

Orfani sì, ma ricchi!

Per farmaco orfano si indica generalmente un medicinale potenzialmente utile per trattare una malattia rara, ma che non ha un mercato molto ampio in quanto destinato a pochi pazienti.

Incentivare lo sviluppo di un nuovo farmaco vuol dire investire delle risorse economiche e quando non si ottiene un guadagno le industrie farmaceutiche non investono volentieri i loro capitali. Sebbene talvolta i ricercatori riescano ad individuare prodotti in grado di curare una patologia rara, questi medicinali rimangono spesso ad uno stadio embrionale di sviluppo perché mancano di attrattiva commerciale. Il costo dello sviluppo di un farmaco equivale oggi a centinaia di milioni di dollari e dalla scoperta di un principio attivo alla sua commercializzazione passano di solito diversi anni. Purtroppo, un farmaco utile per la cura di una malattia rara, spesso non soddisfa la possibilità di recuperare a pieno le spese di sviluppo da parte delle aziende farmaceutiche. Per compensare le ristrettezze del mercato cui il farmaco fa riferimento e rendere comunque utile per l'industria lo sviluppo di tali composti, le aziende farmaceutiche interessate vengono sostenute e incentivate dagli organismi regolatori tramite privilegi fiscali ed economici.

Di seguito vengono riportati alcuni esempi di medicinali orfani e dei prezzi con cui essi vengono commercializzati in diversi paesi europei.

I farmaci destinati a malattie rare beneficiano di uno speciale processo regolatorio e di speciali condizioni di mercato, che includono un supporto scientifico nello sviluppo del farmaco, ridotti costi della pratica di valutazione presso l'EMA (*European Medicine Evaluation Agency*), sconti fiscali e dieci anni di esclusività sul mercato (1). Tutte queste particolari condizioni intendono compensare le ristrettezze del mercato cui il farmaco fa riferimento e rendere comunque vantaggioso per l'industria farmaceutica lo sviluppo di tali farmaci. Alla luce di tanti privilegi il prezzo di questi farmaci risulta spesso sorprendentemente elevato. Questo anche in considerazione del fatto che la documentazione a sostegno dei farmaci orfani è meno completa rispetto a quella che accompagna i farmaci destinati a malattie più comuni, tanto che c'è sempre il rischio di consentirne la commercializzazione senza che vi sia una soddisfacente conoscenza della loro qualità, efficacia e sicurezza.

Per illustrare questa situazione si fanno qui alcuni esempi presi a caso tra i farmaci approvati e commercializzati nell'Unione europea, senza per questo voler far riferimento specifico a questo o quel particolare farmaco né ad alcuna ditta in particolare. Quelli presentati qui sono solo esempi di una situazione diffusa, di cui l'opinione pubblica dev'esser consapevole e rispetto ai quali le autorità regolatorie devono adottare contromisure adeguate. Gli esempi riportati non si riferiscono necessariamente a farmaci con riconoscimento ufficiale di stato orfano, riconoscimento che rappresenta una novità relativamente recente in Europa.

Anche se richiede frequenti infusioni endovenose a causa della breve emivita, la **Proteina C** (PC) concentrato, di derivazione plasmatica e di recente approvazione, rappresenta un naturale rimedio per la *purpura fulminans* e le necrosi cutanee indotte da dicumarolici in pazienti con grave deficienza congenita della Proteina C (2). La forma eterozigote, clinicamente manifesta di tale difetto ha una prevalenza di 1/16.000-1/36.000 nella popolazione generale. La forma asintomatica può esser presente in 1 individuo ogni 200. Sono pochissimi i casi di omozigosi finora riportati (2).

In Francia, Germania e Italia si è riusciti a concordare un prezzo inferiore (1,98-1,99 € per unità) a quello praticato nel Regno Unito (3,01 €/U). Ciò nonostante, servono 50.000 € (75.000 € nel Regno Unito) per trattare un solo episodio di *purpura fulminans*, sempre assumendo che per trattare un neonato sia sufficiente una confezione da 500 unità al giorno - diciamo - per 50 giorni (sei-otto settimane sono in genere necessarie per guarire le lesioni cutanee).

Tale costo dev'esser considerato nel giusto ambito. La ditta che oggi produce e commercializza la Proteina C Concentrato non aveva alcuna intenzione di sviluppare questo farmaco e per anni ha provveduto a distribuirlo per uso compassionevole. È stata proprio l'esperienza maturata in 60 di questi pazienti (solo 22 con difetto omozigote o doppio-eterozigote e addirittura 20 senza diagnosi certa) a spingere la ditta a chiedere l'autorizzazione al commercio. Secondo una sommaria valutazione dei clinici che l'hanno utilizzato, il farmaco pare abbia migliorato tutti e 16 i quadri di *purpura fulminans* e di necrosi cutanea, ma soltanto tre degli altri 15 eventi trombotici. Nessuno studio è stato realizzato per definire la dose e nessuna raccomandazione sul dosaggio può esser dedotta dai dati di farmacocinetica disponibili.

