

**oggetto: memoria sintetica da parte dell’AIFA sulle questioni oggetto dell’audizione**

Lo stato della ricerca per le malattie rare

L’Agenzia Italiana del Farmaco è l’ente regolatorio per l’autorizzazione all’immissione in commercio e la gestione dei medicinali sul territorio italiano.

Il 2014 è stato un anno record per l’Agenzia Europea quanto a farmaci ad uso umano autorizzati: 82, di cui almeno la metà a base di molecole di nuova entità chimica e ben 17 per il trattamento di malattie rare. E’ stata approvata la prima cura per la distrofia muscolare di Duchenne (Translarna, a base di ataluren) e la prima per la protoporfiria eritropoietica (Scenesse, a base di afamelanotide), una malattia genetica rara che comporta intolleranza alla luce. Le aree terapeutiche verso le quali i farmaci orfani sono maggiormente studiati e concentrati sono l’area oncologica in primis, seguita dall’area metabolica – comprendente le terapie enzimatiche sostitutive- e del sistema nervoso centrale.

In particolare, in Italia sul totale degli 81 farmaci orfani autorizzati fino al 31 dicembre 2014 dall’EMA, l’AIFA ne ha approvati 63. Di quelli ancora non autorizzati sul territorio nazionale alcuni non hanno concluso l’iter di approvazione; di altri non sono state presentate le relative domande di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo da parte delle rispettive aziende farmaceutiche; altri ancora sono comunque accessibili tramite ulteriori canali che l’Agenzia Italiana del Farmaco mette a disposizione dei pazienti. L’Italia infatti, differentemente da altri Paesi Europei, mostra una consolidata sensibilità istituzionale alla cura dei pazienti affetti da malattie rare, consentendo l’accesso ai trattamenti farmacologici non solo tramite procedura di autorizzazione centralizzata, ma anche con ulteriori strumenti legislativi. Nello specifico, la Legge n. 648 del 1996 che consente l’utilizzo di un farmaco su base nazionale, l’art. 48 della Legge n. 326 del 2003 (la legge istitutiva dell’AIFA) ed il D.M. 8 maggio 2003 sull’uso compassionevole, le quali, differentemente dalla Legge n. 648, disciplinano la prescrizione del farmaco sul singolo paziente su base nominale. In particolare, l’art. 48 della Legge n. 326/2003 prevede l’istituzione di un Fondo Nazionale per l’impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Oltre a ciò, per accelerare la disponibilità sul mercato italiano di nuovi trattamenti approvati centralmente, le aziende farmaceutiche possono anticipare la richiesta di negoziazione del prezzo di un farmaco orfano anche prima della pubblicazione della decisione comunitaria sulla Gazzetta Ufficiale della Comunità Europea (GUCE), ovvero appena espresso il parere positivo del Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell’EMA circa la qualità, la sicurezza e l’efficacia del farmaco prossimo alla commercializzazione. E’ quanto disposto dal Decreto Balduzzi (Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158) che prevede inoltre che i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione sulla rimborsabilità possano essere classificati in una fascia specifica (C-*nn*), garantendone l’immediata possibilità di impiego. Qualora poi i tempi di richiesta di rimborsabilità all’AIFA da parte delle aziende fossero troppo lunghi, interviene in ausilio la cosiddetta Legge del Fare (Decreto-Legge n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con Legge n. 98/2013), che dà mandato all’AIFA di sollecitare le aziende che non abbiano già provveduto entro 30 giorni dal provvedimento autorizzativo, a presentare domanda di prezzo e rimborso entro i 30 giorni successivi. Insomma, i tempi consentiti dalla norma per la conclusione della procedura negoziale non possono superare i 100 giorni dalla data di presentazione della domanda.

