

Il Farmaco Orfano dall'approvazione all'utilizzo quotidiano

A.Loris Brunetta

Board member Thalassaemia International Federation
ePAG advocate EuroBloodNet
Patient representative at COMP (Comitato Farmaci Orfani di EMA)

Guida alla presentazione

- Farmaco orfano definizione
- Dal processo di approvazione alla disponibilità per il paziente
- La fase negoziale e i tempi necessari all'immissione nel prontuario nazionale
- Aderenza alla terapia
- Esempio di aderenza alla cura in una malattia rara

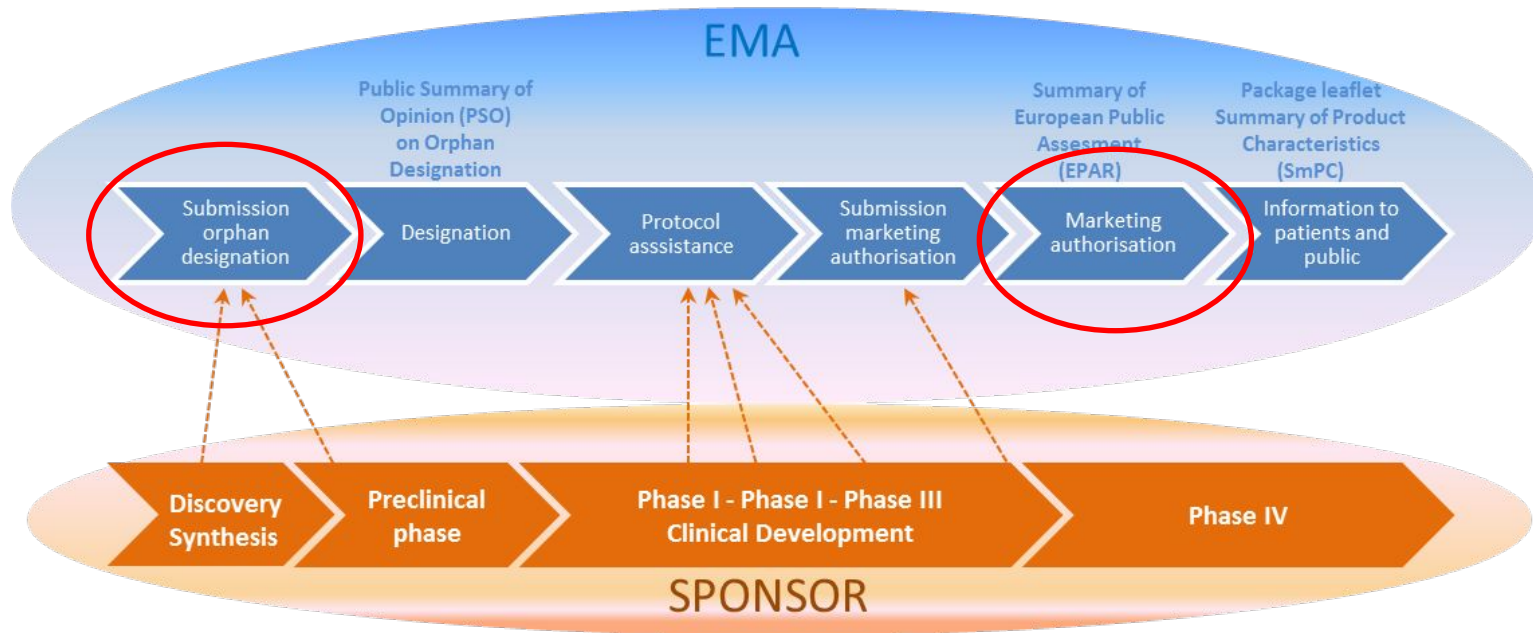
Cos'è un farmaco orfano

- E' un prodotto medicinale inteso per la diagnosi, la prevenzione o la cura delle malattie rare, cioè quelle patologie che hanno una prevalenza nella popolazione europea di 1 caso ogni 2000 abitanti o fino ad un massimo di 250.000 persone nell'Unione Europea.
- Le aziende farmaceutiche che in normali condizioni di mercato non avrebbero interesse a sviluppare questo tipo di farmaci per gli alti costi della ricerca e gli scarsi ritorni economici, possono beneficiare di una legislazione favorevole che consente di ottenere alcuni incentivi e benefici in grado di compensare le spese.

Quali incentivi prevede il Regolamento Europeo

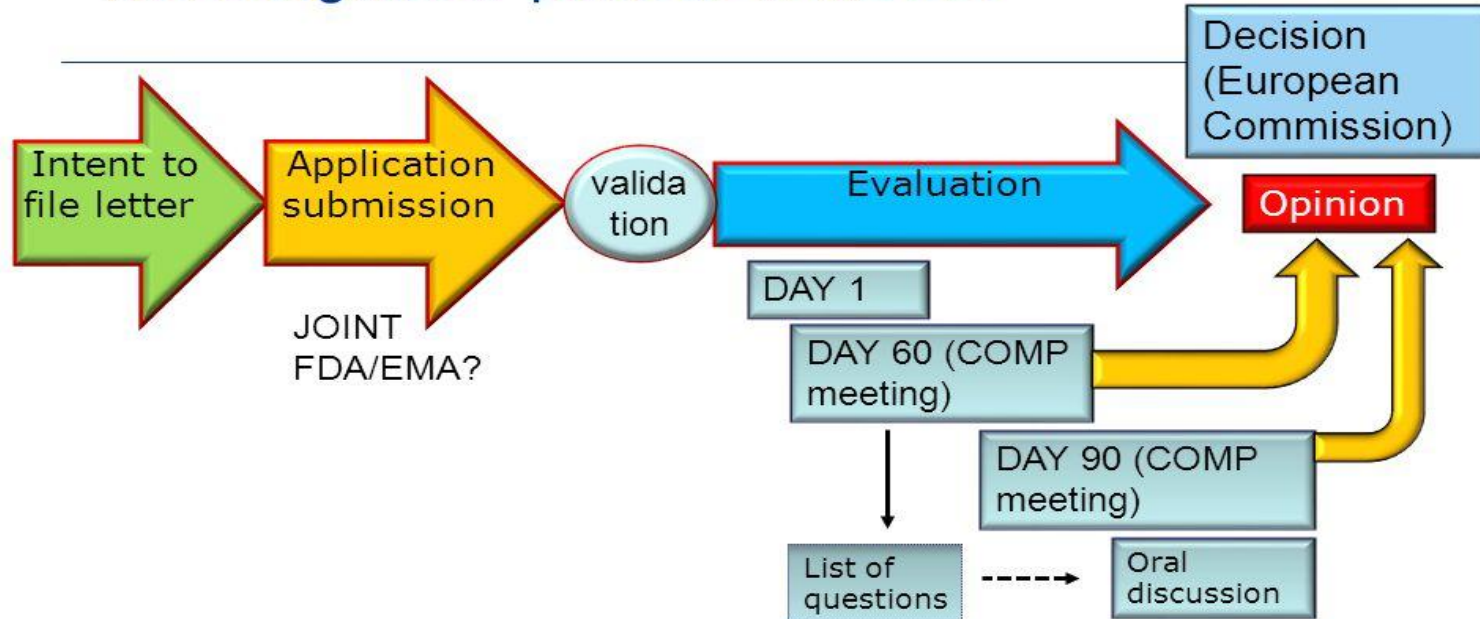
- ❑ **Esclusività di mercato:** Prodotti simili che hanno la medesima indicazione terapeutica non possono essere messi sul mercato per 10 anni (12 in caso di studi pediatrici) dal momento dell'approvazione di un farmaco orfano che gode così di un periodo di esclusività.
- ❑ **Protocol Assistance:** Viene fornita assistenza gratuita dai comitati scientifici EMA per ottimizzare lo sviluppo del farmaco orfano in accordo con i requisiti di qualità e sicurezza richiesti dal Regolamento Europeo.
- ❑ **Accesso alla procedura centralizzata:** L'autorizzazione alla commercializzazione concessa dalla CE consente di avere il farmaco disponibile nei 27 Stati Membri.
- ❑ **Riduzione delle tariffe:** Cancellazione o riduzione dei costi per accedere alla marketing authorization ed alle altre procedure necessarie per lo sviluppo.
- ❑ **Fondi per la ricerca:** Le aziende che sviluppano un farmaco orfano possono accedere ai fondi che la CE mette a disposizione per sostenere la ricerca. Il regolamento

Orphan Drug Regulatory Journey in the EU



Interactions between industry and the EMA during all stages of medicines development

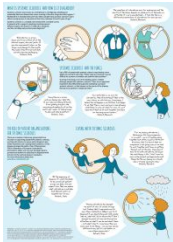
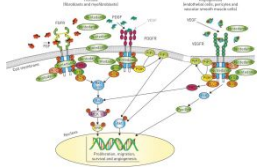
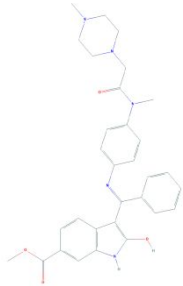

The designation process in the EU



Comitato per i Farmaci Orfani (COMP)

