

I farmaci orfani nell'Unione Europea e in Italia

European and Italian regulation on orphan medicinal products



REVIEW

Roberta Joppi ¹

¹ Politiche Regolatorie del Farmaco, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

ABSTRACT

The paper presents an overview of the European and Italian Regulation on Orphan Medicinal Products (OMPs), along with some data on the OMPs licensed in the EU from 2000 to 2012. The EU legislation encourages pharmaceutical companies to develop drugs for rare diseases, so-called "orphan drugs". The European Medicine Agency recognizes orphan drug status mainly on the basis of the prevalence of the disease ($\leq 5/10,000$), and potential benefit. Orphan status implies incentives for pharmaceutical companies. From 2000 up to 2012 890 candidate orphan drug designations received a positive opinion and the marketing authorization was granted to 72 OMPs corresponding to 80 different indications. Currently, 59 OMPs are available to Italian patients either because licensed to the market by the AIFA or included in the list of the L. 648/96. Despite of an encouraging regulation nearly all the currently estimated rare diseases still await treatments.

Keywords

Orphan drugs; Rare diseases; Pharmaceutical legislation

LA LEGISLAZIONE EUROPEA SUI FARMACI ORFANI

I farmaci orfani sono prodotti medicinali destinati al trattamento delle malattie rare. Nell'Unione Europea (UE) sono considerate rare le malattie che colpiscono meno di cinque persone su 10.000. Si tratta di una cifra apparentemente piccola ma, considerando la popolazione dei 27 paesi membri, significa che per alcune patologie, in UE, potrebbero esservi circa 246.000 malati. È opportuno sottolineare che la maggior parte dei pazienti è affetta da malattie ancora più rare, che colpiscono una persona su 100.000 o più. Quindi, complessivamente si stima che oggi nell'UE le 5.000-8.000 malattie rare esistenti colpiscono nell'insieme il 6-8% della popolazione, ossia da 27 a 36 milioni di persone [1].

La maggior parte delle malattie rare è dovuta a difetti genetici, ma all'origine vi può anche essere un'esposizione ambientale durante la gravidanza o in uno stadio successivo della vita, spesso in combinazione con una predisposizione genetica. I sintomi possono apparire alla nascita o durante l'infanzia, anche se più del 50% delle malattie rare si manifesta nell'età adulta. Di solito non esistono cure efficaci ma, con esami finalizzati a una diagnosi precoce seguiti da un adeguato trattamento, in alcuni casi è possibile migliorare la

qualità della vita del paziente e aumentarne la speranza di vita [1].

L'Europa, rispetto ad altri paesi (Stati Uniti, Giappone), ha tardato ad adottare una politica unificata in materia di farmaci orfani. A partire dal 1995, con il nuovo sistema comunitario di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali, valido in tutti i paesi dell'Unione Europea, è iniziata una politica più omogenea. Ciò ha portato all'adozione, il 16 dicembre 1999, del Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento e del Consiglio d'Europa sui medicinali orfani, entrato in vigore il 27 aprile 2006 [2]. Tale Regolamento, ispirato in larga misura alla normativa già in vigore negli Stati Uniti, aveva l'obiettivo di istituire una procedura comunitaria di assegnazione dello status di medicinale orfano e di garantire incentivi alla ricerca, allo sviluppo e alla commercializzazione di tali farmaci, concedendo, in particolare, un'esclusiva di mercato.

Il Regolamento europeo n. 141/2000 [2] definisce "orfani" i medicinali che l'industria farmaceutica ha scarso interesse a sviluppare e commercializzare nelle normali condizioni di mercato, in quanto destinati a pochi pazienti e, pertanto, poco remunerativi. Un farmaco, quindi, si definisce "orfano" perché manca l'interesse da parte dell'industria farmaceutica ad investire nel suo sviluppo. Come già

Corresponding author

Roberta Joppi
roberta.joppi@marionegri.it

Disclosure

No funding was received for the manuscript

accennato, al fine di stimolare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di prodotti farmaceutici per la profilassi, la diagnosi o la terapia delle malattie rare, la normativa europea stabilisce i criteri per l'attribuzione dello *status* (o designazione) di farmaco orfano in UE:

- medicinali destinati alla diagnosi, profilassi o terapia di patologie che colpiscono meno di cinque persone su 10.000, ne pongono a rischio la vita oppure sono causa di un'afezione altamente invalidante o cronica e grave (criterio della prevalenza);
- farmaci la cui commercializzazione, in assenza d'incentivi, non garantirebbe un ritorno economico sufficiente a giustificare gli investimenti necessari al loro sviluppo e che sono destinati a profilassi, diagnosi o terapia di malattie che pongono a rischio la vita oppure di affezioni seriamente invalidanti oppure gravi e croniche (criterio della "remunerazione insufficiente rispetto all'investimento");
- non sia disponibile in UE alcuna profilassi, modalità diagnostica o alcuna terapia della malattia in oggetto, che possano essere giudicati soddisfacenti (criterio della "modalità non soddisfatta");
- nel caso in cui fossero già disponibili profilassi, modalità diagnostiche o trattamenti per la patologia in oggetto, il nuovo prodotto dovrà dimostrare un beneficio significativo per i pazienti (criterio del "beneficio significativo").

La designazione di farmaco orfano è rilasciata dal *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), una commissione che opera presso l'Agenzia europea per la valutazione dei farmaci (EMA), nel caso in cui la ditta farmaceutica richiedente sia in grado di dimostrare che il medicinale che intende sviluppare possiede il primo o il secondo criterio sopra indicato, unitamente al terzo o al quarto.

