

I farmaci per le malattie rare: la fortuna di essere orfani

ENRICO COSTA¹, ARRIGO SCHIEPPATI², LUCIO LUZZATTO³, GIUSEPPE REMUZZI⁴

¹Servizio di Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ²USD Malattie Rare, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ³Department of Haematology, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar-es-Salaam (Tanzania); ⁴IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano.

Pervenuto il 29 novembre 2018. Accettato il 26 marzo 2019.

Riassunto. L'introduzione di incentivi per lo sviluppo di farmaci destinati alla cura di patologie rare ha promosso la conquista di nuove e importanti frontiere in ambito terapeutico. Tuttavia, i prezzi di mercato di questi farmaci stanno diventando sempre meno sostenibili per i sistemi sanitari che devono garantire a tutti equamente l'accesso a cure efficaci. L'Italia non è esente da questa criticità: e siccome all'orizzonte non si intravedono spiragli di miglioramento è necessario, secondo noi, cambiare radicalmente la governance del fenomeno. Anzitutto le procedure di pricing dei farmaci orfani dovrebbero essere svolte a livello centrale da parte della European Medicines Agency (EMA). In secondo luogo, la determinazione del prezzo deve avvenire secondo parametri di trasparenza che tengano conto anche dei costi sostenuti per sviluppare e produrre i farmaci. Infine, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), coerentemente con il proprio mandato, deve sostenere la ricerca indipendente finalizzata a un migliore utilizzo di questi farmaci nella pratica clinica. Cambiamenti siffatti non saranno facili: ma pensiamo che l'Italia possa giocare l'autorevolezza dell'AIFA per coagulare i consensi di altre agenzie regolatorie, con l'obiettivo di giungere, per ognuno dei farmaci orfani, a un "prezzo europeo" più ragionevole.

Parole chiave. Costo dei farmaci, farmaci orfani, malattie rare, politiche del farmaco.

Introduzione

Per molti anni, a causa della loro bassa prevalenza, le malattie rare sono state poco, o per nulla, attraenti per l'industria farmaceutica, che comprensibilmente preferiva sviluppare farmaci rivolti a malattie con grandi numeri di pazienti. Non vi è da stupirsi dunque se per la cura di malattie rare dal 1973 al 1983 siano stati prodotti meno di 10 farmaci.

Poi la svolta. Nel 1983, negli USA, l'*Orphan Drugs Act*, firmato da Ronald Reagan, ha introdotto una serie di incentivi per favorire lo sviluppo di farmaci volti alla cura di patologie che, dal punto di vista terapeutico, potevano ben considerarsi orfane (da qui fu coniata anche l'espressione *farmaci orfani*)¹. Nel 2000 la Commissione Europea ha approvato una legge simile a quella statunitense (Regulation N° 141/2000)² (tabella 1)^{3,4}.

L'impatto di questi interventi normativi ha probabilmente pochi eguali nella storia della politica

Drugs for rare diseases: the blessing of being orphans.

Summary. The incentives provided by Orphan Drugs Regulations have promoted the development of drugs that effectively ameliorate the course of serious conditions that had previously been neglected. However, the treatment of each individual patient with any of these drugs – the so-called 'orphan drugs' – is so expensive, that the total burden for publicly funded Health care Service is enormous and may become unsustainable. Italy is no exception, if it is to abide by its basic tenet of providing access to essential medicines – free of charge – to the entire population. We do not see any glimpses of improvement on the horizon: therefore we suggest that radical change must be introduced. First, price negotiation ought to take place at the European level, not at the member state level. Second, pricing should take into account not only value for patients, but also costs of research and development (R&D) plus production. Italian Medicines Agency (AIFA) should also support research focused on optimizing the effective use of orphan drugs in clinical practice. The challenges are complex: but AIFA is recognized as an authoritative body, and may be able to coagulate the agreement of other regulatory agencies for the ultimate purpose of achieving, for each of the orphan drugs a more reasonable 'European price'.

Key words. Drugs cost, orphan drugs, pharmaceutical policies, rare diseases.

industriale, con particolare riferimento all'ambito biomedico; dal 1983 i farmaci orfani approvati negli USA dalla Food and Drug Administration (FDA) sono stati 575⁵, mentre 99 sono stati quelli autorizzati dalla European Medicines Agency (EMA) negli ultimi 16 anni (94 di questi sono disponibili in Italia)⁶ (figura 1).

Il nuovo impianto normativo ha promosso la conquista di nuove frontiere in ambito terapeutico e ha favorito al tempo stesso un nuovo modello di ricerca e sviluppo (research and development - R&D) dell'industria farmaceutica – sempre più rivolto allo sviluppo di farmaci a bersaglio molecolare, per specifiche popolazioni di pazienti: di fatto, per alcune industrie tale modello è diventato il core-business^{7,8}.

