

Introduzione

Il farmaco orfano è un prodotto potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma non avendo un mercato sufficiente per ripagare le spese del suo sviluppo, manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche ad investire in un medicinale destinato a pochi pazienti nonostante risponda ad un effettivo bisogno di salute pubblica. Il farmaco è allora senza sponsor, cioè orfano. Le malattie rare sono definite tali per la loro bassa frequenza nella popolazione: in Europa, ad esempio, una malattia è considerata rara se colpisce meno di 1 abitante su 2000. Lo status di orfano viene conferito al fine di incoraggiarne lo sviluppo, nonostante risulti, dal punto di vista dei costi, insufficientemente remunerativo per le aziende farmaceutiche, se sviluppato in circostanze normali. Di conseguenza, il mercato potenziale per il trattamento con nuovi farmaci è anch'esso limitato e l'industria farmaceutica subisce in realtà una perdita finanziaria, poiché non ha la possibilità di recuperare il capitale investito per la sua ricerca. L'impegno economico per la commercializzazione di questi farmaci, essendo importante e rischioso, deve allora essere incoraggiato da leggi specifiche. Ad oggi, nel mondo, il numero di malattie rare per le quali non esiste una cura è stimato tra 4000 e 5000 circa e da 25 a 30 milioni sarebbero le persone interessate da queste patologie in Europa. Questi pochi dati rendono l'idea della rilevanza del fenomeno da un punto di vista di salute pubblica.

Sviluppo di un farmaco orfano

Il processo che va dalla scoperta di una nuova molecola alla sua commercializzazione è piuttosto lungo (in media 10 anni), costoso (diverse decine di milioni di euro) e molto aleatorio (su dieci molecole testate, una sola risulta avere un'efficacia terapeutica).

Questa prima parte della parola chiave cerca di fornire un quadro il più esaustivo possibile sul fenomeno dei farmaci orfani con particolare riferimento alla definizione, alla designazione e alle problematiche legate all'accesso per l'utilizzo di tali medicinali. La seconda parte, in pubblicazione sul numero 3 di CARE (maggio giugno 2015), curerà invece alcuni approfondimenti che riguardano gli aspetti normativi e regolatori, quelli economici e quelli etici.

I farmaci orfani seguono generalmente lo stesso percorso di sviluppo regolatorio di qualsiasi altro tipo di farmaco e gli esami sono concentrati sulla caratterizzazione delle molecole e sulla loro stabilità, sicurezza ed efficacia anche se vi sono alcune limitazioni di tipo statistico da tener presente per gli studi clinici (come, ad esempio, l'impossibilità di testare 1000 pazienti in uno studio clinico di fase III se la malattia per cui viene sperimentato il farmaco ha un'incidenza inferiore a 1000 pazienti).

Al fine di promuovere la ricerca in questo campo, i governi possono agire in vari modi:

- introducendo benefici fiscali per le aziende farmaceutiche impegnate nella ricerca e nella produzione di questa tipologia di farmaci;
- introducendo sussidi finanziari alla ricerca clinica promossa dalle università e delle industrie sponsor per lo sviluppo di nuovi prodotti (inclusi farmaci biologici, presidi e sostanze alimentari) destinati alle malattie rare;
- creando aziende a partecipazione statale per la ricerca e la produzione di farmaci.

L'illustrazione a pagina seguente mostra le fasi della procedura centralizzata dei farmaci orfani in Europa, dalla richiesta di designazione di farmaco orfano all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Designazione di farmaco orfano

Il primo passo nello sviluppo di un farmaco orfano è quello di ottenere la designazione di prodotto medicinale orfano.

I medicinali destinati alla cura delle malattie rare possono ricevere l'etichetta di 'orfani' sulla base di un numero definito di criteri:

- il prodotto è destinato a un'indicazione con una prevalenza non superiore a soglie definite;
- la malattia è mortale, gravemente invalidante o una condizione grave e cronica;
- nessun metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento della malattia è già stato autorizzato nell'Unione Europea. Nel caso in cui esista già un metodo, il medicinale dovrà dimostrare di fornire un notevole

vantaggio rispetto al prodotto per il quale è stata richiesta la designazione orfana.

Un parere positivo sulla designazione di medicinale orfano è dato dal Comitato per i Medicinali Orfani (COMP) presso l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), con sede a Londra, con la decisione finale da parte della Commissione Europea. È possibile ottenere la designazione di medicinale orfano in qualunque fase di sviluppo del farmaco, a condizione che venga fornita l'evidenza scientifica della plausibilità medica del prodotto per l'indicazione richiesta. La ricerca può essere preclinica (non ancora testata su soggetti umani) o può aver raggiunto la fase di sperimentazione clinica sull'uomo. La designazione di medicinale orfano non implica automaticamente l'autorizzazione per l'uso del farmaco per la condizione designata poiché criteri di efficacia, sicurezza e qualità devono comunque essere soddisfatti per la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Non solo, una volta ottenuta l'AIC non è detto che vi sia immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi dell'Unione Europea. I proprietari dell'AIC devono decidere in anticipo la modalità di commercializzazione del farmaco in ciascun Paese e il farmaco quindi dovrà seguire un iter specifico, al fine di stabilire le modalità di rimborso e, quindi, anche il suo costo.

