

## FARMACI ORFANI

## Seconda parte

Nella prima parte di questa parola chiave, pubblicata su *CARE 2*, 2015, è stato delineato un quadro del fenomeno dei farmaci orfani con particolare riferimento alla loro definizione e alle problematiche legate all'accesso per l'utilizzo di tali medicinali. In questa seconda parte si approfondiscono gli aspetti normativi e regolatori, quelli economici e quelli etici.

## Aspetti regolatori

I pazienti affetti da malattie rare non devono rimanere esclusi dai progressi della scienza e della terapia, in quanto possiedono gli stessi diritti sanitari di tutti gli altri malati. Al fine di stimolare la ricerca e lo sviluppo nel settore dei farmaci orfani, le autorità hanno adottato degli incentivi per le industrie, la sanità e le biotecnologie proprio perché l'impegno economico per la commercializzazione di questi farmaci, essendo importante e rischioso, deve essere incoraggiato da leggi specifiche.

## Stati Uniti

La legge federale per i farmaci orfani e le malattie rare è l'Orphan Drug Act del 1983, che definisce il 'farmaco orfano' in rapporto alla prevalenza (frequenza) della malattia per la quale è indicato nella popolazione americana. Le malattie rare sono definite come le malattie che affliggono meno di 200.000 persone negli USA o con una bassa prevalenza, ovvero meno di 5 per 10.000. Negli USA dal gennaio 1983 al giugno 2004 è stato conferito lo status di orfano ad un totale di 1129 farmaci e circa il 22% (249) ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, a fronte di soli 10 farmaci orfani immessi sul mercato nel decennio antecedente il 1983. Negli Stati Uniti il concetto di 'orfano' non copre semplicemente i prodotti farmaceutici o biologici, ma anche i dispositivi medicali e prodotti dietetici. Tale status consente inoltre al farmaco di beneficiare dei seguenti incentivi per lo sviluppo di questi prodotti fino all'autorizzazione all'immissione in commercio.

- Ricerca: crediti di imposta del 50% sul costo delle sperimentazioni cliniche realizzate negli Stati Uniti.
- Elaborazione di una richiesta necessaria per l'approvazione alla commercializzazione: assistenza tecnica durante

l'elaborazione della richiesta e semplificazione delle procedure amministrative (riduzione dei tempi di attesa e dell'importo delle tasse di registrazione).

- Commercializzazione: esclusiva di 7 anni dopo che viene ottenuta l'approvazione alla commercializzazione.

Per ottenere lo status legale di farmaco orfano è necessario sottoporre una richiesta all'Office of Orphan Products Development (OOPD), che comprende:

- i dati amministrativi (nome e indirizzo del promotore, nome e indirizzo del produttore, denominazione comune internazionale del farmaco, nome commerciale del farmaco);
- una descrizione della malattia per la quale è rivendicato l'impiego del farmaco, e le condizioni d'uso previste;
- l'autorizzazione data dal promotore alla Food and Drug Administration (FDA) a pubblicare le informazioni sul prodotto e l'indicazione riconosciuta;
- l'entità ed altre principali caratteristiche della popolazione suscettibile di cure negli Stati Uniti: deve essere fornita qualsiasi altra informazione pubblicata o disponibile in altro modo;
- una descrizione del farmaco e del suo rapporto rischio/beneficio. Un sunto dei principali dati preclinici e clinici che riguardano l'uso del prodotto per l'indicazione rivendicata, così come la documentazione di base;
- una stima dei costi di sviluppo e distribuzione del farmaco e una valutazione del potenziale di vendita negli Stati Uniti, che confermino l'assenza di redditività della commercializzazione del prodotto in casi specifici.

La FDA è tenuta a dare un riscontro al promotore entro un massimo di 60 giorni dopo la ricezione della richiesta. Quando il farmaco ottiene la designazione di 'orfano', l'informazione è pubblicata nel Federal Register.

