

Farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e sostenibilità

Applicazione nella pratica clinica degli strumenti normativi attualmente in vigore

INTRODUZIONE

Il termine 'farmaco orfano', che compare con il Regolamento CE n. 141/2000, rappresenta l'equivalente europeo dell'Orphan Drug Act approvato negli Usa nel 1983. Tradurre 'orphan drug' con 'farmaco orfano' è immediato, eppure per rendere meglio l'idea si dovrebbe dire 'farmaco per malattia orfana'. Il termine 'farmaco orfano', estratto da questo contesto, può portare a domandarsi 'di cosa sono orfani i farmaci?'. Da qui, alcune risposte poco corrette: c'è chi ritiene che siano orfani di interesse da parte delle Aziende e chi ritiene siano orfani di ricerca e di investimenti, ma è una lettura scorretta.

Stando ai dati resi disponibili dall'EMA, l'esistenza stessa di un numero sempre maggiore di terapie per malattie che prima non avevano alcuna cura dimostra che non mancano né ricerca né interesse.

Come sottolineato dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), nonostante la crescente sensibilizzazione nei confronti del tema delle malattie orfane, la loro scarsa rilevanza epidemiologica le rende a tutt'oggi poco appetibili per l'industria, non incentivata a ricercare e sviluppare rimedi che non troverebbero un mercato adeguatamente remunerativo. D'altra parte, quando sono disponibili, questi trattamenti sono molto costosi, pur non essendo, in più casi, la loro efficacia e sicurezza sufficientemente documentate.

In un sistema sanitario con disponibilità finanziarie definite dai tetti di spesa farmaceutica, due problemi, di grande rilevanza per le scelte sulle risorse da allocare per la cura delle malattie rare, riguardano l'efficacia e l'efficienza degli interventi e la possibilità di una loro misurazione.

Tuttavia, sempre secondo il CNB, il diritto alla cura della salute delle persone affette da malattie rare non può essere messo in discussione dalla contrazione delle risorse economiche e da scelte di allocazione dei fondi guidate dal solo criterio costo-efficacia. Per questo, consapevole dell'entità dell'impegno economico richiesto e della difficoltà che tale impegno crea nelle scelte delle priorità che garantiscano il diritto alla salute di tutti, il CNB suggerisce l'adozione di alcune misure capaci di limitarne l'onere. Si tratta di misure generali e di orientamenti di principio, che non consentono di proporre soluzioni concrete, specifiche e immediate, ma delineano i valori di riferimento delle scelte di politica sanitaria in quest'ambito. Tra queste misure figurano in sintesi:

1. la promozione delle sperimentazioni cliniche su base multicentrica, nazionale e internazionale;
2. la promozione del trasferimento dei risultati delle ricerche nelle cure delle malattie rare e la contestuale adozione di un maggiore rigore nei criteri di valutazione del tasso di innovazione dei farmaci orfani prima della loro immissione sul mercato;
3. il monitoraggio dell'efficacia e della tollerabilità dei farmaci concessi ad uso compassionevole o utilizzati in forma off-label;
4. il recupero di risorse in grado di sostenere l'onere dei trattamenti orfani.

Sulla base di quanto suggerito dal CNB, AIFA finanzia la ricerca indipendente con una parte del contributo del 5%, versato dalle aziende farmaceutiche come previsto dalla legge istitutiva dell'AIFA (legge n. 326/2003). Una parte di tale Fondo è destinata alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra medicinali, tese a dimostrarne il valore terapeutico aggiunto, nonché alle sperimentazioni sui farmaci orfani e sulle malattie rare.

Secondo quanto stabilito nell'art. 48, comma 19 della l. 326/2003, le risorse confluite nel Fondo sono destinate dall'Agenzia:

- a) per il 50%, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie;
- b) per il rimanente 50%:
 1. all'istituzione, nell'ambito delle proprie strutture, di un centro di informazione indipendente sul farmaco;
 2. alla realizzazione, di concerto con le Regioni, di un programma di farmacovigilanza attiva tramite strutture individuate dalle Regioni, con finalità di consulenza e formazione continua dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, in collaborazione con le organizzazioni di categorie e le società scientifiche pertinenti e le università;
 3. alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci e in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle Università e alle Regioni;
 4. ad altre attività di informazione sui farmaci, di farmacovigilanza, di ricerca, di formazione e di aggiornamento del personale.

CONTESTO

Con la D.G.R. n. 51-2485 del 23/11/2015, l'AO Ordine Mauriziano di Torino, struttura multispecialistica ad alta complessità di cura, è stata identificata tra i Centri HUB nell'ambito del Dipartimento funzionale interaziendale ed interregionale della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta.

All'interno dei singoli contesti dipartimentali dell'AO Ordine Mauriziano è istituita la figura del farmacista clinico, che opera nei reparti sinergicamente con tutte le altre figure professionali presenti all'interno dell'équipe clinica.

In ambito oncoematologico, il farmacista, che coopera con oncologi ed ematologi, partecipa attivamente ai GIC e alla stesura dei PDTA previsti dalla sopracitata D.G.R., accostando a queste attività quelle tradizionalmente legate all'allestimento centralizzato delle chemioterapie parenterali.

Pertanto, presso l'AO Ordine Mauriziano di Torino il farmacista, in virtù del percorso già intrapreso che lo porta a rivestire un profilo a tutto tondo in ambito oncoematologico, rappresenta un prezioso interlocutore per la promozione dell'appropriatezza, della sicurezza e della sostenibilità degli interventi terapeutici.

APPLICAZIONE NELLA PRATICA CLINICA DEGLI STRUMENTI NORMATIVI VIGENTI: L'ESEMPIO DI ECULIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DELL'EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

A giugno 2018, la SCU Ematologia e Terapie Cellulari dell'AO Ordine Mauriziano di Torino chiede alla SC Farmacia Ospedaliera di poter acquistare eculizumab per il trattamento di una paziente affetta da emoglobinuria parossistica notturna in anemia aplastica in considerazione del quadro clinico (gravato da importante anemia, emolisi attiva e segni di iniziale ipertensione polmonare) e dell'assenza di alternative terapeutiche.

Eculizumab è indicato per il trattamento di adulti e bambini affetti da EPN. Le prove di beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e sintomi clinici indicativi di un'elevata attività di malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni.

Il regime posologico raccomandato per la terapia della EPN in pazienti adulti (≥ 18 anni) consiste in una fase iniziale di 4 settimane, seguita da una fase di mantenimento.

- Fase iniziale: 600 mg di eculizumab ogni settimana per le prime 4 settimane
- Fase di mantenimento: 900 mg di eculizumab nella quinta settimana, seguita da 900 mg di eculizumab somministrati ogni 14 giorni.

In occasione della valutazione di appropriatezza prescrittiva, fatta da parte della SC Farmacia Ospedaliera, è emerso che eculizumab è un farmaco orfano per il trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna.

Per quanto riguarda i costi, considerando un anno di terapia, secondo lo schema posologico raccomandato, il trattamento costerebbe circa 310.000 euro (al netto dell'IVA).

In virtù di quanto previsto dall'art. 48, comma 19 della l. 326/2003, la SCU Ematologia e Terapie Cellulari ha redatto una relazione clinica dettagliata, corredandola del rationale d'impiego a supporto del farmaco; la S.C. Farmacia Ospedaliera ha completato la documentazione necessaria alla presentazione della domanda di



accesso al Fondo con una relazione riguardante il regime posologico e il preventivo dettagliato di spesa.

La Commissione esaminatrice dell'Area Pre-Autorizzazioni dell'AIFA, valutata la documentazione presentata, ha espresso parere favorevole.

CONCLUSIONI

L'accesso al Fondo AIFA 5%, che è stato possibile solo grazie alla stretta collaborazione tra ematologi e farmacisti, ha permesso di rendere "più sostenibile" il trattamento con eculizumab.

Infatti l'esperienza descritta, che rappresenta un esempio di integrazione fra le diverse figure professionali, ha reso possibile un'efficace allocazione delle risorse disponibili.

L'approccio multidisciplinare, applicato in qualunque contesto clinico, si configura dunque come strumento imprescindibile per il governo clinico dell'innovazione, promuovendo la sostenibilità e l'appropriatezza dei processi decisionali.

**Giovanna Fazzina¹, Alessandro Cignetti², Cinzia Nada³,
Valentina Tagini¹, Annalisa Gasco⁴**

¹Dirigente farmacista, SC Farmacia Ospedaliera,

²Dirigente medico, SCU Ematologia e Terapie cellulari,

³Farmacista specializzando, SC Farmacia Ospedaliera,

⁴Direttore, SC Farmacia Ospedaliera, AO Ordine Mauriziano di Torino