Questa rivoluzione annovera un certo numero di successi. Alcuni farmaci hanno veramente cambiato la qualità e l'aspettativa di vita di pazienti affetti da malattie rare. Tuttavia, dal punto di vista economico gli incentivi previsti dalla normativa sui farmaci orfani non sembrano essere stati sufficienti a soddisfare

Tabella 1. Incentivi previsti per lo sviluppo di un farmaco orfano^{3,4}.

| | UE | USA |
|---------------------------------------|--|---|
| Riferimento normativo | Regulation EC/141/2000 | Orphan Drug Act 1983 |
| Valutazione della richiesta | Committee for Orphan Medical Products | Office of Orphan Products Development |
| Definizione di malattia rara (soglia) | < 5 su 10,000 | < 200,000 |
| Prevalenza stimata | 1/2,000 | 1/3,000 |
| Procedura | Procedura centralizzata | n/a |
| Esclusività | 10 anni (estensione di 2 anni se previsto un piano di sviluppo in ambito pediatrico). L'esclusività può essere ridotta a 6 anni se il farmaco è sufficientemente remunerativo | 7 anni dopo l'autorizzazione alla commercializzazione da parte di FDA F (6 mesi addizionali di esclusività per l'ambito pediatrico) |
| Revisione sull'esclusività | Dopo 5 anni se la prevalenza si modifica | Non prevista |
| Scientific advice | Assistenza nel processo di sviluppo del farmaco | |
| Agevolazioni fiscali | Completa o parziale riduzione delle tasse nell'assistenza al protocollo, per le ispezioni pre-autorizzazione, per autorizzazione all'immissione in commercio e per i controlli | Credito d'imposta fino al 50% delle spese per la sperimentazione clinica; esenzione dal pagamento delle tasse per l'application |
| Finanziamenti | No | Fondo per i finanziamenti dei farmaci orfani |
| Altro | Conditional approval; approval under exceptional circumstances | Priority review, accelerated approval, and fast track system |

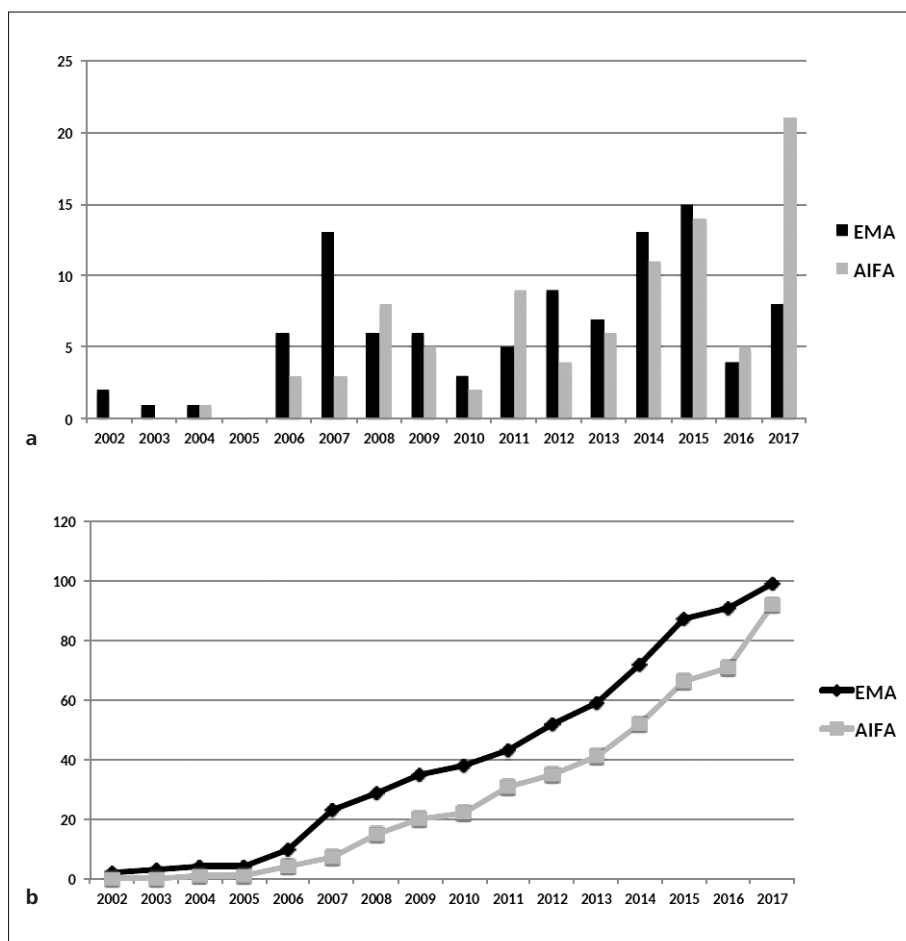


Figura 1. Farmaci orfani autorizzati annualmente da EMA e AIFA (a) e andamento cumulativo (b)⁶.

le richieste di profitto dell'industria farmaceutica. Paradossalmente i farmaci orfani sono divenuti, da operazione di nicchia, un *big business*: una volta approvati, sono venduti a prezzi esorbitanti, per non dire oltraggiosi, con un importante impatto sulla spesa sanitaria. Oggi si tratta di un tema emergente in tutto il mondo, Italia compresa⁹.

Il *Rapporto OsMed 2017 - L'uso dei farmaci in Italia*, oltre a confermare l'atteso aumento della spesa farmaceutica ospedaliera rispetto a quella territoriale, e l'impatto dei farmaci oncologici su questo trend, ha dedicato un intero capitolo ai farmaci orfani, in considerazione del peso che questi stanno assumendo sempre più nei confronti della sostenibilità del sistema: 1,6 mld di euro nel 2017, ovvero il 7,2% dell'intera spesa farmaceutica pubblica (nel 2010 la quota era del 3,5%)⁶. Dal *Rapporto* si evince come la metà dei farmaci orfani sia sottoposta a un registro di monitoraggio e poco più del 25% ad accordi negoziali condizionati (Managed Entry Agreement - MEA). Alcuni di questi farmaci hanno anche ottenuto il requisito dell'innovatività, che consente l'accesso ad appositi fondi di finanziamento; nel solo 2017, ibrutinib, ivacaftor e nusinersen hanno inciso sulla spesa farmaceutica per 118.289.820 euro. Inoltre, la legge 326/2003, prevede un fondo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (5% delle spese annuali per attività

di promozione delle aziende farmaceutiche) dedicato per metà all'acquisto di farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati, ma che rappresentano una speranza di cura per patologie gravi, e la restante parte alla ricerca indipendente sull'uso dei farmaci. Un'idea dell'impatto che questi farmaci hanno su questo fondo è riportata nella tabella 2⁶. È necessario tener presente che l'accesso al fondo è limitato a singoli casi non deferibili e che, una volta che questi farmaci saranno autorizzati dall'AIFA, la loro spesa inciderà sul finanziamento ordinario.

