

C. GALEFFI (*)

Medicina tradizionale e farmaci orfani (**)

Medicina tradizionale è, secondo un'acquisita definizione, l'insieme delle conoscenze e delle pratiche basate su esperienze ed osservazioni per prevenire ed eliminare squilibri fisici, mentali e sociali, conoscenze trasmesse attraverso la scrittura o oralmente, di generazione in generazione. Per farmaci orfani si intendono invece farmaci per trattamenti e condizioni poco comuni o di poco valore commerciale in relazione alle spese per il loro completo sviluppo secondo i protocolli di sperimentazione, farmaci che il Food and Drug Administration (USA), FDA, incoraggia con opportuni incentivi. Si tratta di sostanze chimiche o prodotti biologici promettenti, saggiati in modo inadeguato in relazione alla dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza.

Mentre così le piante, che costituiscono l'arma della medicina tradizionale, si qualificano come localmente disponibili, a buon mercato e sostenute da una larga conoscenza empirica di efficacia, i farmaci orfani mancano completamente di questi tre requisiti. Questa contrapposizione è paragonabile in parte a quella del Cactus e dell'Orchidea, emblemi della riunione di Rimini della Fondazione Pio Manzù (1989), il Cactus, pianta ubiquitaria, spontanea, quasi trascurata e repellente, simbolo dei paesi con tragici confronti di povertà, e l'Orchidea, invece, a mezza strada tra la preziosità e l'optional, simbolo dei paesi industrializzati con i loro conflitti di interessi e di disinteresse.

L'OMS, nell'esigenza di correlazione tra il sistema che fornisce i farmaci (le grandi società produttrici e distributrici) e le esigenze sanitarie di base ha, da un lato, promosso una politica per un più razionale uso dei farmaci (valga come esempio il testo del « Ethical criteria for medicinal drug promotion ») e dall'altro ha sviluppato il programma per i farmaci essenziali, giunto alla quinta revisione (1988), per soddisfare le esigenze più pressanti particolarmente nei paesi del Terzo Mondo. Questo non ha certo voluto scoraggiare, come si paventava, l'in-

(*) Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma.

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

novazione perché da un lato si sono manifestate carenze nella chemioterapia specialmente per le malattie trasmissibili del sottosviluppo e dall'altro si è sentita l'esigenza di estendere il campo dei farmaci disponibili al pari con lo sviluppo socio-economico. Nel contesto di mercato mondiale con un fatturato di 60 miliardi di dollari nel quale prevale ancora il « me too drugs » (ad esempio in Gran Bretagna tra 28.000 prodotti esistenti 52, cioè 0,2%, coprono il 20% del fatturato totale-cimetidina e ranitidina da sole coprono il 2%), si è aperto il dibattito sul « need test » cioè la dimostrazione che un nuovo farmaco sia superiore e meno caro. Questo sistema che ha innegabilmente avuto le sue vittorie anche recenti (si è celebrato il decimo anniversario dell'ultimo caso di vaiolo ed entro il 2000 si spera di registrare l'ultimo caso di poliomielite) può sinora vantare terapie soddisfacenti per meno del 40% delle malattie (1).

D'altro canto la concezione di un farmaco innovativo, sulla base delle conoscenze del meccanismo biochimico della patogenesi, ed il suo completo sviluppo richiedono in media 65 milioni di dollari, una cifra che è aumentata due volte e mezzo negli ultimi dieci anni, e che si raddoppia per malattie dai lunghi tempi di sperimentazione clinica come il morbo di Alzheimer e la sclerosi multipla. Malattie croniche e degenerative hanno d'altronde posto con urgenza il problema della disponibilità di nuovi farmaci promettenti ma per i quali il controllo clinico era incompleto.

Il concetto di farmaci orfani, dalla sua accezione restrittiva (come si intende in Svezia nell'ambito del servizio sanitario) di formulazione e dosaggio non comune per una sostanza (che ha usualmente altro dosaggio ed altra formulazione), è passato ad indicare farmaci per malattie non comuni o di poco valore commerciale per i quali la FDA, attraverso l'esclusiva dei diritti di distribuzione ed il « tax credit », ha inteso incentivare investimenti nella ricerca e nel completamento della sperimentazione clinica (per la quale la stessa FDA concede periodicamente investimenti).

Per il calvario dei tanti tumori maligni e per l'ombra nefasta dell'AIDS (o HIV = human immunodeficiency virus), oltre che per tante altre malattie, tanto per la terapia che per la diagnosi, sono stati designati e poi approvati finora oltre 100 farmaci orfani, dal primo, il diaziquone per tumori cerebrali al 100° (1987), il 24,25-diidrossicolecalciferolo per l'osteodistrofia uremica da emodialisi, talvolta prodotti semplici, come una formulazione del citrato di potassio per la litiasi urica e l'acidosi renale con calcoli di calcio, o ad esempio la ciclofosfamide per sindromi nefrotiche infantili confermate con biopsia, e la nota zidovudina (3-azido-2-desossitimidina), inibitrice in vitro del HIV e dell'effetto citopatologico, ed il mitoxantrone per casi di leucemia.

Per pazienti con incombente minaccia di morte o con malattie senza terapie alternative soddisfacenti, ad esempio pazienti in stato avanzato di AIDS o con aritmie cardiache incontrollabili, si è posta drammaticamente l'urgenza della disponibilità accelerata di nuovi farmaci promettenti, ma ancora sotto esame, e

(1) E. Bickert, Pharma Dialog 54, Arzneimittelforschung 1978.

perciò è stato varato, sempre negli Stati Uniti, un programma per « investigational new drugs », IND (Federal Register 52, 1987), nell'ambito del quale sono stati finora approvati cinque farmaci da somministrare sotto protocollo di sicurezza e con l'obbligo di comunicare i risultati. I farmaci sono i seguenti: il Trimeprexato per pazienti di AIDS affetti da polmonite *P. carinii*, la Selegilina come antiparkinsoniano dato che inibisce l'enzima che inattiva la dopamina, l'Ifosfamide per il cancro delle cellule germinali, la Clomipramina per stati ossessivi e l'immunoglobulina del citomegalovirus dei trapianti renali.

Se questa urgente richiesta di farmaci adeguati assilla i paesi sviluppati, i problemi sanitari del sottosviluppo pongono in modo drammatico il problema della carenza nel campo dei farmaci, o perché non disponibili per il prezzo o perché il loro mercato viene considerato comparativamente poco interessante. Così per supplire ai limiti del dapstone per la cura della lebbra, che affligge ancora 10 milioni di persone, c'è la rifampicina che è però molto cara come è caro il praziquantel per i 200 milioni sofferenti di schistosomiasi, ma d'altroonde per i 50 milioni esposti in Africa alla tripanosomiasi l'eflornitina non è soddisfacente a sostituire la pentamidina e la suramina, mentre è incoraggiante l'ivermectina per i 18 milioni affetti da oncocercosi. Ma manca una terapia per la filariosi nello stato adulto del verme e per lo stato cronico della malattia di Chagas che affligge in Sud America 70 milioni di persone.

E poi la malaria che registra ogni anno 1,2 milioni di decessi ed interessa un'area dove è distribuita metà della popolazione terrestre. I casi di resistenza del *Plasmodium falciparum* alla cloroquina denunciati ormai anche in Africa (e che hanno interessato anche nostri turisti) hanno sollevato per questo il problema del cambiamento dei farmaci, oltre che quello del prolungamento della loro efficacia, esaminato anche al congresso della FIP di Amsterdam del 1987. Questa malattia nota da migliaia di anni, descritta da Ippocrate, ha posto oggi il problema dell'uso razionale dei farmaci (come per gli antibiotici) attraverso l'assunzione della dose terapeutica adeguata (full dose) (per evitare sottotrattamenti che permettano la sopravvivenza del parassita e la possibilità di scambio genetico con la selezione di una resistenza più alta nelle zanzare) ma evitando anche l'uso improprio dei farmaci per i quali si distinguono diversi livelli di trattamento, dalla cloroquina (farmaco a buon mercato), alla pirimetamina e sulfadossina e poi la meflochina o la cara chinina. Proprio quest'ultima, derivata dalla medicina sudamericana precolumbiana, ci offre l'opportunità di ritornare alla medicina tradizionale ed alle sue armi, le piante medicinali. La scoperta della artemisinina dell'*Artemisia annua* della Cina (Qinghaosu), efficace per i casi di resistenza del Plasmodio alla cloroquina, ha aperto la via ad una nuova generazione di antimalarici (attraverso la 9-idrossi-artemisinina che è il primo metabolita), che avendo una nuova struttura postulano un altro meccanismo di azione e quindi minor rischio di cross-resistance.

Nell'ambito delle malattie tropicali e dei loro vettori dovrebbe anche essere considerato il problema dei pesticidi orfani dato che ormai si sono verificati casi di cross-resistance con molti piretroidi sintetici per molti artropodi, ormai resi-

stenti al DDT, come la comune mosca domestica, l'anofele ed i Culex. Solo la mosca tse-tse non ha sviluppato resistenza ai pesticidi d'origine vegetale.

