G.B. MARINI-BETTÒLO (*)

Definizioni, problematiche, esigenze (**)

Nel 1985 l'Accademia Nazionale delle Scienze promosse il primo convegno in Italia sui Farmaci orfani suscitando non poca curiosità in vari ambienti per la strana associazione di termini in questa espressione.

Il tema è stato ripreso anche successivamente dalla Pontificia Commissione per la pastorale degli operatori sanitari.

Oggi siamo qui nuovamente a discutere di questo argomento anche se sotto un angolo leggermente diverso da quello che si era esaminato nelle precedenti riunioni.

Il termine Orphan Drugs fu coniato e proposto alcuni anni or sono dal farmacologo statunitense Lasagna, per indicare quei farmaci di raro impiego, ma tuttavia indispensabili per la terapia di talune malattie poco comuni o addirittura rare.

Il movimento messo in moto dal Lasagna portò rapidamente ad una particolare legislazione negli Stati Uniti per disciplinare i sistemi di distribuzione di questi farmaci, ad es. dei farmaci per malattie tropicali di scarso impiego ma necessari per persone colpite da queste durante la permanenza in altri continenti.

L'analisi più approfondita del problema ha successivamente messo in evidenza le caratteristiche dei farmaci orfani.

1 - Questi spesso non si trovano sul mercato, non solo per il loro scarso uso, ma perché non è nell'interesse delle grandi Compagnie Farmaceutiche mettere in commercio — superando quindi tediose, costose e defatiganti procedure di registrazione — farmaci che sono destinati ad essere acquistati da poche migliaia di persone nel mondo;

2 - per la stessa ragione non si studiano, né si fanno ricerche, su farmaci contro malattie rare.

(*) Università « La Sapienza », Roma.

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

A questo punto è stato notato che ai farmaci orfani si possono assimilare i farmaci per la cura delle malattie tropicali. Ma in questo caso non è che manchino i potenziali utilizzatori, perché si tratta di milioni di pazienti che tuttavia molto spesso non hanno la capacità economica per comprarli.

E' appunto per questa ragione che le grandi Compagnie Farmaceutiche hanno trascurato di sviluppare i farmaci per le malattie tropicali — parassitarie o no — per le quali oggi si utilizzano farmaci scientificamente superati e spesso così pericolosi per i loro effetti secondari da essere considerati inaccettabili.

L'impegno per studiare e realizzare un nuovo farmaco mirato, soprattutto in questo campo, è notevole, richiede una ricerca preliminare di base, clinica e biochimica per arrivare ad individuare i meccanismi dei cicli vitali dei parassiti o dei microorganismi, e quindi un impegno per la Ricerca e Sviluppo il cui costo alcuni anni fa si poteva valutare in un minimo di cento miliardi di lire per ogni nuovo farmaco. Di fronte a queste difficoltà e alla prospettiva di non trovare mercati adeguati capaci di acquistare i nuovi farmaci, la loro ricerca è stata in questi ultimi anni trascurata con gravi conseguenze.

Infatti la malaria che veniva controllata con l'impiego della clorochina, oggi ha acquistato di nuovo una grande pericolosità. Questo si deve all'adattamento del *Plasmodium* a questo farmaco e alla mancanza di altri efficaci medicamenti per prevenirla e curarla.

E' solo di pochi anni la istituzione presso l'Organizzazione Mondiale della Sanità di un centro promotore della ricerca di base sulle Malattie Tropicali che ha avuto il merito di promuovere studi soprattutto per la preparazione di vaccini per la malaria.

Tutta la problematica dei farmaci per le malattie tropicali è stata esposta e discussa al Convegno dell'Accademia Nazionale dei XL nei suoi vari aspetti. Le esigenze di tanti milioni di persone devono trovare comunque una soluzione sia nella promozione della ricerca, sia nella messa a punto di nuovi farmaci anche nel quadro di una politica di cooperazione che tenga in considerazione non solo i fattori economici, ma quelli della solidarietà internazionale.

