



INFORMATIVA SU FARMACI ORFANI E RELATIVI EFFETTI DELLA LEGGE DI BILANCIO 2019

Indice

Premessa	1
I farmaci orfani: definizione e normativa europea	2
La normativa italiana.....	3
Strumenti di accesso precoce ai farmaci orfani.....	4
La ricerca indipendente sui farmaci orfani finanziata da AIFA	7
La spesa e il consumo per i farmaci orfani in Italia - Anno 2017	8
La negoziazione del prezzo dei farmaci orfani in Italia.....	12
Le finalità della nuova Legge di bilancio	12
Le implicazioni della Legge di bilancio per i farmaci orfani	12
Maggiori tutele per ricerca e piccole imprese	13
Le simulazioni ed effetti della Legge di bilancio per le aziende titolari di farmaci orfani	14
Conclusioni	17

Premessa

Tra gli obiettivi dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) vi è quello di garantire a tutti l’accesso equo alle cure primarie e tutelare la salute come fondamentale diritto dell’individuo e interesse della collettività. Particolare attenzione è rivolta ai pazienti affetti da malattie rare e al loro bisogno terapeutico non soddisfatto.

Nel loro insieme, le malattie rare, circa cinquemila, rappresentano un rilevante problema sociale, che coinvolge milioni di persone: solo in Europa le stime quantificano in oltre 30 milioni i pazienti affetti, mentre in Italia sono stimati circa 2-3 milioni di casi.

I farmaci orfani: definizione e normativa europea

I farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti.

Le prime norme relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'*Orphan Drug Act*, con cui per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia. Nel 1999 l'Unione Europea adotta il Regolamento CE 141/2000 e successivamente il Regolamento CE 847/2000.

Mediante questi Regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione di farmaco orfano, l'assegnazione di tale qualifica da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) della European Medicines Agency - EMA, l'attribuzione degli incentivi e, infine, la procedura di approvazione.

In particolare, l'articolo 9 del Regolamento CE 141/2000 riporta che i medicinali qualificati come orfani conformemente alle disposizioni del Regolamento possono beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuoverne la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio e, più in dettaglio, di misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai relativi programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico.

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

- 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.

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco orfano viene rilasciata mediante la procedura europea centralizzata presso l'EMA. In alcuni casi, allorquando per uno specifico farmaco sia necessaria un'immissione sul mercato in tempi rapidi, ancor prima che gli studi necessari alla compilazione del dossier siano completati, può essere concesso da parte dell'EMA un parere positivo all'autorizzazione con approvazione condizionata (*under conditional approval*), la cui validità autorizzativa è annuale e rinnovabile. Le condizioni per accedere alla procedura di autorizzazione condizionata sono sinteticamente le seguenti:

- rapporto beneficio/rischio positivo;
- l'azienda titolare dovrà fornire in seguito i dati clinici completi;
- il medicinale deve rispondere ad esigenze mediche insoddisfatte;

- i benefici per la salute pubblica, derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione, superano i rischi inerenti al fatto che occorranza ancora dati supplementari.

Una volta terminati gli studi sulla sicurezza ed efficacia del farmaco in oggetto e ottenuto il parere favorevole del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human use*) di EMA, viene rilasciata l'autorizzazione europea centralizzata non più subordinata a obblighi da parte del richiedente.

Peraltro, ai sensi dell'art. 14, comma 8, del Regolamento CE 726/04, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco in circostanze eccezionali (*approval under exceptional circumstances*). Tali circostanze riguardano medicinali per il trattamento di malattie molto rare, dove l'efficacia e la tossicità del farmaco non siano state dimostrate, in relazione alle quali l'azienda farmaceutica richiedente può essere non obbligata a fornire informazioni complete. Il titolare dell'AIC deve, comunque, ottemperare agli obblighi sul profilo di sicurezza del prodotto, gestendo i relativi controlli specifici sulla sicurezza.

La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali circostanze.

La normativa italiana

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, 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 CHMP, quindi prima del rilascio dell'autorizzazione alla commercializzazione da parte della Commissione Europea.

Il successivo comma 5-bis del medesimo articolo (inserito dall'articolo 44 in tema di disposizioni per la classificazione dei farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, del DL n. 69/2013, convertito con modificazioni nella Legge n. 98/2013), prevede 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 tale evenienza, il termine per la valutazione è ridotto a cento giorni (cd. "*fast track autorizzativo*"). In caso di mancata presentazione entro trenta giorni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano e di eccezionale rilevanza terapeutica, l'AIFA sollecita l'azienda titolare della relativa autorizzazione all'immissione in commercio a presentare la domanda di classificazione e di rimborsabilità entro i successivi trenta giorni.