L'EMA ammise che il profilo di beneficio-rischio del prodotto non era del tutto definito, ma ammise anche che la ditta non avrebbe potuto produrre migliori evidenze dell'efficacia del prodotto. L'autorizzazione fu concessa "in via eccezionale", *under exceptional circumstances* secondo il gergo regolatorio, e solo per i casi gravi per cui il farmaco è indicato. In cambio la ditta s'impegnò a fornire ulteriori informazioni attraverso studi prospettici in pazienti con grave difetto di PC: di fatto, come spesso avviene in questi casi, (alla metà del 2002) questo non è ancora avvenuto.

Questa rievocazione dei fatti solleva due interrogativi: uno riguarda il costo di produzione industriale del farmaco in questione; l'altro riguarda il rapporto di costo-efficacia del prodotto. Un simile prezzo è determinato dal costo del plasma umano o dall'estrazione di PC dal plasma? Di certo, non sono i costi di ricerca e sviluppo a gravare tanto sul prezzo del farmaco, dato che i dati spe-

rimentali non sono nemmeno sufficienti per suggerirne le condizioni ottimali di utilizzo. È vero che l'azienda da molto tempo già forniva la Proteina C Concentrato per uso compassionevole; tuttavia, anche la popolazione di pazienti in causa ha investito in prima persona nella sperimentazione del farmaco e nella produzione dei dati che oggi ne consentono la commercializzazione.

Su quali basi le autorità nazionali possono valutare il rapporto costo-efficacia di nuovi prodotti il cui profilo beneficio-rischio è presunto ma ancora non dimostrato, e assumere una ragionevole politica di allocazione delle risorse disponibili? Si può negare a neonati gravemente ammalati un trattamento potenzialmente efficace a causa del suo alto costo? Chi si avvantaggia maggiormente di questa situazione d'incertezza scientifica e di disagio etico?

Anche due galattosidasi-alfa umane ricombinanti sono state approvate "in via eccezionale" dall'Ema: un'**agalsidasi-alfa**, prodotta dall'ingegneria genetica in una linea cellulare umana (3), e un'**agalsidasi-beta**, ricavata da cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia genetica (4). Queste agalsidasi sono destinate a sostituire l'alfa-galattosidasi A, la cui carenza determina, in pazienti affetti da malattia di Fabry, l'accumulo eccessivo di glicosfingolipidi, principalmente nei reni, cuore e sistema nervoso, causandone la morte prematura tra i 30 e i 50 anni d'età. La malattia di Fabry è un raro disturbo genetico legato al cromosoma x con una prevalenza stimata che va da 1 su 40.000 a 1 su 117.000 (5). Agalsidasi alfa (1 fiala, 3,5 mg) è stata messa in commercio per la prima volta in Germania al prezzo di 1.949,20 € e nel Regno Unito a 1.995,90 €; agalsidasi beta (1 fiala, 35 mg) è stata commercializzata al prezzo di 3.890,27 € in Svezia, 3.900,00 € nel Regno Unito, 5.000,99 € in Germania e 4.082,02 € in Norvegia. In Italia sono stati concordati prezzi leggermente inferiori: 1.833,42 € per agalsidasi alfa e 3.666,84 € per agalsidasi beta. Ciò nonostante, ai dosaggi raccomandati (3,4) il costo annuale della terapia da effettuarsi per tutta la vita dei 500 pazienti (stimati per difetto) in Italia supererebbe i 190.000 € per ciascuna delle due agalsidasi.

Sono necessarie a questo punto alcune considerazioni. L'adozione di questi farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale era dovuta al fatto che non vi era nessun trattamento disponibile per la malattia di Fabry: una malattia grave che porta i pazienti a morte prematura. Tuttavia, non vi era nessuna dimostrazione reale di un effetto a lungo termine sulla sopravvivenza e/o sulla qualità della vita con l'eccezione dei dati sulla diminuzione o stabilizzazione del dolore neuropatico. Le prove di efficacia si basavano su risultati surrogati quali la riduzione dell'accumulo di sfingolipidi nei tessuti bersaglio, il miglioramento della funzione renale e la riduzione della massa cardiaca: elementi che suggeriscono soltanto un miglioramento delle condizioni cliniche.

