

# Farmaci Orfani

## cosa sono e perché vanno incentivati

---

*Preparato dal Gruppo di Lavoro Farmaci Orfani  
Aprile 2014*



# Chi siamo?

Siamo un gruppo di 5 aziende farmaceutiche con una consolidata esperienza nel campo delle malattie rare.

Le nostre aziende sono impegnate quasi esclusivamente nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci orfani su scala internazionale.

In Italia commercializziamo 19 farmaci orfani. Il primo è stato approvato in Italia nel lontano 1999, l'ultimo nel 2014, altri sono attualmente in fase autorizzativa.

In ambito ospedaliero rappresentiamo il 50% del mercato dei farmaci orfani.

# Che cosa sono i Farmaci Orfani?

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

La **bassa prevalenza** nella popolazione non significa però che le persone con malattia rara siano poche. Si parla infatti di un fenomeno che colpisce milioni di persone in Italia e addirittura decine di milioni in tutta Europa.

Il numero di **Malattie Rare** conosciute e diagnosticate oscilla tra le **7000** e le **8000**.

# L'importanza della legislazione

A causa della limitata popolazione di pazienti per cui sono indicati i FO, l'Industria farmaceutica ha tralasciato a lungo lo sviluppo di tali molecole a favore dello sviluppo di molecole per la cura di grandi popolazioni di paziente.

La prima normativa relativa ai farmaci orfani tesa a superare tale ostacolo è stata introdotta negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'Orphan Drug Act.

Successivamente legislazioni diverse, ma con la caratteristica comune di prevedere degli incentivi per i farmaci orfani, sono state approvate in Giappone (1993), Australia (1997).

Nell'**Unione Europea** l'incentivazione allo sviluppo dei farmaci orfani è stata affrontata con il **Regolamento CE n. 141/2000** e successivamente con il Regolamento CE n. 847/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea.

# Il Regolamento Europeo

Mediante questi regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la **designazione di Farmaco Orfano (FO)**, l'assegnazione di tale qualifica da parte del *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* dell'*European Medicines Agency (EMA)*, gli incentivi e l'approvazione.

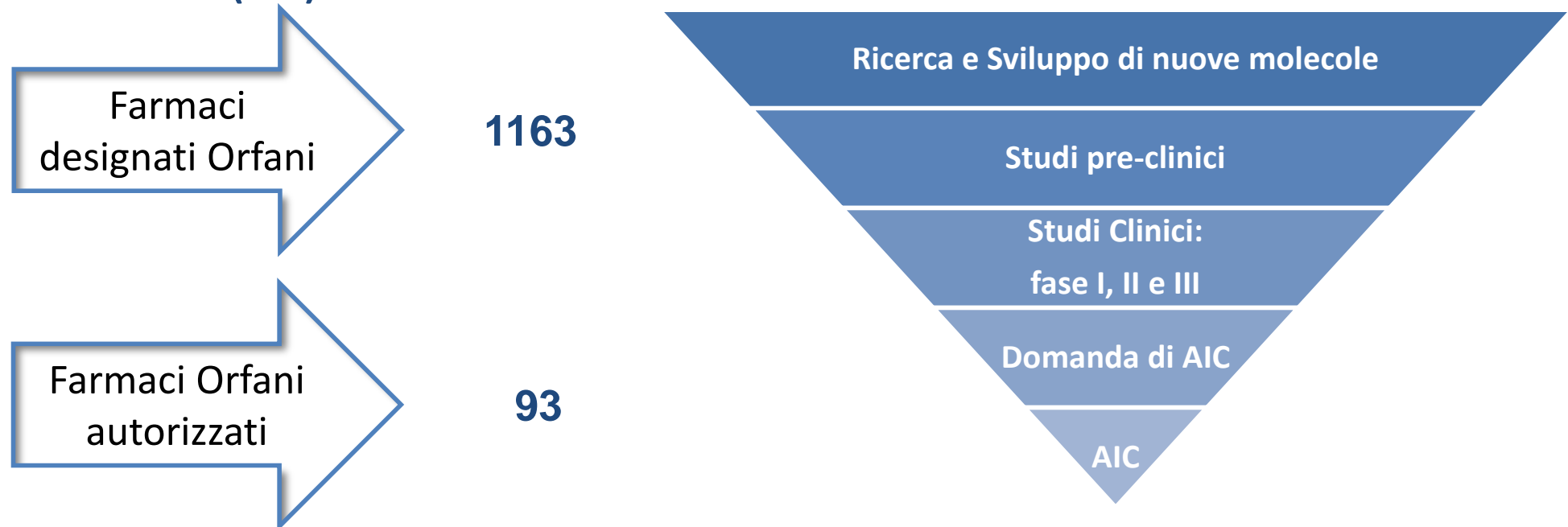
L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco orfano avviene obbligatoriamente dal 2004 attraverso la procedura centralizzata.

Il Regolamento Europeo prevede una serie di **incentivi per i farmaci orfani**:

- procedura gratuita di *scientific advice*,
- sconto sulla tassa di esame,
- l'esclusiva di mercato per 10 anni.

# Dalla Designazione all'Autorizzazione

Ben pochi farmaci designati **orfani** raggiungono l'**Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**



Dall'implementazione del Regolamento in Europa più di **1100** farmaci hanno ottenuto la **designazione orfana** e soltanto **93** sono stati **Autorizzati all'Immissione in Commercio**.

Fonte: European Medicines Agency/Rare disease (orphan) designations

# Il 20 % della sperimentazione clinica in Italia è effettuata con farmaci orfani

Table 13

## Clinical trials on rare diseases per phase

CT authorised in 2013: 583 of which 117 (20.1%) on rare diseases

Phase	2013	
	CT	%
Phase II	47	40.2
Phase III	46	39.3
Phase I	20	17.1
Phase IV	4	3.4
Bioeq / Bioav	0	0.0
<b>Total</b>	<b>117</b>	<b>100.0</b>

AIFA – 13<sup>th</sup> National Report on Clinical Trials of drugs in Italy - 2014

# Miglioramento significativo della situazione clinica dei pazienti affetti da malattie gravi e rare

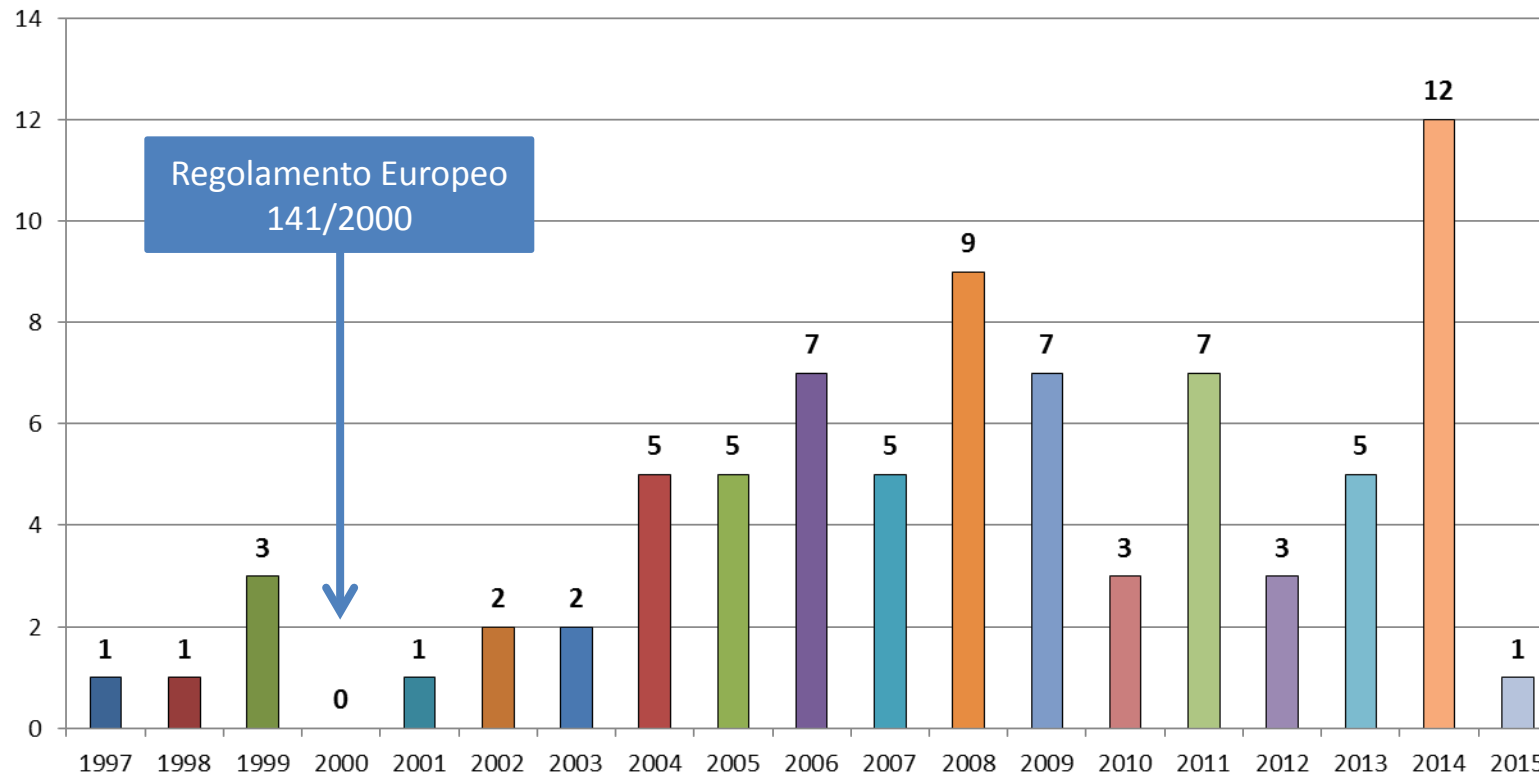


In molti casi i farmaci orfani hanno **trasformato** quelle che precedentemente erano condizioni acute, che portavano a morte prematura, in condizioni croniche ed hanno cambiato in modo radicale la gestione di queste condizioni <sup>[1]</sup>.

<sup>1</sup> Assessment of the impact of OMPs on the European Economy and Society. OHE November 2010



# I farmaci orfani disponibili in Italia

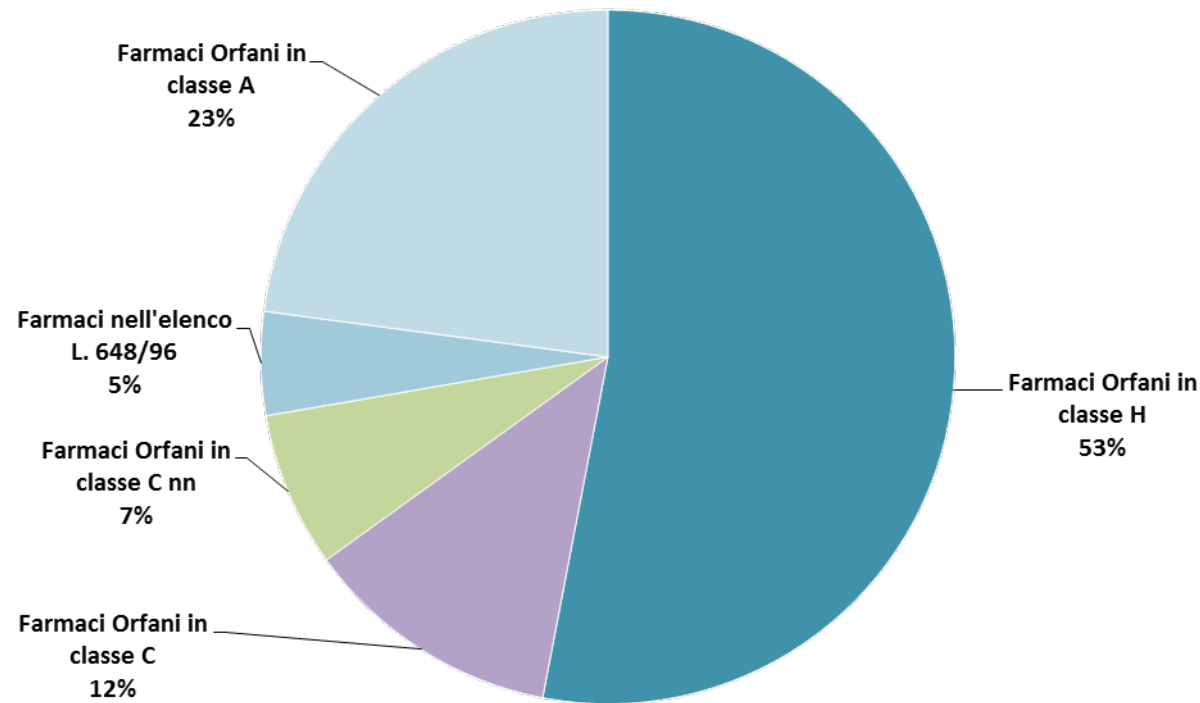


Ad oggi sono stati classificati ai fini della rimborsabilità **79 farmaci orfani** di cui 74 dopo l'approvazione del Regolamento EU nel 2000.

L'**78%** dei **93** Farmaci Orfani approvati in EU è disponibile in Italia.

Fonte: European Medicines Agency / Gazzetta Ufficiale Italiana

# Rimborsabilità da parte del SSN dei Farmaci Orfani in Italia



Il **81%** dei Farmaci Orfani è rimborsato dal SSN

# La spesa per farmaci orfani in Italia

Tabella 1.9.6. Trend di spesa e consumo per i farmaci orfani, anni 2008-2013\*

ANNO	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Spesa farmaci orfani	381.575.880	506.678.965	656.650.964	799.862.219	671.151.042	913.602.076
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	6,8	8,43	10,04	11,4	8,04	4,65
Consumo (DDD) farmaci orfani	3.950.037	5.271.295	6.595.432	7.494.000	5.905.112	7.474.114
Incidenza % farmaci orfani sul consumo	0,16	0,21	0,23	0,2	0,16	0,03

\* I dati di spesa e consumo sono stati elaborati per l'anno 2013 sulla base della nuova classificazione approvata dal CdA dell'AIFA (delibera n. 10 del 27 febbraio 2014); tali risultati non sono confrontabili con quelli relativi agli anni precedenti. A partire dal 2013, la spesa e i consumi sono relativi sia all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche, sia all'erogazione convenzionale attraverso le farmacie territoriali.

Nel 2013 la spesa dei FO ospedaliera è stata di € 633 milioni, il 69% della spesa totale per i FO.

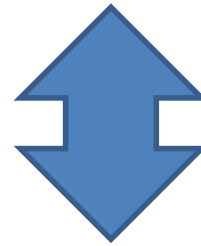
Fonte: Rapporto Osmed 2013 e AIFA (Procedimento di ripiano dello sfondamento del tetto del 3,5% della spesa farmaceutica ospedaliera 2013 ai sensi della legge 135/2012 e ss.mm.ii)

# I Falsi Miti



## IL MITO:

- I farmaci sono spesso utilizzati impropriamente generando spreco.



## I FATTI:

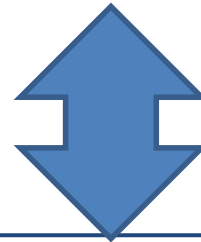
- Quasi la metà dei Farmaci Orfani rimborsati dal SSN sono inseriti nei Registri AIFA.
- Circa il 70 % della spesa ospedaliera per i Farmaci Orfani è monitorata attraverso i Registri AIFA.
- Il restante 24% della spesa ospedaliera per i Farmaci Orfani è per terapie enzimatiche sostitutive che per definizione non possono essere utilizzati per altre indicazioni.

# I Falsi Miti



## IL MITO:

- I Farmaci Orfani sono troppo spesso sviluppati per un sottogruppo di pochi pazienti affetti da una patologia comune *'SALAMI SLICING'*



## I FATTI:

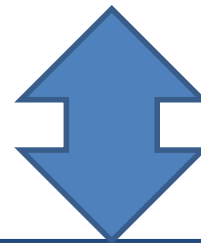
- Il COMP (Comitato per i medicinali orfani) designa Orfano un farmaco solo se la patologia per la quale è stata richiesta la designazione è rara oppure se senza incentivi è improbabile che la commercializzazione del prodotto nella Comunità generi sufficienti ritorni sugli investimenti.
- Se la patologia è comune ma il farmaco è indicato per una sottopopolazione rara, il farmaco non può essere designato orfano dal COMP, se non in presenza di specifiche caratteristiche farmacologiche che rendano esclusivo l'utilizzo in quella sottopopolazione.
- La designazione di FO, che è legata alla rarità della patologia, non va confusa con l'indicazione del FO che può essere invece limitata a una sottopopolazione.

# I Falsi Miti



## IL MITO:

- Lo sviluppo e la registrazione dei Farmaci Orfani viene spesso fatta sequenzialmente aggiungendo nel tempo indicazioni '*INDICATION CREEP*'.



## I FATTI:

Non è supportata dai 14 anni di esperienza Europea:

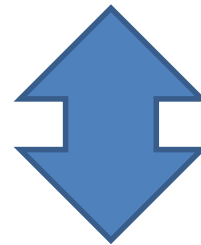
- Ben l'86% dei FO (n. 80) in EUROPA è autorizzato per una sola indicazione.
- L'13% dei FO (n. 12) è autorizzato per 2 indicazioni.
- Solamente n. 1 FO (1%) presenta più di due indicazioni (4).

# I Falsi Miti

A blue stamp with the word "EXCLUSIVE" in white, tilted at an angle.

## IL MITO:

- Alcune molecole che hanno sia una indicazione per una malattia rara sia una per una malattia comune, mantengono i benefici esclusivi dei Farmaci Orfani.



## I FATTI:

- La molecola Sildenafil è il principio attivo di due diverse specialità medicinali, Revatio (farmaco orfano) e Viagra farmaco indicato per una malattia comune e i fatturati di queste due molecole vengono rendicontati distintamente.
- Alcuni farmaci hanno dovuto rinunciare alla designazione orfana per ottenere l'autorizzazione a indicazioni non-orfane (es. Glivec).

# La normativa sui farmaci orfani in Italia

Nel corso del 2013 sono state emanate alcune norme volte a favorire l'accesso ai farmaci orfani, in particolare:

La legge di stabilità ha previsto dei **meccanismi di tutela di tipo economico** dei titolari di medicinali orfani:

in caso di sfondamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a livello nazionale, **i titolari di medicinali orfani** per quanto di loro competenza sullo sfondamento nazionale **vengono esclusi dal ripiano**, tale onere viene attribuito a tutte le altre aziende titolari di medicinali coperti da brevetto in proporzione al proprio fatturato (art. 15, comma 8, lettere i e i-bis, della L. n. 135/2012, come modificato dall'art. 1, comma 228, della L. 27 dicembre 2013, n. 147).

La legge del Fare (Legge n. 98/2013) ha previsto che i tempi per la conclusione della procedura negoziale per i farmaci orfani non debbano superare i **100 giorni** dalla data di presentazione della domanda (art. 12, comma 5 bis del decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189).



# Il perché di queste norme (1/6)

## ASSENZA DI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

- I tetti possono essere applicabili laddove vi siano farmaci che abbiano alternative terapeutiche. I farmaci orfani sono per definizione indicati per patologie senza alternative terapeutiche.
- A differenza degli altri farmaci dove le nuove molecole combattono con quelle già in commercio per le quote di mercato (per cui il *sovra-budget* di un prodotto equivale al *sotto-budget* di uno o più prodotti in concorrenza), per i farmaci orfani la spesa è per definizione incrementale, non essendoci farmaci già in commercio da scalzare dal mercato.
- **Utilizzare il criterio della spesa storica, come per gli altri farmaci, per definire i budget dei FO vorrebbe dire di fatto limitare l'accesso al FO ai soli pazienti già in trattamento.**

# Il perché di queste norme (2/6)

## IMPOSSIBILITA' DI NON FORNIRE IL FARMACO

- Una azienda farmaceutica con farmaci ospedalieri tradizionali all'approcciarsi del tetto di spesa può, legittimamente e senza nocimento per i pazienti, non rispondere alla prossima gara o richiesta d'offerta e quindi non fornire il prodotto perché comunque altre aziende lo faranno in sua vece.
- Di contro una azienda farmaceutica con **FO non può non rispondere ad una gara o richiesta di offerta all'approssimarsi del tetto di spesa, poiché nessun altra azienda potrà assicurare ai pazienti il farmaco di cui abbisognano.**

# Il perché di queste norme (3/6)

## APPROPRIATEZZA D'USO GARANTITA

- A differenza degli altri farmaci, il consumo dei FO non è correlato alla dimensione della promozione commerciale, ma direttamente al numero dei pazienti diagnosticati.
- Ben 21 su 35 (60%) farmaci orfani ad uso ospedaliero (classe H) prevedono l'inserimento dei pazienti nei Registri di Monitoraggio AIFA che ne assicurano l'utilizzo secondo le indicazioni approvate.
- I Registri di Monitoraggio AIFA rappresentano lo strumento più appropriato per il controllo della spesa di FO.







# Il perché di queste norme (4/6)

## INAPPLICABILITA' DELL'INCREMENTO PERCENTUALE

- Nei calcoli di applicazione dei Budget alle aziende farmaceutiche tradizionali si prevedono piccoli aumenti (o diminuzioni) alla spesa storica a seconda del fondo disponibile e dell'eventuale lancio di nuovi prodotti.
- **Un FO non di rado può essere usato anche da soli 10 pazienti: l'incremento (o la perdita) di un paziente porta conseguentemente ad aumenti (o diminuzioni) di fatturato del 10%.**
- Per questo il budget dei FO va quindi commisurato al numero di pazienti prevalenti ed incidenti e anche alla cronicità della patologia, ove presente.

# Il perché di questa norme (5/6)

## TRE ESEMPI ILLUSTRATIVI

2010	2011	Δ
<b>NAGLAZYME (mucopolisaccaridosi 6)</b>		
 : 14	 : 15	+ 1 pz
Incremento fatturato		+ 8%
<b>ALDURAZYME (mucopolisaccaridosi 1)</b>		
 : 22	 : 26	+ 4 pz
Incremento fatturato		+ 8%
<b>ELAPRASE (mucopolisaccaridosi 2)</b>		
 : 53	 : 52	- 1 pz
Incremento fatturato		- 4%

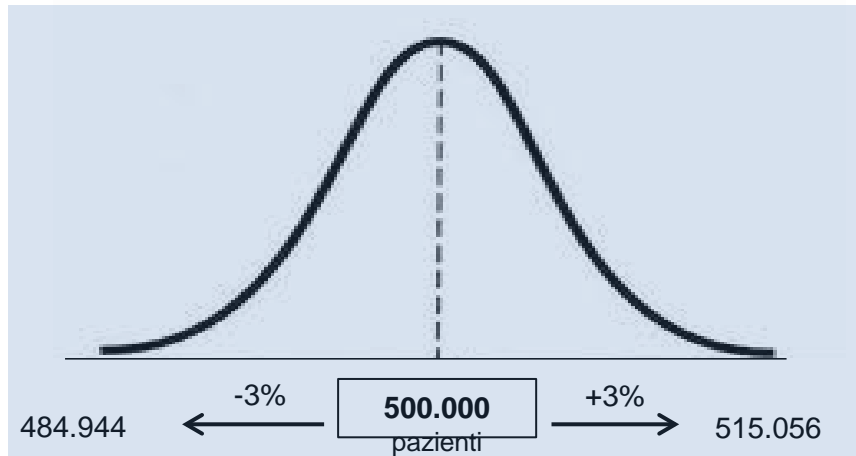
Da questa tabella risulta evidente che **variazioni anche minime del numero di pazienti sono legate a variazioni di fatturato «fuori scala» rispetto agli incrementi di budget mediamente concessi da Aifa (1-3% nei budget territoriali, e prevedibilmente inferiori per l'ospedaliera).**

# Il perché di queste norme (6/6)

## COMPLESSITA' DELLA PREVISIONE

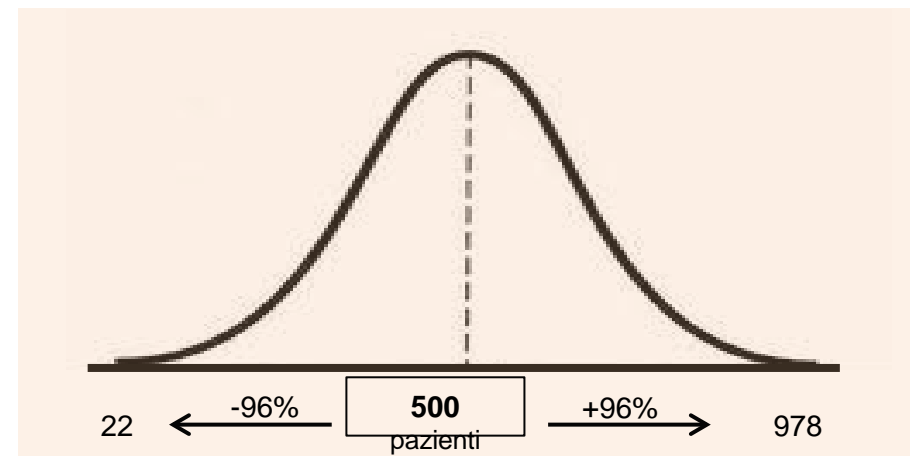
### Malattie NON rare

Esempio 500.000 pazienti



### Malattie rare

Esempio 500 pazienti



Assunzioni: Popolazione 60 milioni e intervallo di confidenza del 95%

Inoltre, la previsione dei pazienti con malattie rare da trattare, a parità di intervallo di confidenza, comporta una maggiore variabilità % rispetto a patologie NON rare. Pertanto non si addicano ai FO le stesse modalità di calcolo di budget dei farmaci «tradizionali» basate su meri incrementi % rispetto allo storico.

# Conclusioni

- Nonostante che il numero di farmaci orfani approvati in Europa dalla emanazione del regolamento EU 141/2000 sia significativo (93) ancora alcune migliaia di malattie rare non hanno un trattamento farmacologico efficace;
- In Italia è disponibile il 78% dei farmaci orfani approvati in Europa e un 80% di questi è rimborsato dal SSN;
- Nessuno dei (falsi) miti sui farmaci orfani relativi a pratiche improprie nella loro registrazione da parte delle imprese supera la prova dei fatti;
- I farmaci orfani hanno delle peculiarità, quali ad esempio la mancanza di alternative terapeutiche e il numero ridotto di pazienti trattati, che fanno sì che le regole di contenimento della spesa farmaceutica, applicabili ai farmaci comuni che hanno alternative terapeutiche, non possano trovare applicabilità;
- L'Italia grazie sia alla ricerca clinica svolta nel paese e sia alla legislazione (legge 648/96, legge 135/2012, decreto 158/2012) è uno dei paesi all'avanguardia nel mondo per l'accesso a cure efficaci ed ai farmaci orfani da parte dei pazienti con malattie rare. **Un primato da difendere e rafforzare.**