



Farmaci orfani

Documento di posizione

*a cura del Gruppo di lavoro Farmaco Biotech,
sottogruppo Farmaci Orfani*

Premessa

Il settore Biotech dell'industria farmaceutica è quotidianamente al fianco degli operatori sanitari e dei pazienti nella cura e nel trattamento delle Malattie Rare. L'impegno è rivolto sia alla ricerca e allo sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche, sia all'accrescimento delle conoscenze medico-scientifiche in un settore decisamente trascurato fino a tempi recenti.

L'articolo 9 del Regolamento CE 141/2000 riporta che i medicinali qualificati come orfani conformemente alle disposizioni del regolamento possono beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani e in particolare delle misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico.

I farmaci orfani disponibili nell'Unione Europea devono rispondere a tre criteri obbligatori:

- 1) devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
- 2) devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
- 3) non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo

In Italia sono stati approvati, alla data di febbraio 2013, 53 FO & 6 Orphan-like di cui 50 dopo l'approvazione del Regolamento EU nel 2000. L'85% di questi farmaci è rimborsato dal SSN (Classe A o H) e il 15% è disponibile in classe C.

I farmaci orfani approvati in Italia corrispondono all'80% di quelli approvati dall'EMA (66) e un ulteriore 5% dei farmaci approvati dall'EMA è comunque disponibile per i pazienti in Italia grazie alla legge n. 648 del 1996^{1,2}.

La caratteristica di farmaco orfano non è, di per se quindi, sufficiente per il rimborso da parte del SSN italiano: infatti alcuni farmaci orfani sono stati classificati in classe C, cioè senza rimborso, a causa di un rapporto costo-beneficio giudicato come sfavorevole da AIFA. La maggior parte dei farmaci orfani prevedono l'uso dei Registri AIFA che controllano e ne garantiscono l'uso appropriato.

Poiché circa un terzo (11 su 36) delle Aziende farmaceutiche associate commercializza farmaci orfani e comunque tali Aziende commercializzano il 53% dei Farmaci Orfani approvati in Italia, l'associazione desidera mettere al servizio del Legislatore la propria esperienza per contribuire alla stesura in via definitiva di una proposta di legge, da troppo tempo in discussione ma ancora in sospeso, che migliori il livello di

¹ <http://www.ema.europa.eu/ema/>

² Elenco farmaci autorizzati, sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco



assistenza dei “malati rari” che, in Italia, comprende una popolazione di 450 – 600 mila persone. In particolare Assobiotec desidera portare all’attenzione del Legislatore tre aspetti di prioritaria importanza anche per i pazienti e le loro famiglie:

1. Riconoscimento innovatività ai farmaci orfani
2. Accesso omogeneo alla terapia
3. Screening neonatale obbligatorio per le malattie genetiche che dispongono una terapia di comprovata efficacia

1. Riconoscimento innovatività ai farmaci orfani

I farmaci orfani sono farmaci per il trattamento di patologie prive di un’alternativa terapeutica adeguata, generalmente destinati a pazienti affetti da malattie molto gravi e spesso in età pediatrica.

Questi farmaci sono destinati a una popolazione limitata (da poche decine a qualche migliaia in un paese come l’Italia), ma i costi di sviluppo non differiscono sostanzialmente da quelli degli altri farmaci. Ne consegue che il recupero dell’investimento da parte dell’industria è estremamente lungo anche se il costo del trattamento per singolo paziente è superiore a quello dei farmaci per patologie più comuni.

Se è vero che oggi il concetto di innovazione è strettamente legato non solo a “qualcosa di nuovo” ma a “qualcosa che porta un valore clinico aggiunto”, un farmaco orfano dovrebbe essere considerato a tutti gli effetti come un farmaco innovativo in quanto apporta la possibilità di trattamento laddove prima non c’era. Tale concetto è solo in apparenza scontato. Un esempio è costituito dall’accordo Stato-Regioni, ora recepito anche nella legge n. 189/2012, che non comprende alcun farmaco orfano o per il trattamento di malattie rare nell’elenco delle specialità medicinali innovative meritevoli d’inclusione automatica nei Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali a seguito dell’approvazione AIFA.