Strumenti di accesso precoce ai farmaci orfani

In Italia, un paziente affetto da malattia rara può avere accesso al farmaco orfano attraverso diversi strumenti legislativi. La procedura di autorizzazione centralizzata attraverso EMA, con modalità standard o condizionata, rappresenta la principale regola di accesso; in alternativa, 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 dalla:

- Legge n. 648/1996¹, che consente l'utilizzo di un farmaco su base nazionale;
- Legge n. 326/2003², art. 48 (Fondo AIFA 5%), il D.M. 8 maggio 2003 (cd. "Uso compassionevole") e la Legge 94 del 1998³ (c.d. Legge Di Bella) che, diversamente dalla Legge 648, disciplinano la prescrizione del farmaco sul singolo paziente, su base nominale.

Si riporta di seguito la Tabella 1 dove sono descritti i requisiti per l'accesso al farmaco orfano attraverso i diversi strumenti legislativi.

Tabella 1 - Quadro sinottico dei principali requisiti per accedere al farmaco orfano sulla base delle diverse normative vigenti (Fonte Osmed 2017)

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	D.M. 7 settembre 2017	Legge 94/98
Mancanza di valida alternativa terapeutica	SI	Non esplicitato	SI	SI
Consenso informato del paziente	SI	Non esplicitato	SI	SI
Documentazione scientifica a supporto	Risultati studi di fase II (per farmaci in sperimentazione)	Relazione clinica del paziente	Studi di fase III, o in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita studi clinici già conclusi di fase II. In caso di malattie rare o tumori rari, studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi, che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale (non applicabile a terapie avanzate)	Almeno risultati studi di fase II, positivamente conclusi
Assunzione di responsabilità del medico	SI	Non esplicitato	SI	SI
Trasmissione dei dati di monitoraggio	AIFA e Assessorato regionale (solo per la lista "classica" o "storica")	-	Notifica della documentazione relativa alle richieste di medicinali formulate ai sensi del D.M. 7/9/2017 e approvate dal Comitato Etico locale	-
Contribuente al costo della terapia	SSN	AIFA	Fornitura gratuita da parte dell'Azienda Farmaceutica	Cittadino, tranne in caso di ricovero

¹ Legge n. 648/ del 1996, legge di conversione del decreto legge n. 536/1996

² Legge n. 326/2003, art. 4, legge di conversione del decreto legge n. 269/2003

³ Legge n. 94 del /1998, di conversione del decreto legge n. 23/1998

Legge n. 648/1996

La legge n. 648/1996 consente l'erogazione di alcuni farmaci, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per rispondere tempestivamente a condizioni patologiche.

L'inserimento dei farmaci all'interno dell'elenco della Legge n. 648⁴ è condizionato dall'esistenza di uno dei seguenti requisiti:

- medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non in Italia;
- medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica, di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda;
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata in Italia, di cui siano già disponibili risultati di studi clinici di fase seconda;
- medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza, anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati. Uno dei medicinali che ha beneficiato di questa disposizione è il farmaco bosentan, autorizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Università o su indicazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA possono richiedere l'inclusione in questo elenco.

Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA)

Il Fondo AIFA, alimentato dal 5% della spesa annuale sostenuta dalle aziende farmaceutiche per attività di promozione, è dedicato per il 50% all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi; il restante 50% del fondo è destinato alla ricerca indipendente sui farmaci (i.e. studi clinici comparativi tra i medicinali volti a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, studi sull'appropriatezza e sull'informazione).

Il Fondo per l'impiego di farmaci orfani nel 2017 ammonta a poco più di 17,8 milioni di euro.

⁴ La lista dei medicinali orfani dedicati alle cure di malattie rare ai sensi della Legge n. 648 è scaricabile dal sito web dell'Agenzia al seguente link: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/legge-64896>.

La procedura di acquisto dei farmaci può essere richiesta dalle Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico.

D.M. 7 settembre 2017 “Disciplina dell’uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole)

L’uso compassionevole⁵, ai sensi dell’articolo 82, comma 2, del Regolamento CE n. 726/2004, è “*la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale ad 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 a norma dell’art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione*”. L’accesso al medicinale sperimentale prevede un’autorizzazione all’uso da parte del Comitato Etico nel cui ambito di competenza tale richiesta ha avuto origine, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell’Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale⁶.

Legge n. 94/1998 (c.d. Legge Di Bella)

La presente normativa consente al medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità, di prescrivere medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione a un paziente che non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o in via di somministrazione, dietro consenso informato.

