Malattie Rare:
il caso del farmaco per la malattia enzimatica alfamannosidosi

Dott.ssa A. Vozza
UOC Farmacia Centralizzata
AOU Federico II

Strumenti legislativi di accesso alle cure per malattie rare

- La procedura di autorizzazione centralizzata rappresenta la principale regola di accesso
- Legge n. 648 del 1996
- Legge 326/2003 Art. 48 (Fondo AIFA 5%)
- D.M. 7 Settembre 2017 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica” (Uso compassionevole)
- Legge 94/98 art.3, comma 2 (ex Legge Di Bella)

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

Alfa - mannosidosi

- **Malattia rara, autosomica recessiva, con un'incidenza stimata di 1/500.000 nati vivi**

- **Dovuta a mutazioni del gene codificante per l'alfa-mannosidasi, enzima ubiquitario nei tessuti umani, coinvolto in metabolismo e catabolismo delle glicoproteine.**

- **La carenza della proteina si traduce in accumulo di materiale oligosaccaridico contenente mannosio nei lisosomi, con conseguente perdita di funzionalità cellulare. Tale meccanismo non è l'unico responsabile della complessa etiopatogenesi.**

- **Si presenta secondo due distinti fenotipi: una forma severa con epatomegalia e morte precoce dovuta ad infezioni severe (Tipo I), e una forma lieve con perdita di udito, ritardo mentale e sopravvivenza all'età adulta (Tipo II)**

Ministero della Salute

Banche dati e anagrafi

Banche dati e anagrafi / Banca dati malattie rare esenti / Risultati Ricerca

Banca dati malattie rare esenti

Hai ricercato:

Malattia o gruppo o categoria: *ALFA-MANNOSIDOSI*

NUOVA RICERCA

Malattie rare che soddisfano la ricerca:

Capitolo	Codice Esenzione	Vecchio codice esenzione	Malattia e/o gruppo	Esempi	Sinonimi
4. MALATTIE DEL METABOLISMO	RCG091		OLIGOSACCARIDOSI (Categoria: MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE)	ALFA-MANNOSIDOSI	
				BETA-MANNOSIDOSI	
				FUCOSIDOSI	
				GALATTOSIALIDOSI	
				MALATTIA DA ACCUMULO DI ACIDO SIALICO	MALATTIA DI SALLA
				SCHINDLER, MALATTIA DI	DEFICIT DI ALFA-N-ACETILGALATTOSAMINIDASI
				SIALIDOSI	

Trattamento Alfa - mannosidosi

Per il trattamento dell'alfa-mannosidosi e più in generale per la terapia dei disturbi da accumulo lisosomiale (LSD) sono possibili diversi approcci:

- **La terapia enzimatica sostitutiva (ERT)**
- **Il trapianto di midollo osseo**
- **La terapia genica**

Terapia enzimatica sostitutiva
Alfa – mannosidasi ricombinante

Attualmente la terapia più promettente risulta essere la ERT, basata sulla somministrazione della proteina enzimatica ricombinante *(velmanase alfa)*. L'enzima viene poi internalizzato dalle cellule e raggiunge i lisosomi sostituendo l'enzima endogeno carente. Nonostante la barriera ematoencefalica impedisca il passaggio dell'enzima la ERT therapy ha mostrato effetti positivi sulle funzioni cerebrali dei pazienti con disordini lisosomiali.

COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 23.3.2018
C(2018) 1964 final

DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE

del 23.3.2018

relativa all' autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale orfano per uso umano "Lamzede - velmanase alfa", rilasciata in circostanze eccezionali a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio

(3) Dopo aver consultato il richiedente, il comitato per i medicinali per uso umano ha constatato, come indicato nell'allegato IV, l'esistenza, nel caso in questione, di circostanze eccezionali, vale a dire l'impossibilità, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, di fornire informazioni esaurienti sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali. Tali circostanze giustificano il fatto che l'autorizzazione richiesta sia subordinata a determinati requisiti.

(4) E' pertanto opportuno autorizzare l' immissione in commercio del medicinale "Lamzede - velmanase alfa" a certe condizioni,conformemente all'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 726/2004.

