



Camera dei Deputati – XII Commissione Affari sociali

Roma, 6 novembre 2019

Audizione informale dell’AIFA sull’esame delle proposte di legge C. 164 Paolo Russo, C. 1317 Bologna, C. 1666 De Filippo e C. 1907 Bellucci, recanti “Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare”

On.le Presidente, On.li Componenti della Commissione,

ringraziamo per questa audizione che consente all’AIFA di presentare le proprie osservazioni in merito alle proposte di legge recanti "Norme per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani e della cura delle malattie rare".

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), istituita con l’articolo 48 del decreto-legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003 n. 326 e successive modificazioni, è un ente pubblico che opera in autonomia organizzativa, patrimoniale, finanziaria e gestionale, sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell’Economia.

All’AIFA spettano, tra l’altro, compiti e funzioni di alta consulenza tecnica al Governo ed alla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome, in relazione alle competenze alla medesima attribuite quali la tutela del diritto alla salute, l’unitarietà del sistema farmaceutico, l’accesso ai farmaci innovativi e ai farmaci orfani per le malattie rare, l’equilibrio economico di sistema con rispetto dei tetti di spesa, l’impiego sicuro ed appropriato dei medicinali, gli investimenti in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico e il rafforzamento dei rapporti con le Agenzie degli altri Paesi e con l’Agenzia Europea dei medicinali (EMA).

Per quanto attiene alle misure che garantiscono l’accesso ai farmaci orfani per le malattie rare, la legge istitutiva dell’AIFA prevede che una parte delle risorse che confluiscono nel bilancio dell’Agenzia siano destinate:

- a) per il 50 per cento, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie;
- b) per il rimanente 50 per cento, anche alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle Università ed alle Regioni, e, anche su richiesta delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano o delle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse,

sentito il Consiglio superiore di sanità, alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Come considerazione generale sull'oggetto delle proposte di legge in esame, si evidenzia che le normative esistenti, in particolare il D.M. 279/2001 ed il DPCM 12/01/2017, disciplinano gli aspetti affrontati dalle proposte di legge e dovrebbero garantire adeguata assistenza ai pazienti con malattie rare. Sono inoltre in corso i lavori per l'aggiornamento del Piano Nazionale per le Malattie Rare (PNMR), che rappresenta lo strumento di declinazione strategica delle azioni da intraprendere, inclusi eventuali aggiornamenti normativi, seguendo le disposizioni del D.M. 279/2001. Si coglie l'occasione per evidenziare che AIFA è inclusa nel tavolo tecnico istituito dal Ministero della Salute ai fini dell'aggiornamento del PNMR, che vede rappresentati tutti gli stakeholder di riferimento per le malattie rare. A tale proposito, si suggerisce di tenere conto del ruolo di AIFA quale attore e interlocutore per gli aspetti relativi ai farmaci orfani e ricerca sulle malattie rare e farmaci orfani nel contesto delle proposte di legge in oggetto.

Si segnala inoltre come le norme, dopo averli citati in premessa, non comprendano tra i beneficiari i pazienti con malattia non diagnosticata (SWAN), lasciandoli così teoricamente fuori dai benefici previsti dalla norma per i pazienti con diagnosi disponibile.

Per quanto concerne gli aspetti di dettaglio delle proposte di legge, di seguito esporremo le nostre considerazioni sui singoli punti nel caso si dovesse procedere con la predisposizione di una norma dedicata alle malattie rare.

Definizioni

Nei primi articoli di tutte le proposte di legge relativi alla definizione di malattia rara e farmaco orfano, si suggerisce di rinviare al Regolamento Europeo 141/2000, in quanto normativa di diretta e immediata applicazione, per la quale non è pertanto neppure possibile applicare una dilazione ai fini dell'applicazione come previsto nella PDL 1317. Si coglie l'occasione per ricordare, infatti, come la Commissione Europea stia valutando un eventuale aggiornamento del Regolamento 141/2000.

