

I PER[CORSI] AME

**I farmaci in endocrinologia: fra note ALFA
e piani terapeutici**

FARMACI ORFANI E MALATTIE RARE

Dott. Davide De Brasi
U.O.S.C. Genetica Medica
A.O.R.N. "A. Cardarelli" NAPOLI

- **DEFINIZIONE DI MALATTIA**

Alterazione dello stato di salute o condizione di funzionamento anomalo caratterizzata da un insieme “caratteristico” di segni e sintomi.

Cause: genetiche, ambientali, multifattoriali.

- **MALATTIA RARA:** una malattia è considerata rara quando ha una prevalenza nella popolazione generale inferiore ad una data soglia di prevalenza.

Unione Europea: soglia: 0.05 % (1 caso: 2000 individui). L' Italia si attiene a tale definizione.

USA: 0.08 % (<200.000 casi nella pop. Americana).

**In totale
6000-7000
m. rare**

**Gradiente geografico:
mal. rara in una
regione può essere
frequente in un' altra**

MALATTIE RARE

**Prevalenza tot.:
1-3% pop. gen.**

**80% > m. genetiche e
malformazioni congenite**

**Gradiente temporale:
mal. inizialm. rara poi
può diventare comune**

**Età di insorgenza:
nascita > età adulta**

**Patologie gravi, croniche,
degenerative, a volte pericolose
per la sopravvivenza**

FARMACI ORFANI E MALATTIE RARE



Riduzione qualità di vita

Grande difficoltà nella diagnosi e nell'accesso a terapie specifiche

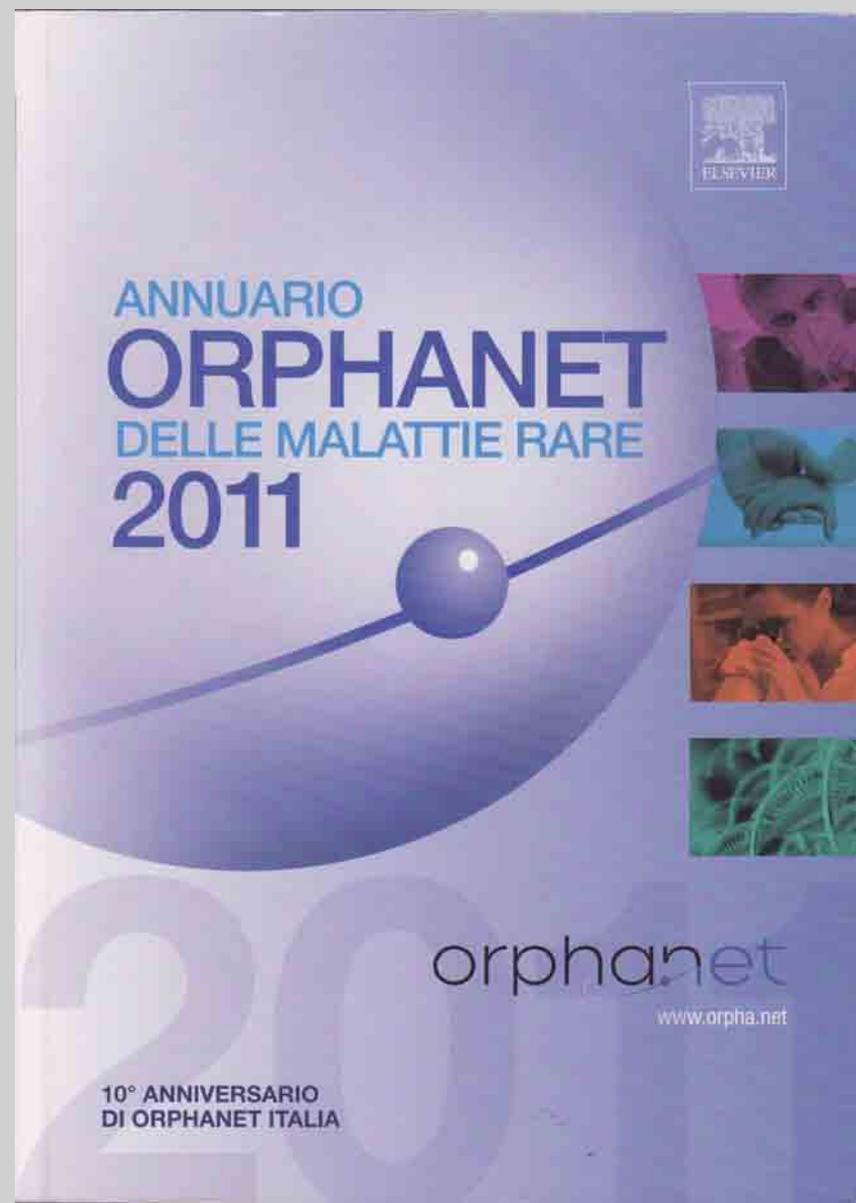
MALATTIE RARE

Riduzione speranza di vita

Preso in carico sociale e medica = problematica e complessa

Terapia efficace raramente disponibile

- Nel 1997 nasce in Francia un database specifico per le malattie rare: Orphanet.
- Nel 2001 l'Italia aderisce al progetto e nasce Orphanet-Italia.
- Orphanet rappresenta la più autorevole rete informatica a livello mondiale sulle malattie rare e sui farmaci orfani.
- E' disponibile in sei lingue ed anche in forma cartacea.
- Fornisce un elenco e informazioni specifiche sulle m. rare, sui test genetici disponibili e sui Centri a cui rivolgersi per eseguirli.



NORMATIVA EUROPEA

Decisione
Comunitaria del
Parlamento
Europeo n. 1295/99

programma di
azione comunitaria
sulle malattie rare

Regolamento (CE)
n. 883/2004

trasferimento di
pazienti con m. rare
in altri Stati membri
per diagnosi e cure
non disponibili
nello Stato di
affiliazione

Comunicazione n.679
2008 della
Commissione al
Parlamento Europeo:
le malattie rare una
sfida per l' Europa

Raccomandazione
del Consiglio
Europeo (n.151/02
2009)

azione "europea"
congiunta nel settore
delle m. rare

NORMATIVA ITALIANA

D.Lgs 124/98

DMS 279/01

DPCM 29-11-01

riconoscimento
per le m. rare della
esenzione dalla
partecipazione al
costo

Regolamento di
istituzione della
Rete Nazionale
delle m. rare

Definizione dei LEA:
inclusione dei
soggetti affetti da m.
rare nell'assistenza
specificata prevista
per particolari
categorie di cittadini

LEGISLAZIONE SANITARIA NAZIONALE

D.M.S. 279/2001

Art. 2

Istituzione della **Rete Nazionale** per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare

Art.3

Istituzione presso l'ISS del **Registro Nazionale delle malattie rare** con il fine di programmare gli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti e di attuare la sorveglianza epidemiologica delle stesse

Art.4

Elenco malattie rare comprendente 284 malattie e 16 gruppi di m. rare.
Assegnazione di uno specifico codice identificativo a ciascuna malattia rara.
Istituzione del **Centro di coordinamento nazionale delle m. rare** presso l'ISS che coordina i presidi accreditati della rete.

Allegato 1

FARMACI ORFANI E MALATTIE RARE

Accordo Stato-Regioni 11-7-02

Accordo Stato-Regioni 10-5-2007

DMS 15-4-08

Rafforza il ruolo delle Regioni nella sorveglianza epidemiologica

Istituisce un gruppo interregionale permanente di coordinamento

Indicazioni sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e sull'attivazione di registri regionali delle m. rare

Legislazione sanitaria regionale

- Ogni Regione o Provincia autonoma ha deliberato in merito alla costituzione di una **Rete regionale/ provinciale delle m. rare** ed ha individuato un **Centro di coordinamento regionale (CRMR)**:
- Lombardia: Delibera G.R. n.7328 dell' 11 dicembre 2001.
- Piemonte: Delibera G.R. n. 22-11870 del 2 marzo 2004.
- Campania: Delibera G.R. n.2109 del 31 dicembre 2008 (BURC n. 4 del 26 gennaio 2009).

I CRMR operano in raccordo tecnico-funzionale con l' Osservatorio Epidemiologico Regionale e con il CNMR verso i quali assicurano il flusso informativo.

NB: ci possono essere variazioni interregionali nell' elenco delle malattie rare riconosciute.

- Malattie Rare Endocrine presenti nell' allegato 1- DMS

3. ~~270101~~ Malattie delle gh. endocrine, della nutrizione, del metabolismo e dist. immunitari

Cod malat	mal e/o gruppo	Mal affer al gruppo	Sinonimi
-----------	----------------	---------------------	----------

RC0010	DEFICIENZA DI ACTH		
RC0020	KALLMANN SINDROME DI		IPOGONADISMO CON ANOSMIA
RCG010	IPERALDOSTERONISMI PRIMITIVI	BARTTER SINDROME DI CONN SINDROME DI	
RCG020	SINDROMI ADRENOGENITALI CONGENITE	IPERPLASIA ADRENALICA CONGENITA	
RC0030	REIFENSTEIN SINDROME DI		SINDROME DA INSENSIBILITA' PARZIALE AGLI ANDROGENI POLIENDOCRINOPATIA AUTOIMMUNE
RCG030	POLIENDOCRINOPATIE AUTOIMMUNI	SCHMIDT SINDROME DI	DI TIPO II
RC0040	PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA		

