

# Malattie rare ma un po' meno orfane



Un nuovo modello di collaborazione fra enti non profit, istituzioni pubbliche e industrie per trasformare i risultati della ricerca di base in vere cure per i malati

Servizio di Daniela Natali  
alle pagine 48-49

**Farmaci «orfani»** Una nuova collaborazione fra non profit e industria

## Perché si è scoperto che conviene a tutti curare le patologie rare

**P**er definizione, una malattia rara è quella che colpisce al massimo una persona ogni 2 mila. E anche se tutte insieme queste patologie sono 6-7 mila, per un totale di pazienti in Europa intorno ai 30 milioni, resta il fatto che ognuna riguarda solo pochi malati: per l'industria, quindi, fare costose ricerche per arrivare a produrre farmaci per questo mercato molto esiguo non è conveniente. Ecco perché si parla di farmaci «orfani»: nessuno se ne vuole far carico. Ma qualcosa - come è stato sottolineato nell'incontro, organizzato il 21 marzo, al Corriere della Sera, dalla Fon-

dazione per Ricerca per la Fibrosi cistica - sta cominciando a cambiare. Per un intreccio di motivi. Da una parte, l'industria si trova alle prese con un mercato che, per quanto riguarda le grandi e remunerative patologie, è ormai (quasi) saturo.

Per di più, a breve il mercato sarà invaso da un'ondata di farmaci per i quali il brevetto è scaduto e che potranno essere venduti sotto forma di generici sia da altre aziende, sia da chi li ha prodotti finora ma comunque a prezzi molto inferiori. Conseguenza: il settore, finora trascurato, dei farmaci orfani diventa interessante. E per renderlo più appetibile dal 2000 sono in vigo-

re in tutta Europa, Italia compresa, norme che facilitano la ricerca e l'immissione in commercio dei farmaci orfani e che ne proteggono l'esclusività (*vedi box a sinistra*).

Terzo elemento che sta contribuendo a cambiare (in meglio) la situazione è il ruolo sempre più cardinale giocato dalle organizzazioni no profit: fondazioni e associazioni di pazienti. Valga per tutti l'esempio di Telethon, impegnata dal 1990 nella lotta alle malattie rare di origine genetica (lo è l'80% delle patologie rare). Con i fondi raccolti da Telethon sono stati finanziati oltre 2300 progetti di ricerca, pubblicati oltre 8 mila lavori

scientifici, e «Soprattutto la ricerca si è avvicinata al letto del paziente», tiene a sottolineare Francesca Pasinelli, direttore generale di Fondazione Telethon. «Grazie alla strategia — prosegue Pasinelli — di puntare su ricerche non solo eccellenti e rigorosamente selezionate, ma in particolare che, fin dall'inizio, sono indiziate di poter aver una ricaduta concreta sui malati. Una volta che si passa dalla ricerca di base a quella clinica e si ottiene la registrazione di una nuova terapia, il nostro ruolo, però, si esaurisce. Non possiamo distrarre fondi da quello che è il nostro compito, la ricerca, per produrre farmaci. Bisò-

gna rivolgersi all'industria e rendersi "appetibili".

Ed è quello che è stato fatto. Spiega sempre Pasinelli: «Con finanziamenti Telethon, all'Istituto Tiget San Raffaele di Milano si è trovata una terapia genica per l'Ada Scid, una grave forma di immunodeficienza. Il trattamento è stato provato su 14 pazienti, sono stati pubblicati gli studi che ne dimostravano la sicurezza e l'efficacia e si è chiesto il marchio di "farmaco orfano" all' Ema (l'ente di controllo europeo sui farmaci). A quel punto la cura c'era, ma noi non avevamo i mezzi per produrla e distribuirla». Qui è entrata in gioco l'industria, attirata anche dalla possibilità di acquisire *know how* in un settore promettentissimo come quello dei vettori virali, utilizzati per inserire il gene "corretto" nelle cellule staminali prelevate dal midollo osseo dei malati. Spiega Giuseppe Recchia, direttore medico scientifico della GlaxoSmithKline Italia: «Solo un'azienda ha le competenze e i fondi necessari per industrializzare le terapie, secondo gli standard di sicurezza richiesti, occuparsi della registrazione del prodotto e della sua distribuzione e, successivamente, della farmacovigilanza. Risultato della collaborazione con Telethon: la terapia per l'Ada Scid sarà in commercio tra fine 2012 e inizio 2013».

«E il caso della terapia genica per l'Ada Scid non è unico; oltre a proseguire con Telethon il lavoro per arrivare alla terapia di altre sei patologie, tra il 1983 e il 2010 — prosegue Recchia — abbiamo registrato in Europa tre farmaci orfani: d'altronde, questo settore e quello delle terapie per i pazienti "residuali", cioè che non rispondono alle cure già disponibili, sono ora tra i più interessanti per l'industria. E anche con la con la Fondazione Ricerca Fibrosi cistica è stato avviato un percorso di collaborazione come con Telethon».

«Cambia il mercato, — conclude Recchia — cambia anche il nostro modo di lavorare: visto che ci stiamo focalizzando su più di 200 malattie rare invece che focalizzarci solo su pochissimi grandi centri, diventa interessante collaborare con

tante realtà di eccellenza. E con fondazioni e associazioni che meglio conoscono i veri bisogni dei malati». Aggiunge Gaia Panina, responsabile scientifico di Novartis Italia: «I farmaci orfani sono ora meno orfani, anche perché si è visto che gli studi iniziati per curare patologie rare possono portare alla creazione di molecole in grado di rispondere ai bisogni di persone con patologie più diffuse. È il caso di una molecola da noi registrata per trattare rare malattie in area reumatica, che, attualmente, è in fase di registrazione per altre due patologie di nicchia e in fasi di studio per malattie a larga diffusione, come la gotta e il diabete mellito. Al contrario, può accadere che farmaci con ampie indicazioni si rivelino poi utili anche per delle malattie rare».

L'azienda biotech Genzyme (ora acquisita da Sanofi), leader nel campo delle terapie per le malattie rare, inclusa la fibrosi cistica, ha ipotizzato un «modello» di collaborazione ideale tra le varie parti in gioco: la ricerca di base alla mano pubblica, o al no profit; la fase clinica e il "seguito" all'industria, «perché gli investimenti — dice Stefano Bruni, *scientific development manager* di Sanofi Italia — diventano insostenibili senza l'intervento finanziario e le competenze del privato». E Sanofi attualmente collabora, tra gli altri, con Telethon e CNR per la realizzazione di sette progetti di ricerca su malattie rare.

Insomma, sembra che sia stata scoperta una forma di collaborazione che soddisfa le esigenze di tutti: dei malati "orfani" che trovano una cura, degli enti no profit che stanno al loro fianco, delle università e dei centri di ricerca in genere che vedono "concretizzarsi" il loro lavoro e delle aziende che alla fin fine riescono a guadagnarci. La quadratura del cerchio.

«Guasta» un po' la festa Vittorio Bertelè, dell'Istituto Mario Negri di Milano: «È tutto vero: l'industria non è stata finora interessata ai farmaci orfani e i malati spesso sono restati senza cure, una situazione che senz'altro sfida il criterio di equità su cui è costruito il Servizio sanitario na-

zionale. Ma dove trovare i soldi, oltre che per aiutare la ricerca, anche per fornire ai malati le terapie scoperte, tenendo conto che la cura per una malattia rara costa molto?». Bertelè un'idea ce l'ha: «Sostenere — dice — con fondi pubblici la fase di ricerca per tutte le malattie rare, ma accettare solo per le malattie "più rare" che i farmaci costino molto».

Ma c'è anche un'altra proposta: stare (più) attenti ai furbetti. Accade infatti che alcune aziende, frazionando il *target* cui è rivolto il loro prodotto, arrivino a un campione così piccolo da poter richiedere per il loro farmaco il marchio di "orfano", con le agevolazioni che ne conseguono, salvo scoprire in seguito che il prodotto serve a molte persone. Che questo sia fatto ad arte o sia un caso di vera "serendipità", il risultato non cambia. Puntualizza Bertelè: «Quando, accanto all'indicazione "orfana" perché riguarda pochi malati, si riconosca l'utilità di un farmaco anche per malattie meno rare, che garantiscono vendite e quindi maggiori ricavi, il prezzo deve scendere». Esattamente quello che accade, assicurano all'Aifa: «Ogni volta che per un prodotto si richiede una nuova indicazione, il prezzo viene ricontrattato». Resta il fatto che gli altri vantaggi già incamerati (l'approvazione più rapida del farmaco, la semplificazione delle procedure, la lunga «esclusività» e magari la ricerca, specie di base, fatta da altri) restano. Ma forse solo così il cerchio si fa quadro.

