

P. SENSI (*)

I Farmaci Orfani e l'Industria Farmaceutica (**)

Nel 1977 in un convegno organizzato dal « Council for International Organization of Medical Sciences, CIOMS », in collaborazione con l'OMS, veniva messo in evidenza il fatto che gli ingenti investimenti necessari per sviluppare nuovi farmaci, le incertezze sul loro successo commerciale ed il relativamente breve periodo di protezione brevettuale determinavano una politica industriale orientata prevalentemente alla realizzazione di prodotti con le maggiori probabilità di successo economico [1]. In un sistema tipicamente market-oriented questa tendenza porta all'esclusione, o a dare un basso indice prioritario ai programmi di ricerca su farmaci da utilizzare per il trattamento di malattie rare o diffuse in paesi poveri. Da questa mancanza di interesse economico per la ricerca di adeguati trattamenti terapeutici di alcune malattie derivano i cosiddetti « farmaci orfani » per i quali sono state coniate varie definizioni. In generale si può dire che vengono indicati come farmaci orfani quei prodotti farmaceutici che, pur essendo di potenziale utilità, non vengono ricercati, sviluppati, prodotti e resi disponibili ai pazienti a causa del loro limitato interesse commerciale. Tra i casi più comuni di farmaci orfani vanno ricordati: 1) farmaci per malattie rare; 2) farmaci per malattie diffuse nei paesi poveri; 3) farmaci non brevettabili o con brevetto vicino alla scadenza. Pertanto i farmaci orfani comprendono un vasto ed eterogeneo gruppo di prodotti a diversi livelli di sviluppo e potenzialità, che vanno da quelli da ricercare ex-novo (quindi non ancora esistenti, ma sui quali sarebbe necessario un impegno per la loro scoperta) fino a quelli che pur essendo noti non sono praticamente disponibili per una serie di motivi. In un articolo su Trends in Pharmacological Sciences [2] vengono elencate ben 18 categorie di farmaci orfani, specificando che esse non comprendono vari casi particolari: per esempio, una formulazione, non realizzata, di un prodotto attivo, e non la formulazione in mercato, può essere adatta per il trattamento di una certa patologia e rappresenta pertanto una formulazione

(*) Università di Milano, Vice-Presidente della Società Italiana di Scienze Farmaceutiche.

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

orfano. Inoltre, secondo alcuni Autori [3], il foglietto illustrativo di un farmaco, in cui viene segnalato che « i dosaggi e le indicazioni pediatriche non sono state stabilite ed il prodotto non deve essere somministrato ai bambini », presenta le caratteristiche di una clausola per cui il farmaco diventa di fatto orfano per l'uso pediatrico.

Ai fini degli investimenti necessari per la sua adozione è molto importante conoscere i motivi per i quali un farmaco si può definire orfano. E' ben noto che la quasi totalità dei farmaci introdotti in terapia negli ultimi decenni sono stati scoperti e sviluppati nell'ambito dei laboratori industriali, anche se non è da trascurare l'importante ruolo della ricerca di base effettuata nei laboratori universitari e di altri enti pubblici nel fornire nuove conoscenze e idee per la progettazione di nuovi farmaci. Le varie fasi per la realizzazione di un nuovo prodotto farmaceutico (dalla identificazione di un prodotto attivo nei tests di laboratorio fino alla sua introduzione in uso terapeutico) richiedono tempi molto lunghi, dell'ordine di 10-12 anni, con investimenti progressivi che si aggirano sui 70-100 milioni di dollari. Tempi e costi variano da caso a caso e la Fig. 1 fornisce solo un'indicazione media approssimata dell'evoluzione di un progetto di ricerca. La realizzazione di un nuovo prodotto farmaceutico rappresenta quindi un elevato investimento con un alto rischio, tanto che è stato calcolato che, valutando il mer-

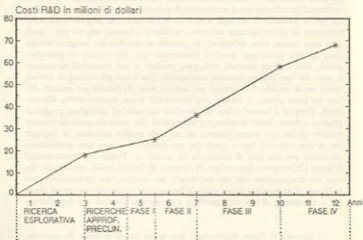


Fig. 1. Tempi e costi per la realizzazione di un nuovo farmaco.

cato di 218 nuovi prodotti introdotti negli Stati Uniti negli anni 70, la media di essi ha recuperato il capitale investito solo dopo dieci anni dall'introduzione in commercio, mentre il prodotto mediano, tra i 218 considerati, non è riuscito a recuperare i costi [4]. In tale situazione l'industria farmaceutica evita di impegnarsi in programmi di ricerca che, anche se presentano probabilità di ottenere successo da un punto di vista medico-scientifico, non abbiano però la possibilità di un ritorno sull'investimento data la limitatezza di mercato, per numero di pazienti o per insufficienti risorse economiche. Ovviamente, se il costo complessivo di un progetto per la ricerca di un farmaco completamente nuovo è dell'ordine di grandezza indicato, un farmaco può essere orfano perché mancano solo alcune fasi dello sviluppo per il suo uso terapeutico. Si può dedurre dalla Tab. 1 che quanto maggiori sono le conoscenze su un prodotto tanto minori saranno gli investimenti necessari per la sua sperimentazione per diventare un prodotto da usare in una patologia rara. Purtroppo questi investimenti, anche se più limitati rispetto all'intero progetto, non vengono attualmente effettuati dall'industria sempre a causa della insoddisfacente prospettiva economica.

