

3° Rapporto Annuale OSSFOR

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

EXECUTIVE SUMMARY

L'Osservatorio Farmaci Orfani (OSSFOR), è nato nel 2016, da una iniziativa congiunta del Centro di ricerca C.R.E.A. Sanità (Centro per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) e della testata Osservatorio Malattie Rare (O.Ma.R.), con l'obiettivo di supportare le politiche sanitarie che riguardano le malattie rare (MR) e, in particolare, le tecnologie per esse specificatamente sviluppate, quali i farmaci orfani (FO).

La *mission* di OSSFOR è promuovere la definizione di una efficace ed efficiente *governance* del settore, orientata a garantire insieme l'accesso dei pazienti alle terapie e la sostenibilità del sistema.

OSSFOR sviluppa attività di ricerca, sistematizzando le informazioni disponibili sulla gestione dei pazienti portatori di MR, nel campo dell'epidemiologia, dell'economia, del diritto; inoltre, promuove occasioni di incontro tra istituzioni e i principali *stakeholder* del sistema.

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

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

Il III Rapporto OSSFOR (2019), contiene un approfondimento dell'epidemiologia delle malattie rare in Italia (capitolo 1) e relativi costi per il SSN (capitolo 3). Questi capitoli

sono stati sviluppati in partnership con la Regione Toscana, che ha messo a disposizione i propri *database* amministrativi, elaborando la mappatura dell'impegno regionale verso i pazienti con MR. Inoltre, analizza, grazie alla banca dati appositamente sviluppata da OSSFOR, l'andamento delle traiettorie di accesso al mercato dei FO (capitolo 2a) e le dimensioni del relativo consumo e spesa (capitolo 2b). Nel capitolo 4 viene affrontata la *governance* delle malattie rare.

Nel capitolo 5 sono aggiornati i risultati di una *survey* sviluppata da OSSFOR per indagare le valutazioni degli stakeholder del mondo delle MR, in tema di preferenze distributive oltre che una analisi sulle sperimentazioni cliniche sulle malattie rare.

Nel primo capitolo viene approfondito l'impatto epidemiologico delle malattie rare, attraverso le analisi dei *databases* amministrativi Regionali.

Quest'anno sono state analizzate le evidenze della presa in carico dei MR in Toscana, mediante l'interconnessione e lo studio dei *database* amministrativi regionali.

La metodica utilizzata segue quella già implementata nelle indagini svolte in Regione Lombardia (2012), Puglia (2017) e Campania (2018).

Complessivamente, OSSFOR ha ad oggi screenato un universo pari a circa il 40% della popolazione italiana, raccogliendo informazioni specifiche su oltre 110.000 pazienti con MR.

Le analisi condotte, pur se riferite ad anni diversi, permettono di evidenziare alcune regolarità, sebbene rimangano differenze fra le Regioni che sono attribuibili, oltre alle diverse epoche di rilevazione, che risentono di diversi gradi di consolidamento dei *database*, di modifiche normative riguardanti l'accesso, dell'introduzione di nuove tecnologie, anche alla natura delle MR, che riguardano tante e diverse condizioni patologiche.

Le analisi epidemiologiche e sui costi per il SSN sono state svolte sia prendendo a riferimento l'universo dei pazienti con MR esenti ex allegato 1 al DM 279/2001, sia quelli ex DPCM 12.1.2017 (Nuovi LEA): la prima elaborazione si è resa necessaria per garantire continuità con le rilevazioni effettuate prima del 2017.

Si è approfittato per approfondire le caratteristiche dei pazienti a cui è stata riconosciuta l'esenzione con i nuovi LEA e il relativo impatto economico sui SSR.