Alla base di tale prescrizione devono sussistere documentazioni conformi all’impiego del farmaco attraverso studi clinici positivamente conclusi almeno di fase seconda.

L’ammontare di spesa per i pazienti che nel 2017 hanno avuto accesso al Fondo AIFA è stato pari a circa 14,1 milioni di euro. In Tabella 2 sono riportate le principali patologie, il numero di pazienti che ha avuto accesso al Fondo AIFA e la relativa spesa per l’anno 2017.

⁵ Articolo 82, comma 2, del Regolamento CE n. 726/2004,

⁶ D.M. 7 settembre 2017

Tabella 2 - Numero di pazienti che hanno avuto accesso a farmaci tramite il Fondo AIFA e relativa spesa per l'anno 2017 (Fonte Osmed 2017)

Principio attivo Specialità	Indicazione terapeutica	N. pazienti	€
paratormone (rDNA) (Natpar)	trattamento aggiuntivo in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato con la sola terapia standard.	8	345.575,56
asfotase alfa (Strensiq)	terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine in pazienti con ipofosfatasia ad esordio pediatrico, per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia	5	3.870.720
sebelipasi alfa (Kanuma)	terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL)	10	4.015.378,4
Idebenone (Raxone)	trattamento della compromissione visiva in pazienti adulti e adolescenti affetti da neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON)	2	27.882,61
Eculizumab (Soliris)	Trattamento della Distrofia Muscolare di Duchenne (indicazione non autorizzata)	11	177.206,04
	Trattamento della glomerulonefrite membranoproliferativa (indicazione non autorizzata)	9	2.330.268,79
metreleptina	Trattamento della lipodistrofia congenita o acquisita	4	606.254,7
cerliponase alfa (Brineura)	trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1).	1	600.000
Teduglutide (Revestive)	trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.	2	225.937
megestrol acetato	Tumore ovarico a cellule della granulosa (indicazione non autorizzata)	1	801,48
Linfociti T allogenici geneticamente modificati (Zalmoxis)	trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio	1	569.000
dinutuximab beta (Qarziba)	trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età	4	593.400
belinostat	trattamento del Linfoma periferico a cellule T	1	79.800
Pirfenidone (Esbriet)	trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF) da lieve a moderata	1 *	23.517,70

*paziente di età inferiore a 40 anni

La ricerca indipendente sui farmaci orfani finanziata da AIFA

L'AIFA è stata la prima agenzia regolatoria europea a inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica indipendente, incentivando anche lo sviluppo di farmaci orfani attraverso il finanziamento di studi clinici *no profit*.

La Ricerca Indipendente promossa dall'AIFA rappresenta uno strumento in grado di produrre risultati e conoscenze con particolare riguardo a quelle patologie che, data la ridotta incidenza, sovente non suscitano l'interesse commerciale.

I risultati dei progetti finanziati dall'AIFA, nell'ambito della Ricerca Indipendente, mirano a generare evidenze con significativo impatto sul SSN e sull'appropriatezza d'uso dei farmaci, garantendo adeguate ricadute dei risultati scientifici. La Ricerca Indipendente è finanziata tramite il Fondo 5% (Legge n. 326/2003) ed è rivolta a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit.

Nei bandi di ricerca indipendente le malattie rare e i farmaci orfani sono stati ritenuti una priorità dell'Agenzia. Nel bando 2016, ultimo bando concluso, infatti, è stato previsto lo stanziamento di 31.294.724,05 euro per il finanziamento di 40 progetti di ricerca indipendente, 23 dei quali afferenti all'area tematica "malattie rare" per circa 20 milioni di euro e 7 prevedono nello studio l'utilizzo di farmaci orfani per una quota stanziata di 5.022.954 euro. Il prossimo bando sarà finalizzato entro il primo quadrimestre 2019.

[La spesa e il consumo per i farmaci orfani in Italia - Anno 2017](#)

Nel periodo gennaio-settembre 2018, il Servizio Sanitario Nazionale ha rimborsato per 104 farmaci orfani una spesa complessiva al netto dei payback pari a euro 1.047.845.592 (14,06% della spesa complessiva per acquisti diretti di fascia A e H al netto dei payback versati dalle Aziende). Nel 2017 il Servizio Sanitario Nazionale ha rimborsato per 93 farmaci orfani (secondo lista AIFA 2017) una spesa complessiva al netto dei payback pari a € 1.458.258.370 (15,58% della spesa complessiva per acquisti diretti di fascia A e H al netto dei payback versati dalle Aziende).