Il riconoscimento dell’innovazione apportata dai farmaci orfani, così come per quelli innovativi, mediante favorevoli politiche di prezzo e di accesso alla terapia può rappresentare una buona ricompensa per le Aziende e spingere in modo autonomo gli investimenti in aree nelle quali l’esito positivo della ricerca assicura il maggior beneficio per i pazienti, valorizzando così l’impiego delle risorse pubbliche. Un eventuale timore, da parte delle autorità competenti di abusi o di utilizzo inappropriato di tali farmaci orfani è scongiurato da strumenti adeguati già ora in essere; per esempio l’accuratezza dei piani o protocolli terapeutici è garantita da una diagnosi precisa e certificata dai Centri di Riferimento Regionale per Malattie Rare istituiti per Decreto nel 2001; i pazienti sono inseriti nei registri di patologia e l’utilizzo del farmaco è strettamente monitorato dai Registri AIFA di monitoraggio.

Le Aziende che immettono sul mercato farmaci di alto valore terapeutico come i farmaci orfani e che si riconoscono in Assobiotec, chiedono quindi che il valore di tali farmaci venga riconosciuto in fase di valutazione AIFA, attraverso il **fast track autorizzativo e l’inserimento nella lista dei farmaci innovativi secondo i criteri stabiliti dalla legge n. 189/2012. E che tutti i farmaci orfani possano essere esclusi dai tagli generalizzati dei prezzi ai fini di ripiano della spesa farmaceutica.** Tali tagli altrimenti, insieme ai mancati incentivi alla sperimentazione e produzione, apparirebbero, infatti, in palese contraddizione non solo con gli sforzi compiuti negli ultimi anni dalla Commissione Europea per promuovere lo sviluppo di farmaci orfani ma anche con le dichiarazioni d’intenti delle autorità regolatorie italiane.



2. Accesso omogeneo alla terapia

L'8 Giugno 2009 il Consiglio dell'Unione Europea ha adottato una Raccomandazione³ all'azione nel campo delle malattie rare definita come malattia che riguarda non più di 5 su 10 mila Persone. La raccomandazione del Consiglio ha stabilito una strategia complessiva comunitaria per supportare gli Stati Membri nella diagnosi, trattamento e cura dei 36 milioni di cittadini europei con malattie rare. In particolare, gli Stati Membri si sono impegnati ad adottare programmi nazionali per le malattie rare entro il 2013.

Adottando queste raccomandazioni l'Italia e i Paesi dell'Unione Europea hanno riconfermato il loro impegno politico a prendersi cura, in Europa, dei pazienti con malattie rare.

Nonostante queste raccomandazioni però, Assobiotec desidera evidenziare un aspetto particolarmente critico che emerge nella gestione quotidiana dei pazienti affetti da malattie rare per le quali sia disponibile una terapia.

L'accesso alla terapia farmacologica, anche se autorizzata a livello centrale dall'AIFA, ad oggi non è affatto né scontata né omogenea sul territorio nazionale, spesso a causa di mere considerazione di contenimento dei costi da parte delle strutture coinvolte e dei prontuari implementati a livello locale (regionali, provinciali e ospedalieri), soprattutto nel caso di malattia rara in pazienti adulti. Il tempo che decorre dalla diagnosi del Centro di Riferimento, alla effettiva erogazione del farmaco, può essere di molti mesi (anche 9-12 mesi). In alcuni casi, si arriva al non riconoscimento della terapia prescritta. Questo comporta situazioni gravemente discriminatorie tra pazienti che vivono in Regioni differenti. Può succedere che un paziente con malattia genetica sia in trattamento mentre suo fratello affetto della stessa malattia non lo sia, solo perché considerato meno grave; in altri casi può succedere che il paziente muoia nel periodo intercorrente tra il piano terapeutico e l'inizio dell'erogazione della terapia per questioni burocratiche. In altri casi si assiste alla sospensione della terapia salvavita per carenze di budget denunciate dalla struttura ospedaliera. Vi sono casi di migrazioni da una città all'altra o da una regione all'altra per ottenere una terapia dovuta, solo per ragioni di budget. Le difficoltà richiamate sono sempre riconducibili alla mancanza di fondi a livello di singola ASL o singolo ospedale, e dall'impossibilità di pianificare questi costi al momento della stesura dei budget (a causa della bassa e non prevedibile incidenza di queste patologie).