I prezzi dei farmaci orfani pongono quindi molti interrogativi, due dei quali ci sembrano fondamentali:

1. le politiche di *pricing* oggi adottate dalle agenzie regolatorie sono atte a stabilire il "giusto prezzo" di un farmaco (orfano o non); oppure dobbiamo continuare a rassegnarci all'imperio della cosiddetta *willingness to pay*, che non sembra avere alcun contrappeso?
2. limitare il prezzo dei farmaci (orfani e non) in modo da renderli accessibili secondo principi di necessità ed equità a tutti i pazienti diventerebbe un freno alla realizzazione di farmaci nuovi, o vi è spazio per un nuovo modello capace di conciliare i diversi interessi dell'industria, dei pazienti e dei servizi sanitari?

Tabella 2. Farmaci che nel 2017 hanno ottenuto accesso al fondo AIFA (Legge 326/2003).

| Principio attivo | Indicazione terapeutica | N. pazienti | Spesa (euro) | Spesa media per paziente |
|---|--|-------------|-------------------|--------------------------|
| Sebelipasi alfa | TES a lungo termine in pazienti di tutte le età affetti da deficit di LAL | 10 | 4.015.378 | 401.538 |
| Asfotase alfa | TES a lungo termine in pazienti con ipofosfatasi a esordio pediatrico, per il trattamento delle manifestazioni ossee della malattia | 5 | 3.870.720 | 774.144 |
| Eculizumab | Trattamento della glomerulonefrite membranoproliferativa (indicazione non autorizzata) | 9 | 2.330.269 | 258.919 |
| Metreleptina | Trattamento della lipodistrofia congenita o acquisita | 4 | 606.255 | 151.564 |
| Cerliponase alfa | Trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidilpeptidasi 1 (TPP-1). | 1 | 600.000 | 600.000 |
| Dinutuximab beta | Trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età | 4 | 593.400 | 148.350 |
| Linfociti T allogenici geneticamente modificati | Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio | 1 | 569.000 | 569.000 |
| Paratormone (rDNA) | Trattamento aggiuntivo in pazienti adulti affetti da ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllato con la sola terapia standard | 8 | 345.576 | 43.197 |
| Altro | | 18 | 535.143 | 29.730 |
| Totale | | 60 | 13.465.740 | 224.429 |

TES= terapia enzimatica sostitutiva; LAL= lipasi acida lisosomiale.

La legislazione sui farmaci orfani era nata, qualche decennio fa, proprio a questo scopo. Oggi le criticità emerse impongono, a nostro parere, degli aggiornamenti. Quanto questo sia urgente ce l'ha fatto capire un bambino inglese di 8 anni, Luis Walker, affetto da fibrosi cistica: non essendo il farmaco Orkambi ancora disponibile in Gran Bretagna – a distanza di 3 anni dall'autorizzazione dell'EMA – a causa del mancato accordo negoziale tra servizio sanitario e industria, Luis ha deciso di prendere carta e penna e ha scritto al Primo Ministro Theresa May e alla Vertex, chiedendo di abbassare il prezzo del farmaco così da poter finalmente riceverlo e non trascorrere più tanto del suo tempo in ospedale¹⁰.

Recentemente abbiamo affrontato su *The Lancet*⁹ la problematica dei prezzi dei farmaci orfani, e abbiamo formulato proposte operative applicabili al contesto internazionale. Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano tuttavia ha principi specifici se non unici, quali:

- l'accesso ai farmaci essenziali deve essere universale e gratuito;
- l'assistenza sanitaria è organizzata in 3 macrolivelli (centrale, regionale e locale), ciascuno dei quali con proprie prerogative;
- le politiche di pricing e reimbursement (P&R) sono proprie, pur se indovate nel contesto europeo.

Pertanto, ci sembra opportuno analizzare la stessa problematica in rapporto alla specificità del SSN italiano, allo scopo di formulare proposte percorribili per meglio coniugare la necessità di innovazione con sostenibilità e accessibilità.

“Orfanizzazione” delle patologie

Le malattie rare hanno quasi sempre un'identità genetica: quelle oggi note sono “ufficialmente” circa 7.000, ma il numero dipende in parte dalla tipologia di classificazione adottata: ciò è particolarmente evidente nell'ambito oncologico, che in Italia assorbe da solo il 44% della spesa inerente ai farmaci orfani. Il cancro *in toto* è in molti paesi industrializzati la seconda causa di morte dopo le patologie cardiovascolari: tuttavia, considerando che vi sono centinaia di tipi di tumori, molti sono classificati come malattie rare. Un esempio paradigmatico riguarda il cancro del polmone (NSCLC), uno dei tumori a più alta incidenza in entrambi i sessi. L'analisi molecolare ha rivelato sottogruppi che hanno specifiche mutazioni in geni coinvolti nella regolazione della proliferazione cellulare: per es., mutazioni di *ALK* nel 5% dei casi e di *ROS1* nel 2%. Ne consegue che ognuno di questi sottogruppi è malattia rara e il rispettivo farmaco mirato, il crizotinib, ha ottenuto lo *status* di farmaco orfano¹¹. Un altro esempio riguarda il linfoma: negli ultimi anni sono stati definiti numerosi sottogruppi, in base al fenotipo delle cellule B e cellule T implicate, e in base alle mutazioni somatiche presenti.