Negli ultimi 16 anni, analizzando i dati consolidati disponibili fino al 2017, su un totale di 99 farmaci orfani autorizzati dall'EMA, 92 (inclusi i 7 medicinali classificati con la fascia di rimborsabilità C-nn) risultano commercializzati in Italia al 31 dicembre 2017. Per un medicinale non è stata mai presentata la relativa domanda di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte dell'azienda farmaceutica, mentre 4 di questi sono comunque accessibili sul territorio, tramite ulteriori canali di erogazione (Legge 648/96 e Art. 8 della Legge 326/2003) che l'AIFA mette a disposizione dei pazienti.

In Tabella 3 sono riportati i dati di consumo e spesa per farmaci orfani (Lista AIFA) per singola Regione (Fonte Osmed 2017).

Tabella 3 - Trend di spesa e consumo per i farmaci orfani anni 2010-2017 (Fonte Osmed 2017)

Anno	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Spesa farmaci orfani (milioni)	657	800	671	917	1.060	1.212	1.393	1.599
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	3,50	4,20	3,50	4,67	5,31	5,49	6,13	7,20
Consumo (DDD) farmaci orfani (milioni)	6,6	7,5	5,9	7,5	8,5	10,3	11,4	12,7
Incidenza % farmaci orfani sul consumo	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05

* I dati di spesa e consumo sono stati elaborati per gli anni 2013-2017 sulla base della nuova classificazione approvata dal CdA dell'AIFA (delibera n. 10 del 27 febbraio 2014); tali risultati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti.

Tabella 4 - Consumo e spesa per farmaci orfani (Lista AIFA) per Regione (2017) (Fonte Osmed 2017)

Regione	Spesa	DDD	Inc % spesa orfani*	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die
Piemonte	109.224.630	978.435	6,8	23,60	0,58
Valle d'Aosta	1.750.935	16.024	0,1	13,47	0,34
Lombardia	221.953.922	1.619.751	13,9	22,19	0,44
PA Bolzano	12.809.265	109.775	0,8	26,00	0,61
PA Trento	11.805.164	92.736	0,7	22,27	0,48
Veneto	116.723.081	949.709	7,3	23,63	0,53
Friuli VG	34.062.995	265.363	2,1	26,19	0,56
Liguria	45.725.078	369.742	2,9	26,13	0,58
Emilia R.	126.507.606	987.705	7,9	27,66	0,59
Toscana	114.575.622	937.332	7,2	29,08	0,65
Umbria	27.938.513	235.564	1,7	30,00	0,69
Marche	45.395.876	389.010	2,8	28,50	0,67
Lazio	148.221.559	1.163.911	9,3	25,58	0,55
Abruzzo	36.505.242	308.350	2,3	27,12	0,63
Molise	9.006.876	75.153	0,6	28,16	0,64
Campania	162.243.828	1.169.722	10,1	30,32	0,60
Puglia	127.153.648	1.061.811	8,0	32,08	0,73
Basilicata	18.799.097	145.911	1,2	32,94	0,70
Calabria	59.985.938	451.167	3,8	31,54	0,65
Sicilia	130.092.282	988.841	8,1	26,83	0,56
Sardegna	38.720.360	396.969	2,4	23,02	0,65
Italia	1.599.201.515	12.712.980	100,0	26,39	0,57
Nord	680.562.675	5.389.240	42,6	24,01	0,52
Centro	336.131.570	2.725.817	21,0	27,42	0,61
Sud e isole	582.507.271	4.597.924	36,4	29,15	0,63

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

Si riporta, invece, in Tabella 5 un focus sulla spesa e il consumo di farmaci orfani che accedono al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e innovativi non oncologici nel 2017 (Fonte Osmed).

Tabella 5 - Farmaci orfani che accedono al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e innovativi non oncologici - Anno 2017 (Fonte Osmed 2017)

Specialità	2017	
	Spesa	DDD
Imbruvica	81.353.750	522.570
Kalydeco	28.928.070	42.392
Spinraza	8.008.000	12.480
Totale	118.289.820	577.442

Nota: Ai tre farmaci sopra indicati si aggiunge la specialità medicinale Strimvelis®. Sebbene nel 2017 risultino dai Registri AIFA due pazienti trattati, in quanto dispensato per tutto il Paese da una sola Struttura Sanitaria Privata Accreditata, la spesa per tale farmaco non è tracciata dai flussi ordinari e non concorre al tetto della spesa acquisti diretti, ma è comunque rimborsata attraverso il FSN (file F).

Analizzando più in 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 19,8% e 19,7%), sebbene i maggiori consumi siano stati rilevati per l'ipertensione arteriosa polmonare (Tabella 6 e Figure 1 e 2).

Tabella 6 - Spesa e consumo per i farmaci orfani in Italia per area terapeutica (Fonte Osmed 2017)

Area terapeutica	Spesa	DDD	Spesa pro capite	DDD/1000 ab die	Inc. % spesa su tot orfani
Leucemie	316.652.741	1.997.194	5,23	0,09	19,8
Linfomi e mielomi	314.397.501	2.246.252	5,19	0,10	19,7
Malattie metaboliche ereditarie (terapia enzimatica)	198.099.739	184.535	3,27	0,01	12,4
Ipertensione arteriosa polmonare	183.986.454	2.568.985	3,04	0,12	11,5
Altro	129.100.988	518.179	2,13	0,02	8,1
Malattie metaboliche ereditarie	121.792.425	720.106	2,01	0,03	7,6
Carcinomi	70.757.224	474.685	1,17	0,02	4,4
Malattie genetiche	67.607.906	1.109.903	1,12	0,05	4,2
Fibrosi polmonare idiopatica	61.067.100	781.744	1,01	0,04	3,8
Malattie genetiche (terapia sostitutiva)	51.678.246	124.272	0,85	0,01	3,2
Disturbi ormonali	38.534.533	858.432	0,64	0,04	2,4
Patologie neurodegenerative	34.098.684	1.004.683	0,56	0,05	2,1
Trapianti	7.309.995	86.509	0,12	0,00	0,5
Malattie infettive	3.954.793	37.281	0,07	0,00	0,2
Malattie metaboliche ereditarie (terapia sostitutiva)	163.187	222	0,00	0,00	0,0
Totale	1.599.201.515	12.712.980	26,39	0,57	100,0

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

Figura 1 - Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC (Fonte Osmed 2017)

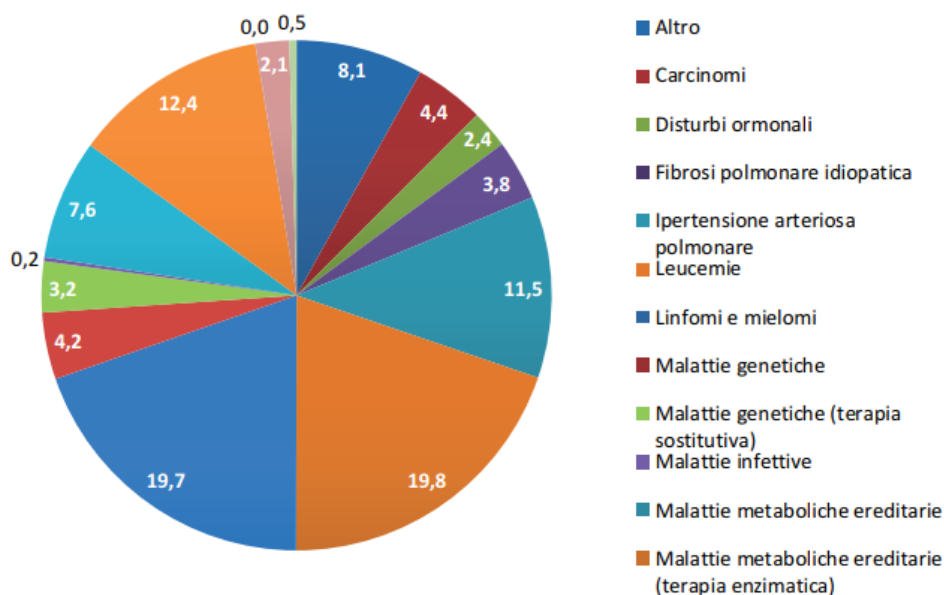
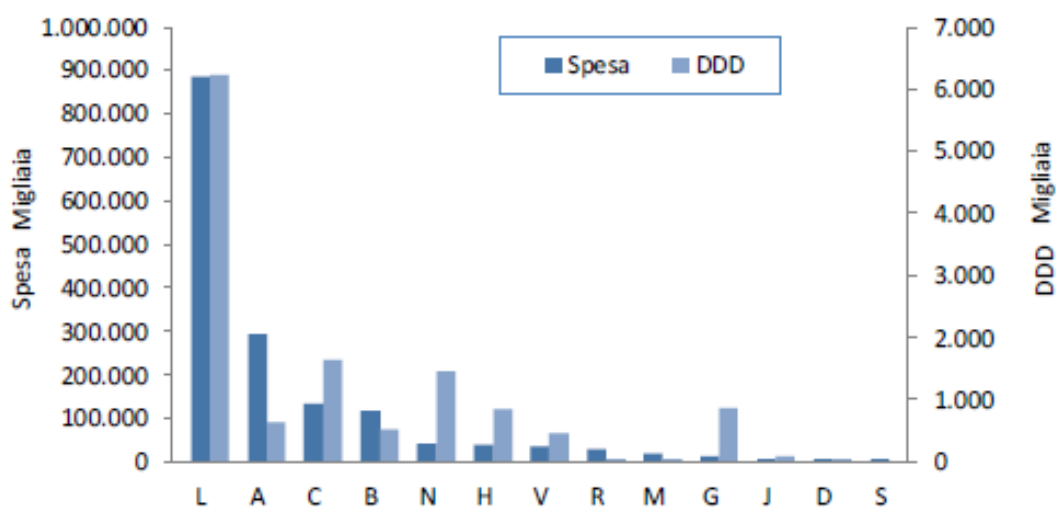


Figura 2 - Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC (Fonte Osmed 2017)



L = Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori	N = Sistema Nervoso Centrale	G = Sistema genito-urinario e ormoni sessuali
A = Apparato gastrointestinale e metabolismo	H = Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali	J = Antimicrobici generali per uso sistemico
C = Sistema cardiovascolare	V = Vari	D = Dermatologici
B = Sangue ed organi emopoietici	R = Sistema respiratorio	S = Organi di senso
	M = Sistema Muscolo-scheletrico	

I primi cinque principi attivi con maggiore impatto di spesa sono Revlimid®/lenalidomide (12,6% sulla spesa totale dei farmaci orfani), Soliris®/eculizumab (6,5%), Imbruvica®/ibrutinib (5%), il Sprycel®/dasatinib (4,5%) e il Tracleer®/bosentan (4,3%).

Per quanto riguarda, invece, il consumo, il 39% delle DDD erogate è rappresentato dall'insieme dei seguenti principi attivi: Revlimid®/lenalidomide (12,2%), levodopa (7,8%), Revatio®/sildenafil (6,8%), Tracleer®/bosentan (6,5%) ed Esbriet®/pirfenidone (4,7%).

La negoziazione del prezzo dei farmaci orfani in Italia

I farmaci orfani, ospedalieri o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale sono valutati in via prioritaria, rispetto ai procedimenti pendenti alla data di presentazione della domanda, anche attraverso la convocazione di sedute straordinarie delle Commissioni, entro il termine di 100 giorni. Per tali farmaci, inoltre, la normativa vigente prevede un'ulteriore agevolazione, ovvero la facoltà per l'azienda di presentare la domanda di classificazione e prezzo anteriormente al rilascio della loro autorizzazione all'immissione in commercio⁷.

Le finalità della nuova Legge di bilancio

La nuova Legge di bilancio⁸ non incide in alcun modo sulle garanzie di cura assicurate a tutti i pazienti, inclusi quelli affetti da malattie rare. Infatti, le persone affette da malattie rare continueranno a ricevere tutte le terapie di cui hanno bisogno e queste, si chiarisce, resteranno a totale carico del SSN.

Nel modificare le modalità di ripiano dello sfondamento del tetto della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti da parte delle strutture del SSN (c.d. payback), la Legge si è posta l'obiettivo di riprogrammare il calcolo del payback rafforzando i criteri di equità, semplificazione e trasparenza.

Le implicazioni della Legge di bilancio per i farmaci orfani

Il principio di equità contenuto nella richiamata normativa prevede che la distribuzione del ripiano dell'eccedenza di spesa, attraverso regole semplificate, sia ripartita su tutte le aziende farmaceutiche che concorrono alla spesa degli acquisti diretti sulla base delle quote di mercato.

La precedente impostazione normativa prevedeva per la ripartizione del ripiano l'attribuzione di un *budget* per ogni azienda sulla base dei dati di spesa dell'anno precedente e delle risorse incrementali disponibili. Le eccedenze di spesa generate dai farmaci orfani e dai farmaci innovativi (oltre i Fondi previsti) venivano ripianate da tutte le altre aziende. In considerazione dell'incertezza

⁷ Articolo 12, comma 5-bis, del DL n. 158/2012, convertito nella legge n. 189/2012.

⁸ Articolo 1, commi 574 e ss., della Legge 31 dicembre 2018, n. 145.

della previsione di tali eccedenze, si generavano potenziali distorsioni in termini di programmazione per le aziende stesse.

La Legge di bilancio 2019, inoltre, elimina l'anomalia generata dalla presenza di due liste per i medicinali orfani, quella europea e quella italiana.

I medicinali non presenti nella cosiddetta Lista UE dei farmaci orfani (Registro comunitario dei medicinali designati orfani) non saranno più considerati tali in Italia.