Inoltre, la definizione di farmaco orfano riferita solo ad incentivi su base nazionale potrebbe essere limitante, in quanto è possibile che si arrivi a registrazione di un farmaco orfano anche senza incentivi specifici su base nazionale per quanto riguarda le fasi di sviluppo, oppure che per la terapia di malattie rare siano necessari farmaci non orfani, che in quanto tali non hanno mai beneficiato di particolari incentivi, ma che sono tuttavia necessari e meritevoli di esenzione (come da attuali LEA).

Sarebbe inoltre opportuno inserire in tale articolo una distinzione tra malattie rare e tumori rari, al fine di garantire la sostenibilità economica della norma, in quanto le terapie innovative per i tumori rari hanno costi coperti da diversi capitoli di spesa ed impattano in maniera crescente sui costi sostenuti dal SSN.

Diritti e modalità di accesso alle terapie farmacologiche

E' apprezzato e condivisibile il principio riportato nell' art.4, comma 3, lett b), della PDL 164 che per definire i "trattamenti essenziali" a cui i soggetti con malattia rara hanno diritto a carico del SSN venga richiesto che il criterio dell'essenzialità sia definito all'interno di specifici protocolli di riferimento nonché il supporto di evidenze scientifiche che indichino l'impatto su decorso clinico (sopravvivenza oppure capacità funzionale, autonomia dell'individuo, controllo dei sintomi).

La proposta di inserimento automatico nei prontuari regionali dei medicinali orfani (art 6, comma 2, lettera a) della PDL 1317 e art 9, comma 2, lett a), della PDL 1666) è condivisibile, limitatamente ai medicinali classificati come rimborsabili dal SSN in seguito a negoziazione AIFA. Sia nella PDL 1317 che nella PDL 1666 sembra sia suggerita la fornitura gratuita ed inserimento nel Prontuario farmaceutico nazionale dei farmaci che hanno ottenuto il riconoscimento di farmaco orfano dall'EMA (art 6, comma 1, della PDL 1317 e art 9, comma 2, della PDL 1666): sul punto andrebbe specificato che la disposizione si riferisce ai farmaci autorizzati con classificazione A o H ai fini della rimborsabilità. Diversamente, la conseguenza di una simile previsione normativa sarebbe il ricorso da parte dei titolari di AIC alla classificazione di detti farmaci in fascia C senza negoziazione per la rimborsabilità.

In merito alla previsione dell'art. 12, comma 2, dalla PDL 164 relativa all'uso di farmaci non previsti nei protocolli dei trattamenti essenziali per la presenza di condizioni cliniche individuali, si suggerisce di individuare con maggior dettaglio le modalità procedurali: in particolare è previsto che venga redatta una relazione tecnica contenente le motivazioni, ma non è chiaro a chi competa la valutazione della relazione tecnica e la successiva autorizzazione per questi utilizzi.

Il testo dell'art. 12, comma 4, della PDL 164 rimanda al Comitato Nazionale per le malattie rare la definizione dei trattamenti da inserire nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 recante "Conversione in legge del D.L. 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996" La predetta legge 648/96 dispone che i medicinali oggetto delle disposizioni di cui al richiamato dettato normativo siano inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco (oggi Commissione consultiva tecnico-scientifica – CTS), conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa.

Al riguardo, si precisa che l'istituzione di un elenco di medicinali dedicata alle malattie rare nell'ambito di quello già costituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648 non necessita di una previsione normativa *ad hoc* in quanto l'AIFA già rende disponibile l'elenco dei medicinali per le malattie rare, pubblicandolo sul proprio sito istituzionale. Si suggerisce di considerare una rimodulazione di tale articolo, considerando che molti dei farmaci attualmente disponibili per le malattie rare sono già a carico del SSN, specificando che questi farmaci debbano essere inseriti negli elenchi di cui alla legge 648/96, laddove gli stessi non siano già a carico del SSN per la specifica indicazione. L'attribuzione al Comitato Nazionale di attività già svolte da AIFA in virtù di disposizioni normative vigenti verrebbe a creare una potenziale duplicazione di funzioni.

