

# Appendice

# A





# L'assistenza farmaceutica nel 2011

## L'Agenzia Italiana del Farmaco

A partire dal 2004, il governo dell'area farmaceutica in Italia è gestito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ([www.agenziapharmaco.it](http://www.agenziapharmaco.it)). L'organizzazione e il funzionamento dell'AIFA sono finalizzati alla tutela del diritto alla salute, alla unitarietà del sistema farmaceutico, all'accesso ai farmaci innovativi e ai farmaci orfani per le malattie rare, all'impiego sicuro e appropriato dei medicinali, agli investimenti in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico e al rafforzamento dei rapporti con le Agenzie degli altri Paesi e con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA).

Il Regolamento 2009 (GU 254 del 31 ottobre 2009) prevede una riorganizzazione degli uffici e l'introduzione di una struttura di tipo dipartimentale, composta da quindici Uffici dirigenziali non generali, raggruppati in cinque Aree tecnico-scientifiche e una di Coordinamento degli affari amministrativi. Ciascuna area funzionale tecnica è coordinata da uno dei dirigenti preposti ad un ufficio dirigenziale costituito presso la medesima area. Le funzioni di Coordinamento sono finalizzate ad assicurare la completezza, l'unitarietà e l'integrità dei procedimenti di competenza delle aree.

### ◆ Area Coordinamento Affari amministrativi:

- **Ufficio Affari Amministrativi, Contabilità e Bilancio:** esercita la gestione finanziaria e contabile dell'Agenzia; predispone il bilancio e le rendicontazioni; il monitoraggio del patrimonio dell'Agenzia; l'autorizzazione di convegni, congressi e riunioni ai Titolari AIC.
- **Ufficio Risorse Umane:** adempie all'organizzazione e gestione del personale.
- **Ufficio Affari Legali:** provvede ad affari legali, amministrativi e normazione.

### ◆ Area 1 - Pre Autorizzazione:

- **Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica:** promuove linee guida sulla sperimentazione clinica e la ricerca clinica a fini non commerciali; la diffusione di un'informazione indipendente sul farmaco; vigila sulla correttezza della sperimentazione clinica pubblica e privata, sull'attività di promozione dei farmaci svolta dalle aziende farmaceutiche ed inoltre coordina e supporta, con proprie risorse, sia progetti di ricerca utili al SSN sia programmi di (in)formazione per gli operatori sanitari ed i Comitati Etici locali. Gestisce l'Osservatorio nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC).
- **Ufficio Attività Ispettive di Buona Pratica Clinica (GCP):** controlla le sperimentazioni dei medicinali e loro follow up; promuove linee guida di buona pratica clinica, mutuo riconoscimento nel settore e ispezioni di farmacovigilanza.



#### ◆ Area 2 - Registrazione:

- **Ufficio Valutazione e Autorizzazione:** assicura il processo registrativo dei medicinali ad uso umano in conformità alle procedure nazionali e comunitarie (Mutuo riconoscimento e decentrata); cura le procedure connesse alla "sunset clause" (art. 38 Legge 219/2006); adempimenti inerenti alle importazioni parallele; certificati di libera vendita; attività connesse all'import/export di emoderivati e garantisce le richieste informative di altre Agenzie regolatorie.
- **Ufficio Assessment europeo:** assicura l'attività istruttoria e supporto in procedure registrative dove l'Italia è Rapporteur o Co-Rapporteur; supporta le attività del CHMP (Committee for Human Medicinal Products) dell'EMA.

#### ◆ Area 3 - Vigilanza Post marketing:

- **Ufficio di Farmacovigilanza:** espleta funzioni di monitoraggio continuo delle reazioni avverse e farmacoepidemiologiche, anche in sede internazionale; promuove studi di farmacovigilanza attiva; valuta la sicurezza dei rinnovi delle Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC); definisce la lista dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo; gestisce la rete nazionale al fine di identificare tempestivamente eventuali segnali di rischio e di assicurare un rapporto rischio/beneficio favorevole attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, in collegamento con il network europeo EUDRAVigilance.
- **Ufficio Qualità dei prodotti:** cura e gestisce le segnalazioni di rapid alert di qualità, i controlli post marketing e tutte le segnalazioni relative ai difetti di qualità nazionali ed internazionali; ritiro e sequestri di lotti; carenze dei medicinali; controlli di stato e revocche di AIC.
- **Ufficio per l'Informazione medico-scientifica:** attua la (in)formazione sui farmaci agli operatori sanitari; linee guida per le autorizzazioni e controllo dell'informazione scientifica.

#### ◆ Area 4 – Strategie e politiche del farmaco:

- **Ufficio Centro Studi:** realizza e valuta studi e ricerche in materia farmaceutica; definisce modelli e procedure per incentivare gli investimenti in ricerca e sviluppo in Italia nel settore farmaceutico, incentivare la politica dei generici, prevedere gli effetti di impatto sulla spesa farmaceutica e sanitaria delle innovazioni tecnologiche e allocazione delle risorse; propone aggiornamenti del sistema dei prezzi e di rimborso sulla base di analisi dei prezzi di riferimento dei farmaci generici a livello internazionale.
- **Ufficio Prezzi e Rimborso:** conduce analisi di mercato e contrattazioni con le aziende farmaceutiche; attiva l'istruttoria per il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) per le negoziazioni del prezzo dei farmaci; analizza i prezzi di rimborso e di mercato dei medicinali, anche generici, a livello internazionale.
- **Ufficio Coordinamento OsMed e delle attività HTA:** effettua il monitoraggio del

consumo e della spesa farmaceutica territoriale e ospedaliera, tramite il supporto dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali; gestisce e aggiorna la banca dati sui medicinali; produce elaborazioni statistiche ed epidemiologiche, anche con riferimento ai differenti Paesi europei; è responsabile delle valutazioni e implementazioni di HTA, tramite la partecipazione alla EUnetHTA Joint Action e la sistematizzazione delle attività di valutazione effettuate dall'AIFA ai fini delle decisioni in prezzi e rimborso; conduce valutazioni delle conseguenze assistenziali, economiche, sociali ed etiche derivanti dall'impiego dei farmaci in commercio e di quelli di nuova introduzione a supporto delle politiche attuate dall'Agenzia.

◆ **Area 5 – Ispezioni e certificazioni:**

- **Ufficio autorizzazioni officine:** stabilisce le autorizzazioni, sospensioni e revocche delle officine di produzione; effettua il controllo sulla produzione; consente l'autorizzazione all'importazione di medicinali e materie prime farmacologicamente attive; rilascia certificati di prodotto per esclusiva esportazione (CPP); esercita attività inerenti alla produzione e importazione di farmaci sperimentali presso strutture ospedaliere pubbliche.
- **Ufficio attività ispettive:** verifica la buona pratica di fabbricazione (GMP) sulla produzione dei medicinali, gas medicinali e produzione delle materie prime finalizzate alla produzione dei medicinali; adempie con l'ISS alle ispezioni presso i centri ematologici.

