

da p. 7 →

Rare perché dimenticate

Il caso delle malattie tropicali neglette

Una malattia diventa rara quando trascurata, quando difficilmente rientra nelle priorità dei programmi sanitari e della ricerca. In questa categoria prendono posto le cosiddette malattie neglette tropicali: colpiscono oltre un miliardo di persone che per la maggior parte vive in aree rurali dove non vi è accesso all'acqua potabile e le condizioni igieniche sono inadeguate. Possono essere trasmesse da virus, batteri o parassiti. La strategia impostata dall'Oms per contrastarle è simile a quella per le malattie rare. Alcuni progressi sono stati fatti grazie a programmi che prevedono distribuzione di massa di cure e medicine, accanto alla ricerca di farmaci innovativi e ad azioni di sanità pubblica che includono il controllo dei vettori delle infezioni, le cure veterinarie e la diffusione di acqua potabile e delle pratiche igieniche.

Dopo la dichiarazione di Londra del 2012, la prevenzione farmacologica è stata resa possibile dal forte coinvolgimento delle industrie farmaceutiche per la donazione di medicinali. Secondo *The fourth Global Report on NTD* il numero di medicine donate è cresciuto di quattro volte tra il 2009 e il 2015. Sia nel 2015 che nel 2016 sono state curate un miliardo di persone affette da almeno una malattia tropicale negletta. Nel 2016 c'è stato un declino delle donazioni grazie a una diminuzione della richiesta nel Sudest asiatico. Il traguardo da raggiungere entro il 2020 è la copertura del 75 per cento dei bisognosi di cure.

Superate le emergenze che richiedono la distribuzione di massa dei medicinali si potrebbe passare a un taglio delle spese per tali scopi e allocare i fondi a programmi di sorveglianza. Di questo passo nel 2020 soltanto il 45 per cento dei paesi colpiti da malattie tropicali neglette sarà in grado di passare dalla distribuzione di massa alla sorveglianza. Si potrà invece raggiungere un buon risultato per quanto riguarda la popolazione: probabilmente sarà possibile ridurre dell'80 per cento il numero degli individui sottoposti a distribuzione di massa dei medicinali.

A volte però questi programmi possono subire battute di arresto, dovute alla mancanza di finanziamenti a cui consegue una più scarsa e insufficiente produzione di medicine. Occorrerà rendere la distribuzione sempre più strutturata e coerente in base alla

raccolta di dati epidemiologici. Nel 2016 è stato introdotto un sistema open source, Dhis2, che consente di raccogliere dati epidemiologici localizzati, fonti di importanti indicatori con cui è possibile incentivare pianificazioni integrate e migliorare i target di intervento preventivo.

Anche nel caso delle malattie tropicali neglette la parola chiave resta integrazione all'interno della sanità globale. Servono l'impegno e lo sforzo comune per contrastare malattie che non si potrebbero debellare con le sole forze dei paesi colpiti.

Per comprendere la strategia di coinvolgimento e l'importanza delle comunità per l'Oms, abbiamo rivolto alcune domande al **Dipartimento delle malattie tropicali neglette**.

Quali programmi sono stati concepiti per coinvolgere i paesi in via di sviluppo nel processo di eradicazione delle malattie tropicali neglette?

Dal 2005 abbiamo attuato un cambiamento di registro: ci siamo spostati da un approccio centrato sulle malattie a un sistema che risponda a specifici bisogni sanitari delle comunità più ai margini della società. Questo si è tradotto nella stesura di nuove policy. A partire dal meeting del 2007 a Ginevra, i paesi membri colpiti dalle malattie tropicali neglette e le case farmaceutiche sono stati maggiormente responsabilizzati e coinvolti.

Nel 2012 è stata fondata la *Uniting to combat NTDs*, che sostiene un continuo fluire di investimenti in favore dei paesi con basso livello di intervento a contrasto delle malattie tropicali neglette. I paesi colpiti da queste malattie hanno fatto sforzi tremendi per applicare i programmi proposti dall'Oms e hanno fornito esperti locali e forza lavoro per completare i progetti, così come i fondi per supportare l'ascesa degli interventi. Tuttavia, a livello globale serve una maggior ricerca volta a individuare nuovi strumenti, nuovi sistemi diagnostici e nuovi trattamenti.

I cambiamenti climatici non sono solo un problema per l'ambiente. Che cosa si aspetta l'Oms per il futuro e cosa sta progettando per contrastare questo ulteriore carico?