SOSPETTO DI M. RARA

MMG PLS

Specialista SSN

**Presidio
accreditato
dalla Regione
come centro di
riferimento per
quella specifica
m.rara**

Inserimento nel Registro reg. m. rara

Conferma diagnosi

**Prescrizione
accertamenti
diagnostici (a carico
ASL di residenza)
Assegnazione Codice
R99 (temporaneo) da
riportare
sull' impegnativa del
curante**

**Certificato di
diagnosi di
m.rara con
codice
identificativo**

**ASL: documento
di esenzione
durata illimitata e
validità
nazionale**

Farmaci “orfani”

- Il farmaco “orfano” è quel prodotto potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma per via dell’esiguo numero di pazienti a cui è destinato, non ha un mercato sufficiente per ripagare i costi sostenuti per la ricerca e lo sviluppo.
- Il farmaco è senza sponsor, cioè “orfano”.
- Il processo, dalla scoperta di una nuova molecola alla sua commercializzazione, è lungo (circa 10 anni) e costoso e non sempre fruttuoso (poche molecole tra quelle testate arrivano alla fase di registrazione).

FARMACI ORFANI E MALATTIE RARE



FARMACI ORFANI

Prodotti destinati a m. rare

Prodotti ritirati dal commercio per ragioni economiche o farmacologiche

Prodotti non sviluppati:

- prodotti non brevettabili**
- prodotti non acquistabili per mancanza di fondi**

NORMATIVA EUROPEA

**Regolamento CE
141/2000**



**Istituisce una
procedura per
assegnare la qualifica
di m. orfano**

**Stabilisce un sistema di
incentivi per
promuovere ricerca
sviluppo ed immissione
in commercio di m.
orfani**

**Regolamento CE
847/2000**



**ha dato attuazione al
precedente regolamento**

CRITERI “EUROPEI” PER DEFINIRE UN MEDICINALE ORFANO

f. destinato alla diagnosi,
profilassi o terapia di un’
affezione che minaccia la vita o
può dare debilitazione cronica e
che colpisce $< 1:2000$ individui

+

f. destinato alla diagnosi,
profilassi o terapia di un’
affezione che minaccia la vita
o può dare debilitazione
cronica con scarsa probabilità,
che in mancanza di incentivi,
venga commercializzato

lo sponsor deve dimostrare che non esistono metodi
soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale
affezione autorizzati nella Comunità o che, se questi
esistono, il f. in questione avrà effetti benefici
significativi per le persone colpite da tale affezione.

LEGISLAZIONE SANITARIA NAZIONALE

Legge 648/96

**Elenco
medicinali
erogabili a
carico del
SSN in caso
non esista
valida
alternativa**

**farmaci autorizzati
all' estero, ma non
in Italia**

**farmaci non ancora
autorizzati, ma
sottoposti a
sperimentazione
clinica in fase
avanzata**

farmaci "off label"

DMS 8-5-03

**farmaci "per uso
compassionevole"**

**Decreto-Legge
269/2003**

**Fondo AIFA per lo
studio ricerca ed
impiego dei f. orfani**

FARMACI ORFANI E MALATTIE RARE

Decreto.Legge 13-9-12 n. 158

Assicurare immediata disponibilità dei farmaci che possiedono il requisito della innovatività terapeutica di particolare rilevanza

La domanda di classificazione di un f. orfano tra i farmaci erogabili dal SSN può essere presentata anteriormente al rilascio dell' autorizzazione all' immissione in commercio.

REGISTRO NAZIONALE FARMACI ORFANI

Istituito presso il
CNMR (ISS) nel 2006

contiene dati sulla
diagnosi ed il follow-
up dei pz trattati con
f. orfani che
affluiscono dai
Registri regionali
curati da un
referente del CRMR

costituito da più
registri distinti per
ogni singolo f. orfano
e suddivisi in due
gruppi (2006-2008 e
dal 2009 in poi)

l'uso è obbligatorio per
i medici prescrittori e,
per i registri dal 2008 in
poi anche per i
farmacisti ospedalieri
che dispensano il
farmaco

Sono predisposte
schede di
rilevazione per
ogni patologia rara
e relativi farmaci

Scopi:
farmacovigilanza.
accertamento
appropriatezza
d'uso del farmaco.
coordinamento tra
centri.