Inoltre, presso l'AIFA operano:

- **Ufficio di Presidenza,** coadiuva il Consiglio di Amministrazione nell'espletamento dei compiti assegnati.
- **Ufficio Stampa e delle comunicazioni,** cura i rapporti con le altre strutture d'informazione pubbliche e private e con i mass-media nazionali e internazionali; effettua il monitoraggio dell'informazione italiana ed estera curandone la rassegna; promuove programmi e iniziative editoriali di informazione istituzionale; cura la comunicazione rivolta alla collettività e l'informazione sull'educazione sanitaria e sui farmaci ai cittadini.

Tre Uffici di livello dirigenziale non generale con funzioni di staff:

- **Ufficio per assicurare la Qualità delle Procedure** poste in essere dall'AIFA.
- **Ufficio per i Rapporti Internazionali.**
- **Ufficio di Segreteria Tecnica** con funzioni di supporto alle attività del Direttore Generale.

Due Unità di livello dirigenziale non generale con funzioni di staff:

- Unità dirigenziale per il Controllo di Gestione.
- Unità dirigenziale per l'Information Technology (IT).



#### ◆ Commissioni consultive dell'AIFA

- La **Commissione Consultiva Tecnico Scientifica** (CTS) svolge le funzioni già assegnate alla Commissione unica del farmaco; esprime la valutazione tecnico-scientifica per la definizione del valore terapeutico dei medicinali e delle successive modifiche ai fini dell'AIC; esprime valutazioni sulle sperimentazioni cliniche e sulle risultanze delle attività di farmacovigilanza; fornisce parere vincolante sul valore terapeutico dei medicinali definendo il *place in therapy*, ovvero il ruolo del medicinale nello specifico contesto terapeutico; esprime parere vincolante sul regime di fornitura dando specifiche raccomandazioni circa le modalità di dispensazione; propone la classificazione dei medicinali ai fini della rimborsabilità da parte del SSN.
- Il **Comitato Prezzi e Rimborso** (CPR) svolge attività di supporto tecnico-consultivo all'Agenzia; istituisce l'istruttoria negoziale dei prezzi dei farmaci, sulla base della documentazione prodotta dagli Uffici, tenendo conto del dossier proposto dal richiedente e ai criteri stabiliti dalla CTS relativamente al *place in therapy*, innovatività e regime di fornitura. Inoltre, il Comitato approva la proposta di contratto, esito della negoziazione con il fabbricante, che definisce il prezzo, il regime di fornitura e la classe di rimborsabilità; verifica sulla base di valutazioni economiche le condizioni di rimborsabilità e prezzo dei medicinali trascorsi i due anni dalla negoziazione.

È stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 106 dell'8 maggio 2012 il Decreto del Ministro della Salute, di concerto con il Ministero per la Pubblica Amministrazione e la Semplificazione e il Ministero dell'Economia e delle Finanze concernente la "Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)", in attuazione dell'articolo 17 comma 10 della Legge 15 luglio 2011 n. 111.

#### ■ Modalità di registrazione dei farmaci

Attualmente, in Italia, per l'ottenimento dell'AIC dei medicinali sono previste due modalità di registrazione: quella comunitaria e quella nazionale. La procedura comunitaria prevede l'AIC dei medicinali secondo procedure che coinvolgono tutti i Paesi membri dell'Unione Europea (UE) (procedura centralizzata) o parte di essi (procedura di mutuo riconoscimento e decentrata).

La **procedura centralizzata** prevede che l'EMA attraverso il suo Comitato scientifico (Committee for Human Medicinal Products - CHMP) effettui una valutazione scientifica della documentazione presentata dal richiedente ed emani un'opinione che viene trasmessa alla Commissione Europea. Quest'ultima emana una Decisione della Commissione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri. Questo tipo di registrazione risulta obbligatoria per tutti i medicinali derivati da procedimenti biotecnologici, per i farmaci orfani, i farmaci antitumorali, i farmaci per il trattamento delle malattie neurodegenerative, i farmaci antidiabetici ed i farmaci per il trattamento della sindrome da

HIV. Tale procedura è facoltativa per altre categorie di medicinali, in particolare: quelli contenenti un'indicazione completamente nuova, che costituiscono un'importante innovazione, i nuovi medicinali derivati dal sangue o plasma umano, e quelli che contengono una nuova sostanza attiva, la cui utilizzazione, in una specialità medicinale, non era autorizzata da nessuno Stato membro al 1° gennaio 1995.

La **procedura europea di mutuo riconoscimento** si basa sul principio del mutuo riconoscimento di un'AIC nazionale da parte di altri Stati membri della UE. L'AIC di un medicinale è rilasciata in un Paese della UE da un organismo nazionale competente (in Italia l'AIFA), su richiesta di un'azienda farmaceutica interessata. L'azienda può, altresì, richiedere l'estensione di tale autorizzazione alle Agenzie regolatorie di uno o più stati della UE, sulla base della stessa documentazione presentata nello Stato che per primo ha autorizzato il farmaco. Tale Stato è detto "di riferimento" (Reference Member State - RMS), in quanto ha predisposto il rapporto di valutazione scientifica che sarà sottoposto ad accettazione da parte degli altri Paesi dell'Unione. I Paesi in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati Paesi Interessati (Concerned Member States).

Uno Stato membro interessato può sollevare obiezioni qualora ritenga che vi siano fondati motivi per supporre che l'AIC di un determinato medicinale possa costituire un rischio per la salute pubblica.

Diversamente dalla procedura di mutuo riconoscimento, con l'**AIC decentrata** il medicinale non deve essere preventivamente autorizzato in uno Stato membro per poi avere l'estensione dell'autorizzazione ad altri Paesi della UE; la domanda viene presentata contemporaneamente nello Stato di riferimento e in uno o più Paesi della UE.

La **procedura nazionale** determina il rilascio dell'AIC di un medicinale la cui validità è riconosciuta dallo Stato italiano ed è commerciabile solo nel territorio nazionale. Il procedimento per il rilascio dell'autorizzazione è dettato dalle norme vigenti, che prevedono che l'AIFA verifichi la conformità della documentazione presentata dalla ditta richiedente secondo i criteri indicati da direttive e raccomandazioni della UE ed, inoltre, accerti che il medicinale sia prodotto secondo le norme di buona fabbricazione, i materiali (principio attivo e altri costituenti) siano idonei, i metodi di controllo impiegati dal fabbricante siano pertinenti.

La norma in vigore stabilisce che l'AIFA debba acquisire, sui medicinali di cui è richiesta l'AIC, il parere della CTS. Inoltre, prima della stesura dell'atto finale da parte dell'AIFA, la procedura di AIC di un medicinale prevede l'acquisizione delle decisioni assunte in materia di prezzo e classificazione ai fini della rimborsabilità da parte degli organismi competenti (CTS, CPR, Consiglio di Amministrazione dell'AIFA).