Con i caveat espressi, la prevalenza nella popolazione italiana di pazienti portatori di MR, assumendo una rivalutazione dei dati rilevati in Lombardia e Puglia per effetto delle nuove esenzioni, pari a quella registrata in Toscana, si stima sia compresa tra lo 0,72% allo 0,48% (tralasciando il dato Campania che appare sottostimato per ragioni approfondite nel capitolo 1); notiamo una crescita del tasso nelle successive rilevazioni, presumibilmente effetto di una cresciuta capacità diagnostica e un

consolidamento dei database regionali: ne segue che è presumibile che il dato reale sia vicino al limite superiore del *range* sopra indicato.

Estrapolando i dati raccolti a livello italiano, si può presumere che i MR esenti in Italia siano circa 433.000.

I “nuovi LEA” hanno riconosciuto l’esenzione ad una quota di pazienti MR pari al 3-6%.

I pazienti con MR sono in prevalenza donne, anche se il dato non si conferma in Campania.

L’analisi della distribuzione per età dei soggetti affetti da malattia rara mostra con buona regolarità l’esistenza di un picco di prevalenza nell’età adolescenziale (10-19 anni) ed un altro nella quinta decade: tali picchi sembra possano essere associati a una maggiore incidenza di diagnosi in quelle fasce di età.

Le condizioni ultra rare, sono concentrate maggiormente nelle età giovanili: fenomeno attribuibile all’insorgenza giovanile e agli esiti più spesso infausti.

Nelle successive analisi si consolida la consapevolezza che tra i soggetti portatori di MR, gli ultra rari (che ne rappresentano una quota compresa tra il 15,5% e il 38,3%) meritano particolare attenzione per la loro complessità assistenziale, derivante dall’essere distribuiti su un numero elevatissimo di condizioni patologiche (oltre 281).

Una ulteriore regolarità osservata, ma in fase di superamento per effetto dell’accorpamento delle Aziende territoriali, è quella della concentrazione infra-regionale (a livello di ASL) dei pazienti con MR, potenzialmente spiegabile con ragioni ereditarie/genetiche e con l’effetto attrattivo dei Centri di riferimento.

Nelle precedenti rilevazioni, fra le ASL abbiamo osservato un rapporto fra quelle a prevalenza maggiore e minore compreso fra il 50% e il 90%. In Toscana, dove ormai si è concluso il processo di accorpamento delle ASL, tale rapporto si ferma al 26%: quindi pur rimanendo vera la necessità di una centralizzazione dell’offerta (di strutture e, principalmente, di competenze), il maggiore dimensionamento delle ASL semplifica almeno per quanto riguarda la gestione di un equilibrato rapporto fra offerta e domanda.

Per quanto concerne le caratteristiche dei pazienti a cui è stata riconosciuta l’esenzione con i nuovi LEA, in Toscana essi sono circa il 3,1% del totale dei MR: per il 48,0% maschi e per il 52,0% femmine.

In Campania, l'altra Regione per cui era stato possibile effettuare la valutazione, l'incidenza era quasi doppia, ma è presumibile sia effetto della sottostima del dato storico già richiamata.

I "nuovi malati rari", in Toscana, si concentrano nella fascia di prevalenza tra 0,005% e 0,01% (35,3% in 1 condizione rara), in quella tra 0,002% e 0,005% (26,2% in 3 condizioni rare) e per il 28,5% nella categoria degli ultra rari (28,5% in 34 condizioni).

Per quanto concerne i FO, nel capitolo 2a si sono analizzate le traiettorie di accesso al mercato, sfruttando la banca dati implementata da OSSFOR.

L'analisi descrive, in particolare, i diversi *steps* del percorso autorizzativo, misurando le tempistiche associate al processo.

Un primo elemento di riflessione è che a livello Europeo sembra aumentare il tempo che intercorre tra la designazione orfana e la richiesta di autorizzazione, attraverso procedura centralizzata all'EMA; da 34 mesi – 31 valore mediano – per i farmaci autorizzati dall'EMA fra il 2003 ed il 2004, a 69 mesi – 76 valore mediano, tra il 2015 ed il 2016, a 58 mesi (59 valore mediano) nel 2017/2018.

