terapie attraverso il miglioramento del programma di Horizon Scanning coordinato da AIFA con il coinvolgimento delle Regioni • piena integrazione dell'EU Joint Clinical Assessment (JCA) all'interno della valutazione nazionale, evitando duplicazioni valutative • rispetto del termine dei 100 giorni per la conclusione della procedura di rimborsabilità e prezzo, assicurando un dialogo aperto e continuo con le aziende • accelerazione del processo di accesso regionale per farmaci orfani e medicinali con caratteristiche di farmaco orfano ma approvati prima del Regolamento n. 141/2000 che abbiano completato la procedura di rimborsabilità e prezzo • monitoraggio dell'effettivo aggiornamento dei prontuari regionali e della disponibilità dei farmaci per la cura delle malattie rare entro i due mesi, come previsto dall'art. 38-quater del D.L. n. 152/2021 • maggiore trasparenza sui criteri di assegnazione dei Fondi previsti dalla L. n. 326/2003 e sulla loro utilizzazione • identificazione di risorse adeguate e processi semplificati e più rapidi di accesso ai farmaci orfani • migliore attuazione della Direttiva europea per l'assistenza sanitaria transfrontaliera, a favore di un accesso più omogeneo alle terapie tra i diversi Stati Membri • attuazione del PNMR 2023-2026 • creazione e uniformità dei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali attraverso l'elaborazione di apposite linee guida generali, da adattare e integrare a seconda della patologia • percorsi di diagnosi e assistenza facilitati per le malattie rare, con potenziale snellimento delle modalità di accesso alle indagini strumentali e di laboratorio necessarie al monitoraggio della cura • ricognizione delle infrastrutture materiali e organizzative, per effettuare una programmazione degli investimenti del SSN che sia in grado di rispondere alle necessità che sorgeranno dall'innovazione diagnostica e terapeutica nel campo delle malattie rare • estensione della durata di piani terapeutici e mantenimento dei Registri di monitoraggio e snellimento delle procedure di gestione di entrambi inclusa l'implementazione di un potenziale sistema di alert dell'imminente scadenza del piano terapeutico per medico o farmacia • potenziamento dell'utilizzo dei servizi di telemedicina – come da misura finanziata nel PNRR e gestita da Agenas – attraverso l'implementazione di piattaforme omogenee a livello regionale e nazionale • istituzione di piattaforme di consulenza specialistica per PLS e MMG che li supportino e guidino nel percorso diagnostico delle malattie rare e permettano di indirizzare il paziente a centri di cura dedicati

<p>Home therapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • previsione di un quadro normativo chiaro per l'utilizzo della home therapy su tutto il territorio nazionale, che preveda anche la possibilità di partnership pubblico-privato • risorse del PNRR per il potenziamento dei servizi domiciliari e accesso a questi servizi per i malati rari a prescindere dall'età • possibilità per i servizi sanitari regionali di avvalersi di prestazioni aggiuntive legate al supporto logistico e organizzativo per assicurare la somministrazione domiciliare delle terapie
<p>Distribuzione dei farmaci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • rendere automatico per alcuni farmaci A-PHT per le malattie rare l'inserimento nell'elenco dei farmaci in distribuzione per conto
<p>Studi clinici</p>	<ul style="list-style-type: none"> • collaborazione tra autorità regolatorie, Istituzioni, associazioni pazienti, società scientifiche, aziende farmaceutiche e ricercatori • 'dialogo precoce' tra AIFA ed EMA per l'acquisizione rapida dei risultati degli studi clinici e velocizzare i tempi di valutazione di AIFA • conferma delle indicazioni fornite sulla gestione delle sperimentazioni cliniche avviate durante l'emergenza Covid-19 • previsione di programmi di ricerca dedicati alle patologie rare previsti dal PNRR su sviluppo e implementazione dei registri di patologia • riconoscimento del carattere di urgenza delle sperimentazioni nelle malattie rare, considerate le loro peculiarità.



CAPITOLO 8B

APPROFONDIMENTI

Qualità delle evidenze pre e post-marketing nello sviluppo di terapie per le malattie rare: l'esempio della miastenia gravis

G. Trifirò, E. Bottani, M. Carollo
Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Verona

S. Crisafulli
Dipartimento di Medicina, Università di Verona

A. De Luca, B. Boccanegra, P. Mantuano
Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

8b.1- Miastenia gravis: epidemiologia, eziopatogenesi e manifestazioni cliniche

La miastenia gravis (MG) è una malattia neuromuscolare autoimmune caratterizzata da una compromissione della trasmissione neuromuscolare. Pur essendo rara, è la più comune tra le patologie a carico della trasmissione neuromuscolare. Si stima che l'incidenza annuale vari da 7 a 23 casi per milione, mentre la prevalenza da 70 a 320 casi per milione¹. La MG può colpire individui di qualsiasi età, ma si osserva spesso una distribuzione bimodale per quanto riguarda l'età e il sesso all'esordio, con un picco precoce nei secondi e terzi decenni di vita (predominanza femminile) e un picco tardivo tra il sesto e l'ottavo decennio di vita (predominanza maschile). Nel 20% dei nati da madri affette da MG, può verificarsi una forma transitoria della malattia, chiamata MG neonatale, causata dal passaggio transplacentare di anticorpi materni che interferiscono con la funzione della giunzione neuromuscolare². Inoltre, esistono anche forme più rare non immuno-mediate, indicate collettivamente come MG congenita (o sindromi miasteniche congenite, CMS), causate da varianti genetiche che influiscono negativamente sulla trasmissione neuromuscolare³.

A livello eziopatogenetico, l'80-90% dei pazienti affetti da MG presenta autoanticorpi contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina (anti-AChR)⁴. A livello cellulare, gli anti-AChR causano disfunzione alla giunzione neuromuscolare bloccando il legame dell'acetilcolina (ACh) al proprio recettore e attivando la distruzione complemento-mediata degli AChR. È importante sottolineare che la gravità della malattia non è strettamente correlata alla concentrazione plasmatica degli anti-AChR, sebbene, nei singoli pazienti, le variazioni dei livelli ematici di tali anticorpi possano essere utilizzate per monitorare l'efficacia del trattamento farmacologico⁵. Gli anti-AChR principalmente coinvolti

¹ Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46. Published 2010 Jun 18. doi:10.1186/1471-2377-10-46

² Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis [published correction appears in *J Child Neurol* 1992 Jul;7(3):325]. *J Child Neurol.* 1992;7(2):135-141. doi:10.1177/088307389200700202

³ Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2019;25(6):1767-1784. doi:10.1212/CON.0000000000000800

⁴ Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-2581. doi:10.1056/NEJMra1602678

⁵ Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016;263(4):826-834. doi:10.1007/s00415-015-7963-5

sono le immunoglobuline (Ig) G1 e G3, variabilmente espresse in termini quantitativi e strutturali (eterogeneità delle catene leggere delle Ig che riflettono l'eterogeneità di struttura degli AChR)^{6,7}.

Il 40-70% dei pazienti affetti da MG e sieronegativi per anti-AChR presentano anticorpi diretti verso un altro bersaglio localizzato a livello della membrana muscolare, la tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK)^{8,9}.

Gli anticorpi anti-MuSK appartengono principalmente alla classe IgG4 e, in misura minore, alla classe IgG1. La proteina MuSK è un componente transmembrana della giunzione neuromuscolare postsinaptica che, durante la formazione della giunzione neuromuscolare, media il *clustering* degli AChR e l'ancoraggio dell'acetilcolinesterasi alla giunzione neuromuscolare stessa. Tuttavia, non è ancora del tutto chiarito il ruolo degli anti-MuSK nella patogenesi della MG¹⁰.

La MG viene definita "sieronegativa" se non si rilevano anticorpi anti-AChR o anti-MuSK. Nella metà di questi pazienti, utilizzando test più sensibili (ad esempio immunofluorescenza), è possibile riscontrare anti-AChR "clusterizzati" (detti anche anti-AChR a bassa affinità)¹¹.

Inoltre, in tutti i casi, è possibile rilevare anche autoanticorpi diretti contro altri antigeni, la cui patogenicità non è ancora chiara. Tra questi rientrano gli anticorpi anti-*lipoprotein-related protein 4* (LRP4), gli anticorpi anti-*cortactin*, e gli anticorpi contro varie proteine muscolari intracellulari (es. il recettore della ryanodina, la titina, la miosina, l'alfa-actina, l'actina, la rapsina e la gravina)¹².

È stato dimostrato che anche l'immunità cellulo-mediata è coinvolta nella patogenesi della MG: i linfociti T, legandosi agli AChR, porterebbero infatti alla stimolazione della produzione di anticorpi da parte delle cellule B. Questa relazione viene confermata dall'associazione fra anomalie del timo, principalmente iperplasia timica (60-70% dei casi) e timoma (10-12% dei casi), e MG positiva agli anti-AChR, che frequentemente regredisce dopo timectomia^{13, 14, 15}.

Infine, è probabile che anche fattori genetici contribuiscano alla patogenesi della MG, tra cui alcuni tipi di antigene leucocitario umano come HLA-B8, DRw3 e DQw2. Una predisposizione genetica all'autoimmunità può in parte spiegare perché i pazienti con MG siano spesso affetti anche da altre malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide, il morbo di Graves e altre tiroiditi, o in anamnesi sia presente una storia familiare di disturbi autoimmuni¹⁶.

Oltre che in base allo stato anticorpale, la MG può anche essere classificata, sulla base delle manifestazioni cliniche, in oculare e generalizzata (MGg). Il 50% dei pazienti con MG oculare progrediscono alla forma generalizzata, mentre altri presentano un decorso più lieve che rimane limitato ai sintomi oculari^{17, 18}.

⁶ Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, Niks EH, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med.* 2014;275(1):12-26. doi:10.1111/joim.12163

⁷ Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172-184. doi:10.1002/mus.25973

⁸ Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7(3):365-368. doi:10.1038/85520

⁹ Lazaridis K, Tzartos SJ. Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. *Front Neurol.* 2020;11:596981. Published 2020 Nov 30. doi:10.3389/fneur.2020.596981

¹⁰ Ghazanfari N, Fernandez KJ, Murata Y, et al. Muscle specific kinase: organiser of synaptic membrane domains. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43(3):295-298. doi:10.1016/j.biocel.2010.10.008

¹¹ McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2004;55(4):580-584. doi:10.1002/ana.20061

¹² Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72(6):642-649. doi:10.1001/jamaneurol.2015.0203

¹³ Cron MA, Maillard S, Villegas J, et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):137-145. doi:10.1111/nyas.13519

¹⁴ Cavalcante P, Le Panse R, Berrih-Aknin S, et al. The thymus in myasthenia gravis: Site of "innate autoimmunity"? *Muscle Nerve.* 2011;44(4):467-484. doi:10.1002/mus.22103

¹⁵ Willcox N, Leite MI, Kadota Y, et al. Autoimmunizing mechanisms in thymoma and thymus. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132:163-173. doi:10.1196/annals.1405.021

¹⁶ Zhong H, Zhao C, Luo S. HLA in myasthenia gravis: From superficial correlation to underlying mechanism. *Autoimmun Rev.* 2019;18(9):102349. doi:10.1016/j.autrev.2019.102349

¹⁷ Witthayaweerarak J, Rattanalert N, Aui-Aree N. Prognostic factors for conversion to generalization in ocular myasthenia gravis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(19):e25899. doi:10.1097/MD.00000000000025899

¹⁸ Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):131-133. doi:10.1016/j.jns.2003.08.017

La valutazione dell'insieme dei sintomi e segni caratteristici della malattia è utile per la diagnosi differenziale, supportata da esami di laboratorio ed eventualmente elettromiografia per studiare l'attività elettrica dei muscoli e confermare la compromissione neuromuscolare¹⁹.