## Rimborsabilità dei farmaci e regime di fornitura

La definizione del regime di rimborsabilità e fornitura e la definizione del prezzo è materia delle singole autorità nazionali. Nel contesto italiano, l'AIFA è l'autorità responsabile nelle decisioni sul regime di fornitura e rimborsabilità dei farmaci. Il Prontuario Terapeuti-



co Nazionale comprende la lista dei medicinali in commercio in Italia. La suddivisione dei farmaci secondo il regime di rimborsabilità è distinta in fascia A, fascia H e fascia C.

La classe A comprende farmaci essenziali, destinati alla cura di malattie croniche, rimborsati interamente dal SSN, fatta salva la presenza di una nota AIFA, la cui prescrizione vincola la rimborsabilità a specifiche condizioni patologiche o terapeutiche in atto.

La modalità di fornitura di questi farmaci avviene attraverso le farmacie territoriali o strutture sanitarie pubbliche (distribuzione diretta). Conseguentemente, i farmaci di classe A le cui indicazioni terapeutiche non sono incluse nelle suddette note sono a totale carico del paziente.

La classe H comprende i farmaci rimborsati dal SSN a condizione che siano utilizzati in ambito ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile. La Determinazione AIFA del 13 gennaio 2010, pubblicata sul Supplemento Ordinario n. 21 della GU 25 del 1 febbraio 2010, ha aggiornato il regime di fornitura dei farmaci ad uso ospedaliero. In particolare le precedenti classificazioni OSP1 e OSP2, ai fini della fornitura, sono state abolite e le nuove classificazioni sono entrate in vigore il 16.2.2010. I medicinali classificati in regime di fornitura OSP1 sono riclassificati in regime OSP senza ulteriori modifiche alle condizioni e caratteristiche già definite. Per i farmaci classificati OSP2 il regime di fornitura è stato modificato in RR, RNR, RRL o RNRL. A seguito del comma 7a dell'articolo 11 del Decreto Legge (DL) 31 maggio 2010 n. 78, convertito con modificazioni dalla Legge 30 luglio 2010 n. 122, parte dei farmaci OSP sono stati riclassificati in fascia A-PHT (Determina AIFA 2 novembre 2010).

- La ricetta ripetibile (RR) è la forma più comune di prescrizione. La validità nel tempo della ricetta è fissata in sei mesi e il paziente è automaticamente autorizzato alla presentazione della stessa in farmacia per dieci volte in questo arco di tempo. Un caso particolare è la prescrizione degli psicofarmaci (tranquillanti, sedativi, ipnotici) per i quali la ricetta ha validità trenta giorni ed è ripetibile per non più di tre volte.
- La ricetta non ripetibile (RNR) è necessaria per tutti i medicinali con rischi potenziali di tossicità acuta o cronica, o di assuefazione e tolleranza e possibilità di abuso da parte del paziente. Tale strumento realizza un livello molto più rigoroso del precedente, basandosi sull'impossibilità del paziente di accedere al farmaco senza l'intervento del medico, che rilascia volta per volta la prescrizione necessaria. La validità nel tempo della ricetta è fissata in trenta giorni per il numero di confezioni indicate (differentemente ha una validità di tre mesi se riguarda preparazioni magistrali non contenenti sostanze stupefacenti). Un caso particolare è quello dell'isotretinoina, la cui prescrizione e dispensazione può essere fatta solo all'interno di un programma di prevenzione del rischio teratogeno e dietro presentazione di ricetta non ripetibile con validità di sette giorni.
- La ricetta limitativa ripetibile e non ripetibile (RRL, RNRL) è lo strumento che consente la prescrizione di quei farmaci il cui utilizzo è limitato a specifici ambienti o medici. Il farmacista non può vendere al pubblico ma può detenere questi farmaci, i quali possono essere forniti direttamente allo specialista anche dai produttori e dai grossisti.

La classe C comprende farmaci a totale carico del paziente (ad eccezione dei titolari di pensione di guerra diretta vitalizia – Legge 203 del 2000). Con riferimento al regime di fornitura, i farmaci di classe C sono distinti in farmaci con obbligo di prescrizione medica e farmaci senza obbligo di prescrizione medica. I farmaci di classe C (Legge 311 del 2004) senza obbligo di prescrizione medica sono a loro volta distinti in due sottoclassi:

- farmaci utilizzati per patologie di lieve entità o considerate minori con accesso alla pubblicità (OTC);
- farmaci senza obbligo di prescrizione medica (SOP), per i quali non è possibile fare pubblicità.

### Note AIFA per l'uso appropriato dei farmaci

Le note AIFA, definendo l'ambito di rimborsabilità di alcuni medicinali, rappresentano lo strumento regolatorio volto ad indirizzare l'attività prescrittiva sulla base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura.

La revisione periodica delle note rende tale strumento più rispondente alle evidenze scientifiche e soprattutto flessibile alle necessità della quotidiana pratica medica sul territorio nazionale.

Le modifiche sono dirette ad una gestione più semplice e diretta del paziente da parte del medico, ad una migliore corrispondenza tra indicazioni autorizzate e quelle per le quali è ammesso il rimborso a totale carico del SSN e alla prevenzione dell'uso improprio o del rischio significativo solo per uno o più gruppi di popolazione. Nel corso del 2011, la CTS ha deliberato l'abolizione di tre note AIFA e ne ha revisionato altre, facendo ricorso direttamente alla competenza di tavoli specialistici, anche di recente istituzione.

Di seguito vengono riportate le principali novità:

- **Nota 10** – Idrossicobalamina, cianocobalamina e acido folico: la nota è stata abolita con Determinazione 22 aprile 2011 (GU 105 del 7 maggio 2011). I medicinali in oggetto sono, pertanto, prescrivibili a carico del SSN senza le limitazioni previste dal testo precedente.
- **Nota 13** – Statine, ezetimibe, omega 3, gemfibrozil e fibrati: con Determinazione 6 giugno 2011 (GU 163 del 15 luglio 2011) la nota è stata modificata nei seguenti termini:
  - le statine vengono suddivise in statine di 1° e di 2° livello, con precise indicazioni sul loro utilizzo;
  - viene introdotto l'ezetimibe come farmaco in monoterapia;
  - le indicazioni vengono riformulate includendo ulteriori condizioni patologiche quali l'ipercolesterolemia poligenica, le dislipidemie familiari, le iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica e le iperlipidemie indotte da farmaci;
  - per la determinazione del rischio cardiovascolare (pazienti con ipercolesterolemia poligenica) vengono utilizzati i criteri delle Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD che stratificano il rischio cardiovascolare individuale in moderato, alto o molto alto.



L'AIFA, alla luce del dibattito scientifico in atto, ha precisato che la nota può essere soggetta a successive revisioni e ha fornito ulteriori chiarimenti e precisazioni sui farmaci in oggetto della nota (riunione CTS del 6 e 7 dicembre 2011).