Ma ritorniamo all'approvvigionamento dei farmaci. Nell'ambito del programma speciale per ricerche e formazione di personale per le malattie tropicali promosso dall'OMS, dalla Banca Mondiale e dall'United Nations Development Programme (UNDP) sono state costituite delle joint venture con società interessate alla produzione di farmaci per il Terzo Mondo mentre più difficile è stato coinvolgerle nello sviluppo di nuovi composti che potrebbero avere la designazione di « orphan drugs » e ricadere nelle agevolazioni del documento USA.

Per affrontare le esigenze sanitarie del 2000 l'OMS con la risoluzione della 30^a Assemblea Mondiale della Sanità (WHA 30.49) del 1977 e la Conferenza di Alma Ata del 1978 aveva sollecitato l'utilizzazione della Medicina Tradizionale, in particolare delle piante locali, per il « primary health care » e la trasformazione del loro uso empirico in pratica moderna su basi scientifiche. Questo aveva urtato contro la diffidenza di alcuni paesi del Terzo Mondo ad offrire alla ricerca le loro piante considerate come segreto, orgoglio e patrimonio locale (assieme alle loro indicazioni) anche nel timore di uno sfruttamento considerato di tipo colonialistico. I convegni promossi in Italia a partire dalla costituzione del primo centro OMS cooperatore per la Medicina Tradizionale in Roma presso l'Istituto Italo-Africano (1979) avevano anche avuto la funzione di superare questa posizione il cui mantenimento avrebbe corrisposto a sancire il principio del « cuius regio, huius remedium ». Nell'ambito del 7° programma generale dell'OMS il programma a medio termine per la Medicina Tradizionale 1984-89 incoraggiava e sosteneva studi locali ed era interessato ad identificare centri per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Particolare interesse era rivolto alle piante per la regolazione della fertilità, per le malattie cardiovascolari ed il diabete. Con 8° programma per il 1990-95, a seguito della risoluzione dell'Assemblea Mondiale WHA 40.33, veniva varato il programma globale per la Medicina Tradizionale che prevedeva l'incorporazione delle pratiche utili a livello locale, l'identificazione di tre centri per la cooperazione per ogni « regione mondiale » e lo sviluppo di studi e ricerche, con i centri anzidetti ed altri organismi, per scoprire il patrimonio non sfruttato offerto dalla flora medicinale al fine dell'utilizzazione completa delle risorse disponibili. L'OMS si assumeva anche un ruolo catalitico per lo sfruttamento delle piante medicinali anche sotto la spinta di un'altra emergenza che ha innescato una corsa col tempo della quale gli Stati Uniti si sono fatti promotori con il programma seguente.

Il National Institute of Health (NIH) nel 1987 ha riproposto in termini nuovi il programma per lo screening di piante contro il cancro, programma che aveva dato risultati non proprio brillanti. Questo nuovo programma con un finanziamento iniziale di 8 milioni di dollari per la raccolta di piante medicinali (e di animali marini), circa 5.000 all'anno (da saggiare in tutte le loro parti) per cinque anni, scelte sulla base delle indicazioni di medicina locale nelle aree tropicali, prevede il loro esame su cento linee di colture di cellule di tumori umani e sul HIV. Le sostanze promettenti saranno poi saggiate su topi immunosoppressi

sui quali sia stato impiantato lo stesso tumore per valutare la tossicità sistemica, isolare i loro metaboliti e valutare l'attività nella prospettiva di « drug candidate ». Questo è il superamento della contrapposizione cactus-orchidea, cioè medicina tradizionale-farmaci orfani, nella prospettiva di un adeguamento dinamico alle esigenze di terapia dell'uomo che soffre ma è anche una corsa col tempo per compensare la perdita, considerata al momento inevitabile, di piante medicinali (e delle informazioni corrispondenti trasmesse oralmente dal curatore, risorsa umana alla cui gestione l'OMS ha sempre dato molta attenzione). La perdita, valutata al 10% del patrimonio vegetale entro i prossimi 15-20 anni, corrisponde a 50.000 specie superiori (particolarmente nell'area tropicale dove per il 70% sono endemiche) che, sulla base del valore potenziale di un farmaco innovativo ogni 1.000-10.000 piante, corrisponde ad un valore di mercato di vari miliardi di dollari e ad un ben più alto valore economico specialmente nella prospettiva della terapia del cancro per la quale il 40% dei farmaci è d'origine vegetale.

E' una perdita del patrimonio genetico, irreversibile, a cui si cerca di ovviare con la coltivazione delle specie spontanee nel loro ambiente naturale, come suggerito nella Convenzione di Washington per la conservazione della flora e riaffermato categoricamente nella dichiarazione di Chiang Mai (Tailandia) del 1988 con il principio: *Save plants that save lives*.