Per porre un rimedio a quanto sopra, che rappresenta la quotidiana esperienza di pazienti affetti da una malattia rara e dagli operatori sanitari che hanno il compito di aiutarli, Assobiotec ritiene che una soluzione potrebbe essere trovata **nel liberare in primis gli ospedali e le ASL dall'onere del finanziamento per il trattamento farmacologico delle malattie rare e far ricadere centralmente questo costo a livello regionale**. Questo consentirebbe a "l'elemento costo" di non essere più motivo di discriminazione tra pazienti affetti da malattie rare. Inoltre non ci sarebbero più ostacoli tra la diagnosi, il piano terapeutico e l'accesso ad una terapia salvavita.

L'utilizzo di tutti i farmaci orfani con prezzo elevato, rimborsati dal SSN, è comunque monitorato e controllato tramite i Registri AIFA che ne assicurano l'uso razionale e l'impiego solo nei pazienti che possono trarne beneficio, raccogliendo inoltre i dati reali di sicurezza ed efficacia.

³ COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)



3. *Screening* neonatale

La rarità di una malattia pone il problema intrinseco della tempestività di una diagnosi corretta. Una recente analisi⁴ ha evidenziato tempi mediamente lunghi di diagnosi di una malattia rara (da 1 anno ad oltre 6 anni) e frequenti diagnosi errate (4 pazienti su 10 ricevono almeno una diagnosi errata, prima di giungere a quella corretta) inoltre il 30% degli intervistati si è dovuto spostare fuori regione per ricevere una diagnosi definitiva.

Questi numeri molto negativi sono inaccettabili dal momento che circa il 75% delle malattie rare colpisce bambini con meno di 6 anni di età e circa il 30% di pazienti muoiono prima dei 5 anni di età⁵.

Lo *screening* neonatale è uno strumento capace di accelerare la diagnosi e di porre fine ad una odissea per il malato e i suoi familiari ottimizzando le risorse della Sanità pubblica.

La diagnosi precoce di una malattia rara a pochi giorni dalla nascita, consente di intervenire tempestivamente con un'opportuna dieta o laddove disponibile con uno specifico intervento terapeutico limitando i gravi danni che queste patologie, ad esito spesso infausto, comportano. Tuttavia ad oggi è obbligatorio (legge 104 del 5 febbraio del 1992) solo per tre patologie: Fibrosi Cistica, Fenilchetonuria, Ipotiroidismo congenito.

Vi sono quindi malattie genetiche per le quali lo *screening* neonatale non è ancora disponibile a livello nazionale pur essendo quest'ultimo tecnicamente fattibile e nonostante vi siano terapie disponibili o approcci dietetici di comprovata efficacia. Le poche Regioni virtuose che hanno deciso di allargare autonomamente l'offerta di *screening* hanno investito nel futuro dei loro bambini, creando allo stesso tempo un rischio di forte discriminazione sul territorio nazionale a seconda della residenza del paziente.

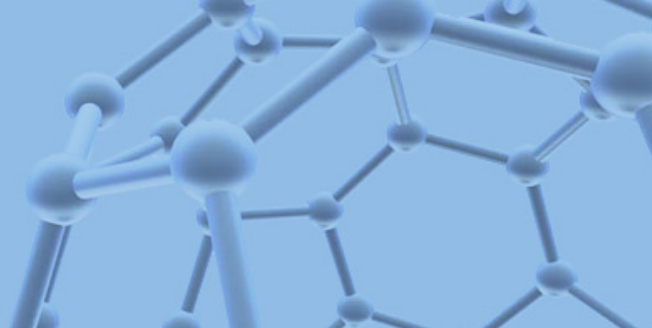
Lo sviluppo di leggi nazionali e regionali aventi lo scopo di promuovere una diagnosi precoce della malattia rara, quindi, non sta andando di pari passo con lo sviluppo delle relative terapie, con il grave rischio di annullare l'utilità di quest'ultime.

È il caso di una giovane paziente siciliana, affetta da una malattia ultra-rara (circa un caso su 50.000 nuovi nati), che si è recentemente sottoposta ad una delicata e costosa operazione specialistica negli Stati Uniti. Si tratta di una sofferenza e di una spesa che si sarebbero potute evitare con uno *screening* neonatale allargato. La ragazza è affetta da una malattia neuro metabolica conosciuta come Glutarico Aciduria Tipo I, dovuta al difetto di glutaryl-coenzima A deidrogenasi, un enzima mitocondriale, per la quale sono disponibili sia un test diagnostico efficace che un trattamento dietetico specifico (integrazione di carnitina). Se la stessa paziente fosse nata in Emilia Romagna, Toscana o Umbria, Regioni in cui è offerto il test specifico, l'identificazione precoce della patologia e l'inizio tempestivo della terapia avrebbero potuto prevenire il danno neurologico acuto, senza richiederne l'operazione. Uno *screening* dal costo di pochi euro quindi avrebbe evitato i €300.000 dell'operazione oltre che alle incommensurabili sofferenze di questa piccola paziente.

Per contro nell'esperienza medica nazionale sono anche noti casi di persone affette da gravissime malattie genetiche rare che, diagnosticati alla nascita hanno beneficiato enormemente della terapia ed oggi

⁴ Il rapporto DIASPRO ROSSO 2012 di Uniamo

⁵ http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf



conducono una vita normale. Tra tutti il caso dei due fratellini marchigiani, entrambi affetti da mucopolisaccaridosi: il fratellino diagnosticato alla nascita per la stessa malattia è stato trattato precocemente ed è in buona salute, purtroppo invece la sorella aveva ricevuto una diagnosi tardiva, dopo oltre 4 anni, che ha portato all'accumulo di danni irreversibili.

Lo *screening* neonatale quindi può fare la differenza tra la vita, la disabilità grave o addirittura la morte. Assobiotec ritiene importante favorire un dibattito costruttivo per **implementare leggi che favoriscano l'identificazione precoce di una malattia genetica per la quale si disponga di una terapia** (per esempio attraverso uno *screening* neonatale di popolazione). Peraltro gli stessi disegni di legge ad oggi depositati in Parlamento (cosiddetto Testo Unificato-ex DDL 52) e le relative relazioni di accompagnamento evidenziano l'importanza, del tutto condivisibile, di una corretta e tempestiva diagnosi delle malattie genetiche. Uno *screening* neonatale allargato ha un costo assolutamente sostenibile, circa €50 a bambino⁶. Per contro, una diagnosi tardiva, non solo genera danni ai pazienti che durano tutta la vita, ma genera notevoli costi a carico della famiglia e dello Stato per la necessaria assistenza.

E' contraddittorio dopo che si è deciso di rimborsare un farmaco orfano, ammettendo quindi il bisogno di cura ancora insoddisfatto, non fornire una diagnosi e quindi accesso al farmaco, nei tempi utili per prevenire morbilità e mortalità.

⁶ Studio SISMMME 2008.