Tale proposta di legge 164 non regola, inoltre, l'interazione tra il Comitato nazionale per le malattie rare e la menzionata CTS, ai fini dell'inserimento nelle liste di medicinali, né dà indicazioni riguardo una potenziale negoziazione del prezzo di tali farmaci. Sarebbe opportuno definire se per tali farmaci basti il solo parere favorevole del Comitato (al quale però mancherebbero gli elementi di giudizio a disposizione della CTS che ha una visione generale di tutti i farmaci in negoziazione e dei farmaci inseriti nelle liste di cui alla legge 648/96 per altre patologie,) o se il parere del Comitato debba poi essere confermato dalla CTS in fase successiva. Sembrerebbe dal dettato normativo proposto che l'AIFA non possa effettuare in questo caso alcuna valutazione conclusiva ai fini dell'inserimento nelle liste. Nulla dice infine la proposta riguardo gli obblighi di monitoraggio di tali farmaci (come attualmente previsto dalla legge 648/96) e a carico di chi debbano essere le attività di monitoraggio e di trasmissione ad AIFA dei relativi dati. Non contemplando, inoltre, le proposte di legge in esame la presenza dell'AIFA tra gli attori competenti in materia di decisioni sui farmaci per le malattie rare, rimane non disciplinato l'aspetto relativo alla decisione e messa in atto di eventuali misure correttive in relazione agli esiti di tali monitoraggi.

In merito alla possibilità di importare farmaci in commercio in altri Paesi anche per usi non autorizzati nei Paesi di provenienza (art. 12, comma 6, della PDL 164), la norma non definisce alcun criterio minimo di valutazione, nè richiede la sussistenza di evidenze scientifiche ai fini dell'inserimento di farmaci completamente fuori indicazione anche in paesi stranieri nei piani personalizzati (anche per usi specifici non compresi nei protocolli dei trattamenti essenziali), lasciando campo aperto a potenziali situazioni devianti come avvenuto in passato, costruite sul bisogno estremo di risposte terapeutiche da parte dei pazienti e dei loro familiari.

Le proposte di legge, infine, non contengono alcun riferimento alla contrattazione del prezzo per tali farmaci, contrattazione che dovrebbe svolgersi a cura del Comitato Prezzi e rimborso e istruita dall'AIFA ai fini della classificazione di detti farmaci in classi di rimborsabilità a carico del SSN, scongiurando eventuali rischi di commercializzazione ad un prezzo non negoziato.

Reti di assistenza ed infrastruttura a supporto:

In ordine alla previsione di cui all'art. 7 e all'art. 10 del PDL 164 relativa all'istituzione di centri di coordinamento, centri verticali e centri orizzontali si suggerisce di far riferimento a quanto già previsto dal D.M. 279/2001. La necessità di migliorare le definizioni dei ruoli e l'efficienza della rete di presa in carico e assistenza dei pazienti con malattie rare rientra inoltre tra gli argomenti all'attenzione del nuovo PNMR; al riguardo, è auspicabile che la nuova norma faccia riferimento a quanto sarà definito in tale sede, come da indicazioni del Ministero della Salute.

Ai fini di una razionalizzazione del sistema e della gestione corretta delle competenze, si suggerisce che i registri regionali contribuiscano alla creazione di un unico registro nazionale, mediante l'applicazione di infrastrutture tecnologiche interconnesse tramite interfacce compatibili. L'importanza di avere un unico registro nazionale risiede proprio nella rarità delle malattie, che anche da un punto di vista epidemiologico potrebbe rendere poco rilevante il dato su base regionale. L'AIFA non supporta, pertanto, la proposta di attivare i registri regionali per ciascuna patologia, auspicando che se ne possano attivare solo a livello nazionale.

Incentivi alla ricerca ed istituzione Fondo nazionale per la ricerca sulle malattie rare

In merito alle attività a cui il Fondo sarebbe destinato in base alle proposte normative (art. 16, comma 2, della PDL 164, art. 9 comma 2 della PDL 1317, art 11 comma 2 della PDL 1666) si segnala che i registri degli usi compassionevoli sono generalmente finanziati dalle aziende e non sarebbe necessario dedicarvi fondi pubblici, anche considerando che i dati acquisiti da tali registri sono utilizzabili comunque dalle aziende a supporto delle procedure registrative (p.es. per aumentare la popolazione valutata ai fini della sicurezza).

