

Un'iniziativa sostenuta da Amgen, Daiichi Sankyo, MSD, Pfizer e Sanofi

MERIDIANO 14 SANITÀ

Le coordinate della salute

Rapporto 2019

2.10 LE MALATTIE RARE

2.10.1 Definizione e dimensione delle malattie rare

Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza non supera una soglia convenzionalmente determinata. In Europa tale soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, ossia 5 casi su 10.000 persone.

Secondo alcune stime, ad oggi, il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate varia tra le 7.000 e le 8.000 malattie, un numero in crescita grazie alle nuove scoperte dei progressi della ricerca scientifica genetica⁵⁰.

Secondo un recentissimo studio, la stima della prevalenza delle malattie rare è pari a circa 263-446 milioni di persone, che equivale al 3,5-5,9% della popolazione mondiale. La stima si riferisce al 67,6% delle patologie rare: tale percentuale si ottiene escludendo i tumori rari e le malattie rare causate da virus, batteri e intossicazioni. Di conseguenza, il dato sulla prevalenza a livello mondiale risulta sottostimato⁵¹. La difficoltà di una diagnosi corretta, legata anche ai tempi estremamente lunghi prima che il paziente ottenga delle risposte, delle informazioni precise sulla malattia e venga orientato verso specialisti in grado di comprendere la malattia contribuiscono al dato sottostimato. Secondo una recente ricerca di Eurordis, infatti, in media 1 paziente su 4 ha aspettato fino a 30 anni prima di giungere alla diagnosi corretta⁵².

La maggior parte delle malattie rare ha origine genetica (circa 80%), anche se esistono molte malattie rare infettive e autoimmuni, oltre a carcinomi rari, che invece sono il risultato di fattori associati all'alimentazione, all'ambiente, a infezioni o a reazioni immunitarie significative. In genere, le malattie rare sono molto gravi e caratterizzate da cronicità e, in alcuni casi, anche progressive e possono colpire le abilità fisiche e/o mentali, le capacità sensoriali e comportamentali. Le disabilità correlate limitano spesso le opportunità educative, professionali e sociali e, indirettamente, possono essere causa di discriminazione. I pazienti affetti da malattie rare sono più fragili anche sul piano sociale, economico e culturale.

Nonostante siano numerosi i fattori che differenziano le malattie rare tra di loro, esistono anche molte caratteristiche, oltre alla rarità, che accomunano queste malattie e che le rendono una realtà unica. Tra queste si possono elencare la cronicità, l'elevata mortalità, gli effetti disabilitanti, la difficoltà di cura, oltre alla complessità della gestione clinica e forte impatto emotivo su pazienti e familiari. Circa un terzo di esse riduce l'aspettativa di vita alla nascita di circa 5 anni, mentre molte altre non incidono significativamente sulla speranza di vita (se vengono diagnosticate in tempo e trattate appropriatamente), mentre altre condizioni permettono di svolgere una vita qualitativamente normale, anche in assenza di trattamento.

Quest'ultimo aspetto è rilevante perché, in molti casi, le malattie rare si presentano già dalla nascita o dall'infanzia dell'individuo (ad es. amiotrofia spinale infantile, neurofibromatosi, osteogenesi imperfetta, ecc.), mentre nel 50% dei casi compaiono in età adulta (ad es. malattia di Crohn, malattia di Huntington o il cancro della tiroide).

50 Attualmente esistono diverse liste di MR, quali il National Organization for Rare Disorders (NORD), Office of Rare Diseases e Orphanet. In Italia l'Istituto Superiore della Sanità, su indicazione del Ministero della Sanità, ha individuato, con il Decreto ministeriale 279, un elenco di malattie rare ai fini dell'esenzione dalla compartecipazione.

51 WAKAP, Stéphanie Nguengang, et al. "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database". *European Journal of Human Genetics*, 2019.

52 Eurordis, "Survey of the Delay in Diagnosis for 8 Rare Diseases in Europe ('EURORDISCARE 2')"

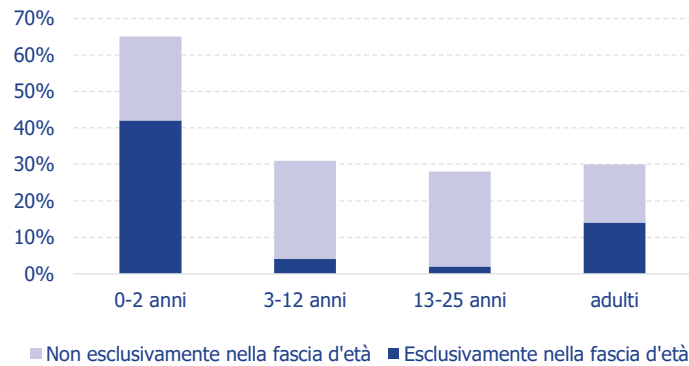


Figura 83. Età di insorgenza delle malattie rare (%), 2018

Fonte: The European House - Ambrosetti su dati Eurodis e Orphanet, 2019

In Italia, secondo alcune stime del Registro Nazionale delle Malattie Rare dell'ISS, ci sono 20 casi ogni 10.000 abitanti, per un totale di circa 2 milioni gli individui affetti da malattie rare, dei quali circa il 70% sono bambini in età pediatrica. Annualmente sono invece circa 19.000 i nuovi casi segnalati dalle oltre 200 strutture sanitarie diffuse su tutto il territorio italiano, di cui:

- il 20% delle patologie riguarda pazienti in età pediatrica (di età inferiore ai 14 anni), nei quali le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite e le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e i disturbi immunitari;
- l'80% delle patologie riguarda i pazienti in età adulta, nei quali le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malattie del sistema nervoso e degli organi di senso e le malattie del sangue e degli organi ematopoietici.