A parte queste due categorie di farmaci orfani, se esaminiamo il sistema terapeutico e assistenziale di produzione e distribuzione dei paesi industrializzati ed in particolare dell'Italia, possiamo rilevare che esiste una consistente fascia di prodotti farmaceutici, assolutamente non considerata e tanto meno protetta, nella presente normativa farmaceutica.

Anche questo gruppo di farmaci — sostanze pure ed associazioni — costituisce oggi una categoria emarginata, che potremmo considerare anche come dei farmaci orfani. Si tratta generalmente di prodotti o preparazioni impiegate per anni in terapia, oggi cancellate dai codici farmaceutici in quanto sono in commercio prodotti più moderni ed avanzati. Questo non esclude che tali prodotti siano ancora largamente usati ed impiegati. Ma sono ufficialmente spesso del tutto ignorati e quindi non vengono sottoposti a quei necessari controlli di qualità che tutelano i consumatori.

Il problema non è nuovo. Già nel 1974 ad un Convegno organizzato all'Istituto Superiore di Sanità questo era stato da me sollevato con una serie di argomentazioni tuttora valide e che desidero nuovamente prospettarvi.

Premesso che le Farmacopee — discostandosi dall'etimologia del loro nome — sono diventate esclusivamente dei codici di qualità dei farmaci per l'uso, dei tecnici della produzione e del controllo, in quanto richiedono metodi di grande complessità anche strumentale, ci dobbiamo chiedere quale è il criterio per includere o ammettere i farmaci in una farmacopea.

La Farmacopea oggi è un codice analitico per stabilire l'identità e la purezza di un certo numero di sostanze necessarie per preparare dei medicamenti, oppure dei particolari preparati biologici — come i vaccini.

I metodi riportati non sono obbligatori ma lo diventano nel caso di controversia tra le parti.

Pertanto oggi le farmacopee, più che per il farmacista, che in Italia è obbligato a tenerne una copia, sono destinate soprattutto agli organi di controllo ed ai produttori, alle ditte farmaceutiche che si devono adeguare agli standards ed ai metodi per le determinazioni relative sia per gli autocontrolli interni sulla produzione (ad esempio per controllare la qualità delle materie prime che vengono acquistate) che durante la produzione, prima della messa in commercio del prodotto finito.

La Farmacopea è necessaria anche agli organi di controllo statali ai vari livelli che devono accertare la qualità del farmaco, come anche ad altri organi di controllo dello Stato, ad esempio le Dogane.

Il farmacista potrà limitarsi, con i mezzi di cui dispone in farmacia, ad eseguire, in caso di dubbio, dei controlli per la identificazione. In alcuni stati dove i farmacisti sono responsabili anche della composizione delle specialità sigillate che vendono, ad esempio in Belgio, questi si sono consorziati per organizzare un Istituto che possa fare i controlli di tutti i farmaci in vendita.

Comunque resta il fatto che le farmacopee accolgono solo le monografie di un numero limitato di farmaci, circa un migliaio, secondo dei criteri logici, ma insufficienti, e che variano da paese a paese.

Questo sistema è a mio avviso insufficiente a fare fronte alla tutela del farmaco, perché lascia fuori una fetta sensibile di farmaci sia come materie prime che come preparati galenici.

I criteri di inclusione di una sostanza nella farmacopea sono generalmente:

a) comprovata efficacia e minimi effetti secondari, cioè con elevato rapporto di sicurezza;

b) largo e riconosciuto impiego.

Per questo motivo, un farmaco considerato meno moderno o comunque superato viene cancellato dalla Farmacopea. Questo farmaco però per tale misura non è ritirato dal commercio, ma continua ad essere venduto e a costituire anche la base per la preparazione di galenici, etc.

Il fatto che un farmaco sia abbandonato perché non rispondente più al

progresso scientifico è un criterio sano e giusto ma bisogna tenere presente che — almeno che non venga proibito — questo rimarrà orfano sul mercato per mesi ed anni, soprattutto se semplice e di facile preparazione.

Quanto obsoleto può diventare un farmaco, lo possiamo trarre da un esempio. Nell'Annuario del Touring Club del 1900 leggiamo a pag. 75: Pacco di Medicazione del Touring.

Che cosa contiene? Il puro indispensabile: è confezionato da una casa che offre le più solide garanzie di buona preparazione e che ce lo fornisce ad un prezzo assolutamente inferiore al suo valore reale. Pesa gr 130 con dimensioni 10 x 9 cm, qualcosa di più di una scatola di sigarette.

1 - Fazzoletto triangolare di Mayor con figure dimostrative;

2 - Pacco grande di cotone al sublimato corrosivo al 15%;

3 - Compressa al percloruro di ferro (per arrestare istantaneamente la emorragia);

4 - 1/4 metro di garza idrofila chimica pura;

5 - 10:15 cm di cerotto americano;

6 - Banda di garza idrofila chimica pura 4/10 centimetri;

7 - 2 spilli « Semita »;

8 - Boccette di vetro contenenti 10 gr di Acqua di Piombo (vegeto-minerale);

9 - 1 Pastiglia di 1 gr di sublimato corrosivo.

Come si vede nel 1900 la disinfezione si basava sul sublimato corrosivo, per le ecchimosi il trattamento era con l'acqua vegeto-minerale, e per l'emorragia si usava il percloruro di ferro.

Oggi questi medicamenti sono spariti, ma quanti anni, dopo che sono stati sostituiti, sono rimasti in commercio? Io stesso ricordo dopo grandi cadute della mia fanciullezza gli impacchi di acqua vegeto-minerale!

Egualmente un farmaco nuovo per essere ammesso in Farmacopea deve non solo avere le qualità soprariportate, ma deve avere superato un certo periodo di utilizzazione o impiego per cui è stato prodotto, cioè che abbia avuto un certo successo anche di vendite.

Si comprende come questo sistema sia insufficiente a coprire le esigenze quotidiane della manifattura di alcuni preparati galenici. Esso inoltre dà adito a delle vere ingiustizie, non riconoscendo molti composti di pari efficacia.

Ad esempio dei numerosi derivati steroidici che sono stati prodotti per vari impieghi, solo alcuni sono stati prescelti per essere inseriti nelle farmacopee. Gli altri ne restano fuori.

La Farmacopea diventa così come un Gotha di nobiltà di taluni farmaci basato sul trinomio, efficacia-sicurezza-qualità. Dei farmaci prescelti, si hanno tutti i metodi analitici possibili per valutarne la qualità. Di tutti gli altri che sono in commercio, che sono un numero non trascurabile, i controllori hanno spesso delle serie difficoltà nel trovare i metodi per dosarli.

Siccome si tratta di farmaci accettati dalle singole Amministrazioni sanitarie, cioè *registrati*, sicuramente nei dossier amministrativi esistono i metodi analitici proposti, ma questi non sono né pubblici, né tanto meno facilmente accessibili.

Ancora una osservazione: la cancellazione di un prodotto dalla farmacopea, non implica automaticamente la proibizione del suo impiego, ma questo viene a trovarsi in un limbo mal definito nei suoi limiti. Potrà essere controllato solo ricorrendo a vecchie edizioni della Farmacopea che non sono spesso a disposizione di tutti i controllori.

A queste difficoltà si è ovviato in parte con le seguenti misure. In Francia rimangono legali tutte le edizioni della Farmacopea, anche passate, sotto il titolo generale di Codex.

Nei Paesi anglosassoni generalmente il prodotto eliminato dalle farmacopee scivola in una pubblicazione, secondaria, che può assumere vari nomi, Codice farmaceutico o Formulary, che può risultare di grande utilità.

I *farmaci nuovi* che non hanno raggiunto le qualificazioni della Farmacopea, generalmente sono raccolti in pubblicazioni private, spesso molto autorevoli come il Martindale, in cui però non si trovano le specificazioni di qualità e purezza come nella farmacopea, ma piuttosto le proprietà farmacologiche e l'impiego terapeutico.

Vi sono anche delle pubblicazioni, come *New and non official drugs* negli Stati Uniti oppure gli *Extra Pharmacopoeias*, che stanno ad indicare la insufficienza del nostro presente sistema di Farmacopee per assicurare, attraverso standards di purezza e di qualità, la tutela del consumatore-paziente.

Oggi limitandoci alle materie prime solamente e quindi alla specialità monocomposto, dobbiamo constatare che vi sono, ad esempio in Italia, sul mercato, oltre ai prodotti riportati nella Farmacopea anche un numero notevole se non superiore di sostanze, registrate ed autorizzate di cui non vi sono adeguate informazioni per eseguire il controllo. Se questi farmaci non si ritengono degni di entrare nella farmacopea è questione di scelta e non vi è obiezione, ma ignorarle completamente mi sembra un sistema che si avvicini più a quello della politica dello struzzo che a quello della tutela e sorveglianza sanitaria.

Queste sostanze, che comprendono nuovi farmaci, farmaci depennati dalla farmacopea più altri che per diversi motivi non vi sono stati inclusi, costituisce a mio avviso, una nuova categoria di farmaci « orfani » per i quali occorre fare qualcosa.

L'importanza di queste sostanze è legata anche al loro impiego nella preparazione di galenici e preparati magistrali che continuano a trovare largo impiego tra il pubblico.

In una relazione introduttiva non posso fare a meno di accennare anche al problema dei farmaci presenti nel nuovo Formulario Nazionale che saranno compiutamente illustrati e discussi dal Prof. E. Cingolani che di questo lavoro è stato il principale artefice.

La recente pubblicazione del Formulario della Farmacopea Italiana, ha in un certo modo diminuito questo vuoto di «paternità» e quindi consente il controllo di un numero maggiore di farmaci, soprattutto delle preparazioni permettendo di seguire metodi standardizzati anche per la separazione e le analisi di miscele che talvolta potrebbero risultare di notevole complessità.

Voglio a questo punto richiamare l'attenzione sul fatto che una sostanza chimicamente definita — non parlo qui di preparati biologici — deve essere sempre caratterizzata con etichetta evidente dal suo nome ufficiale. Denominazione comune italiana, DCI — abrogando ogni sia pur giusto sinonimo — che non farebbe altro che indurre confusioni spesso pericolose.

Il Formulario Nazionale al quale si è lavorato con tanto impegno per molti anni, potrebbe ridurre il numero dei farmaci orfani. Ma potrebbe anche generarne dei nuovi, in quanto risulta difficile indurre il medico — soprattutto per mancanza di adeguata informazione — a ricettare un galenico invece della corrispondente specialità. Oggi se scorriamo il Formulario, troviamo composti molto complessi nella Divisione A, come antibiotici, ormoni etc.

Fino ad oggi lo scopo molto giusto di sostituire con galenici specialità a base di principi attivi consolidati — e pertanto non più protetti brevettualmente — non ha dato quei vantaggi che si potevano aspettare nell'alleggerire la spesa sanitaria. Ritengo si debba perseverare in questa via, tutelando però rigorosamente la qualità del farmaco, e la sua rispondenza alla specificazione del formulario.

Nella divisione C del formulario sono raccolte *le preparazioni galeniche tradizionali di derivazione magistrale* che sono dei veri farmaci orfani. Troviamo così tanti composti e preparazioni oramai caduti dalla Farmacopea Ufficiale come il piombo acetato basico, di cui si è sopra accennato, l'argento proteinato, la matita al nitrato d'argento, il permanganato di potassio, la limonata citromagnesiaca; lo sciroppo balsamico, etc. In questo caso il Formulario riporta solo le composizioni dei preparati ma non il metodo di analisi.

Per riportare tuttavia ordine in questo settore, proprio sulla base del presente formulario, bisognerebbe riesaminare tutte le sostanze di interesse farmacologico sul mercato — usate soprattutto per la preparazione di preparati magistrali o galenici — e vedere quali rimangono ancora fuori della codificazione.

Su questa lista bisognerebbe prendere in esame le singole sostanze e, dopo aver bene vagliato il loro impiego presente e valutato le loro proprietà e la loro utilità, accettarle o depennarle dall'uso, cioè ritirare l'autorizzazione al loro impiego.

Le prime potrebbero entrare a fare parte di un gruppo ancora orfano, per il quale si chiederebbe tuttavia le specificazioni analitiche di purezza e i relativi metodi di analisi.