Non è chiaro, inoltre, cosa si intenda per programmi di somministrazione controllata di farmaci non ancora compresi nei prontuari e come ciò vada a interagire con le altre modalità già esistenti di accesso al farmaco, inclusi gli studi di *expanded access*, che questa norma non sembra stimolare come modalità di accesso al farmaco (modalità di accesso peraltro gratuita per il SSN, inclusi i costi assistenziali). Sarebbe opportuno identificare le modalità di accesso al farmaco in base ai percorsi attualmente esistenti oppure, nel caso se ne vogliano istituire di nuovi, definirne i criteri e requisiti in maniera precisa, a tutela della efficacia e sicurezza degli stessi, nonché della loro sostenibilità. Per quanto concerne invece la definizione di "trattamenti innovativi", si presume che la stessa non sia riferita a farmaci, che non potrebbero mai essere immessi in commercio in base a ipotesi biologiche ed evidenze iniziali e non certe di efficacia e sicurezza. L'unica eccezione sarebbero le approvazioni condizionate da parte dell'EMA, per le quali di norma

l'autorizzazione già presuppone i contenuti degli studi successivi alla commercializzazione del farmaco al fine di dimostrarne l'efficacia e la sicurezza.

Con l'art. 9, comma 3, della PDL 1317 e l'art 11, comma 3, della PDL 1666, viene istituito, con oneri per l'istituzione e il finanziamento dello stesso pari a 100.000 euro annui, a decorrere dal 2019, un comitato incaricato di valutare i progetti di ricerca destinatari dell'istituendo Fondo nazionale per la ricerca. Al riguardo si rappresenta che, attualmente sono disponibili metodiche di valutazione delle proposte di studio, quali i Bandi della ricerca indipendente dell'AIFA o i Bandi di ricerca finalizzata del Ministero della Salute, che non necessitano di ulteriori finanziamenti aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato e consentono di applicare gli stessi rigorosi principi di valutazione tra pari.

In relazione alla modalità di finanziamento (art. 16, comma 3, della PDL 164, art. 9 comma 4 della PDL 1317, art 11 comma 4 della PDL 1666), andrebbe chiarito se la previsione che il Fondo sia *finanziato con il 20 per cento delle quote versate dalle industrie farmaceutiche per le procedure di registrazione e di variazione dei prodotti medicinali* debba intendersi riferita alle tariffe per le autorizzazioni e le variazioni di prodotti medicinali di cui al decreto del Ministero salute 6 dicembre 2016.

Al riguardo si fa presente che le tariffe che affluiscono al bilancio dell'Aifa non possono andare a copertura finanziaria di una nuova legge in quanto già impegnate, ai sensi dell'art. 48, comma 8, lett. b, del Decreto-Legge convertito con modificazioni dalla L.24 novembre 2003, n. 326 e dell'art. 9-duodecies, comma 5, del decreto-legge 19 giugno 2015, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 6 agosto 2015, n. 125, per la copertura degli oneri relativi al personale e delle spese di funzionamento dell'ente. Tali risorse non possono, pertanto, essere distolte dalle finalità già previste dalle leggi attualmente in vigore.

Istituzione Comitato Nazionale per le malattie rare

In riferimento a quanto previsto negli art. 24 e 28 della PDL 164 si rappresenta che l'AIFA è componente del tavolo dedicato alla predisposizione del Piano Nazionale Malattie Rare, in quanto autorità competente per il farmaco (e capofila del sottogruppo dedicato alle terapie) e autorità competente per la ricerca clinica. Ove si decidesse di istituire detto Comitato, si chiede quindi l'inserimento di un rappresentante dell'Agenzia, al fine di fornire i necessari contributi in materia di farmaci e di ricerca clinica.

All'art. 10 della PDL 1317 e della PDL 1666, in una parziale duplicazione e sovrapposizione di ruoli, si attribuisce al Centro Nazionale per le malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità il compito di creare un centro di documentazione sulle malattie rare e sui farmaci orfani. Non è previsto che fra i componenti di tale Centro nazionale, sia presente un rappresentante dell' AIFA, come per la precedente proposta di legge si chiede quindi l'inserimento di un rappresentante dell'Agenzia, al fine di fornire i necessari contributi in materia di farmaci e di ricerca clinica.