2.10.2 Le specificità della ricerca e sviluppo

Si stima⁵³ che attualmente solo il 5% delle malattie rare ha disponibile un trattamento efficace (la maggior parte sviluppati negli ultimi 15 anni), anche se sono numerosi i trattamenti farmacologici che possono migliorare la qualità di vita dei pazienti ed allungare l'aspettativa di vita.

Il processo di ricerca e sviluppo sui farmaci per le malattie rare è particolarmente complesso, lungo e costoso. Si tratta di popolazioni di pazienti piccole ed eterogenee; aspetto che comporta una significativa difficoltà nel reclutare i pazienti, soprattutto per la gravità della malattia di riferimento e della scarsa conoscenza della storia naturale di quest'ultima.

53 Phrma, "Spurring innovation in rare diseases", 2017.

Per questa ragione, rispetto ai tradizionali studi randomizzati controllati (RCT), i trial clinici per le malattie rare sono estremamente difficili da condurre, soprattutto per via della complessità che comporta la creazione di gruppi omogenei e la valutazione adeguata dei cambiamenti tra le variabili dei gruppi. Quest'ultimo aspetto è una notevole sfida anche a causa della dispersione geografica dei pazienti, che richiede una collaborazione multicentrica e multinazionale che incontra ulteriori ostacoli normativi e di finanziamento.

La problematica è stata pertanto messa in evidenza da parte di diversi comitati scientifici, in quanto esiste la necessità di "sviluppare nuovi disegni di studi controllati, rigorosi e con un buon rapporto costo-efficacia, e dei metodi di analisi adatti a valutare l'efficacia del trattamento in popolazioni piccole ed eterogenee"⁵⁴. A tale riguardo, l'EMA afferma nelle linee guida sulle sperimentazioni nelle malattie rare, che non esistono metodi specifici per i piccoli gruppi che non possano essere applicati anche ai grandi studi. Negli anni, una possibile soluzione proposta è stata quella di monitorare i pazienti da remoto, attraverso la creazione di centri comunitari per includere i pazienti in studi ai quali altrimenti non sarebbero stati in grado di accedere.

Negli ultimi anni, l'industria biofarmaceutica si è impegnata molto per lo sviluppo di nuovi farmaci per i pazienti affetti da malattie rare; impegno che è evidente anche dal numero di farmaci per le malattie rare attualmente in pipeline: sono più di 560 i farmaci attualmente in sviluppo.⁵⁵ Come dimostra il seguente grafico, le aree terapeutiche con il numero maggiore di farmaci in sviluppo per le malattie rare sono il cancro (151 farmaci), le malattie genetiche (148 farmaci), il cancro al sangue (82 farmaci), seguiti dai disordini neurologici (38 farmaci) e dalle malattie infettive (31 farmaci).

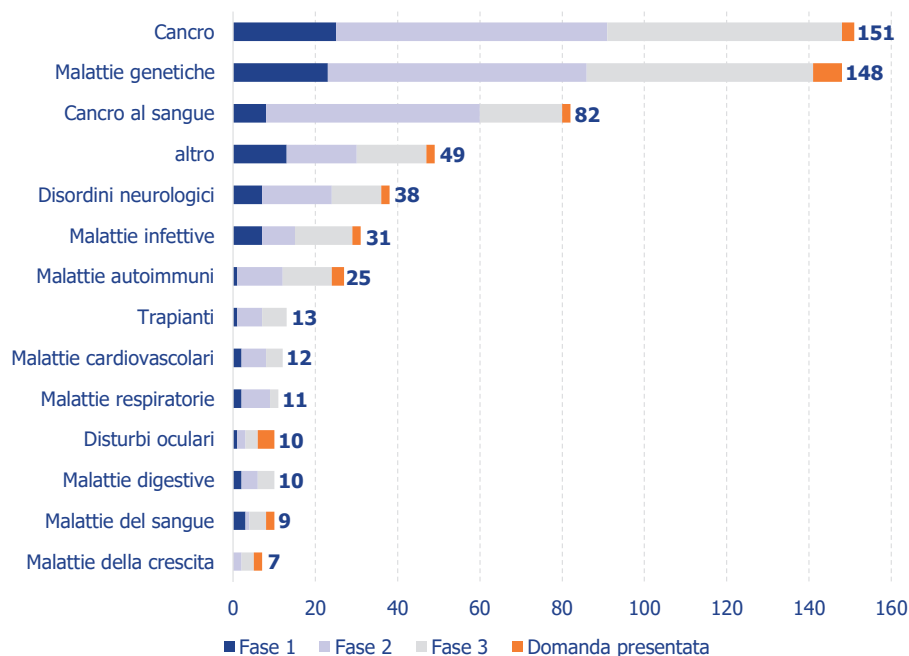


Figura 84. Farmaci per le malattie rare in sviluppo a livello mondiale per area terapeutica e per fase (numero), 2018

Fonte: The European House - Ambrosetti su dati Phrma, 2019

54 Osservatorio Malattie Rare, "Malattie rare, superare le difficoltà delle sperimentazioni in piccoli gruppi", 2019.

55 Phrma, "Spurring innovation in rare diseases", 2017.

La ricerca e sviluppo ha portato ad una disponibilità sempre maggiore di farmaci volti a trattare malattie o condizioni gravi e potenzialmente mortali. Nel 2011, proprio per questi farmaci è stata introdotta dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense la designazione di “breakthrough therapy”. La designazione ha l’obiettivo di accelerare lo sviluppo e la revisione dell’iter di approvazione di un farmaco se le evidenze cliniche preliminari dimostrano che questo trattamento offre un miglioramento sostanziale rispetto alla terapia attualmente disponibile per quel tipo di patologia.

