

Presidenza del Consiglio dei Ministri



**FARMACI ORFANI PER LE PERSONE AFFETTE DALLE
MALATTIE RARE**

25 novembre 2011

PRESENTAZIONE

Il documento “Farmaci orfani per le persone affette da malattie rare” documenta le difficoltà che devono affrontare le persone affette da malattie rare per le quali la diagnosi è ancora difficile, gli aiuti sono modesti e la terapia è, nella maggior parte dei casi, inesistente. Il testo si sofferma sui dati statistici delle malattie rare e dei farmaci orfani disponibili, a livello nazionale ed internazionale, per rendere evidente la problematicità del tema sul piano bioetico. La rarità della malattia non permette, infatti, investimenti da parte delle industrie farmaceutiche, per la scarsità dei ritorni economici. Il problema non può essere affrontato a livello nazionale ma deve avere una dimensione europea e internazionale.

Il CNB, pur nella consapevolezza della difficile soluzione del problema, propone alcune misure atte a limitare il problema e garantire - nei limiti del possibile - condizioni di giustizia: la promozione e il sostegno economico da parte di strutture pubbliche e private per una miglior conoscenza delle malattie rare e per lo sviluppo dei farmaci orfani; un attento controllo della spesa, al fine di evitare sprechi di risorse o speculazioni; un maggiore coordinamento nella ricerca delle anomalie genetiche con un adeguato sviluppo della consulenza genetica e delle terapie genetiche; la riduzione della soglia che definisce la rarità di una malattia per rendere sostenibile la promozione della ricerca, sviluppo, commercializzazione ed erogazione di farmaci realmente innovativi.

Viene, inoltre, richiesto un aiuto a favore delle famiglie, trattandosi spesso di malattie che colpiscono i bambini. Si raccomanda a livello europeo la realizzazione di un fondo per alimentare la scoperta di strumenti diagnostici e di nuovi farmaci attraverso un impulso alla sperimentazione (possibilmente internazionali e multicentriche), nel pieno rispetto delle regole etiche. Viene, infine, espressa la necessità di considerare i farmaci orfani per le malattie rare una priorità nei programmi di ricerca di enti pubblici, di *charities* e di privati.

Il documento è stato redatto dal Prof. Silvio Garattini, con la collaborazione dei Proff. Salvatore Amato, Adriano Bompiani, Antonio Da Re, Bruno Dallapiccola, Marianna Gensabella, Laura Guidoni, Laura Palazzani, Monica Toraldo di Francia, Grazia Zuffa, oltre ai componenti del gruppo di lavoro Proff. Luisella Battaglia, Maria Luisa Di Pietro, Carlo Flamigni, Assunta Morresi, Andrea Nicolussi, Giancarlo Umani Ronchi.

Il parere è stato approvato dai presenti: Proff. Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Stefano Canestrari, Francesco D’Agostino, Bruno Dallapiccola, Antonio Da Re, Lorenzo d’Avack, Riccardo Di Segni, Carlo Flamigni, Silvio Garattini, Marianna Gensabella, Assunta Morresi, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Vittorio Possenti, Rodolfo Proietti, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi, Grazia Zuffa. Ha espresso il suo voto negativo il Prof. Demetrio Neri. Assenti alla seduta, hanno successivamente espresso la loro adesione i Proff. Adriano Bompiani, Roberto Colombo, Maria Luisa Di Pietro, Romano Forleo, Laura Guidoni. Ha precisato la sua non adesione al documento la Prof.ssa Cinzia Caporale.

Il Presidente
Prof. Francesco Paolo Casavola

Introduzione

Quando si parla di malattie rare ci si riferisce a un vasto ed eterogeneo insieme di patologie, caratterizzate da una bassa frequenza nella popolazione¹, il cui criterio di classificazione è in genere puramente epidemiologico. Poco conosciute e poco studiate queste patologie, che hanno spesso un andamento cronico e un esito invalidante, e/o una mortalità precoce, colpiscono nel loro insieme e considerando la sola popolazione europea, circa 30 milioni di persone, la metà delle quali sviluppa la malattia già in età pediatrica. Per quanto riguarda la portata del termine malattia rara, nell'ambito europeo, "l'entità malattia rara si configura come un concetto a carattere sociosanitario, con ciò intendendo non solo gli aspetti diagnostico-terapeutici, ma anche quelli inerenti all'attività di prevenzione, riabilitazione e sostegno socio-economico"².

Sotto il profilo normativo, risale agli anni '80 del secolo scorso il primo riconoscimento della rilevanza pubblica del problema delle malattie rare; questo coincide con l'avvio, nel 1983, dell'attività della National Organization for Rare Disease ed il contemporaneo varo, sempre negli USA, di una specifica legge sui medicinali 'orfani' (Orphan Drugs Act). Negli anni '90 anche l'Unione Europea comincerà ad interessarsi al problema, tanto che nel 1999 le malattie orfane verranno identificate come settore prioritario di un'azione comunitaria nel quadro della sanità pubblica (Decisione n. 1295/1999/Ce del Parlamento europeo e del Consiglio). Con tale decisione l'Unione si prefigge: di migliorare l'accesso all'informazione, di stimolare la formazione e l'aggiornamento professionale degli operatori sanitari, di promuovere la collaborazione transnazionale delle associazioni di volontariato e professionali ed, insieme, il controllo epidemiologico delle malattie rare e la realizzazione di una rete di esperti. Nel 2000 sarà poi redatto il Regolamento del Parlamento e del Consiglio europeo concernente i medicinali orfani (Regolamento n.141/2000) - che istituisce una procedura comunitaria per la qualifica di medicinali orfani stabilendo gli incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio degli stessi - a cui seguiranno una serie di iniziative intese a dare attuazione ai punti programmatici. In questo percorso un ruolo crescente verrà riconosciuto all'apporto conoscitivo e propositivo dato dalle organizzazioni dei pazienti³, mentre verrà ribadito il 'valore aggiunto' derivante, nel complesso

¹ In Europa la soglia è di meno di 5/10.000 (Regolamento (EC) No. 141/2000).

² Cfr. D. Taruscio, Le malattie rare come esemplificazione di contrasto della marginalità, in "Rivista delle Politiche sociali", 2004, 4. Nel regolamento (EC) No. 141/2000 si definisce malattia rara: "a life-threatening or chronically debilitating diseases which are of such low prevalence (less than 5 per 10 000) that special combined efforts are needed to address them so as to prevent significant morbidity or perinatal or early mortality or a considerable reduction in an individual's quality of life or socio-economic potential". Questi criteri, che fanno riferimento a ulteriori fattori, aggiuntivi al mero criterio epidemiologico, non sono adottati da altri paesi con organizzazioni dell'assistenza sanitaria diversi da quelli europei; ad es. gli USA fanno dipendere il riconoscimento di malattia rara da un criterio esclusivamente di prevalenza. Va inoltre precisato che nemmeno a livello epidemiologico esiste una uniformità nella definizione di malattia rara, potendo variare, a seconda del paese e della legislazione di riferimento, la soglia stabilita per l'inclusione di una malattia nell'ambito delle rare, e che lo stesso criterio della prevalenza non è sempre certo, stante la difficoltà obiettiva, per molte patologie, della diagnosi e di conseguenza della rilevazione dei casi.