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

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

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

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

campione risulta inserito in Cnn o nella lista dei farmaci secondo la L. n. 648/1996 e quindi è disponibile ancor prima della negoziazione.

Se l'accesso dei FO al mercato continua a crescere, e anzi accelera nell'ultimo periodo, confermando il rapido aumento delle opportunità terapeutiche per le malattie rare, nonché il successo degli incentivi internazionali e nazionali messi in campo nel settore, parallelamente anche la spesa per i FO continua a crescere; i tassi di crescita appaiono però al momento in diminuzione (Capitolo 2b).

Analizzando il *trend* della spesa, osserviamo che essa è aumentata da € 1,1 mld. nel 2015 a € 1,4 mld. nel 2016, a € 1,7 mld. nel 2017, fino a € 1,8 mld. nel 2018, con una crescita del 61,4% nel quadriennio (tasso di variazione medio annuo – vma del 17,3%); nell'ultimo anno, a fronte di una crescita nominale della spesa di circa € 100 mln. si osserva una riduzione della crescita percentuale di quasi 20 punti percentuali: +21,8% fra il 2015 e il 2016, +25,0% tra il 2016 e il 2017 e + 5,9% nell'ultimo anno considerato.

Le variazioni di spesa sono altresì legate all'anno di entrata sul mercato delle molecole: l'incremento di spesa è, infatti, in larga misura relativo ai farmaci lanciati nell'ultimo triennio, e al loro progressivo *uptake*.

Una "calmierazione" degli impatti si desume anche dai costi medi per Unità Minima Frazionabile (UMF), anch'essi progressivamente ridottisi negli anni.

Il costo medio per UMF, è aumentato tra il 2015 e il 2016 del 5,4% e tra il 2016 e il 2017 del 5,5%; si è invece ridotto nell'ultimo anno considerato del 3,8%.

La remuneratività dei FO non sembra modificarsi radicalmente; anzi, almeno nella netta maggioranza dei casi, osserviamo fatturati tendenzialmente limitati: il 44,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln.; il 65,0% fattura meno di € 10 mln; sotto € 30 mln. sono l'83,0%. Solo 4 (3,8%) molecole superano € 100 mln.

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

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

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

benefici economici propri dei FO ovvero l'esclusione dal pagamento del payback in caso di sfondamento del tetto di spesa.

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

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

In definitiva, i FO-esclusi, in media, fatturano meno dei FO e nessuno raggiunge i fatturati di alcuni orfani (nessuno dei farmaci con fatturato superiore ad € 100 mln. appare nella lista dei FO-esclusi) quindi, economicamente, è ragionevole abbiano minori *chances* di essere remunerativi; ne segue che l'esclusione appare discutibile su di un piano economico.

Peraltro, la lista dei 36 farmaci esclusi, pubblicata nella informativa citata, dimostra chiaramente come un certo numero di essi siano l'unico prodotto commercializzato dall'Azienda titolare e in alcuni altri casi rappresenti oltre il 50% del fatturato, confermando che si tratta con molta probabilità davvero di "farmaci economicamente orfani", e quindi meritori di incentivazione.

Sembra lampante che sarebbe, quindi, stato preferibile definire incentivi e disincentivi su una base razionale e non sull'appartenenza formale ad una o l'altra "lista" di farmaci orfani.

La determina sopra citata si colloca all'interno di un percorso di consapevolezza sulla necessità di una nuova *governance* del settore farmaceutico in generale.

Di fatto, di concreto sinora è stato realizzato poco, con l'eccezione della pubblicazione, ma non ancora l'emanazione, di un decreto deputato in sostanza ad aggiornare i criteri CIPE del 2001 per la negoziazione e la rimborsabilità dei farmaci.

La principale novità sta forse nell'aver ribadito la volontà di valutare il valore terapeutico aggiuntivo.