Il riscaldamento globale ha creato condizioni per la diffusione di vettori delle malattie tropicali. E questo ha portato all'emergere o al riemergere di alcune malattie

considerate neglette. È un problema globale che va affrontato tramite una collaborazione tra più settori. L'Oms sta collaborando con altri agenzie delle Nazioni Unite per mitigare l'impatto di questo nuovo problema. Un primo risultato di questa collaborazione è il report *Global vector control response*.

Possiamo considerare sufficiente la donazione di medicinali da parte dell'industria per contrastare le malattie tropicali neglette?

Nel 2005 l'Oms ha cambiato la sua strategia per combattere a livello collettivo le malattie tropicali neglette, che ha comportato il trattamento di interi gruppi di popolazione con farmaci sicuri e di qualità, spesso curando più di una patologia allo stesso tempo. Promuovendo la coordinazione e approcci efficienti si è tentato anche di alleviare il carico di lavoro dei servizi sanitari. Ciò però ha comportato un forte peso economico per popolazioni che non si potevano permettere questo tipo di cure. Per assicurare le cure l'Oms ha stretto un'alleanza con le case farmaceutiche che ha al centro la donazione dei farmaci, da eseguire nel massimo della trasparenza e sotto sorveglianza. Molte delle medicine sono state sviluppate diversi decenni fa e quindi sono prive di brevetto. E l'Oms ha avuto un ruolo chiave nel convincere le industrie farmaceutiche a mantenerle sul mercato.

Come rafforzare la collaborazione tra paesi ricchi e poveri?

L'Oms sta sostenendo un movimento globale in favore della copertura sanitaria universale, che vede la partecipazione dei paesi ricchi al programma di eliminazione globale delle malattie. Inoltre, meccanismi di raccolta fondi, quali *Unitaid* e *Global fund*, stanno finanziando molti progetti di partnership globali, come *RollBack Malaria* o *Stop TB*. Lo scopo complessivo è quello di contribuire al rafforzamento dei servizi sanitari nei paesi poveri. Sebbene questi meccanismi così strutturati e tali partnership formali non siano ancora attivi per le malattie neglette, i partner si sono mossi in tale direzione nel corso degli anni e la collaborazione si sta rafforzando. E ciò ha generato risultati significativi a livello locale nei paesi più bisognosi.

Giulia Annovi,
giornalista scientifica

Uno sguardo

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità, sono più di 6000 le patologie rare che colpiscono nel mondo circa 350 milioni di cittadini, in Europa tra i 27 e i 36 milioni¹ e negli Stati Uniti tra i 25 e 35 milioni². Con lo storico *Orphan drug act* del 1983 gli Stati Uniti sono stati il primo paese a identificare lo status di farmaco orfano con riferimento alle malattie rare definite come condizioni che colpiscono meno di 200mila cittadini statunitensi.

A distanza di 17 anni, in Europa decolla una politica dedicata specificamente ai farmaci orfani con l'adozione di un regolamento ad hoc³ che istituisce una procedura comunitaria nell'Unione europea per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, offrendo incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio di questi medicinali. In modo del tutto analogo agli Stati Uniti, dove la designazione orfana spetta a un ufficio apposito della *Food and drugs administration* (Fda), lo status di farmaco orfano viene attribuito dal *Committee for orphan medicinal products* (Comp) della *European medicines agency* (Ema) sulla base dei criteri di gravità e prevalenza della patologia e di assenza di alternative terapeutiche. Infatti a livello europeo si definisce orfano un farmaco indicato per diagnosticare, prevenire o trattare patologie debilitanti o che mettano in pericolo la vita, per le quali non esistano alternative, e che colpiscano non più di 5 ogni 10mila abitanti nell'Unione europea. Inoltre, nei casi in cui esistano delle opzioni terapeutiche, è possibile ottenere la designazione orfana solo quando il farmaco apporti un *significant benefit* rispetto a esse. Tale beneficio deve essere dimostrato in due fasi diverse: sia ai fini dell'ottenimento della designazione orfana (richiesta in una fase precoce dello sviluppo clinico) sia al momento della richiesta di immissione in commercio che l'azienda avanza



al panorama europeo e statunitense

Dalla definizione di farmaco orfano alle procedure di accesso al mercato

all'EMA al termine dello sviluppo clinico. La designazione orfana ottenuta prima dello sviluppo clinico deve essere necessariamente confermata dal Comp al momento della autorizzazione per l'immissione in commercio da parte di Ema. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza da parte del Committee for human medicinal products (Chmp) segue gli stessi standard applicabili a tutti gli altri farmaci. Recentemente, in un'ottica di trasparenza, l'Ema ha lanciato i cosiddetti Omar (*Orphan maintenance assessment report*), che riassumono le decisioni del Comp relativamente al mantenimento della designazione*.