Accesso alle cure

Nonostante gli sforzi congiunti, l'eterogeneità di approccio nei diversi Paesi rende ancora problematico l'accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti. Un buon medicinale per chi è affetto da una malattia rara è un farmaco che è disponibile, a prezzi accessibili, nel Paese di residenza. La designazione di farmaco orfano, i protocolli di assistenza e l'autorizzazione all'immissione in commercio fanno parte di una procedura centralizzata. Tuttavia, la valutazione del valore terapeutico, del prezzo e del rimborso di questi prodotti innovativi rimangono di competenza e sotto la responsabilità di ciascun Paese membro.

L'ostacolo più importante individuato è quello relativo ai costi e ai rimborsi. Le autorità nazionali sono spesso restie a rimborsare i farmaci orfani, quasi sempre esageratamente costosi, che richiedono un'estensione delle indicazioni e una necessità di allungare il trattamento. Inoltre anche altri fattori entrano in gioco:

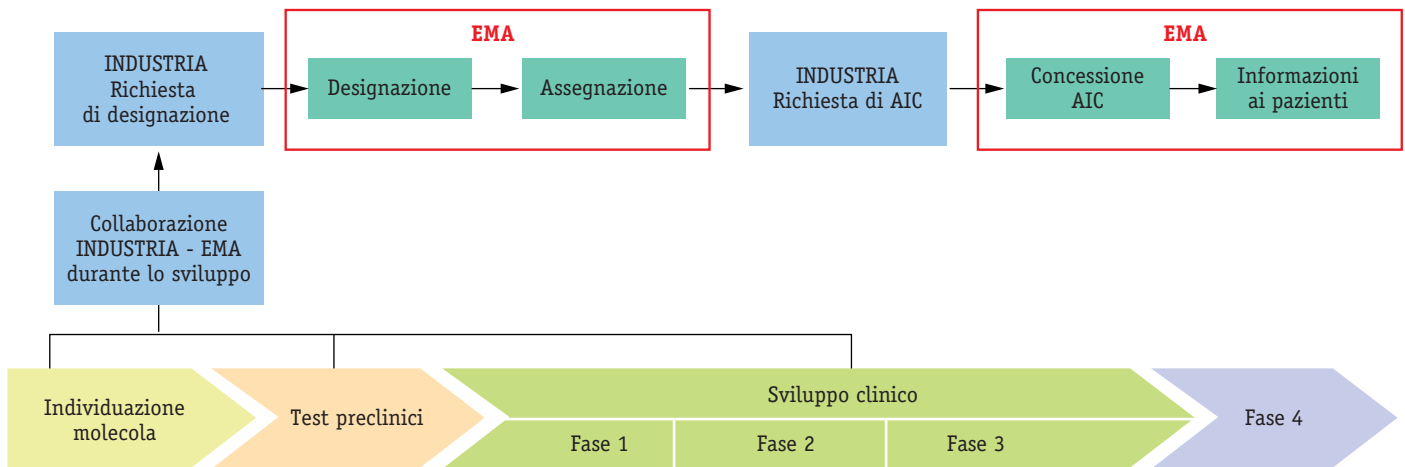
- la rilevanza (o mancanza di) data alle malattie rare e ai farmaci orfani nei bilanci della sanità;
- la misura in cui le autorità sono in grado di monitorare e gestirne l'uso, al fine di controllare i budget nonostante i costi elevati.

Il problema legato all'accesso ai farmaci, e in particolar modo ai vaccini, assume un'importanza ancora maggiore nei Paesi del Terzo Mondo dove milioni di persone non hanno accesso alle cure sanitarie, ai farmaci e ai vaccini disponibili nei Paesi industrializzati. L'accesso alle cure sanitarie non si limita solo al prezzo dei farmaci, ma riguarda anche le infrastrutture sanitarie, la formazione del team medico (infermieri, dottori, farmacisti) e il livello di istruzione che permette alla popolazione di comprendere le normali regole di igiene o l'importanza della cura. L'industria farmaceutica, cosciente del suo ruolo, promuove iniziative in questo senso come la messa a disposizione gratuita dei farmaci e programmi di ricerca destinati in maniera specifica al Terzo Mondo. Ad oggi, il periodo delle iniziative isolate si è concluso e sembra che le istituzioni governative, intergovernative e private abbiano preso coscienza della necessità di azioni concertate e della loro rilevanza nel migliorare l'accesso alle cure sanitarie per i più poveri. Numerosi vaccini sono destinati alle infezioni rare o d'importanza limitata (zona geografica limitata, ma numero di casi molto elevato su una Regione) e comportano, per la loro diffusione, spese che non possono essere coperte dalle vendite del prodotto. Tali farmaci rappresentano, per l'industria farmaceutica che si appresta a commercializzarli, un'avventura pericolosa che molti evitano di intraprendere. La diffusione dei vaccini deve affrontare diversi ostacoli:

1. il costo crescente dei progetti di ricerca e di sviluppo (in particolare per un vaccino),
2. la complessa situazione legislativa,
3. la continua opera di razionalizzazione e ottimizzazione del portfolio prodotti da parte delle industrie farmaceutiche.

Contrariamente a quanto non si creda, il numero delle vendite dei vaccini non è direttamente legato all'estensione dell'epidemia (numero di soggetti che possono essere vaccinati), ma piuttosto al costo della singola dose del vaccino. Il prezzo del vaccino deve essere calcolato minimizzando i costi di ricerca e sviluppo, produzione, marketing e distribuzione al fine di aprire un mercato limitato.

Processo regolatorio per i farmaci orfani in Europa. Fonte: EURORDIS, 2015.



È quasi impossibile, quindi, realizzare delle 'economie di scala' durante la produzione poiché è stato dimostrato un rapporto inversamente proporzionale tra il numero di dosi prodotte e il costo per singola dose di vaccino.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha allora tentato di adottare una strategia di livellamento dei prezzi tra Paesi poveri e Paesi ricchi: i costi elevati e le vendite scarse nei Paesi industrializzati potrebbero compensare i costi bassi e i grandi volumi di vendite nei Paesi in via di sviluppo.

La diffusione di nuovi farmaci è strettamente legata anche al rispetto dei diritti di proprietà intellettuale, rappresentati dal brevetto, che garantiscono, a chi investe, un ritorno dei fondi investiti per la ricerca su tale farmaco. La mancanza di una protezione sui brevetti e di un quadro regolamentare, sui diritti di proprietà intellettuale nei Paesi in via di sviluppo, impedisce la validità commerciale a lungo termine di certi vaccini.

Lo sviluppo di nuovi vaccini in queste nazioni risulta difficile, poiché si preferisce utilizzare prima, in maniera ottimale, i vaccini già esistenti, considerati prioritari.

Altri fattori, non economici, possono motivare la scelta da parte di un'industria di sviluppare e commercializzare un vaccino orfano:

- la volontà di promuovere una certa immagine etica dell'industria, rispondendo ad un bisogno non solo medico ma anche sociale;
- la capacità di sviluppare, produrre e commercializzare un farmaco;
- una strategia d'impresa allargata (estensione di una gamma di prodotti).

Alcune proposizioni strategiche per lo sviluppo e la commercializzazione dei vaccini orfani sono riassunte come segue:

a. Fornire informazioni e definire priorità, rispondere alle richieste dei pazienti:

- aumentando le conoscenze sulle malattie: formare gruppi speciali di interesse (pazienti, familiari, professionisti), gruppi di esperti e forum nazionali,
- acquisendo dati epidemiologici sulle malattie infettive selezionate per orientare le decisioni: accesso ai dati dei registri con definizioni di casi paragonabili in tutti i Paesi e informazioni da unità specializzate ed esperti, letteratura scientifica, associazioni di pazienti e associazioni di aziende farmaceutiche,
- stabilendo l'adeguatezza della prevenzione del vaccino verso altre opzioni: confronto realistico del vaccino con modelli e costi alternativi, come trattamento o vettore di controllo,
- assicurando supporto politico alle iniziative sui vaccini orfani e organizzando partnership tra il settore pubblico, privato e i settori non governativi.

b. Facilitare la ricerca e lo sviluppo dei vaccini e l'approvazione nazionale/regionale:

- promuovendo tecnologie innovative di ricerca e sviluppo che possono essere applicate a vaccini a largo spettro o, in alternativa, promuovendo tecnologie di vaccini tradizionali a basso costo,
- incoraggiando i rapporti con il settore pubblico/privato: gruppi di ricerca accademici/industriali,

- stabilendo standard internazionali di qualità, sicurezza ed efficacia e definendo la quantità minima di dati richiesti per il brevetto,
- fornendo specifiche segnalazioni su programmi appropriati, sul target di età.

c. Assicurare una visibilità sul mercato, la produzione e distribuzione dei vaccini:

- riducendo i rischi di investimento per le aziende produttrici fornendo stime realistiche della domanda,
- destinando fondi per i vaccini orfani nei Paesi in via di sviluppo tramite enti istituzionali, istituti donatori, organizzazioni e fondazioni non governative sulla base di un principio di assistenza mirata ai Paesi più bisognosi,
- consolidando le collaborazioni politiche e sanitarie tra i programmi orfani (Comunità Europea, Stati Uniti) e altri Paesi, per creare un servizio sovranazionale in grado di armonizzare e coordinare i finanziamenti (dalla ricerca all'industria) provenienti da varie fonti,
- identificando il gruppo degli acquirenti interessati sulla base dei criteri di copertura previsti,
- promuovendo e supportando la protezione della proprietà intellettuale,
- definendo strategie di produzione, come la realizzazione di campagne per sollecitare gli investimenti sui vaccini orfani per vendite di grande volume.

L'implementazione di una politica unificata sui farmaci orfani nel mondo sarà possibile soltanto se verrà promossa un'organizzazione intragovernativa 'forte' incaricata di:

- stabilire un elenco dei vaccini orfani prioritari;
- seguire le tappe dello sviluppo di un vaccino e disporre di fondi che possono essere mobilitati rapidamente;
- avviare una discussione globale sui limiti attuali della disponibilità dei vaccini orfani.

Letizia Orzella

BIBLIOGRAFIA

EURORDIS, <http://www.eurordis.org/it/farmaci-orfani>, accesso al 30/03/2015.
 Garattini S, Time to revisit the orphan drug law (editorial). *Eur J Cl Pharmacol* 2013, 69: 1009-1024.
 Graf von der Schulenburg JM, Frank M, Rare is frequent and frequent is costly: rare diseases as a challenge for health care systems. *Eur J Health Econ* 2015, 16: 113-118.

Hry HI, Roos JC, Cox TM, Orphan drugs: expensive yet necessary. *QJM* 2015, <http://10.1093/qjmed/hcu240>.

Lang J, Wood SC, Development of orphan vaccines: an industry perspective. *CDC Emerging infectious diseases* 1999, 5 (6): 749-756.

Luzzatto L, Hollak CEM, Cox TM et al, Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015, 385: 750-752.

Osservatorio malattie rare, <http://www.osservatoriomalattie.it/farmaci-orfani>, accesso al 30/03/2015.

Reducing the cost of rare disease drugs, Editorial, *Lancet* 2015, Vol 385:746.

Rodwell C, Aymè S, Rare disease policies to improve care for patients in Europe, *Biochim. Biophys. Acta* 2015 Feb 25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.02.008>.

Simoens S, Cassiman D, Doooms M, Picavet E, Orphan drugs for rare diseases. It is time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012; 72 (11):1437-1443.

The portal for rare diseases and orphan drugs, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.

EUPATI: AL VIA L'ACCADEMIA PER 'PAZIENTI ESPERTI'

È stata presentata a Roma il 10 aprile 2015 l'**EUPATI National Platform** italiana, nell'ambito di un convegno presso l'Istituto Superiore di Sanità al quale hanno partecipato oltre 100 associazioni di pazienti.

Il progetto europeo EUPATI (European Patients' Academy on Therapeutic Innovation) è nato come una vera e propria Accademia con lo scopo di dare risposta alla necessità dei pazienti o dei loro familiari di dialogare pariteticamente con istituzioni, enti di ricerca, aziende farmaceutiche. L'obiettivo è quello di avere in Europa almeno 100 'pazienti esperti' in grado di partecipare alla pari al processo di sviluppo dei farmaci innovativi, di essere interlocutori ben informati e consiglieri delle autorità regolatorie e nei comitati etici. Questi pazienti verranno direttamente 'utilizzati' nei tavoli dove sarà necessaria la loro presenza, ma è in produzione anche un 'kit formativo' specifico, tradotto nelle sette principali lingue europee, che sarà messo a disposizione per raggiungere la platea più ampia possibile.

L'importanza dell'iniziativa è stata sottolineata durante il convegno dal Commissario Straordinario dell'Istituto Superiore di Sanità Gualtiero Ricciardi e dal Direttore Generale di Aifa Luca Pani. Entrambi hanno ricordato come il patient's empowerment – principio cardine del progetto EUPATI – sia uno strumento fondamentale per consentire ai pazienti di esercitare i propri diritti e di poter contribuire efficacemente ai processi di decision making in ambito sanitario.

Stefano Vella, Direttore del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità, ha preso spunto dalla sua esperienza per sottolineare il ruolo preminente avuto dai pazienti e dalle loro associazioni nel guidare la ricerca sulla terapia antiretrovirale contro l'infezione da HIV e nella battaglia per l'accesso universale alle cure.

Nota

Un approfondimento su EUPATI e sul ruolo dell'Italia in questo progetto si può leggere sul numero 4/2014 di *CARE*, consultabile su careonline.it.