Il tema è rafforzato dalla specificazione per cui "qualora ... non sia dimostrato ... alcun vantaggio terapeutico aggiuntivo ..." l'Azienda "... dovrà fornire ulteriori elementi di interesse ..." oppure fare una proposta "... che configuri un costo terapia uguale o inferiore rispetto a quello dei comparatori...".

In sintesi, o c'è un beneficio incrementale o per entrare l'Azienda deve proporre un vantaggio finanziario per il SSN.

L'approccio è certamente condivisibile e, in qualche modo, risulta coerente con una logica di *value based pricing*; inoltre, almeno sulla carta, dovrebbe snellire le

negoziazioni, essendo a priori chiaro il criterio “minimo” necessario per affrontare con probabilità di “successo” il processo stesso di negoziazione.

Un limite nel dispositivo è quello di non avere definito compiutamente cosa si intenda per valore, che rimane quindi un apprezzamento lasciato di volta in volta alla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell’AIFA; inoltre, non viene trasparentemente dichiarato come tale valore si “leggi” poi al prezzo massimo riconoscibile dal SSN, aspetto questo lasciato di volta in volta alla CPR (Comitato Prezzi e Rimborso) dell’AIFA.

Molto meno condivisibile, su un piano tecnico, appare poi la richiesta per cui “... nel caso non vi siano medicinali comparatori ...” bisogna “... motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca e sviluppo”.

Qualora il comparatore non sia adeguato, questo dovrebbe rappresentare un limite forte alla richiesta di rimborso alla luce della insufficiente evidenza delle prove di valore terapeutico; nel caso in cui non ci fosse un comparatore attivo (vorremmo far notare che un comparatore c’è sempre, essendo, al più, placebo) non si capisce, però, perché il beneficio incrementale rispetto a placebo non sia ritenuto adeguato per formulare la proposizione di valore.

Sul piano pratico, questo aspetto della norma rischia di penalizzare i farmaci (per primi quelli orfani) che danno risposte ad *unmet needs*, e per i quali è evidente che non c’è un “medicinale comparatore”.

Vorremmo aggiungere che in ogni caso, la richiesta di fondare la valutazione sui costi appare del tutto velleitaria, essendo nota la difficoltà di validare i costi dei processi di R&S (Ricerca e Sviluppo), oltre al fatto che è del tutto discutibile pensare di correlare i prezzi ai costi di R&S.

I FO sono solo una componente dell’onere dei SSR per la presa in carico dei pazienti con MR.

Il Capitolo 3 analizza la spesa media pro-capite annua totale, sostenuta per i malati rari a cui è stata riconosciuta l’esenzione: la spesa analizzata comprende farmaceutica, diagnostica, analisi di laboratorio, visite, ricoveri ordinari e DH.

Nelle 4 Regioni sinora analizzate si è riscontrato un onere pro-capite, riportato al 2018, compreso nel *range* € 4.314,0-5.443,1, che estrapolato a livello nazionale equivale a circa € 2 mld.

L’impatto economico complessivo dei malati rari sui *budget* regionali è limitato, sebbene la spesa media ecceda la quota capitaria media di finanziamento: in Toscana del 138,1% (il dato medio di spesa sostenuto per la popolazione toscana è pari a € 2.019,5 nel 2018), in Campania del 209,6% (€ 1.739,4 nel 2017 per la popolazione

generale), in Lombardia del 163,0% (€ 1.902,07, nel 2012), e del 138,3% per la popolazione pugliese (€ 1.769,8 per la popolazione generale regionale nel 2016).

Va peraltro considerato che i dati riferiti alle popolazioni generali sono una media di spesa che considera cittadini consumatori e non, mentre quella per i malati rari è ovviamente riferita agli utilizzatori di risorse sanitarie.

Di fatto l'onere per un paziente con MR, in media non si discosta significativamente da quello dei residenti con almeno 2 patologie croniche.

