Indagine conoscitiva sulle Malattie Rare
Commissione Affari Sociali della Camera dei Deputati
20 aprile 2015

Farmaci orfani (FO)

Documento di posizione

a cura del Gruppo di lavoro Farmaco Biotech, sottogruppo Farmaci Orfani

Premessa

Il settore Biotech dell'industria farmaceutica è quotidianamente al fianco degli operatori sanitari e dei pazienti nella cura e nel trattamento delle Malattie Rare. L'impegno è rivolto sia alla ricerca e allo sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche, sia all'accrescimento delle conoscenze medico-scientifiche in un settore decisamente trascurato fino a tempi recenti.

L'articolo 9 del Regolamento CE 141/2000 riporta che i medicinali qualificati come orfani conformemente alle disposizioni del regolamento possono beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani e in particolare delle misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico.
I farmaci orfani disponibili nell'Unione Europea devono rispondere a tre criteri obbligatori:

1) devono essere indicati per una patologia che mette in pericolo la vita o debilitante in modo cronico;
2) devono essere indicati per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;
3) non devono essere disponibili trattamenti validi o, se sono già disponibili dei trattamenti, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo

In Italia sono stati approvati, alla data di marzo 2015, 75 FO e 10 tra farmaci Orphan-like e farmaci approvati secondo i criteri Orphanet. Di questi 70 sono stati approvati dopo l'entrata in vigore del Regolamento EU nel 2000. Il 70% di questi farmaci è rimborsato dal SSN (Classe A o H) e il restante 30% è disponibile in classe C/Cnn.
I farmaci orfani approvati in Italia corrispondono all'81% di quelli approvati dall'*European Medicines Agency* (93) e un ulteriore 3% dei farmaci approvati dall'EMA è comunque disponibile per i pazienti in Italia grazie alla legge n. 648 del 1996[1,2].
La caratteristica di farmaco orfano non è, di per se quindi, sufficiente per il rimborso da parte del SSN italiano: infatti alcuni farmaci orfani sono stati classificati in classe C, cioè senza rimborso, a causa di un rapporto costo-beneficio giudicato come sfavorevole da AIFA. Il 50% dei farmaci Orfani approvati in Italia prevede l'uso dei Registri AIFA che ne garantiscono l'uso appropriato.

[1] http://www.ema.europa.eu/ema/
[2] Elenco farmaci autorizzati, sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Italia, differentemente da altri Paesi Europei, mostra una consolidata sensibilità istituzionale alla cura dei pazienti affetti da malattie rare, infatti, per accelerare la disponibilità sul mercato italiano di nuovi trattamenti approvati centralmente, le aziende farmaceutiche possono anticipare la richiesta di negoziazione del prezzo di un farmaco orfano anche prima della pubblicazione della decisione comunitaria sulla GUCE, ovvero appena espresso il parere positivo del Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'EMA circa la qualità, la sicurezza e l'efficacia del farmaco prossimo alla commercializzazione. È quanto disposto dal Decreto Balduzzi (Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla L. 8 novembre 2012, n. 189), che prevede inoltre che i farmaci autorizzati per i quali non è stata ancora avviata la negoziazione sulla rimborsabilità possano essere classificati in una fascia specifica (denominata C-nn), garantendone l'immediata possibilità di impiego. Qualora poi i tempi di richiesta di rimborsabilità all'AIFA da parte delle aziende fossero troppo lunghi, interviene in ausilio la cosiddetta Legge del Fare (Decreto-Legge n. 69/2013, convertito, con modificazioni, con Legge n. 98/2013), che dà mandato all'AIFA di sollecitare le aziende che non abbiano già provveduto entro 30 giorni dal provvedimento autorizzativo, a presentare domanda di prezzo e rimborso entro i 30 giorni successivi. I tempi consentiti dalla norma per la conclusione della procedura negoziale non devono superare i 100 giorni dalla data di presentazione della domanda.
Inoltre il DDL di Stabilità 2014 ha previsto che in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera relativo al budget assegnato ai farmaci orfani, , il ripiano sia ripartito tra tutte le aziende titolari di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), in base al rispettivo fatturato decurtando le quote relative ai farmaci orfani.

Poiché più di un terzo (18 su 48) delle Aziende farmaceutiche associate commercializza farmaci orfani e comunque tali Aziende commercializzano il 50% dei Farmaci Orfani approvati in Italia, l'associazione desidera mettere al servizio del Legislatore la propria esperienza per contribuire alla stesura in via definitiva di una proposta di legge, da troppo tempo in discussione ma ancora in sospeso, che migliori il livello di assistenza dei "malati rari" che, in Italia, comprende una popolazione stimata di 450 – 600 mila persone.

In particolare Assobiotec desidera portare all'attenzione del Legislatore due aspetti di prioritaria importanza anche per i pazienti e le loro famiglie:

1. Accesso omogeneo e tempestivo alla terapia su tutto il territorio nazionale;
2. Screening neonatale obbligatorio per le malattie genetiche che dispongono di una terapia di comprovata efficacia.