In generale, i sintomi principali della MG sono la debolezza muscolare, la facile faticabilità e la contrazione muscolare prolungata. La debolezza può essere diffusa o limitata a specifici gruppi muscolari e la sua intensità può variare da lieve e fluttuante nel corso della giornata (soprattutto nelle prime fasi della malattia) a tetraparesi grave con insufficienza respiratoria. Tipicamente si manifesta con diminuzione della forza contrattile del muscolo, senza sensazione di stanchezza. La debolezza muscolare colpisce più frequentemente i muscoli oculari e bulbari rispetto agli altri gruppi muscolari. I sintomi oculari, spesso asimmetrici, sono i più comuni nella MG e possono includere ptosi, dovuta alla debolezza dei muscoli elevatori delle palpebre, e diplopia. Per quanto riguarda il coinvolgimento bulbare, la debolezza coinvolge più spesso i muscoli orofaringei (causando difficoltà nella masticazione, disfagia, disartria e/o ipofonia) e/o i muscoli dell'espressione facciale ("smorfia miastenica"). Altri muscoli che possono essere coinvolti primariamente sono quelli del collo ("sindrome del collo cadente"), degli arti superiori come gli estensori del polso e delle dita e degli arti inferiori come i dorsiflessori del piede.^{20,21}

La debolezza dei muscoli respiratori produce i sintomi più gravi nella MG. Questa, quale possibile esordio di malattia, può portare ad un distress respiratorio acuto ed è una situazione pericolosa per la vita chiamata *crisi miastenica*. Può verificarsi spontaneamente durante una fase attiva della malattia o può essere precipitata da vari fattori, tra cui interventi chirurgici, infezioni o assunzione di alcuni farmaci.²²

La gravità dei sintomi può essere distinta utilizzando scale di valutazione, tra le quali quelle maggiormente utilizzate per valutare l'efficacia delle terapie negli RCT registrativi sono la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)²³ la *MG Activities of Daily Living* (MG-ADL)²⁴, la *Quantitative MG (QMG) Scoring System*²⁵, la *Myasthenia Gravis Composite* (MGC)^{26,27} e la *15-item Myasthenia Gravis Quality of Life* (MG-QOL15)^{28,29}.

¹⁹ Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(7):459-467. doi:10.1016/j.nmd.2006.05.006

²⁰ Estephan EP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(5 Suppl 1):257-265. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2022-S105

²¹ Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016;263(8):1473-1494. doi:10.1007/s00415-016-8045-z

²² Tanovska N, Novotni G, Szdova-Burneska S, et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(3):472-478. Published 2018 Mar 5. doi:10.3889/oamjms.2018.110

²³ Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000;55(1):16-23. doi:10.1212/wnl.55.1.16

²⁴ Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999;52(7):1487-1489. doi:10.1212/wnl.52.7.1487

²⁵ Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;841:769-772. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x

²⁶ Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, Sanders DB, Burns TM; MG Composite MG-QOL15 Study Group. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve.* 2012;45(6):820-825. doi:10.1002/mus.23260

²⁷ Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve.* 2012;45(6):909-917. doi:10.1002/mus.23330

²⁸ Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve.* 2016;54(6):1015-1022. doi:10.1002/mus.25198

²⁹ Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(7):459-467. doi:10.1016/j.nmd.2006.05.006

8b.2 - Terapia: dai farmaci classici alle nuove terapie

Sebbene ad oggi non sia ancora disponibile una cura definitiva per la MG, molteplici sono le opzioni terapeutiche disponibili in grado di alleviare significativamente i sintomi della patologia e migliorare la qualità di vita dei soggetti affetti. Nel 2020, la *Myasthenia Gravis Foundation of America*, grazie ad una *task force* creata *ad hoc* e composta da un panel di esperti provenienti da tutto il mondo, ha pubblicato delle linee guida con lo scopo di aiutare clinici ed associazioni di pazienti ad avere un quadro chiaro in merito alle strategie terapeutiche attualmente approvate³⁰.

Il primo approccio terapeutico ad essere stato perseguito, ormai quasi un secolo fa, è stato quello basato sulla stimolazione della trasmissione colinergica a livello della giunzione neuromuscolare, somministrando dapprima la fisostigmina (1934) e, qualche anno più avanti, la piridostigmina bromuro (1954), entrambi inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi³¹. Nonostante la loro breve emivita, questi composti sono tuttora considerati come farmaci di elezione nella terapia della MG, in quanto capaci di aumentare significativamente la forza muscolare, specialmente nelle forme più lievi della patologia.

Considerata la base autoimmunitaria della MG, i farmaci immunosoppressori hanno rappresentato un valido aiuto nel contrastare la gravità della sintomatologia. Corticosteroidi (prednisone), azatioprina, ciclosporina A e ciclofosfamide, sono solo alcuni degli agenti immunosoppressivi somministrati in regime terapeutico cronico, da soli o in combinazione. Tuttavia, gli effetti collaterali, anche gravi derivanti dall'uso sistematico di tali farmaci, rappresentano un importante limite al loro utilizzo a lungo termine. Inoltre, va tenuto conto che alcuni pazienti risultano non *responders* e non possono quindi beneficiare della terapia immunosoppressiva. Una possibile alternativa è rappresentata dalla somministrazione endovenosa di Ig (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) ad alto dosaggio, capaci di contrastare le IgG anti-AchR³². Le IVIg sono raccomandate nei pazienti miastenici in fase acuta e nei pazienti con MG refrattaria alle terapie immunosoppressive. Sebbene questo approccio farmacologico abbia riportato risultati soddisfacenti e una ottima compliance nei pazienti miastenici, l'efficacia a lungo termine è ancora in fase di valutazione.

Considerate le problematiche emerse, negli ultimi anni è stata messa a punto una strategia terapeutica innovativa avente come bersaglio il meccanismo a valle attivato dall'interazione dell'autoanticorpo IgG con il recettore colinergico, ossia la classica cascata del complemento. Nel dettaglio, sono stati sintetizzati degli anticorpi monoclonali umanizzati capaci di legare il fattore C5 del complemento e impedire il suo clivaggio, da parte dell'enzima C5 convertasi nelle forme attive C5a e C5b, quest'ultima in particolare responsabile del danno cellulare (**Figura 1**)³³. Approvato inizialmente nel 2007 per il trattamento della emoglobinuria parossistica notturna, l'eculizumab ha ricevuto nel 2017 l'approvazione per la terapia della MG AChR-positiva refrattaria a seguito dei risultati positivi ottenuti da un ampio studio clinico di fase III (REGAIN)³⁴. Successivamente, per incrementare la durata d'azione del trattamento che, nel caso dell'eculizumab, richiedeva una somministrazione ogni due settimane, è stato sintetizzato un nuovo anticorpo monoclonale umanizzato, il ravulizumab, in grado di legare con maggiore affinità il fattore C5, e approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2022³⁵. La sostituzione di un amminoacido del frammento Fc dell'eculizumab ha infatti consentito di ottenere un farmaco più efficace e con una durata d'azione più lunga, consentendo al ravulizumab di essere somministrato una volta ogni otto settimane.

³⁰ Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.00000000000011124*

³¹ Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. *Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-160. doi:10.2147/NDT.S8915*

³² Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12(12):CD002277. Published 2012 Dec 12. doi:10.1002/14651858.CD002277.pub4*

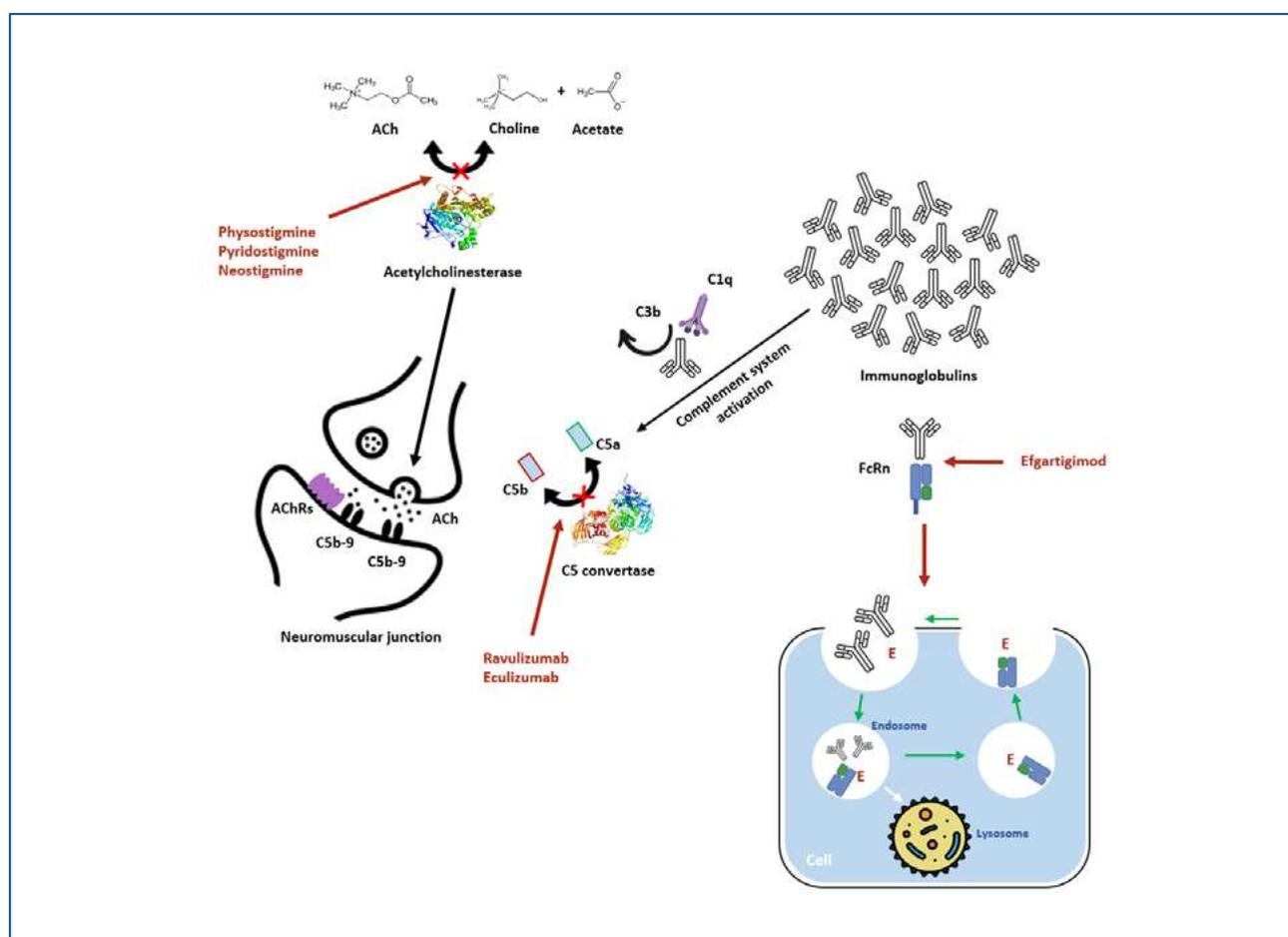
³³ Menon D, Barnett C, Bril V. *Novel Treatments in Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020;11:538. Published 2020 Jun 30. doi:10.3389/fneur.2020.00538*