Nel 2019 (fino al 30 settembre) sono 15 i farmaci che hanno ricevuto la designazione di “breakthrough therapy” da parte della FDA in diverse aree terapeutiche (10 oncologia, 2 disordini mentali, 1 dermatologia, 1 cardiologia e 1 neurologia)⁵⁶. Alcuni di questi farmaci verranno anche approvati a livello europeo da EMA. Una recente analisi ha infatti dimostrato come l’EMA e la FDA siano allineate in oltre il 90% delle decisioni di autorizzazione all’immissione in commercio di nuovi medicinali⁵⁷.

2.10.3 La normativa di riferimento sulle malattie rare e sui farmaci orfani

Il quadro normativo a livello globale e a livello europeo

A livello mondiale, le prime normative relative alle malattie rare e ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983 (Orphan Drug Act), in Giappone (1993) e in Australia (1997).

Il Giappone si è dotato per primo di un programma di ricerca e di assistenza medica dedicato alle malattie rare. Già nel 1972, il programma aveva definito le malattie rare come quelle malattie con una incidenza di 4 persone su 10.000.

Negli Stati Uniti, invece, le malattie rare sono state definite nel 2002, attraverso l’Atto sulle Malattie Rare⁵⁸, come quelle patologie avente una prevalenza di meno di 200.000 persone colpite negli Stati Uniti (meno di 6 persone su 10.000). Con la pubblicazione dell’atto è stata prevista, tramite il National Institute of Health, la promozione della ricerca nel campo delle malattie rare e della cooperazione con i Centri regionali di eccellenza per la ricerca clinica, formazione, diagnostica, metodi di prevenzione, controllo e trattamento delle malattie rare. Nel 2011 sono stati successivamente approvati due nuovi Atti: “Undiagnosed Diseases Research” e “Collaboration Network Act of 2011” con l’obiettivo di istituire e di mantenere una rete di malattie non diagnosticate.

In Australia, nel 1997, è stata introdotta una normativa sui farmaci orfani (per malattie con un’incidenza inferiore a 2 persone su 20.000). Successivamente, nel 2010, è stata invece creata una nuova strategia per le malattie rare col fine di promuovere la consapevolezza, la ricerca e la formazione e di fornire maggiori risorse.

Nel 1999, anche l’Unione Europea ha adottato una politica unificata in materia, tra queste la decisione N.1295/1999/CE del 29 aprile 1999 del Parlamento Europeo e del Consiglio, che ha adottato un programma di azione comunitario sulle malattie rare con l’obiettivo di migliorare le conoscenze scientifiche, l’informazione ai pazienti, la diagnosi, il monitoraggio e la collaborazione internazionale.

⁵⁶ FDA, “CY 2019 CDER Breakthrough Therapy Calendar Year Approvals, Data as of September 30, 2019, 2019.

⁵⁷ KASHOKI, Mwango, et al. A Comparison of EMA and FDA Decisions for New Drug Marketing Applications 2014–2016: Concordance, Discordance, and Why. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019.

⁵⁸ “Rare diseases Act of 2001”, Public Law 107-280.

Inoltre, a partire dal 1995, l'Unione Europea ha introdotto un nuovo sistema comunitario di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, valido in tutti i Paesi; e successivamente, il 16 dicembre 1999, il Regolamento (CE) n. 141/2000⁵⁹ del Parlamento e del Consiglio d'Europa sui medicinali orfani, entrato poi in vigore il 27 aprile 2006. Questo regolamento è stato ispirato in gran parte dalla normativa già presente negli Stati Uniti, con l'obiettivo principale di predisporre e adottare una procedura comunitaria di assegnazione dello stato di farmaco orfano e di assicurare incentivi alla ricerca, allo sviluppo e alla commercializzazione di tali farmaci, rilasciando, in particolare, un'esclusività di mercato.

A partire dal 2000, è stato istituito un Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), di cui la Commissione Europea si avvale per decisioni relative alla designazione degli incentivi. Oltre a questo, il COMP ha anche l'incarico di dare consigli alla Commissione Europea sull'istituzione e lo sviluppo di una politica di medicinali orfani in Europa, e di assisterla nella definizione di linee guida, garantendo il coordinamento a livello internazionale sulle questioni relative ai farmaci orfani.

I farmaci orfani nell'Unione Europea devono rispondere ai seguenti criteri⁶⁰:

1. devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
2. 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 della Unione Europea;
3. non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

Nell'ottobre del 2007, attraverso la Decisione n. 1350, è stato introdotto il programma per il quadriennio 2008-2013, le cui due principali linee di azione sono, da un lato, lo scambio di informazioni attraverso i network europei sulle malattie rare e dall'altro, lo sviluppo di strategie per lo scambio di informazioni e per lo sviluppo della cooperazione transnazionale a livello europeo.

