



**OSSERVATORIO FARMACI ORFANI**

JOINT VENTURE BY CREA Sanità & OSSERVATORIO MALATTIERARE

**PROCEEDING  
PRIMO INCONTRO PUBBLICO  
OSSERVATORIO FARMACI ORFANI  
ROMA - 16.11.16**

*Il settore delle Malattie Rare e Farmaci Orfani, dopo anni di disattenzione, è adesso al centro di una ondata di interesse, sia da parte del fronte pubblico che di quello privato. Questo ha portato ad un affollarsi di analisi e studi, un numero anche eccessivo di occasioni di incontro e discussione non sempre supportati da una vera competenza tecnica. Inoltre, quand'anche dati ed informazioni si sono rivelati qualitativamente importanti, raramente sono stati in grado di modificare la gestione del settore perché al dibattito non hanno seguito iniziative e proposte concrete. Il settore delle Malattie Rare sta quindi pagando il prezzo di questa disorganizzazione con una evoluzione lenta ed una programmazione del settore non sempre ottimale.*

*A subirne le conseguenze sono SSN, pazienti ed aziende. Si sente perciò la necessità di una iniziativa che fornisca dati ed informazioni certe e su questa base favorisca il dialogo inter-istituzionale finalizzato alla definizione di policy realmente utili ad una governance efficace del settore.*

Osservatorio Farmaci Orfani OSSFOR

### **KEY POLICY MESSAGES DI OSSERVATORIO FARMACI ORFANI**

1. La conoscenza approfondita della epidemiologia e dei bisogni dei malati rari deve divenire una priorità delle politiche sanitarie al fine di poter anticipare i bisogni e governare il sistema.
2. L'efficacia dei farmaci orfani deve essere rigorosamente dimostrata, ma i pazienti devono avere un rapido accesso alle terapie per limitare i costi sanitari ed umani di una terapia tardiva.
3. Il farmaco orfano deve essere valutato dal punto di vista farmacoeconomico, come ogni altro farmaco ma con metodologie dedicate ed adatte alle sue peculiarità, garantendo un adeguato ritorno per l'investimento e la sostenibilità del sistema nel tempo.
4. L'impiego dei farmaci orfani deve essere ottimizzato per massimizzarne il ritorno in termini di salute, coordinando la terapia all'interno di un processo globale di presa in carico, che tenga conto di tutti i bisogni socio-sanitari del paziente.
5. Le politiche regionali devono operare affinché le aziende sanitarie possano sostenere l'impatto economico delle malattie rare, indipendentemente dalle possibili diverse prevalenze a livello locale e regionale

## OSSERVATORIO FARMACI ORFANI OSSFOR

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

La vision di OSSFOR è un sistema di gestione per le malattie rare perfettamente integrato nel Sistema Sanitario Nazionale ed in quelli regionali attraverso percorsi dedicati. Un sistema nel quale l'utilizzo delle terapie possa essere ottimizzato al fine di massimizzarne il ritorno in termini di salute compensando, così, gli importanti investimenti necessari a sostenerlo. Un sistema nel quale i farmaci orfani (FO) siano valutati in modo corretto ma che preveda che i pazienti possano avere rapido accesso alla terapie limitando così i costi sanitari e sociali di una terapia tardiva.

La mission di OSSFOR è favorire una sinergia tra il mondo istituzionale, politico, accademico ed imprenditoriale attraverso un libero confronto utile ad identificare le strategie da mettere in atto. La base di questo confronto è dato dall'analisi economica dell'impatto delle MR e la valutazione dei farmaci orfani e dalle informazioni che l'Osservatorio si impegna a generare con continuità.

In particolare OSSFOR intende:

1. Aggregare e sistematizzare le informazioni esistenti su Malattie Rare e Farmaci Orfani
2. Fare attività di ricerca propria, in modo da generare sistematicamente analisi, studi, approfondimenti, informazioni e dati, utili ad alimentare il confronto tecnico-politico
3. Rappresentare un vero e proprio think-tank ovvero un luogo di confronto attivo tra tutti gli stakeholder di settore
4. Proporre sistematicamente soluzioni organizzative ed iniziative normative o legislative per una gestione ottimale del settore dei farmaci orfani e delle malattie rare

Gli ambiti di ricerca, quindi, saranno i più ampi con l'obiettivo di fornire un quadro organico del settore.

Il lavoro di ricerca darà luogo ad un rapporto annuale con una prima parte che si replicherà anno su anno dando continuità nella fornitura di dati ed informazioni ed una seconda che affronterà tematiche che saranno oggetto di specifici focus annuali.

*Il modello operativo dell'OSSERVATORIO si rifarà esplicitamente all'esperienza dei più importanti THINK TANK di ispirazione anglosassone.*

A inizio di ogni anno verrà scelto uno specifico tema da affrontare sul quale l'Osservatorio svolgerà una attività di ricerca e pubblicherà un focus all'interno del rapporto annuale e, in itinere, diversi documenti di posizionamento. Sui risultati di questa attività si discuterà con le istituzioni attraverso l'alternarsi tra tavoli aperti e chiusi per portare avanti le specifiche politiche a livello internazionale, nazionale e regionale.

Gli incontri a "porte chiuse" con i soli decision-maker istituzionali avranno l'obiettivo di facilitare un confronto libero e scevro dal peso della comunicazione sui temi che verranno posti in discussione. I tavoli si amplieranno progressivamente a tutti gli stakeholder di settore per favorire un dibattito operativo intorno le tematiche affrontate durante gli incontri a "porte chiuse" e diffondere i risultati delle ricerche condotte durante l'anno.

L'obiettivo ultimo dell'attività annuale dell'Osservatorio 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.

