

Quale farmaco per il 2000/3



In questa puntata vediamo cosa si sta facendo in campo immunologico. Interviste ed interventi di esperti e ricercatori del settore.

Produrre meglio con meno assistenza per la salute

ADRIANA CECI *

COSI' NASCE UN NUOVO FARMACO

(schema del processo di invenzione e messa a punto di un nuovo prodotto farmaceutico)

DIPARTIMENTI DI LAVORO	Tutela iniziale può venire da	RICERCA			PRODUZIONE	
		Fase chimica	Fase biologica	Fasi clinica e galenica	Preparazione dell'introduzione	Commercializzazione
RICERCA CHIMICA	SINTESI	●				
	ANALISI					
	IMPIANTO PILOTA					
RICERCA BIOLOGICA	FARMACOLOGIA	●				
	TOSSICOLOGIA					
RICERCA CLINICA	SPERIM. PRELIMINARE					
	SPERIM. ALLARGATA	●				
RICERCA GALENICA	PREPARAZIONE					
	ANALISI					
	IMPIANTO PILOTA					
PROPRIETA' INDUSTRIALE	BREVETTI					
	MARCHI					
PRODUZIONE CHIMICA	REALIZZAZIONE					
	CONDIZIONAMENTO					
	CONTROLLO					
INFORMAZIONE SCIENTIFICA	DOSSIER	●				
	PROCEDURA					
AUTORIZZAZIONE UFFICIALE						
VENDITA	●					
CONTROLLO POST-VENDITA						

Mentre ancora si discute su farmaci, prontuario, ticket e spesa farmaceutica, mi sembra interessante ricordare quanto affermato pochi mesi or sono da Claudio Cavazza nel corso dell'assemblea generale della Farmindustria del giugno scorso: «L'obiettivo è quello di destinare alla ricerca il 20% del fatturato». Se consideriamo che attualmente l'industria farmaceutica italiana destina alla ricerca circa il 10% teorico ma un 5% reale valutando la quota di fatturato che effettivamente resta in Italia, questa affermazione ha un duplice significato:

- conferma da un lato il grande ritardo che il nostro paese segna in questo settore;

- rende conto dei processi involutivi che hanno caratterizzato l'andamento del mercato dei farmaci, scaricando su spesa pubblica e cittadini le carenze del settore.

Quello che appare chiaro, e che ha avuto autorevole conferma ad esempio già dal rapporto presentato nell'85 dal ministro per la Ricerca scientifica Granelli, è che l'Italia ha negli ultimi anni perso una importante occasione di ricerca per lo sviluppo, mancando la cosiddetta «seconda rivoluzione tecnologica» in campo farmaceutico. Ossia quella basata sull'uso delle biotecnologie ed in generale sulla produzione di farmaci ad alta tecnologia, cioè:

- 1) Farmaci derivati da nuovi procedimenti biotecnologici;
- 2) Farmaci che utilizzano nuove vie di somministrazione;
- 3) Farmaci contenenti sostanze attive che hanno subito un trattamento in microgravità (nello spazio);
- 4) Farmaci nuovi a base di radioisotopi;
- 5) Farmaci contenenti nuove sostanze di interesse terapeutico fondamentale. (Commissione Comunità Europea Bruxelles, 2 maggio 1984)

Tra questi i farmaci biologici (biofarmaci) appaiono come quelli maggiormente destinati a modificare i consumi e a controllare il mercato. Enfatizzando un po', i fattori dei biofarmaci ne sostengono la superiorità assoluta rispetto alla farmacologia chimica, ritenendo il loro meccanismo di azione meno aggressivo nei confronti dell'organismo umano (M. Racco - Il farmaco tra sociale ed industriale, luglio '87). In realtà occorre ricordare che i biofarmaci di cui stiamo parlando sono completamente nuovi non concettualmente ma solo per quanto riguarda le modalità di produzione.