## Australia

Il programma per i farmaci orfani è nato nel 1997 con lo scopo di rendere disponibile un gran numero di trattamenti per le malattie rare. La Therapeutic Goods Administration (TGA) australiana e la FDA hanno firmato un accordo sullo scambio di informazioni sui farmaci orfani e in base a questo, la TGA riconosce le informazioni provenienti dalla FDA e le integra nel

processo di valutazione australiano. Vengono, inoltre, stabiliti anche dei criteri per identificare e valutare in Australia i farmaci orfani che non sono stati valutati negli Stati Uniti o che non rispondono a criteri statunitensi. Anche in Australia è previsto un aiuto finanziario alle industrie che decidono di investire nella ricerca per le malattie rare, che prevede:

- la rinuncia all'applicazione e alla valutazione e assenza di tassa di registrazione annuale;
- un'esclusiva di 5 anni (in corso di rivalutazione da parte della giurisdizione australiana);
- fondi specifici della TGA, che copre tutti i costi del processo di qualifica di un farmaco come orfano, compensando le spese sopportate con altri elementi del budget totale del sistema sanitario.

Nessuna misura particolare è stata adottata a favore della tutela della proprietà intellettuale. La durata della tutela per i farmaci orfani in Australia è la stessa dei farmaci tradizionali.

### Giappone

L'1 ottobre 1993 il governo giapponese ha modificato la legge farmaceutica introducendo clausole specifiche relative alla ricerca e allo sviluppo dei farmaci orfani.

La qualifica di 'orfano' può essere accordata ad un farmaco se la patologia per la quale è richiesto l'uso del farmaco è incurabile (o non vi sono alternative terapeutiche) o il numero di pazienti affetti da questa malattia sul territorio giapponese è inferiore a 50.000, che corrisponde ad una prevalenza della malattia di 4/10.000.

Il sistema giapponese dei farmaci orfani offre nuove opportunità alle grandi multinazionali, come anche alle piccole e medie imprese. Al contrario, gli istituti pubblici di ricerca, le università e le industrie di biotecnologia sono meno attivi in Giappone rispetto agli Stati Uniti.

La designazione di farmaco orfano è accordata dal Ministero del Lavoro e della Salute 'Ministry of Health, Labour and Welfare' (MHLW). Il sottocomitato dei farmaci orfani è incaricato della valutazione scientifica e le conclusioni sono inviate a un comitato speciale.

Per ottenere la designazione di farmaco orfano, gli sponsor devono fornire i seguenti dati alle Autorità:

- stima del numero dei pazienti nella popolazione;
- studi non clinici e di fase precoce;
- protocollo di sviluppo.

Il sostegno alla ricerca e allo sviluppo dei farmaci orfani da parte del governo giapponese è effettuato ai seguenti livelli:

- livello amministrativo: i farmaci orfani beneficiano di una procedura di commercializzazione accelerata. In particolare, la legge prevede una priorità di valutazione delle richieste presentate per le indicazioni che interessano le malattie rare. È garantita anche una consulenza sui protocolli di sviluppo e la documentazione necessaria per la richiesta di designazione di farmaco orfano. La durata della validità della registrazione, che varia da 4 a 6 anni per i farmaci tradizionali, è estesa a 10 anni per i prodotti orfani.
- livello finanziario: sono disponibili alcuni finanziamenti governativi che consentono di coprire una parte delle spese dedicate alla ricerca e allo sviluppo dei farmaci orfani. I finanziamenti coprono anche le attività scientifiche e la diffusione di consulenze in termini di sviluppo, riguardante, specificatamente, le sperimentazioni cliniche. Le autorità giapponesi rimborsano fino al 50% dei costi di sviluppo ed è inoltre garantito un credito di imposta del 6% per le spese di Ricerca e Sviluppo, oltre a quelle che provengono dai finanziamenti, ed entro il limite del 10% della tassa delle società. Infine, le industrie che realizzano dei profitti sulle vendite dei prodotti orfani devono versare una percentuale del sovvenzionamento che hanno ottenuto come contributo per fondi speciali.

### Unione Europea

L'Europa ha subito un ritardo nel processo di adozione di una politica unica sui farmaci orfani principalmente a causa del frazionamento del suo territorio e della dispersione delle competenze in materia sanitaria.

