

## Approvazione dei farmaci orfani: un modello rischioso

Le deroghe che le Agenzie regolatorie accettano sempre più spesso nell'approvazione dei farmaci orfani, e nell'ammissione alla rimborsabilità a carico dei Servizi sanitari, ignorano aspetti decisivi per la credibilità e sostenibilità del sistema farmaceutico:

i) i benefici sono clinicamente poco rilevanti, o sono il risultato di scarsi effetti additivi e generati dall'uso di indicatori surrogati; ii) l'appropriatezza dei disegni di studio è discutibile; iii) l'aumento dei prezzi per unità di beneficio è eccessivo.

Un caso limite, sul quale si è aperta una discussione internazionale, riguarda due farmaci per la distrofia muscolare di Duchenne, una malattia genetica con esito spesso letale causata dall'incapacità di sintetizzare le proteine del muscolo e conseguente difficoltà crescente alla deambulazione e all'autonomia individuale.

Uno dei due farmaci, l'ataluren, è già prescrivibile a carico dell'SSN per il "trattamento della distrofia muscolare di Duchenne dovuta a mutazione nonsense nel gene della distrofina [...] nei pazienti deambulanti di età pari o superiore a 5 anni". Il secondo farmaco, l'eteplirsen, è stato approvato nel 2016 dalla FDA ed è attualmente in corso la valutazione dell'EMA.

Nel caso dell'ataluren, l'esito primario – il numero di metri percorsi in 6 minuti dopo 48 settimane di trattamento in 174 pazienti – non è stato raggiunto nell'RCT che aveva portato nel 2014 alla cosiddetta approvazione condizionata. Nel dosaggio approvato, le differenze rispetto al gruppo placebo osservate nell'analisi *intention to treat* erano di circa 30 metri, ma non statisticamente significative.

In un RCT successivo (230 pazienti), esaminato dall'EMA nel 2016, il miglioramento si era ridotto a circa 12 metri (sempre non statisticamente significativo) e i *claim* di efficacia erano basati su analisi secondarie e/o di sottogruppi di pazienti. Per questa ragione, 8

esperti EMA, rappresentanti di altrettanti Stati membri, hanno espresso in una *divergent opinion* la loro contrarietà al mantenimento in commercio del farmaco<sup>1</sup>.

Nel caso dell'eteplirsen, lo studio registrativo – peraltro anch'esso negativo – aveva incluso solo 12 pazienti. Una così scarsa numerosità non è motivata dalla rarità della patologia, se altri studi condotti nella stessa indicazione avevano potuto includere centinaia di pazienti. Il giudizio sullo studio e sugli esiti raggiunti è stato negativo non solo per i tecnici interni all'FDA, ma anche per un comitato di esperti indipendenti. Solo una *override* da parte della direzione della FDA ha consentito l'autorizzazione<sup>2</sup>.

Per eteplirsen, l'azienda produttrice ha annunciato un costo per anno di trattamento di circa 300.000 dollari. Per ataluren, un anno di trattamento per un bambino di 25 kg, costa circa 300.000 euro all'SSN italiano.

La mancanza di trattamenti alternativi impone di mettersi nei panni di coloro che sono affetti da condizioni gravi e richiede flessibilità nella valutazione. Tuttavia, se si ammette che per le gravi e rare patologie di cui non disponiamo terapie efficaci ogni trattamento è accettabile – anche quando i disegni di studio sono inconsistenti, l'efficacia non è dimostrata, e il prezzo è astronomico – diventerà difficile adottare standard diversi per patologie più frequenti, altrettanto gravi e prive di alternative terapeutiche. Inoltre, sarà più difficile arginare terapie prive di alcuna prova, come è stato nel caso di Stamina.

### Giuseppe Traversa

Centro nazionale di epidemiologia  
Istituto Superiore di Sanità  
giuseppe.traversa@iss.it

### Francesco Trotta

Dipartimento di Epidemiologia,  
Servizio Sanitario Regionale Lazio  
f.trotta@deplazio.it

1. EMA 2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002720/WC500222769.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002720/WC500222769.pdf)
2. Kesselheim AS, Avorn J. Approving a problematic muscular dystrophy drug implications for FDA policy. *JAMA* 2016; 316: 2357-8.

*Le opinioni espresse dagli autori sono personali e non riflettono necessariamente quelle dell'istituzione di appartenenza.*