Già la farmacologia più classica è ricca di biofarmaci (sostanze biologiche naturali attive farmacologicamente) quali i vari ormoni estrattivi, la stessa penicillina prodotta da batteri, gli steroidi ottenuti dai cicli degli acidi biliari, alcuni antimetaboliti, ecc. Nell'accezione attuale il biofarmaco è invece un prodotto biotecnologico, il che significa che viene ottenuto inducendo con vari metodi di laboratorio organismi e cellule viventi a fare da «produttori» di specifiche sostanze.

Nel momento in cui scriviamo questo avviene già in molti laboratori ed industrie e già esistono nell'uso clinico e sono commercializzati farmaci ottenuti con tali metodiche tanto da delineare per gli anni 90 un mercato mondiale dell'ordine di miliardi di dollari. Si tratta di prodotti totalmente innovativi, che non possono essere ottenuti con tecniche tradizionali, sicché il peso della ricerca scientifica nelle fasi di preparazione del prodotto è molto elevato e richiede un impegno plurispecialistico.

I primi prodotti (diagnostici o terapeutici) in uso o in fase avanzata di sperimentazione derivano da tre tecniche fondamentali:

- la tecnica del Dna ricombinante, o ingegneria genetica legata alla possibilità di isolare geni, tagliandone pezzi specifici e incorporandoli con materiale genetico di altri organismi cellulari; queste cellule vengono cioè trasformate in una fabbrica che produce ciò che il nuovo pezzo di gene stabilisce, ad esempio insulina, ormone della crescita, interferone, vaccino per l'epatite B. Lo stesso sistema può essere adoperato per identificare alcune gravi malattie ereditarie fornendo un aiuto prezioso alla diagnosi prenatale;
- la tecnica degli anticorpi monoclonali ottenuti creando un ibrido tra due cellule diverse di cui una diventa produttrice di anticorpi tutti uguali tra loro. Esse hanno applicazioni

IMMUNODEFICIENZE SEGNALATE (1977-1985)

Prevalente deficienza anticorporeale	Casi	%
Agammaglobulinemia legata al sesso	47	(4,50%)
Agammaglobulinemia autosomica recessiva	1	(0,09%)
Deficit di IgA	461	(45,10%)
Deficit selettivo di altre classi di Ig	25	(2,44%)
Deficit di Ig con iper-IgM	7	(0,68%)
Immunodeficienza comune variabile	151	(14,80%)

Prevalente deficienza immunità cellulo-mediata

ICV con deficit dei linfociti T	Casi	%
Deficit di nucleoside fosforilasi	2	(0,19%)
SCID	58	(5,68%)

Immunodeficienza associate ad altri difetti

Sindrome di Wiskott-Aldrich	Casi	%
ID con atassia-teleangiectasia	19	(1,88%)
Sindrome di Di George	58	(5,68%)
ID con nanismo ed arti corti	11	(1,07%)
	7	(0,68%)

Deficit dell'immunità non specifica

Deficit frazioni del complemento	Casi	%
Deficit della fagocitosi	20	(1,95%)
Deficit della chemiotassi	7	(0,68%)
Malattia cronica granulomatosa	16	(1,56%)
Deficit del Killing	4	(0,39%)
ID con iper-IgE	18	(1,76%)
Candidiasi cronica mucocutanea	28	(2,74%)
Malattia di Chediack-Higashi	1	(0,09%)

Fonte: RIIP. Dati aggiornati al 1985.

MALATTIE AUTOIMMUNI SEGNALATE IN CORSO DI IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Diagnosi	Casi	Auto-immunità	%
SCID	58	3	5,17
ICV con deficit T	61	4	6,55
Agammma X-L	47	3	6,38
Agammma con iper-IgM	7	2	28,57
Deficit selettivo IgA	461	33	7,15
Wiskott-Aldrich	19	1	5,26
ID e atassia-teleang.	58	1	1,72
ICV	151	5	3,31
Deficit chemiotassi	7	1	14,28

Fonte: RIIP. Dati aggiornati al 1985.

Pochi dati circostanziati su questo importante settore della medicina

Nonostante le malattie sociali immunologia questa sconosciuta

ROMA Sempre più importante è diventata, negli ultimi anni, l'immunologia. A prescindere dalla sindrome da immunodeficienza acquisita (Aids), la malattia del momento in tutto il mondo e di cui, volenti o nolenti, si parla in continuazione, le malattie su base immunologica sono state finora confuse, a livello statistico, con altri gruppi di patologie croniche.