Pur con alcuni *caveat* legati essenzialmente al fatto di considerare solo soggetti in possesso di esenzione per patologia rara, oltre che alla carenza di informazione su alcune voci di spesa (nello specifico ADI e riabilitazione), nonché alle differenze nell'organizzazione delle Regioni, si possono riscontrare alcune importanti regolarità nei costi di presa in carico.

In particolare:

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

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

- la categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, in Lombardia e Toscana lo fa anche dal punto di

vista economico, registrando una spesa media significativamente superiore alla media; questo dato non trova conferma nelle Regioni del Sud analizzate, dove la spesa media pro-capite dei pazienti con condizioni ultra rare è invece inferiore alla media dei pazienti

- i pazienti a cui è stata concessa l'esenzione dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12.1.2017 generano una spesa media pro-capite maggiore della media in Campania, ma ciò non avviene in Toscana.

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

Ulteriori incentivi sono poi previsti dalla normativa nazionale, la quale, a tal proposito, è stata modificata con la Legge di Bilancio 2019. Prima della modifica, nel caso di superamento del budget attribuito all'azienda titolare di farmaci in possesso della qualifica di medicinali orfani, questo, ai fini del ripiano, al lordo IVA, era ripartito tra tutte le aziende titolari di AIC per medicinali non innovativi coperti da brevetto in proporzione allo sfioramento del budget.

La modifica apportata dalla Legge n. 145 del 30 dicembre 2018, ha mantenuto l'incentivo per tutti i farmaci orfani contenuti nel Registro Europeo dei farmaci orfani, istituito dal Reg. (CE) n. 141/2000, nel quale sono inseriti i farmaci per i quali è ancora vigente l'incentivo dell'esclusività di mercato. Ha, invece, escluso e, pertanto, non beneficiano più dell'incentivo tutti quei codici AIC relativi a farmaci che rispettano i requisiti previsti dal Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000 per la designazione a farmaco orfano e che sono elencati nella circolare dell'Agenzia Europea per i Medicinali EMEA/7381/01/EN del 30 marzo 2001, nonché gli altri farmaci precedentemente individuati con apposita delibera dell'AIFA tra quelli già in possesso dell'autorizzazione in commercio destinati alla cura delle malattie rare che soddisfano i criteri dell'art. 3 del Regolamento Europeo (CE) n.141 del 2000.

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

della gravità clinica, del grado di invalidità, nonché della onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento.

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

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

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

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

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

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

Il Quaderno OSSFOR n. 3, ha evidenziato le sfide poste dall'applicazione dell'HTA alle tecnologie destinate alle malattie: in particolare ha sottolineato l'importanza e la delicatezza degli aspetti legati a temi di giustizia distributiva degli interventi.

Sul tema specifico, la letteratura esistente è scarsa ed esclusivamente straniera; ci si è allora posti l'obiettivo di iniziare a colmare tale carenza, indagando sulle "posizioni" degli *stakeholders* del sistema sanitario sul tema distributivo.

Si tratta, ovviamente, di un primo e limitato tentativo di approfondire la materia a livello nazionale.

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

Le prime evidenze raccolte sembrano fornire alcune tendenze di fondo approfondite nel capitolo 5a.

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

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

Il problema etico nelle scelte allocative rimane in ogni caso un elemento essenziale per la netta maggioranza dei rispondenti, ma non emerge una chiara condivisione dei soggetti deputati a sviluppare le valutazioni.

In secondo luogo, per quel che concerne i criteri minimi di accettabilità delle evidenze di sicurezza, nonostante le note difficoltà nella produzione delle stesse, i rispondenti ritengono ci debba essere una maggiore "tolleranza" per i FO rispetto ai farmaci "comuni", in particolare in presenza di trattamenti *life saving* che colmano *unmet needs*.

Le stesse problematiche e considerazioni si replicano per le evidenze di efficacia.