Il rapporto tra nosografia e definizione di farmaci orfani è complesso e si è modificato nel corso del tempo. I dati bio-molecolari in molti casi giustificano in pieno l'unicità di certe (sotto)patologie e la nosografia ultima di un tumore sarà il set di mutazioni somatiche presenti in quel tumore (tanto che in definitiva forse ogni tipo di tumore potrebbe essere considerato una malattia rara). L'industria farmaceutica, avendo sviluppato farmaci targeted verso singoli sottogruppi, ha chiesto alle autorità regolatorie che questi siano riconosciuti come malattie rare. D'altro canto, per arginare una “orfanizzazione” artificiosa di malattie frequenti (per cui è stato coniato il termine di *salami-slicing*), dal 2013 la FDA ha decretato che lo *status* di farmaco orfano viene concesso solo in base a prove solide che attestino l'unicità della patologia¹². Al momento, il 40% dei farmaci orfani è stato approvato per il trattamento di patologie oncologiche; non vi è dubbio che nell'era della genomica e della medicina di precisione, questo fenomeno sia destinato ad aumentare. Tuttavia, il *salami-slicing* rischia di distorcere in modo importante l'impianto originario della normativa, drenando risorse che dovrebbero essere invece riservate agli ambiti terapeutici poco attraenti per l'industria farmaceutica.

Ruolo della ricerca di base

Il primo esempio di medicina di precisione, e perciò storicamente il più importante, è stato imatinib: il farmaco a bersaglio molecolare per il trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) che si è guadagnato nel 2001, quando fu messo sul mercato, la copertina della rivista *TIME*.

Mai avrebbero immaginato tanto clamore Peter Nowell and David Hungerford quando nel 1960, a Philadelphia, osservarono per primi che i pazienti affetti da LMC avevano nelle cellule del midollo osseo un'aberrazione citogenetica acquisita del cromosoma 22, il cosiddetto “cromosoma Philadelphia”¹³. Circa 10 anni dopo, Janet Rowley scoprì che la parte mancante del cromosoma 22 era in realtà traslocata sul cromosoma 9; dopo altri 10 si scoprì che la traslocazione produce un nuovo gene, il *BCR-ABL*, che a sua volta produce una tirosina-kinasi responsabile della proliferazione anomala dei globuli bianchi^{14,15}. La scoperta di un gene da fusione fu un apripista per lo studio e la comprensione di altre forme tumorali¹⁶.

Lo sviluppo di una molecola capace di inibire l'attività biologica di questa proteina fu la sfida raccolta, e infine vinta, dopo altri dieci anni, dall'industria farmaceutica, non senza cospicui investimenti.

Nell'era della medicina di precisione, è chiaro che l'identificazione del meccanismo molecolare alla base di una patologia è già di per sé un incentivo allo sviluppo di un farmaco. Indirizzare lo sviluppo industriale di un farmaco verso meccanismi intimi noti permette di focalizzare la ricerca, risparmiando tempo e risorse.

Competizione

La concorrenza tra due o più farmaci equivalenti può influire sulla riduzione dei prezzi, come è noto da tempo. L'equivalenza terapeutica è un concetto che va al di là della similarità strutturale tra molecole: in considerazione di questo, l'AIFA ha recentemente avviato un processo per l'espletamento di gare centralizzate per l'acquisto di farmaci da utilizzare in ospedale o da erogare attraverso le strutture sanitarie, al fine di contenere la spesa farmaceutica¹⁷.

Nel caso dei farmaci orfani la competizione è però spesso distorta. Nella maggior parte dei casi esiste attualmente un solo farmaco per una specifica indicazione: pertanto, una condizione di monopolio piuttosto che di concorrenzialità. In alcuni casi sono disponibili più farmaci, per es., agalsidasi alfa e beta per il trattamento della malattia di Fabry. Entrambi i farmaci, sviluppati e commercializzati in parallelo, hanno beneficiato degli incentivi previsti dalla normativa, compreso il periodo di esclusività sul mercato. Nel 2009 Genzyme ha dovuto sospendere la produzione di agalsidasi beta a causa di una contaminazione virale. Ciò ha causato una prolungata carenza di farmaco in tutta Europa, e di conseguenza il passaggio di molti pazienti ad agalsidasi alfa prodotto da Shire. Questo esperimento involontario ha dimostrato che i due farmaci avevano efficacia equivalente e che lo switch poteva essere fatto senza problemi¹⁸.

Sarebbe auspicabile, anzi obbligatorio, ricondurre questa tipologia di farmaci nel perimetro di equivalenza terapeutica definito dall'AIFA. Al momento, i due farmaci sono equivalenti anche in un'altra caratteristica: il prezzo, che è di circa 180.000 euro per paziente per anno. Non sembra troppo malizioso pensare a un cartello.