## Obiettivi

Per le aziende l'impegno in questo settore è diventato più attraente

## Selezione

Si punta su ricerche eccellenti che potranno avere una ricaduta concreta sui malati

## La strategia

Chi guadagna che cosa da un originale modello di business

## In Europa

## Agevolazioni per incoraggiare le aziende

Per incoraggiare la ricerca e produzione di farmaci per le malattie orfane, l'Ema, l'European Medicines Agency, nel 2000 (per altro in notevole ritardo rispetto agli Stati Uniti che misure «incoraggianti» le prevedono già dal 1983), ha stabilito regole che "invogliassero" le aziende farmaceutiche ad entrare in questo settore.

Spiega Paolo Siviero, dell'Aifa, l'Agenzia italiana del farmaco: «Per 10 anni l'azienda che ha messo in commercio un medicinale per una malattia rara non deve temere concorrenza: il suo prodotto resterà il solo sul mercato. Inoltre viene offerta gratuitamente una consulenza scientifica nella fase di preparazione del protocollo di ricerca e l'immissione in commercio è più veloce perché, data la rarità della malattia, si accetta che il trattamento venga testato su gruppi più ristretti di pazienti».



## Il percorso virtuoso

Il grafico sintetizza le fasi necessarie per arrivare alla produzione di un farmaco o di una terapia genica per una malattia rara, e l'impegno che hanno enti non profit, istituzioni pubbliche, industria

### LEGENDA

Forte presenza

Bassa presenza

3



### RICERCA PRE-CLINICA SUL TRATTAMENTO PIÙ PROMETTENTE

Identificata una strategia di cura la si "testa" su linee cellulari. Può entrare in gioco, seppure con un ruolo minore, rispetto agli enti non profit e alle istituzioni pubbliche, anche l'industria, che arriva però quando la cura è già "all'orizzonte"

2

### RICERCA DI BASE SULLA MALATTIA E SULLE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Serve a capire qual è il meccanismo che causa la malattia e ad arrivare a un farmaco o una terapia genica. Il ruolo delle istituzioni pubbliche è forte perché i ricercatori sono solitamente universitari o del Cnr, ma hanno un ruolo significativo anche le fondazioni e le associazioni che finanziano o co-finanziano ricerche, che altrimenti non godrebbero di sufficienti investimenti

4

### SPERIMENTAZIONE PRE-CLINICA DELLA TERAPIA

In questo stadio si valuta la sicurezza del trattamento e si vede come agisce su animali. C'è l'esigenza di coinvolgere maggiormente l'industria perché i costi iniziano a salire

5

### SPERIMENTAZIONE CLINICA DELLA CURA

Il trattamento viene testato prima su volontari sani (ma per le malattie rare non sempre si fa), poi sui malati e confrontato con un placebo («finto farmaco»). Il confronto con il placebo può anche non essere fatto quando la patologia è molto grave e non esistono alternative di cura. Pochi progetti arrivano a questo stadio, che richiede molti finanziamenti ed è per questo che qui è fondamentale il ruolo dell'industria

6

### PRODUZIONE E COMMERCIALIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Accertata l'efficacia della strategia terapeutica, l'industria si fa carico dello sforzo economico necessario per registrare il trattamento, produrlo su larga scala, commercializzarlo ed effettuare la farmacovigilanza, processo che prosegue per anni dopo la commercializzazione

1

### SELEZIONE DEI PROGETTI

Il primo passo per arrivare a una nuova cura consiste naturalmente nel trovare le risorse economiche. Gli enti non profit contano sulle donazioni, le istituzioni pubbliche e l'industria hanno fondi propri. Secondo passo: decidere come destinare le risorse scegliendo i progetti più promettenti. La "selezione" tra linee di ricerca è severissima e più ci si avvicina al "letto del paziente", e cioè alla fase finale dello studio, più si riduce il loro numero



Istituzioni pubbliche



Enti non profit



Industria



# I numeri



Una persona  
su **2.000**

La frequenza con cui  
colpisce una malattia  
per potersi definire rara

**7.000**



Le malattie  
rare identificate

**1,5  
milioni**



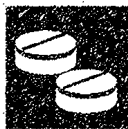
Il numero (*secondo  
alcune stime*) di italiani  
affetti da patologie rare,  
secondo altre stime  
la cifra scende  
a 500 mila

**30  
milioni**



Le persone in Europa  
con malattie orfane

**63**



I farmaci orfani  
registrati dall'ente  
regolatore europeo,  
l'EmA, negli ultimi  
dieci anni

D'ARCO