³⁴ Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. *Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [published correction appears in Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):954]. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-986. doi:10.1016/S1474-4422(17)30369-1*

³⁵ McKeage K. *Ravulizumab: First Global Approval. Drugs. 2019;79(3):347-352. doi:10.1007/s40265-019-01068-2*

Proprio il frammento Fc, ma questa volta delle IgG anti-AchR circolanti, è stato individuato come *target* farmacologico nella terapia della MG. Nel dettaglio, il recettore Fc neonatale (FcRn) protegge le IgG dalla degradazione lisosomiale e il suo blocco induce una drastica riduzione del riciclo delle IgG circolanti. L'efgartigimod è un frammento di anticorpo IgG umano ingegnerizzato capace di legarsi con elevata affinità al recettore FcRn, aumentando così la degradazione delle IgG endogene e bloccandone il riciclo. I risultati incoraggianti dei *trial* clinici hanno spinto l'FDA all'approvazione del farmaco nel 2021 per il trattamento della MG negli adulti positivi agli anticorpi anti-AChR³⁶. L'individuazione della cascata del complemento e del recettore FcRn quali potenziali nuovi *target* per la terapia della MG è stata possibile anche grazie al contributo della ricerca preclinica, *in vitro* e su modelli animali, che ha consentito di chiarire l'importanza di meccanismi patogenici ancora poco conosciuti nell'instaurarsi della patologia. Gli studi preclinici hanno contribuito, inoltre, alla scoperta di farmaci utili nella terapia delle CMS correlate alle mutazioni del gene DOK7³⁷, che codifica per una proteina citoplasmatica espressa specificamente nel muscolo ed essenziale per la formazione di sinapsi muscolari. Nel dettaglio, i β_2 -agonisti adrenergici, e in particolare il salbutamolo, sono utilizzati con successo nei pazienti affetti da CMS, sebbene il meccanismo d'azione di tali farmaci non sia ancora del tutto chiarito³⁸.

Figura 1
Farmaci innovativi per la terapia della MG e loro principale meccanismo d'azione



Abbreviazioni: ACh = acetilcolina; AChR = recettore dell'acetilcolina; E = efgartigimod; FcRn = recettore Fc neonatale

³⁶ Heo YA. Efgartigimod: First Approval [published correction appears in *Drugs*. 2022 Apr;82(5):611]. *Drugs*. 2022;82(3):341-348. doi:10.1007/s40265-022-01678-3

³⁷ Webster RG, Vanhaesebrouck AE, Maxwell SE, et al. Effect of salbutamol on neuromuscular junction function and structure in a mouse model of DOK7 congenital myasthenia. *Hum Mol Genet*. 2020;29(14):2325-2336. doi:10.1093/hmg/ddaa116

³⁸ Burke G, Hiscock A, Klein A, et al. Salbutamol benefits children with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(2):170-175. doi:10.1016/j.nmd.2012.11.004

8b.3 - Prove precliniche: vantaggi e limiti

I modelli sperimentali di MG autoimmune (*Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis*, EAMG) sono stati di grande aiuto nel corso degli anni per la comprensione della patogenesi della MG e del ruolo del sistema del complemento, ipotizzato per la prima volta già nel 1960^{39,40}, nonché per identificare nuove immunoterapie per la modulazione della malattia in atto⁴¹.

Numerosi modelli di EAMG (topo, ratto, coniglio) sono stati prodotti in passato con diverse tecniche di immunizzazione. Ad oggi, vi sono delle linee guida di riferimento per indurre la malattia autoimmune nell'animale a cui i ricercatori si attengono per ottenere modelli standardizzati di alto livello^{42,43}.

Gli studi preclinici che hanno portato all'identificazione dei *target* terapeutici sono stati condotti prevalentemente in roditori in grado di riprodurre in modo fedele i sintomi clinici di MG (tra cui debolezza muscolare, faticabilità, diminuita risposta alla stimolazione nervosa ripetitiva) e le sue caratteristiche immunopatologiche⁴⁴; modelli transgenici *knockout* e mutanti sono stati, infatti, di fondamentale importanza per lo studio dei meccanismi biologici alla base della patogenesi della MG. Grazie ad essi, è emerso che l'attivazione della via classica del complemento^{45,46,47}, ma non della via alternativa o della lectina^{48,49}, ha un ruolo centrale nella patogenesi della EAMG dovuta alla presenza di anticorpi anti-AChR^{47,48} o anti-LRP4⁵⁰, diversamente dai modelli con anticorpi anti-MuSK in cui la via del complemento non è attivata⁵¹. Nel modello sperimentale EAMG, l'inibizione della proteina C5 è emersa come un bersaglio terapeutico importante⁵² da preferire rispetto all'inibizione di altri componenti a monte nella via del complemento, come ad esempio C3, a cui sono associati importanti effetti collaterali.

Quindi, al fine di ottenere potenti inibitori della componente C5 del complemento, sono stati generati pannelli di anticorpi monoclonali murini diretti contro la proteina C5 umana e inizialmente sottoposti a *screening in vitro* per la capacità di inibire il complesso del complemento terminale umano in un test emolitico standard¹⁵. I candidati più potenti sono stati clonati e purificati e l'attività funzionale è stata ulteriormente caratterizzata per identificare gli anticorpi anti-C5 in grado di bloccare efficacemente la generazione di C5a. Tra circa 30.000 candidati, è stato identificato il già citato eculizumab, anticorpo monoclonale murino 5G1.1 e successivamente umanizzato per ridurre il potenziale di immunogenicità^{53,54}. L'attività di eculizumab contro la proteina C5 umana è altamente specie-specifica, con un'attività minima contro la proteina C5 di qualsiasi altro primate o mammifero, rendendo pertanto impossibile l'ideazione di studi preclinici in modelli animali⁵⁵. Per tale motivo, l'attività farmacologica *in vivo* è

³⁹ Simpson JA. Myasthenia gravis--validation of a hypothesis. *Scott Med J*. 1977;22(3):201-210. doi:10.1177/003693307702200305

⁴⁰ Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1960;105:177-184. doi:10.3181/00379727-105-26050

⁴¹ Baggi F, Antozzi C, Toscani C, Cordiglieri C. Acetylcholine receptor-induced experimental myasthenia gravis: what have we learned from animal models after three decades?. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012;60(1):19-30. doi:10.1007/s00005-011-0158-6

⁴² Losen M, Martinez-Martinez P, Molenaar PC, et al. Standardization of the experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) model by immunization of rats with *Torpedo californica* acetylcholine receptors--Recommendations for methods and experimental designs. *Exp Neurol*. 2015;270:18-28. doi:10.1016/j.expneurol.2015.03.010

⁴³ Tuzun E, Berrih-Aknin S, Brenner T, et al. Guidelines for standard preclinical experiments in the mouse model of myasthenia gravis induced by acetylcholine receptor immunization. *Exp Neurol*. 2015;270:11-17. doi:10.1016/j.expneurol.2015.02.009

⁴⁴ Christadoss P, Poussin M, Deng C. Animal models of myasthenia gravis [published correction appears in *Clin Immunol* 2000 May;95(2):170]. *Clin Immunol*. 2000;94(2):75-87. doi:10.1006/clim.1999.4807

⁴⁵ Sahashi K, Engel AG, Linstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1978;37(2):212-223. doi:10.1097/00005072-197803000-00008

⁴⁶ Lennon VA, Lambert EH. Monoclonal autoantibodies to acetylcholine receptors: evidence for a dominant idiosyncrasy and requirement of complement for pathogenicity. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;377:77-96. doi:10.1111/j.1749-6632.1981.tb33725.x

⁴⁷ Christadoss P. C5 gene influences the development of murine myasthenia gravis. *J Immunol*. 1988;140(8):2589-2592.

⁴⁸ Li J, Qi H, Tüzün E, et al. Mannose-binding lectin pathway is not involved in myasthenia gravis pathogenesis. *J Neuroimmunol*. 2009;208(1-2):40-45. doi:10.1016/j.jneuroim.2008.12.013

⁴⁹ Huda R, Tüzün E, Christadoss P. Complement C2 siRNA mediated therapy of myasthenia gravis in mice. *J Autoimmun*. 2013;42:94-104. doi:10.1016/j.jaut.2013.01.003

⁵⁰ Ulusoy C, Çavuş F, Yılmaz V, Tüzün E. Immunization with Recombinantly Expressed LRP4 Induces Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis in C57BL/6 Mice. *Immunol Invest*. 2017;46(5):490-499. doi:10.1080/08820139.2017.1299754

⁵¹ Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol*. 2012;180(2):798-810. doi:10.1016/j.ajpath.2011.10.031

⁵² Morgan BP. Regulation of the complement membrane attack pathway. *Crit Rev Immunol*. 1999;19(3):173-198.

⁵³ Thomas TC, Rollins SA, Rother RP, et al. Inhibition of complement activity by humanized anti-C5 antibody and single-chain Fv. *Mol Immunol*. 1996;33(17-18):1389-1401. doi:10.1016/s0161-5890(96)00078-8

⁵⁴ Rother RP, Rollins SA, Mojcić CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2007 Dec;25(12):1488]. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1256-1264. doi:10.1038/nbt1344

stata esplorata con anticorpi surrogati specifici contro la forma murina della proteina C5 in modelli preclinici di EAMG, ottenendo risultati molto incoraggianti: la somministrazione di anticorpi anti-C5 preveniva lo sviluppo della malattia se eseguita prima dell'induzione, o riduceva significativamente i biomarcatori di risposta immunitaria e la sintomatologia (astenia) in animali già indotti^{56,57}.

