E. CINGOLANI (*)

I Farmaci Orfani - Rapporti con la Farmacopea e Il Formulario Nazionale (**)

Prima di parlare dei rapporti tra eventuali Farmaci Orfani, Farmacopea e Formulario Nazionale, è bene fare alcune considerazioni, per evidenziare soprattutto la parte pratica del problema.

Se la data di nascita ufficiale della questione sui Farmaci Orfani è il 1983, è da notare che il termine Orphan Drugs comparve per la prima volta nel 1968 in un editoriale dell'American Journal of Hospital e l'accostamento con i fanciulli orfani, che non hanno genitori e che richiedono cure speciali, è evidente. Nel 1982 tale problema fu dibattuto in un Convegno, voluto dalla FDA e dal Dipartimento della Sanità USA e promosso dall'ufficio per lo sviluppo dei prodotti orfani, creato nell'ambito della FDA, fin dal 1980. Tale ufficio aveva l'incarico di cercare e di promuovere nuove terapie per malattie rare e di convincere le industrie a sponsorizzare la commercializzazione di questi prodotti.

Fino dal 1979, nell'ambito del dipartimento della Sanità e dei Servizi umani, dove esisteva un Board per i prodotti orfani, una Task Force interagenzie su farmaci significativi, ma di limitato valore commerciale, aveva posto le basi per la soluzione di tale problema. Le iniziative di questa Task Force si concretizzarono nella presentazione al Convegno del 1982, di due progetti di legge da cui derivò quello finale e nell'inizio dell'attività dell'organizzazione, sorta appunto dalla collaborazione tra industria farmaceutica, dipartimento della Sanità USA e FDA.

L'Orphan Drug Act dava la possibilità, alle compagnie che si impegnavano in queste ricerche e sviluppo, di detrarre dalle tasse i 3/4 del costo delle sperimentazioni cliniche. Ciò avrebbe permesso un ritorno di circa 73 cents per ogni dollaro speso.

(*) Segretario Generale della Commissione permanente della Farmacopea Ufficiale.

(**) Presentato al Convegno « Sanità Militare e Farmaci Orfani » (Firenze, 7 Ottobre 1989).

In effetti la proposta iniziale era della detrazione del 100% (attualmente tale percentuale è stata ridotta al 50%).

La legge del 1983 stanziava la cifra di 4 milioni di dollari in sovvenzioni e contratti di 20.000-70.000 dollari, per ciascun caso e per ogni anno, fino al 1985. Queste sovvenzioni erano erogabili a qualsiasi organizzazione, a fine o non di profitto, pubblica o privata o statale o governativa.

Nel primo anno furono trovati sponsor per 14 casi e fra questi figurano tutti prodotti già noti, ma indicati per malattie nuove e rare: fra questi ad es. il cloruro di metacolina, per la diagnosi dell'asma bronchiale acuta; la carnitina; la bacitracina, per il trattamento dell'enterocolite pseudomembranosa; l'amiodarone, per il trattamento dell'aritmia cardiaca; il solfato di zinco, per le aerodermiti, ecc.

Siccome si trattava di entità chimiche note, quindi non brevettabili, la FDA garantiva una licenza di commercializzazione per 7 anni.

L'ufficio era allora diretto dalla Dr.ssa Finkel che, tra l'altro, propose ben 12 dei citati 14 casi. Nel 1982 ella stilò un rapporto per il Congresso. In esso venivano fornite anche alcune definizioni, come ad es. quella di « malattia non comune o rara » come attribuibile a quelle malattie che colpivano meno di 50.000 persone (lo 0,025% della popolazione statunitense). In genere una malattia veniva considerata comune quando aveva un'incidenza superiore all'1%. La percentuale dello 0,025% fu successivamente, nel 1984, innalzata allo 0,1% (200.000 persone circa) e ciò permise di includervi anche la distrofia muscolare che colpisce in media, sempre in USA, 250.000 pazienti, cioè appunto lo 0,1%.

Fra i farmaci orfani venivano anche inclusi quei prodotti che avevano un mercato inferiore a 5 milioni di dollari, cioè, sempre riportato alle dimensioni americane, un mercato di limitato valore, non sufficiente, quindi, a rendere conveniente la loro commercializzazione.

Negli USA da allora ad oggi i progressi sono stati costanti. Nel 1985 erano 75 i farmaci orfani approvati e nel 1987 la FDA approvò il centesimo; il 24,25-diidrossicolecalciferolo, che è utile nel trattamento dei disturbi renali causati da complicanze da dialisi. La lista, cioè si allunga di anno in anno, il 1987 ha segnato un altro record dal 1983; ne sono stati designati 8 tra cui: la somatotropina, l'etidronato sodico, la zidovudina (retrovir) per l'AIDS. Ora si calcola che, fra quelli già riconosciuti e in studio, sono non meno di 150.

