

**UNIAMO**

FEDERAZIONE ITALIANA  
MALATTIE RARE

ONLUS

Rare Diseases Italy



# MonitoRare

Terzo rapporto sulla condizione  
della persona con  
Malattia Rara in Italia



anno  
2017



## Approfondimento



### L'impatto della Legge n. 648/1996 sui tempi di accesso ai farmaci per malattie rare

*Carmen Sansone, Mariangela Prada e Matteo Mantovani, Intexo*

Il rapido accesso alle cure più innovative è il fine della ricerca scientifica, ma per i pazienti affetti da una malattia rara diviene l'obiettivo fondamentale. Mentre la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione all'immissione in commercio fanno parte di una procedura centralizzata a livello europeo, la valutazione del valore terapeutico, del prezzo e del rimborso e del *place in therapy* di questi prodotti sono di competenza dei singoli Paesi.

In Italia esistono diversi strumenti normativi volti a garantire l'accesso precoce e tempestivo ai nuovi farmaci per i pazienti affetti da una malattia rara: la Legge n. 326/2003 (che assicura l'accesso a farmaci per malattie rare in attesa della commercializzazione attraverso il Fondo AIFA del 5%); il DM 8 Maggio 2003 (che regola l'uso compassionevole); la Legge n. 94/1998 che disciplina l'uso off-label. Nel 2012 inoltre la Legge 189/2012 (cfr. Legge Balduzzi) ha introdotto inoltre, per alcune categorie di farmaci tra cui gli orfani, la possibilità di presentare la domanda di classificazione ai fini del rimborso immediatamente dopo l'opinione favorevole del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) di EMA, senza attendere l'approvazione finale della Commissione Europea. I suddetti farmaci accedono inoltre ad un iter valutativo accelerato, regolato dalla Legge n. 69/2013 (che prevede un tempo massimo di 100 giorni dalla presentazione della domanda di classificazione). I farmaci che ricevono il label dell'innovatività vengono resi immediatamente disponibili sull'intero territorio nazionale, evitando gli ulteriori passaggi delle valutazioni regionali.

Ma lo strumento normativo più importante ed efficace per assicurare ai pazienti italiani affetti da patologie rare un rapido accesso alle cure è la Legge n. 648/1996 che consente di erogare a carico del SSN, quando non vi è valida alternativa terapeutica, i medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; i medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Inoltre, la recente modifica apportata dalla Legge n. 79/2014, ne ha esteso l'ambito di applicazione anche qualora vi sia una valida alternativa terapeutica. Si è quindi allargato ulteriormente l'accesso anche ai medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

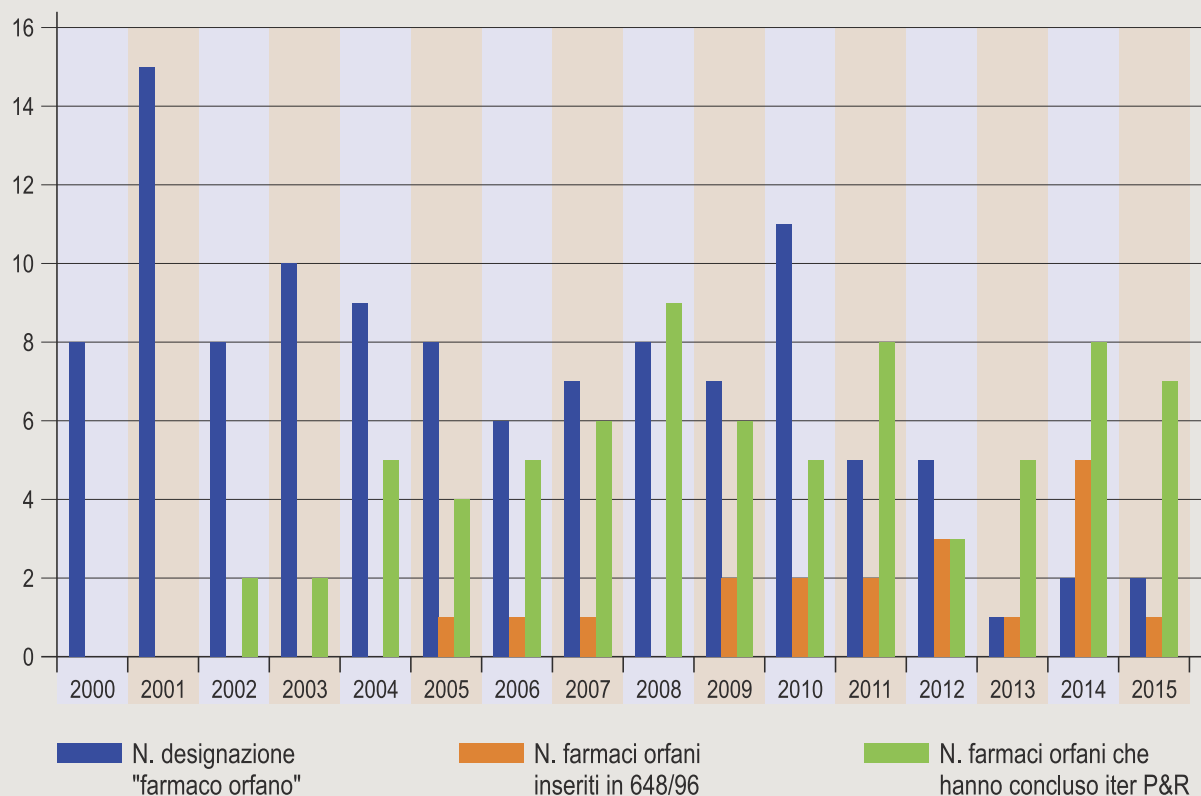
La richiesta di inserimento nell'elenco istituito dalla Legge n. 648/1996, può essere presentata, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e della valutazione della patologia, esclusivamente da Clinici, Aziende Sanitarie, Associazioni di pazienti, Società scientifiche, Università, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e dalla stessa AIFA.