Successivamente, nel 2008, con una comunicazione della Commissione⁶¹ e nel 2009 con la Raccomandazione del Consiglio, sono state riconosciute le difficoltà nella ricerca di diagnosi e cure per migliorare la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da malattie rare. La raccomandazione dei Consigli ha invitato gli Stati Membri a elaborare e attuare piani e/o strategie per le malattie rare e a esplorare misure per le malattie rare nell'ambito di altre strategie di sanità pubblica. La Comunicazione della Commissione e la Raccomandazione del Consiglio hanno dato il via allo sviluppo di Piani Nazionali per le Malattie Rare. In aggiunta, la Decisione della Commissione Europea (n. 2009/872/EC) del 30 novembre 2009 ha istituito il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare, European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD), che assiste la Commissione Europea nel formulare e attuare la politica per la lotta alle malattie rare.

Infine, anche all'interno della Direttiva sull'assistenza sanitaria transfrontaliera 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011 concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, viene dedicato un articolo (art. 9) alle malattie rare⁶².

59 "Orphan Medicinal Product Regulation" (Regolamento CE n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del Parlamento europeo, del 16.12.1999, concernente i medicinali orfani).

60 <https://www.aifa.gov.it/farmaci-orfani>, 2019.

61 "Le malattie rare: una sfida per l'Europa"

62 Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera:

"Impegno a sostenere gli Stati membri nella cooperazione allo sviluppo di capacità di diagnosi e di cura, al fine di rendere i professionisti sanitari consapevoli degli strumenti a loro disposizione a livello di Unione e per aiutarli a compiere una corretta diagnosi delle malattie rare, anche attraverso l'utilizzo della base dati Orphanet e delle reti di riferimento europee", 2011.

Disponibilità e accesso ai farmaci orfani in Europa e in Italia

Alla fine del 2018, a 17 anni dall'introduzione della normativa europea sui medicinali orfani, l'EMA ha autorizzato un totale di 135 farmaci orfani, 109 di questi risultano commercializzati in Italia al 31 dicembre 2018. Dei 26 rimanenti, per 6 medicinali non è stata mai presentata la relativa domanda di rimborsabilità e prezzo da parte dell'azienda farmaceutica, per 11 medicinali è stata fatta domanda di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo ma l'iter di negoziazione ancora non si è concluso, 2 sono i farmaci in classe C (quindi disponibili ma non rimborsati dal SSN), mentre, gli altri 7 farmaci sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione che l'AIFA mette a disposizione dei pazienti. Per quanto riguarda l'anno 2018, l'EMA ha concesso l'autorizzazione complessivamente per 21 farmaci orfani. Le principali aree terapeutiche coinvolte sono state quelle dell'endocrinologia, seguita dal sistema nervoso centrale e da due terapie geniche CAR-T.

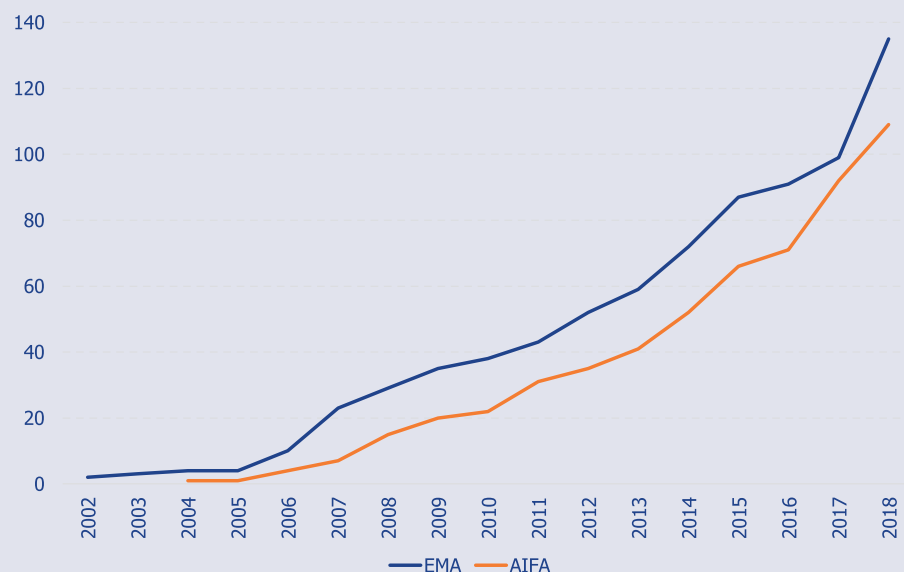


Figura 85. Numero di farmaci orfani approvati da EMA e da AIFA (unità), 2002 - 2018

Fonte: The European House - Ambrosetti su dati AIFA, 2019

È importante sottolineare che, come nel caso degli altri farmaci, l'assegnazione dell'approvazione all'immissione in commercio non implica l'immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi dell'Unione Europea. Le principali preoccupazioni nel fornire ai pazienti l'accesso a questi farmaci nei Paesi UE sono infatti legate ai costi elevati, nonostante questi farmaci abbiano un importante valore sociale. I diversi processi di valutazione di prezzo e rimborso e le politiche decisionali generano di fatto differenze nell'accesso a questi farmaci tra i Paesi.

Come dimostra infatti il seguente grafico, l'accesso dei farmaci orfani a livello europeo varia significativamente sia in termini del numero di farmaci orfani disponibili, che in termini del tempo di accesso.

