



I FARMACI ORFANI

Di Daniela Dordoni – Paziente Esperto EUPATI

Cosa si intende con il termine “farmaco orfano”

Sono definiti “orfani” quei farmaci destinati alla cura di malattie **rare e molto rare**, cioè quelle patologie che hanno un'incidenza di meno di 5 persone ogni 10.000 abitanti in Europa ogni anno.

A oggi circa 30 milioni di persone in Europa convivono con una malattia rara di cui 2 milioni in Italia. I sintomi di una malattia rara possono comparire alla nascita o durante l'infanzia (ad es., l'atrofia muscolare spinale), oppure possono *manifestarsi in età adulta*. L'80% delle malattie rare è caratterizzato da meccanismi degenerativi (in cui la struttura o la funzione dei tessuti si deteriora) e/o meccanismi proliferativi (in cui la produzione cellulare è rapida). La causa è spesso genetica e per questo motivo continuano a esistere molte malattie rare che ancora non sono state sufficientemente descritte.

Nel 1999 l'Unione Europea pone l'attenzione sulla mancanza di coordinamento sulla ricerca e la cura delle malattie rare e approva un programma d'azione centralizzato che prevede:

- il miglioramento delle conoscenze sulle malattie rare, incentivando la creazione di una rete europea d'informazione per i pazienti e le loro famiglie;
- la formazione e l'aggiornamento degli operatori sanitari, al fine di migliorare la diagnosi precoce;
- il rafforzamento della collaborazione internazionale tra le associazioni di volontariato e le organizzazioni professionali impegnati nell'assistenza
- il sostegno del monitoraggio delle malattie rare negli Stati membri

Nelle lezioni precedenti avete appreso che la ricerca e lo sviluppo di un nuovo farmaco possono richiedere ingenti investimenti in termini di costi e tempo, parliamo di cifre che si aggirano intorno ai 2 miliardi in circa 10 anni di lavoro e solo una piccola percentuale delle molecole studiate supera la fase pre-clinica o clinica e arriva in fondo al lungo processo che consente l'immissione in commercio del prodotto finale. Le aziende quindi durante la fase di sperimentazione devono investire capitali enormi di cui rientreranno solo dopo un periodo di

Un Progetto di Accademia del Paziente Esperto EUPATI

realizzato con il contributo di NOVARTIS ITALIA

esclusività di mercato e protezione brevettuale. Proprio per questo motivo l'industria farmaceutica non è incentivata a investire nella ricerca e sviluppo di medicinali che, in condizioni normali di mercato, sarebbero destinati e commercializzati solamente per un ristretto numero di pazienti. Da qui la definizione di "farmaco orfano".

Viene da sé che i pazienti affetti da malattie rare o molto rare abbiano più difficoltà a reperire farmaci studiati per la loro patologia.

A fine anni 90', l'Unione Europea si trova quindi di fronte a un problema etico e pratico e prende coscienza della necessità di formulare una legge in materia e nel 1999 viene introdotto un nuovo Regolamento europeo (CE 141/2000), che prevede diversi incentivi per quelle aziende che decidono di sviluppare farmaci orfani.

Questo regolamento ha dato risultati positivi. Nei primi cinque anni di attuazione, sono state presentate 458 richieste di designazione di farmaco orfano.

1-CRITERI di assegnazione FO

Dal punto di vista normativo (Reg. 141/2000) per poter essere designato [farmaco orfano](#) un medicinale deve soddisfare i 3 criteri di seguito riportati:

- Essere indicati per patologie rare ([prevalenza](#) < 5/10.000 in EU) o prevedere dei ritorni economici insufficienti rispetto agli investimenti;
- Essere destinato al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di una patologia che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica.
- Assenza di metodi autorizzati di diagnosi, prevenzione o trattamento della patologia in questione, oppure, se tali metodi già esistono, il farmaco in questione deve offrire un notevole beneficio alle persone colpite da tale patologia.

Le principali aree terapeutiche per le quali si sviluppano farmaci orfani sono le seguenti:

- Oncologia,
- Patologie metaboliche (ovvero, disturbi che interessano le reazioni chimiche e il metabolismo all'interno dell'organismo),
- Patologie del sistema immunitario
- Patologie cardiovascolari
- Patologie respiratorie

2 -CONCETTI REGOLATORI E LEGISLAZIONE APPLICABILE

Sappiamo che i Farmaci possono essere approvati attraverso procedure decentralizzate che fanno riferimento alle Autorità Nazionali Competenti e che garantiscono l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) nel Paese di riferimento (come AIFA nel caso dell'Italia) o tramite Procedura centralizzata con invio del protocollo a EMA Agenzia Europea del Farmaco. In questo caso l'immissione in commercio è valida automaticamente in tutti i Paesi dell'UE.