- **Nota 56** – Antibiotici per continuità ospedale-territorio: con Determinazione 7 giugno 2011 (GU 150 del 30 giugno 2011) è stato stabilito che i farmaci a base dei principi attivi ertapenem e meropenem sono prescrivibili a carico del SSN senza le limitazioni previste dal precedente testo della nota. La prescrizione a carico del SSN è limitata:
  - al trattamento iniziato in ambito ospedaliero:
    - la scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche. Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio;
  - al trattamento iniziato dal Medico di Medicina Generale (MMG) solo se sostenuto da un'adeguata indagine microbiologica:
    - qualora il trattamento sia iniziato dal MMG è subordinato alla documentata efficacia del farmaco e all'assenza di alternative terapeutiche
- **Nota 59** – Lassativi osmotici: lattitolo, lattulosio. La nota, di cui alla Determinazione 4 gennaio 2007, è stata abolita con Determinazione 22 aprile 2011 (GU 104 del 6 maggio 2011). Pertanto i medicinali in oggetto sono prescrivibili a carico del SSN senza le limitazioni previste precedentemente dalla nota.
- **Nota 76** – Sodio ferrigluconato, Ferroso gluconato, Ferromaltoso. La nota è stata abolita con Determinazione 22 aprile 2011 (GU 106 del 9 maggio 2011) rendendo prescrivibili a carico del SSN i medicinali in oggetto senza le limitazioni previste in precedenza.
- **Nota 79** – Teriparatide, ranelato di stronzio, raloxifene, ormone paratiroideo, bazedoxifene, acido risedronico, acido ibandronico, acido alendronico + vitamina D3, acido alendronico: con Determinazione 7 giugno 2011 (GU 137 del 15 giugno 2011) sono state apportate alcune variazioni alla nota che includono principalmente l'allungamento della durata del trattamento fino a 24 mesi (in precedenza fino a 18 mesi) e l'introduzione di un ulteriore principio attivo, il bazedoxifene.

## Piani Terapeutici per l'ottimizzazione della prescrizione

I piani terapeutici sono strumenti normativi con l'obiettivo di assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sperimentate e definire con precisione le condizioni cliniche per le quali i farmaci sono a carico del SSN, limitando, in maniera vincolante, la rimborsabi-

lità di questi farmaci alle indicazioni registrate riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. I piani terapeutici sono richiesti per l'erogazione di farmaci:

- per patologie severe specialistiche spesso a forte impatto economico;
- di recente immissione in commercio;
- con un profilo di "seconda linea";
- per i quali è necessario un attento monitoraggio del profilo rischio/beneficio.

I piani terapeutici hanno una duplice valenza: indirizzo e autorizzazione alla prescrizione per il MMG e strumento di controllo dei farmaci "critici" da parte delle Aziende sanitarie. Per questo motivo il piano terapeutico deve essere compilato correttamente in tutte le sue parti (compresi i dati anagrafici del paziente, timbro e firma dello specialista che deve essere chiaramente identificabile) e deve riportare scrupolosamente le indicazioni delle note AIFA, delle indicazioni registrate per ciascun farmaco nonché i protocolli terapeutici individuati dalle Regioni.

Le variazioni e le nuove introduzioni di piani terapeutici avvenute nel corso del 2011 hanno riguardato:

- la prescrizione del farmaco Brilique® in co-somministrazione con acido acetilsalicilico (ASA) soggetto a diagnosi-piano terapeutico, per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con Sindrome Coronarica Acuta o infarto del miocardio con innalzamento del tratto ST (STEMI), di cui Determinazione AIFA 25 novembre 2011 (GU 285 del 7 dicembre 2011).
- La modifica al piano terapeutico AIFA per la prescrizione SSN di interferoni (ex Nota 32) di cui Determinazione AIFA 30 marzo 2011 (GU 95 del 26 aprile 2011). Inoltre, è stata inserita una nuova indicazione nel paragrafo sulla condizione clinica "Epatite C" per il principio attivo interferone peghilato.
- L'abolizione della compilazione del piano terapeutico per le specialità medicinali a base di clopidogrel con Determinazione AIFA del 8 novembre 2011 (GU 273 del 23 novembre 2011).
- Abolizione dell'obbligo di compilazione del piano terapeutico per il farmaco Levemir® (insulina detemir) con Determinazione AIFA 7 giugno 2011 (GU 147 del 27 giugno 2011).
- È stata introdotta la prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico per i farmaci Fluoxetina Mylan Generics, Fluoxetina Teva, Flotina, Fluoxetina Sandoz, Fluoxetina Sandoz GMBH con Determinazione AIFA del 16 giugno 2011 (GU 147 del 27 giugno 2011).

## ■ Compartecipazione dei cittadini alla spesa

La Legge 405 del 2001 ha concesso alle Regioni la possibilità di adottare delibere, ad esempio l'introduzione del ticket sui medicinali per lo scostamento dal tetto programmato di spesa farmaceutica. In particolare, tale provvedimento è stato conseguito dalle Regioni sotto piano di rientro. Dal 1° dicembre 2001 per i farmaci non più coper-



ti da brevetto (i cosiddetti “farmaci equivalenti”) e rimborsati dal SSN, è stato introdotto il sistema del prezzo di riferimento.

Il differenziale originato tra il prezzo del farmaco prescritto e il prezzo economicamente più basso del farmaco di medesima composizione è a carico del paziente. Nello specifico, se sono disponibili due farmaci con medesimo principio attivo e stessa via di somministrazione, forma farmaceutica e unità posologiche, ma con prezzi diversi, il SSN rimborsa il prezzo del farmaco con valore di riferimento più basso.

La medesima normativa nazionale ha concesso alle Regioni e alle Province Autonome la possibilità di adottare, tramite proprie delibere e leggi regionali, iniziative autonome per la razionalizzazione di risorse per l’attuazione del piano di rientro per il contenimento della spesa farmaceutica (vedi paragrafo “Piani regionali di rientro dal deficit sanitario” nella Parte A.5).

Pertanto, alcune Regioni hanno stabilito di introdurre il ticket come quota fissa, altre invece hanno adottato, in alternativa o in aggiunta, il meccanismo del prezzo di riferimento per categoria terapeutica, con particolare attenzione ai medicinali più costosi e più prescritti, tra i quali figurano gli Inibitori di Pompa Protonica (IPP) (vedi “Elenco delle principali azioni messe in atto dalle Regioni per contenere la spesa farmaceutica” nella Parte A.5). Si tratta di un meccanismo per suggerire al medico la prescrizione del prodotto di riferimento a prezzo più basso all’interno di una categoria terapeutica e qualora il medico optasse per il prodotto più costoso, tale scelta prescrittiva dovrebbe essere motivata.