³ La più importante organizzazione europea, che ha avuto un ruolo di primo piano nel dialogo con la Commissione Europea come pure nella promozione dei piani e delle strategie nazionali a favore delle malattie rare, è Eurordis (European Organization for Rare Diseases); nata nel 1997, oggi è il punto di riferimento di più di 500 associazioni di pazienti affetti da malattie rare. Eurordis, fra le molte iniziative, organizza ogni anno anche la Giornata internazionale delle

settore delle malattie rare, dal coordinamento delle azioni su scala europea e dalla collaborazione transnazionale. Per quest'aspetto, sono da segnalare almeno due fra le più recenti iniziative: la Raccomandazione del 2009 del Consiglio dell'Unione Europea, che invita gli Stati membri a dotarsi, entro il 2013, di piani e strategie nazionali per le malattie rare, ad individuare i propri centri di eccellenza e a promuovere la partecipazione alle reti di esperti europee; la Direttiva, del marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera⁴, che "sostiene gli Stati membri nello sviluppo di reti di riferimento tra prestatori di assistenza sanitaria e centri di eccellenza, soprattutto nel settore delle malattie rare" (art. 12), "in particolare ai fini di rendere i professionisti sanitari consapevoli degli strumenti a loro disposizione a livello di Unione per aiutarli a compiere una corretta diagnosi delle malattie rare" e di "rendere i pazienti, i professionisti sanitari e gli organismi responsabili del finanziamento dell'assistenza sanitaria consapevoli delle possibilità offerte dal regolamento (CE) n. 883/2004 per il trasferimento di pazienti con malattie rare in altri Stati membri, anche per diagnosi e cure che non sono disponibili nello Stato membro di affiliazione" (art.13).

Per quanto riguarda l'Italia, pur essendo stati presi in quest'ultimo decennio vari provvedimenti per dotarsi di strutture adeguate ai dettami comunitari e per migliorare le condizioni dei pazienti affetti da malattie rare, il punto di riferimento legislativo resta ancora il Decreto Ministeriale del 2001 (DM 279/2001), che regola l'istituzione della rete nazionale delle malattie rare e riporta l'elenco delle malattie rare per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria⁵.

Va tuttavia rilevato che, nonostante la crescente sensibilizzazione degli ultimi anni nei confronti del tema delle malattie orfane, la loro scarsa rilevanza epidemiologica individuale le rende a tutt'oggi poco appetibili per l'industria, non incentivata a ricercare e sviluppare rimedi che non troverebbero un mercato adeguatamente remunerativo. D'altra parte, quando sono disponibili, questi trattamenti sono molto costosi, pur non essendo, in più casi, la loro efficacia e sicurezza sufficientemente documentate. Per queste ragioni gli interventi orfani sono spesso meno efficienti rispetto a quelli più semplici e meno costosi, di sicura - anche se talora limitata - efficacia, che si applicano a popolazioni più vaste di pazienti.

Il CNB ritiene, tuttavia, che quest'ultima considerazione, prevalentemente basata sul criterio dell'analisi costo-efficacia (cost-effectiveness) e volta a tutelare la salute pubblica, non possa e non debba essere disgiunta da un'attenzione specifica per la condizione di sofferenza delle persone affette da malattie rare e da un impegno solidale per la promozione del loro stato di salute.

Il CNB ha già preso in esame, nel parere su La sperimentazione dei

malattie rare (il 28 febbraio), con l'obiettivo di "di sensibilizzare l'opinione pubblica, le autorità sanitarie europee, nazionali e locali e le autorità politiche, gli operatori sanitari, i ricercatori, gli accademici, le industrie farmaceutiche e biotecnologiche e i media" sulla questione delle malattie rare. Nel 2011 la Giornata ha avuto come motto "Rari ma Uguali", mettendo l'accento sulle disparità sanitarie in Europa e all'interno dei singoli Stati, mentre per il 2012 il tema scelto è quello della solidarietà (<http://www.eurordis.org/it/content/giornata-delle-malattie-rare-2011-focus-disparita-sanitarie>).

⁴ Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011.

⁵ Per la situazione delle malattie rare in Italia si rimanda al Rapporto Istisan 11/20. Il Registro nazionale ed i Registri Regionali/Interregionali delle malattie rare, Rapporto anno 2011.

farmaci (1992), i problemi economici incontrati dalle aziende farmaceutiche nello studio e nella produzione di farmaci orfani destinati alle malattie rare, auspicando, comunque, che, sulla base di un'etica che vada oltre una logica meramente economica, si possano "adottare" i farmaci orfani⁶.

Il paziente affetto da una malattia rara è innanzitutto una persona che ha il diritto alla cura della salute: diritto che, in questo caso, si esplica come diritto ad ottenere trattamenti di provata efficacia, ma anche come diritto alla speranza nello sviluppo di nuovi possibili trattamenti, grazie ai progressi della ricerca farmacologica. I due diritti appaiono impliciti nel Preambolo costitutivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), secondo il quale "il possesso del migliore stato di salute che si è capaci di raggiungere costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano".

Come già notato dal CNB nel parere Orientamenti bioetici per l'equità nella salute (2001), si introduce qui la nozione di "salute possibile", che apre, tra l'altro, "una delle grandi questioni della giustizia sanitaria, ovvero l'impossibilità di decidere le questioni distributive, assegnando a tutti la stessa quota di risorse. Una soluzione del genere non terrebbe conto della tensione introdotta nel campo della salute dalla diversa distribuzione naturale e sociale delle malattie e dei deficit psicofisici, e quindi dei differenti gradi di intervento necessari per garantire la salute possibile"⁷.

Si deve aggiungere che, nell'ambito delle scelte difficili e a volte tragiche⁸ imposte dalla limitatezza delle risorse sanitarie, capita di frequente che la persona affetta da una malattia rara si senta ancora emarginata, se non abbandonata, per più motivi: per le molte difficoltà che incontra nel suo percorso socio-sanitario e per la mancanza di speranze concrete nella possibilità ravvicinata di disponibilità di cure efficaci per la propria patologia, la quale, a causa della sua stessa rarità, risulta essere di fatto negletta.

