CONVEGNO 21 MARZO 2007
FARMACI INNOVATIVI

Intervento: *Dott.ssa Domenica Taruscio*
(Dirigente di Ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità)

Buongiorno a tutti.

Con molto piacere spenderò pochi minuti ovviamente perché siamo un pochino in ritardo e soprattutto perché vorrei dare la possibilità ad altri colleghi di presentare la propria relazione, ma soprattutto anche per dare spazio in questa tavola rotonda ad un dibattito che ritengo potrà essere molto vivace. Allora salterò quindi diverse diapositive che io ho preparato perché sono già stati affrontati gli stessi temi nel corso della mattinata da vari relatori che mi hanno preceduto.

Tuttavia mi è cara questa definizione: un nuovo trattamento è realmente innovativo quando offre al paziente benefici maggiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili in termini di: efficacia, sicurezza e convenienza. Vorrei però sottolineare che dagli Stati Uniti, nel quinquennio 1998-2002 sono stati introdotti sul mercato 415 nuovi farmaci, ma da uno studio approfondito e pubblicato, solo il 32% di questi sono nuove entità molecolari, gli altri sono variazioni di farmaci già esistenti.

Cosa è successo in Europa. Nel periodo 1995-2004 l'EMEA ha approvato 277 specialità medicinali, corrispondenti a 207 principi attivi, solo il 28% di queste è classificabile come innovazione terapeutica importante, cioè solo il 28% offre ai pazienti benefici maggiori rispetto alle opzioni disponibili fino a quel momento. Questi sono studi pubblicati dall'Università di Bologna effettuati in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco. Ora voi sapete che io mi interesso di malattie rare e quindi è doveroso per me parlare di soggetti, di pazienti affetti da malattie rare e che si attendono molto dal settore farmaceutico.

Le malattie rare, voi sapete, sono tantissime, sono numerosissime e non c'è una definizione precisa che le accomuni tutte; sappiamo però che molte di queste si presentano su base genetica, quindi è possibile studiarle attraverso tutte le strategie, come il Prof. Santi questa mattina ci ha illustrato, strategie che ci portano da un sospetto diagnostico ad identificare la mutazione: la strada è molto lunga, ma effettivamente percorribile.

Vedete queste malattie sono, diciamo, numerose, quindi parliamo di un numero enorme di diverse entità, quindi ben 5000-6000; sono croniche, sono spesso con prognosi fatale, la qualità di vita è altamente compromessa in queste persone, e rappresenta un'insieme di pazienti "particolare" in cui esistono poche opzioni terapeutiche.

Dobbiamo sottolineare che per molte di queste malattie, proprio data la loro natura genetica per cui la mutazione non è reversibile, molto spesso non esiste una cura definitiva, ma è possibile solo una terapia sintomatica e che tuttavia va fatta con appropriatezza, con sicurezza, con efficacia.

C'è poi da sottolineare che, purtroppo, molte case farmaceutiche non è che dimostrino tantissimo interesse, diciamo, a sviluppare nuovi farmaci mirati a combattere le malattie rare, visti gli alti costi. Si stima che per testare un farmaco l'industria spenda mediamente, mi correggano gli addetti ai lavori, 800 milioni di euro. È ovvio che se questo farmaco poi è diretto ad un'ampia fascia della popolazione i ritorni economici sono molto alti. Se invece questo farmaco è diretto ad una piccola fascia di popolazione, i ritorni sono molto inferiori, quindi l'interesse è minore da parte degli sponsor.

Tuttavia noi sappiamo che gli Stati Uniti prima, e l'Europa successivamente, attraverso regolamentazioni appropriate, quale ad esempio il regolamento 141 del 2001 concernente proprio i farmaci orfani dall'EMEA, mediante il Comitato appropriato per la designazione dei prodotti orfani, già citato dal Direttore dell'AIFA, Martini, questa mattina, dà degli incentivi interessanti, certo non esaustivi, che non completano tutto l'*ite*r, però incentivi principali

uno dei quali è l'esclusività del mercato, per esempio, per 10 anni in Europa, contrariamente ai 7 anni degli Stati Uniti; quindi esclusività di mercato, assistenza scientifica, e questi sono solo alcuni esempi, a quelle industrie che si impegnano e che sviluppano farmaci orfani.

Da quando c'è questo regolamento cosa è stato fatto in Europa?

422 farmaci orfani hanno ricevuto tale designazione , cioè di prodotto orfano; di questi 34 hanno ottenuto l'autorizzazione, ad oggi, all'immissione in commercio. Concretamente questo fatto che cosa ha voluto dire per i pazienti che soffrono oggi di malattie rare? Che, effettivamente, grazie al suddetto regolamento, sono aumentate le possibilità terapeutiche per pazienti che prima non ne avevano.

Io qui ho voluto portare una tabella che è stata citata abbondantemente da Martini ed è importante: rappresenta un pezzo della storia europea e italiana, è una parte dei farmaci perché la lista completa è di 34 ad oggi e questi sono i farmaci orfani approvati a livello centralizzato, quindi dall'EMEA, e disponibili in Italia. Molti di questi sono innovativi.

Vedete alcuni di questi sono già disponibili sul territorio nazionale: citiamo per esempio quelli effettivamente innovativi contro la malattia di Gaucher, e contro la malattia di Fabry.

Questo giusto per farvi capire che effettivamente l'Italia sta perseguendo la politica della accessibilità e rimborsabilità dei farmaci approvata a livello centralizzato dei farmaci orfani approvati. Però c'è da fare una riflessione, malattie rare, lo sanno bene gli sponsor, vuol dire avere pochi pazienti, pochi pazienti in tutti i sensi, sia a cui vendere il farmaco, ma anche pochi sui quali fare la sperimentazione clinica, quindi con tutte le difficoltà legate ai piccoli numeri.

Io vorrei sottolineare come effettivamente da questa tabella si evince che dal 2002 al 2006 c'è stato un aumento, questi sono dati pubblicati dall'AIFA, delle sperimentazioni cliniche in soggetti con malattie rare. Tuttavia i numeri sono

esigui, vedete sono 2 nel 2002, 2 del 2003 fino ad arrivare a 20 nel 2006, numeri veramente minimi.
Questo è il problema per le malattie rare e farmaci orfani e farmaci innovativi in senso lato.
Il paziente affetto da malattia rara ha diritto, secondo la nostra Costituzione, ad essere curato, ovviamente come tutti gli altri cittadini; ma il diritto è anche di ricevere un farmaco che sia sicuro, che sia efficace, ovviamente, e che sia appropriato, come per tutti gli altri cittadini. Per la natura stessa delle malattie rare spesso è difficile disegnare gli studi clinici in maniera appropriata. Questo è uno studio pubblicato dal gruppo del Prof. Garattini nel 2006 su una riflessione di ciò che ha fatto l'EMEA sino ad oggi.
Molti farmaci sono stati approvati "*under exceptional circumstances"* e quindi, per qualche motivo,.i dossier spesso non erano completi, altri studi erano necessari per mantenere l'autorizzazione alla immissione in commercio, così come le prove di efficacia, sono tutte riprese pari pari da questa pubblicazione che, per altro potete ovviamente leggere, prove di efficacia basate su studi di Fase II, a volte non controllati e l'uso di *end points* surrogati verso *end points* clinici. Infine studi brevi rispetto alla storia naturale della patologia oggetto di studi. Quindi vediamo che esistono allora in tutto ciò degli elementi positivi e degli elementi di problematicità che già ho rilevato. L'elemento positivo è quando i farmaci riguardano patologie per le quali non esistono trattamenti efficaci, quindi una malattia in cui non esiste, fino a quel momento, nessun trattamento, oppure riguardano patologie per le quali è difficile condurre ampli studi randomizzati, in questo caso ecco un elemento positivo per le malattie rare; un elemento problematico invece determina la necessità di confermare nel tempo se l'effetto sugli indicatori surrogati si traduce in forme più sostanziali di beneficio per i pazienti. Dunque la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza, a nostro parere, di questi farmaci, deve essere ricercata utilizzando varie strategie, le più disparate, ma

soprattutto, a mio parere, rafforzando gli studi di ricerca indipendente, e ne potremmo citare vari. Quindi cosa fare? Questa è una giornata propositiva, vorrei sottolineare alcune criticità, ma soprattutto ipotizzare che cosa possiamo fare. Prima di tutto continuare ad incentivare lo sviluppo di farmaci innovativi efficaci e sicuri per le malattie rare. Questo è sicuro. Investire nella ricerca scientifica indipendente, promuovere l'uso appropriato della risorsa farmaco, lo citava anche prima il Dott. Vella, promuovere i processi di informazione e responsabilizzazione dei prescrittori e del cittadino, dell'uno e dell'altro. Questa piramide di cui si è parlato durante tutta questa mattina, va rivista anche nelle proprie competenze e nella propria attività.