Rapporti, analisi, documenti preparatori, proposte organizzative e normative ed ogni altro documento elaborato e prodotto dall'Osservatorio saranno resi pubblici attraverso la pubblicazione sul sito **[www.osservatoriofarmaciorfani.it](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it)**

## **ABSTRACT “ANALISI ECONOMICA DELL'IMPATTO DELLE MALATTIE RARE E CRITERI DI VALUTAZIONE DEI FARMACI ORFANI”**

Quello delle malattie rare (MR) è un importante banco di prova per i servizi sanitari: sia per gli aspetti etici che implica il saper far fronte ai bisogni di una fascia di popolazione fragile e numericamente ridotta, sia per la sfida che porta all'organizzazione assistenziale, chiamata a rispondere in modo fortemente individualizzato.

Di tutto ciò sono consapevoli i livelli istituzionali, ad iniziare dal Consiglio d'Europa che ha emanato la Raccomandazione dell'8 Giugno 2009, sollecitando gli Stati Membri ad elaborare, ed adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR.

In Italia si è giunti all'approvazione del Piano Nazionale Malattie Rare definitivo solamente il 16 Ottobre 2014 in sede di Conferenza Stato-Regioni, sebbene già a partire dal 2001 - 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 - con l'approvazione del Decreto del Ministro della Sanità 279 fosse stata istituita la Rete Nazionale delle Malattie Rare, deputata alla prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle MR.

L'obiettivo del Piano è lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo sulle MR, centrata sui bisogni assistenziali della persona e della sua famiglia e definita con il coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, tenuto conto delle esperienze già maturate.

Quanto precede, tuttavia, non deve far supporre di essere giunti alla fine del percorso che, di contro, è appena iniziato.

In definitiva, appare, evidente come quello delle MR sia un tema prioritario di salute pubblica che deve essere fronteggiato attraverso l'assunzione di decisioni basate su evidenze scientifiche tanto sul versante epidemiologico che su quello clinico in un'ottica di “Evidence based healthcare”.

Il punto di partenza non può che essere la definizione di malattia rara: come è noto una malattia “guadagna la qualifica di rara” ed entra nel perimetro di analisi se presenta una prevalenza non superiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti.

Evidentemente si tratta di un punto di partenza che apre altre domande di ricerca: ad esempio quanti siano effettivamente i MR e come si distribuiscono per prevalenza delle loro patologie? Quanto costano? etc...

A queste domande è peraltro estremamente complesso e difficile dare una risposta chiara e univoca.

Con i suddetti obiettivi, C.R.E.A. Sanità si è dedicato sia ad analisi organizzative, che di costo, nell'ambito delle MR.

Mediante rilevazioni condotte a livello regionale e aziendale, è stato possibile riscontrare come di fatto manchi una infrastruttura informativa capace di rendere il fenomeno delle MR complessivamente intellegibile e quindi governabile. (Secondo Rapporto sui Modelli Organizzativi e Gestionali delle Reti di Assistenza ai Malati Rari; C.R.E.A. Sanità, Federsanità ANCI, Recordati)

Ad esempio, si è potuta osservare una notevole difficoltà delle Aziende Sanitarie a quantificare l'onere della assistenza ai MR: a riprova di ciò, a livello locale manca, molto frequentemente, persino la capacità di quantificare il numero di pazienti in carico alla ASL o comunque gli afferenti in carico ai Centri di riferimento. Analogamente manca per lo più un processo preferenziale per l'aggiornamento e la concessione delle esenzioni per MR, ritardando di fatto la reale presa in carico.

Possiamo osservare come l'infrastruttura informativa pianificata (e implementata) a livello regionale e locale abbia di fatto una valenza più clinica che organizzativa: sebbene l'aspetto clinico sia "condizione necessaria" di ogni ragionamento, in assenza di un chiaro progetto di presa in carico socio-sanitaria, il mandato della raccomandazione europea non può dirsi completamente raccolto.

Anche per quel che concerne gli aspetti economico-finanziari, si può osservare come le informazioni sull'impatto dei pazienti con malattia rara sui budget delle Aziende Sanitarie siano carenti: molte ASL lamentano la difficoltà di avere informazioni di dettaglio, se non per alcune patologie. In altri termini, sebbene le Aziende Sanitarie identifichino le problematiche connesse ai costi ed al finanziamento delle MR come estremamente rilevanti, non hanno poi però la capacità di governare il problema, mancando la conoscenza degli oneri specificatamente sostenuti.

Una importante conseguenza di ciò è che la tematica del trasferimento del rischio finanziario non venga assolutamente affrontata né a livello regionale, né a quello locale, implicando potenziali carenze di risorse per far fronte ai bisogni espressi dalla popolazione con MR.

C.R.E.A Sanità ha quindi effettuato una analisi sui database amministrativi della Regione Lombardia, con vari obiettivi fra cui quello di colmare, almeno parzialmente, le carenze informative sopra accennate.

In termini pratici, il primo obiettivo è stato quello di stimare la consistenza dei pazienti esenti per MR e la loro caratterizzazione.

A seguire quello di analizzare i profili di consumo e assorbimento di risorse dei malati rari.

