

Il prezzo dei farmaci orfani in Italia: il caso di Citarabina Depot (DepoCyte®) nella meningite linfomatosa



Orietta Zaniolo*, Mario Eandi*, Pier Luigi Zinzani§

ABSTRACT

Orphan drugs definition should be related to prevalence criteria. In Europe the prevalence criterion is 5/10.000. These drugs are called “orphans” because the pharmaceutical industry has little interest under normal market conditions in developing and marketing products intended for only a small number of patients. For this reason governments have emphasized the need for economic incentives to encourage drug companies to develop and market orphan drugs.

Aim of this study is the analysis of the contributing factors involved in the price definition of orphan drugs in Italy, focusing on the case of DepoCyte®, a new orphan drug recently approved by the European Medicines Agency.

DepoCyte® is a slow-release formulation of cytarabine designed for intrathecal administration in the treatment of neoplastic meningitis due to metastatic cancers.

It maintains cytotoxic concentrations of free cytarabine in the cerebrospinal fluid for more than 14 days following a single injection. In two randomized clinical trials DepoCyte® was compared to standard formulation of cytarabine, showing a better time to neurologic progression and survival trend in favor of DepoCyte®, associated with an improved mean change about quality of life in Karnofsky performance score.

The innovative technology and the efficacy of DepoCyte® allow to frame some interesting pharmacoeconomical consequences: the results of the present work showed that DepoCyte® is more expensive but also more effective than standard formulation, and the new formulation-correlated improvement in the patients' quality of life seems to justify the difference between the costs of the two alternatives.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (3): 141-150

INTRODUZIONE

Nel programma di azione per la lotta alle malattie orfane, la Commissione UE definisce “rare” quelle patologie che colpiscono meno di cinque persone su 10.000. Una malattia è definita, quindi, rara in base al livello di incidenza, ritenuto convenzionalmente basso, con cui si presenta in una data popolazione. Malattie rare sono generalmente anche “malattie orfane” per la scarsità di cure disponibili per il loro trattamento [1]. Per tentare di rimediare a questo grave e delicato problema, in diversi Stati e nella Comunità Europea sono state predisposte leggi e normative specifiche finalizzate a promuovere e facilitare lo sviluppo e la registrazione di “farmaci orfani” od “orphan drugs”. Si tratta, appunto, di specialità medicinali finalizzate al trattamento di malattie rare, che, per questo loro impiego, possono ottenere uno status normativo particolare e vie preferenziali nelle procedure registrative e nella contrattazione dei prezzi.

I “farmaci orfani”, proprio a causa del loro ristretto target, risultano economicamente poco remunerativi: il numero esiguo di pazienti non permette alle imprese produttrici di ammortizzare, attraverso le vendite, gli investimenti effettuati in ricerca, sviluppo e produzione [2].

Com'è noto, il programma di sviluppo di un farmaco, a partire dall'identificazione di una nuova molecola potenzialmente efficace fino alla sua commercializzazione, è lungo (in media dieci anni), costoso (milioni di euro) e talora rischioso (di molti farmaci testati, solo pochi raggiungono il mercato). Alcuni medicinali quindi, anche se utili a livello terapeutico, avranno un mercato insufficiente a coprire i costi di ricerca e sviluppo sostenuti per la sua produzione e, per tali ragioni, difficilmente un'azienda impegnerà le proprie risorse in tal senso [3].

Tuttavia risulta eticamente inaccettabile che ad alcuni individui venga negata la possibilità di beneficiare del progresso scientifico

* *Farmacologia clinica, Università di Torino*

§ *Istituto di Ematologia e Oncologia Medica “L. e A. Seragnoli”, Università di Bologna*

semplicemente perché l'affezione di cui soffrono colpisce soltanto un numero ridotto di persone. Nel tentativo di migliorare questa situazione, l'Unione Europea ha preso provvedimenti specifici ed ha previsto adeguati incentivi affinché le aziende farmaceutiche siano motivate a sviluppare nuovi medicinali per malattie rare o ad indagare nuove indicazioni "orfane" per farmaci esistenti [4].

Obiettivo del presente lavoro è quello di analizzare gli elementi che influenzano il prezzo degli orphan drugs in Italia.

Successivamente verranno esaminati, in maniera più specifica, i fattori che intervengono nella determinazione del prezzo di un nuovo farmaco orfano, Citarabina Depot (DepoCyte®), recentemente autorizzato dall'EMA (European Medicines Agency) con particolare riferimento all'innovatività del prodotto e alla sua efficacia nel trattamento della meningite linfomatosa.

IL PREZZO DEI FARMACI ORFANI IN ITALIA

In Italia, come nella maggior parte dei paesi economicamente avanzati, il settore farmaceutico è sottoposto a notevoli controlli da parte dell'autorità pubblica.

Il controllo dello Stato sul prezzo dei medicinali ha come obiettivo quello di proteggere il consumatore, correggendo alcune distorsioni presenti nel mercato farmaceutico, e controllare la spesa farmaceutica pubblica promuovendo contemporaneamente lo sviluppo economico di questo settore.