1. Accesso omogeneo e tempestivo alla terapia

L'8 giugno 2009 il Consiglio dell'Unione Europea ha adottato una Raccomandazione[3] all'azione nel campo delle malattie rare definita come malattia che riguarda non più di 5 su 10 mila Persone. La raccomandazione del Consiglio ha stabilito una strategia complessiva comunitaria per supportare gli Stati Membri nella diagnosi, trattamento e cura dei 36 milioni di cittadini europei con malattie rare. In particolare, gli Stati Membri si sono impegnati ad adottare programmi nazionali per le malattie rare entro il 2013.
Adottando queste raccomandazioni l'Italia e i Paesi dell'Unione Europea hanno riconfermato il loro impegno politico a prendersi cura, in Europa, dei pazienti con malattie rare.
Nonostante queste raccomandazioni e l'approvazione in Italia nel 2014 del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, Assobiotec desidera comunque evidenziare un aspetto particolarmente critico che emerge nella gestione quotidiana dei pazienti affetti da malattie rare per le quali sia disponibile una terapia nel nostro paese.
L'accesso alla terapia farmacologica, anche se autorizzata a livello centrale dall'AIFA, ad oggi non è affatto scontata né omogenea né soprattutto tempestiva sul territorio nazionale, spesso a causa di mere considerazione di contenimento dei costi da parte delle strutture coinvolte e dei prontuari implementati a livello locale (regionali, provinciali e ospedalieri), soprattutto nel caso di malattia rara in pazienti adulti. Il tempo che decorre dalla diagnosi del Centro di Riferimento, alla effettiva erogazione del farmaco, può essere di molti mesi (anche 9-12 mesi). In alcuni casi, si arriva al non riconoscimento della terapia prescritta. Questo comporta situazioni gravemente discriminatorie tra pazienti che vivono in Regioni differenti. Può succedere che due pazienti affetti della stessa malattia e a parità di severità ricevano o meno il trattamento approvato, solo perché risiedono in regioni diverse; in altri casi può succedere che il paziente muoia nel periodo intercorrente tra il piano terapeutico e l'inizio dell'erogazione della terapia per questioni burocratiche. In altri casi si assiste alla sospensione della terapia salvavita per carenze di budget denunciate dalla struttura ospedaliera. Vi sono casi di migrazioni da una città all'altra o da una regione all'altra per ottenere una terapia dovuta, solo per ragioni di budget. Le difficoltà richiamate sono sempre riconducibili alla mancanza di risorse a livello di singola ASL o singolo ospedale, e dall'impossibilità di pianificare questi costi al momento della stesura dei budget (a causa della bassa e non prevedibile incidenza di queste patologie).
Per porre un rimedio a quanto sopra, che rappresenta la quotidiana esperienza di pazienti affetti da una malattia rara e dagli operatori sanitari che hanno il compito di aiutarli, Assobiotec ritiene che una soluzione potrebbe essere trovata **nel liberare *in primis* gli ospedali e le ASL dall'onere del finanziamento per i farmaci orfani e far ricadere centralmente questo costo a livello regionale.** Questo consentirebbe a "l'elemento costo" di non essere più motivo di discriminazione tra pazienti affetti da malattie rare. Inoltre non ci sarebbero più ostacoli tra la diagnosi, il piano terapeutico e l'accesso ad una terapia salvavita.
L'utilizzo di molti i farmaci orfani con prezzo elevato, rimborsati dal SSN, è comunque monitorato e controllato tramite i Registri AIFA che ne assicurano l'uso razionale e l'impiego solo nei pazienti che possono trarne beneficio, raccogliendo inoltre i dati reali di sicurezza ed efficacia.

[3] COUNCIL RECOMMENDATION of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02)

2. *Screening* neonatale

La rarità di una malattia pone il problema intrinseco della tempestività di una diagnosi corretta. Una recente analisi[4] ha evidenziato tempi mediamente lunghi di diagnosi di una malattia rara (da 1 anno ad oltre 6 anni) e frequenti diagnosi errate (4 pazienti su 10 ricevono almeno una diagnosi errata, prima di giungere a quella corretta) inoltre il 30% degli intervistati si è dovuto spostare fuori regione per ricevere una diagnosi definitiva.

Questi numeri molto negativi sono inaccettabili dal momento che circa il 75% delle malattie rare colpisce bambini con meno di 6 anni di età e circa il 30% di pazienti muoiono prima dei 5 anni di età[5].

