

Meccanismi di accesso ai farmaci per patologie rare

La normativa italiana

In Italia, un paziente affetto da malattia rara può avere accesso al medicamento attraverso diversi strumenti legislativi. La procedura di autorizzazione centralizzata, con modalità standard o condizionata, rappresenta la principale regola di accesso. In alternativa, per mancanza dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano indicato per una malattia rara, un paziente con una malattia rara può accedere al medicamento attraverso una delle seguenti procedure:

- la Legge 648 del 1996, che consente l'utilizzo di un farmaco su base nazionale;
- la Legge 326 del 2003, art.48 (fondo AIFA), il D.M. 8 maggio 2003 (uso compassionevole) e la Legge 94 del 1998 (ex Legge Di Bella) che, diversamente dalla Legge 648, disciplinano la prescrizione del farmaco sul singolo paziente, su base nominale.

Legge n. 648 del 1996

Tale norma consente l'erogazione di alcuni farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale per rispondere tempestivamente a condizioni patologiche per le quali non esiste una valida alternativa terapeutica. L'inserimento dei farmaci all'interno dell'elenco 648 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.

L'inclusione viene effettuata dall'AIFA su richiesta documentata da parte di associazioni dei malati, società scientifiche, aziende sanitarie, università o su indicazione della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA.

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

La legge istitutiva dell'AIFA dispone 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 (art. 48, comma 19, lettera a, del D.L. 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge n. 326 del 24 novembre 2003).

Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per le attività di promozione delle aziende farmaceutiche che sono destinate ai medici (seminari, workshops, ecc.). L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50% all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi; e per il restante 50% alla ricerca sull'uso dei farmaci (i.e. studi clinici comparativi tra i medicinali tesi a dimostrare il valore terapeutico aggiuntivo, studi su farmaci orfani e studi sull'appropriatezza e l'informazione).

Per quanto riguarda l'acquisto dei farmaci sopra specificati, le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le 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. Anche le istanze provenienti direttamente dai singoli Centri che riportano in copia-conoscenza la propria Regione possono essere ugualmente

accolte dall'AIFA per tale accesso. La documentazione necessaria per la richiesta di accesso al fondo prevede l'invio di una richiesta formale, l'eventuale letteratura scientifica a supporto, una breve relazione clinica con piano terapeutico per ciascun paziente. La richiesta di finanziamento deve essere supportata dal dosaggio per ciclo, dal numero di cicli e dal costo unitario del medicinale.

L'istanza viene valutata dalla Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA che esprime il parere, previa verifica dell'esistenza delle condizioni previste dalla legge. L'acquisto del prodotto viene rimborsato dall'AIFA all'azienda farmaceutica, sulla base dei quantitativi indicati dal medico richiedente.

Il restante 50% del fondo è dedicato alla ricerca indipendente sull'uso dei farmaci. L'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi compiti la promozione della ricerca indipendente sui farmaci rivolta a istituzioni pubbliche e non profit. L'esigenza nasce dal riconoscimento, sempre più frequentemente dibattuto all'interno del mondo scientifico internazionale, dell'importanza della ricerca indipendente in aree nelle quali, pur in presenza di ricadute di salute potenzialmente molto rilevanti, manca un sufficiente interesse di tipo commerciale. Nel corso del triennio 2005-2007, un'area dei bandi AIFA è stata dedicata alle malattie rare e ai farmaci orfani, sia al fine di effettuare studi di efficacia e sicurezza su tali farmaci, sia al fine di migliorare l'assistenza di questo particolare sottogruppo di pazienti.

In particolare le tematiche specifiche erano:

- valutazione del profilo beneficio/rischio dei farmaci orfani per malattie rare, approvati o designati dall'EMA.
- valutazione del profilo beneficio/rischio nei trattamenti off-label nelle malattie rare.

È importante sottolineare che nel 2008 l'AIFA ha contribuito al bando sulle malattie rare effettuato dal Ministero della Salute, con un finanziamento pari a 3.000.000€ per 12 studi.

D.M. 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" (Uso compassionevole).

Nonostante i notevoli progressi della medicina nella diagnosi e nella terapia di molte malattie, esistono ancora delle aree terapeutiche così dette di "nicchia" che si riferiscono a bisogni clinici insoddisfatti e che rappresentano per la medicina moderna contemporaneamente una sfida e un obiettivo assistenziale.

È proprio in questa posizione di nicchia che si inserisce il così detto "uso compassionevole dei medicinali", intendendo con questo termine, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE N. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 Marzo 2004, attualmente vigente in ambito comunitario, "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".

In Italia il DM 8/5/2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" rappresenta lo strumento normativo che stabilisce le procedure e le modalità di accesso a terapie farmacologiche sperimentali per il trattamento di patologie gravi, di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. 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 medicinale. Il decreto necessita di un aggiornamento in relazione all'evoluzione del contesto normativo avvenuto in Italia e in Europa oltre che del recepimento delle linee guida europee riguardanti l'uso compassionevole dei medicinali che dovrebbe contribuire ad una maggiore armonizzazione e trasparenza operativa nell'attivazione di programmi di uso compassionevole fra gli Stati Membri.

Legge 94/98 art. 3, comma 2 (ex Legge Di Bella)

La presente normativa consente la prescrizione da parte di un medico, sotto la sua esclusiva e diretta responsabilità e dietro consenso informato del paziente, di medicinali regolarmente in commercio, per uso al di fuori delle condizioni di registrazione, per un paziente che ritiene non possa essere trattato utilmente con farmaci già approvati per quella indicazione terapeutica o via di somministrazione. Alla base di tale prescrizione devono sussistere documentazioni conformi all'impiego del farmaco attraverso studi clinici positivamente conclusi almeno di fase II (Finanziaria 2008).

Quadro sinottico dei principali requisiti per accedere al farmaco orfano sulla base delle diverse normative vigenti

Requisito	Legge 648/96	Legge 326/2003	DM. 8 maggio 2003	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 di studi clinici già conclusi di fase II	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 lista "classica" o "storica")		Notifica della documentazione relativa alle richieste di medicinali formulate ai sensi del DM 8/5/2003 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