Il sistema giuridico che regola il prezzo dei farmaci nel nostro Paese deriva da una stratificazione di norme avvenuta tra il 1994 e oggi. Da questa normativa discendono i criteri di definizione del tetto imposto per legge ai prezzi dei farmaci rimborsati: ogni produttore può fissare il prezzo dei propri farmaci liberamente, rimanendo dentro la soglia fissata dalla legge, pena l'intervento sanzionatorio del CIPE (l'organo di sorveglianza del Ministero dell'Economia) e in seguito dell'Agenzia Italiana per il Farmaco [3].

Il prezzo massimo applicabile per i farmaci rimborsati dal SSN è pari:

- al "Prezzo Medio Europeo" (PME) per i farmaci autorizzati a livello nazionale;
- a un prezzo contrattato per i farmaci autorizzati a livello nazionale per cui non sia possibile l'applicazione del PME;
- a un prezzo contrattato, sulla base di valutazioni cliniche ed economiche, con una

commissione che coinvolge Ministero e Regioni, per i farmaci "innovativi" e "orfani" autorizzati a livello europeo.

Durante la negoziazione si sviluppa, tra aziende farmaceutiche e Ministero della Salute, un contraddittorio sulla base di parametri clinici (efficacia terapeutica) ed economici (rapporto costo-efficacia) al fine di determinare il prezzo di rimborso dei nuovi farmaci.

Per l'assegnazione del prezzo di un farmaco "orfano", il punto critico rimane la mancanza di procedure specifiche, vista la non applicabilità dei criteri validi per gli altri farmaci [3].

Il problema maggiore, come spiegato in precedenza, è legato all'enorme dispendio economico necessario allo sviluppo di un farmaco che, in questo caso, non avrà un ritorno economico paragonabile a quello di altri farmaci. Tuttavia il problema si pone anche su un piano etico, visto che la mancata commercializzazione di un medicinale implica la mancata possibilità di cura per pazienti affetti da particolari malattie rare: destinare tante risorse a pochi pazienti può essere una scelta adeguata, ma occorre essere consapevoli del fatto che le stesse risorse potrebbero essere destinate ad altri interventi, magari con un rapporto costo-efficacia più favorevole per l'insieme della comunità.

Nel tentativo di esaminare attentamente il processo di determinazione del prezzo dei farmaci orfani in Italia, è emersa la necessità di individuare quali e quanti di questi farmaci sono ad oggi in commercio nel nostro Paese.

A fronte della difficoltà di reperire una lista completa dei farmaci in questione, si è limitato l'ambito della ricerca ai soli medicinali indicati in maniera esclusiva per il trattamento di una malattia rara, tralasciando così i numerosi principi attivi con indicazioni multiple.

Ad oggi la situazione prevede:

1. Farmaci designati negli USA in commercio in Europa (e in Italia) (pre 2000);
2. Farmaci designati in sede europea (EMA) (dal 2000).

In un lavoro del 2001, Martina e colleghi, prendevano in considerazione i farmaci identificati come orfani secondo la normativa statunitense e ne analizzavano la reperibilità in Italia: in quell'anno erano in commercio 24 farmaci orfani, di cui 10 con esclusiva indicazione per una malattia rara [4].

Da allora però bisogna registrare un cambiamento significativo dal punto di vista legislativo, ossia l'adozione a livello europeo di

Principio attivo	Approvazione UE	Indicazione orfana approvata	Sponsor	Data approvazione	Nome commerciale ufficiale	Data autorizzazione alla commercializzazione
1,5 - (Butilimino) - dideossi, D - glicitolo	EU/3/00/006/	Terapia della malattia di Gaucher	Oxford Glycosciences (UK) Limited	18/10/2000	Zavesca	20/11/2002
Alfa-galattosidasi A	EU/3/00/002/	Terapia della malattia di Fabry	TKT Europe-5S AB	08/08/2000	Replagal	04/05/2001
Alfa-galattosidasi A	EU/3/00/003/	Terapia della malattia di Fabry	Genzyme Europe B.V.	08/08/2000	Fabrazyme	04/05/2001
Triossido di arsenico	EU/3/00/008/	Terapia della leucemia promielocitica acuta	Cell Therapeutics (UK) Limited	18/10/2000	Trisenox	05/03/2002
Bosentan	EU/3/01/019/	Terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare e dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica	Actelion Registration Limited	14/02/2001	Tracleer	15/05/2002
Busulfan (per uso endovenoso)	EU/3/00/011/	Terapia di preparazione prima di trapianto di cellule progenitrici ematopoietiche	Pierre Fabre Medicament	29/12/2000	Busilvex	09/07/2003
Celecoxib	EU/3/01/070/	Terapia della poliposi adenomatosa familiare	Pharmacia-Pfizer EEIG	20/11/2001	Onsenal	17/10/2003
Cladribina (per uso sottocutaneo)	EU/3/01/055/	Terapia del linfoma non-Hodgkin indolente	Lipomed GmbH	18/09/2001	Lifak	14/04/2004
Iloprost	EU/3/00/014/	Terapia dell'ipertensione polmonare, sia primaria sia delle seguenti forme di secondaria: da connettivopatia, da farmaci, portopolmonare, da cardiopatia congenita, tromboembolica cronica	Schering AG	29/12/2000	Ventavis	16/09/2003
Imatinib mesilato	EU/3/01/021/	Terapia della leucemia mieloide cronica	Novartis Europharm Limited	14/02/2001	Glivec	27/08/2001
Laronidasi	EU/3/01/022	Terapia della mucopolisaccaridosi di tipo I	Genzyme B.V.	14/02/2001	Aldurazyme	10/06/2003
Acido N - carbamil-L-glutammico	EU/3/00/007/	Terapia del deficit di N-acetilglutammato sintetasi (NAGS)	Orphan Europe	18/10/2000	Carbaglu	24/01/2003
Pegvisomant	EU/3/01/023/	Terapia dell'acromegalia	Pfizer Limited	14/02/2001	Somavert	13/11/2002
Porfimer sodico (da usare in associazione alla terapia fotodinamica)	EU/3/02/086/	Terapia della displasia di alto grado nei pazienti con esofago di Barrett	Axcan Pharma International BV	06/03/2002	PhotoBarr	25/03/2004

