

Le somministrazioni domiciliari dei farmaci orfani e i Registri dei farmaci

E. DAINA

*Centro di Coordinamento Rete Regionale Malattie Rare
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Ranica (Bergamo)*

I farmaci orfani sono medicinali la cui commercializzazione non risulta in genere vantaggiosa per le imprese produttrici. A seconda della motivazione alla base dei limitati ritorni economici, i farmaci orfani possono essere suddivisi in diverse categorie (ad es.: farmaci per malattie rare, farmaci per malattie diffuse nei Paesi poveri, farmaci dai costi di ricerca e sviluppo molto elevati, farmaci a brevetto scaduto). In realtà, la legislazione statunitense (la prima introdotta, nel 1983) e le normative adottate in seguito negli altri Paesi associano per lo più il concetto di farmaci orfani a quello delle malattie rare ed assegnano la qualifica di "orfano" in base alla diffusione della condizione che si vuole trattare. Nel caso di farmaci destinati alla cura di malattie rare, la scarsa convenienza è legata a un'insufficiente domanda di mercato: i pazienti affetti da una malattia rara sono, per definizione, pochi e i volumi di vendita non assicurano ricavi in grado di coprire le spese complessive di ricerca, sviluppo e produzione. Con l'obiettivo di incentivare le aziende a sviluppare la ricerca per la cura delle malattie rare, alcune realtà nazionali e sovranazionali hanno adottato iniziative legislative specifiche in materia.

Il Regolamento europeo per i farmaci orfani è stato approvato nel dicembre 1999, ispirato dai presupposti che chi è colpito da una malattia rara abbia diritto alla stessa qualità di trattamento di ogni cittadino europeo e che senza incentivi non vi sia possibilità di procedere nello sviluppo di farmaci destinati a pochi individui. Una ditta interessata alla commercializzazione di un prodotto potenzialmente utile per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento di una grave malattia rara può quindi fare richiesta al *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) per ottenere la designazione di medicinale orfano. Se il prodotto viene designato, la ditta avrà l'opportunità di intraprendere il percorso necessario ai fini della autorizzazione all'immissione in commercio usufruendo dei benefici previsti dal Regolamento Europeo.

Prendendo come riferimento il periodo dal 2000 al 2010, l'80.9% degli 845 prodotti presentati ha ottenuto la designazione di farmaco orfano da parte del COMP. Per 108 di essi è stata successivamente richiesta l'autorizzazione al commercio, con parere positivo per 63 farmaci destinati alla cura di 46 malattie rare.

Una volta che per un farmaco orfano sia stata concessa dall'EMA l'autorizzazione alla commercializzazione, non è detto che tale farmaco sia poi

disponibile per tutti i pazienti. Diversi fattori contribuiscono a questa situazione. Come si è detto, la designazione di farmaco orfano e l'autorizzazione all'immissione in commercio fanno parte di una procedura centralizzata, tuttavia è la ditta produttrice che deve successivamente porre domanda di classificazione in ciascun Paese e sono le autorità nazionali che negoziano il prezzo e stabiliscono la rimborsabilità del prodotto.

La *European Organization for Rare Diseases* (EURORDIS), federazione non governativa di associazioni di malati e di individui attiva nel campo delle malattie rare, ha condotto diverse indagini per monitorare l'accesso ai farmaci orfani. Da una ricerca realizzata nel 2010, che ha preso in considerazione la possibilità di impiego di 60 farmaci orfani in 10 Paesi, risulta che 21 di essi siano disponibili in 7-9 Paesi, per 25 la disponibilità sia limitata a 5-6 Paesi, mentre 14 siano utilizzabili in meno di quattro.

Significative anche le differenze rilevate nei prezzi dei farmaci e nei tempi di approvazione da una parte all'altra dell'Europa. Ad influenzare negativamente la disponibilità sarebbero la diffusione della patologia e la popolazione di riferimento, con maggiori difficoltà quanto più una malattia è rara e il Paese piccolo. Laddove esistono normative nazionali specifiche per le malattie rare e reti di collaborazione consolidate, migliora anche l'accessibilità ai trattamenti.

In Italia, secondo una valutazione aggiornata al luglio 2013, dei 64 farmaci orfani commercializzati in Europa, 46 erano presenti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale, di cui 39 a carico dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Dei 18 farmaci orfani non presenti in Prontuario, 10 avevano ricevuto l'approvazione dall'EMA nel 2012 e 2 nel 2013. La disponibilità di ogni farmaco orfano fa seguito alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale di una Determina dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che definisce indicazioni terapeutiche, regime di rimborsabilità e classificazione ai fini della fornitura.

È importante sottolineare che in oltre il 30% dei casi l'autorizzazione al commercio di un farmaco orfano è ottenuta in forma condizionata o tenendo conto delle cosiddette "circostanze eccezionali". Si tratta di procedure basate su dati meno completi di quelli normalmente richiesti, messe in atto per esempio nel caso di medicinali destinati al trattamento di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali e subordinata ad obblighi specifici da parte dell'azienda produttrice nel periodo post-marketing.