Questo processo di semplificazione consente una maggiore trasparenza eliminando la sperequazione secondo cui un medicinale non presente nella Lista UE, perché privo di requisiti o per scelta strategica dei titolari dei farmaci, ma considerato orfano in Italia, benefici nel nostro Paese del vantaggio economico di essere escluso dal ripiano dell'eccedenza di spesa generata.

A titolo esemplificativo, nel 2018 quattro medicinali orfani oncologici Lenmiva®/lenvatinib, Bosulif®/bosutinib, Lymparza®/olaparib e Venclyxto®/venetoclax hanno volontariamente richiesto l'esclusione dalla Lista UE, eppure, in virtù della precedente normativa avrebbero continuato in Italia a godere anche per il 2019 dei benefici economici garantiti dallo status di medicinale orfano.

[Maggiori tutele per ricerca e piccole imprese](#)

La Legge di bilancio introduce, ai fini del calcolo della quota di ripiano, una franchigia di 3 milioni di euro a tutela delle piccole imprese. Si tratta di un incentivo che favorisce la ricerca e lo sviluppo di nuove molecole, in particolare per quelle malattie rare che richiedono investimenti alti ma generano un piccolo volume di vendite.

La Legge di bilancio continua a garantire a tutte le aziende titolari di farmaci orfani procedure negoziali con processo anticipato di presentazione del dossier per la richiesta di prezzo e rimborso nonché l'accesso alla procedura negoziale accelerata. Inoltre, ai farmaci orfani a cui viene riconosciuto il carattere di innovatività vengono riconosciuti ulteriori benefici quali l'accesso diretto ai prontuari terapeutici regionali e gli incentivi economici, che si aggiungono ai numerosi incentivi già previsti dalla normativa europea - tra cui l'esclusività di mercato estesa a 10 anni per favorire la ricerca e lo sviluppo.

Le simulazioni ed effetti della Legge di bilancio per le aziende titolari di farmaci orfani

Una simulazione attraverso dati riferiti al monitoraggio della spesa per l'anno 2017 (in corso di consolidamento ai fini dell'avvio del procedimento di ripiano 2017), fornisce una stima di come le modifiche disposte dalla nuova Legge di bilancio potrebbero impattare sul ripiano dell'eccedenza di spesa in carico ai titolari di farmaci orfani.

In Tabella 7 si riporta un'analisi relativa agli effetti che la nuova *governance* produrrà in termini di variazione dell'impatto del ripiano da imputare ai titolari di farmaci che concorrono alla spesa per acquisti diretti.

Tabella 7 - Aziende/gruppi per cluster di spesa acquisti diretti: confronto rispetto al metodo company budget

Cluster aziende per livello di spesa acquisti diretti 2017	Totale spesa acquisti diretti 2017 (netto payback)	Importo di ripiano secondo metodo company budget (stima)	Importo di ripiano secondo Legge di bilancio 2019 (stima)	Variazione	Variazione %
0-50.000.000	1.344.861.542	149.368.087	92.659.690	-56.708.397	-37,97%
50.000.000-100.000.000	351.577.687	40.886.722	32.550.161	-8.336.560	-20,39%
>100.000.000	7.678.354.200	642.446.917	707.491.876	65.044.958	+10,12%

L'analisi è condotta raggruppando le aziende/gruppi sulla base dei livelli di spesa prodotti.

- **Le aziende/gruppo** che generano un valore di spesa nel canale acquisti diretti fino a 50 milioni di euro, secondo la stima, **avranno una riduzione** complessiva dell'onere di ripiano **di circa 57 milioni di euro, pari a -37,97%**;
- **Le aziende/gruppo** che generano un valore di spesa nel canale acquisti diretti tra i 50 e i 100 milioni di euro, secondo la stima, **avranno una riduzione** complessiva dell'onere di ripiano **di circa 8 milioni di euro, pari a -20,39%**;
- **Le aziende/gruppo** che generano un valore di spesa nel canale acquisti diretti superiore ai 100 milioni di euro, secondo la stima, **avranno un aumento** dell'onere di ripiano **di circa 65 milioni di euro, pari a +10,12%**.

L'adozione della Lista UE, introdotta con la nuova Legge di bilancio, genera una stima di compartecipazione al ripiano per ulteriori **36 farmaci** che non sono inclusi nella suddetta Lista UE (Tabella 8).

