

## DOSSIER

### L'IMPATTO DELLA LEGGE DI BILANCIO SUL SETTORE DEI FARMACI ORFANI

Nella Legge di Bilancio 2019 appena approvata dal Parlamento il settore dei farmaci orfani viene interessato essenzialmente dalle modifiche normative relative al pay-back degli sforamenti rispetto al tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti.

*Modifiche normative in tema di farmaci orfani:*

| <b>PRIMA</b> della LEGGE 30 dicembre 2018, n. 145 Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019  | <b>DOPO</b> la LEGGE 30 dicembre 2018, n. 145 Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019   |
|---|--|
| <p>Il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini <b>è stato introdotto il pagamento di un pay-back</b>, per lo sfioramento del tetto della spesa ospedaliera, a carico delle aziende farmaceutiche.</p> <p>Il testo originario della norma prevedeva che tutte le aziende farmaceutiche partecipassero al ripiano dello sfioramento del tetto, in proporzione al superamento del budget loro assegnato da AIFA. Con un emendamento presentato nel corso del dibattito parlamentare, le aziende produttrici di farmaci orfani sono state parzialmente escluse dal ripiano del pay-back. L'emendamento non ha comportato maggiori oneri a carico del bilancio delle Stato ed è ad invarianza di gettito in quanto il ripiano, così come previsto per i farmaci innovativi, è ripartito fra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione ai fatturati. <b>Si è voluto prevedere un contributo di solidarietà da parte delle grandi multinazionali farmaceutiche per sostenere la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani.</b></p> <p>Un successivo intervento legislativo nella legge di stabilità 2014 (Legge 27 dicembre 2013, n. 147), ha portato <b>l'esenzione totale per tutti i farmaci orfani dall'ambito di applicazione del pay-back</b> sulla spesa ospedaliera - compresi quelli la cui esclusività di mercato sia venuta meno ma che continuano pienamente a soddisfare i criteri previsti dal regolamento Europeo - e gli "orphan like" (ovvero quei farmaci con caratteristiche di farmaco orfano ma approvati prima del Regolamento (CE) n. 141/2000).</p> | <p>Con la Legge di Bilancio 2019, per quanto concerne i farmaci orfani, rimangono esclusi dal pagamento del pay-back sulla spesa ospedaliera solo i <b>farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell'Unione europea*</b>.</p> <p>Partecipano invece al ripiano del pay-back i farmaci orfani <b>la cui esclusività di mercato sia venuta meno ma che continuano pienamente a soddisfare i criteri previsti dal regolamento Europeo - e gli "orphan like"</b> (ovvero quei farmaci con caratteristiche di farmaco orfano ma approvati prima del Regolamento (CE) n. 141/2000).</p> <p>Quindi, dal 1 gennaio 2019 le aziende farmaceutiche titolari di AIC ripianano il 50 per cento dell'eventuale superamento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti. Il ripiano è effettuato da ciascuna azienda farmaceutica in proporzione alla rispettiva quota di mercato di ciascuna azienda.</p> <p>Nella Legge di Bilancio è stata inserita anche una franchigia fino a 3 milioni di euro di fatturato annuo.</p> <p><i>*il registro comunitario dei medicinali orfani è stato pensato per garantire l'esclusività di mercato in tutti gli Stati membri per un periodo di dieci anni, e per dare la possibilità alle aziende produttrici di rientrare dell'investimento effettuato per la ricerca e la commercializzazione del farmaco orfano.</i></p> |

La sopraindicata modifica della normativa implica, quindi, l'eliminazione dalle tutele rispetto al pagamento del pay-back di 39 farmaci su 92 disponibili ovvero circa il 40% dei farmaci orfani commercializzati in Italia. Di questi 39 farmaci ben il 58% ha un fatturato minore di 10 milioni di euro.

Di seguito si riporta l'elenco dei farmaci penalizzati dalla nuova normativa e delle patologie che questi farmaci trattano, nel 90% dei casi in assenza di una alternativa terapeutica.