L’Agenzia Italiana del Farmaco ha sempre cercato di garantire un pieno accesso ai farmaci orfani, suggerendo nel mandato tecnico di consulenza al Governo una particolare attenzione alle aziende

produttrici di questi farmaci. Come conseguenza, il DDL di Stabilità 2014 ha previsto che in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera relativo al budget di aziende titolari di farmaci orfani, il ripiano sia ripartito tra tutte le aziende titolari di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), ad esclusione di quelle produttrici di farmaci orfani.

In virtù di tale disciplina, il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA ha deliberato l'elenco dei farmaci orfani che hanno accesso al beneficio economico sopra descritto. Includendo anche quelli esclusi dal ripiano del budget, la lista dei farmaci disponibili diventa più lunga e da 63 passa a 81 farmaci orfani autorizzati fino al 31 dicembre 2014. Vanno infatti ad aggiungersi anche gli *orphan-like*, oltre i medicinali orfani, ovvero i farmaci che, avendo esaurito il beneficio dell'esclusiva di mercato di 10 anni concesso dall'EMA, sono stati rimossi dal registro comunitario.

Dal punto di vista della spesa e consumi di farmaci orfani, i dati dell'Osservatorio sull'impiego dei Medicinali AIFA stimano nel 2014 un'incidenza di dosi giornaliere acquistate ogni 1000 abitanti pari allo 0,03% sul consumo farmaceutico totale (territoriale ed ospedaliero); più significativo è il dato di spesa, che ammonta a circa un miliardo di euro, registrando un'incidenza del 5% sulla spesa farmaceutica totale. E' bene far presente che questo valore corrisponde alla spesa dei soli farmaci orfani e non delle malattie rare, altrimenti questo dato sarebbe molto più elevato.

### Disposizioni per l'utilizzo di farmaci *off-label* (L.79 del 2014)

Prima dell'entrata in vigore della Legge n.79 del 2014, la normativa di riferimento sull'utilizzo *off-label* è stata disciplinata dalla Legge n. 648 del 1996, con l'obiettivo di garantire un'opportunità di cura su base scientifica a malati con patologie gravi e invalidanti che non disponessero di valide alternative terapeutiche.

In particolare, nella normativa più recente è previsto che anche in presenza di alternative terapeutiche fra i medicinali autorizzati è consentita l'erogazione attraverso il canale della Legge n. 648/96, previa valutazione dell'AIFA, di medicinali impiegati per una indicazione terapeutica differente da quella autorizzata, secondo i parametri di economicità ed appropriatezza. Alla luce di quanto citato almeno due medicinali (avastin e adempas) hanno beneficiato di questa normativa.

Inoltre, la nuova legge ha modificato l'Art.48 della Legge n. 326 del 2003, indicando che le Regioni e le società scientifiche specifiche del settore clinico possano presentare domanda di accesso al cosiddetto fondo AIFA. Prevedendo in aggiunta, che il 50 per cento del Fondo sia indirizzato anche alla sperimentazione clinica di medicinali non autorizzati.

A tale scopo, si è discussa in AIFA un'opzione aggiuntiva per l'utilizzo del Fondo, al fine di consentire la copertura dei farmaci *off-label* all'interno di sperimentazioni no-profit nel territorio regionale, a condizione ovviamente che si tratti di "*farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie*". I risultati provenienti da questi studi clinici permetterebbero di ottenere informazioni sul profilo beneficio-rischio di trattamenti privi di sufficienti dimostrazioni di efficacia a pazienti non *responder* all'interno di patologie rare. In definitiva, al di fuori del contesto di uno studio clinico, vi è il rischio di sprecare un'opportunità preziosa per quantificarne l'effetto, anche per i pazienti che si troveranno in futuro in situazioni simili.

Attualmente l'uso *off-label* di farmaci riconducibili al Fondo avviene già a carico del SSN. In particolare nel 2014, il Fondo per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, ammonta a circa 15.5 milioni di euro, mentre l'ammontare di spesa per i pazienti che hanno avuto accesso al fondo AIFA per i soli farmaci orfani è di 239.895 euro.