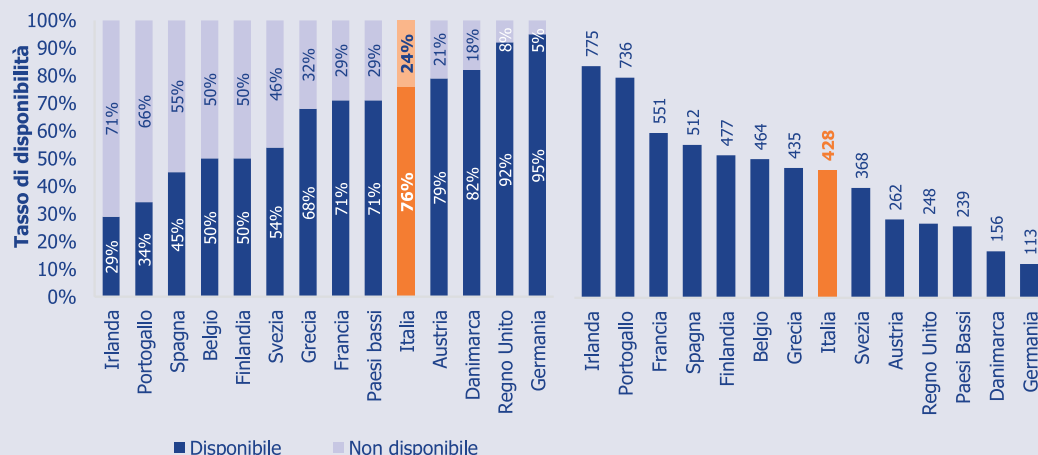


Figura 86. A sinistra: disponibilità di farmaci orfani nei Paesi Europei (%), 2018

A destra: tempo di accesso dei farmaci orfani nei Paesi europei (giorni), 2018

Fonte: *The European House - Ambrosetti su dati IQVIA, 2019*

L'Italia risulta essere tra i Paesi europei con un'elevata disponibilità di farmaci orfani (76% risultano disponibili), ma se viene considerato il tempo trascorso tra l'approvazione e la reale presenza sul mercato di questi medicinali, emerge un ritardo significativo: 14 mesi dell'Italia verso i 4 mesi della Germania.

A tal proposito è però importante sottolineare come il processo di accesso al mercato dei farmaci orfani è migliorato significativamente negli ultimi anni: si è infatti passati da un periodo di 29 mesi tra l'autorizzazione dell'EMA alla determina di prezzo e rimborso AIFA per il triennio 2011/2013 ad un periodo di 14 mesi per il triennio 2016/2018.

La normativa italiana

In Italia, il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 e il successivo PSN 2003-2005 hanno introdotto fra le priorità per la salute della popolazione, la "tutela dei soggetti affetti da malattie rare" e tra gli interventi prioritari la realizzazione di una rete nazionale di sorveglianza delle malattie rare.

Le indicazioni contenute nei Piani Sanitari Nazionali sono successivamente confluite, il 18 maggio del 2001, nel Decreto Ministeriale 279/2001, in cui viene regolamentata l'istituzione della rete nazionale delle malattie rare per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare e disposto che vengano erogate in esenzione tutte le prestazioni specialistiche (diagnostiche e terapeutiche) appropriate ed efficaci per il trattamento ed il successivo monitoraggio delle malattie rare accertate e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. L'ambito di applicazione del decreto non riguarda l'assistenza farmaceutica, né l'assistenza protesica e integrativa, che sono regolamentate da altre norme specifiche, anche per gli esenti.

La rete nazionale delle malattie rare è costituita da un insieme di strutture e di servizi dei sistemi sanitari regionali che concorrono, in maniera integrata e ciascuna in "relazione alle specifiche competenze e funzioni, a sviluppare azioni di prevenzione, incrementare le azioni di sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia e promuovere l'informazione e la formazione". In questo modo le Regioni hanno iniziato, a partire dal 2001, a individuare i presidi per l'assistenza ai pazienti affetti da malattie rare. La sorveglianza delle malattie rare è invece centralizzata tramite l'istituzione del "Registro nazionale delle malattie rare" presso l'Istituto Superiore di Sanità, che ha l'obiettivo di raccogliere a livello nazionale i dati relativi alla diffusione delle malattie rare e della loro distribuzione sul territorio, oltre a migliorare la conoscenza in merito alle cause e ai fattori di rischio ad esse associati.

L'11 luglio 2002, è stato siglato l'Accordo Stato-Regione tra Ministro della Salute, Regioni e Province Autonome "sui criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri interregionali di riferimento delle malattie rare", che rappresenta il primo passo per l'attuazione del Decreto Ministeriale 279/2001 attraverso il coordinamento delle competenze centrali e regionali in materia di servizi sanitari. Con l'accordo si è anche formalizzata l'istituzione di un Gruppo tecnico interregionale permanente, al quale partecipano il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità. Il Gruppo interregionale ha la responsabilità di diffondere i protocolli metodologici, indicare le procedure necessarie per garantire la sorveglianza epidemiologica e definire le varie modalità di collaborazione con le associazioni che operano nel settore.

Dopo la pubblicazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008, in cui si invitava le Regioni a realizzare collaborazioni tra i presidi per la diagnosi e cura e si incoraggiava il potenziamento della rete, è stato sottoscritto il 10 maggio del 2007, il secondo accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di presidi assistenziali sovragionali per le patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali e interregionali delle malattie rare. Inoltre, a partire dal 2007, sono state destinate specifiche risorse alle attività di programmazione e di organizzazione dell'assistenza per questo settore. In aggiunta, ogni Regione italiana ha intrapreso percorsi autonomi, con alcune Regioni che si sono impegnate di più rispetto ad altre, attivando best practices di vario tipo (per es. allargamento dello screening neonatale, ampliamento del regime delle esenzioni attraverso i livelli essenziali di assistenza regionali e attuazione di percorsi assistenziali).