Determina 4 giugno 2018 GU n. 146 del 26/06/2018 - Allegato

La presente Autorizzazione all'immissione in commercio e' rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'art. 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attivita':

Descrizione	Tempistica
Per ottenere dati a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza del trattamento con Lamzede e caratterizzare l'intera popolazione affettada alfa-mannosidosi, includendo la variabilita' della manifestazione clinica, la progressione e la storia naturale, si richiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di presentare i risultati di uno studio basato su una adeguata fonte di dati derivante da un registro di pazienti affetti da alfa-mannosidosi.	Presentazione di report annuali come parte della valutazione annuale.
Studio pediatrico rhLAMAN-08. Studio multicentrico di 24 mesi, in aperto, di fase II. volto a determinare la sicurezza e l'efficacia del trattamento ripetuto con velmanase alfa (alfa-mannosidasi umana ricombinante), in pazienti pediatrici di eta' <6 anni affetti da alfa-mannosidosi.	Report finale sullo studio: novembre 2020

Terapia enzimatica sostitutiva
Alfa – mannosidasi ricombinante

Indicazioni terapeutiche: Trattamento di manifestazioni non neurologiche in pazienti affetti da alfa-mannosidosi da lieve a moderata.

Posologia: 1mg/kg di peso corporeo, somministrato una volta a settimana tramite infusion endovenosa a velocità controllata.

Velmanase alfa ricombinante: Lamzede®

Determina 4 giugno 2018 GU n. 146 del 26/06/2018

Classifica il farmaco in classe di rimborsabilità C(nn) e regime di fornitura «medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP)

Velmanase alfa ricombinante: Lamzede®

- ***Non è inserito nell'elenco dei farmaci orfani consultabile al sito www.aifa.gov***
- ***Non è presente nelle liste dei farmaci erogabili ai sensi della 648/96***
- ***Non è oggetto di programma per uso compassionevole***

Accesso ai farmaci C(nn) Regione Campania Prot. 2019.0430257 e 0717321

- **La procedura ha come limite temporale la definizione della classe di rimborsabilità da parte di AIFA**
- **Resta inteso che la fornitura al paziente del farmaco C(nn) resta in capo all'Azienda Sanitaria del medico prescrittore per tutta la durata del trattamento fino a rimborsabilità del farmaco da parte di AIFA, successivamente alla quale la gestione del farmaco verrà ricondotta agli ordinari percorsi regionali.**

Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute e
il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Oggetto: Chiarimenti- Assistenza Farmaceutica a carico SSR a pazienti affetti da "Malattie Rare"

A seguito delle numerose richieste di chiarimento pervenute alla scrivente Direzione da parte delle Aziende Sanitarie, tra le quali la *nota prot n° 3871 del 04/07/2019* dell'ASL di AV, si ritiene opportuno trasmettere quanto indicato dal Ministero della Salute con nota prot. AOO081-01/02/2019N° 0540 ad oggetto *"quesito inerente la gestione delle richieste di prodotti prescritti nell'ambito dell'assistenza farmaceutica a pazienti affetti da Malattie rare e/o Fibrosi Cistica – Chiarimenti"*.

Tale nota soddisfa appieno le richieste di chiarimento di cui sopra e sancisce, in linea generale, il principio che, dal 2001 con il DM 279 ad oggi con il DPCM 12.1.2017, non ha subito variazioni ovvero che l'assistenza farmaceutica per i pazienti affetti da "malattie rare" resta regolamentata dalle norme specifiche:

- farmaci in classe A, a carico del SSN mediante prescrizione formulata dal MMG/PLS ed assoggettate alla normativa regionale in materia di esenzione dal ticket (patologia e reddito).
- farmaci di classe C, a totale carico del cittadino, fatte salve le eccezioni rappresentate nel DCA n°137 del 03/11/2016 nella prescrizione e secondo le indicazioni emanate dal Ministero della Salute già con la nota prot. 0024677-01/09/2015 richiamata nell'allegato alla presente per quello che ne concerne l'erogazione gratuita ....*"Resta ferma la possibilità, che la famiglia presenti una specifica istanza alla ASL per l'emanazione di un provvedimento ad hoc che disponga l'erogazione dei prodotti in questione, a seguito di una valutazione clinica che ne attesti la indispensabilità e insostituibilità"*. Resta inciso che quanto indicato come criterio di eccezionalità è riferito ai soli farmaci di fascia C di cui al D.L. 219/2006.