Il 16 dicembre 1999, il Parlamento Europeo e il Consiglio hanno adottato il regolamento CE n. 141/2000 riguardante i farmaci orfani ad uso umano (non includendo medicinali veterinari, dispositivi medici, additivi alimentari e prodotti dietetici). Ispirandosi alla regolamentazione degli Stati Uniti, i suoi obiettivi erano:

- incoraggiare le industrie farmaceutiche e biotecnologiche a sviluppare e commercializzare i farmaci orfani;
- creare un comitato per i farmaci orfani all'interno dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali (EMA), con l'incarico di esaminare le richieste di designazione e di consigliare e assistere la Commissione nelle discussioni in merito ai farmaci orfani;
- incentivare le piccole e medie imprese competenti a

## POLITICHE SUI FARMACI ORFANI NEL MONDO. FONTE: ORPHA.NET, 2015

	USA	Giappone	Australia	Unione Europea
Quadro legale	Orphan Drug Act (1983)	Regolamento sui farmaci orfani (1993)	Politica sui farmaci orfani (1998)	Regolamento CE n. 141/2000 (2000)
Autorità amministrative coinvolte	FDA/Office of Orphan Products and Development	Ministry of Health, Labour and Welfare	Therapeutic Good Administration	EMA/Comitato per i medicinali orfani
Prevalenza della malattia (per 10.000 individui)	7,5	4	1,1	5
Stima della popolazione affetta	20 milioni	Nessuna informazione	Nessuna informazione	25-30 milioni
Esclusiva commerciale (anni)	7	10	5	10
Credito di imposta	Sì	Sì	No	Gestito dagli stati membri
Fondi per la ricerca	National Institute of Health	Fondi Governativi	No	Incentivi nazionali
Riconsiderazione delle domande per le designazioni orfane	No	Sì	Sì (ogni 12 mesi)	Sì (ogni 6 anni)
Procedura commerciale accelerata	Sì	Sì	Sì	Sì (attraverso la procedura centralizzata)

partecipare a questo sviluppo in settori specializzati;

- favorire parallelamente lo sviluppo della conoscenza di queste malattie e del loro ambiente; migliorare la comunicazione e gli scambi tra i diversi centri di ricerca, le istituzioni, i pazienti, etc.

Con il regolamento CE n. 847/2000 del 27 aprile 2000 sono stati definiti i concetti di 'prodotto medicinale simile' e di 'superiorità clinica'.

Una volta ottenuta la designazione di orfani, il Comitato per i medicinali orfani (COMP) dell'EMA li inserisce nel Registro dei Farmaci Orfani. Come già evidenziato in precedenza, l'assegnazione dell'AIC non implica l'immediata disponibilità del farmaco in tutti i Paesi membri dell'Unione Europea e il farmaco attraverserà quindi diversi passaggi in ognuno di questi, al fine di porre le condizioni per la sua gestione e per pattuire il suo costo. Nonostante gli sforzi congiunti, quindi, l'eterogeneità degli approcci da parte dei Paesi membri rende molto più complesso l'accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti.

In Europa è previsto l'accesso precoce ad un farmaco prima che sia stata accordata l'AIC all'industria farmaceutica che lo

sviluppa, principalmente durante la terza fase della sperimentazione clinica e quando si presume fortemente la sua sicurezza ed efficacia (autorizzazione per uso compassionevole o autorizzazione nominativa per uno specifico paziente). Nella tabella è stato riportato uno schema di massima volto a descrivere le politiche adottate dai diversi Paesi analizzate fin qui.

### Aspetti etici

Incoraggiare e facilitare la ricerca e lo sviluppo sui farmaci orfani risponde a un'esigenza etica. Non solo, la decisione su quanto spendere nella ricerca per i farmaci orfani rappresenta principalmente un dilemma morale.