Al fine di promuovere gli investimenti sulla ricerca per farmaci orfani, il regolamento europeo definisce una serie di vantaggi per le aziende: accesso diretto alla procedura registrativa centralizzata, esclusività di mercato per dieci anni, supporto alla stesura del protocollo (una speciale forma di consultazione scientifica messa a disposizione dall'Ema per le aziende che sviluppano medicinali orfani), incentivi economici messi a disposizione dall'Unione europea e degli stati membri a supporto della ricerca & sviluppo, immissione in commercio dei farmaci qualificati come orfani (vedi tabella). In linea con quanto accade in Europa, anche negli Stati Uniti sono previsti benefici finanziari, come l'esclusività di mercato, che ha però una durata di 7 anni.

Negli Stati Uniti a partire dal 1983, data di approvazione dell'*Orphan drug act*, sono stati autorizzati oltre 450 prodotti medicinali. In Europa, dove il processo di designazione ha avuto inizio solo nel 2000, sono stati rilasciati 142 prodotti orfani (14 nel 2017), di cui il 42 per cento sono farmaci antineoplastici*. Negli anni, Ema e Fda hanno collaborato attivamente al fine di favorire la creazione di procedure comuni per l'attribuzione della designazione orfana.

Principali incentivi per i farmaci orfani in Europa e Usa

Incentivi	Unione europea	Usa
Esclusività di mercato	<ul style="list-style-type: none"> Dieci anni Dodici per i farmaci pediatrici 	Sette anni
Costi di sviluppo clinico	—	Crediti d'imposta, fino al 50 per cento dei costi di sviluppo clinico
Designazione orfana	Gratuita	Gratuita
Supporto dall'Agenzia durante il processo di sviluppo	Assistenza alla stesura del protocollo gratuita	Assistenza dell'Ufficio per lo sviluppo dei farmaci orfani gratuita
Autorizzazione all'immissione in commercio	Tariffe ridotte del 40 per cento e gratuite per le piccole e medie imprese e per prodotti pediatrici	Riduzione delle tariffe
Riduzione delle tariffe per piccole e medie imprese	<ul style="list-style-type: none"> Riduzione delle tariffe del 90 per cento delle ispezioni post-autorizzative Gratuite le ispezioni pre-autorizzative, le attività post-autorizzative incluse tariffe annuali durante il primo anno dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio 	—
Fondi pubblici	<ul style="list-style-type: none"> Possibili incentivi europei (borse di ricerca) Possibili incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'accesso al mercato nei singoli stati membri 	Convenzioni e sussidi per lo sviluppo di farmaci orfani



Giovanni Tafuri

Federico Villa

Agenzia italiana del farmaco

Se da un lato la crescente consapevolezza della necessità di terapie per le malattie rare ha spinto sia gli Stati Uniti sia l'Unione europea ad approvare delle legislazioni finalizzate a incentivare lo sviluppo di questi medicinali e ad accelerare le procedure di autorizzazione, dall'altro l'ingresso sempre maggiore di prodotti sul mercato per la cura di malattie rare ad alto costo, supportati da

studi registrativi basati su popolazioni molto ristrette, pongono alcuni interrogativi riguardo alla sostenibilità futura. L'impegno delle aziende a rendere etico il prezzo dei farmaci, unitamente alla capacità del servizio sanitario di trovare strumenti adatti a contenere la spesa, continuerà a consentire l'accesso a farmaci per malattie rare e ultra rare. ■

- Ministero della salute, Piano nazionale malattie rare 2013-2016.
- FAQs about rare diseases. Rarediseases.info.nih.gov
- 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 2000;L018:1-6.
- Publication of the Orphan Maintenance Assessment Report. Industry stakeholder platform on research and development support. European medicines agency, 15 dicembre 2017.
- Fda's orphan drug modernization plan. Food and drugs administration, 29 giugno 2017.
- Annual report on the use of the special contribution for orphan medicinal products - 2017. European medicines agency, 15 marzo 2018.