Infine monitorare effetti avversi e profili rischio-beneficio.

Spendo gli ultimi due minuti per dirvi che in riferimento a questo è stato istituito e attivato il registro nazionale dei farmaci orfani presso l'Istituto Superiore di Sanità di cui sono responsabile, per attuare uno studio post-marketing dei farmaci orfani approvati a livello centralizzato e che comunque arrivano grazie a tutta la politica dell'AIFA, a livello nazionale.

Studio di post-marketing: che non vuol dire semplicemente farmaco sì, farmaco no, ma uno studio ben organizzato che è collegato con il registro nazionale delle malattie, quindi intendiamo su alcune patologie fare studi *ad hoc* dalla diagnosi, dal sospetto diagnostico al trattamento, quindi questo sarà uno strumento molto potente, a mio parere, che darà i suoi frutti tra qualche anno; ovviamente, la sede, come dicevo prima, è l'Istituto Superiore di Sanità al Centro Nazionale Malattie Rare, di cui sono responsabile.

Questo registro si basa su una determinazione pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 3 novembre 2004, è cominciato dal 2004 e recita appunto che la rimborsabilità di questi farmaci è secondaria, o perlomeno correlata, all'inserimento dei pazienti nel registro nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità con raccolta dei dati diagnostici e di *follow-up* secondo modalità stabilite tra ISS e Regioni. Quindi non è soltanto una registrazione assumere

o non assumere un farmaco, lo dico questo per i colleghi addetti ai lavori che effettivamente possono notare la differenza. Ecco, infine, tutta questa attività sui registri del farmaco e registro delle malattie rare, giusto per illustrarvi che viene inserita in una più ampia attività che stiamo svolgendo da anni all'Istituto Superiore di Sanità sulle malattie rare e che vede impegnati ormai numerosi ricercatori, sia sulla ricerca ma sia anche sulla sorveglianza, l'attività di questo centro inizia dalla prevenzione: in particolare ci occupiamo di prevenzione primaria, e un esempio ne è la prevenzione di alcuni difetti congeniti, quali i difetti del tubo neurale risolvibili mediante una vitamina che è l'acido folico, che peraltro grazie all'AIFA, è diventato rimborsabile, è andato in Fascia A e di questo noi siamo molto contenti perché effettivamente ci permette di effettuare un'azione importate di prevenzione primaria.
Vedete, siamo anche impegnati nella ricerca della accuratezza diagnostica attraverso un sistema di controllo di qualità dei laboratori che effettuano le diagnosi genetiche, laboratori nazionali, di genetica molecolare, citogenetica; Disponiamo quindi di due registri potenti, importanti che daranno ovviamente frutti negli anni, collegati fra di loro e che sono i registri delle malattie rare e i registri dei farmaci orfani.
Vorrei soltanto spendere ancora poche parole: si è appena concluso il bando nazionale per la ricerca Italia-USA sulle malattie rare, sono stati finanziati in totale 82 progetti di ricerca nazionale e questo darà sicuramente dei frutti. Accanto a queste attività, ovviamente, collaboriamo con l'AIFA per i bandi sulla ricerca indipendente. Infine non ho qui il tempo di parlare della epidemiologia dei bisogni che stiamo facendo attraverso le Associazioni dei pazienti. Questo è il nostro sito, quindi tutto quello che non sono riuscita a dire in questo momento vi invito però a leggerlo su questo sito e, ovviamente, a contattarci perché noi crediamo che collaborare insieme a tutti gli *stakeholders* potrà portare ad un avanzamento delle conoscenze.
Grazie.