Tabella 1

Farmaci classificati come Orfani dall'Emea, che hanno ottenuto AIC. Fonte: EMEA, 2004

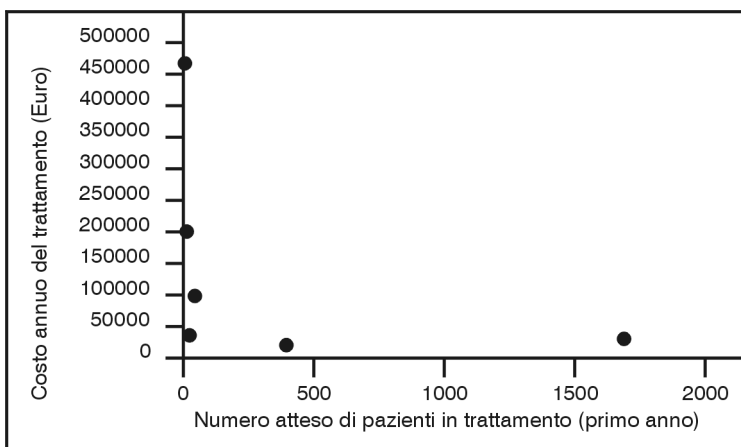


Figura 1
Costo annuo trattamento farmaco orfano e numero di pazienti attesi il primo anno dopo la negoziazione del prezzo (Fonte: [Messori et al, 2003])

un proprio regolamento, a seguito del quale è possibile parlare di farmaci orfani designati a livello comunitario. Si ritiene perciò opportuno concentrare l'attenzione su questi ultimi.

L'elenco degli orphan drugs "europei" è reperibile sul sito dell'EMA [5] dal quale si evince che, ad oggi, sono 195 i farmaci dichiarati "orfani", con e senza esclusiva indicazione per una malattia rara. Solo 14 tra questi, però, hanno ottenuto oltre alla designazione, anche l'autorizzazione alla commercializzazione (AIC) a livello comunitario (tabella 1).

Tuttavia, in Italia, risulta che al momento solo 5 di questi 14 prodotti abbiano ottenuto il prezzo, siano stati inseriti nel Prontuario Terapeutico Nazionale e siano disponibili per la cura dei pazienti [6].

La tabella 2 riporta i 5 farmaci orfani designati dall'EMA e al momento autorizzati all'immissione in commercio in Italia, con le relative indicazioni terapeutiche orfane, il numero potenziale di pazienti target (incidenza annuale), la confezione registrata e il prezzo di commercializzazione. In coda a questi cinque farmaci abbiamo aggiunto il prodotto Citarabina Depot (DepoCyte®), che non è ancora stato autorizzato alla commercializzazione in Italia. Il prezzo medio europeo di tale farmaco è di 1.750 euro per confezione.

Una premessa importante nella lettura di questa tabella riguarda la malattia di riferimento. È bene sottolineare che il calcolo della durata media delle varie patologie è fondamentale per poter ipotizzare un costo complessivo di trattamento. Ad esempio, nel caso della malattia di Fabry, se la diagnosi viene effettuata attorno ai 25 anni e si prevede una sopravvivenza fino a 50/60 anni, si può ipotizzare un trattamento di circa 35 anni con costi complessivi e annui fuori da ogni standard di costo-efficacia ritenuto accettabile. Queste considerazioni possono ritenersi valide in tutti i casi in cui le malattie rare abbiano un andamento cronico.

In un recente lavoro [7] sono stati esaminati i farmaci orfani approvati dall'EMA (da gennaio 2000 a giugno 2003) e poi rimborsati dal Ministero della Salute italiano.

L'analisi ha preso in considerazione due parametri: il costo annuale dei farmaci orfani e il numero previsto di pazienti che riceveranno il farmaco nel primo anno dopo l'approvazione del prezzo.