Prot. 2019.0736683 del 04/12/2019

Delibera del Consiglio dei Ministri dell'11/12/2015
per l'attuazione del piano di rientro dei disavanzi
del settore sanitario della Regione Campania

Il Commissario ad Acta
Dr. Joseph Polimeni
Il Sub Commissario ad Acta
Dr. Claudio D'Amario

DECRETO n. 137 del 3-11-2016

Oggetto: Decreto Commissario ad Acta n. 43 del 14.07.2010 "Disposizioni in materia di fornitura gratuita di farmaci di fascia C" - Modifica ed integrazione

- " l'erogazione dei farmaci di fascia C nei soggetti affetti da malattie rare comprese nell'allegato n. 1 del DM Sanità 18.05.2001 n. 279, si deve limitare solo ai casi previsti dal relativo articolo 7 orientando gli interventi terapeutici secondo criteri di efficacia ed appropriatezza, che in ogni caso l'erogazione di farmaci di fascia C nei soggetti affetti da malattie rare è assicurata in forma diretta e gratuita solo nel caso in cui il medico prescrittore del Centro Malattie Rare sul Piano Terapeutico dichiara che il trattamento è "indispensabile e insostituibile e in assenza del quale il paziente è a rischio di aggravamento della malattia o di pericolo di vita" ;

COMMISSIONE
EUROPEA

Bruxelles, 4.10.2019
C(2019) 7264 final

DECISIONE DI ESECUZIONE DELLA COMMISSIONE

del 4.10.2019

che modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio accordata con Decisione C(2018)1964(final) per "Lamzede - velmanase alfa", un medicinale orfano per uso umano

(1) L'Agenzia europea per i medicinali è favorevole a modificare i termini della decisione di rilascio dell'autorizzazione sopra menzionata, secondo quanto presentato dal titolare dell'autorizzazione stessa.

(2) La decisione C(2018)1964(final) dovrebbe pertanto essere modificata di conseguenza. È inoltre opportuno aggiornare il registro dell'Unione dei medicinali.

(3) Per motivi di chiarezza e di trasparenza è opportuno preparare, dopo la modifica di una o più parti degli allegati, una versione consolidata degli stessi. Occorre pertanto sostituire gli allegati della decisione C(2018)1964(final).

Union Register of medicinal products for human use

Product information

Product name:	Lamzede ACTIVE
EU number:	EU/1/17/1258
Active substance:	velmanase alfa
Indication:	Enzyme replacement therapy for the treatment of non-neurological manifestations in patients with mild to moderate alpha mannosidosis. See sections 4.4 and 5.1.
Marketing Authorisation Holder:	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italia
Related orphan designation(s):	Orphan market exclusivity for "Treatment of α-Mannosidosis" (based on designation EU/3/04/260) started on 27 Mar 2018 10 years of market exclusivity ✔ This orphan market exclusivity will expire on 27 Mar 2028
ATC:	Anatomical main group: A - Alimentary tract and metabolism Therapeutic subgroup: A16 - Other alimentary tract and metabolism products Pharmacological subgroup: A16A - Other alimentary tract and metabolism products Chemical subgroup: A16AB - Enzymes (See WHO ATC Index)
Links to EMA website:	EMA - Lamzede EMA - EU/3/04/260

Package presentations

Information about presentations can be found in the website of the European Medicines Agency under the section "Product Information".
Likewise, presentations on which there has been a Commission decision are referred in the Summary of Product Characteristics (Annex I to the Commission Decision granting the marketing authorisation) which is available in the Union Register.

European Commission procedures

By clicking on the icon, it is possible to download all the linguistic versions of a specific Decision or Annex in a single package.

Close date	Procedure type	EMA number	Decision number	Summary	Decisions	Annexes
27 Mar 2018	Centralised - Authorisation	EMEA/H/C/3922	(2018)1964 of 23 Mar 2018	-	-	-
05 Oct 2018	Centralised - Variation	EMEA/H/C/3922/IB/1	-			
Updated with:	Decision (2019)7264 of 04 Oct 2019					
20 Nov 2018	Centralised - Notification	EMEA/H/C/3922/N/2	-			
Updated with:	Decision (2019)7264 of 04 Oct 2019					
08 Oct 2019	Centralised - Yearly update	-	(2019)7264 of 04 Oct 2019		-	-

Last updated on 24/10/2019.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

6.3 Periodo di validità

2 anni.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products,* CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).

Grazie per l'attenzione