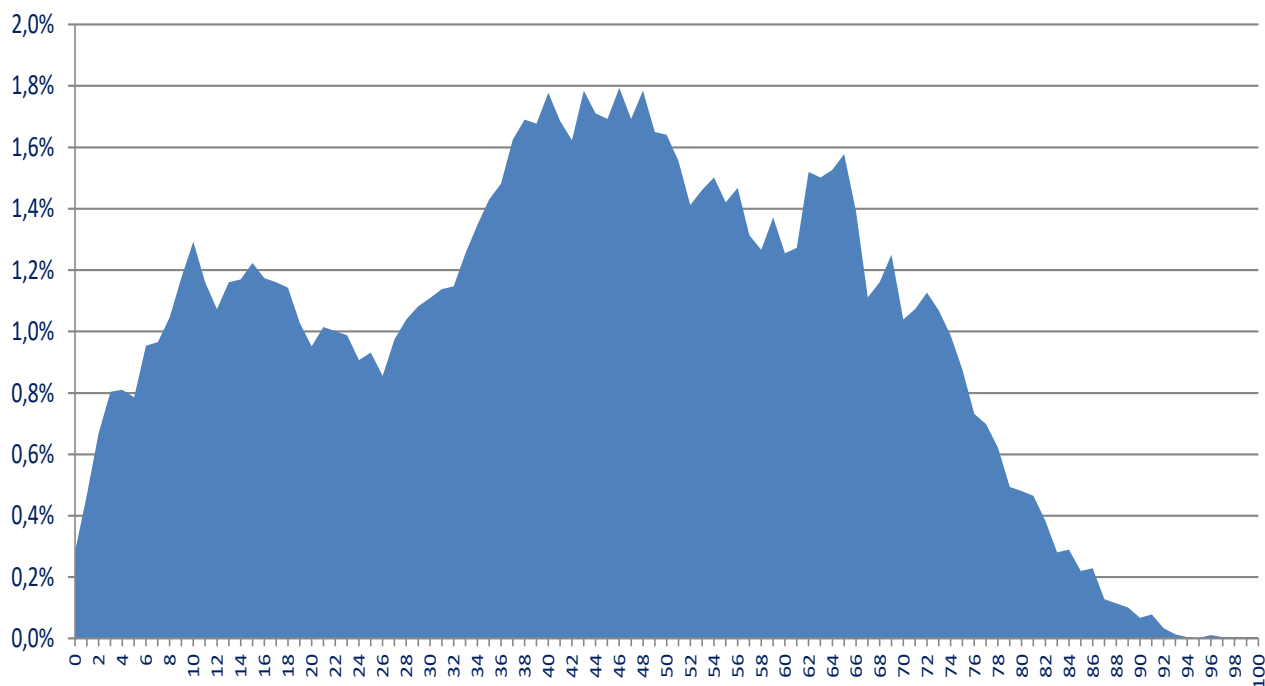
Da tali analisi è emerso una prevalenza di MR pari allo 0,46%: 0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi.

Sembra doveroso rimarcare come questo dato sia sottostimato in quanto non include i malati rari a cui non è riconosciuto un codice di esenzione, come anche quelli non esenti (ad esempio perché possiedono una esenzione “più forte” come quella per reddito, o abbiano deciso di non chiederla).

Estrapolando i dati della Regione Lombardia alla popolazione italiana, con i limiti impliciti del non avere considerato eventuali specificità regionali, si può presumere che i MR esenti in Italia siano circa 271.000.

La distribuzione per età dei pazienti con MR mostra un picco nell’età adolescenziale (10-19) dove sono concentrati l’11,6% dei MR ed un ulteriore picco nell’età 40-49 anni dove si concentrano il 17,2% dei MR.

**FIGURA 1: DISTRIBUZIONE PER ETÀ DEI MR**



Classificando i pazienti in 4 gruppi di prevalenza, il primo gruppo sulla base della definizione europea di patologia ultra rara e i successivi 3 in classi arbitrariamente scelte, è emerso come il “frazionamento” delle patologie e dei casi cresca esponenzialmente al diminuire della prevalenza: nella classe con prevalenza di patologia maggiore troviamo oltre il 40% dei pazienti, afferenti a sole 8 condizioni rare (codici di esenzione); all’altro estremo, quello dei pazienti con patologie ultra rare, si concentra poco più del 16% dei soggetti, che si divide però in ben 228 diverse condizioni rare.

Appare evidente come la complessità organizzativa, in termini di risposta assistenziale, è fortemente correlata alle patologie con minore prevalenza. La prevalenza delle patologie ultra rare, nello specifico, è pari allo 0,08%.

**TABELLA 1: DISTRIBUZIONE DEI MR PER FASCE DI PREVALENZA**

Fascia di prevalenza	Distribuzione dei casi	%
1-Minore di 0,002%	16,52	
2-Tra 0,002% e 0,005%	21,43	
3-Tra 0,005% e 0,01%	20,50	
4-Maggiore di 0,01%	41,55	
Totale	100,00	

Sempre mediante estrapolazione di dati ottenuti dai database della Regione Lombardia, e tenendo conto che le stime economiche che si andranno a descrivere non rappresentano i costi effettivi sostenuti (per alcune voci, quali farmaci e servizi da strutture accreditate, è effettivamente disponibile la spesa effettivamente sostenuta dalla Regione, ma per altre, quali i ricoveri in strutture pubbliche, si sono dovute utilizzate le tariffe teoricamente riconosciute), si stima che un MR costi al SSN in media €5.006,26 l'anno, pari a € 1,36 mld. a livello nazionale, ovvero l'1,2% della spesa sanitaria.

Si noti che l'impatto di un malato raro per il SSR è di fatto in linea con quello di un paziente colpito da tumore o da malattia neurologica, e nettamente inferiore a quello medio di un paziente trapiantato oppure con insufficienza renale o, ancora, con HIV; l'impatto che il SSR sostiene per un malato raro è, invece, superiore al costo medio di un paziente con malattie gastro-intestinali, diabete oppure con patologie respiratorie, endocrino metaboliche, cardiovascolari ed, infine, autoimmuni (€ 2.177,9).