|     |                   |   |
|-----|-------------------|---|
| 1.  | <b>ALDURAZYME</b> | è il primo ed unico farmaco approvato per la <b>Mucopolisaccaridosi I (MPS I)</b>   |
| 2.  | <b>AMMONAPS</b>   | è approvato per la gestione dei <b>disturbi legati al ciclo dell'Urea</b> , rarissime malattie del metabolismo. Nello specifico vi è indicazione per la Citrullinemia, il Deficit di carbamil-fosfato sintetasi 1 e il Deficit di ornitina transcarbamilasi. Queste patologie oggi vengono rilevate alla nascita con lo screening neonatale che viene effettuato su tutto il territorio nazionale grazie alla legge 167/2016 e successivi decreti attuativi.  |
| 3.  | <b>ATRIANCE</b>   | Terapia indicata per la <b>Leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule T</b> nel caso in cui il paziente non risponda o sia recidivo dopo almeno due trattamenti con chemioterapia   |
| 4.  | <b>BENEFIX</b>    | Terapia di profilassi per <b>Emofilia B grave o moderata</b> (l'emofilia B è la forma più rara di una malattia già complessivamente rara)   |
| 5.  | <b>BEROMUN</b>    | Terapia per <b>sarcomi inoperabili dei tessuti molli degli arti</b>   |
| 6.  | <b>BOSULIF</b>    | Farmaco indicato per pazienti adulti affetti da <b>leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+)</b> , in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), trattati in precedenza con uno o più inibitori della tirosin-chinasi (TKI) e per i quali l'imatinib, il nilotinib e il dasatinib non sono considerati opzioni terapeutiche appropriata  |
| 7.  | <b>BUSILVEX</b>   | Busilvex, seguito da ciclofosfamide (BuCy2) è indicato nel <b>trattamento convenzionale di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT)</b> in pazienti adulti quando l'associazione è considerata la migliore scelta disponibile.<br>Busilvex dopo fludarabina (FB) è indicato nel trattamento di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti che sono candidati a un regime di condizionamento ad intensità ridotta (RIC).<br>Busilvex, seguito da ciclofosfamide (BuCy4) o da melfalan (BuMel), è indicato come trattamento convenzionale di condizionamento precedente al trapianto di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti in età pediatrica |
| 8.  | <b>CEREZYME</b>   | Terapia enzimatica per la malattia di <b>Gaucher</b>  |
| 9.  | <b>CYSTADANE</b>  | Trattamento dei pazienti con <b>Omocistinuria</b> , una grave malattia metabolica che ora – grazie alla legge 167/2016 e successivi decreti attuativi viene sottoposta a screening neonatale su tutto il territorio italiano  |
| 10. | <b>CYSTAGON</b>   | Terapia per la <b>cistinosi nefropatica</b>   |

|     |                  |   |
|-----|------------------|---|
| 11. | <b>DUODOPA</b>   | Terapia per il <b>Parkinsonismo ad esordio nella prima età adulta</b> , cioè forme che insorgono tra i 30 e i 50 anni   |
| 12. | <b>ELAPRASE</b>  | E' l'unica terapia approvata per la <b>Mucopolisaccaridosi di tipo II (MPS II)</b> , nota anche come <b>sindrome di Hunter</b> . Per la malattia non esiste alcuna alternativa terapeutica  |
| 13. | <b>EVOLTRA</b>   | Trattamento della <b>Leucemia linfoblastica acuta nei pazienti pediatrici</b> che sono refrattari alle prime due linee di trattamento   |
| 14. | <b>EXJADE</b>    | Terapia ferrochelante per pazienti affetti da <b>Beta Talassemia Major</b>  |
| 15. | <b>FABRAZYME</b> | Terapia per la malattia di Fabry  |
| 16. | <b>INCRELEX</b>  | Terapia per il <b>ritardo della crescita da deficit del fattore di crescita 1 insulino-simile (Primary IGF1)</b> , malattia ad esordio neonatale o infantile che caratterizzato dall'associazione tra il ritardo della crescita postnatale e prenatale, la sordità neurosensoriale e il deficit cognitivo. La sindrome è estremamente rara e finora sono stati descritti solo quattro casi  |
| 17. | <b>LENVIMA</b>   | Antitumorale che viene utilizzato per due tipologie rare di cancro e in situazioni critiche quali<br>1) per pazienti adulti con <b>carcinoma differenziato della tiroide</b> , quando questi sia progredito o diffuso a livello locale o in altre parti dell'organismo e non risponde alla terapia con iodio radioattivo.<br>2) adulti con <b>carcinoma epatocellulare</b> (un tipo di cancro del fegato) che non hanno precedentemente assunto un medicinale antitumorale per via orale o per iniezione e il cui cancro è in fase avanzata o non può essere asportato con un intervento chirurgico |
| 18. | <b>LITAK</b>     | Terapia per la <b>Leucemia a cellule capellute</b> , una rara forma di leucemia caratterizzata dalla presenza di linfociti B anomali nel midollo osseo, nella milza e nel sangue periferico. La LCC rappresenta solo il 2% di tutti i casi di leucemia  |
| 19. | <b>LYNPARZA</b>  | Terapia utilizzata per alcuni rari tumori, per lo più dell'apparato riproduttore femminile come il <b>Cancro ovarico familiare e il Tumore maligno delle tube di Falloppio</b> oppure in alcune specifiche e difficili forme di <b>carcinoma peritoneale primitivo</b>  |
| 20. | <b>LYSODREN</b>  | <b>Terapia del corticosurrenaloma</b> , nelle forme avanzate non operabili, metastatiche o recidivanti  |
| 21. | <b>MYOZYME</b>   | Terapia enzimatica per la malattia di Pompe, sia nei pazienti pediatrici che adulti. Non esistono alternative terapeutiche. Nella forma ad esordio neonatale in assenza di trattamento i neonati sopravvivono raramente oltre il primo anno di vita   |
| 22. | <b>NAGLAZYME</b> | Terapia per la Mucopolisaccaridosi di tipo VI (MPS VI) nota anche come <b>sindrome di Maroteaux-Lamy</b> , si tratta dell'unica terapia disponibile, non esiste alternativa terapeutica. Si tratta di una forma ultra rara all'interno del gruppo delle mucopolisaccaridosi   |
| 23. | <b>NORMOSANG</b> | Trattamento delle <b>crisi acute di porfiria epatica</b> (porfiria acuta intermittente, porfiria variegata, coproporfiria ereditaria)   |
| 24. | <b>ORFADIN</b>   | Terapia per la <b>Tirosinemia di tipo 1</b> , rarissima malattia metabolica per la quale, grazie alla legge 167/2016, ora viene effettuato lo screening neonatale su tutto il territorio nazionale. La prevalenza è circa un caso   |