Complessivamente, la “dispersione” dei pareri espressi dal panel intervistato, dimostra l’urgenza di intraprendere un percorso di approfondimento delle implicazioni distributive nei processi di HTA nel campo dei FO: tema su cui OSSFOR si impegna a sensibilizzare le Istituzioni.

Nel CAPITOLO 5b si è condotta una analisi sulle sperimentazioni cliniche dedicate alle malattie rare che mostra un settore della ricerca in salute, in decisa crescita rispetto ai dati degli ultimi due anni. Rispetto al calo complessivo dell’anno precedente, nel 2018 si osserva un rilevante aumento degli studi clinici per ogni fase di studio, con percentuali comprese tra il +20 ed il +58%.

Non mancano però i margini per un ulteriore miglioramento perché i promotori delle sperimentazioni cliniche tendono a sottoutilizzare l’Italia per le fasi di studio più innovative, come la fase I. In queste condizioni, anche considerando la sempre più consolidata tendenza nell’organizzare studi complessi come quelli di fase I-II o I-III, l’Italia corre il concreto rischio di essere esclusa da ricerche cliniche importanti.

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

Nel capitolo 5c, tra gli approfondimenti pubblicati nel Rapporto, si è voluto destinare un capitolo all’analisi realizzata dal Tavolo dell’Alleanza Malattie Rare dedicato al tema delle Cure Domiciliari. L’analisi ha evidenziato che l’integrazione fra i centri specialistici, lo scambio di informazioni ma anche il lavoro integrato e sinergico, consentirebbero di seguire nel tempo il paziente, con aggiornamenti costanti, anche in tempo reale. Questo nuovo modello, inoltre, permetterebbe, di avere punti di riferimento certi e facilmente identificabili, sia per i pazienti che per gli stessi Centri per lo studio delle Malattie Rare.

Altro aspetto fondamentale che incide sul tema delle Cure Domiciliari è la fornitura di Protesi – Ausili – *Devices* – Farmaci, che appare spesso complessa, in quanto connessa ad una serie di richieste burocratiche cui i pazienti e le loro famiglie non sempre sono in grado di far fronte.

Dall’analisi realizzata è evidente che la situazione dei pazienti e delle famiglie risulta ancora più gravosa in quanto, come si evidenzia nel capitolo 4b dedicato ai PDTA,

manca omogeneità nella proposta assistenziale che viene offerta sul territorio. La scarsità di PDTA per i malati rari non consente al sistema sanitario di garantire interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza e di attuare attività standardizzate da parte di un team multidisciplinare.

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

- si può ragionevolmente ipotizzare che la prevalenza di pazienti portatori di MR, a cui sia stata riconosciuta l'esenzione, sia intorno allo 0,7%, che estrapolando i dati raccolti a livello nazionale, porta ad una stima di 432.649 pazienti
- l'onere pro-capite per i pazienti con MR, riportato al 2018, è compreso nel *range* € 4.314,0-5.443,1, che estrapolato a livello nazionale equivale a circa € 2 mld.; l'onere per un paziente con MR, in media non si discosta significativamente da quello dei residenti con almeno 2 patologie croniche
- i "nuovi LEA" hanno riconosciuto l'esenzione ad una quota di pazienti MR ragionevolmente pari a circa il 3%, e non hanno portato ad un aumento significativo della spesa, né in assoluto né in media pro-capite
- l'impatto economico complessivo dei malati rari sui *budget* regionali è limitato, sebbene la spesa media ecceda la quota capitaria media di finanziamento, in media di 1,5 volte
- la spesa media pro-capite risulta più alta nei primi anni di età (0-5, periodo in cui molte patologie rare vengono diagnosticate) e in età adolescenziale per poi registrare un nuovo picco tra i 76 e gli 81 anni, periodo in cui verosimilmente alla patologia rara si associano altre comorbilità
- in generale i costi dipendono dalle classi di prevalenza delle MR
- i pazienti con MR sono in prevalenza donne, anche se le risorse assorbite dal genere maschile sono maggiori rispetto a quelle assorbite da quello femminile
- le voci predominanti di costo sono, come era lecito aspettarsi, quelle per l'assistenza farmaceutica e per i ricoveri
- la variabilità a livello di singole Aziende Sanitarie della prevalenza e della spesa dei soggetti esenti per malattia rara è notevole, ma si sta attenuando per effetto del crescente accorpamento delle ASL, che di fatto implica una maggiore suddivisione dei rischi
- da un punto di vista regolatorio, i tempi di accesso dei FO tendono a ridursi sia a livello internazionale che nazionale