La ricerca, lo sviluppo, e la messa in commercio di farmaci terapeuticamente efficaci sembrerebbe, inoltre, richiedere un investimento da parte della società di entità tale da essere percepito come contrastante con gli interessi e il diritto alla cura della salute di tutti gli altri cittadini affetti da patologie comuni. Tale contrasto dovrebbe tuttavia, in una società giusta, trovare un'adeguata risoluzione. Per fare fronte alle questioni distributive relative alla salute si dovrebbe individuare un criterio, giustificato e condiviso, di allocazione delle risorse non penalizzante nessuna tipologia di pazienti.

Il presente documento del CNB intende considerare i problemi che le malattie rare, ed in particolare i farmaci orfani, pongono a chi governa gli interventi e la spesa nell'ambito della salute pubblica.

Malattie rare: dalla parte del paziente

Le malattie rare sollevano numerosi problemi, sia per la persona che ne è affetta, spesso gravata da disabilità gravi o gravissime, sia per la sua famiglia, sia per la collettività.

Le problematiche individuali e familiari riguardano principalmente:

⁶ Una recente sentenza del Tribunale Federale Svizzero (23 novembre 2010) fissa un limite alla presa in carico di certe medicine ([www. http://www.tsr.ch/emissions/36-9/3264987-trop-cher-tumeurs.html](http://www.tsr.ch/emissions/36-9/3264987-trop-cher-tumeurs.html)).

⁷ CNB Orientamenti bioetici per l'equità nella salute, 2001.

⁸ G. Calabresi, P. Bobbitt, *Tragic choices* (1978), tr. it. *Scelte tragiche*, Milano 1986.

- la difficoltà, o l'impossibilità, di accedere alla diagnosi corretta - dovuta alla mancata individuazione di un centro clinico di riferimento specializzato nella patologia in questione - con il conseguente aggravio psicologico e peggioramento dello stato di salute del paziente;
 - il ritardo nella diagnosi che incide negativamente sulla prognosi;
 - l'isolamento e la mancanza di conoscenze scientifiche e di informazioni sia sulla malattia, sia sulle leggi e i diritti esistenti;
 - la mancanza di assistenza medica adeguata e di terapie riabilitative e psicologiche necessarie, tenuto conto della natura cronico-invalidante di gran parte delle malattie rare e dello sconvolgimento e destabilizzazione che l'esperienza della patologia comporta per il paziente e la famiglia;
 - la difficoltà d'accesso al trattamento e alle cure, che riguarda sia la reperibilità-disponibilità di farmaci innovativi, ad alto o altissimo costo, specifici per una data malattia rara e già in commercio in Europa, sia, quando non vi sono terapie eziologiche specifiche, l'accesso ad altri possibili trattamenti;
 - le forti diseguaglianze esistenti, a livello regionale e locale, nell'accesso alla diagnosi, alle terapie innovative e, più in generale, alle cure sanitarie e ai servizi sociali;
 - i costi elevati dei trattamenti, complessivamente considerati, e la mancanza di misure di sostegno rispondenti ai bisogni di assistenza quotidiana e continuativa determinati dalla patologia, il cui carico ricade quasi interamente sul nucleo familiare, causandone l'impoverimento e spesso l'allontanamento dal mondo del lavoro;
 - le condizioni precarie, di frequente percepite come gravi o gravissime, delle persone affette, anche dopo avere ottenuto la diagnosi;
 - le conseguenze sociali pesanti per il paziente (stigmatizzazione, isolamento nella scuola e nelle attività lavorative, difficoltà di costruirsi una rete di relazioni sociali).

Uno studio promosso da Eurordis (Rare Disease Europe⁹) ha identificato una serie di problemi legati alla diagnosi delle malattie rare:

- il 25% dei pazienti attende 5-30 anni per ottenere la conferma della diagnosi;
- il 40% riceve inizialmente una diagnosi sbagliata;
- il 25% deve spostarsi in altre regioni per ottenere la diagnosi;
- nel 33% dei casi la diagnosi viene comunicata in maniera insoddisfacente (nel 12% in maniera inaccettabile);
- nel 25% dei casi non viene comunicato ai pazienti o ai loro familiari che la malattia è genetica;
- la consulenza genetica viene offerta solo nel 50% dei casi.

Oltre a tutto questo, il *Dossier in tema di malattie rare* del 2008¹⁰ (a cura di Cittadinanzattiva, Tribunale per i diritti del malato, Coordinamento nazionale associazioni malati cronici), nel segnalare le difficoltà nel godere effettivamente dei benefici previsti dalla legge e le forti differenze che si riscontrano tra regione e regione, asserisce che più del 40% dei pazienti non ha spesso

⁹ <http://www.eurordis.org>. The Voice of 12.000 Patients, 2009.

¹⁰ http://www.cittadinanzattiva.it/files/approfondimenti/salute/malattie_croniche_rare/dossier_tem_a_malattie_rare_nov_2008.pdf.

accesso ai farmaci indispensabili o ai farmaci per la cura delle complicanze. Ancora più gravi sarebbero le difficoltà per usufruire dei farmaci innovativi. Per ovviare a tali difficoltà venivano proposte varie misure tra cui la semplificazione nell'immissione in commercio dei farmaci per la cura delle patologie rare, riducendo ad esempio, i tempi, per la pubblicazione in Gazzetta ufficiale, una più rapida implementazione nel territorio nazionale delle decisioni assunte a livello europeo, un'effettiva e tempestiva disponibilità dopo l'approvazione dell'AIFA. Costi e disagi determinerebbero la rinuncia alle cure da parte di 1 paziente su 4 a cui andrebbe aggiunto un 37% che desiste per gli ostacoli burocratici¹¹.

Altri studi hanno rilevato: che il 57,9% dei pazienti è costretto a sostenere personalmente le spese della terapia con una spesa annua che va da un minimo di 800 euro a un massimo di 7.000 e questo determinerebbe la rinuncia alle cure da parte di 1 paziente su 4 a cui andrebbe aggiunto un 37% che desiste per gli ostacoli burocratici (*studio del 2008 del Tribunale dei diritti del malato*¹²); che per molti genitori far fronte ai bisogni assistenziali significa peggiorare la propria condizione lavorativa, se non interromperla (*Studio pilota ISFOL*¹³). Tra le famiglie partecipanti allo studio molte versano in condizioni reddituali assai basse, il 35,1% è sotto la soglia di povertà, o a forte rischio di povertà; si vedono costrette a ricorrere a prestiti finanziari, per far fronte alla gestione della malattia, quasi il 20% .