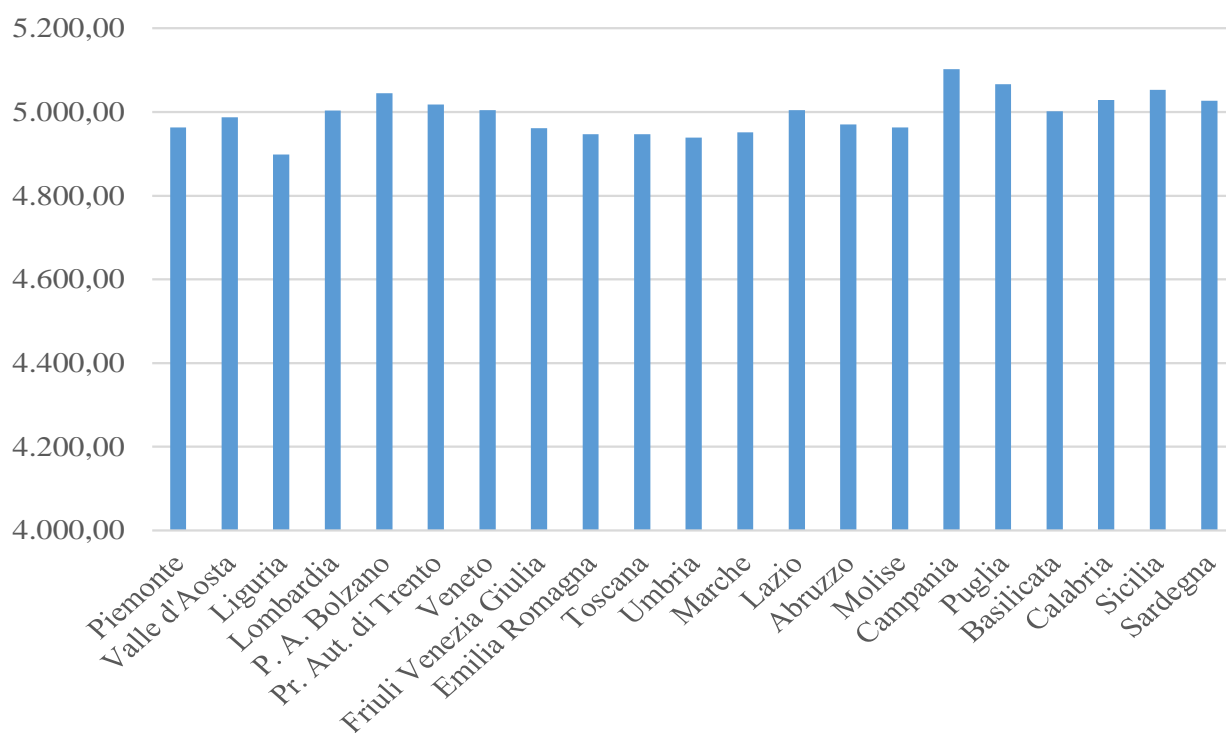
In altri termini, un MR in media assorbe in generale meno risorse di un paziente al quale siano stata diagnosticata più di una malattia cronica: la spesa media di un malato raro eccede quindi la quota capitaria media di finanziamento pari a € 3.168 (dato medio tra consumatori e non consumatori), e anche quella sostenuta per i pazienti con almeno una malattia cronica (€ 3.552,8), avvicinandosi a quella dei pazienti con almeno due cronicità (€ 4.500,2).



La stima a livello Regionale sotto riportata nella Figura 2, è stata effettuata condizionandola alla differente distribuzione per età della popolazione.

Si noti per inciso che l'andamento della spesa dei MR e quella dei malati cronici è simile, presentando un andamento ad U: più alta in età giovanile, tende a stabilizzarsi in età adulta quando la patologia è presumibilmente sotto controllo, per poi incrementarsi nuovamente dopo i 65 anni, epoca in cui alla patologia si affiancano altri problemi legati all'invecchiamento.

**FIGURA 2: SPESA MEDIA PER MR PER REGIONE**



Ovviamente obiettivo ultimo delle politiche per le MR non è semplicemente quello di fornire assistenza ai pazienti, quanto quello di “sconfiggerle”, trovando soluzioni terapeutiche sempre più efficaci.

Da questo punto di vista gioca un ruolo fondamentale la ricerca e, in questa ottica, un settore fondamentale è certamente quello farmaceutico e le relative regolamentazioni per i farmaci orfani.

Relativamente a questi ultimi, va detto che in Italia essi sono incentivati significativamente: ai vantaggi riconosciuti dalla regolamentazione internazionale, si aggiungono aspetti specifici quali l'esenzione dal payback, e il “fast track” per la valutazione della rimborsabilità.

Ma i vantaggi riconosciuti ai farmaci orfani rischiano di rimanere sulla carta per effetto della crisi economica che, frenando in generale l'accesso alla rimborsabilità dei farmaci innovativi, specialmente se ad alto costo, impatta sui farmaci indipendentemente dal fatto che siano orfani o meno.

Sul prezzo dei farmaci orfani è peraltro necessario un adeguato approfondimento: se per un verso sembra ragionevole che il loro valore sia riconosciuto sulla base dell'efficacia incrementale prodotta, e quindi che venga testata la loro costo-efficacia, per un altro non si può dimenticare che essi, per definizione, sono caratterizzati da mercati piccoli, e questo condiziona fortemente il ritorno dall'investimento.

In altri termini, appare evidente che più la patologia è rara, minore sarà il mercato potenziale del farmaco, e per rientrare dall'investimento (malgrado gli eventuali contributi pubblici alla ricerca che vengono riconosciuti) è necessario che il prezzo sia adeguato: ovvero potrebbe implicare un rapporto costo efficacia non confrontabile con quello di farmaci di largo consumo.

La costo-efficacia dei farmaci orfani, nel dibattito di politica sanitaria e specialmente farmaceutica, viene frequentemente dibattuta.

Non di meno, un recente studio di Picavet (2015), dimostra che i farmaci orfani approvati e rimborsati a livello europeo hanno un costo per QALY di circa 40.000 €, un valore certamente confrontabile anche con quello dei farmaci non orfani.