Successivamente, il 15 aprile 2008, è stato siglato il Decreto Ministeriale sull'"Individuazione dei Centri interregionali per le malattie rare a bassa prevalenza", con l'obiettivo di identificare, nell'attesa della piena attivazione dei Registri regionali, i Centri interregionali di riferimento per le malattie rare a bassa prevalenza (< 1 caso per milione di abitanti).

Nel Dicembre del 2012, è stata presentata la bozza del Piano Nazionale delle Malattie Rare 2013-2016. L'obiettivo del Piano includeva lo sviluppo di una strategia integrata, globale e di medio periodo sulle malattie rare, 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 e nel quadro delle indicazioni europee. Il Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016 è stato approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 16 ottobre 2014.

Per quanto riguarda la diagnosi, nel 2018, lo screening neonatale (introdotto con la legge 167/2016), che inizialmente comprendeva solo le malattie metaboliche, è stato allargato alle patologie neuromuscolari di origine genetica, alle immunodeficienze congenite severe e a malattie da accumulo lisosomiale. Questo strumento garantisce la diagnosi precoce di gravi condizioni congenite e può essere determinante per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Il Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-2016

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 è stato elaborato con un approccio contenente una strategia integrata, globale e di medio periodo, centrata sui bisogni assistenziali dell'individui e della sua famiglia. Per questa ragione viene prevista l'istituzione di un Comitato nazionale, avente il compito di delineare le linee strategiche da attuare, dalla diagnosi all'assistenza, dalla ricerca alla formazione. Gli interventi previsti dal Piano sono verificati dal Comitato permanente per la verifica dell'effettiva erogazione dei LEA.

Il Piano evidenzia la necessità di dedicare una specifica attenzione ai bisogni assistenziali dei pazienti, nell'ambito dell'aggiornamento dei LEA e della continuità delle cure tra ospedale e territorio.

Nell'ambito della prevenzione, il Piano auspica il miglioramento della diagnosi precoce (clinica, clinicogenetica e neonatale) delle malattie rare, erogata nell'ambito del SSN.

Infine, per quanto riguarda i farmaci orfani, il Piano richiede di:

- semplificare e omogenizzare le modalità prescrittive, di approvvigionamento, erogazione e somministrazione dei trattamenti;
- favorire il continuo confronto e collaborazione tra il Tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e AIFA per la manutenzione dell'elenco della legge 648/1996 per le cure compassionevoli e per la gestione e l'accesso al fondo AIFA per i farmaci orfani (art. 48 della legge 326/2003) e le modalità di monitoraggio dei prodotti innovativi;
- potenziare e valorizzare il ruolo dello Stabilimento chimico farmaceutico militare (SCFM) nell'assicurare la disponibilità a costi ridotti di farmaci e altri trattamenti per le MR.

Non sono previste risorse specifiche dedicate all'implementazione del Piano.

Secondo AIFA, la normativa italiana tutela da sempre la sperimentazione dei farmaci orfani e il loro ingresso sul mercato per garantire ai pazienti l'accesso alle migliori terapie disponibili. Per accelerare la disponibilità dei farmaci orfani sul territorio, infatti, la Legge Balduzzi (L. 189/2012, art. 12, comma 3) ha stabilito che l'azienda farmaceutica titolare di AIC di farmaco orfano può presentare domanda di prezzo e rimborso all'AIFA non appena venga rilasciato il parere positivo del Committee for Medicinal Products for Human Use di EMA, quindi prima del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione da parte della Commissione Europea. Sempre nella stessa legge viene stabilito che l'AIFA "valuti in via prioritaria, ai fini della classificazione e della rimborsabilità da parte del SSN, i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica per i quali è stata presentata la relativa domanda corredata della necessaria documentazione". In tal caso, il termine per la valutazione è ridotto a 100 giorni ("fast track autorizzativo").

L'accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti affetti da malattie rare può avvenire attraverso diverse modalità/strumenti legislativi, che includono come principale regola di accesso la procedura di autorizzazione centralizzata attraverso EMA, con modalità standard o condizionata. In alternativa (e in mancanza dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano indicato per una malattia rara), un paziente affetto da una malattia rara può accedere al medicinale attraverso una delle seguenti procedure previste da:

- Legge 648/1996, che consente l'erogazione a carico del SSN di farmaci in via di sperimentazione in grado di rispondere a condizioni patologiche per le quali non esiste una valida alternativa terapeutica;
- Legge 94/1998, art. 3, comma 2, che consente la prescrizione da parte di un medico di medicinali in commercio per uso al di fuori delle condizioni di registrazione.

- Legge 326/2003, art. 48, che ha istituito, presso l'AIFA, un Fondo Nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali ancora in via di sperimentazione che rappresentano una speranza di cura per particolari e gravi patologie. Il fondo è alimentato dal 5% delle spese per attività di promozione delle aziende farmaceutiche;
- Decreto ministeriale del 8 maggio 2003 che autorizza l'uso compassionevole⁶³ dei farmaci sottoposti a sperimentazione clinica.

Fino al 2018, per la loro peculiarità, i medicinali orfani erano stati esclusi dalle procedure di ripiano eventualmente avviate in applicazione della disciplina di governo della spesa farmaceutica ospedaliera.

In Italia, i farmaci orfani, i farmaci "orphan-like" – ovvero quei farmaci orfani "di fatto" ma privi della dicitura perché approvati prima del regolamento europeo del 1999 che ne ha introdotto la definizione – e di quelli individuati in un'apposita circolare dell'EMA erano stati esclusi dalle procedure di ripiano (meccanismo di payback) avviate in applicazione della disciplina di Governo della spesa farmaceutica ospedaliera nella Legge di Stabilità del 2014. In sostanza, fino ad oggi, si chiedeva alle aziende farmaceutiche non impegnate nella produzione dei farmaci orfani di farsi carico, con una sorta di contributo di solidarietà, delle spese per la ricerca nel settore delle malattie rare.