Malattie rare: dalla parte della collettività

Le malattie rare colpiscono individualmente un numero limitato di persone. In rapporto alle diverse definizioni adottate, ciascuna di esse interessa meno di 1 persona ogni 2.000 in Europa, 1/1.250 negli Stati Uniti, 1/2.500 in Giappone e 1/15.000 in Australia. Si riportano alcune esemplificazioni:

Malattie rare con la maggiore prevalenza stimata	
	Prevalenza stimata per 100.000 ¹⁴
Sindrome di Brugada	50
Protoporfiria eritropoietica	50
Sindrome di Guillain-Barré	47
Melanoma familiare	46
Autismo genetico	45
Tetralogia di Fallot	45

¹¹ Il Sole 24 ore "Focus sanità", 11-17 Novembre 2008, p. 14.

¹² http://www.cittadinanzattiva.it/files/approfondimenti/salute/malattie_croniche_rare/dossier_tem_a_malattie_rare_nov_2008.pdf.

¹³ A. Spagnolo, Difficile rimanere a galla. I bisogni di famiglie e pazienti colpiti da malattie rare: uno studio pilota IAS, "About Pharma", 1/marzo/2011, p. 35 ss.

¹⁴ Prevalence of rare diseases: bibliographic data, Orphanet Reporter Series. www.orphanet, May 2011, Number 1 and Number 2.

Overview of rare diseases activities in Europe and key developments in 2010. Joint Action to Support the Scientific Secretariat of Rare Diseases Task Force, European Union Commission of Experts on Rare Diseases, 20082291.

Scleroderma	42
Trasposizione dei grossi vasi	32,5
Distonia focale	30
Sindrome di Marfan	30
Linfoma maligno non Hodgkin	30
Retinite pigmentosa	27,5
Narcolessia	26
Mieloma multiplo	26
Deficit di alfa 1-antitripsina	25
Ernia diaframmatica congenita	25
Artrite giovanile idiopatica	25
Neurofibromatosi tipo 1	25
Atresia esofagea	25
Policitemia vera	25
Fonte, "Lancet", 2008	

Tuttavia, il numero di queste malattie è molto elevato (almeno 6.000 secondo l'OMS). Di conseguenza, il numero complessivo dei pazienti affetti dalle malattie rare è enorme: si stima 30 milioni in Europa, di cui circa più di 1 milione in Italia (anche se l'assenza di dati esaustivi sulla popolazione dei malati rari ne rende difficile una stima precisa), 25 milioni negli USA.

I trattamenti disponibili per le malattie rare sono di diversa natura e non si limitano ai trattamenti di tipo farmacologico¹⁵. Il presente documento, tuttavia, fa riferimento esclusivo ai trattamenti farmacologici.

Dal 2000 (Regulation (EC) No 141/2000¹⁶) al 2010, sono stati approvati in Europa poco più di 60 farmaci orfani che trattano una quarantina di malattie

¹⁵ Cfr. la seguente tabella:

Esempi di trattamenti disponibili per le malattie rare
<ul style="list-style-type: none"> • Limitazione di un substrato nella dieta (ad es. fenilalanina nella fenilchetonuria) • Eliminazione di farmaci (ad es. barbiturici nella porfiria) • Terapia genica (ad es. nel deficit di adenosina deaminasi) • Trapianti (ad es. midollo nella talassemia; fegato nell'atresia delle vie biliari; cuore nella cardiomiopatia dilatativa, ecc.) • Rimozione di tessuti patologici (ad es. neurofibromi nella NF1; colectomia nella poliposi familiare del colon) • Chirurgia riparativa (ad es. cardiopatie congenite) • Terapia neuropsicomotoria (ad es. vari tipi di ritardo psicomotorio) • Protesi (ad es. sordità; elettrodi endocerebrali nella distonia) • Robotica (ad es. esoscheletro per la deambulazione nelle diplegie)

¹⁶ I dati sono stati raccolti da Eurordis e dalla Federazione nazionale delle malattie rare (UNIAMO), a iniziare dal settembre 2010; l'indagine, che ha analizzato la questione dell'accesso a 60 farmaci orfani con un'autorizzazione alla commercializzazione in Europa, ha rilevato come siano proprio i farmaci che trattano le condizioni più rare a non essere disponibili <http://www.uniamo.org/it/news/news-europa/190-indagine-eurordis-sullaccesso-ai-farmaci-orfani-in-europa.html>.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>.

rare. Se si considera la disponibilità dei farmaci orfani per gruppi di malattie, la maggiore disponibilità riguarda le malattie metaboliche (64%) e i tumori rari (59%), mentre vi è una minor disponibilità in altri campi come, ad es., la cardiologia, la neurologia o l'ematologia; e sono i farmaci che trattano le condizioni più rare a non essere disponibili.

Va tuttavia sottolineato che, a fronte dei pochi farmaci approvati, vi sono oltre 800 prodotti designati dall'autorità regolatoria (COMP) come potenziali farmaci orfani. Tali prodotti non vengono sviluppati per la mancanza di fondi. Da qui la necessità di realizzare un adeguato fondo europeo per la ricerca traslazionale sui farmaci orfani, privilegiando la ricerca per le condizioni più rare.

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), il consumo di tali farmaci nel 2010 è stato pari a 6.839.423 DDD (dosi giornaliere) per una spesa di 661.709.750 euro.

Strumenti per soddisfare i bisogni e limitarne l'impatto

Il quadro qui sinteticamente rappresentato rende l'idea delle dimensioni di due problemi: il primo consiste nella sproporzione tra i bisogni e la loro soddisfazione, cioè tra il numero delle malattie rare e delle persone che ne sono affette e i trattamenti realmente efficaci disponibili; il secondo consiste nell'onere attuale e futuro derivante da tale problema e quindi nella necessità di promuovere la ricerca e lo sviluppo di farmaci orfani e, a seguire, di renderli disponibili ai pazienti.

Diverse iniziative internazionali cercano di dare soluzione a questi due problemi. L'International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC¹⁷), ad esempio, si propone l'ambizioso progetto di sviluppare, entro il 2020, 200 nuove terapie per le malattie rare e test diagnostici per tutte le malattie rare genetiche, unitamente a programmi di consulenza e assistenza familiare.

Strumenti di misura dell'efficacia e dell'efficienza degli interventi

Due problemi, di grande rilevanza per le scelte sulle risorse da allocare per la cura delle malattie rare, riguardano l'efficacia e l'efficienza degli interventi e la possibilità di una loro misurazione¹⁸. Il QALY (Quality-Adjusted Life-Year) è lo strumento maggiormente utilizzato per stabilire il valore di un farmaco. Il QALY misura la sopravvivenza e la qualità della vita del paziente in riferimento ad un trattamento. Ad esempio: un vaccino dell'età pediatrica, che eviti la morte o garantisca decenni di vita senza quella malattia, viene accreditato di molti QALY; un farmaco antitumorale, che consenta una maggiore sopravvivenza di poche settimane, per di più appesantite da una pessima qualità della vita residua, avrà un QALY molto modesto. Il costo del trattamento, in rapporto al QALY, rappresenta, più in generale, una misura di costo-efficacia per stabilire la convenienza di un intervento rispetto ad altri.