Allo stesso tempo lo studio citato evidenzia come il range nei farmaci considerati vada da poco più di 6.000 € per QALY a quasi 1.000.000 di €, con una differenza di oltre 150 volte. Una variabilità così forte può sembrare ingiustificabile, ma un maggiore approfondimento porta a riconoscere che essa è potenzialmente spiegata dal fattore epidemiologico: in altri termini, il range di prevalenza delle malattie rare può avere scarti con un ordine di differenza pari a 10.000, che può evidentemente spiegare il motivo per cui farmaci per pochissimi pazienti abbiano, a parità di benefici, costi molto più grandi di quelli di pazienti che hanno malattie rare ma non rarissime.

Uno studio di Messori ed altri (2010) ha provato a stimare quale sia il “premium price” riconosciuto da AIFA ai farmaci orfani, in funzione del numero di pazienti eleggibili.

Nello studio si stima la relazione analitica:

$$CAXP = 10.000 + e^{-0,004NP}$$

dove:

CAXP = Costo annuo per paziente

NP = Numero pazienti

Per esemplificare, secondo lo studio, in Italia l'AIFA avrebbe mediamente ritenuto riconoscere (approvare la rimborsabilità) dei farmaci orfani, riconoscendo un costo annuo per paziente di circa 10.000 €, a fronte di una prevalenza > a 0,5 su 10.000 abitanti, ovvero più di 3.000 eleggibili. Ma secondo il modello stimato, per un farmaco destinato a solo 5 pazienti, AIFA sarebbe disposta ad accettare un costo annuo di circa 2.000.000 €.

Sebbene cifre di questo ordine di grandezza possano “spaventare”, di fatto si può dimostrare che le differenze epidemiologiche possono spiegare le differenze di costo-efficacia, e anche che per il produttore rimarrebbe più redditizia la prima molecola, malgrado un prezzo certamente di molto inferiore.

Per giustificare la prima assunzione, si noti che semplificando e assumendo una pari efficacia delle due ipotetiche molecole (ipotizziamo convenzionalmente un beneficio pari a 0,5 QALY annui), nel primo caso si avrebbe costo per QALY di 20.000 €, e nel secondo di ben 4.000.000 €; malgrado ciò il fatturato sarebbe di 30 milioni € annui nel primo caso e di meno di 10 milioni di € nel secondo.

Già nel primo caso è dubbio che la molecola possa risultare redditizia (ovvero garantire il ritorno dall'investimento), ma di certo non lo è nel secondo caso.

La “regolarità” di quanto precede dimostra, quindi, che l'agenzia regolatoria ha effettivamente valutato i farmaci orfani, evitando scelte aprioristiche. La relazione dimostra anche quanto, in casi come quelli dei farmaci orfani, nella valutazione prevalgano largamente le motivazioni distributive (e quindi etiche) sulla semplice costo-efficacia delle tecnologie.

In altri termini, la specificità delle malattie rare, e quindi l'aspetto epidemiologico, spiegano le forti differenze di costo-efficacia, e anzi impongono che quest'ultimo criterio venga subordinato all'aspetto del raggiungimento di fatturati capaci di garantire un adeguato ritorno all'investimento: senza tale attenzione/consapevolezza, il rischio diventa quello di disincentivare la ricerca, specialmente per le condizioni più rare, o di non dare accesso alle opportunità terapeutiche ai pazienti.

Per rendere in prospettiva ancora appetibile il mercato italiano che, come detto, significa garantire l'accesso dei pazienti alle innovazioni, sembra quindi importante, riprendendo quella che è una relazione rilevata empiricamente, costruire un algoritmo di pricing che possa fare da benchmark per le decisioni dell'autorità regolatoria, contemperando innovatività (costo-efficacia), dimensioni del mercato (e quindi possibilità di ritorno dagli investimenti) e sostenibilità (anche se siamo consci che questa ultima, nel caso dei farmaci orfani, difficilmente è una questione impattante, dati i numeri di pazienti eleggibili).

La versione integrale della ricerca è disponibile su:

[http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2016/11/OSSFOR\\_RICERCA\\_Polistena-Spandonaro.pdf](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2016/11/OSSFOR_RICERCA_Polistena-Spandonaro.pdf)

## I INCONTRO PUBBLICO DI OSSERVATORIO FARMACI ORFANI

Il Rapporto “Analisi economica dell’impatto delle malattie rare e criteri di valutazione dei farmaci orfani”, realizzato da CREA Sanità, è stato presentato in occasione del I Incontro Pubblico di Osservatorio Farmaci Orfani che si è svolto il 16 novembre 2016 a Roma, presso la Biblioteca “Giovanni Spadolini” del Senato della Repubblica. All’incontro hanno partecipato i rappresentanti del mondo politico, delle Istituzioni e delle Aziende che hanno accolto con grande favore la nascita dell’iniziativa e si sono resi disponibili a collaborare attivamente per favorire la messa a punto di policy innovative, capaci di incentivare lo sviluppo di farmaci orfani, tenendo conto delle sfide della sostenibilità.

Nel corso dell’incontro sono intervenuti:

- Sen. Laura Bianconi, Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica
- Francesco Macchia, Osservatorio Farmaci Orfani
- Federico Spandonaro, Presidente CREA Sanità
- Ilaria Ciancaleoni Bartoli, direttore Osservatorio Malattie Rare
- Barbara Polistena – Crea Sanità, Osservatorio Farmaci Orfani
- Paola Testori Coggi - Presidente CPR, AIFA
- Armando Magrelli – Delegato Italiano al COMP, EMA
- Monica Mazzucato - Tavolo Tecnico Permanente Interregionale Malattie Rare - Commissione Salute della Conferenza delle Regioni
- Tiberio Corona – Responsabile Politiche Farmaceutiche Regione Toscana
- Giovanni Monchiero, Commissione Affari Sociali Camera dei Deputati
- Pierluigi Russo, Ufficio Valutazioni Economiche AIFA
- Laura Crippa – Vice Presidente Gruppo Biotecnologie Farmaindustria
- Ugo Capolino Perlingieri - Coordinatore Gruppo di Lavoro Malattie rare e Farmaci Orfani Assobiotec
- Mario Melazzini, Direttore AIFA

Riportiamo qui di seguito alcuni passaggi degli interventi realizzati durante l’incontro, le relazioni sono pubblicate integralmente sul canale YouTube di Osservatorio Farmaci Orfani.