Tabella 8 - Modifiche di contesto

	Lista AIFA 2017*	Lista UE aggiornata 2017	Differenza tra Lista AIFA e Lista UE
n° Farmaci orfani	93	57	36
n° Aziende (codici SIS)	52	40	12
Incidenza della spesa acquisti diretti per farmaci orfani sul totale mercato acquisti diretti (fascia A e H)	16%	9%	6%

* a seguito del processo di verifica avviato da AIFA con le ditte sui dati 2017 nel periodo giugno-agosto 2018

In tabella 9 si riportano l'elenco delle 36 specialità medicinali che, non essendo più presenti nella Lista UE, rientreranno nel calcolo della quota di mercato ai fini della compartecipazione al ripiano e la relativa incidenza percentuale sulla spesa dell'azienda/gruppo titolare.

Tabella 9 – Principi attivi non inclusi nella Lista UE

Elenco dei farmaci non classificati orfani nella Lista UE	Incidenza della spesa del farmaco sulla spesa dell'azienda/gruppo
ALGLUCOSIDASI ALFA	12,8%
IMIGLUCERASI	10,6%
AGALSIDASE BETA	5,5%
LARONIDASE	1,4%
CLOFARABINA	0,5%
AGALSIDASE ALFA	18,6%
IDURSULFASE	11,2%
ANAGRELIDE	3,1%
NITISINONE	8,0%
COLLAGENE	4,2%
SODIO FENILBUTIRRATO	1,5%
RAMUCIRUMAB	14,1%
DORNASE ALFA	1,2%
ILOPROST	0,9%
DEFERASIROX	7,8%
RUXOLITINIB	6,3%
NELARABINA	0,1%
BETAINA	12,8%
ACETATO DI ZINCO	4,3%
MERCAPTAMINA	2,9%
EMATINA	2,6%

Elenco dei farmaci non classificati orfani nella Lista UE	Incidenza della spesa del farmaco sulla spesa dell'azienda/gruppo
TASONERMINA	0,0%
NONACOG ALFA	6,4%
PEGVISOMANT	4,4%
SILDENAFIL	2,0%
BOSENTAN	57,4%
TREPROSTINIL	99,9%
DEFERIPRONE	100,0%
GALSUFASE	31,5%
LOMITAPIDE	100,0%
BUSULFAN	34,7%
MITOTANO	62,4%
ZICONOTIDE	7,1%
CLADRIBINA	100,0%
MECASERMINA	2,4%
SAMARIO - 153SM - LEXIDRONAM PENTASODICO	50,2%

Per tali farmaci, si evidenzia che nel 2017 è stata registrata una spesa nel canale acquisti diretti di circa 607 milioni di euro. **Oltre il 75% di questa spesa è prodotto da soli 9 farmaci, con un volume superiore a 30 milioni di euro ciascuno. Si evidenzia infine che 19 dei 36 farmaci riportati in Tabella 9 sono riconducibili a aziende/gruppi con una spesa complessiva nel canale degli acquisti diretti superiore a 100 milioni di euro.**

Conclusioni

Pazienti

La Legge di bilancio per il 2019 non incide in alcun modo sulle garanzie di cura assicurate a tutti i pazienti, inclusi quelli affetti da malattie rare. Infatti, le persone affette da malattie rare continueranno a ricevere tutte le terapie di cui hanno bisogno e queste, si chiarisce, resteranno a totale carico del SSN.

Ricerca

L'AIFA mantiene fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica indipendente, incentivando lo sviluppo di farmaci orfani attraverso il finanziamento di studi clinici *no profit*. Inoltre, i Regolamenti comunitari definiscono criteri e procedure per beneficiare degli incentivi volti a promuoverne la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei farmaci orfani.

Autorizzazione in commercio

I farmaci orfani continuano a essere valutati in via prioritaria, anche attraverso sedute straordinarie delle Commissioni, entro il termine di cento giorni. Resta confermata l'ulteriore agevolazione per le aziende di presentare domanda di classificazione e prezzo prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Accesso al farmaco

A beneficio dei pazienti vengono mantenute tutte le procedure, ordinarie e straordinarie, di accesso al medicinale orfano.

Aziende

Le simulazioni di applicazione della Legge di bilancio 2019 sui dati 2017 rilevano che:

Le aziende/gruppo che generano un valore di spesa nel canale acquisti diretti fino a 50 milioni di euro **avranno una riduzione** complessiva dell'onere di ripiano **di circa 57 milioni di euro, pari a - 37,97%**;

Le aziende/gruppo che generano un valore di spesa nel canale acquisti diretti fino a 100 milioni di euro **avranno una riduzione** complessiva dell'onere di ripiano **di circa 8 milioni di euro, pari a - 20,39%**;

Le aziende/gruppo che generano un valore di spesa nel canale acquisti diretti superiore ai 100 milioni di euro **avranno un aumento** dell'onere di ripiano **di circa 65 milioni di euro, pari a +10,12%**.