Il 1988 è stato caratterizzato da un altro record: un ricercatore di Dallas ha ricevuto il suo terzo riconoscimento consecutivo per una stessa linea di ricerca. Nello spazio di 5 anni ha ottenuto il riconoscimento di 3 prodotti e tutti per la stessa malattia: i calcoli renali. Nel 1983 per la cellulosa sodio fosfato, nel 1984 per il citrato di potassio e nel 1988 per la tiopronina, come alternativo della penicillamina (altro orfano). Tutti prodotti che combattono la formazione di calcoli causati, rispettivamente, da ipercalcemia (I caso), da ipocitremia (II caso) e da ipocistinemia (III caso).

Per il 1989, e per 3 anni, le sovvenzioni disponibili, del valore da 20.000

a 100.000 dollari ciascuno, sono state 15 e la maggioranza sono state utilizzate per sovvenzionare studi di farmacocinetica, con lo scopo di valutare la dose efficace e sicura di medicamenti da usare in pediatria, e che sono normalmente somministrati negli adulti, e anche per promuovere ricerche su prodotti dietetici per il controllo di innati errori metabolici.

Si potrebbe continuare ancora nel citare quanto si è fatto e viene fatto negli USA per questo problema.

Questi esempi danno un'idea della dimensione della questione. Un problema che negli USA ha trovato una sua collocazione, un finanziamento adeguato e che si sta risolvendo.

Si è detto che iniziative isolate e non coordinate hanno poco valore pratico in nessuno dei Paesi europei, per questo si cerca di fare qualcosa nell'ambito comunitario. La popolazione europea è di 320 milioni e si calcola che l'Europa abbia gli stessi problemi degli USA: 2000 circa malattie rare, che colpiscono meno di 300.000 persone e le malattie poi sembra che siano più o meno le stesse.

Ma finora quasi nulla, nonostante le molte intenzioni, si è fatto a livello comunitario. Forse qualcosa si è tentato di fare con le recenti direttive sui prodotti di alta tecnologia che sembrano dare una corsia preferenziale a prodotti o a farmaci nuovi o presentati con un'indicazione completamente nuova o così rara da non avere uno sviluppo commerciale redditizio e che sono giudicati, dall'autorità competente, come di significativo interesse terapeutico. In effetti, poi, la procedura non è poi tanto semplice. Il solo incentivo è nella protezione che è di 10 anni dalla data della prima commercializzazione. Ma ciò che si oppone, in Europa, alla realizzazione di un tale programma, è l'impossibilità di risolvere l'aspetto economico e quindi il finanziamento pubblico e privato.

Non sembra possibile che in Europa si possano applicare incentivi fiscali come quelli in atto negli USA. Uno spiraglio lo fornisce l'ultima direttiva, in ordine di tempo: quella sulla trasparenza dei prezzi e dell'ammissione alla prescrizione dei servizi sanitari, il cui comitato europeo potrebbe trovare una soluzione per sovvenzionare la produzione di tali prodotti.

Non va dimenticato poi che tale problema, in USA, ha sempre avuto il sostegno dei movimenti dei consumatori che in quel Paese sono molto potenti e capaci di influenzare molte azioni e decisioni governative. Ed è significativo il fatto che uno dei primi articoli a carattere divulgativo comparve nel 1980, appunto, nella rivista « FDA Consumer's », che è il giornale dei consumatori, sponsorizzato dalla FDA. Nello stesso giornale, nel 1982, comparve poi, tra l'altro, la notizia dell'approvazione del primo orfano, il 5-idrossitriptofano, intitolata: « Una casa per un Farmaco Orfano? ».

In Europa i consumatori non sembrano, al contrario, essere sensibili a questo argomento.

Altro aspetto negativo è che l'industria europea non è attratta da questo problema: scarsi o nulli finanziamenti, aumento delle richieste e pressioni

governative per le registrazioni, continue pressioni dei servizi sanitari per comprimere l'uso dei farmaci, con conseguente diminuzione della redditività, che spesso è appena sufficiente per l'autofinanziamento. A detta degli esperti, cioè, non vi sono le necessarie condizioni per lo sviluppo di ricerche verso linee poco remunerative.