La Legge 15 luglio 2011 n. 111 stabilisce che, a partire dall’anno 2014, vengano introdotte misure di compartecipazione sull’assistenza farmaceutica e sulle altre prestazioni erogate dal SSN in aggiunta alle misure precedentemente introdotte dalle Regioni. Queste ultime hanno facoltà di modulare tali misure in relazione alla necessità di rispettare l’equilibrio economico-finanziario. Inoltre la legge stabilisce l’applicazione sui ticket sanitari di una quota fissa per ricetta pari a 10 euro per prestazioni di specialistica ambulatoriale (vedi Parte A.5 “I provvedimenti adottati nel 2011”).

## **Margini alla distribuzione**

I margini di industrie farmaceutiche, grossisti e farmacie, sui medicinali erogabili a carico del SSN, sono fissati (Legge 662/1996, modificata dalla Legge 122/2010) nelle misure rispettivamente del 66,65%, 3%, 30,35%.

Contestualmente il SSN trattiene ad ulteriore titolo di sconto dalla quota dei farmacisti una percentuale pari all’1,82% sul prezzo al pubblico al netto dell’IVA, tale quota non si applica alle farmacie rurali sussidiate (popolazione residente con meno di 3000 abitanti) con fatturato annuo non superiore a euro 387.324,67 e alle altre farmacie con fatturato annuo in regime di SSN al netto dell’IVA non superiore a 258.228,45 euro. Le aziende farmaceutiche corrispondono alle Regioni un importo dell’1,83% sul prezzo al pubblico al netto dell’IVA.

Il DL 28 aprile 2009 n. 39 stabilisce le quote di spettanza sul prezzo dei farmaci generici pari al 58,65%, 6,65% e 26,7% rispettivamente per le aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti. La rimanente quota dell'8% è ridistribuita fra i farmacisti e grossisti secondo le regole di mercato, fermo restando la quota minima per la farmacia del 26,7%.

## Sconti a carico delle farmacie a favore del SSN

Fascia di prezzo della specialità (in euro)	Aliquote per farmacie urbane e rurali non sussidiate		Aliquote per farmacie rurali sussidiate	
	Con fatturato superiore a 258.228,45 euro	Con fatturato inferiore a 258.228,45 euro	Con fatturato superiore a 387.342,67 euro	Con fatturato inferiore a 387.342,67 euro
Prezzo in euro				
da 0 a 25,82	3,75%	1,50%	3,75%	aliquota fissa 1,5%
da 25,83 a 51,65	6%	2,40%	6%	aliquota fissa 1,5%
da 51,66 a 103,28	9%	3,60%	9%	aliquota fissa 1,5%
da 103,29 a 154,94	12,50%	5%	12,50%	aliquota fissa 1,5%
Oltre 154,94	19%	7,60%	19%	aliquota fissa 1,5%
Ulteriore trattenuta	1,82%	-	1,82%	-

Fonte: Federfarma

## Prezzo

Dal 1° gennaio 2004 il prezzo di tutti i farmaci rimborsati dal SSN è determinato mediante contrattazione tra AIFA e Produttori, secondo le modalità e i criteri utilizzati in precedenza per i soli farmaci approvati con procedura europea.

Nell'ambito delle negoziazioni sono considerati i parametri indicati nella Delibera CIPE n. 3 del 2001:

- la valutazione dell'impatto economico sul SSN;
- i prezzi praticati in altri Stati Membri;
- il costo terapeutico giornaliero in confronto a prodotti con efficacia sovrapponibile;
- il rapporto rischio/beneficio comparato ad altri farmaci con stessa indicazione terapeutica;
- il costo-efficacia dove non sussistono alternative terapeutiche;
- il grado di innovatività.

Con riferimento al nuovo regolamento AIFA dell'ottobre 2009, i risultati del processo di assegnazione del prezzo e classificazione ai fini della rimborsabilità sono caratterizzati da quattro fasi:

1. l'azienda farmaceutica presenta l'istanza di prezzo e rimborso del farmaco, sottoponendo il dossier al CPR;
2. la CTS fornisce il parere sulla rimborsabilità secondo valutazioni clinico-terapeutiche;
3. il CPR valuta il dossier e convoca l'azienda richiedente per la negoziazione;



4. il risultato della negoziazione viene sottoposto alla valutazione definitiva del CdA. Le decisioni della CTS e i pareri del CPR sono resi entro 90 giorni dall'istanza di parte, con la pubblicazione del prezzo ex factory sulla Gazzetta Ufficiale.

## Farmaci equivalenti

La normativa sui medicinali non coperti da brevetto è entrata a pieno regime in Italia in seguito all'emanazione della Legge 405 del 2001 i cui punti principali riguardano:

- ai fini della tutela brevettuale, sono considerati validi solo i brevetti sul principio attivo;
- tutti i medicinali a base dello stesso principio attivo, con uguale via di somministrazione, forma farmaceutica e dosaggio unitario, siano essi a denominazione comune o a denominazione di fantasia, alla scadenza della tutela brevettuale sono considerati equivalenti;
- il prezzo minimo tra i medicinali di cui sopra costituisce il prezzo di rimborso (prezzo di riferimento) che viene pagato dal SSN; la differenza eventuale tra il prezzo di rimborso e quello del medicinale erogato è a carico dei pazienti (ad eccezione degli invalidi di guerra titolari di pensione vitalizia);
- è data facoltà alle Regioni di adottare disposizioni idonee sulla base della disponibilità degli equivalenti nel circuito distributivo regionale.

Si segnala che in Italia l'istituzione del Certificato Complementare di Protezione (CCP), avvenuta nel 1991, ha consentito l'estensione della copertura brevettuale (stabilita in 20 anni per i prodotti medicinali) inizialmente fino ad un massimo di 18 anni oltre la scadenza naturale del brevetto, prolungando in tal modo fino ad un massimo di 38 anni l'esclusività dello sfruttamento della molecola.

Il Regolamento CEE n. 1768 del 1992 ha, di fatto, superato la normativa nazionale sul CCP, istituendo il Certificato Protettivo Supplementare (SPC), la cui durata massima non può superare i 5 anni. Ciononostante, poiché l'entrata in vigore del CCP in Italia è avvenuta prima rispetto a quella del SPC, una larga parte dei principi attivi presenti sul mercato italiano (circa l'80%), avendo ottenuto il CCP, trova in Italia una copertura notevolmente più lunga rispetto agli altri Paesi europei. In tal modo sono stati procrastinati nel tempo i possibili risparmi derivanti dall'utilizzo dei medicinali equivalenti, creando un ritardo del mercato italiano e rendendo di fatto impossibile l'accesso a prodotti già da tempo commercializzati come equivalenti in altri Paesi.

La normativa italiana (Legge 112 del 2002), al fine di adeguare la durata della protezione complementare a quella dei Paesi europei e per rimuovere gli effetti sopramenzionati, ha introdotto una misura di adeguamento progressivo della durata del CCP, secondo una procedura di riduzione stabilita in sei mesi per ogni anno solare a decorrere dal 1° gennaio 2004.