FARMACI ORFANI IN ENDOCRINOLOGIA

NOME COMMERCIALE	SOSTANZA ATTIVA	INDICAZIONE DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC)	DATA DELL'AIC (GG/MM/AAAA)	TITOLARE DELL'AIC
INCRELEX	Mecasermin	Long-term treatment of growth failure in children and adolescents with severe primary insulin-like growth factor 1 deficiency (Primary IGFD)	03/08/2007	Ipsen Pharma
LYSODREN	Mitotane	Symptomatic treatment of advanced (unresectable, metastatic or relapsed) adrenal cortical carcinoma	28/04/2004	Laboratoire HRA Pharma
PLENADREN	Hydrocortisone	Treatment of adrenal insufficiency in adults.	03/11/2011	ViroPharma SPRL
SIGNIFOR	Pasireotide	Treatment of adult patients with Cushing's disease for whom surgery is not an option or for whom surgery has failed	24/04/12	Novartis Europharm Ltd
SOMAVERT	Pegvisomant	Treatment of patients with acromegaly who have had an inadequate response to surgery and/or radiation therapy and in whom an appropriate medical treatment with somatostatin analogues did not normalize IGF-I concentrations or was not tolerated	13/11/2002	Pfizer Ltd

EROGAZIONE FARMACI PER I PAZIENTI AFFETTI DA M. RARE

Medico specialista di un
Centro accreditato per una
data m. rara

▶ **COMPILAZIONE PTP**

Inserimento del PTP nella
scheda di segnalazione di
m. rara da inviare al Registro
Regionale m. rare

◀
Contiene dati anagrafici,
diagnosi, codice di
esenzione, posologia e
durata del trattamento

redatto in triplice copia

▶ copia per il presidio
prescrittore

◻
▶ copia per l' assistito

◻
▶ copia per l' ASL
(previo consenso)

Disponibilità dei farmaci orfani

è determinata da:

- **le A.I.C.** “Autorizzazioni all’immissione in Commercio” dei singoli prodotti (dopo l’approvazione AIFA) pubblicate nella Gazzetta Ufficiale con relativo N° di registrazione.
- **Le liste previste dalla L.648/96** (G.U. 297 del 20-12-99).
- Vanno consultate entrambe le liste in quanto taluni farmaci possono essere presenti in entrambi gli elenchi per diverse finalità terapeutiche (es. eculizumab – Soliris).
- Ricordiamo che, per i farmaci compresi nelle liste della L. 648/96, è importante, per i medici prescrittori, consultare **l’allegato 1** delle **Determinazioni AIFA** relative al farmaco di interesse per conoscere i criteri di inclusione ed esclusione.

La distribuzione dei medicinali

Medicinali a somministrazione ambulatoriale



Presidio di rete/Farmacia ospedaliera



Rimborso mediante tracciato record file F
(tipologia 10) inviato all'ASL di residenza

La distribuzione dei medicinali (3)

Medicinali di classe A e C

(al di fuori dei programmi di assistenza domiciliare)



Farmacie del territorio aperte al pubblico

PRESCRIZIONE:

- su ricettario SSN, nelle quantità previste dalla normativa vigente, con indicazione del codice di esenzione per patologia.
- specialista di presidio di rete/MMG o PLS (su indicazione dello specialista).

PRESCRIZIONE DI PRESTAZIONI E FARMACI PER MALATTIE RARE non inclusi nei LEA

Medico specialista del
Presidio di rete

Compilazione PTP in triplice
copia.

L' ASL di residenza
rilascia il
documento di
esenzione (con
prestazioni e
farmaci autorizzati)

Compilazione modulo per la
richiesta di introduzione di
prestazioni e/o farmaci nei LEA
per m. rara.

Direzione Sanitaria ASL
di residenza del paziente

formula all' Assessorato
regionale alla Sanità una
proposta di erogabilità a
carico del SSN

approvazione con Delibera
di Giunta regionale.