|     |                                |   |
|-----|--------------------------------|---|
|     |                                | ogni 2 milioni.<br>Nella forma precoce acuta, la malattia esordisce tra i 15 giorni e i 3 mesi di vita, con necrosi epatocellulare accompagnata da vomito, diarrea, ittero, ipoglicemia, edema, ascite e sanguinamento gastrontestinale. La setticemia è una complicazione frequente  |
| 25. | <b>PRIALT INFUS</b>            | Il farmaco è utilizzato nel trattamento del <b>dolore in forma grave e cronica</b> (cioè con decorso molto lungo) <b>nei pazienti in cui è necessario somministrare antidolorifici tramite iniezione intratecale</b> (puntura praticata nello spazio che circonda il midollo spinale e il cervello). Dato che il numero di pazienti con dolore cronico che necessitano della somministrazione di analgesici per via intraspinale (farmaci contro il dolore iniettati direttamente nella spina dorsale) è scarso, la malattia viene considerata 'rara' |
| 26. | <b>QUADRAMET</b>               | indicato per l' <b>attenuazione del dolore osseo nei pazienti con metastasi scheletriche osteoblastiche</b> multiple dolorose che captano, alla scintigrafia ossea, i bifosfonati marcati con tecnezio  |
| 27. | <b>REMODULIN</b>               | Terapia per la ipertensione polmonare familiare e/o idiopatica  |
| 28. | <b>REPLAGAL</b>                | Terapia per la malattia di Fabry  |
| 29. | <b>REVATIO</b>                 | Terapia per la ipertensione polmonare familiare e/o idiopatica associata a cardiopatia congenita  |
| 30. | <b>SOMAVERT</b>                | Terapia per l' <b>acromegalia</b> nei casi di pazienti che non abbiano una risposta adeguata alla chirurgia o alla radioterapia e nei quali un trattamento con gli analoghi della somatostatina non riesca a normalizzare l'IGF- I o non sia tollerato  |
| 31. | <b>SPRYCEL</b>                 | farmaco per pazienti adulti affetti da <b>leucemia mieloide cronica con cromosoma Philadelphia positivo</b> sia di nuova diagnosi che resistenti o intolleranti ad altre linee di terapia. Indicato anche per pazienti pediatriche in fase cronica di nuova diagnosi o LMC Ph+ in fase cronica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib  |
| 32. | <b>THALIDOMIDE<br/>CELGENE</b> | Terapia per il Mieloma Multiplo utilizzata, in combinazione con altri farmaci, nel trattamento di prima linea   |
| 33. | <b>TRACLEER</b>                | Il farmaco ha avuto un primo impegno nella ipertensione arteriosa polmonare familiare e/o idiopatica, anche associata a cardiopatia congenita, e il suo utilizzo è poi stato esteso al trattamento delle <b>ulcere nella sclerosi sistemica</b>   |
| 34. | <b>VENCLYXTO</b>               | Terapia di alcune specifiche tipologie di <b>leucemia linfatica cronica a cellule B</b> : in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 nei pazienti adulti che non sono candidabili o non hanno risposta alla terapia con inibitori dei recettori delle cellule b; in monoterapia nel caso dei pazienti per i quali sia fallita sia la chemioterapia che la terapia con inibitori dei recettori delle cellule b   |
| 35. | <b>VENTAVIS</b>                | Terapia per ipertensione arteriosa polmonare in classe di funzionalità III  |
| 36. | <b>VIDAZA</b>                  | Terapia utilizzata nel trattamento di pazienti adulti che non possano essere sottoposti a trapianto e siano affetti da <b>Sindrome mielodisplastica, Leucemia mielomonocitica cronica e Leucemia mieloide acuta</b> con displasia multilineare  |
| 37. | <b>VOLIBRIS</b>                | Terapia per l'ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale II o III anche in caso di malattia associata a patologia del tessuto connettivo   |