Principio attivo	Indicazione	Prezzo a conf. in euro	Contenuto	N° di pazienti	DDD
Imatinib mesilato	leucemia mieloide cronica (LMC)	3487,86	100 mg 120 cps	1:100000	-
Agalsidasi alfa	malattia di Fabry	2280,22	1 mg/ml ev 1 fl	1:40000	1 mg
Agalsidasi beta	malattia di Fabry	4508,04	35 mg/ml ev 1 fl	1:40000	5 mg
Triossido di arsenico	Leucemia promielocitica acuta (PLA)	8536,00	ev 10 fiale 10 ml	-	-
Bosentan monoidrato	Iperensione arteriosa polmonare primitiva; ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa	3766,58	62,5 mg 56 cpr	-	0,25 g
Citarabina (*)	Meningite linfomatosa	1750,00	1 fl 50 mg	-	-

(*) Citarabina Depot (DepoCyte®): Prezzo Medio Europeo PME di DepoCyte® indicato dall'azienda

Tabella 2
Farmaci orfani designati dall'EMA e autorizzati (Citarabina esclusa) alla commercializzazione anche in Italia

La figura 1 mostra i valori riportati per 6 farmaci orfani: il costo annuo per l'acquisto di questi farmaci risulta inversamente correlato, secondo una funzione non lineare ma piuttosto iperbolica, al numero di pazienti trattati durante il primo anno. Questo risultato indica chiaramente l'intenzione del Ministero della Salute italiano di premiare con un prezzo molto elevato i farmaci orfani che abbiano un target potenziale di pazienti molto basso. Tale criterio dovrà essere, probabilmente, ritoccato in futuro per garantire una maggiore uniformità di remunerazione alle aziende e maggiore equilibrio nella spesa farmaceutica pubblica in relazione all'insieme dei bisogni sanitari della popolazione.

CITARABINA DEPOT (DEPOCYTE®) NEL TRATTAMENTO DELLA MENINGITE LINFOMATOSA

La meningite linfomatosa è una complicazione importante che si manifesta nel 4% dei casi accertati di linfoma non Hodgkin; in Italia la prevalenza di linfoma non Hodgkin è stata, nel 2003, di 8.744 casi [8,9].

Le complicazioni neoplastiche a livello delle meningi in seguito a tumori metastatizzanti spesso determinano un notevole deterioramento del quadro neurologico del paziente e, in genere, una rapida evoluzione fatale della malattia. La sintomatologia clinica si manifesta con nausea, vomito, cefalea e vari disturbi neurologici [10, 11, 12].

L'approccio terapeutico standard include radioterapia mirata ai siti di presenza delle cellule malate, se di limitata estensione, mentre è previsto un trattamento radioterapico che coinvolga tutta l'area interessata, in caso di presenza di masse solide estese; in aggiunta il paziente è trattato con chemioterapia intratecale, in cui gli outcomes considerati sono primariamente il clearing citologico delle cellule maligne a livello del liquido cerebrospinale e secondariamente il miglioramento dei segni e dei sintomi della meningite linfomatosa.

Il trattamento farmacologico di questa patologia è estremamente problematico poiché nel nostro Paese nessun farmaco è registrato con l'indicazione per la profilassi e la terapia della meningite linfomatosa e solo pochi farmaci somministrati per via endovenosa sono in grado di raggiungere concentrazioni terapeutiche efficaci nel fluido ventricolare cerebrospinale; per contro, in Italia, le schede tecniche dei farmaci che si potrebbero attualmente somministrare per via intratecale, e cioè metotrexate, citarabina e tiotepa, non contemplano tale via di somministrazione.

Nella pratica clinica è dunque usata la somministrazione intratecale off label di tre farmaci, talvolta in associazione: citosina arabinoside (20-30 mg/m²), metotrexate (10 mg/m²), prednisolone (20 mg/m²) [13].

Nel trattamento della localizzazione meningeale accertata, la somministrazione è inizialmente almeno bisettimanale, fino ad ottenimento di remissione completa locale (liquor negativo); segue un trattamento di consolidamento e poi di mantenimento meno frequente.

È evidente che una così elevata frequenza di somministrazione aumenta i rischi e la possibilità di effetti collaterali, mentre la disponibilità di preparazioni caratterizzate da emivita più lunga o da rilascio prolungato, che richiedono un numero minore di somministrazioni, ridurrebbe questi aspetti negativi della terapia.

La citarabina è un agente antineoplastico fase-specifico per il ciclo cellulare, che aggridesce la cellula solo nella fase S della mitosi. Una volta penetrato nella cellula, il farmaco viene convertito in citarabina-5'-trifosfato (ara-CTP), che rappresenta il metabolita attivo. Il meccanismo d'azione non è stato completamente chiarito, ma sembra che l'ara-CTP agisca primariamente attraverso l'inibizione della sintesi del DNA. L'incorporazione nel nDNA e nell'RNA potrebbe contribuire parimenti alla citotossicità della citarabina.

Nel contesto degli antimetaboliti fase-specifici, un fattore importante dell'efficacia del farmaco è la durata dell'esposizione delle cellule neoplastiche a concentrazioni citotossiche del farmaco stesso.

DepoCyte® è una formulazione a lento rilascio sviluppata specificamente per il trattamento della meningite neoplastica. L'innovazione tecnologica di DepoCyte® consiste nell'incapsulamento di citarabina in camere acquose di forma sferica della grandezza di 20 micron che vengono successivamente intrappolate in una matrice lipidica costituita da fosfolipidi di membrana simili a quelli umani (fosfolipidi, trigliceridi e colesterolo).

Successivamente, queste particelle vengono sospese in una soluzione salina allo 0,9% di cloruro di sodio, che conferisce alla sospensione una consistenza lattiginosa facilmente iniettabile con aghi di 28 gauge.

A temperature comprese tra i 2 e gli 8°C la citarabina resta dentro a tali particelle; quando invece DepoCyte® viene iniettato all'interno del liquido cerebrospinale queste particelle vengono liberate nel nevrasso e, alla temperatura corporea di 37°, rilasciano in maniera controllata il principio attivo.

Successivamente tali particelle degradate spariscono dal liquido cerebrospinale, mentre i lipidi seguono la tradizionale via metabolica [14].

In questo modo, mentre una singola iniezione di citarabina non incapsulata mantiene concentrazioni citotossiche per meno di 24 ore [15], una singola iniezione di 50 mg di DepoCyte® prolunga questo tempo per più di 14 giorni in quasi tutti i pazienti, con distribuzione omogenea del farmaco all'interno del nevrasse [13].

Sebbene una piccola quantità di citarabina possa essere metabolizzata a livello cerebrospinale e una frazione di questa entri nel compartimento plasmatico, la diluizione sanguigna, unita alla velocità di metabolizzazione del fegato, non permette la rilevazione plasmatica della molecola dopo somministrazione intratecale. Ciò rappresenta quindi un grande vantaggio per quanto concerne l'interferenza del farmaco con lo schema di chemioterapia eventualmente pianificato per il paziente.

In definitiva, un'unica somministrazione intratecale di DepoCyte® ogni 15 giorni copre un arco temporale che, per il raggiungimento di concentrazioni citotossiche nel liquido cerebrospinale, richiederebbe in linea teorica la somministrazione di citarabina libera non incapsulata almeno ogni 24 ore. Inoltre, la relativa comodità del trattamento può ovviare alla necessità di un sistema catetere-reservoir intraventricolare; questo, insieme alla somministrazione bisettimanale, rende migliore l'adesione alla terapia da parte del paziente.

I parametri farmacocinetici, in seguito ad iniezione ventricolare o lombare di DepoCyte®, rivelano una presenza del farmaco simile in entrambi gli spazi indipendentemente dal sito di somministrazione e, confrontata con la citarabina libera, la formulazione aumenta l'emivita biologica di un fattore da 27 a 71 volte, a seconda della via di somministrazione e del compartimento valutato [16].

La terapia di induzione consta di una dose da 50 mg da assumere ogni due settimane per un totale di due somministrazioni, seguita dalla terapia di consolidamento che si ripete ogni due settimane per un totale di tre dosi e, infine, quella di mantenimento che viene somministrata a ritmo mensile per un totale di 10 dosi, che globalmente rappresentano tutte e tre le fasi.

L'utilizzo del Depocyte® è indirizzato ad un numero molto circoscritto di pazienti in quanto la terapia della meningite linfomatosa trova un razionale di utilizzo nei pazienti affetti da:

- linfoma non Hodgkin primitivo del SNC al l'esordio come terapia di induzione associata alla terapia sistemica;
- linfoma non Hodgkin del SNC secondario;
- linfoma primitivo o secondario del testicolo.

Nell'ambito di queste patologie la terapia endorachidea può rivelarsi prettamente palliativa in diverse situazioni ma, allo stesso tempo, in un certo numero di casi, diventa importante dal punto di vista prognostico utilizzare il miglior approccio terapeutico, al fine di sterilizzare il distretto e quindi di ridurre al minimo il rischio di una diffusione della patologia linfoproliferativa a livello liquorale.

La Commissione Europea, nel luglio 2001, ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale DepoCyte® contenente citarabina incapsulata. DepoCyte® è stato inserito nella lista dei farmaci orfani anche negli Stati Uniti e in Australia. L'indicazione approvata è per il trattamento intratecale della meningite linfomatosa.

Il razionale del trattamento è legato alla diminuzione dei sintomi neurologici e al prolungamento della sopravvivenza libera da malattia: DepoCyte®, anche se non modifica sostanzialmente l'evoluzione della malattia sistemica, influenza in modo positivo la qualità di vita del paziente.

STUDI CLINICI

I pazienti valutati nell'ambito di studi prospettici e randomizzati sono meno di 70, ma i dati calcolati sulla base di due trials riportati in letteratura sono risultati significativamente a vantaggio del DepoCyte® rispetto alla citarabina nella sua forma tradizionale (tabella 3).

Le due diverse strategie terapeutiche della fase di induzione erano analoghe in entrambi gli studi: DepoCyte® 50 mg intratecale ogni 2 settimane per un totale di due dosi (giorni 1 e 15), citarabina 50 mg intratecale 2 volte/settimana per quattro settimane per un totale di 8 dosi (giorni 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25).

Il primo studio riportato da Glantz et al. dimostra un netto vantaggio del DepoCyte® in termini di negativizzazione di cellule linfomatose a livello del liquido cerebrospinale: 71% vs. 15% (P=0.006); inoltre, anche in termini di sopravvivenza globale e di tempo libero da progressione neurologica è stata osservata una superiorità del DepoCyte®, anche se si tratta di un dato statisticamente non significativo [17].

Autori	N° paz. totali	N° paz. per braccio	Risposta	P	Tempo alla Progressione Neurologica	Sopravvivenza
Glanz	28	14 DepoCyte® 14 Citarabina	71% 15%	P=0,006	78,5 giorni 42 giorni	99,5 giorni 63 giorni
Howell	35	18 DepoCyte® 17 Citarabina	72% 18%	P=0,002	77 giorni 48 giorni	-

Tabella 3

Risultati clinici riportati negli studi prospettici randomizzati

Anche Howell et al. hanno segnalato, sempre nell'ambito di uno studio prospettico e randomizzato, un vantaggio statisticamente significativo del DepoCyte® nei confronti della citarabina per quanto riguarda la risposta a livello del liquido cerebrospinale (72% vs. 18%, P=0.002).