***LAURA BIANCONI, COMMISSIONE IGIENE E SANITÀ SENATO DELLA REPUBBLICA***

Durante l'intervento ha messo in risalto l'importante ruolo svolto da OSSFOR che ha la possibilità di fornire una fotografia sempre aggiornata del complesso mondo delle malattie rare e dei farmaci orfani sia dal punto di vista scientifico che legislativo. L'importanza dell'iniziativa è dovuta proprio alla sua duplice funzione di favorire la ricerca e intercettare le necessità di un settore che diventa sempre più impegnativo.

Grazie al lavoro che verrà svolto sarà possibile avere anche un panorama generale utile per individuare, sia in Italia che in Europa, chi si occupa di malattie rare (Istituzioni, Associazioni, Aziende, ecc) e quali sono le politiche che si stanno mettendo in atto su farmaci e ricerca. OSSFOR può e deve diventare un braccio operativo capace di creare, su questo tema, un consenso tra tutti gli stakeholder. Questo è un settore che deve essere affrontato nella sua globalità e che ha una necessità vitale di stabilità legislativa. Bisogna sedersi intorno ad un tavolo per decidere con AIFA procedure di contrattazione dedicate e flessibili. Un esempio sono le coorti che nelle malattie rare hanno numeri piccolissimi e per questo è importante che ci siano nuovi criteri più elastici. Un altro tema importante che deve essere affrontato sono i tempi di approvazione dei farmaci che, dopo aver passato il vaglio EMA, devono essere approvati in Italia con dei tempi che rispettino le esigenze dei pazienti.

Infine, è stata messa l'attenzione su come OSSFOR rappresenti quella che è la massa critica del mondo delle malattie rare che ha solo apparentemente numeri piccolissimi ma poi coinvolge milioni di persone.

***PAOLA TESTORI COGGI, PRESIDENTE CPR AIFA***

All'inizio dell'intervento è stato messo in risalto il grande successo delle politiche europee messe in atto, negli ultimi 16 anni, su malattie rare e farmaci orfani che hanno portato grandi vantaggi. L'attenzione della Commissione Europea è oggi dedicata all'applicazione di un aspetto della Direttiva sulle cure transfrontaliere relativo alle Reti Europee di Riferimento (European Reference Networks) che, creando dei centri di eccellenza a livello europeo per la cura delle malattie rare, risponde all'esigenza di disporre di conoscenze scientifiche molto specifiche e approfondite, e di affrontare costi elevati e complessità organizzative. Durante la presentazione dei dati di AIFA relativamente all'approvazione dei farmaci orfani, ha messo in evidenza il quadro legislativo e le procedure esistenti in Italia per promuovere l'accesso dei pazienti ai farmaci orfani, tra i quali è da evidenziare il pagamento della spesa dei farmaci che è totalmente a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

Infine, ha accolto con grande favore il lavoro di OSSFOR che potrà affrontare le diverse tematiche relative ai farmaci orfani in modo approfondito sia a livello scientifico che economico. Conferma che AIFA è interessata

ad un rapporto di scambi attivi e continui in totale trasparenza, che possa favorire le conoscenze e le analisi e aiutare ad affrontare insieme a tutti gli stakeholder la grande sfida delle malattie rare.

### ***ARMANDO MAGRELLI, DELEGATO ITALIANO AL COMP EMA***

In apertura dell'intervento ha applaudito alla nascita di OSSFOR che, risponde anche all'importante esigenza di comunicare una corretta informazione da parte dei regolatori quando sono chiamati a prendere alcune decisioni relative anche all'impatto dei costi delle malattie rare e dei farmaci orfani. Ha parlato dell'importanza di far sapere che ci sono dei farmaci orfani che hanno un prezzo per confezione altissimo ma il cui impatto economico, visto il ridotto numero di pazienti, non risulta eccessivo. Il lavoro di OSSFOR deve poter offrire degli studi approfonditi che illustrino l'effettivo impatto economico dei farmaci e le modalità di presa in carico dei malati rari.

Oltre alla disponibilità da parte di EMA, a collaborare al lavoro di OSSFOR attraverso lo scambio dei dati, ha rappresentato la disponibilità da parte di **Domenica Taruscio**, Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, che non è potuta intervenire all'incontro per impegni internazionali.

### ***MONICA MAZZUCATO, TAVOLO TECNICO PERMANENTE INTERREGIONALE MALATTIE RARE COMMISSIONE SALUTE DELLA CONFERENZA STATO-REGIONI***

Durante l'intervento ha messo in risalto il fatto che, contrariamente a quanto si pensi e a quanto presentato in precedenza, i dati relativi alle persone con malattie rare e all'utilizzo dei farmaci orfani – se pur parziali nel senso di riferiti alle patologie di cui all'allegato 1 del DM 279/2001 – sono raccolti dalle Regioni e province autonome attraverso i Registri regionali, progressivamente avviati dal 2002 nel nostro Paese. Una dei dati raccolti dai registri regionali viene periodicamente inviata all'ISS e costituisce la base per la produzione di Report. I Registri regionali, laddove sviluppati come sistemi informativi a supporto dei percorsi assistenziali dei pazienti, contengono molte informazioni sull'erogazione e quindi l'accesso ai trattamenti dei pazienti e sull'effettivo impatto economico degli stessi, riferito al singolo paziente. Non è corretto affermare che tali dati non sono disponibili per le Aziende sanitarie ed ospedaliere. I dati di attività riferiti ai singoli ospedali sono stati alla base del processo di valutazione delle candidature per la partecipazione degli ospedali italiani alle reti europee di riferimento per le malattie rare (ERN). La valutazione è stata effettuata dall'organismo di nomina ministeriale di coordinamento e monitoraggio per lo sviluppo delle ERN. Esistono studi condotti a livello nazionale e internazionale, anche relativi ai tumori rari, che hanno permesso di disporre di dati epidemiologici riferiti alle malattie rare nel loro complesso. Tali dati consentono di affermare che l'informazione correntemente riportata, non basata su studi epidemiologici, secondo la quale le malattie rare

