



22,5 miliardi

Spesa farmaceutica sostenuta nel 2018 dal Servizio sanitario nazionale. L'anno precedente è stata di 20,2 miliardi

1,8 miliardi

È quanto ha speso lo Stato nel 2018 per i farmaci orfani

8,1%

Quanto ha inciso nel 2018 la spesa per i farmaci orfani sulla spesa farmaceutica complessiva a carico del Ssn. Nel 2010 l'incidenza era del 3,5%

+11,4%

Aumento della spesa per farmaci orfani nel 2018 rispetto all'anno precedente

Orfani sfruttati

Chi porta sul mercato medicinali per la cura di malattie rare (detti “farmaci orfani”) riceve generosi incentivi. Ma distorsioni nell'uso di questi vantaggi da parte dell'industria farmaceutica penalizzano pazienti e servizi sanitari. L'Antritrust indaga sul caso Leadiant, da noi segnalato.

di Matteo Metta

Ha stupito tutti la notizia del farmaco creato per una sola paziente, una bambina americana di otto anni affetta da una malattia talmente rara da essere l'unica ad averla. Mila Makovec, oltre ad avere il raro morbo di Batten, ha infatti sviluppato una mutazione genetica che ha solo lei. Il farmaco, chiamato *milasen* come la piccola paziente, non è in grado di guarirla; la bambina ha già perso la vista e non si regge in piedi da

sola. Però è stato capace di migliorare le sue condizioni: le convulsioni sono diminuite, riesce a sostenere il collo e a deglutire cibi frullati, invece che nutrirsi esclusivamente per mezzo del sondino.

Ricerca pubblica e donazioni

Un farmaco che sarà usato da un solo paziente e per giunta non risolutivo: cos'è successo all'industria farmaceutica sempre alla ricerca di grandi numeri e

Inchiesta realizzata grazie al contributo di Open Society Foundations



**NON PIÙ DI
5 PERSONE
OGNI 10.000**

È l'incidenza che deve avere una malattia per poter essere definita rara

di pantagruelici guadagni? Si tratta forse della classica eccezione che conferma la regola? Chi non si è fermato ai titoli degli articoli, andando oltre nella lettura ha trovato la risposta. Il farmaco è stato sviluppato nell'ospedale di Boston dai medici che hanno in cura la piccola, grazie ai fondi raccolti dai suoi genitori attraverso la Mila's Miracle Foundation. In altre parole, questo "miracolo" è stato possibile grazie alla ricerca pubblica ospedaliera alimentata da donazioni di privati cittadini. Ecco spiegato l'arcano.

Una nicchia poco attrattiva

La scoperta di nuove molecole per la cura delle malattie rare è avvenuta, e ancora in parte avviene, esattamente con queste modalità, cioè grazie alla ricerca pubblica (perlopiù in università o laboratori legati a questa) e alla ricerca finanziata dai cittadini attraverso iniziative benefiche, come Telethon. Questo perché l'industria farmaceutica storicamente ha valutato l'ambito delle malattie rare come poco remunerativo, e ha preferito dedicarsi allo sviluppo di farmaci *blockbuster* per disturbi comuni (diabete, colesterolo, ipertensione...), che contano milioni di pazienti. Se i medicinali per la cura delle malattie rare sono definiti "farmaci orfani" il motivo sta proprio nel fatto che sono orfani di interesse da parte dell'industria. Le malattie rare sono tante, circa 7-8mila, ma ciascuna riguarda da poche decine a qualche migliaio di pazienti in tutto il mondo. Una nicchia non in grado di generare i profitti sperati.

Tutto cambia con gli incentivi

Questo è stato vero finché nel 2000 in Europa (negli Stati Uniti ben prima) sono stati messi a punto sistemi di incentivazione molto generosi per incoraggiare l'industria a sviluppare farmaci per le malattie rare. Una garanzia ha in special modo fatto gola alle aziende: il monopolio decennale che assicura una protezione dalla competizione ben più forte di quella normalmente concessa agli altri farmaci (vedi riquadro a fianco). Un vantaggio formidabile che

Le aziende del farmaco protette dalla concorrenza impongono prezzi stellari

Monopolio garantito per almeno 10 anni

L'incentivo più importante A chi porta sul mercato un "farmaco orfano" il regolamento europeo 141/2000 riserva forti incentivi, il maggiore dei quali è l'esclusività di mercato. Si tratta in sostanza di un monopolio decennale che comporta l'impossibilità per qualsiasi azienda concorrente di poter avere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco con azione simile e con la stessa indicazione. Il monopolio sale da dieci a dodici anni se il farmaco orfano è stato sperimentato appositamente per i bambini.