In un sistema con disponibilità finanziarie definite (ogni anno si stabilisce

¹⁷ <http://www.geneticalliance.org/irdirc>.

¹⁸ Come già rilevato dal CNB, la ricerca di criteri giusti e condivisi nella scelta delle priorità "richiede di vedere assegnato un valore crescente ai criteri della qualità e dell'efficacia delle prestazioni mediche" (Orientamenti bioetici per l'equità nella salute, p. 32).

un budget per la spesa sanitaria e se ne fissa una percentuale come tetto per la spesa farmaceutica) il costo per QALY potrebbe, in futuro, rappresentare lo strumento attraverso cui si scelgono le priorità di intervento: nell'ambito della previsione di spesa si rimborsano gli interventi più efficienti. Ciò consentirebbe di acquistare più salute pubblica con il budget disponibile.

Il criterio del QALY, tuttavia, non è scevro da considerazioni critiche, in generale e in particolare quando si tratta di malattie rare. Esso ha un valore puramente statistico, che riconduce ad un unico fattore sociale la valutazione di un certo intervento sanitario diffuso su più soggetti, basandosi su un calcolo complessivo che non tiene conto delle diverse condizioni delle persone interessate. Va sottolineato che il QALY non deve essere il riferimento clinico del medico, in quanto è uno strumento per la allocazione delle risorse. La sua applicazione, come criterio esclusivo, rischia, perciò, di non soddisfare le esigenze di equità nella ripartizione di risorse scarse ad una questione di mera efficienza.

Se un criterio di efficienza quale quello basato sul costo/efficacia degli interventi, pur garantendo un'efficace distribuzione delle risorse in vista dell'acquisto della maggior quantità possibile di salute pubblica, non promette di garantire sufficientemente i diritti individuali e i bisogni dei pazienti 'marginali', sarà necessario individuare strumenti di policy, aggiuntivi o alternativi, in grado di soddisfarli. L'obiettivo (ideale) primario da raggiungere deve essere, infatti, il miglioramento delle condizioni e della qualità di vita di ogni paziente, senza discriminazioni basate sulla natura della malattia o sui costi della terapia. Verso questo obiettivo dovrebbero essere indirizzate tutte le energie dei ricercatori, degli operatori sanitari e di coloro che gestiscono la sanità pubblica, coadiuvati dalle stesse associazioni dei pazienti. Il CNB mantiene pertanto la propria riflessione aperta ai contributi su nuovi criteri di valutazione.

Sostenibilità della spesa farmaceutica

Salvo rari casi di palese sproporzione tra il costo e l'efficacia, il SSN Italiano ha per ora garantito non solo interventi a basso costo e a grande resa (si pensi alle poche decine di euro per i vaccini somministrati in età pediatrica, che consentono decenni di vita di buona qualità), ma anche interventi ad altissimo costo e modestissima resa (ad es. le decine di migliaia di euro pagate per i farmaci innovativi che allungano di poche settimane la vita dei malati di cancro in fase terminale).

Alcune preoccupanti avvisaglie (come il superamento nel 2010 del tetto posto alla spesa farmaceutica ospedaliera) costituiscono il segnale di una prossima rottura dell'equilibrio mantenuto, per anni, da un'attenta politica di gestione dei farmaci e dei loro prezzi. Ne potrebbe conseguire, in futuro, un orientamento di scelta mortificante del diritto alla salute di alcune categorie di pazienti, contrastante coi principi etico-giuridici ispiratori della nostra Carta costituzionale (uguaglianza, solidarietà, sviluppo della persona, diritto alla salute).

Il caso dei farmaci orfani

I farmaci orfani - costosissimi, in genere, e finora rimborsati sulla base di

criteri diversi rispetto a quello della cost-effectiveness - potrebbero risentire della situazione sopraindicata. Oltre che costosi, essi di frequente dispongono di una scarsa documentazione della loro reale efficacia clinica¹⁹.

Farmaci orfani e loro costo approssimativo		
Farmaco	Malattia rara	Costo/paziente/anno (euro)
Imiglucerasi	Malattia di Gaucher tipo 1	104.000 ^a
Alfa-agalsidasi	Malattia di Fabry	145.500 ^a
Idursulfasi	Mucopolisaccaridosi	462.500 ^b
Afa alglucosidasi	Malattia di Pompe	300.000 ^a
Sapropterina	Fenilchetonuria	115.000 ^a
Eculizumab	Emoglobinuria parossistica notturna	280.000
Costo calcolato in base a prezzi unitari ottenuti dal British National Formulary, UK, per i pazienti tipo e, dove necessario, in base al peso corporeo: a 70 kg b 48 kg Tasso di cambio sterlina/euro utilizzato: 1,1192 (28.06.2011)		
Fonte, "British Medical Journal", 2010		

L'incertezza circa la reale efficacia clinica di alcuni farmaci orfani e le limitate capacità del sistema di garantirne la disponibilità gratuita per i pazienti affetti da malattie rare potrebbero portare a restrizioni della rimborsabilità dei farmaci e/o all'accentuarsi della tendenza, già in atto, verso politiche e provvedimenti diversi da Regione a Regione, con la conseguenza di non riconoscere ad alcuni pazienti l'uguale diritto alla cura della malattia e di trattarli in modo discriminatorio a seconda del luogo di provenienza²⁰.

Al contempo non si può pensare che una graduazione degli interventi, sulla base di una valutazione costo-efficacia, possa essere completamente accantonata per i farmaci orfani: investire una quota troppo alta di risorse per rendere disponibili sempre più farmaci per le malattie rare diminuirebbe considerevolmente la quota da destinare alla cura delle malattie non rare. Per

¹⁹ Ne costituisce un esempio la dimostrazione della modificazione nel breve termine dei parametri biochimici, come i glicolipidi nella malattia di Fabry, l'Insulin-like growth factor-1 nell'acromegalia, i glicosaminoglicani nelle mucopolisaccaridosi, ecc. non è sufficiente a garantire una maggiore e/o migliore sopravvivenza nel lungo termine (Joppi et al., "Br. J. Clin. Pharmacol." 2006 e 2008).