Studi tossicologici a supporto dell'uso clinico di eculizumab sono stati condotti nei topi utilizzando l'anticorpo surrogato BB5.1, fino a dosi di 60 mg/kg/settimana. Non sono stati osservati effetti avversi negli studi di tossicità cronica fino a 6 mesi o negli studi sulla fertilità; gli studi tossicologici sullo sviluppo dell'animale hanno invece evidenziato lievi effetti sullo sviluppo in alcuni animali a dosi di 60 mg/kg a settimana¹⁷.

Questi studi hanno aperto la strada per gli studi clinici che hanno successivamente portato all'approvazione nel 2014 di eculizumab come primo farmaco orfano per la terapia della MG⁵⁸.

Similmente, ravulizumab, è stato sviluppato con lo scopo di avere un farmaco con emivita maggiore rispetto a eculizumab⁵⁹. Questo farmaco è stato testato in studi preclinici di farmacocinetica e farmacodinamica condotti in modelli murini geneticamente modificati, che ne hanno confermato l'efficacia terapeutica e la prolungata durata d'azione⁶⁰.

Un'altra strategia farmacologica individuata grazie all'utilizzo dei modelli animali consiste nella deplezione degli anticorpi IgG circolanti. Per fare questo, i ricercatori hanno studiato gli effetti terapeutici, in due modelli di EAMG di ratto, della somministrazione di FcRn⁶¹. Questi studi hanno dimostrato un miglioramento significativo della sintomatologia (astenia, tremori, decesso), e una forte diminuzione della concentrazione degli anticorpi anti-AchR in entrambi i modelli EAMG testati⁶⁵. Successivi studi su scimmia e topi inoculati con differenti anticorpi umanizzati anti-FcRn hanno confermato la riduzione selettiva dei livelli di IgG negli animali^{62, 63}. Questi studi hanno consentito il recente sviluppo di efgartigimod, frammento Fc di anticorpo IgG umano, modificato (grazie all'utilizzo della *antibodies that enhance IgG degradation* (ABDEG)[®] *technology*⁶⁴) per aumentarne l'affinità per FcRn⁶⁵. La somministrazione di efgartigimod in scimmie ha causato una riduzione del 75% delle IgG circolanti, dimostrando l'efficacia di questo farmaco in primati non umani. Ad oggi è presente un unico studio preclinico con efgartigimod in un modello murino di EAMG. In questo studio, il modello è stato iniettato con IgG4 purificate da pazienti con MG positivi agli anticorpi anti-MuSK per indurre la malattia e, dopo 5 giorni, trattato con efgartigimod; i ricercatori hanno evidenziato un calo significativo del titolo di IgG umane di circa 8 volte rispetto al gruppo di controllo, con recupero della forza muscolare⁶⁶. Questi dati potrebbero aprire la strada all'utilizzo di efgartigimod anche in pazienti MG negativi agli anticorpi anti-AChR.

⁵⁵ Martin PL, Bugelski PJ. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of monoclonal antibodies and fusion proteins: soluble targets. *Br J Pharmacol.* 2012;166(3):806-822. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01812.x

⁵⁶ Zhou Y, Gong B, Lin F, Rother RP, Medof ME, Kaminski HJ. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. *J Immunol.* 2007;179(12):8562-8567. doi:10.4049/jimmunol.179.12.8562

⁵⁷ Soltys J, Kusner LL, Young A, et al. Novel complement inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2009;65(1):67-75. doi:10.1002/ana.21536

⁵⁸ Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis [published correction appears in *Drugs.* 2018 Mar 9]. *Drugs.* 2018;78(3):367-376. doi:10.1007/s40265-018-0875-9

⁵⁹ Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-539. doi:10.1182/blood-2018-09-876136

⁶⁰ Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195909. Published 2018 Apr 12. doi:10.1371/journal.pone.0195909

⁶¹ Liu L, Garcia AM, Santoro H, et al. Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade. *J Immunol.* 2007;178(8):5390-5398. doi:10.4049/jimmunol.178.8.5390

⁶² Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs.* 2018;10(7):1111-1130. doi:10.1080/19420862.2018.1505464

⁶³ Nixon AE, Chen J, Sexton DJ, et al. Fully human monoclonal antibody inhibitors of the neonatal Fc receptor reduce circulating IgG in non-human primates. *Front Immunol.* 2015;6:176. Published 2015 Apr 23. doi:10.3389/fimmu.2015.00176

⁶⁴ Dos Santos JBR, Gomes RM, da Silva MRR. Abdeg technology for the treatment of myasthenia gravis: efgartigimod drug experience. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(9):879-888. doi:10.1080/1744666X.2022.2106972

⁶⁵ Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest.* 2018;128(10):4372-4386. doi:10.1172/JCI97911

⁶⁶ Huijbers MG, Plomp JJ, van Es IE, et al. Efgartigimod improves muscle weakness in a mouse model for muscle-specific kinase myasthenia gravis. *Exp Neurol.* 2019;317:133-143. doi:10.1016/j.expneurol.2019.03.001

Una sintesi degli studi preclinici che hanno portato alla scoperta dei farmaci appena descritti è riportata in **Tabella 1**, mentre per brevità e per le ricerche ancora in corso non si riportano le evidenze precliniche riguardanti i farmaci con analoghi meccanismi d'azione, descritti nell'ultima sezione di questo capitolo, e ancora non approvati per la MG. Come accennato nel paragrafo precedente, la ricerca preclinica ha svolto un ruolo cruciale anche nell'individuazione di strategie terapeutiche efficaci per il trattamento delle CMS. Infatti, l'individuazione della proteina DOK7 quale componente fondamentale per la corretta sinaptogenesi a livello della giunzione neuromuscolare ha aperto un nuovo filone di ricerca⁶⁷. Alterazioni di questa proteina sono causa di denervazione a livello della placca motrice in modelli murini di invecchiamento; inoltre, topi *knockout* per il gene DOK7 mostrano alterazioni nella formazione dei *cluster* dei recettori colinergici a livello della giunzione neuromuscolare. La scoperta che le mutazioni *loss-of-function* nel gene codificante la proteina DOK7 sono frequenti nei pazienti affetti da CMS ha indotto i ricercatori a sperimentare strategie terapeutiche in grado di mitigare gli effetti negativi derivati dall'assenza della proteina⁶⁸. Inoltre, studi preclinici su modelli animali di zebrafish e roditori hanno dimostrato l'efficacia degli agonisti β -adrenergici, in particolare il salbutamolo, nel potenziamento della formazione di *clusters* dei recettori colinergici e dei contatti sinaptici a livello della giunzione neuromuscolare^{69,70}.

Sebbene il meccanismo d'azione di tali farmaci non sia ancora del tutto chiarito, le incoraggianti evidenze precliniche hanno permesso di predisporre i successivi *trial* clinici che hanno confermato l'efficacia del salbutamolo anche nei pazienti CMS. Studi preclinici su topi transgenici, inoltre, stanno aprendo la strada a terapie geniche che prevedono la veicolazione del gene DOK7 tramite vettore virale adeno-associato, con risultati promettenti in termini di ripristino della funzionalità della giunzione neuromuscolare⁷¹.

Tabella 1
Studi preclinici relativi alle tre nuove terapie autorizzate per il trattamento della MG

Farmaco	Meccanismo d'azione	Studi preclinici
Eculizumab	Anticorpo monoclonale umanizzato anti-C5	<p>1988: C5 è identificato come bersaglio per la cura della EAMG in modelli murini.</p> <p>1996: l'anticorpo umanizzato h5G1.1 (eculizumab) mostra un potente effetto inibitorio contro C5 umano in studi in vitro.</p> <p>2007-2009: anticorpi anti-C5 attenuano la progressione di EAMG nel ratto.</p>
Ravulizumab	Anticorpo monoclonale umanizzato anti-C5	<p>2018: mediante ingegnerizzazione della sequenza di eculizumab, si dimostra che ravulizumab ha un'emivita circa 4 volte superiore rispetto all'anticorpo parentale in modelli murini.</p>
Efgartigimod	Frammento IgG di Anticorpo monoclonale anti-FcRn	<p>2007: la somministrazione di un anticorpo anti-FcRn in due modelli sperimentali di EAMG riduce in modo significativo la sintomatologia e il livello di IgG anti-AChR.</p> <p>2015-2018: anticorpi umanizzati anti-FcRn riducono in modo efficace le IgG circolanti in modelli di scimmia e topo.</p> <p>2018: sviluppo di efgartigimod in vitro e studi di farmacocinetica, farmacodinamica e tossicità nella scimmia.</p> <p>2019: la somministrazione di efgartigimod in un modello murino di EAMG riduce in modo significativo gli anticorpi anti-MuSK e i sintomi della malattia, dimostrandone l'efficacia in vivo.</p>

Abbreviazioni: AChR = recettore nicotinico dell'acetilcolina; EAMG = *Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis*; FcRn = recettore Fc neonatale; IgG = immunoglobuline G; MuSK = tirosin-chinasi muscolo-specifica.

⁶⁷ Ueta R, Sugita S, Minegishi Y, et al. DOK7 Gene Therapy Enhances Neuromuscular Junction Innervation and Motor Function in Aged Mice. *iScience*. 2020;23(8):101385. doi:10.1016/j.isci.2020.101385

⁶⁸ Yamanashi Y, Higuch O, Beeson D. Dok-7/MuSK signaling and a congenital myasthenic syndrome. *Acta Myol*. 2008;27(1):25-29.

⁶⁹ McMacken G, Cox D, Roos A, Müller J, Whittaker R, Lochmüller H. The beta-adrenergic agonist salbutamol modulates neuromuscular junction formation in zebrafish models of human myasthenic syndromes. *Hum Mol Genet*. 2018;27(9):1556-1564. doi:10.1093/hmg/ddy062

⁷⁰ Webster RG, Vanhaesebrouck AE, Maxwell SE, et al. Effect of salbutamol on neuromuscular junction function and structure in a mouse model of DOK7 congenital myasthenia. *Hum Mol Genet*. 2020;29(14):2325-2336. doi:10.1093/hmg/ddaa116

⁷¹ Ramdas S, Beeson D. Congenital myasthenic syndromes: where do we go from here?. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(10):943-954. doi:10.1016/j.nmd.2021.07.400

8b.4 - Nuove terapie per la miastenia gravis: evidenze dagli studi clinici su eculizumab, ravulizumab ed efgartigimod

Eculizumab è un farmaco orfano autorizzato dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), tramite procedura di *accelerated assessment*, per il trattamento di pazienti adulti affetti da MGg refrattaria positivi agli anticorpi anti-AChR. L'efficacia di questo farmaco è stata dimostrata nello studio registrativo REGAIN (NCT01997229), un *trial* clinico randomizzato controllato (RCT) di fase III, condotto su 125 pazienti di età ≥ 18 anni, con un punteggio totale nella scala MG-ADL ≥ 6 , e che nell'ultimo anno non avevano risposto positivamente ad almeno due terapie immunosoppressive o a una terapia immunosoppressiva e immunoglobuline intravenose o plasmaferesi⁷². I pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con eculizumab per via endovenosa (N= 62 pazienti) o con placebo (N= 63 pazienti) per 26 settimane. L'*endpoint* primario dello studio era costituito dalla variazione rispetto al *baseline* nel punteggio totale della scala MG-ADL alla settimana 26, mentre fra gli *endpoint* secondari c'erano la variazione rispetto al *baseline* nel punteggio totale delle scale QMG, MGC e MG-QOL15, alla settimana 26. Per quanto riguarda l'*endpoint* primario, l'analisi non ha rilevato differenze significative tra l'eculizumab e il placebo. Diversamente, le analisi di sensibilità, che hanno incluso misurazioni periodiche dei punteggi delle scale MG-ADL, QMG, MGC, e MG-QOL15 nel corso del *follow-up*, hanno rivelato un effetto positivo statisticamente significativo.