Non bisogna però ignorare il fatto che vi sono state e vi sono tuttora situazioni in cui l'industria farmaceutica, anche se in assenza di possibilità di ritorno sugli investimenti, si impegna spontaneamente nello sviluppo di un farmaco orfano. Questo però accade quando si verificano alcune condizioni particolari. Per esempio, nel caso che lo sviluppo dell'uso terapeutico per malattie orfane di un farmaco derivi da risultati inaspettati, oppure quando la sua realizzazione rappresenti un limitato impegno di risorse finanziarie ed abbia un effetto positivo sulla reputazione medico-scientifica dell'industria originatrice e possa contare sulla collaborazione della comunità medica competente nella specifica patologia. Inoltre in alcuni casi le industrie hanno messo a disposizione farmaci orfani per motivi umanitari.

La soluzione del problema dello sviluppo di farmaci orfani non può però

Tab. 1 — *Ripartizione dei costi di ricerca per un nuovo farmaco.*

— RICERCA ESPLORATIVA (Sintesi, testi farmacologici, etc.)	20 - 25%
— SPERIMENTAZIONE ANIMALE Farmacologia, farmacocinetica, tossicità acuta, subacuta e cronica	20 - 30%
— SPERIMENTAZIONE UMANA Farmacocinetica e ricerca clinica di Fase I	10 - 15%
— SPERIMENTAZIONE UMANA Ricerca clinica di fase II e III	20 - 40%
— SPERIMENTAZIONE GALENICA, ANALITICA, PROCEDIMENTI INDUSTRIALI, DOCUMENTAZIONE PER REGISTRAZIONE	5 - 15%

essere affidata a situazioni che si verificano abbastanza raramente. Occorre analizzare due aspetti rilevanti che rappresentano un dilemma nel proporre eventuali soluzioni. Il primo è che le attività di ricerca necessarie per l'introduzione di nuovi farmaci trovano attualmente il loro sistema ottimale nell'ambito delle organizzazioni industriali; il secondo aspetto del dilemma è che il ruolo dell'industria, determinato da criteri di autofinanziamento, non rappresenta la soluzione ideale per alcuni casi specifici ed è la ragione principale dell'abbandono di determinati tipi di farmaci. Una soluzione che permette di conciliare questi due aspetti può essere quella di fornire incentivi tali da creare un sufficiente interesse industriale verso i farmaci orfani. Negli Stati Uniti, sotto la spinta di membri del Congresso, di organizzazioni umanitarie, di varie commissioni dell'amministrazione sanitaria e delle industrie produttrici, è stato approvato nel gennaio 1983 l'Orphan Drug Act [5] che ha appunto lo scopo di facilitare lo sviluppo di farmaci « for rare diseases and conditions ». Questa legge, con gli emendamenti introdotti nell'ottobre 1984, dà la seguente definizione di « farmaco orfano »: « A drug (or biologic) for a disease or condition which (A) affects less than 200,000 persons in the United States, or (B) affects more than 200,000 in the United States and for which there is no reasonable expectation that costs of development and distribution in the U.S. will be recovered from sales in the U.S. ».

La legge americana stabilisce per le industrie, od altri enti, disposti ad adottare farmaci orfani, una serie di importanti incentivi, tra i quali finanziamenti per la ricerca preclinica e clinica, facilitazioni fiscali, ed infine un periodo di sette anni di diritto esclusivo di vendita.

Le normative riguardano i farmaci orfani per le patologie rare negli Stati Uniti. La legge è però molto illuminata, perché il commento legislativo rileva « che il termine raro negli Stati Uniti è usato per assicurare che i benefici della legge si applichino a farmaci per malattie rare in USA, anche se prevalenti in altri paesi. Nella misura in cui la normativa incoraggia lo sviluppo di farmaci per malattie prevalenti in paesi in via di sviluppo, essa viene considerata un atto di sana politica pubblica ».

Gli incentivi previsti dall'Orphan Drug Act hanno stimolato l'interesse di varie industrie su diversi prodotti, rivitalizzando progetti abbandonati. L'interesse è stato continuamente crescente dal 1983 ad oggi e l'effetto della legge viene considerato generalmente molto positivo. Una recente rassegna sull'argomento [6] indica che i prodotti designati come orfani sono stati in totale 246, con 299 indicazioni terapeutiche (un farmaco può essere in sviluppo per più indicazioni), di cui 36 prodotti (con 39 indicazioni) sono stati autorizzati alla commercializzazione dall'FDA. La maggior parte dei richiedenti l'affiliazione di farmaci orfani sono industrie farmaceutiche (75), ma sono presenti anche organizzazioni scientifiche e di ricerca (10). La lista dei farmaci orfani, delle loro indicazioni terapeutiche e dei richiedenti viene pubblicata annualmente su Federal Register [7].

In Europa il problema dei farmaci orfani è stato dibattuto in vari convegni (tra i quali ricordiamo il Convegno Internazionale su « Nuove strategie per farmaci orfani », tenutosi a Roma, 8-9/3/1983, ed organizzato dall'Accademia Na-

zionale delle Scienze con il patrocinio della Commissione della Comunità Europea), ma non è stata ancora presa alcuna iniziativa per promuovere un'attività sull'argomento. Non mancano valide ricerche da parte di vari istituti pubblici su malattie rare e non va trascurato il contributo dato dal programma speciale per le malattie tropicali nell'ambito dell'OMS. Mancano però gli incentivi per indurre le industrie europee a mettere a disposizione le loro strutture e le loro provate capacità organizzative per condurre e coordinare tematiche di ricerca per lo sviluppo di farmaci orfani.

E' opportuno sottolineare che un programma per lo studio, la prevenzione e il trattamento di malattie rare o di malattie diffuse in paesi poveri dovrebbe costituire un obbligo morale per la società tutta. La partecipazione industriale sembra però indispensabile perché nessuna altra organizzazione ha l'esperienza sufficiente per poter coordinare le varie fasi di sviluppo di un farmaco. L'obiettivo di facilitare lo sviluppo di farmaci orfani potrebbe essere perseguito attraverso meccanismi di attiva partecipazione tra il settore pubblico e privato in un programma che preveda adeguati incentivi finanziari e normativi capaci di attirare le necessarie risorse scientifiche, tecniche e produttive, in un ambito esteso a livello sopranazionale.

La Comunità Europea potrebbe nominare una Commissione che elabori delle normative su una politica comunitaria dei farmaci orfani, che, approvate dal Parlamento Europeo, vengano poi recepite da tutti i paesi della Comunità. Analogamente a quanto avviene per l'attivazione di programmi per le ricerche scientifiche in ambito europeo, la Comunità dovrebbe stabilire un budget per lo sviluppo di farmaci orfani, con gestione e coordinamento affidato ad un Comitato costituito da funzionari della Commissione della Comunità Europea e da esperti dei paesi membri. Valutando gli effetti positivi e negativi dell'esperienza statunitense, la Commissione dovrebbe selezionare o proporre i farmaci orfani più necessari e attivare dei programmi di ricerca, sviluppo e produzione di essi, attraverso contratti con industrie ed altri enti, concedendo particolari agevolazioni e vantaggi ai partecipanti.

Nell'ambito di tali programmi, i finanziamenti della Comunità ed i vantaggi concessi ad aziende industriali dovrebbero essere commisurati al contributo dato alla realizzazione del programma. In questo quadro, gli istituti pubblici dei vari paesi potrebbero svolgere un ruolo prezioso secondo la loro specifica competenza nei programmi considerati.

Quanto sopra accennato deve essere considerato solo come una raccomandazione a cercare la soluzione del problema dei farmaci orfani in un ambito europeo con opportune misure legislative e normative. Restano naturalmente da elogiare e incentivare le iniziative di alcuni Enti, e tra essi l'Istituto Farmaceutico Militare, che mettono a disposizione le proprie competenze ed attrezzature per venire incontro a richieste di prodotti importanti per alcuni usi specifici, che altrimenti non sarebbero realizzati.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BANKOWSKI Z. e DUNOE J.F. (Eds), *Trends and prospects in drug research and development*. XIth CIOMS Round Table Conference. Council for International Organization of Medical Sciences, Geneva, 1978.
- [2] SPILKER B., *Development of orphan drugs*. «TIPS», May 1985, p. 185.
- [3] SHIRKEY H.C., *Therapeutic orphans*. «J. Pediatr.», 72, 119 (1986).
- [4] THOMPSON D.N. e JOGLEKAR P., *Submission to the Commission of Inquiry on the pharmaceutical industry*. Downsview, Ontario, York University, 1984.
- [5] «Public Law», pp. 97-414, 97th Congress. Jan., 1983.
- [6] «Scrip», N. 1448, Sept 20, 1989, p. 16.
- [7] «Federal Register», 54, (76), 16294-16305 (1989).