Il COMP assume le proprie decisioni dopo aver valutato:

- La patologia (**Condition**) per cui un farmaco viene presentato, se siano rispettate le condizioni di gravità e di rischio per la sopravvivenza.
- La Prevalenza (**Prevalence**) della patologia nell'UE
- Il beneficio significativo (**Significant Benefit**) del farmaco proposto se comparato a quelli già eventualmente sul mercato.
- Il **SB** viene valutato sulla base di un vantaggio clinico rilevante (clinically relevant advantage) o di un maggior contributo alla cura del paziente (major contribution to patient care)

DRUG DISCOVERY			RICERCA PRECLINICA	SPERIMENTAZIONE CLINICA
<p>Studio della malattia</p> 	<p>Selezione del target</p> 	<p>Individuazione dei composti guida</p> 	<p>Test <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></p> 	<p>Clinical trials</p> <p>Fase 1 – Farmacologia clinica 60-80 volontari sani* ADME e PK</p> <p>Fase 2 – Studio di efficacia 100-500 pazienti Ricerca della dose</p> <p>Fase 3 – Studio multicentrico 3000-5000 pazienti Anche sicurezza a lungo termine e variabilità individuale</p> <p>In caso di patologie gravi (Tumori, HIV) possono essere reclutati pazienti già da questa fase</p>

Circa 3 anni

Circa 3 anni

Circa 6-7 anni

A
P
P
R
O
V
A
Z
I
O
N
E

F
A
R
M
A
C
O
V
I
G
L
I
A
N
Z
A

Comitato per i Farmaci Orfani (COMP)

Il COMP rivede le proprie decisioni dopo aver valutato:

- La Prevalenza (**Prevalence**) della patologia nell'UE se permane al di sotto della soglia di 5/10000
- Il beneficio significativo (**Significant Benefit**) del farmaco proposto comparato a quelli nel frattempo immessi sul mercato.
- Il **SB** viene valutato sulla base di un vantaggio clinico rilevante (clinically relevant advantage) o di un maggior contributo alla cura del paziente (major contribution to patient care)

Dall'approvazione alla disponibilità

- Registrazione da parte di AIFA che lo valuta in via prioritaria grazie al CTS
- Inizio della fase di negoziazione del prezzo con la valutazione HTA e del CPR di AIFA (**174 giorni**)

In circostanze eccezionali il farmaco può essere immediatamente disponibile per il paziente:

- La legge n. 189/2012 ha previsto, solo per i farmaci orfani o di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale, la possibilità di presentare a AIFA una proposta di prezzo e rimborso subito dopo il parere favorevole del CHMP, prima che la CE rilasci l'autorizzazione alla commercializzazione.
- Con la Legge n. 98/2013, è stato attribuito ad AIFA il compito di valutare in via prioritaria i farmaci orfani e di eccezionale rilevanza terapeutica, disponendo di un procedimento negoziale accelerato indicato come "**procedura 100 giorni**" (media nazionale **15 mesi** con differenze regionali)
- La legge n. 648/1996 consente l'erogazione di farmaci su base nazionale, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni non autorizzate (off label)
- L'uso compassionevole, ai sensi dell'articolo 83, comma 2, del Regolamento CE n. 726/2004 prevede l'autorizzazione all'uso da parte del Comitato Etico, stante la preventiva dichiarata disponibilità dell'Azienda farmaceutica produttrice alla fornitura gratuita del medicinale

Aderenza alla terapia: le variabili

La «compliance» o aderenza alla terapia ha diverse variabili:

- Età del paziente.
- Efficacia del trattamento e relazione diretta con una miglior qualità di vita.
- Consapevolezza ed accettazione da parte del paziente della propria condizione e del trattamento necessario a garantire la sua salute, soprattutto per le malattie croniche che richiedono cure a lungo termine.
- La comprensione da parte del paziente o dei caregivers dell'importanza della terapia eseguita secondo le prescrizioni del medico.
- Il modo di somministrazione, il dosaggio ed il numero di somministrazioni necessarie, se giornaliere, settimanali o mensili.
- Gli effetti collaterali ed il loro impatto sulla vita quotidiana.

Aderenza alla terapia: l'esempio della β -thalassemia major

Che cos'è:

Malattia genetica che colpisce la produzione di emoglobina contenuta nel sangue che quindi origina una grave anemia da cui derivano una serie di gravi complicanze sistemiche.