Nel caso di Farmaci Orfani però l'azienda richiedente deve rivolgersi solo a EMA e richiedere esclusivamente la procedura centralizzata

Un Progetto di Accademia del Paziente Esperto EUPATI

realizzato con il contributo di NOVARTIS ITALIA

Prima di presentare la domanda di AIC però si deve inviare la richiesta di designazione orfana che può essere fatta in qualsiasi fase di sviluppo del farmaco stesso e che garantisce che la molecola soddisfi i requisiti necessari per accedere alle agevolazioni

All'interno di EMA dal 2000 esiste il COMP, Comitato per i prodotti medicinali orfani, il primo a includere anche 2 rappresentanti delle associazioni pazienti (nominati dalla Commissione Europea) che si occupa proprio di valutare le richieste di assegnazione . Si tratta di un gruppo di esperti che lavora indipendentemente ma in parallelo agli altri organi di Ema che rilasciano o in alcuni casi negano l' autorizzazione all'immissione in commercio.

Dato che i benefici di cui parleremo sono legati al mantenimento della [designazione orfana](#), quando il farmaco riceve una AIC, il COMP ha l'ulteriore funzione di controllare l'attualità della [designazione orfana](#) nel tempo sulla base dei dati disponibili al momento e di un rapporto costante sul mantenimento dei criteri necessari alla designazione, fornito dallo sponsor contemporaneamente alla domanda di AIC tra cui anche la dimostrazione del beneficio significativo (significant benefit) del [farmaco orfano](#) nei confronti di terapie esistenti.

Conclusasi questa prima fase di accettazione del protocollo attraverso il COMP e, ottenuta la designazione "orfana", l'azienda sponsor potrà proseguire il processo di richiesta AIC beneficiando di una serie di incentivi tecnici ed economici. Questi comprendono:

-esclusività per il mercato di 10 anni:

L'esclusività per il mercato significa che, in questo periodo, non sarà concessa un'autorizzazione ad alcun altro farmaco per il medesimo disturbo.

-assistenza al protocollo:

L'organo forse più importante presente in EMA è il CHMP Comitato per i medicinali ad uso umano che ha il compito di effettuare valutazioni scientifiche sulle domande di immissione in commercio e fornisce alla CE un parere indipendente sui protocolli presentati a Ema. Per incentivare le aziende che presentano domande per farmaci orfani viene garantita la consulenza scientifica del CHMP a prezzo ridotto. Tali indicazioni rappresentano una risorsa molto importante per gli sponsor perché vi è maggiore probabilità che l'AIC vada a buon fine quando le raccomandazioni e indicazioni delle linee guida relative allo sviluppo clinico di un FO vengono fornite seguite e rispettate (80% di successo contro 36%). Diversamente, può capitare che le domande di approvazione, in modo particolare quelle fornite dalle piccole case produttrici, non siano corredate da dati scientifici sufficienti a sostenere l'approvazione di un farmaco orfano secondo gli standard normativi. La consulenza scientifica, quindi, si rivela un utile strumento per ottimizzare lo sviluppo di un farmaco e ottenerne l'AIC risparmiando costi e tempo (si evitano errori frequenti soprattutto durante le prime fasi dei trial).

-vantaggi fiscali e riduzione dei costi per le domande di autorizzazione iniziale e le ispezioni pre-autorizzazione.

Uno studio pubblicato su Drug Discovery Today ha evidenziato che in Europa, dal 2000 alla fine del 2016, 128 farmaci orfani hanno ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione: in base a tali numeri quindi la normativa che regola la ricerca e lo sviluppo di queste terapie può essere considerata un successo. Il numero delle pubblicazioni sulle malattie rare, ad esempio, è in continuo aumento, con una media di 5 nuove patologie descritte in letteratura ogni settimana. Questo dato è sufficiente a sottolineare come, negli ultimi anni, l'attenzione alle patologie rare sia aumentata sensibilmente.

Un Progetto di Accademia del Paziente Esperto EUPATI

realizzato con il contributo di NOVARTIS ITALIA

A Oggi, si è potuto arrivare ad un risultato significativo con oltre 200 patologie rare, che hanno trovato un'opportunità terapeutica. I margini di miglioramento sono però ancora importanti, visto che **oltre 6.500 malattie rare rimangono in attesa di un trattamento.**

Il cammino da percorrere, quindi, è ancora molto lungo. In questo senso **il 2021 è stato un anno molto importante per i malati rari**, perchè è stata approvata una [risoluzione ONU](#) che riconosce i loro diritti fondamentali, l'[approvazione in Italia del Testo Unico Malattie Rare](#) e il riconoscimento di misure fondamentali per l'accesso alle terapie in modo omogeneo in tempi rapidi e su tutto il territorio nazionale.