Centodiciassette dei 125 pazienti arruolati nel *trial* REGAIN sono stati successivamente arruolati in uno studio di estensione a lungo termine (Studio ECU-MG-302; NCT02301624), in cui tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento con eculizumab⁷³. I pazienti già trattati con questo farmaco nel *trial* REGAIN hanno continuato a mostrare effetti benefici per tutti gli *endpoint* nell'arco di ulteriori 130 settimane di trattamento con eculizumab. Analogamente, è stato osservato un miglioramento clinico anche nei pazienti precedentemente trattati con placebo. In questo studio, i medici potevano modulare le terapie immunosoppressive di base per la gestione della MGg refrattaria. Alla fine dello studio, il 72% dei pazienti aveva interrotto o ridotto il dosaggio giornaliero di almeno una terapia immunosoppressiva.

Ravulizumab è stato approvato dall'EMA come terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da MGg e positivi agli anticorpi anti-AChR. Inizialmente autorizzato come farmaco orfano il 30 maggio 2016, ravulizumab è stato ritirato dall'elenco dei farmaci orfani nel giugno 2019 su richiesta dell'azienda farmaceutica titolare dell'autorizzazione all'immissione del commercio del farmaco.

L'efficacia di ravulizumab in pazienti adulti affetti da MGg è stata valutata nello studio CHAMPION-MG (NCT03920293), un RCT di fase III in doppio cieco e controllato con placebo⁷⁴. I criteri di eleggibilità per l'inclusione del *trial* prevedevano: (i) età ≥ 18 anni e peso ≥ 40 kg, (ii) una diagnosi di MG da almeno 6 mesi, (iii) classe di gravità II-IV secondo la classificazione MGFA, un punteggio ≥ 6 nella scala MG-ADL e test sierologico positivo per anticorpi anti-AChR durante le fasi di *screening* e randomizzazione. I pazienti che ricevevano terapie immunosoppressive potevano proseguire la terapia per l'intera durata dello studio.

I 175 pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con ravulizumab per via endovenosa (N= 86 pazienti) o con placebo (N= 89 pazienti) per 26 settimane. L'*endpoint* primario dello studio era costituito dalla variazione nel punteggio totale della scala MG-ADL alla settimana 26 rispetto al *baseline*. Gli *endpoint* secondari consistevano nella variazione rispetto al *baseline* nel punteggio totale del QMG, della scala *revised* MG-QOL15 e della scala *Neuro-QoL Fatigue* alla settimana 26. L'analisi primaria ha dimostrato che, rispetto al placebo, ravulizumab ha determinato una variazione media significativa dei valori della scala MG-ADL (-3,1 vs. -1,4; $p < 0,001$) e della scala

⁷² Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [published correction appears in Lancet Neurol. 2017 Dec;16(12):954]. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-986. doi:10.1016/S1474-4422(17)30369-1

⁷³ Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2019;60(1):14-24. doi:10.1002/mus.26447

⁷⁴ Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis [published online ahead of print, 2023 Jun 23]. Neurol Ther. 2023;10.1007/s40120-023-00514-4. doi:10.1007/s40120-023-00514-4

QMG (-2,8 vs. -0,8; $p < 0,001$), in favore del ravulizumab. I punteggi totali della scala QMG sono migliorati di 5 punti o più in una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con ravulizumab rispetto a quelli trattati con placebo (30,0% vs. 11,3%; $p = 0,005$).

Ai pazienti partecipanti a questo studio è stato successivamente consentito di passare ad uno studio di estensione in aperto, della durata di quattro anni, durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto ravulizumab. Dei 175 pazienti arruolati nel *trial* CHAMPION-MG, 161 hanno proseguito con lo studio di estensione *open-label* (NCT03920293), ancora in corso, e i dati relativi alle prime 60 settimane dello studio sono stati pubblicati ad aprile 2023⁷⁵. Gli *endpoint* per la valutazione dell'efficacia del farmaco hanno incluso la variazione dei punteggi dopo 60 settimane di trattamento. I risultati di questo studio hanno dimostrato che, nell'arco delle 60 settimane, ravulizumab è stato associato ad un miglioramento dei punteggi delle scale MG-ADL e QMG sia per i pazienti che avevano proseguito il trattamento con il farmaco che per quelli che hanno ricevuto inizialmente il placebo durante il periodo randomizzato e controllato di 26 settimane.

Efgartigimod è un farmaco orfano approvato dall'EMA ad agosto del 2022 per il trattamento, in aggiunta alla terapia standard, dei pazienti adulti con MGg che sono positivi all'anticorpo anti-AChR. L'efficacia di questo farmaco per il trattamento della MGg è stata valutata nel *trial* ADAPT (NCT03669588), un RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 26 settimane⁷⁶. Questo *trial* ha arruolato 167 pazienti con almeno 18 anni di età, con diagnosi di MGg, con un punteggio della scala MG-ADL ≥ 5 e classe di gravità II-IV secondo la classificazione MGFA, in trattamento con dosi stabili di almeno un trattamento per la MGg (inibitori dell'acetilcolinesterasi, corticosteroidi o altra terapia immunomodulante, in combinazione o in monoterapia). I pazienti sono stati randomizzati, in rapporto 1:1, a ricevere il trattamento con efgartigimod 10 mg/kg (N= 84 pazienti) o con placebo (N= 83 pazienti), somministrati tramite quattro infusioni per ciclo di trattamento (un'infusione a settimana). L'*endpoint* primario per la valutazione dell'efficacia era la proporzione di pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR valutati come *responders* secondo la scala MG-ADL (cioè, quei pazienti che presentavano un miglioramento nella scala MG-ADL di almeno 2 punti entro la fine della quarta settimana del primo ciclo di trattamento, mantenuto per almeno 4 settimane consecutive). Sono stati valutati anche cinque *endpoint* secondari: (1) la proporzione di pazienti positivi agli anti-AChR definiti *responders* secondo la scala QMG (cioè, quei pazienti che presentavano un miglioramento nella scala QMG di almeno 3 punti entro la fine della quarta settimana del primo ciclo di trattamento, mantenuto per almeno 4 settimane consecutive); (2) la proporzione di *responders* secondo la scala MG-ADL nel corso del primo ciclo di trattamento, nell'intera popolazione arruolata nel *trial*; (3) durata dell'effetto sul punteggio della scala MG-ADL tra i pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR, fino al giorno 126; (4) il tempo intercorso dalla settimana successiva alla quarta infusione all'assenza di miglioramenti clinicamente significativi nella popolazione di pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR; e (5) la proporzione di *responders* precoci al trattamento (cioè, pazienti con miglioramento ≥ 2 punti nella scala MG-ADL già alla seconda settimana) tra i pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR. I risultati di questo studio hanno dimostrato che, su un totale di 129 pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR, è stata osservata una proporzione maggiore di *responders* tra i pazienti trattati con efgartigimod (44 su 65; 68%) rispetto a quelli trattati con placebo (19 su 64; 30%), con un *odds ratio* pari a 4,95 [intervallo di confidenza al 95% (95% IC): 2,21-11,53]. Efgartigimod è risultato significativamente più efficace del placebo anche per tutti gli *endpoint* secondari, ad eccezione del tempo intercorso dalla settimana successiva alla quarta infusione all'assenza di miglioramenti clinicamente significativi nella popolazione di pazienti positivi agli anti-AChR.

È attualmente in corso (NCT04980495) uno studio di estensione in aperto, della durata massima stimata di 128 settimane, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine di efgartigimod, e ad oggi non sono stati ancora pubblicati risultati.

⁷⁵ Meisel A, Annane D, Vu T, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol.* 2023;270(8):3862-3875. doi:10.1007/s00415-023-11699-x

⁷⁶ Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):e5]. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):526-536. doi:10.1016/S1474-4422(21)00159-9

Al 22 giugno 2023, oltre ai *trial* registrativi e agli studi di estensione *open-label* sopra descritti, sono stati identificati uno studio osservazionale e dieci studi sperimentali relativi ai suddetti tre farmaci approvati per il trattamento della MG su clinicaltrials.gov (**Tabella 2**). Più in dettaglio, lo studio osservazionale retrospettivo multicentrico è finalizzato alla raccolta dei dati sugli esiti clinici e sulla sicurezza a lungo termine di eculizumab e ravulizumab (NCT04202341). Dei dieci studi sperimentali, cinque erano di fase III, due di fase II/III, due di fase II e uno era un *expanded access study* (NCT04777734), cioè un programma per l'uso compassionevole del farmaco, volto a valutare l'efficacia di efgartigimod su un campione più ampio di pazienti che non sono risultati eleggibili all'inclusione negli altri RCT.