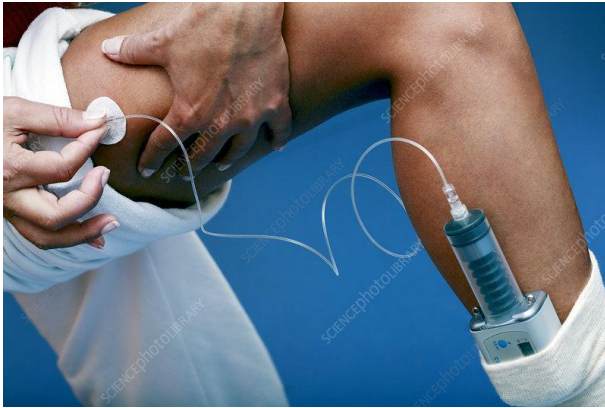
Come si tratta:

- Trasfusioni di sangue ogni 2-4 settimane per tutta la vita
- Terapia quotidiana per eliminazione del ferro in eccesso dovuto principalmente alle trasfusioni
- Monitoraggio ogni 3-6-9-12 mesi e cura di eventuali complicanze diagnosticate: epatiche, cardiache, infettive, endocrinologiche.

Come si cura definitivamente:

- Trapianto di midollo [indicato per adolescenti fino a 14 anni con donatore (fratello) HLA compatibile]
- Terapia genica o di gene editing

Problemi di compliance: la ferrochelazione



Somministrazione del farmaco necessaria per 6 giorni su 7 per infusione sottocutanea lenta 10-12 ore.



Pompa d'infusione
anni '70 – '80



Pompa d'infusione
anni '90



Disponibile dal 1997



Disponibile dal 2005



Aderenza alla terapia

Terapia trasfusionale:

- Aderenza 100%
- Il decadimento della qualità di vita ed il rischio di sopravvivenza sono elevati quando i valori di Hb scendono al di sotto del limite accettabile.

Terapia ferrochelante:

- Aderenza inizialmente problematica con infusione sottocutanea lenta, difficile durante adolescenza e la prima età adulta causa scarsa consapevolezza ed accettazione di un'imposizione del medico.
- Aderenza notevolmente migliore durante l'età adulta più consapevole dei rischi dovuti ad una mancata somministrazione puntuale del farmaco.
- Aderenza migliorata con avvento dei farmaci orali, ma non sempre ottimale a causa della scarsa consapevolezza, di una «stanchezza» alla terapia continuativa per i pazienti cronici e degli effetti collaterali (dolori articolari, problemi gastro-intestinali, renali) spesso ritenuti complessi da gestire nell'ambito della quotidianità.

Conclusioni

- Il paziente adulto è il principale responsabile della propria salute, quindi deve rapidamente acquisire conoscenze e consapevolezza riguardo alla propria condizione ed agire di conseguenza, assumendo le terapie con appropriatezza e regolarità secondo le indicazioni del proprio medico curante. **Fatto salvo il suo diritto insindacabile di scelta.**
- I genitori o i caregiver di pazienti non consapevoli della propria condizione (bambini o persone con deficit cognitivi o con ritardo dello sviluppo mentale) sono i responsabili dell'accudimento e della cura dei propri figli o delle persone che assistono.
- Le terapie croniche hanno sempre criticità sia per la «stanchezza» che generano nel paziente ma è **l'impatto sulla qualità della vita che fa la differenza**, quando si verifica che ad una corretta aderenza alla terapia fa riscontro una migliore attività quotidiana.
- La necessità di assumere farmaci, che siano orfani o ordinari, generici o biosimilari, impone nel paziente e nei caregiver scelte consapevoli e responsabili **inclusa la possibilità di rinunciare alle stesse** qualora queste siano ritenute non più tollerabili perché fortemente limitanti per condurre una vita dignitosa e di qualità.

Conclusioni

- Non necessariamente una scarsa aderenza alla terapia è attribuibile al paziente ma può essere dovuta ad una scarsa capacità del medico curante di spiegare con semplicità le ragioni per cui un determinato regime di cura va scrupolosamente seguito.
- Secondo J.K. Aronson (BJCP; 2007) la buona aderenza ad una cura benefica si associa sempre ad un tasso di mortalità più basso, mentre ad una cura dannosa vede salire il tasso di mortalità, a significare che anche la prescrizione della cura deve essere appropriata e va sempre concordata col paziente, consapevolizzato riguardo al rischio/beneficio implicito.
- Sono pubblicati dati che dimostrano che sane abitudini di vita, sono associate ad un'ottima aderenza alla terapia, mentre stili di vita meno sani si associano a scarsa aderenza (fumatori).
- Non esistono al momento metodi in grado di migliorare il tasso di aderenza alla cura, nemmeno il massiccio ricorso alle **APP per gli smartphone**, ma un insieme di interventi, cognitivi, comportamentali ed affettivi sembrano dare buoni risultati.