²⁰ Sulle politiche e i provvedimenti diversi da regione a regione, cfr. I. Ciancaloni Bartoli, Regioni in ordine sparso, in «About Pharma» 1/marzo/2011, pp. 33 sgg. e, nello stesso numero della rivista, A. Spagnolo, Difficile rimanere a galla. I bisogni di famiglie e pazienti colpiti da malattie rare: uno studio pilota IAS, cit.; si veda anche Cergas -Bocconi, Analisi delle politiche regionali su accesso a farmaci innovativi, rapporto finale di ricerca, Settembre 2008 http://www.celgene.it/downloads/SINTESI_RAPPORTO_BOCCONI.pdf.

questo è necessario affrontare il problema della scelta dei criteri distributivi di risorse scarse, come quelle proprie del sistema sanitario, senza contrapporre la tutela della salute pubblica al diritto alla cura di pazienti 'deboli' quali le persone affette da malattie rare.

Una questione di giustizia

Il quesito etico di fondo riguarda la possibilità di individuare criteri univoci e trasversalmente validi in grado di garantire equità nella soddisfazione dei bisogni dei singoli e della collettività nella distribuzione delle risorse pubbliche.

E' evidente che la limitatezza delle risorse disponibili in sanità rende impossibile un modello di giustizia capace di garantire "tutto a tutti", anche se, come è già stato rilevato dal CNB in un precedente parere, si deve tendere - almeno in linea di principio - a garantire "tutto quanto risulta efficace a tutti coloro che ne hanno bisogno", in quanto ogni paziente ha il diritto di essere curato in modo uguale, rispetto a qualsiasi altro, a prescindere da calcoli di carattere unicamente economico. È questo un postulato (l'uguale considerazione dovuta a ogni persona) che costituisce l'orizzonte di riferimento di qualsiasi riflessione in questo ambito.

Non va inoltre dimenticato che un'equa ripartizione delle risorse deve, per esser tale, tenere presenti anche le differenze. La mancata considerazione delle differenze individuali può infatti generare effetti profondamente anti-egualitari e ciò per l'ovvia ragione che una considerazione uguale per tutti può richiedere un trattamento 'diseguale' a favore di coloro i quali si trovano in posizione di svantaggio. E' perciò necessario garantire la giustizia rispettando l'uguaglianza degli esseri umani, a prescindere dalle condizioni esistenziali (ad es., la malattia o l'incidenza della malattia), e - al tempo stesso - i differenti bisogni di ciascuno, relativi, in questo caso, ai differenti stati di salute/malattia. E' proprio questa interpretazione del concetto di giustizia che sta alla base dell'equità. Ne consegue, come già sottolineato nella premessa, che, a fronte delle questioni riguardanti la salute, si dovrebbe individuare un criterio distributivo che - muovendo dalla concretezza della realtà umana - offra a tutti eguali opportunità per raggiungere il massimo potenziale di salute consentito dalla propria condizione²¹.

Seguendo questo principio regolativo ideale, pur non nascondendo le difficoltà, il CNB ritiene che si possano ricercare soluzioni, anche se parziali, del problema concreto.

Risoluzioni atte a limitare il problema

Le linee di indirizzo per la tutela del diritto alla cura delle persone affette dalle malattie rare comprendono anche misure atte a limitare le dimensioni del problema. Possibili aree di intervento riguardano:

- La promozione e il sostegno economico sia della ricerca volta a raggiungere una miglior conoscenza delle malattie rare e delle cause della loro insorgenza (sotto l'etichetta di una specifica sindrome, ad es., si possono

²¹ Si veda il già citato parere del CNB, Orientamenti bioetici per l'equità nella salute.

raggruppare malattie molto diverse, accomunate da sintomatologie simili, la cui causa è ancora sconosciuta), sia la ricerca e lo sviluppo dei farmaci orfani, valorizzando il contributo delle numerose associazioni di pazienti particolarmente attive in quest'ambito. Attualmente esistono circa 800 principi attivi che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano, ma che non possono essere sviluppati per mancanza di risorse economiche. Più specificamente, si dovrebbe: istituire un fondo europeo (o addirittura internazionale) per la realizzazione di farmaci orfani, sollecitare l'attenzione al problema da parte delle politiche sanitarie nazionali, incentivare con opportune strategie gli investimenti privati in questo settore.

- Un attento controllo della spesa per i farmaci orfani, al fine di evitare sprechi di risorse. Un farmaco inizialmente riconosciuto come orfano non dovrebbe essere più considerato tale quando all'indicazione per la malattia rara se ne aggiungano altre per le malattie comuni. Il suo costo, sostenibile per un'area di nicchia, non dovrebbe rimanere invariato per gli interventi che riguardano invece popolazioni estese²². E' necessario, pertanto, porre un tetto di spesa per questi farmaci, tale da garantire un adeguato ritorno per l'investimento nella loro ricerca e sviluppo, ma anche tale da non consentire operazioni speculative in virtù di un mercato che man mano si estende senza che ciò incida sul prezzo iniziale del prodotto²³. Spesso, infatti, certi farmaci che hanno ottenuto la designazione di orfani e, come tali, l'autorizzazione alla vendita, possono in seguito trovare sviluppo clinico anche in altre aree patologiche e ottenere, per queste nuove indicazioni cliniche, l'autorizzazione al commercio. Il prezzo concordato con l'autorità regolatoria per un mercato inizialmente ristretto viene, in questi casi, utilizzato per un commercio su ampia scala, con un pesante aggravio di spesa per il SSN.

- La promozione della ricerca rivolta a garantire l'effettiva clinica e il controllo di qualità dei farmaci orfani che, rivolgendosi ad aree neglette, fruiscono di agevolazioni e vantaggi. Essi dovrebbero offrire ai pazienti benefici reali, certi e misurabili in termini di maggiore sopravvivenza e/o migliore qualità di vita. Oggi questo raramente accade²⁴. Sarebbe importante incentivare la ricerca sperimentale internazionale multicentrica per superare il problema della scarsità dei pazienti e favorire la progettazione di disegni alternativi di trials clinici²⁵. Sotto questo profilo, è necessaria una pressione dei Governi sulla Commissione Europea e sull'Agenzia Regolatoria Europea (EMA, European Medicine Agency) perché aumenti il rigore nella valutazione dei nuovi farmaci, in particolare di quelli orfani, affinché essi rispondano meglio alle esigenze dei pazienti e dei SSN.

- Un investimento più coordinato: nella ricerca delle anomalie genetiche e dei loro marker, nello sviluppo di test diagnostici, nel trattamento farmacologico delle malattie rare ereditarie, nella formazione delle competenze

²² N. Hawkes, D. Cohen, What makes an orphan drug?, "BMJ", 2010, p. 341, c6459.

²³ Ad esempio, l'imatinib è un farmaco orfano, ma comporta una spesa di 145 milioni di euro solo in Italia.

²⁴ Si veda: Joppi et al., "Br. J. Clin. Pharmacol." 2006 e 2008.