|     |               |   |
|-----|---------------|---|
| 38. | <b>WILZIN</b> | Terapia per la <b>malattia di Wilson</b> , una condizione estremamente rara, caratterizzata da un accumulo tossico del rame, soprattutto nel fegato e nel sistema nervoso centrale. La prevalenza è di 1/25.000. I pazienti sintomatici possono presentare forme epatiche, neurologiche o psichiatriche |
| 39. | <b>XAGRID</b> | Terapia per la <b>trombocitopenia essenziale</b> necessaria per la riduzione della conta delle piastrine nei pazienti che sono intolleranti alle terapie standard o nei quali le terapie standard non ottengono un risultato adeguato   |

Evidentemente, il nuovo “algoritmo” di pay-back modifica radicalmente il sistema di incentivi/disincentivi, e non solo nel settore dei farmaci orfani.

Nella precedente versione il pay-back era inteso quale strumento di disincentivazione di pratiche commerciali tese ad ottenere incrementi di fatturato non programmati e quindi, presumibilmente, “inappropriati”; non a caso la norma fu ispirata dall’osservazione di pratiche delle imprese tese a compensare con un aumento dei volumi, le eventuali riduzioni di prezzo accordate... in altri termini il sistema tendeva a perseguire il rispetto della programmazione, in ultima istanza dei tetti di spesa, penalizzando aumenti di fatturato “non previsti”; per far ciò si basava su un sistema di assegnazione a priori di budget d’azienda, costruiti a partire dagli andamenti relativi ai singoli prodotti.

In questo disegno complessivo, i farmaci orfani venivano esclusi, sia per non disincentivarne la produzione, sia per la oggettiva difficoltà di pensare a diffuse pressioni commerciali improprie su mercati estremamente specifici e di “nicchia”.

La volontà di superamento del sistema pre-esistente è certamente da attribuirsi ai numerosi contenziosi che ha generato, che hanno portato il legislatore a modificare l’algoritmo utilizzando come riferimento del riapporto del pay-back le quote di mercato, calcolabili quindi sul fatturato: un dato ritenuto di più facile e oggettiva determinazione.

Se, però, l’obiettivo del rispetto del tetto rimane comunque perseguito, il nuovo algoritmo perde la relazione con le “pressioni commerciali non programmate”: nominalmente non vengono più penalizzate le aziende che non “rispettano la programmazione”, quanto quelle di più grandi dimensioni.

Allo stesso tempo, il pay-back diviene una sorta di “tassa regressiva” rispetto alla dimensione, solo in minima parte compensata dalla franchigia: di fatto tagliare l’x% del fatturato ad una azienda piccola può essere più “disincentivante” che tagliarlo ad una azienda di grandi dimensioni.

L’approccio innesca quindi un meccanismo che impone una redistribuzione dai contorni equitativi incerti, oltre a penalizzare l’incremento delle quote di mercato indipendentemente dalle ragioni di tale aumento: per inciso è legittimo aspettarsi che quanto precede ricrei potenzialmente i presupposti per un (sebbene con motivazioni diverse) contenzioso.

Nello specifico dei farmaci orfani, poi, questo implica la perdita della “protezione” per i farmaci a scarsa redditività, e lo spostamento degli incentivi/disincentivi sulla dimensione di azienda,

La perdita del rapporto con il “prodotto”, in pratica fa perdere gli incentivi agli orphan like e ai prodotti che hanno perso l’esclusività, e questo indipendentemente dalla loro concreta maggiore o minore remuneratività, con il rischio che le aziende possano perdere l’interesse alla loro produzione, spostando gli sforzi produttivi e di ricerca sui prodotti e segmenti ritenuto a maggiore remuneratività.