Il DL 39/2009 definisce i margini della filiera relativamente ai farmaci equivalenti nella misura del 58,65% per le aziende farmaceutiche, 26,70% per le farmacie, 6,65%

per i grossisti. La rimanente quota dell'8% è ridistribuita tra grossisti e farmacisti. La Legge 30 luglio 2010 n. 122 (di conversione del DL 31 maggio 2010 n. 78) riduce del 12,5% il prezzo al pubblico dei medicinali equivalenti, con esclusione dei farmaci originariamente coperti da brevetto o che abbiano usufruito di licenze derivanti da tale brevetto. Inoltre in attuazione della stessa legge nel corso del 2011, l'AIFA, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei paesi della UE, ha fissato un prezzo massimo di rimborso per confezione, a parità di principio attivo, di dosaggio, di forma farmaceutica, di modalità di rilascio e di unità posologiche (vedi paragrafo "Provvedimenti nazionali" nella Parte A.5).

## Farmaci orfani

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 su 10.000. Pertanto il farmaco assume la qualifica di "orfano" perché manca l'interesse da parte dello sponsor ad investire in ricerca e sviluppo di un prodotto destinato a pochi pazienti, nonostante esso risponda a un bisogno di salute pubblica.

Nel loro insieme le malattie rare, circa settemila, rappresentano un problema sociale rilevante, coinvolgendo milioni di persone: solo in Europa si stimano oltre trenta milioni di pazienti; in Italia il numero è calcolato tra i due e i tre milioni.

### ◆ La normativa europea

Le prime normative relative ai farmaci orfani sono state introdotte negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'Orphan Drug Act, dove per la prima volta si è presa coscienza della necessità di formulare una legge in materia di farmaci orfani.

Nella UE la questione dei farmaci orfani è stata affrontata con il Regolamento CE n. 141/2000 e successivamente con il Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio della UE.

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) dell'European Medicines Agency (EMA), gli incentivi e l'approvazione. L'AIC di un farmaco orfano avviene attraverso una procedura centralizzata. In alcuni casi, quando il farmaco in questione necessita di un'immissione sul mercato in tempi rapidi, ancor prima che gli studi necessari alla compilazione del dossier siano terminati, può essere concessa l'autorizzazione con approvazione condizionata (*conditional approval*), la cui validità autorizzativa è annuale e rinnovabile annualmente.

Le condizioni per accedere alla procedura di autorizzazione condizionata sono essenzialmente le seguenti:

- rapporto beneficio/rischio positivo;
- il richiedente 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 prodotto e ottenuto il parere favorevole del CHMP, segue un'autorizzazione centralizzata non più subordinata a obblighi da parte del richiedente.

Inoltre, ai sensi dell'art. 14, comma 8 del regolamento CE 726/04, può essere rilasciata un'AIC 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 non nocività del farmaco non siano state dimostrate, tali per cui l'azienda farmaceutica richiedente può essere non obbligata a fornire informazioni complete. Tuttavia, il titolare AIC deve ottemperare ad alcuni obblighi in merito al profilo di sicurezza del prodotto, gestendo controlli specifici sulla sicurezza. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali circostanze.

#### ◆ 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'AIC di un farmaco orfano indicato per una malattia rara, un paziente con malattia rara può accedere al medicamento attraverso le 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 DM 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 648 del 1996*

Tale norma consente l'erogazione di alcuni farmaci, a carico del SSN, 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.

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.

**Tabella 1**

*Elenco dei farmaci orfani inseriti nella lista "classica" dei farmaci erogabili dal SSN in funzione della L. 648/96*

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione terapeutica</b>	<b>Gazzetta Ufficiale</b>
6-mercaptopurina (6-MP)	Pazienti affetti da malattia di Crohn con indicazione al trattamento immunosoppressivo con azatioprina (pazienti steroide-dipendenti/resistenti/intolleranti), ma che abbiano sviluppato intolleranza a tale farmaco	GU 300 del 27.12.11
Eculizumab (Soliris®)	Trattamento dell'emolisi intravascolare dei pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che non abbiano ricevuto in precedenza trasfusioni	GU 290 del 12.12.08 GU 3 del 05.01.09 (rettifica)
Eculizumab (Soliris®)	Terapia della Sindrome Emolitica Uremica (SEU) atipica	GU 141 del 20.06.11
Istamina dicloridrato	Terapia di mantenimento nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta in prima remissione trattati contemporaneamente con interleuchina-2	GU 39 del 17.02.11 GU 6 del 09.01.12 (proroga)
Idrocortisone (Plenadren®)	Trattamento dell'insufficienza surrenalica negli adulti	GU 115 del 18.05.12
Lenalidomide (Revlimid®)	Trattamento di pazienti anemici trasfusione-dipendenti, con sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio-1, portatori di delezione 5q- associata o meno ad altre anomalie cromosomiche	GU 264 del 11.11.08 GU 286 del 7.12.10 (proroga)
Mitotane (Lysodren®)	Sindrome di Cushing grave (trattata con terapia radiante o in preparazione all'intervento chirurgico)	GU 207 del 05.09.00
Tafamidis meglumine	Trattamento orale dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTR) nei pazienti adulti con polineuropatia sintomatica	GU 17 del 22.01.11
Tetrabiopterina (Kuvan®)	Iperfenilalaninemia da carenza congenita di 6-piruviltetraidropterina-sintetasi	GU 282 del 02.12.98
Zinco solfato	Morbo di Wilson in pazienti non candidabili o non rispondenti al trattamento con zinco acetato	GU 58 del 10.03.00 GU 96 del 23.04.08 (modifica) GU 103 del 03.05.08 (errata corrige)

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

*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 DL 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla Legge 24 novembre 2003 n. 326).*

Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche che sono destinate ai medici (seminari, workshop, ecc.). Il fondo ammonta annualmente a circa 40 milioni di euro.

L'utilizzo del fondo è dedicato per il 50%:

- a. all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi;  
e per il restante 50%:
- b. alla ricerca sull'uso dei farmaci: 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 di cui al punto a, 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, numero di cicli e 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 all'azienda farmaceutica viene effettuato dall'AIFA, sulla base dei quantitativi indicati dal medico richiedente.

L'ammontare di spesa e il numero di pazienti che per l'anno 2011 hanno avuto accesso al fondo AIFA è di 950.000 euro (Tabella 2).