²⁵ S. Gupta, M.E. Faughnan, G.A. Tomlinson, A.M. Bayoumi, A framework for applying unfamiliar trial designs in studies of rare diseases, "Journal of Clinical Epidemiology", 2011, pp. 1-10.

mediche, infermieristiche e di laboratorio, per trasferire e rendere fruibili le nuove conoscenze. Infatti circa l'80% delle malattie rare hanno un'origine genetica e il numero delle condizioni per le quali è possibile eseguire test genetici è in continuo aumento (circa 100 nel 1993, oltre 2.200 nel 2010, GeneTests database). A questi sviluppi non fanno riscontro adeguate strutture di consulenza genetica e adeguate terapie farmacologiche²⁶.

- La riduzione della soglia che definisce la rarità di una malattia (attualmente 1/2.000 in Europa) per rendere sostenibile la promozione della ricerca, sviluppo, commercializzazione ed erogazione di farmaci realmente innovativi. È importante introdurre una seria riflessione sulla eventuale riduzione della soglia considerando le conseguenze che ciò potrebbe comportare. La soglia da adottare dovrebbe essere sufficiente a definire una situazione di mercato capace di garantire all'industria - senza ridurre la tutela dei pazienti - un soddisfacente ritorno economico, incentivandone l'impegno nella ricerca e nello sviluppo di farmaci orfani efficaci. Se ad esempio si adottasse una prevalenza di 0,5/10.000 (cioè 5/100.000), anziché l'attuale 5/10.000, l'industria avrebbe comunque ancora un potenziale mercato di circa 25.000 pazienti per quella malattia rara nell'UE. Si tratta di un'area di intervento di dimensioni importanti, soprattutto in considerazione della cronicità della maggior parte di questi trattamenti. Assumendo infatti un costo del farmaco anche molto inferiore alla media degli attuali farmaci orfani, ad esempio 6.000 euro/paziente/anno, si otterrebbe un fatturato annuo di 150 milioni nella sola UE, in grado perciò di garantire alle imprese farmaceutiche un significativo ritorno economico. Gli elevati prezzi dei farmaci orfani consentono, comunque, ricavi maggiori rispetto a quelli qui prefigurati, anche per le malattie ancora più rare, rispetto a quelle identificate dalla soglia sopraindicata²⁷.

Ovviamente la nuova soglia si applica solo all'impiego del fondo europeo per lo sviluppo dei farmaci orfani e non riguarda le provvidenze socio-sanitarie effettuate nei vari Paesi Europei inclusa l'Italia.

Linee di indirizzo del CNB

In attesa di ulteriori contributi sulla individuazione di criteri di valutazione adeguati, il CNB ribadisce che, particolarmente nel caso delle malattie rare, il diritto alla cura della salute delle persone affette da malattie rare non può essere messo in discussione dalla contrazione delle risorse economiche e da scelte di allocazione dei fondi guidate dal solo criterio costo-efficacia. Tuttavia, consapevole dell'entità dell'impegno economico richiesto dalla ricerca e dalla terapia nell'ambito delle malattie rare e della difficoltà che tale impegno crea nelle scelte delle priorità che garantiscano il diritto alla salute di tutti, il CNB suggerisce l'adozione di alcune misure capaci di limitarne l'onere. Si tratta di misure generali e di orientamenti di principio, che non consentono di proporre

²⁶ Non si intende - in questo documento - affrontare la questione dell'uso dei test genetici in ambito prenatale; il documento affronta solo le problematiche di chi è già nato ed è affetto da una malattia rara.

²⁷ Per esempio, con un costo superiore ai 50.000 euro all'anno per paziente l'algasidasi per la malattia di Fabry, che ha una prevalenza di 1/40.000, avrebbe un mercato largamente superiore ai 600 milioni di euro in Europa. L'imiglucerasi per la malattia di Gaucher (prevalenza di 1/30.000) costa circa 230.000 euro all'anno per ciascuno degli oltre 16.000 pazienti nell'UE, per un potenziale mercato complessivo di circa 3.800 milioni di euro.

soluzioni concrete, specifiche e immediate, ma delineano i valori di riferimento delle scelte di politica sanitaria in quest'ambito. Tra queste misure figurano in sintesi:

1. la raccomandazione, al legislatore europeo e nazionale, di adottare una nuova definizione di malattia rara, sulla base di criteri epidemiologici più restrittivi, e di stabilire un tetto di fatturato sopra al quale revocare la designazione di farmaco orfano e i relativi vantaggi e incentivi, al fine di scoraggiare politiche speculative basate sull'estensione delle indicazioni cliniche dei prodotti molto costosi;

2. la promozione della presa in carico e del trattamento, farmacologico e non farmacologico, delle malattie rare, ereditarie e non, anche riducendo il numero dei casi non diagnosticati, abbattendo i tempi della diagnosi e aumentando la disponibilità della consulenza genetica per le malattie ereditarie;

3. la promozione delle sperimentazioni cliniche su base multicentrica, nazionale e internazionale, nel pieno rispetto dei soggetti sui quali viene effettuata la sperimentazione (bambini o altre condizioni di particolare vulnerabilità) e dei criteri di eticità (consenso informato; confidenzialità della informazione; ecc.); a tale scopo viene auspicata la realizzazione di un fondo europeo destinato alla ricerca traslazionale di nuovi farmaci orfani;

4. la promozione del trasferimento dei risultati delle ricerche nelle cure delle malattie rare e la contestuale adozione di un maggiore rigore nei criteri di valutazione del tasso di innovazione dei farmaci orfani prima della loro immissione sul mercato, garantendo le migliori pratiche cliniche nazionali e internazionali a tutti i pazienti, senza eccezioni o differenze a livello regionale;

5. il monitoraggio dell'efficacia e della tollerabilità dei farmaci concessi ad uso compassionevole o utilizzati in forma off-label;

6. il recupero di risorse in grado di sostenere l'onere dei trattamenti orfani attraverso la redistribuzione del carico di spesa per alcune classi di farmaci, di largo impiego e basso costo, dal SSN ai pazienti, ma anche promuovendo campagne affinché grandi aziende, sia farmaceutiche sia produttrici di beni di largo consumo, siano incoraggiate ad 'adottare' l'una o l'altra delle malattie orfane, considerando che 'l'eticità' di un prodotto, una volta pubblicizzato, può rappresentare un valore aggiunto.

Appendici

Quadro di riferimento normativo

La cornice normativa che definisce il contesto del problema è rappresentata da alcuni fondamentali riferimenti:

L'Art. 32 della Costituzione: la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

La Legge 833, 23 dicembre 1978 che ha istituito il Servizio Sanitario Nazionale: la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività mediante il servizio sanitario nazionale. La tutela della salute fisica e psichica deve avvenire nel rispetto della dignità e della libertà della persona umana. Il servizio sanitario nazionale è costituito dal complesso delle funzioni, delle strutture, dei servizi e delle attività destinati alla promozione, al mantenimento e al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio.

