

Commenti AIFA presentati all’Audizione in Senato (videoconferenza) del 3 Agosto 2021

al Testo Unificato:

“Norme per il sostegno della ricerca e della produzione di farmaci orfani e della cura delle malattie rare”

Nel sottolineare la piena consonanza da parte di AIFA sull’importanza di sostenere la ricerca e migliorare l’assistenza sanitaria nell’ambito delle malattie rare, si ritiene utile proporre alcune riflessioni per meglio inquadrare le priorità e le modalità di intervento del DDL, per il raggiungimento dell’obiettivo nobile che esso si pone, ovvero quello di migliorare la qualità e l’aspettativa di vita delle persone affette da una malattia rara.

Malattie rare e farmaci orfani. Il Regolamento CE 141/2000 introduce una soglia di prevalenza per la definizione di farmaco orfano che rischia di essere confondente rispetto alla discussione sulle malattie rare. Infatti, secondo il Regolamento (che nasce per stimolare lo sviluppo di farmaci non attraenti alle normali condizioni di mercato) una malattia è definita rara quando la sua prevalenza nella EU non supera la soglia di 5/10.000 abitanti. In realtà, in questa soglia ricadono numerose patologie che propriamente rare non sono: 50 casi per 100.000 abitanti o 500 casi per milione significano popolazioni non rare e casistiche relativamente frequenti per la maggior parte dei centri italiani tali da non rappresentare le problematiche tipiche della rarità o sporadicità casi (mancanza di informazioni da studi clinici adeguati e mancanza di esperienza nel management di questi pazienti).

Per le malattie vicine alla soglia definita dal regolamento CE, la loro frequenza è tale da rendere possibile svolgere il medesimo tipo di studi (fase I, II, III e in particolare gli studi randomizzati) che si effettuano come standard regolatorio fissato per le malattie più frequenti e pertanto potrebbero e dovrebbero essere applicati tali standard di evidenze e di conoscenze prima della loro registrazione.

Va invece sottolineato come la legislazione sui farmaci orfani (per malattie rare o meglio non frequenti) mirasse con questa soglia di rarità/frequenza ad individuare un mercato potenzialmente limitato per il quale applicare incentivi fiscali per essere maggiormente attrattivo per l’industria: di qui una soglia di non vera e propria rarità ma come negli Stati Uniti una dimensione potenziale di mercato.

Malattie relativamente frequenti (secondo la soglia prevista dal regolamento CE, nel nostro paese ciascuna patologia può raggiungere fino a 30.000 pazienti) possono essere studiate e approcciate con gli stessi strumenti impiegati per le più comuni patologie: dalla possibilità di condurre studi clinici randomizzati

controllati ad una adeguata distribuzione e conoscenza dei casi sul territorio. Non è quindi necessario prevedere forme di incentivazione particolari per queste patologie.

Quelle che invece andrebbero maggiormente tutelate sono le malattie effettivamente rare, che si possono presentare con frequenze nell'ordine di 1/500.000 – 1/1.000.000 (quindi una soglia fino a 500 volte inferiore rispetto a quella del regolamento CE): è in questo ambito che si dovrebbero attuare sforzi congiunti per sostenere la ricerca sia in ambito clinico che preclinico che hanno modalità di effettuazione sostanzialmente differenti come modalità di ricerca e studio.

L'omologazione che il DDL presenta tra malattie rare e farmaci orfani – alla luce delle argomentazioni esposte - non aiuta ad indirizzare gli sforzi in modo appropriato ed efficace verso quegli ambiti a maggiore necessità di cura rappresentati dalle malattie realmente rare o infrequenti.

Farmaci orfani e tetto di spesa della farmaceutica. Riteniamo importante aver eliminato l'emendamento presentato in fase di stesura del testo e che proponeva l'esclusione dei farmaci orfani dal tetto della farmaceutica e conseguentemente dalle misure di ripiano, con evidenti ripercussioni negative sull'equilibrio dell'intero sistema farmaceutico.

Fondo per la ricerca. La proposta di aumento del cosiddetto fondo 5% (art. 48, comma 18, del D.L. n. 269/2003, convertito dalla L. n. 326/2003), alimentato dall'industria farmaceutica nella misura pari al 5% delle spese sostenute per la promozione dei propri prodotti, al 7% a favore della ricerca sulle malattie rare, presenta 2 importanti criticità:

- i) l'entità dell'aumento (stimabile in circa 10 milioni euro) non è sufficiente a finanziare un piano di ricerca strutturato sulle malattie rare; per questo scopo, servirebbe invece un investimento per la promozione di una ricerca indipendente in grado di rispondere ai quesiti clinici ancora aperti e privi di interesse commerciale;
- ii) dall'altra parte, questo aumento – trattandosi di fatto di una tassa per l'industria farmaceutica – andrebbe a gravare paradossalmente anche su quelle aziende che producono farmaci generici e che già offrono al SSN uno strumento per contenere i costi.

Sarebbe quindi auspicabile individuare una strategia più ampia e strutturata di finanziamento della ricerca biomedica in Italia per le malattie rare (e non solo), in linea con gli investimenti – molto più ampi - stanziati dagli altri paesi europei.

Usi off-label per malattie rare per farmaci approvati per malattie non rare. In un contesto così particolare quale quello delle malattie rare, preme sottolineare come AIFA nel 2020 abbia inserito nell'elenco della legge 648/96 ben 10 farmaci non orfani, al fine di concedere la loro rimborsabilità per indicazioni non (ancora) approvate ma destinate alla cura di malattie rare. In altre parole, grazie alla illuminata legislazione italiana (decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla Legge 23 dicembre 1996, n. 648) è possibile autorizzare all'uso nel SSN per indicazioni non approvate (perché non richieste dalla ditta per mancanza di interesse commerciale) al fine di averne pieno riconoscimento regolatorio, piena rimborsabilità a carico SSN, e anche al fine di un omogeneo accesso su tutto il territorio nazionale.

AIFA è quotidianamente impegnata nello screening di farmaci impiegati per malattie rare laddove la mancanza di interesse economico previene la richiesta di commercializzazione da parte dell'industria farmaceutica. Garantire un accesso equo, omogeneo e soprattutto basato su criteri di efficacia e sicurezza è una competenza dell'Agenzia. Il DDL richiama il piano terapeutico individuale, in cui possono essere prescritti a carico del SSN non solo i farmaci cosiddetti eziologici destinati alla cura della patologia ma anche tutti gli altri utili per la gestione dei sintomi e delle comorbilità. Questo aspetto è molto delicato, poiché – pur avendo in alcune specifiche situazioni un ruolo positivo – può creare disparità nell'assistenza tra pazienti, prevedendo modalità di prescrizione debolmente o per nulla supportate da evidenze scientifiche o addirittura creando doppi standard di assistenza.

In sintesi, richiamando le finalità della premessa riteniamo sia necessario:

a) concentrare gli sforzi e le priorità di intervento sulle malattie più rare, la cui frequenza previene una adeguata e completa conoscenza dell'assetto fisiopatologico e terapeutico della patologia;

b) proporre modalità ed entità di finanziamento adeguate allo sviluppo di una ricerca indipendente a sostegno di questo ambito;

c) non confondere le malattie rare con i farmaci orfani, questi ultimi già abbondantemente tutelati sia a livello europeo che nazionale, basti ricordare che nel 2020, 4 tra i primi 20 farmaci in ordine di impatto di spesa per le strutture del SSN sono farmaci orfani (a dimostrazione di un eccellente *return on investment*).