Per quanto concerne la qualità di vita dei pazienti trattati con questi due regimi terapeutici, possiamo osservare che nel gruppo di pazienti randomizzati a DepoCyte® la mediana della "performance status" secondo la scala di Karnofsky era pari al 70% prima del trattamento e, in seguito alla terapia, è peggiorata nel 20% dei pazienti; nel gruppo di pazienti in terapia convenzionale, la mediana di pretrattamento della "performance status" era pari al 65% e si è rapidamente deteriorata nel 63% dei pazienti [18].

Nei due studi suddetti non sono state segnalate differenze significative in termini di tossicità ematologica ed extraematologica.

ANALISI FARMACOECONOMICA SULL'IMPIEGO DI CITARABINA DEPOT (DEPOCYTE®) NEL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOMATOSA

DepoCyte® è l'unica specialità medicinale che ha ottenuto l'approvazione per il trattamento della meningite linfomatosa.

Il trattamento farmacologico con il quale questo farmaco può essere confrontato è la somministrazione intratecale di Citarabina Mayne 2g/20ml, che però non ha l'approvazione per l'indicazione clinica in questione.

Il confronto di efficacia tra DepoCyte® e la citarabina non incapsulata è stato condotto (come visto in precedenza) mediante due studi clinici in aperto che, oltre a dimostrare la superiorità in termini di efficacia di DepoCyte® hanno rilevato un importante vantaggio del farmaco come dose totale somministrata. In particolare, nell'analisi di Glanz e colleghi, i pazienti trattati con DepoCyte® (N=14) hanno ricevuto un totale di 74 dosi (mediana: 5,5 dosi per paziente), mentre i pazienti trattati con la forma non incapsulata (N=14) hanno ricevuto un totale di 44,5 dosi (mediana: 2,5 dosi per paziente).

Analoghi risultati sono stati ottenuti nello studio di Howell: i pazienti trattati con DepoCyte® (N=18) hanno ricevuto un totale di 89 dosi (mediana: 5 dosi per paziente), mentre i pazienti trattati con citarabina non incapsulata (N=17) hanno ricevuto un totale di 56 dosi (mediana: 3 dosi per paziente).

Un ulteriore aspetto a favore di DepoCyte® è rappresentato dal regime di somministrazione che, come riportato nei due studi clinici, è più agevole rispetto a quello della citarabina convenzionale in quanto riduce la necessità di molteplici iniezioni.

DRG	Patologia	Tariffa DH	Numero totale casi		Tariffa media ponderata
403	Linfoma e leucemia non acuta con CC	370,82	5.742	13%	78.5 giorni 42 giorni
404	Linfoma e leucemia non acuta senza CC	271,66	37.782	87%	77 giorni 48 giorni
			43.524	100%	284,74

Tabella 4

Tipologia di DRG all'interno dei quali avviene il regime di somministrazione, tariffa (in euro), numero di casi e tariffa media ponderata (in euro). Fonte: Ministero della Salute, 2002

Principio Attivo	Specialità Medicinale	Confezione	Prezzo (in euro)
Citarabina	Citarabina Mayne (Mayne Pharma)	Iniettabile 1 flacone 20 ml (2 g/20 ml)	68,35 (*)
Citarabina Depot	DepoCyte®	1 flaconcino da 50mg	1.750,00 (**)

* Fonte: Informatore Farmaceutico, 2004

** Fonte: Prezzo Medio Europeo PME di Citarabina Depot (DepoCyte®) indicato dall'azienda

Tabella 5

Confronto Citarabina Depot (DepoCyte®) vs. Citarabina convenzionale

Questo risultato comporta infatti un minor ricorso al regime di DH (regime all'interno del quale avviene normalmente la somministrazione del farmaco).

I DRG 403 e 404 (tabella 4) sono generalmente rimborsati per gli accessi successivi nel trattamento con farmaci oggetto di analisi. In tabella 4 viene indicata una tariffa media ponderata di rimborso, considerando le probabilità di accesso al DH di caso complicato e di caso non complicato [19].

Sulla base del prezzo per Citarabina Depot (DepoCyte®), 1.750 euro per una dose da 50 mg, e del dosaggio medio indicato nei lavori clinici analizzati, è possibile ipotizzare il costo medio della terapia di induzione con Citarabina Depot (DepoCyte®) vs. Citarabina convenzionale (tabella 6).

Il costo del farmaco nella terapia di induzione, secondo il Prezzo Medio Europeo indi-

cato dall'azienda, risulta pari a 3.500,00 euro vs. i 546,80 euro della Citarabina convenzionale. Tuttavia il minore ricorso al regime di DH determinato dall'innovativa formulazione comporta per la Citarabina Depot (DepoCyte®) un costo totale del trattamento di 4.069,48 euro vs. 2.824,72 euro della formulazione tradizionale.

Rapportando la differenza di costo alla differenza in termini di sopravvivenza riscontrata tra le due formulazioni si ottiene un costo per anno di vita salvato pari a 12.447,60 euro, ben al di sotto della soglia di 20.000,00 \$ per anno di vita guadagnato, limite entro il quale si considerano accettabili gli interventi sanitari [20].

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Viene definito "orfano" un medicinale destinato a trattare malattie rare e perciò caratterizzato da scarsi ritorni economici, la cui produzione non risulta in generale conveniente per le imprese farmaceutiche [21, 22].

Il motivo principale per cui i successi terapeutici nel campo delle malattie rare sono ancora pochi è riconducibile al fatto che, per riuscire a sviluppare metodi di diagnosi, prevenzione e cura efficaci, occorrono investimenti rilevanti che non sono, normalmente, giustificati da successivi ritorni economici.

Tuttavia risulta eticamente inaccettabile che ad alcuni individui venga negata la possibilità di beneficiare del progresso medico semplicemente perché l'affezione di cui soffrono colpisce soltanto un numero ridotto di persone.

Farmaco	Terapia di induzione	Modalità di somministraz.	Costo			Soprav. totale (mediana) in giorni	Costo per giorno di vita salvato	Costo per anno di vita salvato
			confezione (a)	DH (b)	trattamento induzione c=a+b			
DepoCyte®	50 mg ogni 14 giorni per 2 dosi (2 confezioni)	Intratecale in DH	3500,00	569,48	4069,48	99,5		
			2 accessi in DH					
Citarabina Mayne 2g/20ml	50 mg due volte la settimana per 8 dosi (8 confezioni)	Intratecale in DH	546,80	2277,92	2824,72	63,0		
			8 accessi in DH					
Differenza (DepoCyte - Citarabina Mayne)			2953,20	1708,44	1244,76	36,5		

Tabella 6

Risultati del confronto farmaco-economico Citarabina Depot (DepoCyte®) vs. Citarabina convenzionale (Mayne). I costi si intendono sempre in euro.

Al fine di incentivare le aziende a sviluppare la ricerca per la cura delle malattie rare, alcuni Governi e autorità regolatorie nazionali e sovranazionali hanno adottato normative specifiche in materia [4].

Nelle negoziazioni del prezzo si sviluppa, tra aziende farmaceutiche e Ministero della Salute, un contraddittorio sulla base di parametri clinici (efficacia terapeutica) ed economici (rapporto costo-efficacia) al fine di determinare un prezzo di rimborso per i nuovi farmaci, soddisfacente per entrambe le parti in causa.

Il punto più critico rimane, tuttavia, la mancanza di procedure specifiche per l'assegnazione del prezzo dei farmaci orfani, vista la non applicabilità dei criteri validi per gli altri farmaci [3].

Un possibile incentivo per le industrie farmaceutiche nella produzione e commercializzazione di farmaci orfani potrebbe essere individuato in un adeguato prezzo di rimborso, inversamente correlato al numero di pazienti in trattamento; ovvero un premium price in funzione dell'esiguità del numero di pazienti trattati.

Questa sembra essere l'attuale politica dei prezzi per farmaci orfani adottata dal nostro Ministero della Salute. Infatti, in una recente analisi condotta da Messori e colleghi sui 5 farmaci orfani oggi in commercio in Italia, si evidenzia una correlazione inversa tra il costo annuo della terapia e il numero dei pazienti trattati: il costo annuo della terapia diminuisce al crescere del numero dei pazienti ipotizzati in trattamento durante il primo anno [7].

Nel definire il prezzo di un farmaco orfano dovrebbe essere tenuta presente la durata del trattamento. Ciò è particolarmente importante quando la malattia rara deve essere trattata cronicamente per molti anni.

Ad esempio, nel caso della malattia di Fabry diagnosticata a 25 anni con la previsione di sopravvivenza fino a 50/60 anni, il trattamento con farmaci orfani molto costosi è previsto duri all'incirca 35 anni, con costi annuali e complessivi fuori da ogni standard costo-efficacia ritenuto accettabile e sostenibile dalle società industrializzate [3].

Citarabina Depot (DepoCyte®) è un farmaco orfano, l'unica specialità medicinale approvata per la meningite linfomatosa e la prima specialità somministrabile per via intratecale a base di citarabina a rilascio prolungato. DepoCyte®, rispetto alla Citarabina non incapsulata, evidenzia un aumento di efficacia, migliora il tempo alla progressione

neurologica, migliora la Qualità di Vita misurata attraverso il "Karnofsky score" e la sopravvivenza mediana dei pazienti.

L'innovazione tecnologica e l'efficacia clinica del farmaco in esame hanno indotto lo sviluppo di interessanti conseguenze farmacoeconomiche.

Nel presente lavoro si è tenuto conto della durata media di terapia e della frequenza di somministrazione, calcolate in base agli studi riportati in letteratura [17, 18], valutandone il costo sulla base delle indicazioni del prezzo medio di Citarabina Depot (DepoCyte®) in Europa.

L'innovativa formulazione di DepoCyte® permette somministrazioni di farmaco in regime di DH solo una volta ogni due settimane rispetto alla formulazione tradizionale che comporta invece due somministrazioni alla settimana, con conseguenti risparmi per il nostro Servizio Sanitario Nazionale.