Costi di R&D e produzione dei farmaci

I costi di produzione di un farmaco comprendono materie prime, bio-tecnologie necessarie, controlli di qualità, ecc., e sono generalmente facili da calcolare. I costi di R&D sono invece una questione più complessa. In primo luogo, occorre tener conto delle spese sostenute nel tentativo di realizzare farmaci che sono falliti prima di nascere. In secondo luogo, mentre le spese sostenute per la sperimentazione clinica possono essere contegiate abbastanza facilmente, non è così per quelle inerenti alla ricerca propedeutica e di base: ma è da notare che quest'ultima quasi sempre è stata condotta in istituzioni pubbliche con fondi pubblici^{19,20}.

Un sistema di P&R principalmente basato sui costi sostenuti per la ricerca e per la produzione, come avveniva in passato, è di per sé un sistema poco incentivante lo sviluppo di farmaci efficaci, poiché il pricing quasi trascura i risultati clinici. D'altra parte il sistema attuale, basato sulla monetizzazione degli esiti e dei bisogni terapeutici (inevasi) non sembra riuscire ad

arrestare l'escalation dei prezzi. Un sistema misto, che prenda in considerazione in modo integrato sia lo sviluppo del farmaco sia i risultati terapeutici, potrebbe bilanciare le distorsioni emerse in questi ultimi anni.

Patient empowerment

Il coinvolgimento dei pazienti nella gestione delle loro malattie è un aspetto positivo della medicina contemporanea. Nell'ambito delle malattie rare, le associazioni di pazienti hanno assunto un valore particolarmente importante, non solo sotto il profilo etico, ma anche dal punto di vista operativo. Un esempio paradigmatico è stato il ruolo negli USA della Cystic Fibrosis Foundation (CFF) nel migliorare la terapia della fibrosi cistica (FC). La CFF, attraverso una onlus affiliata, ha finanziato con 75 milioni di dollari la (allora piccola) industria Vertex per lo sviluppo di ivacaftor, benefico per i pazienti che hanno una specifica mutazione del gene *CFTR* (denominata G551D), presente soltanto in circa il 5% dei pazienti con FC. È stata una storia sensazionale, perché la CFF non solo ha finanziato lo sviluppo di ivacaftor - un caso di *venture philanthropy* - ma ha anche reclutato i propri pazienti per la sperimentazione clinica che nel 2012 ha portato all'approvazione per pazienti con la mutazione G551D di ivacaftor, il primo farmaco che agisce direttamente sul prodotto difettoso del gene mutato che sta alla base della FC.

La storia non finisce qui. Infatti, nel 2014 la CFF, comprensibilmente esaltata dal successo del proprio investimento di *venture philanthropy* sia sul piano terapeutico sia su quello finanziario^{21,22}, ha deciso di cedere a Vertex, per la rispettabile somma di quasi 3 miliardi di euro, i diritti presenti e futuri della parte di royalties che le spettavano. È discutibile, sul piano finanziario e sul piano etico, se la CFF abbia fatto bene: come in una partita a scacchi, un vantaggio immediato può diventare successivamente uno svantaggio. In effetti, ivacaftor (farmaco di nicchia entro una nicchia) è stato solo il primo di una serie: hanno seguito nel 2015 la combinazione ivacaftor/lumacaftor, e nel 2018 la tezacaftor/ivacaftor. Questi due ultimi farmaci, diversamente dal primo, sono approvati per tutti i pazienti con FC che hanno la mutazione F508del, la più comune, presente in almeno il 70% dei casi.

Il patient power che la CFF aveva così fieramente dimostrato è stato praticamente perduto con la vendita dei suoi diritti. Sarebbe stato naturale attendersi che i due successori di ivacaftor, essendo indicati per un numero molto maggiore di pazienti, venissero posti sul mercato a un prezzo più basso: invece costano tutti circa lo stesso ordine di grandezza (in Italia il prezzo del trattamento con ivacaftor è stato negoziato a circa 250.000 euro per paziente per anno). Un ruolo di comprimaria importanza di un'associazione di pazienti nella gestione della loro malattia è auspicabile, ma non dovrebbe limitarsi a richiedere o favorire lo sviluppo di nuovi farmaci: dovrebbe anche includere

un ruolo attivo per ottenere un prezzo sostenibile che permetta l'accesso a tutti i pazienti, secondo un principio di equità. La CFF, che già non aveva calmierato il prezzo di ivacaftor, ha rinunciato a qualsiasi ruolo strategico nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci specifici per i propri pazienti: ne fa fede la lettera di Luis Walker.

Drug repurposing

Trovare nuove indicazioni terapeutiche per farmaci già autorizzati per il trattamento di altre patologie, o per farmaci in disuso, non è una strategia nuova per l'industria farmaceutica. Questo approccio, detto "di riposizionamento", consente di ridurre drasticamente tempi e costi di R&D²³ ed è stato adottato anche nell'ambito delle malattie rare, e pure questo non senza distorsioni. La prima consiste nell'ottenere lo *status* di farmaco orfano - con tutti i benefici previsti dalla normativa - per un farmaco già in commercio, in seguito alla aggiunta indicazione per una malattia orfana. Tra i 10 farmaci prodotti in USA per i quali nel 2015 si prevedevano le vendite più alte nel mondo, 7 includevano un'indicazione orfana riconosciuta dalla FDA²⁴.

Una seconda distorsione consiste nel processo inverso: l'allargamento delle indicazioni di un farmaco orfano. Un esempio pertinente è l'eculizumab (ECU), inizialmente autorizzato per il trattamento dell'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) in pazienti adulti trasfusione-dipendenti. Successivamente l'ECU è stato approvato anche per il trattamento della sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa); e pure per pazienti con EPN in età pediatrica, e per quelli non trasfusione-dipendenti. Inoltre, l'EMA ha recentemente approvato un nuovo allargamento d'indicazione per pazienti con *miastenia gravis* generalizzata refrattaria positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina.