Tabella 2

Studi clinici sperimentali e osservazionali relativi a eculizumab, ravulizumab ed efgartigimod registrati su clinicaltrials.gov al 22 giugno 2023

Titolo dello studio (NCT)	Status	Farmaco in studio	Età popolazione in studio	Outcome primario	Fase	Pazienti arruolati	Disegno dello studio
Studi sperimentali							
A phase 3 open-label study of eculizumab in pediatric participants with refractory generalized myasthenia gravis (gMG) (NCT03759366)	In corso	Eculizumab	6-17 anni	Variazione del punteggio totale della scala MG-ADL alla settimana 26, a prescindere dal trattamento di emergenza	III	11	Trial clinico a braccio singolo open label
Safety and efficacy study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis (NCT00727194)	Terminato	Eculizumab	18-80 anni	Proporzione di pazienti con una riduzione di 3 punti nel punteggio totale della scala QMG	II	14	Trial clinico randomizzato cross-over in doppio cieco controllato vs placebo
A study to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis who have generalized muscle weakness (NCT02965573)	Completato	Efgartigimod	≥ 18 anni	Valutazione dell'incidenza e della gravità di eventi avversi e della variazione dei segni vitali dal baseline al giorno 78	II	24	Trial clinico randomizzato in doppio cieco controllato vs placebo
A safety and tolerability study of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis who have generalized muscle weakness (NCT03770403)	Completato	Efgartigimod	≥ 18 anni	Valutazione dell'incidenza di eventi avversi (gravi) associate al trattamento in pazienti positivi agli anticorpi anti-AChR	III	151	Trial clinico a braccio singolo open label
Evaluating long-term safety of efgartigimod administered intravenously in children with generalized myasthenia gravis (NCT05374590)	In corso	Efgartigimod	2-18 anni	Incidenza e gravità di eventi avversi e valutazione di variazioni di altezza e peso (follow-up: 4 anni)	II/III	12	Trial clinico a braccio singolo open label
Evaluating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of efgartigimod administered intravenously in children with generalized myasthenia gravis (NCT04833894)	In corso	Efgartigimod	2-18 anni	Valutazione delle concentrazioni di efgartigimod per determinare la clearance e il volume di distribuzione	II/III	12	Trial clinico a braccio singolo open label
Evaluating the long-term safety and tolerability of efgartigimod PH20 SC administered subcutaneously in patients with generalized myasthenia gravis (NCT04818671)	In corso	Efgartigimod	≥ 18 anni	Incidenza e gravità di eventi avversi (follow-up: 3,5 anni)	III	183	Trial clinico a braccio singolo open label
Evaluating the pharmacodynamic noninferiority of efgartigimod PH20 SC administered subcutaneously as compared to efgartigimod administered intravenously in patients with generalized myasthenia gravis (NCT04735432)	Completato	Efgartigimod	≥ 18 anni	Variazione (%), rispetto al baseline, dei livelli totali di IgG dopo 4 settimane di trattamento	III	110	Trial clinico randomizzato open label
Evaluation of pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, safety, and immunogenicity of ravulizumab administered intravenously in pediatric participants with generalized myasthenia gravis (gMG) (NCT05644561)	In corso	Ravulizumab	6-18 anni	Valutazione delle concentrazioni plasmatiche e serica di ravulizumab dal giorno 1 al giorno 18	III	12	Trial clinico a braccio singolo open label
Studi per uso compassionevole							
Efgartigimod expanded access for generalized myasthenia gravis (NCT04777734)	In corso	Efgartigimod	≥ 18 anni	N.A.	N.A.	N.A.	Expanded access program
Studi osservazionali							
Registry of participants with generalized myasthenia gravis treated with Alexion c5 inhibition therapies (C5ITs) (NCT04202341)	In corso	Eculizumab, Ravulizumab	≥ 18 anni	Variazione dello score totale della scala MG-ADL (follow-up approssimativo: 5 anni dall'arruolamento)	N.A.	500	Registro retrospettivo multinazionale di pazienti affetti da MG generalizzata

Abbreviazioni: AChR= Recettore dell'acetilcolina; IgG= Immunoglobuline G; MG-ADL= Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; N.A.= non applicabile; NCT= National Clinical Trial number; QMG= Quantitative Myasthenia Gravis Scoring System.

8b.5 - Prospettive future

Diverse molecole sono attualmente in fase di valutazione per il trattamento della MG (**Tabella 3**). Più in dettaglio, nei prossimi anni saranno disponibili i risultati dei *trial* clinici di fase III di nipocalimab e batoclimab (due antagonisti del recettore FcRn)⁷⁷, satralizumab (un antagonista del recettore dell'interleuchina-6 già autorizzato in Italia per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica)⁷⁸, inebilizumab (un anticorpo monoclonale anti-CD19)⁷⁹, gefurilumab (un anticorpo monoclonale inibitore della proteina del complemento C5)⁸⁰, e vemircopan (un inibitore della proteasi fattore D)⁸¹. Inoltre, nel 2023 sono stati pubblicati i risultati degli RCT di fase III su rozanolixizumab, un antagonista del recettore FcRn, e zilucoplan, un inibitore della proteina del complemento C5.

L'efficacia di rozanolixizumab è stata valutata nello studio MycarinG, un *trial* clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo che ha arruolato 200 pazienti di età ≥ 18 anni con MGg positiva per anticorpi anti-AChR o anti-MuSK⁸². Dei pazienti arruolati, 66 sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con rozanolixizumab 7 mg/kg, 67 a ricevere il trattamento con rozanolixizumab 10 mg/kg e 67 a ricevere placebo, per via sottocutanea una volta a settimana per 6 settimane. L'*outcome* primario per la valutazione dell'efficacia del farmaco è stato la variazione rispetto al *baseline* dei punteggi della scala MG-ADL al giorno 43. I risultati di questo *trial* hanno evidenziato che entrambi i dosaggi di rozanolixizumab erano associati a miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi rispetto al placebo. Rozanolixizumab è stato generalmente ben tollerato, con una frequenza di eventi avversi (principalmente cefalea, diarrea e febbre) simile tra i due dosaggi. Al 22 giugno 2023, su clinicaltrials.gov sono stati identificati, oltre al *trial* registrativo, tre studi di estensione in aperto (NCT04124965 – concluso di recente, NCT04650854 e NCT05681715 ancora in corso) finalizzati a valutare l'efficacia e la sicurezza di rozanolixizumab per il trattamento della MG.

L'efficacia di zilucoplan è stata valutata nello studio RAISE, un RCT di fase III, in doppio cieco e controllato con placebo condotto su 174 pazienti affetti da MG positivi ad anticorpi anti-AChR e un punteggio nella scala MG-ADL ≥ 6 ⁸³. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con zilucoplan 0,3 mg/kg al giorno, in autosomministrazione, per via sottocutanea o con placebo, per 12 settimane. L'endpoint primario per la valutazione dell'efficacia è stato la variazione rispetto al *baseline* dei punteggi della scala MG-ADL alla settimana 12. In questo studio, zilucoplan è risultato significativamente superiore al placebo nel ridurre i punteggi della scala MG-ADL. Alla dodicesima settimana, una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con zilucoplan ha ottenuto una riduzione di almeno 3 punti del punteggio della scala MG-ADL senza ricorrere alla terapia di urgenza, rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo (73% vs 46%; $p < 0,001$). In generale, il profilo di sicurezza di zilucoplan è risultato favorevole, con tassi di incidenza di eventi avversi simili rispetto al gruppo di controllo con placebo. Su clinicaltrials.gov sono stati identificati due studi di estensione in aperto ancora in corso (NCT04225871 e NCT05514873).

In conclusione, la MG è una patologia rara oggetto di un'ampia gamma di studi clinici, che stanno valutando farmaci in grado di modulare, a diversi livelli, i processi autoimmuni principalmente responsabili delle manifestazioni cliniche delle diverse forme della malattia. È importante sottolineare che molti dei farmaci già approvati, o in fase avanzata di sperimentazione, possono trovare applicazione clinica in altre patologie autoimmuni, più o meno rare, grazie alla loro maggiore o minore specificità d'azione e alla loro capacità di interferire con processi comuni della risposta immunitaria. Guardando al futuro, è auspicabile che vengano approvate ulteriori terapie di questo tipo per trattare le varie forme di MG, migliorando così la gestione clinica dei pazienti. Allo stesso tempo è fondamentale riflettere sul riconoscimento dello *status* di farmaco orfano, sulle procedure regolatorie correlate e sulle valutazioni *Health Technology Assessment* (HTA). A differenza di quanto avviene con questi farmaci, le terapie geniche in fase di sperimentazione e mirate a correggere le mutazioni alla base delle forme congenite di MG rappresentano approcci innovativi e fortemente personalizzati, promettendo di portare innovazioni significative nel panorama terapeutico di questa malattia rara.

⁷⁷ Zhu LN, Hou HM, Wang S, et al. FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis. *Neural Regen Res.* 2023;18(8):1637-1644. doi:10.4103/1673-5374.363824

⁷⁸ NCT04963270: Satralizumab trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04_963270

⁷⁹ NCT04524273: Inebilizumab trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04_524273

⁸⁰ NCT03920293: Gefurilumab trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03_920293

⁸¹ NCT05218096: Vemircopan trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05_218096

⁸² Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):383-394. doi:10.1016/S1474-4422(23)00077-7

⁸³ Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023 May;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7. PMID: 37059508.

Tabella 3

Studi clinici sperimentali registrati su clinicaltrials.gov al 22 giugno 2023, relativi a nuove molecole attualmente in fase di valutazione per il trattamento della MG.

Farmaco	Meccanismo d'azione	NCT	Stato dello studio	Età popolazione in studio	Outcome primario	Fase	Pazienti arruolati	Disegno dello studio
Batoclimab	Antagonista del recettore FcRn	NCT05403541	Reclutamento	≥ 18 anni	Variazione rispetto al baseline nel punteggio della scala MG-ADL nei partecipanti con sieropositività agli anticorpi anti-ACHR (dal baseline alla settimana 12)	III	210	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco
		NCT05039190	Concluso	18-99 anni	Percentuale di pazienti con miglioramento del punteggio della scala MG-ADL, tra i pazienti con sieropositività agli anticorpi anti-ACHR e agli anti-MuSK	III	132	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco
		NCT04346888	Concluso	18-99 anni	Variazione del punteggio totale della scala MG-ADL dal baseline al giorno 43	II	30	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco
		NCT05352210	Reclutamento	≥ 18 anni	Incidenza di eventi avversi (follow-up: 24 settimane)	III	144	Studio sperimentale open-label a singolo braccio
Gefurulumab	Anticorpo monoclonale inibitore della proteina del complemento C5	NCT05556096	Reclutamento	≥ 18 anni	Variazione del punteggio totale della scala MG-ADL dal baseline alla settimana 26	III	254	RCT controllato con placebo in doppio cieco
Inebilizumab	Anticorpo monoclonale anti-CD19	NCT04524273	Reclutamento	≥ 18 anni	Variazione rispetto al baseline nel punteggio della scala MG-ADL nei partecipanti con sieropositività agli anticorpi anti-ACHR (dal baseline alla settimana 52) e agli anti-MuSK (dal baseline alla settimana 26)	III	270	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco
Nipocalimab	Antagonista del recettore FcRn	NCT05265273	Reclutamento	2-17 anni	Variazione rispetto al baseline dei livelli totali di IgG nel siero (follow-up previsto: 3 anni)	II/III	12	Studio sperimentale open-label a singolo braccio
		NCT04951622	Reclutamento	≥ 18 anni	Variazione dello score totale della scala MG-ADL dal baseline alla settimana 24	III	198	RCT controllato con placebo in triplo cieco
		NCT03896295	Concluso	≥ 18 anni	Percentuale di partecipanti con eventi avversi insorti durante il trattamento (follow-up previsto 12 mesi)	II	37	Studio sperimentale open-label a singolo braccio
		NCT03772587	Concluso	≥ 18 anni	Numero di partecipanti con eventi avversi insorti durante il trattamento (follow-up previsto 113 giorni); Variazione del punteggio totale della scala MG-ADL dal baseline al giorno 57	II	68	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco

Farmaco	Meccanismo d'azione	NCT	Stato dello studio	Età popolazione in studio	Outcome primario	Fase	Pazienti arruolati	Disegno dello studio
		NCT05681715	Reclutamento	≥ 18 anni	Successo dell'autosomministrazione del farmaco, valutata alla settimana 12 e 18	III	30	Studio sperimentale open-label a due bracci
		NCT04650854	In corso	≥ 18 anni	Percentuale di partecipanti con eventi avversi insorti durante il trattamento, e percentuale di interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi stessi, dal baseline alla fine dello studio (follow-up medio previsto di 20 mesi)	III	165	Studio sperimentale di estensione open-label a due bracci
Rozanolixizumab	Antagonista del recettore FcRn	NCT03971422	Concluso	≥ 18 anni	Variatione del punteggio totale della scala MG-ADL dal baseline al giorno 43	III	200	RCT controllato con placebo in doppio cieco
		NCT04124965	Concluso	≥ 18 anni	Percentuale di partecipanti con eventi avversi insorti durante il trattamento, dal baseline alla settimana 60	III	71	Studio sperimentale di estensione open-label a due bracci
		NCT03052751	Concluso	≥ 18 anni	Variatione dello score totale della scala MG-ADL dal baseline al giorno 29	II	45	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco
Satralizumab	Antagonista del recettore dell'interleuchina-6	NCT04963270	Reclutamento	≥ 12 anni	Variatione rispetto al baseline nel punteggio della scala MG-ADL nei partecipanti con sieropositività agli anticorpi anti-ACHR (dal baseline alla settimana 24)	III	240	RCT controllato con placebo in doppio cieco
Vemircopan	Inibitore della proteasi fattore D	NCT05218096	Reclutamento	≥ 18 anni	Proporzione di partecipanti con una riduzione del punteggio totale nella scala MG-ADL di ≥ 2 punti per un periodo di 4 settimane consecutive durante le prime 8 settimane e che non hanno ricevuto terapia di salvataggio	II	70	RCT controllato con placebo in triplo cieco
		NCT04225871	In corso	≥ 18 anni	Percentuale di partecipanti con eventi avversi insorti durante il trattamento (follow-up previsto 36 mesi)	III	200	Studio sperimentale open-label a singolo braccio
Zilucoplan	Inibitore della proteina del complemento C5	NCT05514873	Reclutamento	18-85 anni	Percentuale di partecipanti con eventi avversi insorti durante il trattamento, e percentuale di interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi stessi (follow-up previsto 18 settimane)	III	20	Studio sperimentale open-label a singolo braccio
		NCT04115293	Concluso	18-74 anni	Variatione dello score totale della scala MG-ADL dal baseline alla settimana 12	III	174	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco
		NCT03315130	Concluso	18-85 anni	Variatione dello score totale della scala QMG dal baseline alla settimana 12	II	45	RCT controllato con placebo in quadruplo cieco

Abbreviazioni: AChR= Recettore dell'acetilcolina; IgG= Immunoglobuline G; MG-ADL= Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living; MuSK = tirosin-chinasi muscolo-specifica; NCT= National Clinical Trial number; QMG= Quantitative Myasthenia Gravis Scoring System; RCT = trial clinico randomizzato controllato

CAPITOLO 8C APPROFONDIMENTI

La ricerca sulle Malattie Rare: sfide e progressi nel contesto Europeo

Gruppo Lavoro Farmaci Orfani e malattie rare FEDERCHIMICA Assobiotec

A ventitré anni di distanza dalla principale novità legislativa europea in materia, tecnologie sempre più evolute offrono un'opportunità di cambiare la vita ai pazienti affetti da una grave malattia rara con poche opzioni terapeutiche. Allo stesso tempo però incombe il rischio che i principi fondamentali della legislazione, che fino a oggi ha garantito risultati che a quell'epoca erano difficilmente immaginabili, vengano vanificati da una nuova legislazione che potrebbe portare un impatto negativo alla ricerca sulle malattie rare.

Quindi, in uno dei momenti di maggiore speranza scientifica per i pazienti affetti da malattie rare, le istituzioni europee stanno valutando il destino del regolamento che sembra essere stato determinante per la loro nascita.

La divergenza tra il rapido ritmo del progresso scientifico nelle malattie rare e il declino dell'attenzione verso i farmaci orfani riflette un paradosso che è al centro del dibattito europeo sui farmaci orfani. Se da un lato gli ultimi vent'anni hanno visto un forte aumento delle autorizzazioni per i farmaci orfani e la più grande innovazione scientifica di qualsiasi settore dell'industria biofarmaceutica, dall'altro sono diventati l'incarnazione delle preoccupazioni di politici, decisori, enti pagatori oltre che di pazienti e medici, riguardo allo stesso modello di industria biofarmaceutica che ha generato queste innovazioni.

Il punto di partenza per qualsiasi valutazione delle politiche sui farmaci orfani dovrebbe essere una comprensione approfondita del valore della ricerca di cui le aziende biofarmaceutiche sono portatrici.

La ricerca nel settore delle malattie rare è caratterizzata da lunghe e rischiose attività sperimentali precliniche e cliniche nonché da procedure complesse di autorizzazione, volte ad assicurare terapie farmacologiche di qualità, sicure ed efficaci.

La complessità dello sviluppo dei farmaci orfani e della conduzione degli studi clinici è strettamente connessa al limitato numero dei pazienti, alle difficoltà diagnostiche e alla scarsità di dati scientifici.

Da tale quadro emerge l'alto livello di rischiosità e l'incertezza per l'azienda produttrice di ottenere in primis l'autorizzazione all'immissione in commercio e, in secondo luogo, un ritorno sugli investimenti effettuati, da cui dipende largamente la possibilità di reinvestire parte dei ritorni al fine di stimolare nuove attività di ricerca. Tutto ciò generava una mancanza di interesse da parte delle aziende farmaceutiche ad investire in detto settore.

Al fine di sopperire a tale fallimento del mercato, il legislatore europeo, nell'adottare il Regolamento (CE) n. 141/2000 (Regolamento Orfani) concernente i medicinali orfani, ha inteso prevedere una serie di incentivi che potessero incoraggiare l'innovazione nell'ambito delle malattie rare. Il suo recepimento a livello nazionale, terminato a inizio

2023, comporta ad ogni modo un passaggio critico per la necessità di continuità operativa conseguente al riordino dei Comitati etici, al fine che non si crei uno stallo negli studi clinici esistenti. Inoltre, la legislazione europea ha previsto per i medicinali orfani l'accesso alla procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio e, incentivo più rilevante, l'esclusività di mercato per 10 anni.

Alla luce della revisione in corso della legislazione europea in questo campo, occorre puntualizzare, partendo da una valutazione d'impatto, che tale quadro ha garantito la crescita degli investimenti e con essi lo sviluppo e la disponibilità di terapie per patologie altrimenti senza alternative terapeutica. Appare quindi fondamentale il perpetuarsi di una legislazione che favorisca lo sviluppo di farmaci orfani.

La risposta alle prossime sfide non è, a nostro avviso, la focalizzazione degli incentivi solo per le patologie senza alcuna opzione terapeutica che non avrebbe l'effetto di reindirizzare gli investimenti in queste aree terapeutiche, ma al contrario ci sarebbe il rischio di ridurre gli investimenti del settore farmaceutico nel campo delle malattie rare. Diventa quindi fondamentale avere un quadro normativo prevedibile, ma che sappia modulare i criteri di ammissibilità per le misure a sostegno della Ricerca sulla base dei bisogni insoddisfatti che intendono affrontare.

In Europa sono oltre 2.500 i medicinali in fase di sviluppo per le malattie rare che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano dal 2000 a fine 2021. Un risultato reso possibile anche dal Regolamento europeo per i farmaci orfani del 2000 che ha dato un impulso straordinario agli investimenti in Ricerca e Sviluppo per queste patologie. Le nuove terapie disponibili hanno avuto un impatto positivo sulla salute e sulla vita di 6,3 milioni di malati rari. Dall'anno di approvazione del Regolamento ad oggi sono 209 i farmaci orfani che hanno ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio dall'Agenzia europea dei farmaci. Regolamento che ora la Commissione Europea sta valutando per aggiornare il quadro normativo di riferimento. La revisione delle misure a sostegno della R&S dovrebbe prendere in considerazione l'intera catena del valore di questi farmaci e migliorare l'ecosistema dell'innovazione in Europa, rendendola più attrattiva per gli investimenti.

Gli studi clinici nelle malattie rare in Italia sono molto cresciuti in questi anni: passando dai 66 autorizzati nel 2010 (il 10% rispetto al totale degli studi clinici) ai 216 nel 2019 (il 32,1%). Un risultato possibile grazie anche alle imprese del farmaco impegnate nella Ricerca su queste patologie. A livello internazionale sono quasi 800 i farmaci in sviluppo per le malattie rare. Tra questi 168 sono per la terapia dei tumori rari, 192 per i disturbi genetici, 56 per i disturbi neurologici, 51 per le malattie autoimmuni e 36 per quelle infettive.

Il "Regolamento Orfani" è stato introdotto per stimolare i progressi nella cura delle malattie rare. La sua promulgazione ha sottolineato l'impegno politico per l'equità nell'assistenza sanitaria (vale a dire che tutti gli individui affetti da una malattia dovrebbero avere le stesse possibilità di beneficiare di un trattamento, indipendentemente dalla prevalenza). Ha inoltre riconosciuto che le caratteristiche intrinseche delle malattie rare mettono a dura prova il normale funzionamento del modello di innovazione farmaceutica e richiedono quindi incentivi specifici per livellare (in qualche modo) il campo di gioco. Gli incentivi introdotti includono, in particolare, l'esclusiva di mercato per i farmaci orfani (OME) della durata di 10 anni, nonché l'assistenza ai protocolli, l'esenzione dalle spese di registrazione e gli aiuti alla ricerca.

Il regolamento sui farmaci orfani ha raggiunto il suo obiettivo di stimolare la ricerca e lo sviluppo farmaceutico grazie agli incentivi. Uno studio effettuato nel 2020 ha stimato che circa la metà dei farmaci orfani sviluppati nel periodo 2000-2017 non sarebbe stata economicamente sostenibile in Europa in assenza del Regolamento Orfani.

Nonostante questo successo, la Commissione Europea ha avviato la procedura di revisione del Regolamento Orfani, insieme alla Legislazione Farmaceutica Generale e al Regolamento Pediatrico, come parte della sua Strategia Farmaceutica per l'Europa, adottata il 25 novembre 2020, presentando la quale aveva individuato quattro obiettivi essenziali che avrebbero dovuto ispirare l'azione di riforma del quadro normativo europeo:

- Garantire ai pazienti l'accesso ai farmaci a prezzi accessibili e rispondere ai bisogni clinici non soddisfatti;
- Favorire la competitività, la capacità di innovazione e la sostenibilità del comparto farmaceutico dell'UE;
- Migliorare i meccanismi di preparazione e risposta alle crisi, predisponendo catene di approvvigionamento efficaci e sicure;
- Assicurare una posizione forte dell'UE sulla scena mondiale, promuovendo standard elevati in termini di qualità, efficacia e sicurezza.