L'ultima Legge di Bilancio 2019 ha modificato, a partire dall'anno 2019, quanto stabilito dalla Legge di Stabilità dell'anno 2014: i farmaci che beneficeranno dell'esclusione dalle procedure di ripiano saranno solo i farmaci orfani autorizzati dall'EMA, escludendo i cosiddetti "orphan like", i farmaci inseriti nel registro Orphanet e tutti i farmaci che erano autorizzati come orfani dall'EMA ma che hanno esaurito il periodo di esclusività di mercato, con importanti conseguenze per la popolazione di pazienti.

La spesa per i farmaci orfani in Italia

In Italia, secondo l'ultimo Rapporto OsMed⁶⁴, la spesa per i farmaci orfani, comprensiva dell'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche e dell'erogazione in regime di assistenza convenzionata, nell'anno 2018 è stata pari a circa 1,8 miliardi di euro (+11,4% rispetto al 2017), corrispondente all'8,1% della spesa farmaceutica a carico del SSN.

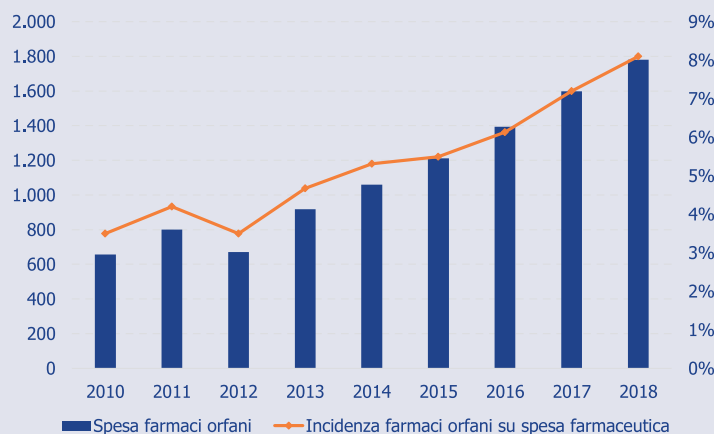


Figura 87. Spesa farmaceutica per farmaci orfani (milioni di euro e % su spesa farmaceutica totale), 2010 - 2018

Fonte: The European House - Ambrosetti su dati AIFA, 2019

⁶³ Per uso compassionevole dei medicinali s'intende, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE n. 726/2004, "la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale a un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio o essere sottoposto a sperimentazione".

⁶⁴ Aifa, "L'uso dei farmaci in Italia", Rapporto Nazionale 2018, 2019.

Per quanto riguarda i consumi, sono state erogate 12,2 milioni di dosi di farmaci orfani (-3,9% rispetto all'anno precedente). In riferimento alle categorie terapeutiche, il 57,9% della spesa ha riguardato gli agenti antineoplastici e immuno-modulatori, seguito dai farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo (18,3%) e dai medicinali del sangue ed organi emopoietici (7%). Parallelamente, sul versante dei consumi, circa il 61% è assorbito dagli agenti antineoplastici e immuno-modulatori, seguito dai farmaci del sistema cardiovascolare (circa 10,5%) e dai preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali (7,8%).

Analizzando nel dettaglio la distribuzione della spesa dei farmaci orfani per area terapeutica, la più alta incidenza si riscontra per i farmaci indicati nelle leucemie e nei linfomi e mielomi (rispettivamente 21,2% e 22,4%), sebbene sia possibile notare consumi marcati anche per l'ipertensione arteriosa polmonare (7,7%) e per le malattie metaboliche ereditarie (17,9%).

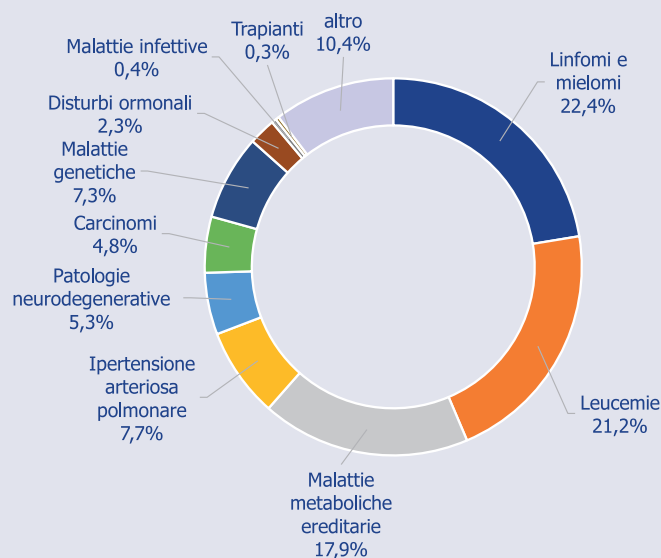


Figura 88. Distribuzione della spesa per farmaci orfani per area terapeutica (% su spesa farmaci orfani totale), 2018

Fonte: The European House - Ambrosetti su dati AIFA, 2019

2.10.4 Il dibattito attuale in Italia

Sono già 10 anni che nell'UE e, in particolare, in Italia, esiste una legislazione che incentiva la ricerca, lo sviluppo, la commercializzazione e l'accesso dei farmaci destinati al trattamento delle malattie rare. Tuttavia, il numero di terapie disponibili è ancora limitato, a fronte del numero di patologie rare ad oggi conosciute che restano prive di cura. Diventa quindi di cruciale importanza costruire protocolli di ricerca e sviluppo, di prezzo e rimborso e di accesso che possono essere coerenti con le peculiarità dei farmaci orfani e che rappresentino un incentivo ad un aumento degli investimenti da parte delle aziende del settore. Ad oggi però risultano ancora numerose le criticità riscontrate a livello italiano.