Ogni malattia rara – presa singolarmente – rappresenta un numero estremamente esiguo di pazienti: investire risorse (scarse) per patologie rare potrebbe essere considerato non etico da un punto di vista utilitaristico, perché non si massimizzerebbero i benefici in termini di salute per la società nel suo complesso. Questo tipo di approccio richiede che la salute venga distribuita in modo tale da raggiungere il

massimo beneficio: la distribuzione deve avvenire in base al bisogno (inteso come capacità di beneficiare di un trattamento in termini di severità della malattia), che è legato alla capacità contributiva di ognuno. La definizione di bisogno, tuttavia, è praticamente impossibile da applicare al caso delle malattie rare poiché è legata ad un trattamento sanitario che deve essere ancora sviluppato. Non solo, vista la bassa frequenza del fenomeno, poche (per non dire nessuna) risorse verrebbero allocate a tal fine, anche poiché risulta estremamente difficile stabilire il tipo di beneficio che verrà generato dal trattamento. Dall'altra parte, tuttavia, vi è l'imperativo morale per una società di non abbandonare a se stessi quegli individui che hanno avuto la sfortuna di essere affetti da condizioni rare e per le quali non esiste una cura. La stessa carta dei diritti fondamentali europea sancisce che "Tutti hanno il diritto di accesso all'assistenza sanitaria in termini di prevenzione e trattamento in base a quanto stabiliscono le norme dei Paesi membri".

La questione rimane aperta: come si stanziavano fondi per un trattamento o una cura che ancora non esiste?

Alcuni autori hanno ipotizzato anche la condivisione con le associazioni di pazienti delle scelte per quanto concerne gli stanziamenti. Il *priority setting* delle scelte pubbliche il più possibile trasparenti da un lato potrebbe garantire la

correttezza delle procedure anche se la giustizia sociale per le persone affette da malattie rare rimane un problema tutt'altro che risolto. Da più parti è stato richiesto un aiuto legislativo in grado di definire norme precise per la promozione della ricerca nei farmaci orfani. La scelta di investire o meno nei trattamenti per le malattie rare non può dipendere esclusivamente da precetti di tipo economico, soprattutto quando non vi è una valida alternativa terapeutica già esistente.

### Aspetti economici

Da un punto di vista squisitamente economico, un servizio sanitario nazionale dovrebbe raggiungere i seguenti obiettivi: un livello di produzione efficiente, una distribuzione equa delle risorse e un sistema di finanziamento stabile. Il dibattito sulle malattie rare ha messo in evidenza come il conseguimento simultaneo di questi tre obiettivi sia praticamente impossibile da raggiungere. Le patologie rare, a livello globale, rappresentano un fenomeno frequente, ma prese singolarmente hanno un costo opportunità che è troppo elevato. Molto spesso i costi di una patologia rara (sia diretti che indiretti) sono difficili da valutare proprio per la scarsità di

## Come prevenire illegalità e corruzione nel sistema sanitario e sociale

Una guida tascabile a cura del Gruppo di lavoro "Illuminiamo la salute"



Un'analisi articolata delle modalità con cui corruzione e illegalità si diffondono nel sistema sanitario e sociale, dei fattori che le agevolano e dell'impatto che producono, per far luce sulle tante opacità del sistema.

I suggerimenti per professionisti e cittadini e l'esame della recente normativa per la prevenzione della corruzione forniscono gli strumenti per andare al di là di enunciazioni teoriche e adempimenti burocratici, aprendo la strada a iniziative che consentano di contribuire in modo concreto alla battaglia per la legalità e l'integrità del sistema.

**Una copia €10,00.**

Sono previste condizioni di particolare vantaggio per le Aziende Sanitarie e Ospedaliere interessate a acquistare copie da distribuire ai propri Dipendenti.

evidenze e di informazioni disponibili. Anche nel caso della valutazione del valore terapeutico, ad esempio, non tutti gli Stati dell'UE hanno la giusta esperienza per eseguire valutazioni così articolate. Spesso accade che ogni Stato negozi separatamente i prezzi con le aziende farmaceutiche, le quali tendono ad avviare negoziati con quei Paesi che concedono un prezzo più alto, che viene poi utilizzato come prezzo di riferimento per tutti gli altri. Dal canto loro, gli Stati europei cercano di ritardare i negoziati il più possibile, così da evitare di dover rendere il farmaco disponibile e, pertanto, di doversi fare carico dei relativi costi. Il risultato di questo meccanismo contorto, tuttavia, non è favorevole a nessuno: i pazienti non vengono trattati, i Governi pagano prezzi troppo elevati e le aziende perdono parte dei dieci anni della loro esclusiva di mercato, perché i negoziati possono durare molto a lungo. Quello che viene richiesto a gran voce dalle comunità scientifiche e dalle associazioni di pazienti è la revisione complessiva dei sistemi di rimborso di tali farmaci, revisione che dovrebbe anche prevedere un coinvolgimento dei cittadini nel momento in cui vengono prese decisioni così rilevanti per la salute pubblica.