**Tabella 2**  
*Numero di pazienti che hanno avuto accesso al fondo AIFA  
 e relativa spesa (2011)*

Farmaco	Indicazione terapeutica	N. pazienti	N. fiale	€
Bendamustina (Ribomustin®)	<p>Trattamento di prima linea della leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in quei pazienti per i quali non è appropriata una chemioterapia contenente fludarabina.</p> <p>Linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione di malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab.</p> <p>Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie - Salmon II con progressione o stadio III) in combinazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un trattamento contenente talidomide o bortezomib.</p>	2	37	11.537
Brentuximab vedotin (Adcetris®)	<p>Trattamento dei pazienti con Linfoma di Hodgkin dopo fallimento del trapianto autologo o dopo fallimento di almeno due precedenti regimi di chemioterapia multiagente in pazienti non candidabili a trapianto autologo.</p> <p>Trattamento di pazienti con Linfoma anaplastico a grandi cellule dopo fallimento di almeno un precedente regime di chemioterapia multiagente.</p>	1	48	158.400
Velaglucerasi alfa (Vpriv®)	Trattamento della terapia enzimatica sostitutiva (TES) a lungo termine in pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1	20	586	778.659
<b>TOTALE</b>		<b>23</b>	<b>671</b>	<b>948.596</b>

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 che ha inserito 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, al fine sia di effettuare studi di efficacia e sicurezza su tali farmaci, sia di migliorare l'assistenza di questo particolare gruppo 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.

Il totale del finanziamento stanziato dall'AIFA per le malattie rare nel triennio è stato di oltre 13 milioni di euro (Tabella 3). Per completezza di informazione, si riferisce 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 euro.

**Tabella 3**

*Finanziamento stanziato dall'AIFA per studi di ricerca indipendente su malattie rare (anni 2005-2007)*

Anno	Progetti su malattie rare	
	N.	Euro
2005	20	3.930.294
2006	24	5.372.353
2007	20	3.828.635
<b>Totale</b>	<b>64</b>	<b>13.131.282</b>

**Tabella 4**  
*Studi clinici sui farmaci orfani finanziati nel triennio 2005-2007*

Bando	Titolo	Farmaco orfano	Pazienti da reclutare	Stato studio	Budget stanziato €
2005	Studio multicentrico sull'efficacia e la tollerabilità del trattamento con tetraidrobiopterina in una popolazione pediatrica affetta da fenilchetonuria trattamento contenente talidomide o bortezomib.	Tetraiopterina	100	concluso	123.000
2005	Valutazione dell'efficacia del trattamento con miglustat in pazienti affetti da malattia di Niemann-Pick di tipo c	Miglustat	9	concluso	120.000
2005	Progetto per la valutazione della efficacia e tollerabilità della somministrazione di sildenafil citrato e bosentan da soli o in associazione in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o associata	Sildenafil	30	interrotto*	380.000
2006	Studio randomizzato controllato in doppio cieco sul profilo rischio-beneficio della somministrazione di sildenafil (Viagra®) nel trattamento dei neonati a termine o quasi a termine con insufficienza respiratoria grave ed ipertensione polmonare	Sildenafil	100	interrotto*	240.000
2006	Studio multicentrico randomizzato su efficacia e sicurezza del trattamento con imiglucerasi versus trattamento con imiglucerasi associato a miglustat nella malattia di Gaucher con patologia ossea non responsiva	1,5-(Butylimino)-1,5-dideoxy, D-glucitol	16	interrotto*	171.750
2006	Confronto randomizzato tra regimi di condizionamento mieloablativo a trapianto allogenico contenenti rispettivamente busulfano iniettabile e fludarabina (buflu) verso busulfano iniettabile e ciclofosfamide (bucy2) in pazienti di età compresa fra 45 e 55 anni affetti da leucemia mieloide acuta in prima remissione completa	Busulfan	240	in corso	250.000
2006	Valutazione dell'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva in pazienti pediatrici affetti da mucopolisaccaridosi tipo II (sindrome di Hunter)	Iduronate-2-sulfatase	27	in corso	198.333
2006	Valutazione della terapia enzimatica sostitutiva con rhASB sulla patologia osteoarticolare in soggetti con mucopolisaccaridosi VI	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	8	in corso	50.000
2006	Efficacia della somministrazione di mitotane adiuvante nel prevenire o ritardare la recidiva locale o a distanza di pazienti affetti da carcinoma cortico-surrenalico sottoposti a chirurgia radicale	Mitotane	200	in corso	300.000
2007	Studio clinico randomizzato in singolo cieco sull'efficacia del glutathione ridotto per via inalatoria vs placebo in pazienti adulti affetti da fibrosi cistica	Glutathione	105	in corso	192.850

\*Studi interrotti per cause indipendenti dalla volontà del ricercatore



### **DM 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 cosiddetto "uso compassionevole dei medicinali", intendendo con questo termine, ai sensi dell'art. 83 comma 2 del Regolamento CE 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 AIC a norma dell'art. 6 del Regolamento o essere sottoposto a sperimentazione".

In Italia il DM 8 maggio 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 me-

#### **Tabella 5**

*Utilizzo di alcuni dei farmaci orfani richiesti ai sensi del DM 8.5.2003 (anni 2006-2011)*

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione terapeutica</b>	<b>Azienda farmaceutica coinvolta</b>	<b>N. pazienti inseriti nel programma</b>	<b>Stato regolatorio del medicinale</b>
Ofatumumab	Leucemia linfatica cronica	GSK	13	Arzerra® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 6.5.2011 GU 124 del 30.5.2011
Givinostat	Policitemia vera	Italfarmaco	34	Medicinale ancora in corso di sviluppo clinico
Pasireotide	Malattia di Cushing	Novartis	15	Signifor® autorizzazione Europea del 24.4.2012
Everolimus	mRCC-carcinoma renale avanzato	Novartis	221	Designazione qualifica di medicinale orfano 05.06.2007 EU/3/07/449 Afintor® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 27.5.2010 GU 133 del 10.6.2010 per la seguente indicazione terapeutica: carcinoma renale avanzato in pazienti in progressione durante e dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF. Ritiro designazione della qualifica di medicinale orfano a luglio 2011

*Segue →*

dicinale 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.

**Tabella 5**

<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazione terapeutica</b>	<b>Azienda farmaceutica coinvolta</b>	<b>N. pazienti inseriti nel programma</b>	<b>Stato regolatorio del medicinale</b>
Everolimus	pNet-tumore neuroendocrino di origine pancreatica	Novartis	98	Designazione qualifica di medicinale orfano 14.11.2007 EU/3/07/488 Autorizzazione Europea ottenuta in data 24.08.2011 Indicazione terapeutica attualmente in attesa di commercializzazione in Italia Ritiro designazione della qualifica di medicinale orfano a luglio 2011
Everolimus	Carcinoidi	Novartis	110	Indicazione terapeutica ancora in fase di sviluppo clinico
Eltrombopag	Porpora trombocitopenia idiopatica	GSK	11	Revolade® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 2.2.2011 GU 43 del 22.2.2011 In data 12.1.2012 il medicinale è stato ritirato dal Registro comunitario dei prodotti medicinali designati orfani su richiesta dello sponsor EMA/COMP/287945/2007 rev. 5
Ruxolitinib	Mielofibrosi idiopatica cronica  Mielofibrosi secondaria a policitemia vera o a trombocitopenia essenziale	Novartis	37	Programma di uso compassionevole ancora in corso in Italia Jakavi® ha ottenuto parere favorevole alla commercializzazione da parte del CHMP in data 19.4.2012 EMA/CHMP/231626/2012
Afamelanotide	Protoporfiria eritropoietica	Clunivel Pharmaceuticals	22	Inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN di cui alla L. 648 con Determinazione AIFA del 5.5.2010 GU 112 del 15.5.2010
Pirfenidone	Fibrosi polmonare idiopatica	Intermune	126	Programma di uso compassionevole in corso in attesa della commercializzazione in Italia
Dasatinib	Leucemia mieloide cronica Leucemia linfoblastica acuta	Bristol-Myers Squibb	67	Sprycel® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 16.5.2007 GU 120 del 25.5.2007
Sildenafil	Ipertensione arteriosa polmonare	Pfizer	105	Revatio® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 19.7.2006 GU 176 del 31.07.2006