- accelera nell'ultimo periodo l'accesso di FO al mercato e continua a crescere la spesa, ma i tassi di crescita di questa ultima appaiono al momento in diminuzione
- la remuneratività dei FO non sembra modificarsi radicalmente e, almeno nella netta maggioranza dei casi, i fatturati rimangono tendenzialmente limitati: il 44,3% delle molecole fattura meno di € 5 mln.; il 65,0% fattura meno di € 10 mln; sotto € 30 mln. sono l'83,0%
- nel 2018 osserviamo un rilevante aumento degli studi clinici sui farmaci orfani per ogni fase di studio, con percentuali comprese tra il +20 ed il +58%.
- ci sono però ampi margini di miglioramento perché per adesso si tende a sottoutilizzare il nostro Paese per le fasi di studio più innovative, come la fase I.
- analizzando i trial su farmaci orfani per i quali si attende la valutazione entro il 2020, si individuano 18 farmaci distribuiti in 8 Aree terapeutiche, con predominanza dei medicinali antineoplastici (9) e degli immunosoppressori (3).

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

- la categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, come era lecito aspettarsi, presenta in media costi superiori, ma questo non trova riscontro statistico nelle Regioni meridionali analizzate, per ragioni che non sono state individuate
- a partire dal 2019 la lista dei FO verrà modificata a seguito della legge di bilancio 2019 e 39 FO perderanno i benefici economici propri dei FO; ma i FO-esclusi, in media, fatturano meno degli altri FO, avendo così minori *chances* di essere remunerativi e, quindi, è presumibile che la loro esclusione sia iniqua. In generale ad oggi non si individuano motivazioni per escludere, con una lista individuata apparentemente in modo non economicamente funzionale (un certo numero di farmaci inclusi nella lista sono l'unico prodotto commercializzato dall'azienda titolare ed in altri casi rappresentano più del 50% del fatturato) da queste tutele con il rischio di minare gli effetti positivi sulla categoria in termini di ricerca, sviluppo ed accesso rilevati nel presente Rapporto.
- l'importanza delle problematiche distributive per la *governance* del settore è crescente, e la attuale "dispersione" dei pareri, come rilevata dalla *survey* OSSFOR sul tema specifico, dimostra che è necessario intraprendere un percorso di approfondimento delle implicazioni distributive nei processi di HTA nel campo dei FO.
- La nuova governance del farmaco ed in particolare la pubblicazione, ma non ancora l'emanazione, di un decreto deputato ad aggiornare i criteri CIPE del

2001 per la negoziazione e la rimborsabilità dei farmaci prevede volontà di valutare il valore terapeutico aggiuntivo e, nel caso in cui non ci siano “medicinali comparatori”, la necessità di motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca e sviluppo. Sul piano pratico, questo aspetto della norma rischia di penalizzare i farmaci (per primi quelli orfani) che danno risposte ad unmet needs, e per i quali è evidente che non c’è un “medicinale comparatore”. Tra l’altro la richiesta di fondare la valutazione sui costi appare del tutto velleitaria, essendo nota la difficoltà di validare i costi dei processi di Ricerca e Sviluppo, oltre al fatto che è del tutto discutibile pensare di correlare i prezzi a tali costi.