Vantaggi tecnici Tra i vari incentivi è prevista anche l'assistenza di tipo scientifico da parte dell'Agenzia europea dei medicinali (Ema) alle aziende affinché possano condurre nella maniera più appropriata gli studi clinici necessari all'autorizzazione di un farmaco. Si tratta di studi condotti per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del farmaco

Sconti sui spese e oneri Sono previsti sconti sulle spese amministrative. Per esempio gli oneri per presentare il dossier di autorizzazione di un nuovo farmaco sono ridotti del 40% (o addirittura annullati se il farmaco è pediatrico); le ispezioni previste prima, durante e dopo l'autorizzazione del farmaco diventano gratuite. Viene ridotto l'ammontare delle quote obbligatorie da versare all'Ema.

ha capovolto lo scenario; l'industria ha cominciato a interessarsi ai farmaci orfani, riversando sul mercato nel giro di poco tempo dozzine di specialità medicinali indicate per le malattie rare.

Prezzi oltraggiosi

Una protezione della concorrenza così forte si è ritorta contro gli Stati perché le aziende "monopoliste", seppur temporaneamente, hanno avuto mano libera nell'imporre questi farmaci a prezzi stratosferici, mettendo in difficoltà i servizi sanitari nazionali. Un livello di prezzi che sulle pagine di *Lancet* è stato definito «oltraggioso» da vari scienziati, tra cui gli italiani Silvio Garattini e Giuseppe Remuzzi. Qualche esempio di farmaco orfano a prezzi stellari? Una dose di Zolgensma, la terapia genica per l'atrofia muscolare spinale, prodotta da Novartis, costa 2,1 milioni di dollari: è il farmaco più costoso al mondo. Soliris, prodotto di Alexion, arriva a costare all'anno fino a 400.000 euro per paziente, ed è una terapia da seguire per tutta la vita. Tre farmaci per la fibrosi cistica, portati sul mercato da Vertex, costano fino a 200.000 euro all'anno per paziente. Uno di questi tre medicinali (Orkambi) è diventato tristemente famoso in Gran Bretagna perché un bambino affetto da questa malattia ha inviato una lettera al leader laburista Jeremy Corbyn chiedendogli di aiutarlo a ottenere il farmaco di cui aveva urgentemente bisogno. Le trattative tra la casa farmaceutica e il sistema sanitario inglese (NHS) per stabilire il prezzo di rimborso del farmaco si trascinavano da due anni e i pazienti erano in angosciosa attesa. Sì, è quello che succede quasi

Prezzo gonfiato di 500 volte

Leadiant è riuscita a trasformare un farmaco vecchio, economico e non coperto da brevetto in una gallina dalle uova d'oro. Ecco come.

Non è un farmaco nuovo né innovativo. Al contrario, è in commercio dagli anni Settanta in varie formulazioni, formalmente autorizzate per trattare i calcoli biliari. Si tratta di un farmaco a base di acido chenodesossicolico, che i medici hanno sempre usato («off-label») anche per curare una malattia rarissima, la xantomatosi cerebrotendinea. Una cura salvavita e senza sostituti e, particolare non trascurabile, decisamente economica: costava circa 35 centesimi per capsula.

Produzione accentrata

Col tempo però i vari produttori hanno smesso di commercializzarla, lasciando da sola la società Leadiant (ex Sigma-Tau), che si è trovata così nella situazione ideale per tentare il colpaccio. Nel 2014 ottiene per la molecola il riconoscimento di «farmaco orfano», riceve l'autorizzazione per la cura di malattia rara (2017) e il monopolio decennale come premio; infine cambia nome al farmaco, da Xenbilox a CDCA Leadiant. Da questa posizione di forza ha potuto gonfiare il prezzo di cinquecento volte: adesso è di 170 euro a capsula, quasi 190.000 euro all'anno per paziente. Il risultato è che se si vogliono curare i pazienti affetti da

questa rarissima malattia metabolica (sono una trentina in Italia), lo Stato non può fare a meno di acquistare il CDCA Leadiant. L'ospedale Le Scotte di Siena, che è tuttora il riferimento principale in Italia per la diagnosi e la cura della xantomatosi cerebrotendinea, è stato in grado fino al 2016 di prodursi in casa un farmaco galenico a bassissimo costo. Poi questo è diventato impossibile, perché non gli veniva più fornita la materia prima.