L'allargamento delle indicazioni è particolarmente importante in Italia, dove esistono forme di rimborso particolari, quali per esempio il fondo AIFA (legge 326/2003) precedentemente descritto, o la legge 648/96, che prevede l'erogazione a carico del SSN di farmaci per indicazioni diverse da quelle registrate sul territorio nazionale, purché incluse in un elenco autorizzato dalla Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA. Quest'ultima legge è meritoria perché, a beneficio dei pazienti, permette l'uso di un farmaco anche in casi per i quali l'industria non ha avuto interesse a chiedere indicazione formale; essa paga però il pegno di non ri-negoziare il prezzo del farmaco. Nella fattispecie, benché accompagnati da sconti confidenziali, i continui allargamenti di indicazione di ECU, con ingresso e uscita dall'elenco della legge 648/96 (ove il prezzo non necessita di negoziazione), assieme agli allargamenti di indicazione previsti dall'EMA ma non seguiti da una simultanea ricontrattazione del prezzo²⁵ rappresentano un funzionamento critico del sistema, considerando che

il costo di un trattamento annuo ammonta a circa 300.000 euro per paziente. Considerando inoltre che nel 2017 ECU è stato impiegato attraverso il fondo AIFA per 9 pazienti per il trattamento della glomerulonefrite membranoproliferativa, una indicazione non autorizzata (tabella 2), è quanto mai necessario attivare automatismi compensativi prezzo/volume o ricontrattazioni periodiche del prezzo per evitare ulteriori distorsioni.

Frammentazione della spesa sanitaria

Su una macro-scala è evidente che un farmaco per malattia rara o ultra-rara, per quanto costoso, in genere incide meno sulla spesa sanitaria complessiva a paragone di un farmaco meno costoso ma usato per una malattia comune. Tuttavia, dopo che l'EMA ha autorizzato, con procedura centralizzata, la commercializzazione di un farmaco, e dopo che l'AIFA ha negoziato il prezzo e le condizioni di rimborso, la responsabilità del governo della spesa farmaceutica ricade sulle Regioni: all'interno di queste le aziende sanitarie, per prestare servizi ottimali, devono operare con stretti vincoli di budget. Pertanto, sebbene siano stati introdotti meccanismi di gestione della spesa a livello centrale (*capping*, *payback*, o altro), in pratica sul territorio si fa sentire pesantemente il costo di pochi pazienti per i quali il farmaco più appropriato ha un prezzo esorbitante (figura 2); soprattutto se, come è il caso per molte malattie rare, si tratta di un impegno a lungo termine.

Proposte di cambiamento

È buona norma che la gestione di P&R in ogni singolo caso tenga conto della rarità e gravità di una malattia, dell'esistenza o meno di alternative terapeutiche, di quanto sono robuste le prove di efficacia, del beneficio (incrementale) procurato, e dell'impatto sui costi sanitari diretti e indiretti. Tuttavia, queste considerazioni non devono intaccare l'obbligo da parte del SSN ad autorizzare un farmaco orfano in ogni caso indicato.

Rendere disponibile un farmaco al paziente che ne ha bisogno è un imperativo morale e un obbligo legale²⁶; e quando per un certo paziente esiste un solo farmaco efficace, un SSN non ha altra opzione che pagarlo, qualunque sia il costo. Nei paesi ove un servizio sanitario nazionale non esiste, una malattia che richiede un trattamento costoso è la causa più comune di bancarotta personale e familiare²⁷.

Negli ultimi anni questo imperativo si è trovato troppe volte in conflitto con le norme (qui sopra citate) di buona gestione di P&R, fino a turbarne l'impianto. La lettera di Luis Walker ha sollevato il problema sulla scena mediatica, meglio di quanto non siamo riusciti a fare sinora noi del mestiere^{9,26}. Un cambiamento s'impone, e qui presentiamo proposte concrete.

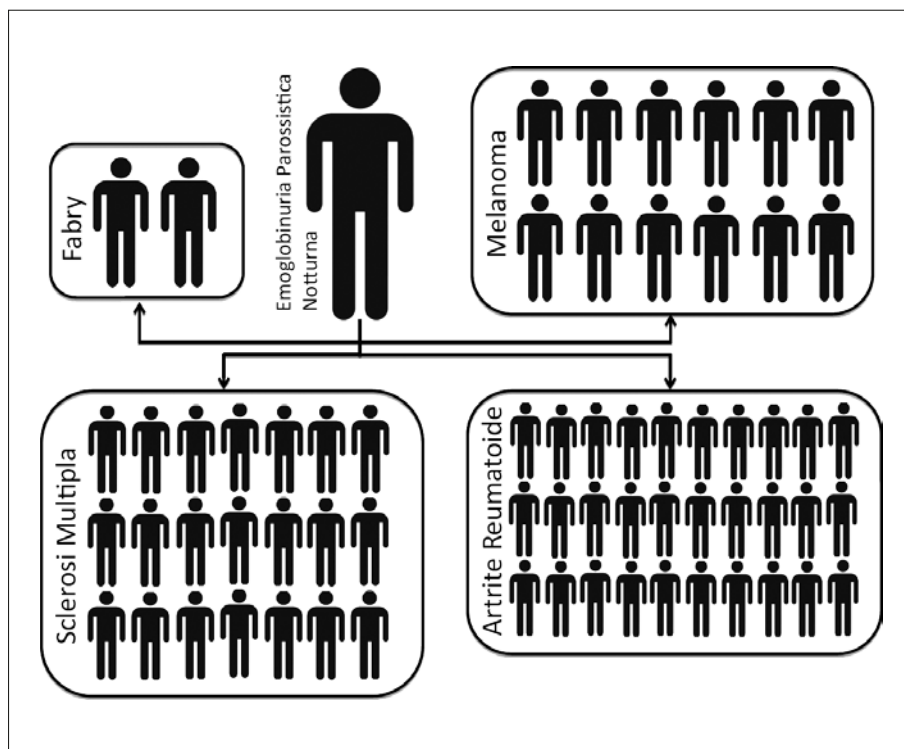


Figura 2. Possibilità di arruolamento e trattamento pazienti a parità di budget.