Poiché le prove di efficacia sono limitate e l'ingegneria genetica dovrebbe fornire prodotti più convenienti rispetto a quelli di sintesi o di origine estrattiva, è

improbabile che i prezzi delle agalsidasi si basino ragionevolmente sui costi di sviluppo e produzione. Non sono questi, con ogni probabilità, i principali elementi determinanti del costo dei farmaci. Sono le spese di marketing ad avere un ruolo fondamentale. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle due agalsidasi erano in concorrenza feroce persino quando si trattava di fornire i loro prodotti per uso compassionevole, prima che questi fossero adottati dai servizi sanitari nazionali. Tale concorrenza pre-marketing non avrebbe avuto ragion d'essere, se già non si fosse previsto un mercato altamente remunerativo.

Non sono necessarie sottili analisi farmacoeconomiche per concludere che i prezzi proposti per questi farmaci non sono accettabili per un Servizio Sanitario Nazionale in termini di costo-efficacia. Volendo essere ottimisti, supponiamo che il trattamento prolunghi realmente la sopravvivenza in modo considerevole, diciamo dai previsti 50 ai 60 anni; supponiamo pure che la diagnosi sia effettuata (e che il trattamento inizi) intorno ai 25 anni di età. Il paziente dovrebbe essere trattato per 35 anni ad un costo complessivo di circa 6.650 milioni di euro, pari a circa 650.000 euro per ogni anno di vita in più, un valore che va oltre qualsiasi standard comunemente ritenuto accettabile.

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che causa lisi di linfociti B e T, fissando l'antigene CD52, una glicoproteina di membrana espressa praticamente in tutti i casi di leucemia linfocitica (CLL) e nella maggior parte dei casi di linfoma non-Hodgkin (NHL). Il prodotto è stato pertanto indicato nei pazienti affetti da CLL cronica già trattati con farmaci alchilanti, ma che non hanno raggiunto una risposta sufficiente alla fludarabina. CLL è una malattia rara: ha un'incidenza di 1,8-3,0 su 100.000 (6).

Sebbene l'attività sui linfociti T causi una preoccupante depressione immunitaria, l'attività specifica di alemtuzumab su CD52 dovrebbe preservare altri precursori della linea cellulare nel midollo osseo. Ciò potrebbe rappresentare un vantaggio rispetto alla chemioterapia tradizionale. Tuttavia, il potenziale vantaggio, in termini di efficacia e sicurezza, non è stato dimostrato in sperimentazioni cliniche controllate: la valutazione dell'efficacia clinica si basava sui dati ricavati da 157 pazienti trattati in studi non comparativi di fase II.

Soltanto due studi in pazienti B-CLL hanno raggiunto l'*end point* inizialmente proposto di una percentuale di risposta completa o parziale $\geq 30\%$; il terzo studio, che includeva anche pazienti NHL, non ha dato lo stesso risultato. L'obiettivo dell'azienda, di un'indicazione ristretta non soddisfaceva gli interessi dei pazienti. Questi avrebbero richiesto una migliore definizione della collocazione in terapia di alemtuzumab in relazione ad altri farmaci comunemente utilizzati nel contesto clinico proposto e in stadi più precoci di B-CLL.

Il prezzo di una confezione per una settimana di trattamento fu fissato a poco più di 1.300,00 € in Italia, simile a quello applicato in Germania (1.305,00 €) e più basso di quello del Regno Unito (1.366,55 €). Il costo di

un ciclo di otto settimane (la maggior parte delle risposte si evidenzia dopo 4-12 settimane di trattamento) è di circa 10.500 € che, stranamente, rappresenta più del doppio del costo di un ciclo di fludarabina, il trattamento di prima scelta commercializzato dalla stessa azienda.

L'elenco potrebbe continuare (7). Ma questi esempi sono sufficienti per suggerire alcune considerazioni che, pur tratte dall'esperienza su farmaci orfani, possono estendersi anche a molti farmaci che orfani non sono.

I prodotti medicinali somigliano a qualsiasi altro prodotto immesso sul mercato nel senso che il loro prezzo per lo più dipende dalla percezione del bisogno che il mercato ha di questi prodotti. A differenza delle altre merci, tuttavia, il costo dei farmaci non sembra essere in correlazione con la loro qualità (farmaceutica e clinica). Chi vorrebbe provare, o addirittura pagare, un'automobile con un nuovo sistema frenante mai collaudato?

Sembra che le aziende fissino i prezzi senza nessuna apparente base razionale. Il fatto che le trattative con le autorità nazionali diano spesso luogo a sconti pari a un quarto o ad un terzo del prezzo proposto inizialmente indica quanto possa essere arbitrario quel prezzo. Nonostante lo sconto, tuttavia, il prezzo concordato consente utili indebiti, perché derivati da prodotti che spesso non soddisfano completamente i bisogni dei pazienti. Sembra che i servizi sanitari nazionali non abbiano alternativa, se non quella di rimborsare questi farmaci a qualsiasi costo senza avere il potere di ottenere risposte migliori a quesiti sul loro valore clinico.

Si vorrebbero qui proporre alcune soluzioni:

1. Dovrebbe essere rivolta maggiore attenzione a quello che servizi sanitari nazionali pagano. Il valore clinico dei prodotti disponibili dovrebbe essere l'unico criterio-guida. Un diverso comportamento delle agenzie regolatorie non gioverebbe ai pazienti, poiché servirebbe soltanto a incoraggiare la convinzione delle aziende farmaceutiche che documentazioni incomplete e dubbie prove di efficacia consentano comunque l'accesso al mercato. Bisognerebbe concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio solo quando vi sia informazione sufficiente sul profilo di beneficio-rischio di un farmaco e sulla sua collocazione in terapia. Le approvazioni "in via eccezionale" richiedono ulteriori studi clinici che, pur inizialmente concordati tra ditte e autorità regolatoria, spesso poi non sono considerati attuabili, o addirittura non etici, per prodotti che sono già stati autorizzati. Come accade per l'esclusività di dieci anni sul mercato di un farmaco orfano, che viene meno quando un prodotto concorrente dimostra di essere diverso da quello da cui ha avuto origine, tutti i farmaci autorizzati "in via eccezionale" dovrebbero essere sostituiti non appena un farmaco di confronto si dimostra più efficace o più sicuro: invece queste autorizzazioni possono mantenere il loro status "eccezionale" indefinitamente.

2. Lo sviluppo di prodotti medicinali di interesse pubblico primario può richiedere la collaborazione delle autorità sanitarie in termini di consulenza scienti-

fica, supporto logistico, clinico e finanziario. Un'agenzia centralizzata europea, come l'Emea, potrebbe assolvere questo compito in modo migliore rispetto alle singole autorità nazionali. Tale agenzia, che dovrebbe essere finanziata dalla Commissione Europea, dovrebbe sostenere studi clinici indipendenti, quelli che mirano a rispondere a interrogativi di interesse pubblico, ma di nessun interesse per l'industria. L'agenzia dovrebbe anche promuovere la ricerca metodologica per assicurare risultati affidabili, in questi gruppi, spesso piccoli, di pazienti. Bisognerebbe anche trovare un modo per seguire coorti con una malattia rara nella fase post-marketing. In cambio del supporto metodologico e finanziario per lo sviluppo e la sorveglianza dei loro prodotti, le aziende dovrebbero concordare anticipatamente con le autorità regolatorie il costo del prodotto finale.

3. Il prezzo proposto dovrebbe essere documentato in modo trasparente nei dossier regolativi. I costi dichiarati dovrebbero essere valutati da esperti, e il prezzo proposto dovrebbe essere negoziato e stabilito centralmente. Tutti questi aspetti dovrebbero essere resi pubblici in una sezione *ad hoc* del *European Public Assessment Report*. Le autorità nazionali possono già oggi decidere indipendentemente se ammettere o no quel prodotto alla rimborsabilità (8). Ciò che è importante è che il costo di riferimento per la trattativa sia soggetto a valutazione così come lo sono qualità, sicurezza ed efficacia del prodotto, e sia uniforme in tutta Europa.

4. Le associazioni di pazienti e consumatori dovrebbero essere informate sui limiti clinici e sull'impatto economico dei farmaci. La consapevolezza dell'opinione pubblica in merito aiuterebbe le autorità nazionali a negoziare con le aziende farmaceutiche i costi e l'assunzione di impegni per la ricerca futura sul prodotto, e scoraggerebbe atteggiamenti e pretese economiche che potrebbero nuocere all'immagine pubblica delle aziende.▲

Bibliografia

1. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities L 018 , 22/01/2000 p. 0001 – 0005.
2. European Public Assessment Report on Ceptrotin. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/ceprotin/ceprotin.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
3. European Public Assessment Report on Replagal. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/replagal/replagal.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
4. European Public Assessment Report on Fabrazyme. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/fabrazyme/fabrazyme.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
5. Levy M, Feingold J. Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure. *Kidney Int* 2000;58:925-43.
6. European Public Assessment Report on MabCampath. <http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/mabcampath/mabcampath.htm> (accessibilità verificata in luglio 2002).
7. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new anti-cancer drugs: a survey. *BMJ* 2002, in corso di stampa.
8. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products. Official Journal of the European Communities No L 22 of 9.2.1965, p.369.