## Conclusioni

Il farmaco orfano è un medicinale senza sponsor poiché manca l'interesse da parte delle aziende farmaceutiche ad investire in un prodotto destinato ad un numero troppo esiguo di pazienti, nonostante risponda ad un effettivo bisogno di salute pubblica.

Le questioni aperte intorno a un fenomeno di questo tipo sono numerose e riguardano aspetti piuttosto complessi legati alle politiche sanitarie adottate da ogni singolo Paese, alle decisioni relative agli stanziamenti per trattamenti di efficacia incerta, a problemi di equità e di accesso alle cure e, ultimo ma non ultimo, anche a fattori strettamente economici come i costi di ricerca e sviluppo.

Ogni Paese ha affrontato il tema dei farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare in momenti diversi e con modalità estremamente eterogenee e questa disomogeneità, purtroppo, non ha avvantaggiato nessuno: i pazienti continuano a reclamare cure appropriate ed efficaci, le associazioni dei pazienti pretendono un maggior coinvolgimento nella fase di *priority setting*, i governi si trovano di fronte a rigorosissimi vincoli di bilancio e a risorse

scarse e le industrie devono, anche loro, far quadrare i propri conti e decidere su quale fetta di mercato investire o meno. Uno sforzo congiunto deve allora essere fatto: l'impegno economico per la commercializzazione di questi farmaci, anche se estremamente gravoso e rischioso, deve essere incoraggiato da leggi specifiche così come è necessario definire in maniera certa la diagnosi di malattia rara, monitorare i pazienti tramite dei registri, negoziare in maniera sistematica i costi legati alla ricerca e allo sviluppo dei medicinali ed infine definire un margine di profitto per l'industria. Se esiste un trattamento efficace per un paziente con patologia definita deve essere utilizzato perché rigettarne l'uso sulla base di un precetto economico non è accettabile.

**Letizia Orzella**

## BIBLIOGRAFIA

- Angelis A, Tordrup D, Kanavos P: Socio-economic burden of rare diseases, a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy* 2014; pii: S0168-8510(14)00350-9.
- Douglas CM, Wilcox E, Burgess M, Lynd LD: Why orphan drug coverage reimbursement decision-making needs patient and public involvement. *Health Policy* 2015; pii: S0168-8510(15)00012-3.
- Feltmate K, Janiszewski PM, Gingerich S, Cloutier M: Delayed access to treatments for rare diseases: who's to blame? *Respirology* 2015; 20 (3): 361-369.
- Garattini S: Time to revisit the orphan drug law (editorial). *Eur J Cl Pharmacol* 2013; 69: 1009-1024.
- Gerike CA, Riesberg A, Busse R: Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics* 2005; 31: 164-168.
- 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.
- Joppi R, Bertelè V, Garattini S: Orphan drugs, orphan diseases. The first decades of orphan drug legislation. *Eur J Cl Pharmacol* 2013; 69: 1009-1024.
- Menon D, Stafinski T, Dunn A, Short H: Involving patients in reducing decision uncertainties around orphan and ultra orphan drugs: a rare opportunity? *Patients* 2015; 8: 29-39.
- Ministry of Health and Welfare (MHW): <http://www.mhw.go.jp/english/index.html> (English).
- Orphan Drug Act, Public Law 97-414-Jan 4, 1983 96 STAT. Disponibile online a questo indirizzo: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>
- Orphan Drug Program. Therapeutic Goods Administration (AU), 1998. <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs>
- Regolamento CE n. 141/2000, Parlamento Europeo e Consiglio Europeo, 16.12.1999. Medicinali orfani.
- Regolamento CE n. 847/2000, Commissione Europea, 27.04.2000. Disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale «simile» e « clinicamente superiore».
- 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.