

Dibattiti

Intervento

Silvio Garattini*

La revisione
della legislazione
farmaceutica UE

È significativa ed encomiabile l'iniziativa della Commissione Europea di rivedere le direttive che riguardano il mercato dei farmaci in continuo aumento. Molte delle proposte su cui si è pronunciato il Parlamento Europeo sono accettabili ed in particolare quelle che tendono ad incentivare lo sviluppo di farmaci antibatterici a causa dell'aumento dell'antibiotico resistenza ed altre che si occupano dei rapporti fra farmaci ed ambiente. Altre proposte principale non comportano variazioni molto significative anche se alcune affermazioni sarebbero innovative. Purtroppo, tuttavia, al presente non sono sostenute da fatti concreti. Infatti, a mio parere, le varie proposte non colgono alcuni dei problemi per cui il mercato dei farmaci non si concilia con i diritti degli ammalati.

1. Oggi i farmaci secondo la legislazione europea vengono approvati sulla base di tre caratteristiche: qualità, efficacia e sicurezza anche se le prime due sono di immediata identificazione, mentre la terza viene rimandata di anni in rapporto con una raccolta passiva delle reazioni avverse. Questa impostazione, tuttavia, non permette di sapere se il nuovo farmaco è meglio o peggio di quelli che già sono a disposizione per una o più eguali indicazioni. Mancano in effetti studi comparativi ed è chiaro che l'incentivo proposto di 6 mesi è assolutamente insufficiente. E' chiaro che questa legislazione giova all'industria perché così si accumulano con il tempo molte decine di farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antidiabetici, antidepressivi, e così via senza che il medico prescrittore possa avere informazioni sulle differenze eventualmente esistenti fra i vari prodotti della stessa classe terapeutica. È nozione difficilmente contestabile che il 50-60 per cento dei farmaci per le malattie croniche potrebbero essere eliminati senza alcun danno per gli ammalati. Un cambiamento sostanziale si otterrebbe se la legislazione stabilisse per l'approvazione di un nuovo farmaco "qualità, efficacia, sicurezza e valore terapeutico aggiunto". Ciò determinerebbe una reale innovazione ristabilendo una forma di competizione perché il farmaco migliore eliminerebbe dal mercato farmaci "inferiori".

2. Nella proposta manca un qualsiasi riferimento alla farmacologia di genere, perché si tende a trasferire alle donne, sulla base delle malattie presenti nei due sessi, farmaci studiati nei maschi. Infatti non solo le donne sono poco presenti negli studi clinici controllati

* Fondatore e presidente dell'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" IRCCS.

di fase 3, ma lo sono in tutta la filiera a partire dalla fase pre-clinica realizzata su animali di prevalenza maschi e nelle fasi 1 e 2 cliniche in cui la prevalenza è sempre maschile. Tuttavia anche se le donne fossero presenti in numerosità adeguate nei *clinical trials*, ciò non sarebbe sufficiente, perché le stesse malattie, inclusi i tumori, hanno spesso prevalenza, sintomi, durata ed esiti che sono differenti fra maschio e femmina. In aggiunta molti farmaci vengono assorbiti, metabolizzati ed eliminati in modo quantitativamente diverso nel maschio e nella femmina. È quindi necessario utilizzare per tutte le fasi dello sviluppo di un nuovo farmaco un doppio protocollo, uno per il maschio ed uno per la femmina tenendo conto delle peculiarità della malattia nei due sessi. La situazione attuale ha determinato un eccesso di effetti avversi del 30 per cento nelle donne rispetto ai maschi. Analoghe considerazioni potrebbero essere fatte per i bambini e gli anziani fragili.

3. L'EU ha incentivato lo sviluppo di farmaci orfani concedendo, all'inizio degli anni 2000, 10 anni di esclusività indipendentemente dall'essere un prodotto brevettato o brevettabile. Sono disponibili inoltre vantaggi riguardanti le tasse per la registrazione, ma nonostante tutto i risultati sono stati molto deludenti perché in quasi 25 anni sono stati messi a disposizione solo 130 prodotti, spesso con modesta attività ed una importante percentuale riguardante tumori rari perché la via "orfana" può rappresentare una scorciatoia per ottenere poi l'autorizzazione per patologie oncologiche più comuni. Considerando il numero di malattie rare la situazione è largamente insoddisfacente perché vi sono milioni di ammalati a cui è negato il diritto alla salute. Anche le nuove proposte della Commissione Europea non presentano incentivi stimolanti. Il problema è che le industrie farmaceutiche non sono interessate a sostenere spese elevate per ottenere profitti limitati nonostante gli alti prezzi dei farmaci orfani che ne impediscono l'utilizzazione anche a Paesi europei con relativo basso reddito. Basterebbero fondi relativamente limitati circa 1 miliardo di euro all'anno per 10 anni, per permettere di costituire in Europa circa 20-25 Centri di ricerca dotati ciascuno di 50-40 milioni di euro all'anno. Ogni Centro dovrebbe dedicarsi ad un gruppo di malattie rare appoggiandosi a organismi già esistenti, come università e Fondazioni non-profit per usufruire di infrastrutture già disponibili. Ogni Centro dovrebbe avere un centinaio di addetti specializzati in chimica, biologia molecolare, genetica, farmacologia, scienze farmaceutiche e cliniche nonché di personale ausiliario. I fondi disponibili dovrebbero essere utilizzati per sviluppare, se già non ne esistono, una batteria di malattie rare negli animali d'esperimento nei vari campi: cardiaco, vascolare, neuronale, immunitario, ecc., nonché per reattivi e materiale per gli esperimenti, consulenze esterne e spese generali. Questi Centri devono essere in grado di partire da studi *in vitro* per identificare sostanze attive su determinati target. Utilizzare cellule *in vitro*, organoidi, animali d'esperimento – dal topo a specie superiori – per avere ipotesi attendibili per gli studi clinici di fase 1 e 2. Quando possibile, studi analoghi dovrebbero essere svolti in maschi e femmine per stabilirne eventuali differenze di efficacia e sicurezza. Potrà essere data una priorità di indagine ai 2.840 farmaci designati come "orfani" per cui esiste già un potenziale di efficacia che nessuno ha finora utilizzato.

Va infine sottolineato che il SSN non è obbligato a seguire le regole europee perché è indipendente. L'AIFA infatti ha una doppia funzione: mettere in commercio tutti i farmaci approvati dall'EMA e in modo autonomo selezionare i farmaci per il Prontuario Terapeutico Nazionale (PTN). È significativo che il nuovo Presidente dell'AIFA abbia recentemente dichiarato che il PTN contiene troppi farmaci inutili e debba essere perciò considerevolmente snellito. Speriamo che finalmente accadano cambiamenti significativi!