La ricerca industriale europea è essenzialmente indirizzata verso prodotti ad alta redditività. Non vi sono in Europa industrie specializzate nel senso voluto, come lo sono, ad esempio in USA, le industrie che producono generici. Neppure la classe medica europea sembra essere sensibile a questi problemi. L'industria farmaceutica e la classe medica sono quindi in Europa in fase di attesa. Ci si aspetta che la Comunità si faccia carico di una legislazione che dovrebbe essere discussa dal Parlamento europeo e che prevede gli incentivi necessari per le ricerche e uno sgravio finanziario. Una legge sul modello di quella statunitense, insomma. Nell'attesa, vi sono dei piccoli gruppi di ricerca che sembrano indirizzarsi verso questi problemi. Sono però movimenti isolati, sporadici, non coordinati. Si dice che in Europa circa 35 milioni di europei sono potenzialmente affetti da malattie rare, ma non è stata fatta alcuna indagine in tal senso, né si sa, con precisione, quali sono i farmaci pseudo-orfani, quelli cioè che non vengono più commercializzati perché non redditizi. Il panorama europeo non è quindi confortante. Non si è ancora programmata alcuna seria indagine per evidenziare l'estensione del problema né alcuna cooperazione si è instaurata con gli USA. Sono attivi, è vero, centri di ricerca isolati, che studiano prodotti nuovi, ma in questo campo non si tratta di trovare farmaci nuovi per malattie rare, non è un problema di manipolazioni molecolari, ma si tratta di trovare, per farmaci già noti, nuove applicazioni per le malattie rare e orfane.

L'input per queste ricerche deve venire dalla farmacoterapia, dall'osservazione clinica, dalla farmacosorveglianza. E' questa la linea logica vincente, che può dare risultati in tempi brevi, come lo dimostra l'esperienza USA, dove tutti i farmaci orfani sono prodotti noti che hanno trovato la loro applicazione in altre patologie.

L'Italia è un Paese europeo e quindi la situazione italiana è quella europea, con l'aggravante della cronica scarsità dei mezzi disponibili e dell'assenza di interesse da parte dell'industria farmaceutica, che ha molto da fare per difendersi dalla politica restrittiva.

Se poco si è fatto in Europa, ancor meno si è fatto in Italia. E allora? Allora si dovrebbe, innanzitutto, coordinare l'attività dei centri di ricerca che si occupano di questo problema, in modo da seguire con razionalità gli sviluppi e i risultati che si ottengono; collegarsi con l'ufficio americano, soprattutto per accelerare lo sviluppo di tali ricerche evitando che si trasformino in pure esercitazioni accademiche.

Inoltre vi sarebbe da seguire la via della disponibilità dei farmaci che non vengono più commercializzati o che sono necessari non solo per noi, ma anche per i Paesi in via di sviluppo, ad esempio, quelli compresi nella lista dei medicamenti essenziali dell'OMS. Su questa linea si è mossa da tempo la Commissione

di Farmacopea, soprattutto inserendo questi criteri fra quelli di scelta delle formulazioni da inserire nel Formulario Nazionale. E così è stato: nel F.N. vi sono le compresse di isoniazide, di metronidazolo, di clorochina, chinina, prometazina, codeina, atropina, fenitoina, pirimetamina, i sali per reidratazione orale, le fiale di adrenalina, apomorfina, atropina, morfina, naloxone, pentamidina, sodio tiosolfato, sodio stibogluconato, tiopentale, lo sciroppo di ipecacuana, ecc., tutti medicinali ormai irreperibili come specialità. E ora ci occuperemo di un numero maggiore di antidoti.

Ma chi prepara, anzi meglio chi usa questi preparati? La loro disponibilità è molto problematica; si stanno inserendo nel Prontuario Terapeutico Nazionale e questo è un primo passo. Certamente i galenisti li farebbero, se i medici li usassero ancora. Da noi non esiste ancora un'industria di generici che, forse più di quella innovativa, potrebbe essere, come lo è in USA, interessata allo sfruttamento di queste idee.

E' pur vero che oggi i medici non hanno più la cultura per discernere: hanno abbandonato i vecchi rimedi, che tra l'altro costano meno, a favore dei nuovi. Certo, forse negli ospedali ancora qualcosa si può fare. Ma ormai sono orfani o pseudo tali pure prodotti di 20-10 anni fa: gli antibiotici classici e capostipiti. Per la disponibilità di questi prodotti, un aiuto ci potrebbe sicuramente venire dall'Istituto Chimico Farmaceutico Militare, vista la latitanza, che speriamo sia solo temporanea, dell'industria farmaceutica. Cioè l'I.C.F.M. potrebbe farsi carico della preparazione di questi prodotti e della distribuzione a chi li richiedesse.

Infatti quando si decide di includere una formulazione nel F.N. non è semplice trovare la disponibilità di laboratori e di esperti per metterla a punto, sia perché non esistono più le corrispondenti specialità, sia perché sono abbandonate dalla tecnologia farmaceutica.

Le stesse difficoltà abbiamo anche in sede europea, quando si decide di inserire, nella Farmacopea Europea, monografie per materie prime non più prodotte o commercializzate.

Ciò permetterebbe la realizzazione delle forme farmaceutiche relative agli orfani che, nel nostro continente, sono dimenticati e non trovano chi li possa adottare e restano quindi senza casa e sarebbe molto interessante e auspicabile se fossero la Sanità militare e l'Istituto Superiore di Sanità i genitori adottivi di questi Orfani.