Il Regolamento europeo n. 141/2000 [2] prevede per lo *status* di farmaco orfano la possibilità di usufruire di alcuni incentivi, in particolare:

- l'accesso gratuito all'assistenza nell'elaborazione di protocolli di studio, messa a disposizione dall'EMA;

- l'accesso alla procedura centralizzata di autorizzazione europea all'immissione in commercio (MA), unitamente alla riduzione della quota prevista da EMA per la valutazione del dossier registrativo relativo ad un nuovo farmaco;
- l'esclusiva di mercato in UE per 10 anni. In questo caso sono possibili tre deroghe: in primo luogo, su concessione della ditta; secondariamente, nel caso di carenza nella fornitura del prodotto autorizzato al commercio; in terzo luogo, qualora il nuovo farmaco, benché simile a quello già esistente, possa dimostrare una superiorità clinica rispetto a quest'ultimo (ovvero si dimostri, più sicuro o più efficace o, in qualunque altro modo, clinicamente superiore al/ai prodotto/i esistente/i);
- eventuali incentivi nazionali;
- programmi comunitari di ricerca a supporto di studi condotti al livello europeo sulla storia naturale delle malattie rare, la loro patofisiologia e lo sviluppo di interventi a carattere profilattico, diagnostico e terapeutico.

A fine 2012, a 12 anni dall'introduzione della normativa europea sui medicinali orfani, il COMP aveva valutato 1.082 richieste e attribuito la designazione di farmaco orfano a 890 molecole [3].

I FARMACI ORFANI APPROVATI A LIVELLO EUROPEO

Il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA è responsabile della valutazione di tutti dossier regolatori presentati dalle ditte farmaceutiche che richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo farmaco. È compito del CHMP verificare se il nuovo farmaco rispetta i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia previsti dalla normativa europea [4]. Come sopra ricordato dal 2000 a fine 2012, è stato attribuito lo *status* di farmaco orfano a 890 principi attivi. Nello stesso periodo 72 medicinali orfani hanno ricevuto la MA. In Tabella I sono riportati i farmaci autorizzati con le rispettive indicazioni terapeutiche, la prevalenza di malattia nell'Unione Europea, la data di designazione come farmaco orfano e quella della MA.

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazione	Prevalenza ^a	Data status F.O.	Data MA	Data AIC*	Δ# (in mesi)
Adcetris	Brentuximab vedotin	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hodgkin (LH) CD30+ in pazienti adulti recidivati o refrattari • Linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL) 	HL = 0,24 sALCL = 0,1-0,9	15/01/2009	25/10/2012	L. 648 del 31/10/2012	6 gg
Afinitor	Everolimus	Carcinoma renale avanzato, in progressione con o dopo trattamento con VEGF-targeted therapy	3,48	05/06/2007	03/08/2009	27/05/2010	9

continua >

> segue

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazione	Prevalenza ^o	Data status F.O.	Data MA	Data AIC*	Δ# (in mesi)
Aldurazyme	Laronidasi	Mucopolisaccharidosi di tipo 1	0,025	14/02/2001	10/06/2003	03/11/2004	17
Arzerra	Ofatumumab	Leucemia linfocitica cronica, refrattaria al trattamento con fludarabina e alemtuzumab	3,5	07/11/2008	19/04/2010	06/05/2011	13
Atriance	Nelarabina	<ul style="list-style-type: none"> Leucemia linfoblastica acuta a cellule-T (T-ALL) Linfoma linfoblastico a cellule-T (T-LBL) 	1,1	16/06/2005	22/08/2007	19/05/2008	14
Bronchitol	Mannitolo	Fibrosi cistica nell'adulto di età > 18 anni, quale terapia aggiuntiva alla migliore terapia standard	1,0	07/11/2005	13/04/2012	Non disponibile	
Busilvex	Busulfan	Trattamento di condizionamento precedente al convenzionale trapianto di cellule emopoietiche progenitrici in pazienti adulti e pediatrici	0,7	29/12/2000	09/07/2003	13/06/2005 ^s	23
Carbaglu	Acido carglumico	Iperammoniemia dovuta a deficit di N-acetilglutammato sintetasi	0,00125	18/10/2000	24/01/2003	03/11/2004	22
Cayston	Aztreonam lisina	Infezioni da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in pazienti affetti da fibrosi cistica di età ≥ 18 anni	1,3	21/06/2004	21/09/2009	26/04/2012	31
Ceplene	Istamina cloridrato	Terapia di mantenimento in adulti affetti da leucemia mieloide acuta	0,7	11/04/2005	07/10/2008	18/11/2011	37
Cystadane	Betaina cloridrato	Omocistinuria	0,165	09/07/2001	15/02/2007	17/04/2008	14
Dacogen	Decitabina	Leucemia mieloide acuta in pazienti di età > 65 anni non candidabili alla chemioterapia standard d'induzione	1-5	08/06/2006	20/09/2012	Non disponibile	
Diacomit	Stiripentolo	Sindrome di Dravet, qualora le crisi epilettiche non siano adeguatamente controllate con clobazam e valproato	0,4	05/12/2001	04/12/2007	29/10/2009 ^s	20
Elaprase	Idursulfase	Mucopolisaccharidosi di tipo 2 (sindrome di Hunter)	0,02	12/11/2001	08/01/2007	04/03/2011	50
Esbriet	Pirfenidone	Fibrosi idiopatica polmonare di grado medio-moderato dell'adulto	3,0	16/11/2004	28/02/2011	Non disponibile	
Evoltra	Clofarabina	Leucemia linfoblastica acuta in pazienti pediatrici	0,4	05/02/2002	29/05/2006	21/03/2007	10
Exjade	Deferasirox	Terapia chelante del ferro	2,7	13/03/2002	28/08/2006	13/03/2007	7
Fabrazyme	Agalsidasi beta	Malattia di Fabry	0,027	08/08/2000	04/05/2001	15/01/2002	8
Firazyr	Icatibant	Trattamento sintomatico di attacchi acuti di angioedema ereditario nell'adulto (carezza dell'inibitore della C1-esterasi)	3,0	17/02/2003	11/07/2008	25/05/2009	10
Firdapse	Amifampridina	Sindrome miastenica di Lambert-Eaton nell'adulto	0,1	18/12/2002	23/12/2009	16/01/2012	25
Gliolan	Acido 5-aminolevulinico cloridrato	Diagnosi fotodinamica intraoperatoria di residui di glioma maligno (stadio secondo OMS III e IV)	1,0	13/11/2002	07/09/2007	Non disponibile	-
Glivec	Imatinib	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti adulti e pediatrici con leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia (bcr-abl) positivo (Ph+) Leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+ ALL) Malattie mielodisplastiche/mieloproliferative (MDS/MPD) Sindrome ipereosinofila avanzata (HES) e/o leucemia eosinofila cronica (LEC) Tumori stromali del tratto gastro-intestinale (GIST) maligni non operabili e/o metastatici, positivi al Kit (CD 117) Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) non resecabile 	CML = 0,9 ALL = 0,65 MDS/MPD = 2,3 HES = 0,15 GIST = 0,3 DFSP = 0,1	14/02/2001	27/08/2001	12/12/2001	4
Glybera	Alipogene tiparvovec	Deficit di lipasi lipoproteica	0,02	08/03/2004	29/11/2012	Non disponibile	
Ilaris	Canakinumab	Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo > 15 kg	0,05	20/03/2007	23/10/2009	08/10/2010	12
Increlex	Mecasermin	Grave deficit primario del fattore della crescita insulino-simile di tipo -1 in pazienti tra i due e i 18 anni di età	2,0	26/08/2005	03/08/2007	17/04/2008	8
Inovelon	Rufinamide	Sindrome di Lennox Gastaut in pazienti di età ≥ 4 anni	0,1-0,2	09/10/2004	16/01/2007	22/09/2008	20
Jakavi	Ruxolitinib	Trattamento di pazienti adulti che presentano sintomi correlati a splenomegalia o sintomi legati a mielofibrosi primaria o secondaria a policitemia vera o a trombocitemia essenziale	0,4-1,4	07/11/2008 03/04/2009	23/08/2012	Non disponibile	-

continua >

> segue

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazione	Prevalenza°	Data status F.O.	Data MA	Data AIC*	Δ# (in mesi)
Kalydeco	Ivacaftor	Fibrosi cistica in pazienti di età > 6 anni che presentano la mutazione G551D nel gene CFTR	1,0	08/07/2008	23/07/2012	Non disponibile	-
Kuvan	Sapropterin cloridrato	Trattamento dell'iperfenilalaninemia in pazienti adulti e pediatrici di età > 4 anni affetti da: • fenilchetonuria; • deficit di tetraidrobiopterina (BH4)	1,7	08/06/2004	02/12/2008	08/06/2009	6
Litak	Cladribina	Leucemia a cellule capellute	3,65		14/04/2004	04/03/2009	59
Lysodren	Mitotane	Carcinoma corticosurrenalico avanzato (non resecabile, metastatico o recidivo)	0,1	12/06/2002	28/04/2004	11/02/2005	10
Mepact	Mifamurtide	Indicato nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti per il trattamento dell'osteosarcoma non metastatico ad alto grado resecabile chirurgicamente	0,5	21/06/2004	06/03/2009	09/12/2010	21
Mozobil	Plerixafor	In combinazione con G-CSF per stimolare per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti con linfoma e mieloma multiplo con una scarsa mobilitazione cellulare	0,6	24/10/2004	31/07/2009	14/11/2011	28
Myozyme	Aglicosidasi alfa	Malattia di Pompe	0,137	14/02/2001	29/03/2006	15/11/2006	8
Naglazyme	Galsulfase	Mucopolisaccaridosi 4 (deficit di N-acetilgalattosamina 4-sulfatasi; sindrome di Maroteaux-Lamy)	0,024	14/02/2001	24/01/2006	19/02/2007	13
Nexavar	Sorafenib tosilato	• Carcinoma epatocellulare • Carcinoma renale in stadio avanzato	C. epatocell. = 0,1 C. renale = 3,0	29/07/2004	19/07/2006	09/11/2006	4
Nplate	Romiplostim	Porpora trombocitopenica idiopatica cronica dell'adulto, splenectomizzato, refrattario ad altri trattamenti	1,0	27/05/2005	04/02/2009	18/12/2009	10
Orfadin	Nitisonone	Tirosinemia ereditaria di tipo 1	0,1	29/12/2000	21/02/2005	18/06/2010	64
Pedea	Ibuprofen	Trattamento del "dotto arterioso pervio" nei neonati prematuri (periodo gestazionale < 34 settimane)	2,13	14/02/2001	29/07/2004	06/05/2005	10
Peyona	Caffeina citrato	Apnea primaria in neonati prematuri	0,5-1,2	17/02/2003	02/07/2009	19/09/2011	26
Plenadren	Idrocortisone	Malattia di Addison	1,1	22/05/2006	03/11/2011	L. 648 dal 18/05/2012	6
Prialt	Ziconotide acetato	Dolore grave e cronico in pazienti che richiedono analgesia intratecale	1,55	09/07/2001	21/02/2005	07/05/2007	27
Replagal	Agalsidasi alfa	Malattia di Fabry	0,027	08/08/2000	04/05/2001	15/01/2002	8
Revatio	Sildenafil citrato	Iperensione arteriosa polmonare, classe funzionale OMS II-III (adulti e bambini di età 1-17 anni)	1,0	12/12/2003	28/10/2005	19/07/2006	9
Revestive	Teduglutide	Sindrome dell'intestino corto	0,02	11/12/2001	30/08/2012	Non disponibile	-
Revlimid	Lenalidomide	Mieloma multiplo	1,3	12/12/2003	14/06/2007	14/02/2008	8
Revolade	Eltrombopag	Porpora trombocitopenica idiopatica cronica dell'adulto, splenectomizzato, refrattario ad altri trattamenti	1,0-4,0	03/08/2007	11/03/2010	02/02/2011	11
Savene	Dexrazoxan	Stravasos da antracicline	0,03	19/09/2001	28/07/2006	07/02/2008	19
Signifor	Pasireotide diaspato	Malattia di Cushing's nell'adulto non candidabile alla chirurgia o dopo fallimento chirurgico	0,38	08/10/2009	24/04/2012	L. 648 dal 09/09/2012	5
Siklos	Idroxicarbamide	Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore a due anni affetti da anemia drepanocitica o falciforme	0,5	09/07/2003	29/06/2007	Non disponibile	-
Soliris	Eculizumab	• Emoglobinuria parossimale notturna in pazienti con storia di trasfusioni (SPN) • Sindrome emolitica uremica atipica (SEUa)	SPN = 0,001 SEUa = 0,1-0,9	17/10/2003	20/06/2007	30/07/2008	13
Somavert	Pegvisomant	Acromegalia resistente	0,6	14/02/2001	13/11/2002	03/11/2004	24
Sprycel	Dasatinib	• Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) • Leucemia Mieloide Cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica, resistente o intollerante a precedenti terapie incluso imatinib • Leucemia linfoblastica acuta (LLA) Ph+ • LMC in fase blastica linfoide, resistente o intollerante	LMC = 0,9 LLA = 0,71	23/12/2005	20/11/2006	30/07/2008	20

continua >

> segue

Nome commerciale	Principio attivo	Indicazione	Prevalenza ^o	Data status F.O.	Data MA	Data AIC*	Δ# (in mesi)
Sutent	Sunitinib malato	<ul style="list-style-type: none"> Tumori stromali gastrointestinali (GIST) Carcinoma renale metastatico (MRCC) Tumori pancreatici neuroendocrini (pNET) 	GIST = 0,3 MRCC = 3 pNET = 1,2	03/02/2003	13/10/2005	09/11/2006	13
Tasigna	Nilotinib	<ul style="list-style-type: none"> Leucemia mieloide cronica (LMC) con cromosoma Ph+ di nuova diagnosi in fase cronica LMC in fase cronica o accelerata con cromosoma Ph+ 	0,24	22/05/2006	19/11/2007	08/11/2011	48
Tepadina	Tiotepa	<ul style="list-style-type: none"> Nel condizionamento precedente al trapianto allogenico o autologo di cellule emopoietiche progenitrici (HPCT) in pazienti adulti e pediatrici con patologie ematologiche Quando la chemioterapia ad alte dosi con il supporto di HPCT è adeguata al trattamento di tumori solidi in pazienti adulti e pediatrici 	0,5	29/01/2007	15/03/2010	Non disponibile	
Thalidomide Celgene	Talidomide	Mieloma multiplo nell'adulto di età ≥ 65 anni o non elegibile alla chemioterapia ad alte dosi	1,2	20/11/2001	16/04/2008	04/03/2009	11
Tobi Podhaler	Tobramicina	Infezioni da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in adulti e bambini di età > 6 anni, affetti da fibrosi cistica	1,3	17/03/2003	20/07/2011	05/12/2011	10
Torisel	Temsirolimus	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento di prima linea nel tumore renale in stadio avanzato Trattamento linfoma mantellare (LM) 	T. renale = 3,5 LM = 0,4	06/04/2006	19/11/2007	22/09/2008	10
Tracleer	Bosentan	<ul style="list-style-type: none"> Ipertensione polmonare arteriosa (stadio funzionale secondo OMS II e III) Trattamento della sclerosi sistemica 	0,95	14/02/2001	15/05/2002	19/09/2002	16
Trisenox	Trioossido di arsenico	Leucemia promielocitica acuta recidivante/refrattaria	0,8	18/10/2000	05/03/2002	27/05/2003	14
Ventavis	Iloprost	Ipertensione polmonare primaria (classificazione funzionale NYHA III)	2,2	29/12/2000	16/09/2003	03/11/2004	14
Vidaza	Azacitidina	Trattamento dei pazienti adulti non elegibili al trapianto di midollo, affetti da: <ul style="list-style-type: none"> sindrome mielodisplasica a rischio intermedio o alto; leucemia mielomonocitica cronica; leucemia mieloide acuta 	2,3	06/02/2002	17/12/2008	18/10/2010	22
Volibris	Ambrisentan	Ipertensione polmonare arteriosa (stadio funzionale secondo OMS II e III)	0,02	11/04/2005	21/04/2008	27/01/2009	9
Votubia	Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> Trattamento di pazienti di età ≥ 3 anni con astrocitoma subependimale a cellule giganti associato a sclerosi tuberosa non candidabili ad intervento chirurgico Trattamento di pazienti adulti con angiomiolipoma renale associato a sclerosi tuberosa 	0,9	04/08/2010	02/09/2011	Non disponibile	
Vpriv	Velaglucerasi alfa	Malattia di Gaucher di tipo 1	0,3	09/06/2010	26/08/2010	01/03/2011	7
Vyndaquel	Tafamidis	Amiloidosi nell'adulto con polineuropatia sintomatica al primo stadio	0,05-0,07	28/08/2006	16/11/2011	Non disponibile	
Wilzin	Zinco acetato diidrato	Malattia di Wilson	0,6	31/07/2001	13/10/2004	05/08/2005	10
Xagrid	Anagrelide	Trombocitemia essenziale	3,0	29/12/2000	16/11/2004	09/05/2006	18
Xaluprine	6-mercaptopurina monoidrato	Trattamento della leucemia linfoblastica acuta in adulti, adolescenti e bambini	0,71	30/04/2009	09/03/2012	Non disponibile	
Yondelis	Trabectedin	<ul style="list-style-type: none"> Sarcoma dei tessuti molli in stadi avanzati Tumore dell'ovaio recidivante, platino-sensibile 	Sarcoma = 0,6 T. ovaio = N.A.	30/05/2001	17/09/2007	15/01/2009	16
Zavesca	Miglustat	<ul style="list-style-type: none"> Malattia di Gaucher di tipo 1 di grado lieve-moderato Malattia di Niemann-Pick di tipo C 	0,6	18/10/2000	20/11/2002	03/11/2004	24

Tabella I. Caratteristiche dei farmaci autorizzati dal CHMP

F.O. = farmaco orfano, MA = autorizzazione europea all'immissione in commercio

^o La prevalenze si riferisce 10.000 pazienti nell'Unione Europea

* Data della determina AIFA

Differenza tra la data di MA e quella dell'AIC

§ Autorizzato ma non commercializzato in Italia

I medicinali orfani autorizzati dall'EMA corrispondono a 80 diverse indicazioni terapeutiche e di queste, quasi la metà (46,3%) sono di tipo oncologico. Dei 29 farmaci registrati per queste indicazioni, 11 principi attivi (37,9%) hanno destinazioni d'uso sovrapponibili, in tutto o in parte.

Dieci sono i principi attivi autorizzati in malattie polmonari, di cui quattro destinati al trattamento dell'ipertensione polmonare, due a quello della fibrosi cistica (FC) e altrettanti al trattamento delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti affetti da FC.

Vi è, inoltre, un gruppo di circa 50 malattie genetiche, molto rare, causate da accumulo lisosomiale secondario a deficit enzimatici. Attualmente, solamente per otto di esse è disponibile una terapia farmacologica e in sette casi si tratta di un medicinale orfano. Poiché, in realtà, sono otto i farmaci orfani autorizzati a livello europeo per queste condizioni, ne risulta che per il trattamento di una stessa patologia è registrato più di un farmaco (algasidasi alfa e beta per la malattia di Fabry; velaglucerasi e miglustat per la malattia di Gaucher di tipo 1).

Dei restanti 25 medicinali orfani autorizzati dall'EMA sei sono destinati al trattamento di patologie ematologiche non oncologiche ed altrettanti a quello di malattie del metabolismo; cinque alla terapia di malattie del sistema nervoso, tre sono sostitutivi ormonali, due sono registrati per patologie cardiache e tre sono autorizzati rispettivamente per il trattamento sintomatico di attacchi acuti di angioedema ereditario nell'adulto, la malattia di Addison e le sindromi periodiche associate a criopirina a partire dai 4 anni di età.

IL CONTESTO DI RIFERIMENTO IN ITALIA

In Italia, sulla base dei dati di prevalenza disponibili a livello europeo, i soggetti affetti da malattie rare (MR) potrebbero essere compresi tra i 3,5 e i 5 milioni.

Nel 2001 è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), in attuazione dell'articolo 3 del D.M. 279/2001 [5]. L'RNMR costituisce lo strumento principale di sorveglianza delle MR su scala nazionale. Gli obiettivi generali del Registro sono la sorveglianza delle MR e il supporto alla programmazione nazionale e regionale degli interventi a favore dei soggetti affetti da MR. Più specificamente, il RNMR raccoglie informazioni di tipo epidemiologico (prevalenza/incidenza e relativa distribuzione sul territorio nazionale di una determinata MR), permette di stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei

pazienti, offre un supporto alla ricerca clinica e promuove il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici [6].

Sempre in attuazione del DM 279/2001 sono stati istituiti, in tempi e con modalità diverse nelle diverse regioni, Registri regionali/interregionali. I primi Registri hanno iniziato la loro attività nel 2002, mentre gli ultimi sono stati implementati nel corso del 2010. I Registri regionali/interregionali si differenziano per organizzazione, tipologia di informazioni raccolte/elaborate e finalità ad essi attribuite dalle Amministrazioni regionali/provinciali. A seguito di accordi tra Amministrazioni regionali/provinciali si è assistito alla progressiva realizzazione di registri interregionali: Piemonte-Valle d'Aosta, Veneto-Provincia Autonoma di Trento-Provincia Autonoma di Bolzano-Emilia-Romagna-Liguria, e, dal 2011, Campania e Puglia. Tutti i Registri regionali/interregionali sono tenuti ad adempiere al debito informativo che le Regioni hanno verso il RNMR [7].

Il rapporto per l'anno 2011 de "Il Registro Nazionale e i Registri regionali/interregionali delle malattie rare" [7] riporta i dati relativi alle patologie rare (malattie e gruppi) censite nel periodo compreso tra il 30/06/2007-30/06/2010 dal RNMR. In tale periodo il RNMR ha archiviato 95.648 schede di segnalazione, di cui il 98,6% presenta una sola diagnosi di patologia rara. Il numero di condizioni (codici di identificazione/esenzione), per cui è stato segnalato almeno un caso, è pari a 485. Le condizioni rare segnalate con maggior frequenza su scala nazionale sono state quelle appartenenti alle "Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso" (21,5%), seguite da quelle afferenti alle "Malattie del sangue e degli organi ematopoietici" (20,6%), alle "Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari" (19%), e a quelle appartenenti alle "Malformazioni congenite" (15%) [7].

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico delle malattie rare, in Italia la disponibilità dei farmaci orfani è regolata dalla normativa europea sopra illustrata e da norme nazionali applicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La disponibilità dei medicinali orfani a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è possibile attraverso due canali:

- l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) dei singoli prodotti, pubblicata in Gazzetta Ufficiale;
- l'inserimento nelle liste previste dalla Legge 648/96 [8].

La Legge n. 648 del 1996 consente di erogare a carico del SSN, quando non vi sia alternati-

va terapeutica valida e dopo che il medico responsabile del trattamento terapeutico abbia ottenuto il consenso informato del paziente, medicinali:

- innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Qualora la Commissione Tecnico Scientifica istituita presso l'AIFA esprima parere positivo, i farmaci che rientrano in una delle tre categorie sopra indicate sono inseriti in appositi elenchi, aggiornati periodicamente con l'indicazione terapeutica del singolo medicinale inserito e il provvedimento autorizzativo di AIFA, pubblicato in Gazzetta Ufficiale [9]. Nelle liste della Legge 648/96 sono stati inseriti, tra gli altri, tre farmaci orfani (brentuximab – Adcetris, idrocortisone – Plenadren, pasireotide – Signifor) che sono stati registrati a livello europeo ma non hanno ottenuto un'AIC nazionale e altri tre medicinali orfani (eculizumab, lenalidomide e mitotane), utilizzati in più indicazioni terapeutiche ma che hanno ricevuto la MA, e quindi l'AIC, solamente per una di esse. In particolare, Eculizumab (Soliris) è stato autorizzato da EMA e a livello nazionale per la terapia di pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna con precedenti episodi trasfusionali, mentre è stato incluso nelle liste della L.648/96 per il trattamento di pazienti, sempre affetti da emoglobinuria parossistica notturna, ma senza una precedente storia di trasfusioni, oltre che per la terapia di soggetti affetti da sindrome emolitica uremica. Similmente, lenalidomide (Revlimid), registrata (MA e AIC) per il trattamento del mieloma multiplo, è stata inserita negli elenchi della L. 648/96 per la sindrome mielodisplastica legata ad anomalia cromosomica del 5q, associata o meno ad altre anomalie cromosomiche. Infine, mitotane (Lysodren), autorizzato a livello europeo e nazionale nel carcinoma corticosurrenalico avanzato, è inserito nelle liste della L. 648/96 per il trattamento della sindrome di Cushing grave.

Per monitorare alcuni dei farmaci orfani autorizzati da EMA e rimborsati dal SSN, è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro Nazionale dei Farmaci Orfani (RNFO) [10]. Si tratta di un meta-registro, costituito da più registri, ciascuno dei quali riguarda un particolare farmaco destinato al trattamento di una specifica malattia rara. Il RNFO è suddiviso in due gruppi: il primo gruppo, attivato nel 2007, comprende i registri relativi ai seguenti farmaci: laronidase (Aldurazyme), agalsidasi beta (Fabrazyme),

agalsidasi alfa (Replagal), sildenafil (Revatio), bosentan (Tracleer), iloprost (Ventavis), e sitaxentan (Thelin), che è stato ritirato da EMA a partire dal 02/03/2011, per problemi di tossicità epatica [11].

Del secondo gruppo, istituito a partire dal 2008, fanno parte i registri di: idursulfase (Elaprase), canakinumab (Ilaris), sapropterin (Kuvan), romiplostin (Nplate), eltrombopag (Revolade) ed eculizumab (Soliris). A questi farmaci vanno aggiunti idebenone (Mnesis) e interferone gamma-1b (Imukin) che non sono registrati come medicinali orfani ma sono presenti nelle liste della L. 648/96.

Il RNFO contiene dati su diagnosi e follow-up dei pazienti trattati con i principi attivi sopra ricordati ed è alimentato obbligatoriamente da parte di tutti i centri italiani abilitati alla prescrizione e all'erogazione dei farmaci orfani monitorati. Esso ha un duplice obiettivo: da un lato consentire il monitoraggio della sicurezza di alcune particolari molecole e dall'altro favorirne il corretto utilizzo. Per quanto riguarda l'obiettivo di farmacovigilanza, si deve rilevare che i farmaci orfani sono generalmente sperimentati su un numero molto limitato di pazienti. Ne consegue che non tutti gli effetti collaterali sono rilevati in fase di sperimentazione clinica. Pertanto, un monitoraggio post-registrativo può consentire di evidenziare eventuali effetti indesiderati che non siano emersi in precedenza.

Un discorso analogo può essere fatto per l'appropriatezza di utilizzo. Se è vero che essa deve essere assicurata, in generale, per tutti i medicinali, ciò è tanto più vero nel caso dei farmaci orfani, costosi e di reperibilità limitata. L'istituzione di appositi registri per l'appropriatezza d'uso consente di tenere sotto controllo l'eventuale impiego off-label e di raccogliere dati sul lungo periodo che consentano di verificare gli effettivi benefici dei nuovi principi attivi, che, come detto, sono studiati su un numero limitato di soggetti e con end-point di significato clinico, spesso, piuttosto limitato [12].

I FARMACI ORFANI DISPONIBILI IN ITALIA

In Italia, dal 2000 a fine 2012, hanno ricevuto l'AIC 56 dei 72 farmaci orfani autorizzati (77,8%) dall'EMA (Tabella I). Dei 16 medicinali privi di AIC nel nostro Paese, 3 sono stati inseriti nelle liste della L. 648/96, 7 hanno ricevuto la MA nel corso del 2012, 3 sono stati autorizzati a livello europeo nel 2011 e i 3 rimanenti hanno ricevuto la MA nel 2010 o prima. Mediamente sono trascorsi 16,9 mesi (range 6 giorni-64 mesi) dalla data della MA a livello europeo all'ottenimento dell'AIC in

Italia o all'inserimento del nuovo farmaco orfano nelle liste della L. 648/96.

Risulta di un certo interesse analizzare la spesa sostenuta dal SSN nazionale per i medicinali orfani. Infatti, si tratta di dati che difficilmente sono pubblicati in letteratura e ancor più difficilmente è possibile reperire i numero di pazienti effettivamente trattati con

i diversi principi attivi. In Tabella II è riportata la spesa per farmaci orfani sostenuta dal SSN italiano nel 2011.

Un prima considerazione riguarda il fatto che dei 51 farmaci orfani autorizzati in Italia entro fine 2011 (Tabella I), soltanto 37 risultano effettivamente commercializzati. Per questi farmaci, complessivamente, il SSN ha spe-

ATC	Nome commerciale	Principio attivo	Data AIC	Spesa 2011 (€)	% spesa totale
L01XE01	Glivec	Imatinib mesilato	12/12/2001	130.448.799	24,1
L04AX04	Revlimid	Lenalidomide	14/02/2008	89.992.707	7,6
C02KX01	Tracleer	Bosentan	19/09/2002	59.050.320	9,0
V03AC03	Exjade	Deferasirox	13/03/2007	45.234.089	7,4
L04AA25	Soliris	Ecuzumab	30/07/2008	28.137.207	5,2
A16AB07	Myozyme	Alfa-glucosidasi acida	15/11/2006	25.632.630	4,7
L01XE05	Nexavar	Sorafenib Tosilato	09/11/2006	25.618.500	4,7
L01XE06	Sprycel	Dasatinib	30/07/2008	23.960.252	2,1
L01BC07	Vidaza	Azacitidine	18/10/2010	19.932.677	3,7
L01XE08	Tasigna	Nilotinib	08/11/2011	18.290.602	3,4
H01AX01	Somavert	Pegvisomant	03/11/2004	9.415.372	0,7
B02BX04	Nplate	Romiplostim	18/12/2009	9.124.236	0,9
C02KX02	Volibris	Ambriresentan	27/01/2009	6.802.884	0,9
L01XX35	Xagrid	Anagrelide	09/05/2006	6.364.619	1,2
G04BE03	Revatio	Sildenafil	19/07/2006	6.073.874	1,1
L01BB06	Evoltra	Clofarabina	21/03/2007	4.752.746	0,9
L04AX02	Thalidomide	Talidomide	04/03/2009	4.447.255	0,8
B01AC11	Ventavis	Iloprost	03/11/2004	4.380.610	0,4
A16AB05	Aldurazyme	Laronidase	03/11/2004	3.910.982	0,7
A16AX06	Zavesca	Miglustat	03/11/2004	3.644.103	0,7
A16AB08	Naglazyme	Galsufase	19/02/2007	3.032.328	0,6
A16AX07	Kuvan	Saproterina	08/06/2009	1.800.198	0,3
B06AC02	Firazyr	Icatibant acetato	25/05/2009	1.663.294	0,3
L01AB01	Busilvex	Busulfano	13/06/2005	1.388.205	0,3
N02BG08	Prialt	Ziconotide	07/05/2007	757.100	0,1
A16AA06	Cystadane	Betaina anidra	17/04/2008	733.598	0,1
A16AA05	Carbaglu	Acido carginumico	03/11/2004	726.124	0,1
L01XE09	Torisel	Temsirolimus	22/09/2008	722.251	0,1
L01BB07	Atriance	Nelarabine	19/05/2008	700.999	0,1
L01XX23	Lysodren	Mitotane	11/02/2005	613.075	0,1
L03AX15	Mepact	Mifamurtide	09/12/2010	443.904	0,1
C01EB16	Pedea	Ibuprofene	06/05/2005	431.597	0,1
H01AC03	Increlex	Mecasermina	17/04/2008	380.083	0,1
V03AF02	Savene	Dexrazoxano	07/02/2008	357.596	0,1
A16AX05	Wilzin	Zinco acetato diidrato	05/08/2005	249.983	0,0
N03AF03	Inovelon	Rufinamide	22/09/2008	186.867	0,0
L01BB04	Litak	Cladribina	04/03/2009	58.120	0,0
Totale				539.459.785	100

Tabella II. Spesa per farmaci orfani in Italia nel 2011 [Elaborazione dati OsMed, AIFA, IMS]

so oltre mezzo miliardo di euro e imatinib, registrato per cinque diverse indicazioni, per ciascuna delle quali il medicinale aveva ottenuto dal COMP dell'EMA la designazione di farmaco orfano, ha fatturato da solo circa un quarto dell'intera spesa italiana per medicinali orfani. Una spesa paragonabile a quella per imatinib si registra nello stesso periodo a carico di olmesartan, un farmaco antiipertensivo che si colloca al 17° posto della classifica dei 30 principi attivi di classe A, a maggior spesa territoriale [13].

Inoltre, se si considera la spesa sostenuta dalle singole regioni italiane (Tabella III), si evidenzia che cinque regioni (Lombardia, Lazio, Campania, Veneto e Puglia) determinano quasi il 50% dell'intera spesa. Una possibile spiegazione di ciò deve tener conto di due importanti variabili:

- le malattie rare, per definizione, non hanno una prevalenza e un'incidenza equamente distribuite in base al numero di abitanti e, quindi, la spesa esprime un valore economico indipendente dalla prevalenza della malattia rara;
- i centri regionali specializzati per le malattie rare sono prevalentemente concentrati nelle Regioni del Nord e questo può rendere ragione della differenza di spesa in rapporto alla popolazione regionale.

CONSIDERAZIONI FINALI

Da oltre 10 anni esiste anche nell'UE una legislazione che incentiva lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci destinati al trattamento delle malattie rare. Tuttavia, il numero di terapie disponibili è ancora piuttosto limitato, a fronte del numero di patologie rare ad oggi conosciute che restano prive di cura. I dati disponibili evidenziano che, spesso, anche i farmaci orfani sono sviluppati in accordo con strategie di mercato piuttosto che in relazione ai bisogni dei pazienti. Come dimostra l'esempio di imatinib, in taluni casi, il ritorno economico, paragonabile a quello di un farmaco destinato al trattamento di una patologia comune come l'ipertensione, compensa ampiamente gli investimenti in ricerca e svi-

Regione	Spesa totale (€)	% spesa totale	% cumulata
Lombardia	73.913.790	13,7	13,7
Lazio	49.393.428	9,2	22,9
Campania	46.361.831	8,6	31,5
Veneto	45.374.489	8,4	39,9
Puglia	43.354.684	8,0	47,9
Piemonte	42.409.105	7,9	55,8
Sicilia	41.719.433	7,7	63,5
Emilia Romagna	40.851.039	7,6	71,1
Toscana	37.545.889	7,0	78,0
Sardegna	22.076.757	4,1	82,1
Calabria	18.920.827	3,5	85,6
Marche	15.034.810	2,8	88,4
Liguria	13.162.386	2,4	90,9
Friuli Venezia Giulia	11.610.488	2,2	93,0
Abruzzo	9.330.863	1,7	94,7
Umbria	9.102.241	1,7	96,4
Basilicata	7.755.156	1,4	97,9
P. A. Bolzano	4.297.097	0,8	98,7
Molise	3.442.023	0,6	99,3
P. A. Trento	3.216.156	0,6	99,9
Valle d'Aosta	587.293	0,1	100,0
Totale	539.459.785		

Tabella III. Spesa delle Regioni per farmaci orfani con % di incidenza sulla spesa totale [Elaborazione dati OsMed, AIFA, IMS]

luppo realizzati dall'industria farmaceutica senza la necessità di alcun ulteriore incentivo. Pertanto, l'Autorità regolatoria europea dovrebbe considerare l'eventualità di sospendere lo *status* di farmaco orfano e i relativi incentivi ogniqualvolta un medicinale sia approvato per più indicazioni. Analogamente, l'Autorità regolatoria nazionale dovrebbe valutare l'opportunità di rinegoziare il prezzo nel caso di prodotti con indicazioni multiple.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Dott.ssa Esposito e il Dott. Martini dell'Accademia Nazionale di Medicina per il supporto prestato.

BIBLIOGRAFIA

1. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponibile su: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng0EN&lng=IT> (ultimo accesso: marzo 2013)
2. 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
3. EMA. Rare disease (orphan) designations. Available at: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (ultimo accesso: marzo 2013)

4. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal* 2011; L 311: 67. Disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:en:PDF> (ultimo accesso: marzo 2013)
5. Decreto Ministero della Sanità - 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. G.U. 12 luglio 2001, n. 160
6. ISS. Registro Nazionale Malattie Rare. Disponibile su: <http://www.iss.it/cnmr/regi/cont.php?id=860&lang=1&tipo=14>
7. Taruscio D. Il Registro Nazionale e i Registri Regionali/interregionali delle malattie rare. Rapporto anno 2011. ISS 2011; Rapporti ISTISAN 11/20. Disponibile su: http://www.iss.it/binary/cnmr/cont/ISTISAN_RNMR_2011.pdf
8. Legge 23/12/96 n. 648 di conversione del decreto-legge 21/10/96 n. 536 (G.U. n. 300 del 23 dicembre 1996)
9. Elenco farmaci erogabili a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96 e relative indicazioni terapeutiche. Disponibile su <http://www.agenziafarmaco.gov.it> (ultimo accesso: marzo 2013)
10. ISS. Registro Nazionale Farmaci Orfani. Disponibile su: <http://www.iss.it/orfa/regi/cont.php?id=71&lang=1&tipo=4>. (ultimo accesso: marzo 2013)
11. EMA. Thelin (sitaxentan) – Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA/149536/2011. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/03/WC500102595.pdf
12. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1009-24; <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1423-2>
13. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'Uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011.