L'ultimo sviluppo, in ordine cronologico, dell'iniziativa è stata la pubblicazione della proposta della Commissione per una nuova direttiva e un nuovo regolamento nell'aprile 2023, ora affidata all'esame di Consiglio e Parlamento europeo. La tesi sostenuta dalla proposta formulata dalla Commissione europea è la preoccupazione principale che l'innovazione sia insufficiente nelle aree con i maggiori bisogni clinici insoddisfatti. Di conseguenza, vengono introdotti strumenti per allineare meglio gli incentivi alle aree di necessità non soddisfatte, con l'obiettivo di indirizzare in modo più efficace l'innovazione.

Le proposte di revisione della legislazione farmaceutica appaiono non in linea per conseguire il rafforzamento della competitività dell'UE a livello globale e della sua attrattività per gli investimenti in un settore industriale, come quello dell'innovazione farmaceutica, fortemente dipendente dalla ricerca.

Desti preoccupazione, in particolare, l'indebolimento dei principali strumenti di tutela della proprietà industriale e commerciale, concepiti per tutti i medicinali (periodo di protezione dei dati, ridotto da 8 a 6 anni) ovvero per specifiche categorie di farmaci, in considerazione dei tempi e dei costi particolarmente onerosi di sviluppo (periodo di esclusiva di mercato dei farmaci orfani ridotto da 10 a 9 anni, oltre a una sostanziale abrogazione dell'esclusività per più indicazioni terapeutiche di uno stesso principio attivo).

La riduzione della durata di questi incentivi appare particolarmente gravida di conseguenze, alla luce del fatto che la posizione competitiva dell'Europa si è già fortemente indebolita nel corso degli ultimi due decenni: se intorno al 2000, un farmaco innovativo ogni 2 che entravano nel mercato era stato sviluppato nell'Unione Europea, oggi lo è soltanto 1 ogni 5. Se l'indirizzo della Commissione venisse confermato durante l'iter legislativo, la perdita di quote di investimenti mondiali nel settore farmaceutico non potrà che accelerare, in un contesto nel quale, peraltro, i principali concorrenti come gli Stati Uniti, il Giappone ed ormai anche gli Stati emergenti (Cina, Singapore, Emirati Arabi Uniti, Arabia Saudita) hanno adottato o sono in procinto di adottare legislazioni fortemente incentivanti.

Le conseguenze della crescente difficoltà dell'UE nell'attrarre investimenti nello sviluppo clinico dei farmaci non si limitano al pur preoccupante impatto sull'ecosistema europeo della ricerca nelle scienze della vita. La scelta, da parte dell'industria, di localizzare in altre giurisdizioni lo sviluppo dei propri medicinali innovativi avrà pesanti ripercussioni in Europa anche ad altri livelli, sia perché potrebbe preludere ad un'ulteriore delocalizzazione degli investimenti nella produzione farmaceutica, con gravi danni per la manifattura e per l'indotto (apparecchiature farmaceutiche, packaging, ecc.), sia perché rischia di rallentare l'ingresso in commercio dei farmaci e, di conseguenza, di compromettere l'accesso tempestivo alle terapie per i pazienti europei.

I problemi ai quali si è fatto cenno hanno rilevanza ancora maggiore nell'area specifica delle malattie rare. Gli incentivi introdotti dalla legislazione europea con il Regolamento Orfani e segnatamente la previsione di un periodo di esclusiva di mercato decennale per tutti i farmaci orfani a seguito del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), hanno promosso lo sviluppo di terapie in grado di modificare la storia naturale di numerose malattie rare e di offrire la prospettiva concreta di una vita normale ai pazienti che ne sono affetti. Questo sistema di incentivi ha consentito l'autorizzazione, in Europa, di oltre 200 medicinali orfani, che altrimenti non sarebbe stato economicamente sostenibile sviluppare in almeno il 50% dei casi: è quindi auspicabile che esso non venga indebolito, anche per non compromettere ulteriormente l'attrattività dell'UE per gli studi clinici in un'area nella quale si concentra attualmente circa il 40% dell'intera pipeline dell'industria farmaceutica.

Per queste ragioni, è necessario mantenere invariati i capisaldi del quadro normativo, in particolare evitando di limitare la durata della designazione orfana e di abbreviare quella del periodo di esclusiva di mercato. Riveste particolare importanza, a questo proposito, il mantenimento di periodi di esclusiva di mercato distinti per ciascuna indicazione terapeutica orfana, della durata di 10 anni a partire dal rilascio di ciascuna autorizzazione centralizzata. Nel prendere decisioni di investimento durante il processo di R&S, gli sviluppatori stimano i ricavi e i costi attesi lungo il ciclo di vita del farmaco, valutano il rischio di non ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (ad esempio, a causa di problemi di efficacia o sicurezza insufficienti) e considerano il tempo che intercorre tra l'investimento e il ritorno.

La Commissione ha proposto di limitare a 7 anni il periodo che intercorre tra la designazione iniziale di medicinale orfano e l'autorizzazione all'immissione in commercio; i prodotti che superano questo lasso di tempo per la R&S perderebbero la designazione e i benefici associati. Questo limite intende "stimolare lo sviluppo tempestivo di

prodotti” per i farmaci orfani, partendo dal presupposto che i ricercatori e le aziende sarebbero in grado di accelerare le sperimentazioni cliniche. Tuttavia, riteniamo che ricercatori e aziende riducano già il più possibile la durata della R&S, pur soddisfacendo le richieste delle autorità di regolamentazione e le aspettative degli organismi HTA. Si stima che almeno un quarto dei prodotti perderebbe la qualifica di orfano a causa del tetto di 7 anni, sulla base di un’analisi dei dati dell’EMA sul ritardo tra la designazione originale e l’approvazione regolatoria per i prodotti autorizzati per la prima indicazione negli ultimi tre anni.

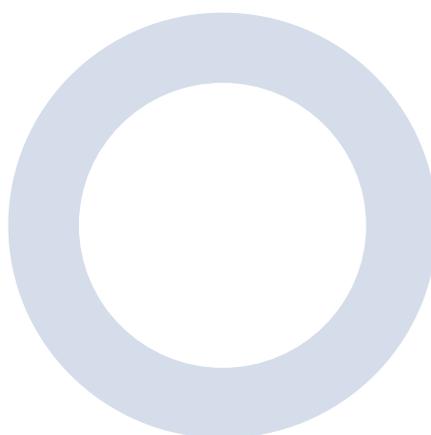
In secondo luogo, la Commissione ha introdotto il concetto di modulazione dell’esclusività di mercato in base alle caratteristiche del prodotto.

Questi aspetti sottolineano il ruolo critico degli incentivi dedicati, abbinati al progresso scientifico e a un ambiente commerciale positivo, nel promuovere l’innovazione nelle malattie rare. La perdita di circa un quinto dei futuri farmaci orfani rappresenta un calo significativo dell’innovazione e contrasta con l’ambizione della Commissione di aumentare le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da malattie rare, nonché con l’aspirazione dell’Unione Europea di rimanere un polo industriale leader a livello globale.

In questo contesto va segnalata la posizione ufficiale del Governo italiano sulla Revisione della Legislazione UE in materia di Prodotti Farmaceutici.

Il documento evidenzia la preoccupazione dell’Italia in merito alle proposte di revisione in relazione al previsto indebolimento della tutela della proprietà industriale (minori tempi di *data protection* e *market exclusivity*).

L’Italia ritiene importante favorire il sostegno ai farmaci orfani e ai farmaci pediatrici, mantenendo le attuali condizioni di protezione della proprietà intellettuale e utilizzando strumenti atti a favorire ricerca, innovazione e investimenti.



GLOSSARIO

AFT: Aggregazioni Funzionali Territoriali

AIC: Autorizzazione all'Immissione in Commercio

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

ATC: Classe Anatomica Terapeutica

CDC: Case di Comunità

CE: Commissione Europea

CF: Consultorio Familiare

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

COT: Centrale Operativa Territoriale

CPR: Commissione Prezzo e Rimborso

CTS: Commissione Tecnico Scientifica

DDD: Defined Daily Dose (Dose definita giornaliera)

DP: Dipartimento di Prevenzione

DPCM: Decreto Presidente del Consiglio dei Ministri

EAPs: Early Access Programs

EMA: European Medicines Agency

EEA: European Economic Agreement

EU: European Union

FIO: Fondo Farmaci Innovativi Oncologici

FO: Farmaci Orfani

FSE: Fascicolo Sanitario Elettronico

FSNS: Fabbisogno Sanitario Nazionale Standard

GU: Gazzetta Ufficiale

GUUE: Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea

IA: Intelligenza Artificiale

IFeC: Infermiere di Famiglia e Comunità

IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

MCA: Medici di Continuità Assistenziale

MR: Malattie Rare

NEA: Numero Europeo Armonizzato

OdC: Ospedale di Comunità

PAI: Piano Assistenziale Individualizza

PDTA: Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale

PDTAP: Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale Personalizzato

PNRR: Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza

PNMR: Piano Nazionale Malattie Rare

PRI: Piano di Riabilitazione Individuale

RSA: Residenze Sanitarie Assistenziali

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

UCA: Unità di Continuità Assistenziale

UCCP: Unità Complesse di Cure Primarie

UE: Unione Europea

SITOGRAFIA

https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group_en

www.malattierare.gov.it/

www.ema.europa.eu/ema

www.agenziafarmaco.gov.it

www.iss.it/cnmr

www.clinicaltrials.gov

www.eurordis.org/it

www.uniamo.org

www.orphanet-italia.it/national/IT-IT/index/homepage

www.telethon.it

www.fondazione-serono.org

<http://malattierare.marionegri.it>

www.osservatoriomalattierare.it

www.osservatoriofarmaciorfani.it

www.creasanita.it



Centro per la Ricerca Economica
Applicata in Sanità

Il Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità (C.R.E.A. Sanità), già consorzio promosso nel 2013 dall'Università di Roma "Tor Vergata" e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (F.I.M.M.G.), nasce con l'aspettativa di essere un punto di aggregazione di competenze multi-disciplinari e con l'obiettivo di sviluppare analisi, studi e progetti di formazione rivolti alle professioni sanitarie e sociali. Il team di ricerca di C.R.E.A. Sanità realizza ricerche nel campo dell'economia e del management sanitario, sviluppa banche dati, offre formazione e supporto a enti pubblici e privati, elabora valutazioni di HTA e di farmacoeconomia, oltre a servizi di consulenza e organizzativi.

C.R.E.A. Sanità - Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità
www.creasanita.it



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



WWW.OSSERVATORIOFARMACIORFANI.IT