Lo *screening* neonatale è uno strumento capace di accelerare la diagnosi e di porre fine ad una odissea per il malato e i suoi familiari ottimizzando le risorse della Sanità pubblica.
La diagnosi precoce di una malattia rara a pochi giorni dalla nascita, consente di intervenire tempestivamente con un'opportuna dieta o laddove disponibile con uno specifico intervento terapeutico limitando i gravi danni che queste patologie, ad esito spesso infausto, comportano. Tuttavia ad oggi è obbligatorio a livello nazionale (legge 104 del 5 febbraio del 1992) solo per tre patologie:

Nell'ultimo anno ci sono stati dei segnali positivi, in particolare il comma 229 dell'art. 1 della Legge di Stabilità del 2014 ha stabilito stabilisce che, "*il Ministro della Salute adotti un decreto ministeriale, che preveda, in via sperimentale, di effettuare, nel limite di 5 milioni di euro, lo screening neonatale per la diagnosi precoce di patologie metaboliche ereditarie, per la cui terapia, farmacologica o dietetica, esistano evidenze scientifiche di efficacia terapeutica o per le quali vi siano evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporti un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione, anche di tipo dietetico*". Successivamente, nella Legge di Stabilità 2015 il finanziamento per gli screening è stato portato a 10 milioni di euro, a questo va aggiunto che presso la Commissione Igiene e Sanità si sta esaminando un disegno di legge sullo screening, appoggiato da tutte le forze politiche.
Ad oggi quello che manca è ancora il decreto di attuazione da parte del Ministero della Salute, previsto dalla legge di Stabilità del 2014.

Vi sono quindi molte malattie genetiche per le quali lo *screening* neonatale non è ancora offerto a livello nazionale pur essendo quest'ultimo tecnicamente fattibile e nonostante vi siano terapie disponibili o approcci dietetici di comprovata efficacia. Alcune Regioni virtuose hanno deciso di allargare autonomamente l'offerta di *screening* investendo nel futuro dei loro bambini, creando allo stesso tempo un rischio di forte discriminazione sul territorio nazionale a seconda della residenza del paziente, fino a quando questa situazione non verrà sanata con l'attuazione dal parte del Ministero della Salute del decreto di attuazione o, cosa più auspicabile, con l'approvazione del provvedimento sullo screening da parte del Parlamento, a questo va sicuramente aggiunta la necessità che gli screening neonatali vengano inseriti all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Lo sviluppo di leggi nazionali e regionali aventi lo scopo di promuovere una diagnosi precoce della malattia rara, quindi, dovrebbe andare di pari passo con lo sviluppo delle relative terapie, per evitare situazioni inaccettabili come quanto successo in Sicilia e qui di seguito riassunto.

[4] Il rapporto DIASPRO ROSSO 2012 di Uniamo
[5] http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf

Una giovane paziente siciliana, affetta da una malattia ultra-rara (circa un caso su 50.000 nuovi nati) si era recentemente sottoposta ad una delicata e costosa operazione specialistica negli Stati Uniti. Si tratta di una sofferenza e di una spesa che si sarebbero potute evitare con uno *screening* neonatale allargato. La ragazza è affetta da una malattia neuro metabolica conosciuta come Glutarico Aciduria Tipo I, dovuta al difetto di glutaril-coenzima A deidrogenasi, un enzima mitocondriale, per la quale sono disponibili sia un test diagnostico efficace che un trattamento dietetico specifico (integrazione di carnitina). Se la stessa paziente fosse nata in Emilia Romagna, Toscana o Umbria, esempi di Regioni in cui è offerto il test specifico, l'identificazione precoce della patologia e l'inizio tempestivo della terapia avrebbero potuto prevenire in prima battuta il danno neurologico acuto, senza richiederne l'operazione. Uno *screening* dal costo di pochi euro quindi avrebbe evitato i € 300.000 dell'operazione oltre che alle incommensurabili sofferenze di questa piccola paziente.

Per contro nell'esperienza medica nazionale sono anche noti casi di persone affette da gravissime malattie genetiche rare che, diagnosticati alla nascita hanno beneficiato enormemente della terapia ed oggi conducono una vita normale. Tra tutti il caso dei due fratellini marchigiani, entrambi affetti da mucopolisaccaridosi: il fratellino diagnosticato alla nascita per la stessa malattia è stato trattato precocemente ed è in buona salute, purtroppo invece la sorella aveva ricevuto una diagnosi tardiva, dopo oltre 4 anni, che ha portato all'accumulo di danni irreversibili.

Lo *screening* neonatale quindi può fare la differenza tra la vita, la disabilità grave o addirittura la morte. Assobiotec ritiene importante favorire un dibattito costruttivo per **implementare leggi che favoriscano l'identificazione precoce di tutte le malattie genetiche per le quali si disponga di terapie** (per esempio attraverso uno *screening* neonatale di popolazione). Uno *screening* neonatale allargato ha un costo assolutamente sostenibile, circa € 50 a bambino[6]. Per contro, una diagnosi tardiva, non solo genera danni ai pazienti che durano tutta la vita, ma genera notevoli costi a carico della famiglia e dello Stato per la necessaria assistenza.

E' contradditorio dopo che si è deciso di rimborsare un farmaco orfano, ammettendo quindi il bisogno di cura ancora insoddisfatto, non fornire una diagnosi e quindi accesso al farmaco, nei tempi utili per prevenire morbilità e mortalità.

[6] Studio SISMME 2008.