Medicinali non in commercio in Italia

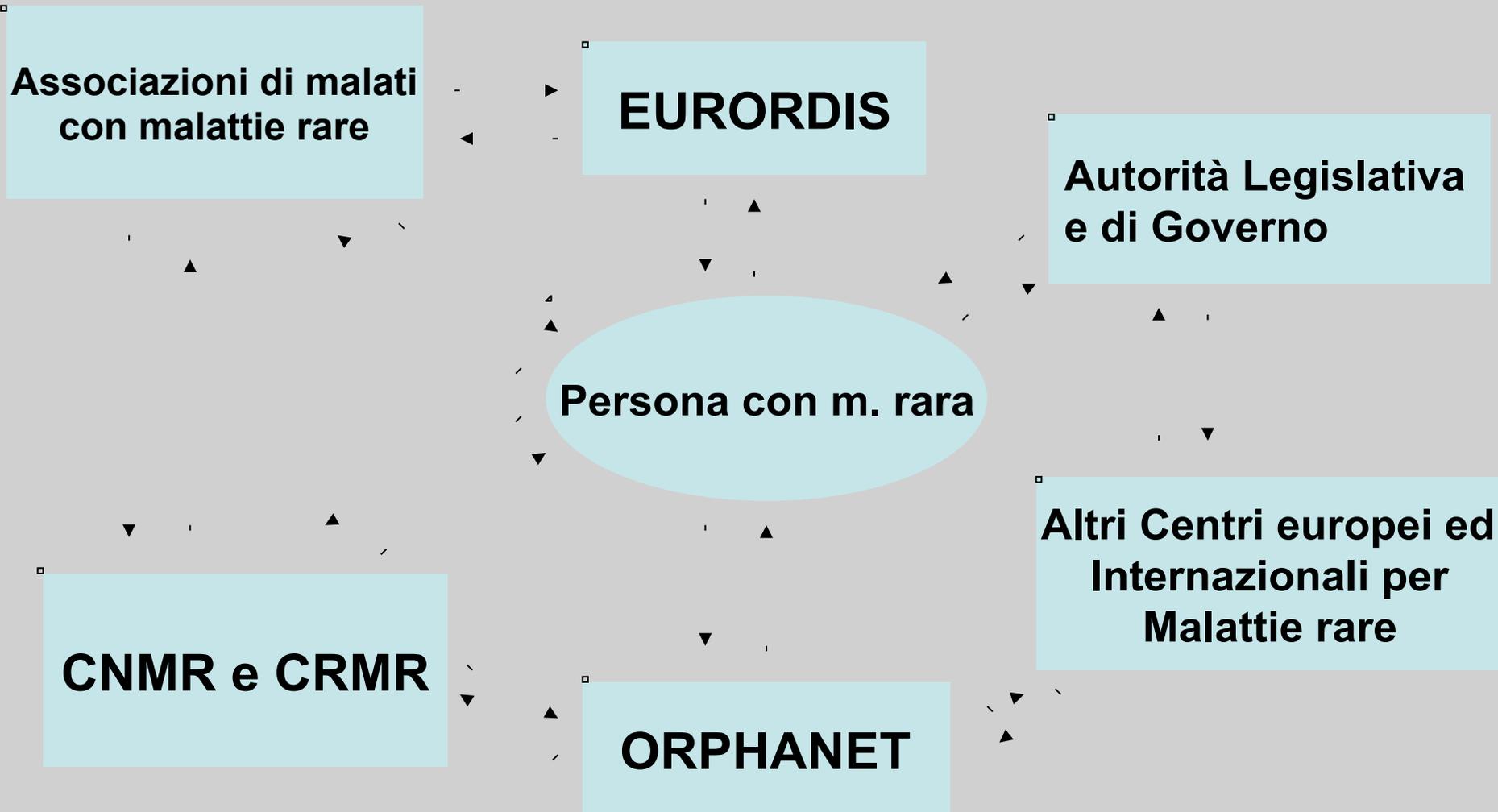
- Importazione ai sensi del DM 11 febbraio 1997 e DM 31 gennaio 2006.
- Medicinale con A.I.C. nel paese di provenienza.
- Da utilizzarsi secondo l' A.I.C.
- Non sostituibile con altri medicinali in commercio in Italia.
- Indispensabile per il trattamento del paziente.
- In quantità non superiore ad una terapia di 90 gg.
- Importazione giustificata da oggettivi caratteri di eccezionalità.

L' importazione

Il medico prescrittore:

- richiede l' importazione del medicinale assumendosene la responsabilità dell' uso.
- dichiara l' insostituibilità del medicinale con altri registrati in Italia.
- acquisisce e conserva in cartella il consenso informato scritto del paziente.
- la richiesta deve essere inoltrata all' USMAF (*) di competenza, che rilascia il nulla osta all' importazione

(*) Ufficio di Sanità Marittima e Aerea di Frontiera.



- “To live is the **rarest** thing in the world. Most people exist, that is all...”
(Vivere è la cosa più **rara** al mondo. La gran parte delle persone esistono, ecco tutto ...)
(Oscar Wilde, 1889).

Grazie dell' attenzione !!!!