Questi dati dovrebbero essere inseriti in una raccolta di specificazioni a fogli mobili a colore particolare da inserire nella Farmacopea o nel Formulario, oppure in quaderni separati secondo come decideranno le Autorità Sanitarie, per offrire una indicazione al controllore sul metodo da seguire.

Un simile procedimento andrebbe adottato per i farmaci nuovi, altra categoria di « orfani », le cui specificazioni, una volta autorizzati, verrebbero stampate in schede, analoghe alle precedenti ma di colore diverso.

Si verrebbero così a dare una paternità alle sostanze oggi impiegate direttamente dal consumatore od anche dalle officine farmaceutiche per la preparazione di specialità, con vantaggio del consumatore-paziente e anche dello Stato che non può rimanere estraneo al controllo necessario alla tutela del consumatore per qualsiasi farmaco.

A questo punto si possono trarre alcune conclusioni: è necessario non disattendere completamente la richiesta dei malati per la ricerca di farmaci per le malattie rare. Questo è un impegno sociale che non può essere dimenticato.

Lo studio di medicamenti per le malattie tropicali dal 1985 ad oggi è stato incentivato dall'azione dell'OMS attraverso il piano Tropical Diseases Research (TDR). Alcuni studi consentono un certo ottimismo sulla realizzazione di vaccini per la malaria, sempre più necessari perché il Plasmodio si rivela oramai resistente alla clorochina e ai sulfamamidici, ed il vettore, l'anofele, agli insetticidi.

Un successo insperato, in questo campo, è la scoperta delle proprietà antifiliariche della Ivermectina per la prevenzione e la cura della oncocercosi, la cosidetta malattia del fiume che causa cecità in Africa Occidentale.

I farmaci depennati dalle farmacopee devono essere meglio seguiti nel controllo e nel loro impiego.

I preparati del Formulario oggi non sono che molto marginalmente adottati, sono anch'essi quindi orfani.

Essi possono, tuttavia, avere una grande importanza nel ridurre la spesa farmaceutica nazionale.

Sarebbe auspicabile che ad essi si ricorresse naturalmente con tutte le garanzie che deve offrire il prodotto, prima di tutto negli Ospedali pubblici e nelle Forze Armate. Sarebbe un modo per farli conoscere ed adottare anche dai medici.

Molti di questi potrebbero essere preparati dall'Istituto Chimico Farmaceutico Militare, che vanta un'antica tradizione e una alta tecnologia. Essi potrebbero anche costituire i prodotti che l'Italia fornisce, nel quadro della cooperazione ai Paesi in sviluppo, specie a quelli dove la limitatezza del mercato non consente di sviluppare — anche economicamente — delle officine locali.

Naturalmente questa è una proposta che va contro corrente urtandosi a situazioni di fatto. Questo Convegno ci permetterà di approfondire questi punti, volti allo scopo ultimo di rendere possibile, nel tempo più breve, a tutti e ovunque, l'assistenza farmaceutica, per una migliore tutela della salute.

BIBLIOGRAFIA

Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, *Nuove strategie per i farmaci orfani*. Memorie di Scienze Fisiche e Naturali », *104* (1986).

Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana - Formulario Nazionale. Ministero della Sanità, - Istituto Poligrafico dello Stato, Roma, 1988.

G.B. Marini-Bettòlo, *Le Farmacopee in Italia*. « Ann. Ist. Sup. Sanità », *1*, 675 (1965).

G.B. Marini-Bettòlo, *Evoluzione storica delle farmacie e dei formulari ospedalieri*. « Ann. Ist. Sup. Sanità », *3*, 784 (1967).

G.B. Marini-Bettòlo, *The function of pharmacopoeia standards*, in: The Quality control of Medicines. Deasy and Timoney, Eds. Elsevier Scientific Pub. Co., Amsterdam, 1976.

G.B. Marini-Bettòlo, *Pharmacopoeia as a pharmaceutical code for public health authorities*. « Ann. Ist. Sup. Sanità », *11*, 254 (1975).

J.A. Norris, *Le programme des medicaments orphelins*. « Dolentium Hominum », *2* (4), 151 (1987), Edition française.