Accesso ai farmaci e ai servizi sul territorio

Al fine di accelerare l'accesso ai farmaci orfani era stata approvata la Legge (n. 189/2012) che istituisce la "procedura dei 100 giorni", secondo la quale per i farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e per i farmaci ospedalieri è previsto un procedimento negoziale accelerato, da concludersi in 100 giorni. Inoltre, la legge prevede che tali farmaci vengano autorizzati in via prioritaria, dando agli stessi precedenza rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda di classificazione. Tuttavia, od oggi, secondo gli ultimi dati pubblicati nel Rapporto Annuale di OSSFOR, il tempo medio impiegato da AIFA è di circa 218 giorni. Ciò comporta un rallentamento significativo in termini di accesso ai farmaci dei pazienti.

Per quanto riguarda l'accesso ai servizi sul territorio, in Italia, la realizzazione della Rete Nazionale Malattie Rare e l'individuazione dei relativi Presìdi Regionali prescritti dal D.M. 279/2001 sono stati avviati con notevoli lentezze e grandi differenze tra Regioni. Ancora oggi alcune Regioni non hanno individuato presìdi per singole patologie o non inviano i dati sulle malattie rare al Registro Nazionale. Le criticità includono quindi diversità di accessibilità alle prestazioni, ai farmaci e agli ausili a seconda del territorio di residenza dei pazienti e le difficoltà del sistema di assistenza territoriale alle persone con malattia rara. Basti pensare che si stima che il 58% delle famiglie con malati rari ha grosse difficoltà economiche per le spese che deve sostenere e spesso non arriva a fine mese⁶⁵.

Criteri di esenzione per le malattie rare

Nel 2001, il Decreto ministeriale 279/2001 e, in particolare ISS e Ministero della Salute, hanno stabilito sotto quali condizioni gli individui affetti da malattie rare hanno diritto all'esenzione dalla compartecipazione ai costi delle prestazioni erogate dal SSN (per es. dai ticket). Gli specifici criteri di esenzione sono contenuti nel Decreto legislativo 124/1998 e si riferiscono alla rarità, alla gravità clinica, al grado di invalidità, oltre all'onerosità della quota di partecipazione (derivante dal costo del relativo trattamento). Oltre a questi criteri vengono presi in considerazione altri fattori, quali la difficoltà di formulare la diagnosi e di individuare le prestazioni adeguate alle necessità assistenziali spesso complesse.

L'elenco delle malattie rare che hanno diritto all'esenzione della compartecipazione è stato ampliato recentemente dopo 15 anni dall'ultimo aggiornamento dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017 di definizione dei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Ad oggi, l'elenco contiene 583 patologie, ma alcune Regioni hanno deliberato esenzioni per patologie ulteriori da quelle previste dal decreto 279/2001, creando di fatto una discriminazione legata al luogo di residenza del paziente.

Formazione e informazione del cittadino

Il reperimento delle notizie utili per la persona con malattia rara e i suoi familiari rimane una criticità nonostante ci siano una pluralità di fonti di informazione (il sito di Orphanet; il Servizio SAIO – Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento di UNIAMO FIMR, il Telefono Verde malattie rare dell'ISS; le help-line regionali, le linee telefoniche e gli sportelli dedicati istituiti da diverse Regioni, dalle Associazioni ecc.). Inoltre, anche la formazione ha ampi spazi di miglioramento se si considera che il ritardo diagnostico, stimato in uno studio realizzato dalla Regione Lombardia insieme al CREA Sanità, è pari a 6,5 anni ed è legato ad una consistente difficoltà, soprattutto da parte di alcune categorie mediche, di interpretare una sintomatologia complessa.

⁶⁵ Uniamo, "Primo rapporto sulla situazione dei malati rari italiani elaborato", 2016.

Piano Nazionale Malattie Rare

Infine, una delle più importanti criticità è legata all'assenza di un nuovo Piano Nazionale Malattie Rare; l'ultimo infatti risulta scaduto dal 2016. A luglio 2019 però, è stato firmato il Decreto della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute che istituisce, presso il Ministero della Salute, il Gruppo di lavoro per l'aggiornamento del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2106 formato, oltre che dal Ministero della Salute, da Regioni, Agenas, ISS, AIFA, UNIAMO F.I.M.R., Fondazione Telethon, Comitato EMA e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

I traguardi in ricerca biomedica in ambito di malattie rare sono ancora limitati, ma nel futuro, giocherà un ruolo chiave il lavoro di squadra delle associazioni di pazienti, dei network della ricerca clinica, delle industrie farmaceutiche e delle istituzioni nazionali ed internazionali, nell'accrescere la consapevolezza, ma soprattutto le risorse per meglio investigare queste patologie e trovare trattamenti farmacologici adatti. Fortunatamente, il tema delle malattie rare, grazie anche al riferimento durante la 74esima Assemblea Generale delle Nazioni Unite, ha ricevuto maggiore attenzione; attenzione necessaria per aumentare il finanziamento della ricerca scientifica per fornire diagnosi e risposte di cura ai 350 milioni di malati rari in tutto il mondo.