interesserebbero tra il 6 e l'8% della popolazione, rappresenterebbe una sovrastima. Altro discorso è l'impatto delle malattie rare nel loro complesso, sia sull'individuo che sui sistemi sanitari, che rimane di consistenza maggiore rispetto ad altri problemi di salute pubblica più noti

Il suggerimento relativo in particolare all'analisi dell'accesso ai trattamenti è quello di porre l'attenzione sull'accesso a tutti i tipi di trattamento di cui potenzialmente le persone con malattie rare necessitano, non solo sui farmaci orfani. Lo stesso dicasi per l'analisi dei costi. Una parte consistente dei trattamenti di cui i malati rari necessitano sono trattamenti extra-LEA, che solo una parte delle Regioni e PPAA, quelle non in piano di rientro, possono garantire come integrazioni ai propri cittadini con malattie rare.

Ha proposto alcune soluzioni che potrebbero risolvere delle criticità rilevabili quando si parla di trattamenti per le persone con malattia rara.

1. La raccolta in sistemi diversi delle stesse informazioni su alcuni trattamenti pone un onere sui clinici e di sostenibilità nel tempo di alcuni monitoraggi. La collaborazione tra Regioni e PPAA ed AIFA potrebbe ridurre queste sovrapposizioni, individuando un debito informativo verso AIFA relativo ad informazioni già raccolte nei sistemi informativi regionali di supporto all'assistenza per le persone con MR.
2. Un altro problema relativo all'accesso ai trattamenti riguarda la possibilità per le persone con malattia rara di ricevere alcuni trattamenti non in commercio in Italia, non importabili per un'indicazione diversa da quella di utilizzo nel Paese estero. In molti casi come sappiamo le malattie rare non sono comprese nelle indicazioni per le quali il farmaco è immesso in commercio. La richiesta è quella di trovare un percorso che garantisca un accesso a trattamenti non in commercio nel nostro Paese, sulla base di evidenze di efficacia, riconoscendo la peculiarità in questo specifico contesto delle malattie rare.
3. Ha anche il problema della permanenza di alcuni farmaci in classe CNN, anche orfani, oltre i limiti di tempo previsti dalla normativa. Questo ha rappresentato e rappresenta una difficoltà per le amministrazioni regionali, soprattutto laddove esista un'alternativa terapeutica con la stessa indicazione in classe A di rimborsabilità.
4. Sulla base dei dati presentati relativi all'accesso al Fondo cosiddetto 5%, utilizzato solo in parte e in misura decrescente negli ultimi anni, ha proposto un confronto con AIFA specifico su questo per individuare azioni di diffusione delle informazioni sulle modalità di presentazione delle domande al fine di migliorare l'accesso e favorire il pieno utilizzo di queste risorse.

Infine, rispetto alla metodologia di collaborazione proposta, come i relatori precedenti, ha concordato sul fatto che la metodologia migliore è quella che garantisce la massima trasparenza. Ha rappresentato la disponibilità a presentare il progetto, quando disponibile nella sua articolazione specifica, al Tavolo tecnico interregionale e con esso anche alla Regione Veneto, auspicando che alcune criticità emergenti possano essere portate all'attenzione del lavoro di OSSFOR.

***TIBERIO CORONA, RESPONSABILE POLITICHE FARMACEUTICHE REGIONE TOSCANA***

In apertura dell'intervento ha voluto sottolineare che la Regione Toscana è assolutamente disponibile a lavorare con OSSFOR e indica la Rete Regionale Toscana delle Malattie Rare come naturale interlocutore. Concorda con la rappresentante della Regione Veneto che bisognerebbe che venissero determinati i costi complessivi dell'assistenza dei pazienti affetti da malattia rara perché i farmaci orfani non hanno un forte impatto sul bilancio regionale ma sono tutte le altre prestazioni che incidono. L'auspicio è che OSSFOR possa dedicare il lavoro di ricerca a misurare l'impatto economico complessivo dell'assistenza al paziente affetto da malattia rara che necessita di farmaci (classe A, classe C e spesso anche con ricorso a impieghi off label), ausili, nutrizione artificiale, prestazioni di assistenza domiciliare, riabilitativa ecc...ecc.. Inoltre ha anche messo l'attenzione sulla incompletezza dati disponibili che non consentono di sapere effettivamente quanti siano i soggetti affetti da malattia rara.

***GIOVANNI MONCHIERO, COMMISSIONE AFFARI SOCIALI CAMERA DEI DEPUTATI***

Ha dichiarato l'interesse per la nascente iniziativa e la sua disponibilità a partecipare alle attività di OSSFOR. Riguardo alle proposte delle Dott.ssa Mazzucato di dare una maggiore flessibilità all'utilizzo dei farmaci off label, riconosce che sarebbe importante ma ha sottolineato che si tratta di una procedura molto complessa da studiare con attenzione. Il suggerimento per l'attività dell'Osservatorio è quello di mantenere sempre l'attenzione su malattie rare e farmaci orfani senza "slegare" le diverse problematiche che derivano dalla complessa assistenza dei malati.