Segue →



Tabella 5

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Azienda farmaceutica coinvolta	N. pazienti inseriti nel programma	Stato regolatorio del medicinale
Nelarabine	Leucemia linfoblastica acuta	GSK	4	Atriance® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 19.5.2008 GU 129 del 4.06.2008
Lenalidomide	Mieloma Multiplo	Celgene Europe	129	Revlimid® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 14.2.2008, GU 50 del 28.2.2008
Stiripentol	Epilessia severa mioclonica infantile	Biocodex	1	Diacomit® medicinale registrato all'estero e non ancora in Italia
Temsirolimus	Carcinoma renale avanzato	Wyeth	87	Torisel® autorizzato in Italia con Determinazione AIFA del 22.9.2008 GU 234 del 6.10.2008
Plerixafor	Mobilizzazione per raccolta di cellule staminali e successivo trapianto autologo in pazienti affetti da LNH e Mieloma multiplo che hanno precedentemente fallito una mobilizzazione	Genzyme	96	Mozobil® richiesto ai sensi del DM 8.5.2003, inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN di cui alla Legge 648 con Determinazione AIFA del 11.9.2011 GU 223 del 25.9.2009, autorizzato alla commercializzazione in Italia con Determinazione AIFA del 14.11.2011 GU 274 del 24.11.2011
Deferasirox	Trattamento di pazienti talassemici con sovraccarico marziale non rispondenti e/o intolleranti a trattamenti convenzionali con desferoxamina	Novartis	81	Exjade® autorizzato alla commercializzazione in Italia con Determinazione AIFA del 30.3.2007 GU 85 del 12.4.2007
Mifamurtide	Osteosarcoma	IDM Pharma SAS	3	Mepact® autorizzato alla commercializzazione in Italia con Determinazione AIFA del 9.12.2010 GU 297 del 21.12.2010
Pirfenidone	Fibrosi polmonare idiopatica	Intermune	126	Programma di uso compassionevole in corso in attesa della commercializzazione in Italia
Aztreonan lysinate per uso inalatorio	Trattamento di infezioni polmonari da Gram negativi in pazienti con fibrosi cistica	Gilead	1	Cayston® autorizzato in ambito europeo in data 21.9.2009 e non ancora in Italia
Romiplostim sc	Porpora trombocitopenica idiopatica- ITP	Amgen	6	Nplate® autorizzato alla commercializzazione in Italia con Determinazione AIFA del 18.12.2009 S.O.GU 6 del 9.01.2010
Sorafenib	Carcinoma renale Epatocarcinoma	Bayer	18	Nexavar® commercializzato in Italia per entrambe le indicazioni terapeutiche Determinazioni AIFA 106/2006 e 209/2008

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

Questa 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).

Nella Tabella 6 sono riassunte le principali caratteristiche delle diverse disposizioni di legge italiane.

**Tabella 6**  
*Riepilogo delle principali caratteristiche*

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 la 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

◆ **La spesa e il consumo per farmaci orfani in Italia**

La spesa dei farmaci orfani sul territorio italiano è stata nell'anno 2011 di 800 milioni di euro con un incremento rispetto all'anno 2007 del 203%. Il 62% della spesa ha riguardato gli agenti antineoplastici e immuno-modulatori (codice ATC L), seguito dai farmaci del sistema gastrointestinale (14%) e del sistema cardiovascolare (11%). Il con-



sumo di farmaci orfani sul territorio nazionale ammonta a 7,5 milioni di DDD con un incremento nell'anno 2011 rispetto all'anno 2007 del 174%. Il 57% del consumo di questi farmaci è assorbito dagli agenti antineoplastici ed immunomodulatori (codice ATC L), seguito dai farmaci del sistema cardiovascolare (14%) e farmaci del sistema genito-urinario (10%) (Tabella 7, Figura 1).

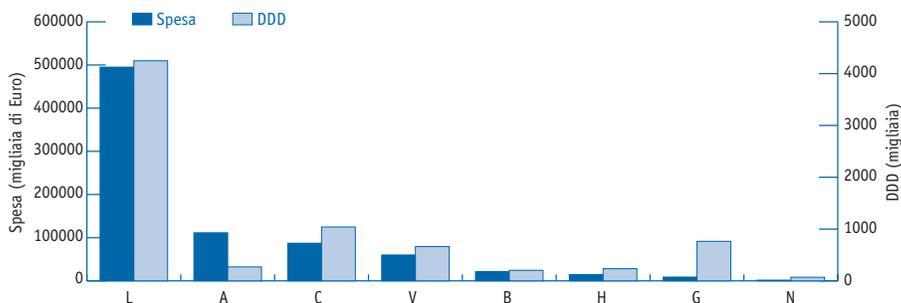
**Tabella 7**

*Trend di spesa e consumo per farmaci orfani (anni 2007-2011)*

Anno	2007	2008	2009	2010	2011	Δ% 2011 vs 2007
Spesa farmaci orfani	263.421.013	381.575.880	506.678.965	656.650.964	799.862.219	203
Incidenza percentuale farmaci orfani su spesa farmaceutica ospedaliera	5,7	6,8	8,4	10,0	11,4	
Consumo (DDD) farmaci orfani	2.737.340	3.950.037	5.271.295	6.595.432	7.494.000	174
Incidenza percentuale farmaci orfani su consumo farmaceutico ospedaliero	0,11	0,16	0,21	0,23	0,20	

**Figura 1**

*Spesa e consumo di farmaci orfani in Italia per I livello ATC, anno 2011*



I primi cinque principi attivi con maggiore impatto di spesa sono: l'imatinib (22,0%), il bosentan (8,2%), la lenalidomide (6,7%), il deferasirox (6,6%) e l'eculizumab (5,0%), che insieme rappresentano il 48,5% della spesa totale dei farmaci orfani. Mentre, per quanto riguarda i consumi, il 61% del totale delle DDD erogate è registrato dall'insieme dei seguenti principi attivi: imatinib (25,1%), bosentan (11,7%), sildenafil (10,2%), deferasirox (8,5%) e anagrelide (6,0%).