### Sensibilizzazione opinione pubblica

La sensibilizzazione pubblica è uno dei obiettivi a cui l'Agenzia tiene fortemente. Infatti, già da diversi anni sono state intraprese una serie di attività rivolte al pubblico cittadino. Nel dettaglio, l'Agenzia ha reso disponibile un vademecum che affronta il tema delle "cure miracolose", ossia rimedi al di fuori dei canali

della scienza medica a cui vengono attribuite virtù eccezionali, senza che vi sia alcuna evidenza scientifica a supporto. Il vademecum per il cittadino illustra, in modo semplice, il funzionamento delle sperimentazioni cliniche, dello sviluppo dei farmaci e del monitoraggio che segue la commercializzazione di un medicinale. Inoltre, offre un ventaglio di fonti autorevoli e testi divulgativi per avvicinare il paziente ai temi scientifici.

Il progetto Determinazione rara ha coinvolto l’Agenzia su alcune tematiche sollevate dai pazienti riguardanti le modalità per intraprendere una valutazione obiettiva su un farmaco definito promettente dai media e gli strumenti di cui disporre per poter leggere in maniera oggettiva un trial clinico.

Dal 2012, l’Agenzia ha lanciato una nuova iniziativa “Open AIFA” allo scopo di incontrare tutti gli interlocutori interessati ad intavolare un dialogo diretto e trasparente con la Direzione generale. Alla luce di tale iniziativa, AIFA ha potuto condividere esperienze di vita reale del paziente e rivedere le proprie precedenti decisioni ed apportare le eventuali modifiche. Ad oggi sono stati effettuati 34 incontri, e per almeno un paio di questi è stato possibile modificare velocemente il regime di rimborsabilità o fornitura di un farmaco, grazie al contributo di due Associazioni di pazienti.

Nel 2013 il Convegno “Farmaci, diritto di parola” ha rappresentato il punto di partenza di un percorso comune e intrapreso, nell’interesse del malato, da Agenzie regolatorie, Filiera del farmaco, Associazioni di pazienti, Regioni e Ministero della Salute, con l’obiettivo di porre le basi di una concreta partecipazione dei cittadini alle tematiche di accesso al farmaco.

Attraverso i *Concept Paper*, documenti che rappresentano la posizione ufficiale dell’AIFA, sotto forma di Position Paper, l’Agenzia esplora i diversi punti di vista delle parti interessate su argomenti ritenuti rilevanti (e.g. la gestione farmacologica dei nuovi anticoagulanti, dei farmaci per la fibrosi cistica, dei biosimilari, delle gonadotropine, e dei medicinali utilizzati per l’ADHD).

Dopo 90 giorni di *Public Consultation*, durante la quale è possibile far pervenire ad AIFA il proprio commento al *Concept Paper*, l’Agenzia pubblica la propria posizione ufficiale (Position Paper), dalla quale posso scaturire le buone pratiche cliniche.

## Iniziative per il coinvolgimento di pazienti con malattie rare in tavoli decisionali

Nel 2014 è stato sottoscritto l'accordo di collaborazione tra AIFA ed EUPATI (*European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*) per potenziare la consapevolezza dell’opinione pubblica sulla inclusione dei pazienti nel processo regolatorio. A tale scopo è stato previsto un corso di formazione di 12 mesi in lingua italiana rivolto ai pazienti e ai loro rappresentanti sul processo di Ricerca & Sviluppo dei medicinali. Saranno anche previsti dei progetti locali per l’*empowerment* dei pazienti ed AIFA offrirà supporto ai corsi di formazione per esperti e agli incontri formativi di EUPATI. I risultati attesi riguarderanno pertanto, la crescita (in)formativa del paziente e dei cittadini nell’ambito scientifico-regolatorio, nelle problematiche di natura sanitaria, nella consapevolezza sulle terapie innovative ed infine, nel dialogo e confronto equo con i comitati tecnici.

Dott. Pierluigi Russo

---

Coordinatore Area Strategie e Politiche del Farmaco