PREZZO EUROPEO DEI FARMACI

Da quando è nata, nel 1995, l'EMA ha approvato 975 nuovi farmaci: per farlo ha interagito con le industrie farmaceutiche su ogni dettaglio dei dossier registrati, tranne uno dei più importanti: il prezzo. Aver delegato a un organismo europeo qual è l'EMA l'approvazione dei farmaci, mentre la trattativa economica rimaneva ferma a livello degli Stati membri, poteva essere, più di 20 anni or sono, un compromesso temporaneamente accettabile: oggi è un paradosso anacronistico e auto-lesionista, in quanto impedisce all'EMA e all'Europa di far valere l'enorme peso contrattuale di un bacino di utenza di 500 milioni di persone, la maggior parte con un agente pagatore garante (il SSN). Da questo punto di vista l'Europa è per l'industria un cliente assai migliore degli Stati Uniti, dove occorre trattare con una miriade di compagnie assicurative, e dove una percentuale significativa di pazienti non ha garanzie e tanto meno può offrirne. È vero che ciascun paese ha proprie specificità sia in termini di potere d'acquisto sia di prevalenza e/o incidenza di una determinata patologia, e perciò in teoria in alcuni casi un prezzo europeo per un certo farmaco potrebbe non convenire a uno Stato membro che spera di ottenere per quel farmaco un prezzo inferiore. In pratica, a oggi queste differenze sono marginali e superabili, un auspicabile "European reference price" non escluderebbe piccole variazioni adatte alle singole realtà nazionali. È urgente che approvazione e negoziazione del prezzo diventino tutt'uno, con una procedura centralizzata gestita dall'EMA, che valga anche a razionalizzare i percorsi,

a evitare inutili duplicazioni di valutazione, a ridurre i ritardi nell'effettiva disponibilità del farmaco a livello nazionale (figura 1a): infine, ad assicurare omogeneità di trattamento per tutti i cittadini degli Stati membri. Pertanto, l'EMA non dovrebbe limitarsi alla sola valutazione del profilo di efficacia e sicurezza di un farmaco; una volta approvato un farmaco, per stabilirne il prezzo, deve esserne valutato il suo ruolo in terapia, nonché la sua efficacia a confronto con altre opzioni terapeutiche. Questo cambiamento richiederà tempo e sforzi politici, diplomatici, organizzativi: ma è proprio partendo dai farmaci orfani, che per definizioni non hanno (o dovrebbero avere) alternativa terapeutica, che si potrebbe avviare questo cambiamento.

RENDICONTAZIONE DEI COSTI

Nel 2017 il Fair Pricing Forum, organizzato ad Amsterdam dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha ribadito la necessità di trasparenza nei processi decisionali che concorrono a determinare il prezzo dei farmaci: in particolare, occorre che siano dichiarati i costi di R&D e di produzione²⁸. Non vi sono motivi validi perché questa misura non abbia immediata applicazione. Le caratteristiche eterogenee delle malattie rare e la complessità dei diversi modelli di R&D adottati potranno far variare caso per caso alcuni dei costi che EMA dovrà prendere in considerazione: ma la complessità non deve più essere usata come scusa per proposte di prezzo completamente avulse dalla rendicontazione dei costi.

Proporre una rendicontazione dei costi realmente sostenuti come requisito per la negoziazione del prezzo non vuole essere pro o contro l'industria: anzi, è una proposta che mira all'equità, e proprio per questo è giusto che includa le spese sostenute per R&D. È chiaro che tali spese dovranno essere esposte alle agenzie regolatorie in maniera chiara e sufficientemente documentata, in modo che la loro verosimiglianza possa essere valutata. Questione diversa, ma non antitetica, è correlare il prezzo con il valore terapeutico incrementale (*value-based pricing*) che un farmaco offre a un sistema sanitario. Benché questo sia un approccio imprescindibile, sempre più strutturato negli anni, non vi è a oggi un consenso internazionale sulla definizione di valore terapeutico né della sua modalità di misurazione. Considerando che l'identificazione di una soglia di sostenibilità (*willingness to pay*) è di per sé un atto arbitrario, un approccio integrato che tenga conto in modo coordinato degli sforzi sostenuti, dei bisogni inevasi e del beneficio apportato, potrebbe aiutare a identificare e declinare questa soglia in specifici contesti per accertare il "giusto prezzo" che un servizio sanitario può riconoscere.

RUOLO DELL'AIFA

L'AIFA ha già uno strumento valido per migliorare la cura delle malattie rare: i bandi di ricerca indipendente sui farmaci²⁹, attraverso i quali potrà stabilire priorità intese a meglio indirizzarne la ricerca. A noi sembra che i bandi dell'AIFA dovrebbero privilegiare studi utili in ambito regolatorio: per esempio, quelli che tendono a identificare sottopopolazioni di pazienti che rispondono meglio a una certa terapia; o i regimi di trattamento più appropriati, o la comparazione di strategie terapeutiche non esplorate dalla ricerca industriale.