I dati esistenti sono tuttora carenti e difficilmente sistematizzabili. Ciò dipende principalmente dalla difficoltà di formulare una descrizione ben definita di queste malattie, in modo da non confonderle con altri settori e dalla mancanza di servizi ospedalieri specificamente destinati allo studio e al trattamento di tale patologia. Non a caso, una commissione istituita dal ministero della Sanità per la «prevenzione e la cura delle malattie su base immunologica» ha preparato un documento che prevede l'istituzione di servizi di allergologia e immunologia clinica articolati su tre livelli in relazione al bacino di utenza, alle possibilità operative e alle attribuzioni funzionali.

È stata, inoltre, predisposta una indagine conoscitiva sulle unità attualmente operanti, seppure non formalizzate. Al presente, quindi, non è facile avere dati circostanziati su



MARIO PAPPAGALLO

questo importante settore della medicina che, secondo stime attuali, si collocherebbe per prevalenza ai primi posti nell'ambito delle malattie sociali, interessando circa il 20 per cento dell'intera popolazione. Comunque sia, si possono individuare due principali settori le malattie da iperattività immunologica e quelle da deficienza immunologica.

Nell'ambito del primo settore collochiamo le malattie allergiche e quelle autoimmu-

ni. Da dati dell'Ina, raccolti nel 1972, su un totale di 7.369.310 assicurati, tali affezioni acute incidono, per anno, del 16,4 ogni diecimila assicurati, con un tasso di ospedalizzazione del 4,7 per diecimila e 349.046 giornate lavorative perse. Tali dati sono analoghi, per importanza, a quelli di numerose altre malattie sociali.

Deve, inoltre, essere rilevato come la prevalenza delle malattie allergiche sia in costante aumento, non soltanto

per la maggiore attenzione diagnostica, ma in relazione ad un reale incremento di incidenza. La prognosi della gran parte della patologia allergica è, per fortuna, favorevole, ma non bisogna dimenticare né l'evoluzione invalidante di molte malattie (quali l'allergopatia respiratoria), né la possibilità di morti improvvise, come nel caso dell'allergia al veleno di insetti (50-100 morti l'anno negli Stati Uniti) o dell'asma bron-

chiale, la cui mortalità appare essere in aumento (0,9-3 decessi su centomila assicurati).

Per quanto riguarda le malattie da deficit immunitario primitivo (nel 1977 è stato creato un registro delle immunodeficienze primitive), i casi registrati sono attualmente 1.022 (esclusi quelli in corso di valutazione). Nel 1978 il registro americano comprendeva 3.356 casi, quello giapponese 497 nel 1981 e quello svedese soltanto 174 nel 1982. Le immunodeficienze primitive prevalenti sono quelle relative all'immunità umorale; in particolare alle IgA sieriche (45,1 per cento). Nel nostro Paese la prevalenza del difetto di IgA nella popolazione normale è calcolata attorno a 1.700-2.000. Sotto il profilo diagnostico, mentre alcuni pazienti potrebbero essere definiti «portatori sani», numerosi altri presentano un' aumentata suscettibilità alle malattie infettive, soprattutto a quelle delle prime vie aeree e dell'apparato digerente (giardiasi ed infezioni intestinali in genere).

Un problema importante nello studio delle immunodeficienze primitive riguarda il loro rapporto con le neoplasie e qui, purtroppo, torniamo al discorso dell'importanza di una sorveglianza immunologica.

Prodotti biotecnologici già disponibili
Insulina
Ormone della crescita
Interferone alfa-2
OK-T3 (antitumorale)
Reconivax HB (antipatite B)

Prodotti in sperimentazione
Attivatore tissutale del plasminogeno (anticoagulante)
Interferone Gemma
Interleuchina-2 (antitumorale)

diagnostiche e di rado terapeutiche;

- la bioingegneria proteica con cui si modifica una proteina naturale facendole assumere nuove proprietà diagnostiche e farmacologiche.