A questo proposito è opportuno contestualizzare la questione ricordando i lineamenti essenziali della materia: una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, ovvero il numero di caso presenti in un dato momento in una data popolazione, non supera una determinata soglia. Nell'Unione Europea questa soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ossia 1 caso su 2.000 abitanti e l'Italia si attiene a tale definizione. Molte patologie sono però molto più rare, arrivando talvolta ad una frequenza di un caso su un milione di persone. In questo caso si parla di malattia ultra rara.

La bassa prevalenza non significa però che le persone con malattia rara siano poche. Si parla infatti di un fenomeno che colpisce milioni di persone in Italia e addirittura decine di milioni in tutta Europa. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OSM – World Health Organization, WHO) ha indentificato dalle 6.000 alle 7.000 patologie rare, che affliggono un numero compreso tra i 27 e i 36 milioni di cittadini in Europa e circa 350 milioni di individui nel mondo, ma è una cifra che cresce con l'avanzare della scienza e in particolare con i progressi della ricerca genetica.

Nell'Unione Europea sono definiti "Orfani" quei farmaci che rispondono a tre criteri obbligatori:

1. devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello dell'Unione Europea
2. devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico
3. non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

L'appellativo di orfano è relativo al fatto che le condizioni sopra definite presuppongono che, in assenza di specifici incentivi alle aziende produttrici, il recupero dei costi legati allo sviluppo e alla commercializzazione dei medicinali non risulta possibile; per completezza va però aggiunto che la normativa non quantifica in modo preciso i livelli di remuneratività considerabili congrui o meno.

Nel 2017 risultano autorizzati dall'EMA 99 farmaci orfani, di **cui 92 sono commercializzati in Italia**. Il fatturato di questi farmaci, con alcune eccezioni, è mediamente molto basso: il 62,5% non arriva a 10 milioni, l'82,3% a 30 milioni di euro (Dati Rapporto OSSFOR 2018).

Un prodotto orfano riceve un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA (Agenzia europea del farmaco). Prodotti con la medesima indicazione terapeutica e che non apportano un beneficio clinico significativo, non possono essere immessi sul mercato per i 10 anni successivi (periodo di protezione brevettuale). Nel caso dei farmaci pediatrici l'esclusiva commerciale è estesa a 12 anni.

In generale, essendo il numero dei pazienti ridotto, i tempi per lo sviluppo di un farmaco orfano lunghi e il rischio di fallimento alto, è grazie alle facilitazioni per le aziende che sviluppano farmaci orfani che si è potuto arrivare ad un risultato significativo, con oltre 200 patologie rare che hanno trovato un'opportunità di cura; i margini di miglioramento sono però ancora importanti, visto che oltre 6500 malattie rare sono ancora in attesa di un trattamento. Senza gli incentivi previsti a livello internazionale e nazionale, probabilmente molte malattie potrebbero non vedere mai un'opportunità di cura. Per dare una speranza ai malati rari e ultrarari per la cui malattia non esiste ancora una terapia, si deve garantire la stabilità normativa e l'incentivazione per le aziende operanti in questo settore nello sviluppo di nuove terapie.

A tal fine, 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 (EU) 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.

Le Istituzioni Europee hanno avuto l'intento di **incoraggiare lo sviluppo e la produzione dei farmaci orfani**, al fine di dare risposta ai bisogni di salute non ancora soddisfatti. Nel 2017 l'Agenzia Europea per i Medicinali ha autorizzato, complessivamente, 73 nuovi farmaci di cui 10 con designazione orfana. Durante il processo di approvazione vengono concessi sgravi fiscali ed esoneri per le designazioni orfane. Questi si applicano all'autorizzazione all'immissione in commercio, ai controlli, alle variazioni e ai protocolli di assistenza.

Questo stesso obiettivo è stato perseguito dal legislatore nazionale, il quale con la legge n. 95/2012 prima e con la legge n. 189/2012 (successivamente modificata dalla legge n. 98/2013) poi, ha contribuito ad incoraggiare lo sviluppo e la produzione dei farmaci orfani con la concessione alle aziende della possibilità di presentare domanda di prezzo/rimborso ancor prima del rilascio, da parte della Commissione Europea, dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con l'esclusione dei farmaci orfani dal pay-back e, infine, con la previsione di un fast-track autorizzativo per i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica.