

VALUTAZIONE E CONSULENZA SUI FARMACI ORFANI

Claudio Frank, Armando Magrelli, Paola Torrerri, Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Attività svolte presso l'Agencia europea per i medicinali

Lo sviluppo di prodotti farmaceutici innovativi ed efficaci per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare trova spesso diversi ostacoli, quali le limitate conoscenze sulla storia naturale delle diverse patologie, le difficoltà nell'effettuare sperimentazioni cliniche a causa del limitato numero di pazienti affetti da una specifica malattia e il limitato interesse degli sponsor per le scarse opportunità di mercato. Per questa ragione in molte parti del mondo, anche nell'UE, sono previsti incentivi e altre facilitazioni per agevolare lo sviluppo e la commercializzazione di mezzi diagnostici e curativi per le malattie rare. In Europa il regolamento europeo concernente i medicinali orfani per le malattie rare ha definito una serie di criteri volti a facilitare lo sviluppo di farmaci per le malattie rare (Unione Europea, 1999). Il regolamento europeo istituisce una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano e offre incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani. Il regolamento inoltre istituisce presso l'Agencia Europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA), il comitato per i medicinali orfani (COMP). Il Comitato è responsabile della valutazione delle domande di assegnazione presentate da sponsor che intendono sviluppare farmaci per malattie rare, i cosiddetti "orfani". Il COMP ha anche il compito di fornire consulenza alla Commissione europea sulla creazione e lo sviluppo di una politica di medicinali orfani nell'Unione europea, e assiste la Commissione nell'elaborazione di linee guida e discussioni internazionali su questioni relative ai medicinali orfani. I membri COMP sono nominati dagli Stati Membri, e sono scelti sulla forza delle loro qualifiche e competenze in merito alla valutazione dei medicinali. È molto importante evidenziare il fatto che la designazione di un medicinale da parte del COMP non costituisce un'autorizzazione all'immissione in commercio. La valutazione delle domande per autorizzazioni all'immissione in commercio viene eseguita dal comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP). Come indicato nel regolamento UE, i pazienti affetti da malattie rare "meritano la stessa qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali non orfani". Le procedure e iniziative relative ai farmaci orfani adottate nelle regioni italiane, in Italia e nell'Unione Europea sono state descritte in un articolo, che ne discute anche gli aspetti problematici (Taruscio *et al.*, 2011).

Dal 2000, anno di entrata in vigore della legislazione per lo sviluppo di farmaci per le malattie rare, sono stati autorizzati 100 medicinali "Orfani". A tale riguardo in Italia al dicembre 2014 erano disponibili con Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) 63 farmaci orfani (Tabella 1), su 81 autorizzati; dei restanti farmaci autorizzati a livello europeo alcuni sono in discussione per la rimborsabilità, per altri ancora non è stata presentata domanda all'autorità competente. Infine 5 farmaci orfani sono stati erogati attraverso la legge 648/96 e il fondo AIFA del 5%.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha partecipato al COMP con propri esperti dal 2001 al 2009 e dal 2012 ad oggi (EMA, 2015). In questo periodo, gli esperti del CNMR hanno contribuito alla valutazione di oltre 100 potenziali farmaci orfani. Inoltre, questi hanno svolto circa 50 procedure di Assistenza al Protocollo per lo sviluppo di nuovi farmaci orfani nell'ambito di attività di "Protocol Assistance" del SAWP (Scientific Advice Working Party) dell'EMA (EMA, 2012).

Tabella 1. Elenco dei Farmaci Orfani disponibili con AIC in Italia*

AIC	Specialità medicinale	Fascia PTN	Principio attivo
42448011	Adcetris	H	brentuximab vedotin
35891011	Aldurazyme	H	laronidasi
34701019	Ammonaps	A	sodio fenilbutirrato
39826019	Arzerra	H	ofatumumab
38116012	Atriance	H	nelarabina
33535042	Benefix	A	nonacog alfa
34483014	Beromun	H	tasonermina
42735011	Bosulif	H	bosutinib
36326027	Busilvex	H	busulfano
35983016	Carbaglu	A	acido carglumico
34088017	Cerezyme	H	imiglucerasi
37797014	Cystadane	A	betaina
33314016	Cystagon	A	mercaptamina bitartrato
42634016	Dacogen	H	decitabina
36885010	Duodopa	H	levodopa/carbidopa
39403011	Elaprase	H	idursulfasi
41271014	Esbriet	H	pirfenidone
37409012	Evoltra	H	clofarabina
37421017	Exjade	A	deferasirox
35275015	Fabrazyme	H	agalsidasi beta
38631014	Firazyr	H	icatibant acetate
42853010	Iclusig	H	ponatinib
38095016	Increlex	H	mecasermina
38217016	Inovelon	A	rufinamide
38922011	Kuvan	A	sapropterina
38237020	Litak	H	cladribina
36560011	Lysodren	A	mitotano
39549011	Mepact	H	mifamurtide
39587011	Mozobil	H	plerixafor
37174012	Myozyme	H	alglucosidasi acida
37173010	Naglazyme	H	galsulfase
37154010	Nexavar	H	sorafenib tosilato
34543013	Normosang	H	emina
39002011	Nplate	H	romiplostim
43174022	Opsumit	A	macitentan
36870018	Orfadin	A	nitisinone
42487013	Plenadren	H	idrocortisone
37310012	Prialt	H	ziconotide
33111016	Quadramet	H	samaro 153sm lexidronam pentasodico
37057015	Remodulin	H	treprostinil sodio
35373012	Replagal	H	agalsidasi alfa
36982015	Revatio	A	sildenafil
38016010	Revlimid	H	lenalidomide
42032019	Signifor	A	pasireotide
43332016	Sirturo	H	tubercolina ppd
38083010	Soliris	H	eculizumab
35726013	Somavert	A	pegvisomant
37400013	Sprycel	H	dasatinib
38328011	Tasigna	H	nilotinib
39801016	Tepadina	H	tiotepa
38572018	Thalidomide celgene	H	thalidomide
38327019	Torisel	H	temsirolimus
35609027	Tracleer	A	bosentan
36019014	Ventavis	A	iloprost sale di trometamolo

segue

continua

AIC	Specialità medicinale	Fascia PTN	Principio attivo
38996017	Vidaza	H	azacitidina
38528028	Volibris	A	ambrisentan
40424018	Vpriv	H	velaglurecasi alfa
41663016	Vyndaqel	H	tafamidis
36694014	Wilzin	A	zinco acetato
36745014	Xagrid	A	anagrelide cloridrato
38165015	Yondelis	H	trabectedina
35798014	Zavesca	A	miglustat

*fonte: AIFA, Elenco dei medicinali orfani di classe A e H - aggiornato al 31.12.2014

Registri di monitoraggio

Nelle malattie rare vi è una ridotta possibilità di effettuare trial clinici, pertanto è particolarmente importante monitorare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci orfani una volta immessi sul mercato. Inoltre, per alcuni farmaci utilizzati per altre malattie, può essere presunta una sua efficacia per una malattia rara, anche se non indicata nell'indicazioni di uso. Diverse disposizioni generali sono state emesse in Italia, che sono di particolare vantaggio per i pazienti affetti da patologie rare. La legge 648/96 permette, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, l'uso di farmaci in commercio all'estero, o autorizzati per altre indicazioni e anche a farmaci non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica. Legge 648/96 garantisce che i pazienti con malattie rare possano avere l'accesso anticipato ai trattamenti per condizioni senza alternative terapeutiche. Secondo questa legge, gli operatori sanitari, le associazioni di pazienti o i cittadini possono richiedere l'accesso precoce ai farmaci disponibili sul mercato europeo presentando una richiesta scritta presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con un elenco di prove di efficacia disponibili nella letteratura scientifica. La richiesta viene poi discussa dalla Commissione Tecnico Scientifico (CTS) dell'AIFA e, se ritenuto opportuno, approvata per uso clinico. Così, il farmaco diventa disponibile per i pazienti con criteri di inclusione ed esclusione stabiliti dall'AIFA. Inoltre, il farmaco è sottoposto ad un programma di sorveglianza. Pertanto, tali impieghi devono essere autorizzati da un comitato scientifico e devono essere riportati in un elenco che viene periodicamente aggiornato. L'uso off-label di un farmaco, sui costi del Servizio Sanitario Nazionale, può essere deciso anche da un medico, come previsto dall'art. 3, comma 2 del DL 23/1998, a condizione che si decida su base nominativa, che l'uso sia supportato da documentazione di prove e/o risultati pubblicati a livello internazionale su riviste di rilievo internazionale e che non vi siano trattamenti alternativi possibili. Infine, un farmaco che non è autorizzato, ma sia soggetto a sperimentazione di fase II o III per la stessa indicazione terapeutica, e riguardo al quale sembri probabile una valutazione favorevole di efficacia e sicurezza, può essere prescritto a uno o più pazienti a carico dell'azienda produttrice.

L'appropriatezza prescrittiva è uno degli elementi fondamentali dei Registri di Monitoraggio, e il principale motivo per cui sono stati concepiti; altri strumenti per monitorare l'appropriatezza e orientare le prescrizioni sono i Piani Terapeutici e le Note AIFA. In molti casi il controllo avviene integrando i diversi sistemi. I Registri non sono quindi l'unico mezzo, ma senz'altro il più completo e il più innovativo. Il secondo valore fondante dei Registri di monitoraggio è dato dall'applicazione di accordi negoziali di natura economica tra l'AIFA e l'Azienda farmaceutica, al fine di consentire una efficiente valutazione del rischio-beneficio di un medicinale con quella del costo-efficacia.

Il CNMR ha contribuito attivamente allo sviluppo e gestione delle prime fasi del Registro Nazionale Farmaci Orfani con l'intento di fornire uno strumento per monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci. Inoltre il Registro sulla EPN, che viene descritto nella sezione Ricerca di questo rapporto, ha anche obiettivi relativi alla valutazione di efficacia di un farmaco orfano (Eculizumab).

Bibliografia

- EMA (2012): Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party
Disponibile all'indirizzo:
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073585.pdf)
(ultimo accesso: 08.05.2015).
- EMA (2015): Membri del Comitato per i Medicinali Orfani COMP (aggiornato al 08.05.2015)
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/2010/02/people_listing_000005.jsp&mid=WC0b01ac0580028e76)
- Taruscio D, Capozzoli F, Frank C. Rare diseases and orphan drugs. Ann Ist Super Sanità. 2011, Vol. 47, No. 1: 83-93.
- Unione Europea (1999): Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani. Disponibile all'indirizzo: (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32000R0141>)