***PIERLUIGI RUSSO, UFFICIO VALUTAZIONI ECONOMICHE AIFA***

E' intervenuto dalla sala per chiedere, ai rappresentanti delle Regioni, un approfondimento in merito all'interoperabilità dei dati in possesso dei vari Registri mettendo in evidenza che il Registro dell'AIFA ha esigenze diverse da quelli regionali ma potrebbe essere interessante sapere il grado di rappresentatività che questi hanno. L'interesse nasce dall'esigenza di rispondere alla segnalazione da parte dei clinici che operano nei Centri di Riferimento che si trovano costretti a dover inserire gli stessi dati su sistemi diversi che non



comunicano tra loro. La dottoressa Mazzucato ha ricordato che il Registro della Regione Veneto è utilizzato da 9 Regioni che si sono consorziate proprio per avere una raccolta di informazioni rappresentativa, le altre Regioni hanno un sistema diverso e quindi i dati non sono sovrapponibili.

Il dottor Russo ha poi sottolineato che l'autorizzazione all'utilizzo dei farmaci off label, tra i quali quelli importati, è possibile attraverso la Legge 326 e ha proposto all'Osservatorio di realizzare un approfondimento normativo.

### ***LAURA CRIPPA, VICE PRESIDENTE GRUPPO BIOTECNOLOGIE FARMINDUSTRIA***

Ha ricordato qual è il ruolo delle Aziende nell'ambito dei farmaci orfani in termini di ricerca e investimento. I dati univoci che potrebbero essere forniti dall'Osservatorio sono molto importanti perché consentono di avere una fotografia precisa dell'impegno economico necessario e consentono alle parti politiche di svolgere il loro ruolo con maggiore consapevolezza. Ha confermato l'interesse da parte di Farmindustria a contribuire per costruire una fotografia precisa delle malattie rare e dei farmaci orfani. Tra i dati di maggior interesse che andrebbero analizzati ci sono sicuramente quelli relativi ai costi che le Aziende farmaceutiche sostengono per la ricerca scientifica che viene svolta non solo internamente ma anche da parte dei Centri Clinici, delle Fondazioni come Telethon, degli ospedali sottolineando che ¼ delle sperimentazioni cliniche in Italia viene svolto proprio nelle malattie rare.

### ***UGO CAPOLINO PERLINGERI, COORDINATORE GRUPPO DI LAVORO MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI ASSOBIOTEC***

Durante l'intervento ha voluto ricordare l'attenzione del legislatore italiano per i farmaci orfani e di come sia stata di grande importanza la normativa europea che dal 2000 ha contribuito enormemente al settore. Ha ricordato che il regolamento europeo è ora in discussione e che alcuni Paesi, neanche paragonabili all'Italia per produzione scientifica sulle malattie rare, stanno facendo pressione per minare il lavoro egregio fatto fino ad ora in Europa. Ha confermato la completa disponibilità da parte di Assobiotec a portare la voce dell'Italia a livello di comunità europea per migliorare anziché indebolire la legislazione europea sulle malattie rare ed i farmaci orfani.

### ***MARIO MELAZZINI, DIRETTORE AIFA***

A conclusione dell'incontro ha sottolineato l'importanza della conoscenza nell'ambito dei Farmaci Orfani e delle Malattie Rare e annunciato che l'Agenzia ha intenzione di dedicare maggior impegno in questa attività. In particolare, ha evidenziato la disponibilità di strumenti molto importanti ai quali è possibile accedere per

risolvere proprio alcune delle criticità fatte emergere dalle Regioni. Inoltre ha ricordato l'importanza del Fondo dedicato alla Ricerca Indipendente che consente di rispondere in modo efficace ad alcune particolari situazioni anche quando si è in presenza di pochissimi pazienti.

Infine, ha accolto positivamente la nascita di OSSFOR dichiarando che l'Agenzia è disponibile ad ascoltare e a confrontarsi sui passi attraverso i quali si intendono gestire i dati e il monitoraggio del settore rendendosi disponibile a raccogliere le eventuali criticità che emergeranno e che potranno essere utili per intervenire al fine di migliorare il percorso nell'autorizzazione dei farmaci orfani.

## I PROMOTORI DI OSSERVATORIO FARMACI ORFANI



C.R.E.A. Sanità (Consorzio per la Ricerca Economica Applicata in Sanità) è un Consorzio, senza fini di lucro, promosso dall'Università di Roma *Tor Vergata* e la FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale). Il Consorzio è nato nel luglio 2013, raccogliendo l'esperienza ventennale e le competenze di un *team* multidisciplinare di ricercatori coordinati, sempre presso l'Università di *Tor Vergata*, dal Prof. Federico Spandonaro, attualmente Presidente del Consorzio. *Team* che negli anni è divenuto un punto di eccellenza per la ricerca economica e organizzativa in campo sanitario.

C.R.E.A. Sanità - Consorzio Ricerca Economica Applicata in Sanità  
[www.creasanita.it](http://www.creasanita.it) [barbara.polistena@uniroma2.it](mailto:barbara.polistena@uniroma2.it)



**OSSERVATORIO MALATTIE RARE** 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, in sette anni ha superato la media dei 9.000 accessi giornalieri e costruito stretti rapporti di scambio di informazioni e di collaborazione con il mondo delle associazioni pazienti, con le istituzioni, con i medici e i ricercatori attivi nel settore e con le aziende farmaceutiche impegnate nel settore dei farmaci orfani. Il portale ha ottenuto la certificazione Hon Code per l'affidabilità dell'informazione medica.

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

## I PARTNER DI OSSFOR

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

Il Rapporto “Analisi economica dell'impatto delle malattie rare e criteri di valutazione dei farmaci orfani” e il I Incontro Pubblico di Osservatorio Farmaci Orfani sono stati realizzati grazie al contributo non condizionato di: Amgen, Biogen, Biomarin, Celgene, Chiesi, Orphan Europe, Senofi Genzyme, Shire, Vertex.