La richiesta di inserimento deve contenere una relazione scientifica sulla patologia (descrizione della gravità e delle eventuali valide alternative terapeutiche), il razionale alla base del trattamento ed i dati clinici (studi di fase I e II), la descrizione del piano terapeutico proposto, la stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento ed una stima della spesa associata al trattamento. L'AIFA a seguito della valutazione, pubblica l'esito della decisione ed aggiorna periodicamente gli elenchi dei farmaci utilizzabili ai sensi della Legge n. 648/1996.

Al fine di valutare l'impatto di questa norma sui tempi di accesso ai farmaci in Italia, è stata condotta un'analisi che ha coinvolto tutti i 112 farmaci ai quali il COMP (*Committee for Orphan Medicinal Products*) di EMA ha riconosciuto lo status di "farmaco orfano" e che sono stati successivamente autorizzati dal

CHMP. Nel corso degli ultimi anni il numero di farmaci designati come “orfani” si è ridotto sostanzialmente, passando da 15 nel 2001 a 2 nel 2015.

Le procedure di autorizzazione dei farmaci e di accesso al paziente hanno invece registrato una sensibile riduzione dei tempi necessari alla classificazione ai fini del prezzo e rimborso. Incoraggiante è inoltre il trend crescente dei farmaci orfani resi disponibili in Italia secondo la Legge n. 648/1996, che solo nel 2014 ha visto la disponibilità di cinque nuovi farmaci in un tempo significativamente più breve rispetto al normale iter autorizzativo (che prevede, oltre al processo autorizzativo centralizzato il completamento dell'intero processo nazionale di prezzo e rimborso).



Dei 112 farmaci designati come “orfani” dal momento dell’istituzione del COMP ad oggi, 20 sono stati inseriti negli elenchi della Legge n. 648/1996 e di questi 18 hanno completato il processo di definizione del prezzo e rimborso nazionale. Mediamente questi 20 farmaci, dal momento dell’attribuzione dell’orphan designation, hanno necessitato di 21 mesi per essere disponibili per i pazienti sul territorio nazionale. Tale dato risulta particolarmente interessante se lo si confronta con le tempistiche medie richieste per il completamento del normale processo autorizzativo, che sono pari a 66 mesi.

**In definitiva, grazie alla Legge n. 648/1996 i pazienti italiani affetti da una malattia rara hanno la possibilità di accedere alla cura, mediamente con 45 mesi di vantaggio rispetto al normale iter autorizzativo.**

Anche osservando le tempistiche a partire dal completamento dell’iter europeo, si nota come i 20 farmaci autorizzati secondo la Legge n. 648/1996 abbiano impiegato una media di 136 giorni (circa 5 mesi) per arrivare ai pazienti italiani, rispetto agli 842 giorni (circa 28 mesi) dei farmaci che sono stati autorizzati e successivamente valutati ai fini della classificazione e prezzo con la procedura standard.



Interessante infine notare come, dei 20 farmaci in esame, quasi la metà (9) siano accompagnati da un Registro di Monitoraggio dell'utilizzo in Legge n. 648/1996. Tale strumento, sviluppato da AIFA e preso a modello in diverse agenzie europee e dalla stessa EMA, è di grande importanza per garantire non solo l'appropriatezza terapeutica e la continua osservazione della sicurezza ed efficacia, ma anche per consentire la raccolta di dati in *real life*.

Tali dati sono di grande importanza e dovrebbero avere un ruolo sempre crescente per i payors, nelle fasi di primo accesso e nella rivalutazione delle condizioni di rimborso, oltre che come integrazione delle evidenze emerse nella fase di sviluppo e registrazione del farmaco.

L'analisi svolta ha quindi evidenziato l'impatto positivo della Legge n. 648/1996 sulla riduzione dei tempi di accesso alla cura per le persone con malattie rare in Italia.

### Obiettivo informativo

#### Numero di pazienti con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA (Art. 48 Legge 326/2003) e relativa spesa negli ultimi 5 anni

Anno	Numero di pazienti con malattia rara che hanno usufruito del fondo AIFA	Spesa
2012	19	901.129,73
2013	5	183.382
2014	4	239.895
2015	7	1.094.130
2016	20	7.410.210

Fonte	Periodo di riferimento
AIFA	2012-2016

Tipologia di informazione	Area del PNMR di riferimento
Output	10

### Commento

Come ricordato sopra la Legge 326/2003, Art. 48 (Fondo AIFA), ha disciplinato 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. Il fondo nel 2012 ammontava a circa 32<sup>159</sup> milioni di euro, nel 2013 a circa 34<sup>160</sup> milioni di euro ed è stato di 35,6 milioni di euro nel 2015<sup>161</sup> per tornare sui 32 milioni di euro nel 2016: la

metà di queste risorse è destinata all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi.

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. 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, numero di cicli e costo unitario del medicinale.

L'accesso a questa opportunità da parte dei pazienti con malattia rara era stato finora decisamente residuale: un numero medio annuo di pazienti inferiore alla decina nel triennio 2013-2015 e una spesa contenuta rispetto all'ammontare del fondo disponibile. L'anno 2016 evidenzia una decisa crescita rispetto al più recente passato: sia in termini assoluti (20 richieste accolte nel 2016 a fronte, però, di 75 richieste per 72

<sup>159</sup> UNIAMO F.I.M.R. onlus, "Rapporto conclusivo della Conferenza Nazionale Europlan 2012-2015", 2014

<sup>160</sup> AIFA - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, "L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2013", Roma, luglio 2014

<sup>161</sup> Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2016