Le principali applicazioni cliniche sono attese nel campo delle malattie autoimmunitarie e tumorali, delle malattie virali ed ormonali.

Accanto ai prodotti già in uso o in sperimentazione moltissimi altri sono in studio da parte soprattutto di industrie multinazionali a capitale prevalente Usa, o da parte di gruppi di ricerca più di recente attivati in Europa e perfino in Italia.

Una rivoluzione quindi non solo annunciata agli inizi degli anni '80, ma di fatto già avviata. Una rivoluzione le cui caratteristiche fondamentali possono così essere riassunte:

- 1) necessità di una struttura produttiva molto complessa anche se non necessariamente molto costosa (tabella 2);
- 2) richiesta di procedure accelerate da parte delle industrie rispetto alle fasi della brevettazione, registrazione, sperimentazione clinica per recuperare i tempi lunghi della ricerca di base (possono essere necessari da otto a dieci anni per immettere sul mercato un nuovo farmaco);
- 3) scarsa conoscenza degli effetti biologici reali dei due farmaci tale da indurre la Cee a modificare il concetto di dose letale da DL50 a dose letale approssimativa;
- 4) indebolimento dei sistemi di garanzie etiche e sanitarie rispetto agli utenti qualora le richieste dell'industria vengano accolte in maniera acritica.

Quale rilievo assume, quindi, l'intenzione espressa dall'ingegnere Cavazza di lanciare anche l'Italia sul terreno della produzione biotecnologica? Ci sembra che essa risponda sicuramente ad aspirazioni legittime e condivise da quanti intendono superare l'arretratezza dell'industria farmaceutica italiana, la grande dipendenza dall'estero e desiderano trasformare l'innovazione in nuova occupazione e sviluppo.

Tutto questo però può avvenire a nostro avviso solo dentro un quadro certo di riferimento senza approssimazioni e fughe in avanti. Per noi questo si identifica in:

a) profonde modificazioni dell'assetto industriale italiano in cui tuttora accanto a poche imprese leader dotate del know-how ne esistono molte altre a cui vanno forniti gli strumenti attivi della riconversione pena l'esclusione dai processi produttivi;

b) stretta aderenza dell'Italia alla normativa Cee che ha previsto direttive specifiche e per la produzione e per l'impiego dei farmaci biotecnologici anche in vista di nuovi problemi etici che essi pongono e per l'inserimento dell'Italia in programmi avanzati quali il Bap e il Cube;

c) iniziative valide ad impedire che l'ingresso sul mercato dei biofarmaci si tramuti in una nuova accelerazione del fenomeno del «mix» colpevole di far lievitare i consumi e la spesa farmaceutica (ricordiamo ad esempio che la cura di un solo paziente e per breve periodo con interleuchina-2, i cui effetti sono peraltro tutt'altro che definiti, costa decine di milioni);

d) combinare interventi di maggiore efficienza delle pratiche relative alla commercializzazione dei farmaci ad alta tecnologia, con norme più garantiste sul piano etico, scientifico e sanitario il che significa riconsiderare tutta la fase della sperimentazione preclinica, dell'informazione e del monitoraggio a distanza.

Se l'industria farmaceutica investirà di più in ricerca, le istituzioni pubbliche dovranno adoperarsi per sostenere progettualmente questo sforzo, non solo come attualmente avviene con i numerosi fondi dispersi in molti progetti e non controllati nelle loro reali ricadute. Ad uno sforzo comune dovrà corrispondere un progetto ed un obiettivo comune: una produzione farmaceutica più qualificata, meno assorbita, più mirata non ai consumi ma alle funzioni di tutela globale della salute.

Un'industria cioè che si lasci sollecitare dalla scienza, ma che non rifiuti i possibili e necessari condizionamenti che derivano dall'esigenza di tutela di interessi collettivi e sociali a cui il prodotto «farmaco» in definitiva corrisponde.

* vicepresidente commissione Affari sociali della Camera



Per motivi tecnici, la pagina settimanale «Spazio Impresa» uscirà domani. Ce ne scusiamo con i lettori.