Una sorveglianza post-marketing indipendente, quale quella messa in atto nel nostro Paese dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rappresenta la migliore garanzia per una corretta valutazione a lungo termine dell'efficacia e del rapporto costo/beneficio dei trattamenti commercializzati.

Tutte le notizie relative ai Registri dei farmaci sottoposti a monitoraggio sono disponibili sul sito di AIFA, così come gli elenchi dei Centri prescrittori forniti e aggiornati dalle Regioni.

Più raramente, un farmaco orfano può non apparire nel Prontuario, ma essere presente nelle liste previste dalla Legge 648/96, che consente di erogare farmaci a carico del SSN quando non vi sia alternativa terapeutica valida. Previo parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA, sono in particolare inseriti nelle liste della 648/96 medicinali innovativi

in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale, medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. I pazienti trattati con tali farmaci devono essere correttamente informati dal medico responsabile in merito alle limitate evidenze disponibili e alla necessità di un monitoraggio specifico e della sottoscrizione di un apposito consenso informato. Anche in relazione ai farmaci presenti nelle liste dalla Legge 648/96 sono in atto procedure di monitoraggio tramite Registri dedicati.

Tutte le Regioni e PPAA hanno accreditato i presidi dove è possibile prescrivere farmaci orfani ed altri farmaci ad alto costo per le malattie rare. Molte di esse hanno inoltre predisposto un monitoraggio delle prescrizioni e somministrazioni di tali farmaci.

La condivisione dei criteri per l'accesso ai farmaci ha rappresentato un argomento costantemente all'ordine del giorno del Tavolo Tecnico Interregionale. Pur in presenza di inevitabili differenze nel garantire prestazioni supplementari (extra Lea), si è cercato di uniformare la disponibilità dei farmaci in fascia C sul territorio nazionale, potenziando il ruolo dei Presidi di riferimento ed affidando quindi a specialisti selezionati il ruolo di prescrizione e monitoraggio. In più occasioni sono state prodotte e trasmesse ad AIFA liste di farmaci per indicazioni *off-label* in malattie rare, riducendo così le differenze di approccio sul territorio nazionale e svolgendo un'opera di sensibilizzazione dell'Agenzia nei confronti delle necessità di fornire in casi selezionati trattamenti adeguatamente monitorati anche in presenza di evidenze limitate.

Le attività si sono inoltre concentrate sulla condivisione di criteri comuni per rendere possibile, laddove consentita, la somministrazione domiciliare dei farmaci orfani e, più in generale, di terapie continuative.

L'iniziativa è sorta in relazione alla riclassificazione ai fini del regime di fornitura di alcuni medicinali operata da AIFA. Specifiche determinate AIFA stabiliscono infatti che alcuni farmaci possano essere somministrati a domicilio dopo un adeguato periodo di controllo e monitoraggio presso i centri ospedalieri di riferimento.

Il documento prodotto (Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara - Allegato G) è stato approvato dalla Commissione Salute nel giugno 2013. Le premesse condivise possono essere così riassunte:

- le Regioni e le Province Autonome hanno il compito di garantire l'assistenza domiciliare;
- per alcuni prodotti farmaceutici spesso ad alto ed altissimo costo, specialmente per le malattie rare, la possibilità di somministrazione domiciliare è prevista dai decreti autorizzativi alla messa in commercio;
- l'accesso a tale somministrazione è un diritto del paziente, qualora le sue condizioni cliniche lo consentano.

Il documento prevede che l'offerta dell'assistenza domiciliare debba essere garantita dal servizio pubblico, sebbene in taluni casi possa essere integrata da un'offerta privata, secondo le procedure di acquisizione di servizi che ogni Regione o PA ha definito. Per le Regioni e PPAA che hanno deciso di avvalersi

della ditta privata di assistenza domiciliare dovrà comunque essere esclusa la presenza di conflitti di interesse della ditta di assistenza infermieristica. Sono anche auspicabili, e idealmente da incentivare, le iniziative legislative regionali e le conseguenti attività per la formazione dei pazienti e dei caregivers per l'autosomministrazione a domicilio dei trattamenti. Sulla base di tali indicazioni condivise, le diverse Regioni e PPAA sono ora impegnate nello sforzo organizzativo.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Off J Eur Communities. 2000;L18:1-5.
- Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. European journal of clinical pharmacology. 2013;69:1009-1024.
- Inventory of Access and Prices of Orphan Drugs across Europe: A Collaborative Work between National Alliances on Rare Diseases & Eurordis. 2010 Survey – 60 orphan drugs in 10 countries
<http://www.eurordis.org/content/survey-patients%E2%80%99-access-orphan-drugs-europe>
- Orphanet Report Series-Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. July 2013
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf