

Malattie rare: le ragioni dell'impegno delle imprese

"Quando, molti anni fa, ho iniziato a lavorare come genetista, la domanda era: perché studiare una malattia che riguarda così poche persone? Negli ultimi anni, invece, l'industria farmaceutica è diventata molto interessata alle patologie rare come strategia per la scoperta di nuove terapie". Il ricordo di Eileen Shore, ricercatrice della University of Pennsylvania, apre un interessante articolo su *The Scientist*¹ che fa il punto sulle prospettive per le industrie - promettenti - e per i sistemi sanitari - non prive di insidie.

L'*Orphan drug act* statunitense del 1983 è il punto di svolta: prima di allora, solo dieci medicinali erano stati approvati mentre successivamente sono diventati 450 per 688 indicazioni di malattie orfane di trattamento. Investire in questa direzione è un'ottima notizia per molti pazienti, ma può esserlo anche per le industrie: tra il 2000 e il 2012, le aziende che si sono concentrate in questo ambito hanno avuto profitti più alti del 9,6 per cento rispetto a chi ha continuato a lavorare nei settori tradizionali².

Un'analisi di Kaiser Permanente ha evidenziato come sia possibile per le industrie sfruttare a proprio vantaggio alcune norme della legge³, per esempio con quella che viene chiamata *la salami slicing*: distinguere la patologia a più alta prevalenza in una serie di patologie ancora meno diffuse, richiedendo l'approvazione per queste indicazioni⁴. Altro punto importante è il relativo minor costo delle sperimentazioni, spesso condotte su un numero molto ridotto di pazienti: uno studio di Pfizer e Thomson Reuters ha confermato che alla minore durata si associa una più alta probabilità di autorizzazione regolatoria⁵.

Quello delle malattie rare potrebbe dunque essere il terreno dove verificare la plausibilità della convergenza tra sviluppo industriale (a vantaggio delle imprese) e progresso (a beneficio dei cittadini, specie dei meno fortunati). Per la delicatezza della posta in gioco è importante siano definite e rispettate regole capaci di dare ragionevoli certezze alle industrie ma anche ai sistemi sanitari. Per approfondire le diverse questioni sul tappeto abbiamo chiesto ad alcune aziende presenti nel gruppo di lavoro di *Forward* di illustrare sinteticamente le proprie strategie e aspettative. ►

1. Kwon D. How orphan drugs became a highly profitable industry. *The Scientist*, 1 maggio 2018.
2. Hughes DA, Poletti-Hughes J. Profitability and market value of orphan drug companies: a retrospective, propensity-matched case-control study. *PLoS One* 2016;11:e0164681.
3. Tribble SJ, Lupkin S. Drugmakers manipulate orphan drug rules to create prized monopolies. *Kaiser Health News*, 17 gennaio 2017.
4. Kesselheim AS, Treasure CL, Joffe S. Biomarker-defined subsets of common diseases: policy and economic implications of orphan drug act coverage. *PLoS Med* 2017;14:e1002190.
5. Meeckings KN, Williams CS, Arrowsmith JE. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. *Drug Discov Today* 2012;17:660-4.

Un obiettivo comune da raggiungere insieme

In un contesto di dialogo aperto e trasparenza per dare risposte concrete ai bisogni di salute

A cosa dobbiamo l'attenzione delle industrie per le malattie rare?

Molte malattie restano ancora "rare", ma cresce il numero di diagnosi, grazie anche a una maggiore copertura dello screening neonatale e sono lontani i tempi in cui non esisteva alcun farmaco per curarle. A tal proposito, ci piace porre in evidenza che il 22 marzo scorso un ragazzo affetto da Duchenne ha ricevuto per la prima volta l'infusione di mini-distrofina attraverso la terapia genica in uno studio di fase 1b in corso negli Stati Uniti. La maggiore attenzione e la crescita degli investimenti sono dovuti principalmente a due fattori: l'accelerazione nel campo della terapia genica, e quindi della medicina personalizzata; e la grande sinergia che si è venuta a creare tra medici, pazienti e imprese, con un processo di formazione e scambio di conoscenze che non ha precedenti in medicina. Pfizer, in realtà, è impegnata da quasi trent'anni nel campo delle malattie rare e da circa tre anni ha implementato una unità di ricerca completamente dedicata. Circa un anno fa, l'azienda ha investito più di 100 milioni di dollari per ampliare, negli Usa, una unità di terapia genica, acquisita da un'azienda specializzata nel settore (Bamboo Therapeutics), con lo scopo di mettere a disposizione dei pazienti queste terapie innovative, potenzialmente risolutive e tecnologicamente avanzate. Non da ultimo, ha avviato una collaborazione di sviluppo con Spark Therapeutics che ha ottenuto la *breakthrough therapy designation* dall'Fda per una terapia genica per l'emofilia B. Ad oggi, Pfizer Rare Disease ha più di 20 molecole in sviluppo preclinico e clinico e l'interesse è rivolto essenzialmente al paziente, messo "non al centro" bensì "al primo posto", fin dal primo momento dello sviluppo del farmaco.

L'approvazione di farmaci per malattie rare merita di essere "regolata" da norme più flessibili che vadano incontro a bisogni di cura inaspettati?

Per Pfizer innovare significa anche questo: continuare a investire nella ricerca per accelerare lo sviluppo e l'accesso a farmaci innovativi e generare speranze di cura. Nella maggior parte dei casi si tratta di alti investimenti in terapie altamente innovative, sempre più personalizzate, che consentiranno di migliorare la cura di molte patologie, ma anche di ridurre sia i costi diretti di cura sia quelli indiretti associati alla gestione della malattia da parte dei pazienti e soprattutto delle famiglie che in

molti casi si fanno carico di tutto. Tuttavia, in Italia sono presenti numerose criticità riguardanti l'accesso all'innovazione, soprattutto se si confronta la situazione con altri paesi europei: ritardi nei tempi di accesso; vincoli imposti a livello nazionale e regionale, una minore spesa per i farmaci innovativi. Sarebbe quindi auspicabile un intervento da parte delle istituzioni per ridurre queste criticità e favorire una via d'accesso preferenziale che garantisca opportunità di cura per patologie che non hanno ancora risposte. Per essere innovativi bisogna, quindi, combinare scienza pionieristica e profonda comprensione di come funzionano le malattie rare al fine di generare un significativo impatto dove esistono reali *unmet medical need*. Perciò al fine di proseguire su questa strada è fondamentale la collaborazione con le istituzioni in un'ottica di sistema.

Su quali basi dovrebbe essere impostato un rapporto tra aziende e associazioni di pazienti nel rispetto dei reciproci ruoli?

Negli ultimi anni i pazienti vengono chiamati in maniera strutturata a esprimere il loro parere sul disegno del protocollo e sugli endpoint degli studi di fase 2 e 3, e vengono coinvolti nella elaborazione dei consensi informati per la partecipazione ai trial clinici. Questo processo rende i pazienti parte integrante del cosiddetto "de-risk early stage of research" permettendo di condurre studi clinici più adeguati e "tagliati" sul paziente, favorendo la conoscenza della patologia in maniera più specifica e approfondita e quindi l'avvicinamento dei pazienti alle nuove terapie. Due esempi concreti nel 2017 sono stati l'organizzazione: di incontri strutturati con i *patients advocacy groups* nell'ambito del Parent Project per la distrofia di Duchenne e di Becker, per confrontarsi sul disegno e il consenso informato relativo a uno studio di fase 2 sulla terapia genica; e di un meeting con bambini e adolescenti per elaborare e revisionare i consensi informati di una serie di studi. I ragazzi hanno rilasciato dei modelli di consenso informato che al momento vengono utilizzati in tutti i trial clinici e che prevedono una sperimentazione in questa fascia di età. In sintesi, Pfizer Rare Disease ha intrapreso la strada di sfidare il vecchio modello di sviluppo di terapie mettendo in piedi una collaborazione con ogni "interlocutore innovatore" a partire dai ricercatori per arrivare al mondo accademico, alle istituzioni e, soprattutto, al paziente. Nel rispetto dei reciproci ruoli, in un contesto di dialogo aperto e trasparenza, collaborando tutti insieme per la sostenibilità del sistema e con un obiettivo comune: dare risposte concrete ai bisogni di salute. ►



Intervista a
Massimo Visentin
Presidente e amministratore delegato
Pfizer Italia

Sfidare il vecchio modello di sviluppo di terapie mettendo in piedi una collaborazione con ogni "interlocutore innovatore".