Il Decreto Ministeriale 279, 19 maggio 2001 (Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie): Art. 3 Registro nazionale 1. Al fine di consentire la programmazione nazionale e regionale degli interventi volti alla tutela dei soggetti affetti da malattie rare e di attuare la sorveglianza delle stesse è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro nazionale delle malattie rare. 2. Il Registro raccoglie dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali, laboratoristici e relativi ai fattori di rischio e agli stili di vita dei soggetti affetti da malattie rare, a fini di studio e di ricerca scientifica in campo epidemiologico, medico e biomedico. Art. 6. Modalità di erogazione delle prestazioni. 1. L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria, prescritte con le modalità previste dalla normativa vigente, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci e appropriate per il trattamento e il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Altri riferimenti a livello europeo sono:

- 23 Oct 2007 – Decision 1e350/2007/EC – 2nd Programme of Community Action in the field of Health (2008-2013) – Point 2.2.2. “Promote action on the prevention of rare disease”.
- 11 Nov 2008 – Communication COM(2008)679 to the European Parliament, the Council, the European Union Economic and Social committee of the Regions on Rare diseases.
- 30 Nov 2009 – Commission Decision (23009) 9181 – Istituzione dell'EUCERD (European Union Commission of Experts on Rare Diseases).
- 2009 Report on Initiatives and incentives in the Field of Rare Diseases of the European Union Committee of Experts on Rare Diseases.

Glossario

CHMP: Committee for Human Medicinal Products, comitato che valuta nel merito la documentazione a supporto della richiesta di autorizzazione al commercio dei medicinali umani, tra i quali anche i farmaci orfani. La valutazione del CHMP è riassunta in un'opinione di cui si avvale la Commissione Europea per la definitiva autorizzazione dei farmaci al mercato dell'Unione Europea.

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products, comitato responsabile di aggiudicare la designazione dello status di "orfano" a medicinali sviluppati o da sviluppare per il trattamento di malattie rare; la designazione avviene sulla base della richiesta avanzata da uno sponsor, inteso come persona o azienda; la designazione viene concessa sulla base di dati epidemiologici (prevalenza della malattia da trattare < 5/10.000 abitanti), di criteri di plausibilità clinica e del potenziale beneficio dei pazienti da trattare.

DDD: Defined Daily Dose o Dose Definita Giornaliera: la dose media di mantenimento, assunta giornalmente, di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale in soggetti adulti.

Farmaci orfani: sono medicinali che trattano o curano malattie rare e, come tali, sono orfani di un mercato esteso, come quello dei farmaci che trattano patologie ad elevata prevalenza (reale o supposta).

Malattie rare: secondo la legislazione europea, sono malattie che hanno una prevalenza fino a 5/10.000 abitanti nell'Unione Europea.

Off label: rispetto a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di un farmaco registrato autorizzato dal Ministero della Salute, l'impiego off label fa riferimento al suo impiego in situazioni che, per patologia, popolazione o posologia sono prescritti in maniera non conforme allo stesso (ad es. diversamente dall'indicazione terapeutica prevista o dalle vie e dalle modalità di somministrazione prevista, secondo dosi diverse rispetto a quanto previsto dallo schema posologico dell'RCP, superando le controindicazioni contemplate nel RCP, diversamente dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute, diversamente dall'elenco predisposto dalla Commissione Unica del farmaco).

QUALY: il Quality Adjusted Life Years è un'unità di misura impiegata nelle analisi di costo-utilità che combina durata e qualità della vita. Viene utilizzato come indice di ponderazione nella valutazione degli incrementi nell'aspettativa di vita connessi agli interventi sanitari. Un QALY pari ad 1 corrisponde all'aspettativa di vita di un anno in condizioni di buona salute; il valore 0 corrisponde alla morte. La scala di misurazione è continua e ad alcuni anni di vita possono essere attribuiti anche valori inferiori a 1 in rapporto a una qualità non ottimale dell'esistenza o addirittura valori negativi, nel caso, ad esempio, di condizioni gravi di immobilità o di sofferenza acuta.

Ricerca traslazionale: La ricerca traslazionale è quella ricerca biomolecolare pre-clinica che produce risultati rapidamente trasferibili all'attività

clinica e, viceversa, quella ricerca clinica che suggerisce spunti di approfondimento e soluzione da verificare attraverso la sperimentazione di base. La ricerca di tipo traslazionale rappresenta, dunque, l'integrazione tra l'attività di ricerca sperimentale e la pratica clinica. Ne è un esempio la farmacogenomica il cui obiettivo, in ambito oncologico, è di costruire una mappa genetica dei tumori per ottenere un test predittivo per la determinazione della risposta alla terapia. Più in generale la ricerca traslazionale comprende:

- gli studi scientifici di base che definiscano gli effetti biologici dei trattamenti nell'uomo;
- le indagini nell'uomo che delineino la biologia del disturbo e forniscano il fondamento scientifico per lo sviluppo o il miglioramento di nuove terapie;
- gli studi non clinici o animali condotti con lo scopo di migliorare le terapie nella clinica

Studi clinici: studi sperimentali nell'uomo che attraverso fasi successive mirano a stabilire caratteristiche farmacocinetiche di un farmaco (assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione), suo meccanismo d'azione, dosi efficaci e sicure, tollerabilità, efficacia e sicurezza. Studi di fase I: condotti su un ristretto gruppo (poche decine) di volontari sani (o pazienti che non hanno opzioni terapeutiche) per studiare farmacocinetica, meccanismo d'azione, dosi ideali. Studi di fase II: condotti su un più ampio gruppo (diverse decine o poche centinaia) di soggetti, preferibilmente pazienti, mirano a confermare le dosi attive e a stabilirne l'efficacia più spesso sulla base di misure di esito surrogate (livelli di pressione arteriosa, di glicemia, di colesterolemia, volume di un tumore, ecc). Studi di fase III: condotti su centinaia o migliaia di pazienti, mirano a stabilire l'effettiva efficacia e sicurezza del farmaco attraverso misure di esito cliniche, cioè eventi che condizionano la durata e/o la qualità della vita del paziente (morte, infarto miocardico, ictus cerebrale, frattura ossea, disabilità fisica o psichica, dipendenza da altri, ospedalizzazione, ecc). Studi di fase IV: condotti su vaste popolazioni, quando il farmaco è già approvato per il commercio, mirano a stabilirne l'efficacia e la sicurezza nelle effettive condizioni di utilizzo nella pratica clinica; oppure a valutare particolari aspetti di tossicità emersi nel tempo, o nuove indicazioni cliniche, o il profilo di beneficio-rischio in popolazioni fragili (donne gravide, bambini, anziani, ecc.) o in associazione con altri farmaci.