

Dibattiti

Intervento

Paola Facchin*

La revisione
della legislazione
farmaceutica UE

Quasi costantemente, al concetto di farmaco orfano si associa quello di malattia rara, come se questi due termini costituissero un binomio sempre presente e inscindibile. In realtà la maggioranza dei farmaci orfani messi in commercio nel contesto europeo, e conseguentemente nazionale, non trovano un'indicazione specifica in una malattia rara, quanto piuttosto in altre classi di patologie, in particolare quelle oncologiche. Cambiando il punto di vista, da quello teorico centrato sulle entità malattie rare a quello tipico del contesto reale, centrato sulle persone con malattie rare, si evidenzia come, ad oggi, solo una quota molto limitata di malati è interessato a un farmaco orfano, e ancor meno lo ha assunto o lo sta assumendo. In Italia da oltre vent'anni esistono monitoraggi di popolazione su base regionale, costituiti da sistemi informativi che supportano la rete di assistenza delle persone con malattie rare e quindi, tra le altre cose, registrano tutti i trattamenti posti in essere per la loro assistenza. Una di queste reti, composta da più Regioni del nord-est del Paese, che monitora una popolazione di oltre 11 milioni di abitanti, con oltre 100.000 malati rari, e che raccoglie tutti i piani di presa in carico e tutte le prescrizioni per i malati rari residenti o assistiti nell'area, ci indica che poco più del 3% delle persone con malattia rara sono stati trattati o sono attualmente in trattamento con un farmaco orfano e/o innovativo. Nonostante ciò, oltre il 70% di tutti i malati rari seguiti, ha almeno un piano di presa in carico, comprendente di solito più trattamenti, spesso con un'altissima complessità di prescrizioni. Per alcuni gruppi di patologia, la media delle prescrizioni presenti nel piano supera le 20, con picchi di oltre 40 prescrizioni nello stesso piano rivolte alla stessa persona. Poco più di metà di queste prescrizioni è costituita da farmaci, a cui si associano altre categorie di trattamenti, quali dietetici, parafarmaci, presidi, protesi, ausili, percorsi riabilitativi, interventi chirurgici, etc. È pertanto un pregiudizio da sfatare l'idea che i malati rari, non avendo a disposizione farmaci orfani o terapie eziologiche specifiche, non abbiano a disposizione alcun trattamento. In realtà essi richiedono l'accesso ad un articolato contesto di cure, composto da trattamenti sintomatici, per le comorbidità, per la modulazione e il contenimento nell'attivazione di cascate metaboliche coinvolte nella patogenesi dei danni determinati dalla malattia, per il supporto o supplementazione delle funzioni, per il man-

* Associata di Pediatria nell'Università di Padova, coordinatrice del tavolo tecnico interregionale per le malattie rare, presso la Conferenza delle regioni, Commissione salute.

tenimento dell'omeostasi e della nutrizione, per la correzione chirurgica, etc. L'efficacia di molti di questi trattamenti e di questi contesti di cura è nota da tempo, avendo in alcuni casi contribuito a cambiare la storia naturale e la prognosi di alcune malattie rare, come ad esempio nel caso della fibrosi cistica, della talassemia, etc. Nonostante ciò, l'utilizzo di questi trattamenti o di una parte di essi è estremamente difficoltoso o impedito, a causa, prima di tutto, di problemi nella loro distribuzione o nella regolamentazione al loro accesso.

I problemi nella distribuzione di questi trattamenti non riguardano soltanto gli aspetti legati alle loro carenze, date da una sospensione o una riduzione nella loro produzione, ma anche, e soprattutto, nei meccanismi di distribuzione di questi farmaci nei vari Paesi. Frequentemente farmaci realmente essenziali e non, o difficilmente, sostituibili per alcuni malati rari non vengono più, o mai, distribuiti in alcuni Paesi, pur essendo distribuiti in altri Paesi europei. Il motivo del ritiro dal mercato di alcuni Paesi sta nella poca economicità della loro distribuzione e nelle regolamentazioni nazionali che differenzialmente proteggono i malati da un tale evento. Si possono fare più esempi di farmaci noti da lungo tempo, la cui efficacia ed essenzialità è certamente nota per alcune categorie di malati rari, ma che sono stati ritirati dalla distribuzione nell'ambiente nazionale e la cui carenza in Italia costituisce un problema non di poco conto.

Un secondo ordine di problemi, che mette a rischio l'accesso a trattamenti efficaci e rilevanti, è dato da alcune disposizioni regolamentarie, che rendono onerosi per i pazienti, e spesso non attuabili, gli accessi ai farmaci per usi *off-label* o ai farmaci che devono essere importati dall'estero. Gli usi *off-label*, soprattutto per indicazione, costituiscono una condizione molto più frequente nei malati rari che in altre classi di malati. La ragione di ciò sta proprio nella rarità della patologia e quindi nello scarso interesse da parte delle Ditte di inserire la patologia rara specifica tra le indicazioni all'uso, testate e autorizzate, quando il farmaco è immesso in commercio per condizioni molto più frequenti e interessanti dal punto di vista del mercato a cui si rivolgono e conseguentemente del loro possibile successo commerciale. In particolar modo quando l'efficacia per alcune malattie rare si rileva nella pratica corrente e anche in ricerche cliniche successivamente alla messa in commercio del farmaco, raramente le Ditte sono incentivate a ripercorrere le sperimentazioni cliniche necessarie per le procedure di messa in commercio, per inserire anche la nuova indicazione. La permanenza dell'uso del farmaco come *off-label*, anche nei casi in cui le evidenze scientifiche presenti in letteratura supportino in modo convincente l'efficacia di esso nel trattamento di alcuni malati rari e la pratica corrente lo comprenda in modo ordinario, determina di per sé un grave pregiudizio nell'accesso nel mondo reale al farmaco stesso, poiché frequentemente i regolamenti nella distribuzione del farmaco stesso lo rendono estraneo ai sistemi pubblici o assicurativi di rifusione e compenso. Inoltre, anche la sua importazione dall'estero è resa molto difficoltosa o bloccata dall'applicazione di regolamenti nazionali che la impediscono, qualora nelle indicazioni di messa in commercio non sia compresa esplicitamente la patologia per la quale si vuole importare il farmaco. Un ripensamento circa le procedure di autorizzazione alla messa in commercio, che considerino anche un riutilizzo delle evidenze scientifiche della letteratura stratificate

nel tempo, anche senza l'effettuazione di specifiche sperimentazioni cliniche aggiuntive, potrebbe, almeno parzialmente, ovviare a questa grave criticità, come pure una revisione e armonizzazione nel contesto europeo della distribuzione dei farmaci, non solo innovativi. Analoghe considerazioni possono essere effettuate per trattamenti non farmacologici, come dietetici, presidi, protesi e ausili, ugualmente essenziali per la complessiva efficacia della presa in carico delle persone con malattie rare. In realtà spesso la regolazione della circolazione, disponibilità e gratuità, di questi trattamenti è strutturata a canne d'organo con meccanismi del tutto separati, frammentati e indipendenti, per cui magari si consente l'accesso gratuito ad alcuni trattamenti ma non ad altri, pur essendo essi reciprocamente indispensabili.

Il concetto di ambiente di cura è centrale nella reale presa in carico dei malati e costituisce anche l'elemento più critico e difficile da garantire e mantenere nel tempo. Esso peraltro non solo costituisce l'unica possibilità di cura e assistenza per la maggior parte di malati rari, come già inizialmente premesso, ma costituisce anche la condizione entro cui si possono esplicitare l'efficacia anche di trattamenti orfani o innovativi e la loro appropriatezza. Osservando i piani di presa in carico dei malati rari, che hanno usufruito o usufruiscono nel contesto del nord-est Italia di un farmaco orfano e/o innovativo, molto frequentemente si riscontra che, accanto alla prescrizione del farmaco orfano/innovativo, si sommano numerose altre prescrizioni, che costituiscono appunto "l'ambiente di cura" offerto al paziente entro cui il farmaco sviluppa la sua efficacia. Osservazioni preliminari starebbero a indicare come le diverse risposte individuali, anche al trattamento innovativo che effettivamente si registrano, dipendono, oltre che dalla diversità intrinseca dei malati trattati, anche da come i diversi contesti di cura sono o meno garantiti e attuati. Ad esempio nell'area del nord-est, la letalità per anno dei malati affetti da fibrosi polmonare primitiva, per la quale esistono trattamenti farmacologici specifici, è più che raddoppiata nel 2020 e 2021 rispetto agli anni precedenti e al periodo immediatamente successivo. Questo eccesso di letalità non è dovuto né all'infezione da COVID-19, né alla sospensione del trattamento farmacologico specifico, ma piuttosto alla sospensione o forte riduzione di tutti gli altri trattamenti di supporto e monitoraggio precedentemente e successivamente attivati, ma non garantiti durante la pandemia a causa della permanenza a domicilio dei pazienti, della loro difficoltà di accedere ai servizi esterni e di quella dei professionisti esterni di accedere alle abitazioni.

Questa osservazione sottolinea ancora una volta come, qualora si garantisca la disponibilità e l'accesso anche a farmaci innovativi, sia contemporaneamente indispensabile garantire adeguato accesso a tutti gli altri trattamenti utili a supportare l'efficacia e sicurezza del trattamento innovativo.

Non si può peraltro sottacere la difficoltà di garantire l'accesso immediato e gratuito ai trattamenti innovativi e orfani, a causa del loro alto costo. Se è comprensibile l'elevato costo di farmaci che hanno realmente richiesto l'identificazione di nuove metodologie, lunghi periodi di investimento e sperimentazione e che vengono infine immessi nel mercato con una previsione di un numero estremamente contenuto di soggetti che saranno interessati al loro uso, non sempre tale costo elevato è giustificato nel caso in cui il farmaco immes-

so nel mercato non abbia richiesto questa lunga e complessa sperimentazione, essendo magari frutto di una evoluzione e nuova registrazione di trattamenti sostanzialmente già noti, magari in una formulazione galenica, oppure frutto di replacement di trattamenti già in commercio per altre indicazioni, oppure ancora di riutilizzo di metodologie già ampiamente note e implementate. Esistono esempi di messa in commercio di farmaci con dizione orfana, per trattamenti peraltro già generalmente disponibili o noti magari in forma galenica, per i quali si è avuto un incremento del prezzo di oltre 100 volte. Oltre a queste situazioni, che andrebbero più attentamente filtrate e corrette, esistono condizioni sempre più frequenti, in cui un farmaco viene immesso nel mercato per alcune limitate indicazioni e poi, sperimentazioni e ricerche successive, ne dimostrano l'utilità ed efficacia per altre patologie, estendendo di molto l'uso del farmaco nel mercato reale e rendendo quindi problematico sostenere l'impatto economico che esso assume nel tempo, a causa del suo successivo reale utilizzo. Varie categorie di nuovi farmaci possono rappresentare degli esempi lampanti di questa evoluzione e progressiva estensione delle indicazioni al loro uso. Questo fenomeno è certamente positivo, perché garantisce la possibilità di trattamenti efficaci a più persone e a più condizioni, ma è anche critico in quanto può determinare un aumento sempre meno sostenibile del peso economico di questi farmaci. Particolarmente per alcune categorie, come gli anticorpi monoclonali, potrebbe essere interessante valutare la loro messa in commercio non tanto in funzione della indicazione definita per patologie, quanto in funzione dell'indicazione definita per cascata metabolica e proteina target verso la quale essi risultano attivi, con un approccio simile a quello che si ha per gli agenti infettivi, in cui la messa in commercio avviene prevalentemente con l'indicazione del tipo di agente infettivo interessato, più che della singola e specifica malattia. In questa maniera, si limiterebbe l'uso definito *off-label* per indicazione e contemporaneamente si aprirebbe la valutazione del prezzo in funzione del crescente numero reale di soggetti realmente trattati.

Quest'ultima considerazione riporta l'attenzione alla necessità di legare la circolazione, la regolazione e la compensazione economica dei farmaci alle evidenze ricavabili dal monitoraggio del mondo reale. Molte sono le ragioni per ritenere che solo questi monitoraggi possano garantire una valutazione corretta, fedele ed equilibrata di quello che sarà l'impatto dei nuovi trattamenti nelle popolazioni interessate. Innegabili differenze nelle evidenze ricavabili dalle ricerche cliniche e quelle poi riscontrabili nell'uso nel mondo reale degli stessi prodotti, a partire dalle caratteristiche e dalla variabilità dei soggetti trattati, dagli outcome utilizzati, dal tempo di osservazione, dalle modalità di monitoraggio, etc., fino alla previsione del numero di soggetti che utilizzeranno il trattamento, fanno sì che già da tempo sia universalmente accettata la necessità di monitoraggi cosiddetti post-marketing, che registrino dopo l'immissione in commercio la reale efficacia del trattamento. Sono sorti quindi numerosi registri per patologia e per farmaco, richiesti specificamente in molti casi nelle prescrizioni per la messa in commercio. Questa soluzione però non risponde a tutte le necessità sopra descritte e non affronta il problema di base, poiché non considera il contesto di cura, spesso esclude dal monitoraggio soggetti che hanno abbandonato il trattamento, che lo hanno continuato con diversi riferimenti assistenziali, valuta come

outcome frequentemente gli stessi utilizzati nella ricerca clinica e non sempre direttamente collegati agli outcome clinici più rilevanti, realmente percepiti dai malati e influenti la storia naturale a lungo termine della patologia. Anche in questo caso già a livello europeo e nazionale sono, come ho già accennato, disponibili monitoraggi di popolazione sufficientemente ampi, strutturati e stabili, per dare ulteriori informazioni utili per correggere le distorsioni dei registri sopra descritti e per orientare i regolatori nel momento in cui si assumono decisioni per la messa in commercio dei prodotti nei vari Paesi, rispetto ad indicazioni e prezzi di rimborso. Creare una rete di queste aree di monitoraggio, come parte di una infrastruttura europea capace di orientare le decisioni sull'assistenza e contemporaneamente di produrre nuove conoscenze a supporto di un contesto integrato di ricerca, dovrebbe essere un obiettivo rilevante in prospettiva europea.