Per l'Italia sarebbe buona politica giocare l'auto-revolezza dell'AIFA, allo scopo di coagulare consensi di altre agenzie regolatorie, per giungere a un "prezzo europeo" per i farmaci orfani. Questo sarebbe anche una sorta di esperimento pilota per una procedura da estendersi poi anche ai farmaci non orfani.

Conclusioni

L'introduzione di forti incentivi per lo sviluppo di farmaci orfani ha segnato una svolta epocale nella storia delle malattie rare. Questo modello va preservato perché permette alle istituzioni di concorrere alla pianificazione delle priorità e alle modalità di sviluppo dei farmaci, mentre offre all'industria una sorta di paracadute rispetto ai rischi d'impresa. D'altro canto, è paradossale che le malattie rare, da neglette come erano, siano diventate per alcune industrie addirittura la mira principale per profitti esagerati. È necessario ristabilire un equilibrio tra incentivi provvidenziali che hanno stimolato l'introduzione di terapie nuove

per malattie orfane, e l'esigenza che per molti pazienti con malattie orfane non risulti vietato l'accesso a tali terapie.

Conflitto di interessi: EC ha partecipato a Scientific Advisory Board su farmaci orfani finanziati da Alexion e Kyowa Kirin. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

Bibliografia

1. US Food and Drug Administration, Orphan Drug Act, Pub L. No. 97-414, 96 Stat. 2049. <https://bit.ly/2PUZcMh> (ultimo accesso 08/05/2019).
2. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (consolidated version .7/8/2009). <https://bit.ly/2Wvtnwf> (ultimo accesso 08/05/2019).
3. Taymor E, Kanavos P. Comparative analysis of the regulatory requirements of orphan Medicinal products in the United States and European Union. Working Paper No. 45/2015. LSE Health, London School of Economics and Political Science. <https://bit.ly/2JakTHV> (ultimo accesso 08/05/2019).
4. Hall KA, Carlson MR. The current status of orphan drug development in Europe and in the US. *Intractable Rare Dis Res* 2014; 3:1-7.
5. Office of Orphan Products Development. List of orphan designations and approvals <https://bit.ly/2VpyeCA> (ultimo accesso 08/05/2019).
6. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2018. <https://bit.ly/2KQXIZW> (ultimo accesso 08/05/2019).
7. Dolgin E. Big pharma moves from 'blockbusters' to 'niche busters'. *Nat Med* 2010; 16: 837.
8. Kumar Kakkar A, Dahiya N. The evolving drug development landscape: from blockbusters to niche busters in the orphan drug space. *Drug Dev Res* 2014; 75: 231-4.
9. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al.; Second Workshop on Orphan Drugs participants. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 2018; 392: 791-4.
10. Cystic fibrosis boy, 8, urges firm to lower Orkambi drug price. *BBC News* 15 August 2018. <https://bbc.in/2WxjL3V> (ultimo accesso 08/05/2019).
11. Devarankoda S, Ganesh B, Mann J, Govindan R. Crizotinib, an orphan drug for treating non-small-cell lung cancer. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2015; 3: 1209-18.
12. Reardon S. Regulators adopt more orphan drugs. *Nature* 2014; 508: 16-7.
13. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 164-72.
14. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824-30.
15. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247: 1079-82.
16. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3.
17. Determinazione AIFA n. 818/2018 "Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del Decreto-Legge 6 luglio 2012, N. 95 (Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini

- nonché delle misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario) convertito con modificazioni nella legge 7 Agosto 2012, N. 135 - detta DG/8181/2018. <https://bit.ly/2PRMdlv> (ultimo accesso 08/05/2019).
18. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, Spinelli L, Imbriaco M, Riccio E. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of literature. *Genet Med* 2017; 19: 275-82.
 19. Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. State initiatives to control medication costs-can transparency legislation help? *N Engl J Med* 2016; 374: 2301-4.
 20. Avorn J. The \$2.6 billion pill: methodologic and policy considerations. *N Engl J Med* 2015; 372: 1877-9.
 21. Cohen D, Raftery J. Paying twice: the "charitable" drug with a high price tag. *BMJ* 2014; 348: g1445.
 22. Pollack A. Deal by Cystic Fibrosis Foundation raises cash and some concern. *New York Times* 19 November 2014.
 23. Sleigh SH, Barton CL. Repurposing strategies for therapeutics. *Pharm Med* 2010; 24: 151-9.
 24. Daniel MG, Pawlik TM, Fader AN, Esnaola NF, Makary MA. The Orphan Drug Act: restoring the mission to rare diseases. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 210-3.
 25. European Medicines Agency. <https://bit.ly/2VorZig> (ultimo accesso 08/05/2019).
 26. Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015; 385: 750-2.
 27. Himmelstein DU, Thorne D, Warren E, Woolhandler S. Medical bankruptcy in the United States, 2007: results of a national study. *Am J Med* 2009; 122: 741-6.
 28. Report on the Fair Pricing Forum 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
 29. Traversa G, Masiero L, Saggioccia L, Trotta F. Italian program for independent research: 10 year follow-up of funded studies in the area of rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 36 10.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Enrico Costa

Servizio di Farmacia

Azienda Ospedaliera Integrata Verona

Piazzale Ludovico Antonio Scuro 10

37134 Verona

E-mail: enrico.costa@aovr.veneto.it