Il risultato dell'analisi condotta permette di indicare una leggera differenza di costo tra Citarabina Depot (DepoCyte®) vs Citarabina standard (1.244,76 euro) che rapportata però alla differenza in termini di sopravvivenza mediana (36,5 giorni) comporta un costo per anno di vita salvato decisamente ragionevole e ben al di sotto della soglia di 20.000,00 \$ per anno di vita guadagnato. In letteratura, si considerano infatti accettabili gli interventi sanitari che presentano un costo per QALY al di sotto dei 20.000\$ (pari a circa 22.600 euro), mentre moderatamente costo-efficaci quelli compresi tra i 20.000\$ e i 100.000\$ (circa 113.000 euro) [23].

In un lavoro del 1995 [24] sono stati esaminati 587 interventi "salva-vita" praticati negli Stati Uniti, definiti come comportamenti o tecnologie in grado di ridurre la probabilità di morte prematura in determinati gruppi di popolazione. La mediana dei valori di costo per anno di vita salvato (non pesati per la qualità) degli interventi in questione si collocava intorno ai \$ 42.000 e tale valore è stato indicato come possibile termine generale di paragone.

L'analisi appena condotta evidenzia pertanto importanti aspetti farmacoeconomici a favore di Citarabina Depot (DepoCyte®) rispetto a terapie convenzionali. Il costo per confezione indicato dall'azienda appare decisamente inferiore rispetto agli altri farmaci orfani attualmente in commercio, soprattutto se si considera che la patologia per cui il farmaco è indicato presenta un numero di pazienti molto limitato e che il favorevole rapporto costo-efficacia suggerisce l'applicazione di un premium price.

BIBLIOGRAFIA

1. Hillcoat BL. *Rare diseases and "orphan" drugs*. Med J Aust. 1998 Jul 20;169(2):69-70
2. Moran J. *Towards an orphan drug policy for Europe*, Scrip Magazine, novembre 1996; 25-27
3. Bollettino d'informazione sui farmaci, Nov-Dic 2001 n°6
4. Martina S, Denti C, Garattini L. *Farmaci orfani e malattie rare: un confronto internazionale delle normative di riferimento*, Farmeconomia e percorsi terapeutici, 2001; 2(3): 185-193
5. EMEA (European Medicines Agency) <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/alforphreg.htm>
6. Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò" dell'Istituto Mario Negri Di Ranica-Bergamo
7. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Torricelli F. *Orphan drugs in Europe: are we spending too much?* BMJ, 26 September 2003
8. Lister A et al. *The case for prophylaxis. Secondary Central Nervous System Lymphoma*. Haematology 2002. ASH Education Program Book, Philadelphia, Pennsylvania, ISSN 1520-4391
9. Kim S, Khatibi S, Howell SB et al. *Prolongation of drug exposure in cerebrospinal fluid by encapsulation into DepoFoam*. Cancer Res. 1993 Apr 1;53(7):1596-8
10. Herman TS, Hammond N, Jones SE et al. *Involvement of the central nervous system in non-Hodgkin's Lymphoma*. Cancer. 1979 Jan;43(1):390-7
11. Young RC, Howser DM, Anderson T et al. *Central nervous system complication of non Hodgkin's lymphoma: the potential role for prophylactic therapy*. Am J Med. 1979 Mar;66(3):435-43
12. Haioun C et al. *Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients*. Ann Oncol. 2000 Jun;11(6):685-90
13. Jaeckle KA et al. *Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow release formulation of cytarabine*. Br J Cancer. 2001 Jan;84(2):157-63
14. Murry DJ, Blaney SM. *Clinical pharmacology of encapsulated sustained-release cytarabine*. Ann Pharmacother. 2000 Oct;34(10):1173-8
15. Zimm S, Collins JM, Miser J et al. *Cytosine arabinoside cerebrospinal fluid kinetics*. Clin Pharmacol Ther. 1984 Jun;35(6):826-30
16. Chamberlain M.C et al. *Pharmacokinetics of Intralumbar Dtc-101 for the treatment of Leptomeningeal Metastase*. Arch Neurol. 1995 Sep;52(9):912-7
17. Glantz JM, LaFollette S, Jaeckle KA et al. *Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis*. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3110-6.
18. Howell SB. *Lyposomal Cytarabine for the treatment of Lymphomatous Meningitis. Biological Therapy of Lymphoma*. Vol 6, No 1, April 2003
19. Ministero della Sanità, DM 30 Giugno 1997. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera
20. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. *Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations revisited*. CMAJ. 1993 Mar 15;148(6):927-9
21. Taddei G. *Farmaci orfani e terapie orfane nell'esperienza italiana*, in: Malattie rare e farmaci orfani a cura di G. Vicario, edizioni ETS, Pisa, 2000:211-214
22. Schieppati A, Garattini S. *Malattie rare e farmaci orfani. Informazione e ricerca*, in: Malattie rare e farmaci orfani a cura di G. Vicario, edizioni ETS, Pisa, 2000:31-51
23. Drummond M. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University press, 1987
24. Tengs TO, Adams ME, et al. *Five-hundred Life-savings interventions and their cost-effectiveness*. Risk analysis 1995; (15) 3: 369-390
25. Food and Drug Administration, List of Orphan Designations and Approvals. <http://www.fda.gov/orphan/designat/list.htm>