Abuso di posizione

Ma perché un aumento di prezzo così esagerato per un vecchio farmaco? Leadiant non ha dovuto sostenere i costi per il suo sviluppo, ha semplicemente acquistato i dati clinici da due ospedali (tra cui quello senese) per poco più di 600.000 euro. Un investimento talmente irrisorio in questo settore da non giustificare il nuovo prezzo del farmaco. Un prezzo iniquo, per noi spiegabile solo con l'abuso di posizione dominante e con l'uso distorto del monopolio garantito ai farmaci orfani. Altroconsumo ha segnalato il caso all'Antitrust, che ha avviato un'indagine. Lo stesso hanno fatto nei loro Paesi altre organizzazioni di consumatori, tra cui Test Achats (in Belgio) e OCU (in Spagna).

>

sempre quando i prezzi dei farmaci sono proibitivi e l'accordo tarda ad arrivare: ci rimettono prima i pazienti e poi la sanità pubblica costretta a tirare la coperta da una parte, lasciando scoperti altri settori non meno importanti.

Giocare sulla rarità

Naturalmente il problema non sono gli incentivi concessi ai farmaci orfani, ma l'uso distorto che se ne fa. Come al solito: fatta la legge, trovato l'inganno (anche se formalmente lecito). Poiché basta rispettare il requisito della rarità di un malattia per beneficiare di questi vantaggi, le aziende richiedono la denominazione orfana (e quindi il monopolio) per indicazioni che sono semplicemente rare dal punto di vista dei numeri, ma per nulla «orfane». È vero che la normativa lo consente, però così si contravviene allo spirito con cui questa è nata: far sì che le aziende possano finalmente volgere il loro interesse allo sviluppo di farmaci per la cura di malattie genetiche gravi e rarissime.

Orfani in oncologia

Non a caso il campo prediletto è diventato quello oncologico, cioè un'area di ricerca e investimento tra le più battute dal settore farmaceutico e per la quale gli incentivi sono grasso che cola. Questo è possibile perché esistono molti tumori poco frequenti che si attagliano perfettamente alla definizione di «malattia rara» adottata dall'Agenzia europea dei medicinali: non più di cinque casi ogni 10.000 persone. Va poi aggiunto che certi tumori si prestano bene a essere divisi in sottocategorie sulla base del profilo genetico e della risposta ai trattamenti. Ogni sottocategoria diventa una malattia rara, per cui basta dedicare un farmaco a diversi sottogruppi per creare una molteplicità di «farmaci orfani». Ciascuno dei quali beneficia a sua volta degli incentivi. È lo stratagemma adottato da Novartis. Prima è arrivata sul mercato con il farmaco Glivec, per il trattamento delle leucemie mieloidi croniche con specifiche caratteristiche.

Anche le vecchie molecole possono ottenere lo status di “farmaco orfano” e tutti i vantaggi che ne derivano

Poi ha estratto dal cilindro Tasigna, farmaco che ha un meccanismo d'azione simile a Glivec ed è indicato per un sottogruppo di pazienti che non risponde a quest'ultimo. A Tasigna l'incentivo è stato comunque concesso, anche se per l'azienda non è stato come investire nella ricerca e nella sperimentazione di un farmaco nuovo di zecca. In definitiva, i vantaggi si sommano.

Effetto accumulato

Un altro esempio di come gli incentivi siano usati impropriamente è l'accumulo di denominazioni orfane su uno stesso farmaco. Succede quando un medicinale arriva sul mercato con l'indicazione per una malattia rara e in un momento successivo si viene a sapere che è efficace anche per curare un'altra malattia rara. In tal modo la casa farmaceutica ottiene una seconda volta il riconoscimento di “farmaco orfano”, accumulando periodi di monopolio. Pur ammettendo che l'azienda abbia portato avanti nuovi studi clinici per provare l'utilità del farmaco per altre condizioni rare, i costi non saranno mai rilevanti quanto quelli per sviluppare una molecola da zero: l'investimento in ricerca preclinica e farmacologica è già stato coperto in precedenza. Concedere gli stessi vantaggi senza fare distinzioni non aiuta la vera ricerca né sprona a portare sul mercato nuove molecole per i malati rari. Tra i medicinali che hanno collezionato più designazioni orfane c'è guarda caso un farmaco oncologico, di nuovo il Glivec di Novartis, che è così diventato uno dei medicinali maggiormente redditizi, grazie anche al fatto di aver ampliato il suo bacino di pazienti.

Sfide e vittorie contro Big Pharma

In prima linea Dal cartello tra Roche e Novartis (sanzionato con una multa di 180 milioni di euro) all'abuso di posizione dominante Aspen Pharma (multa da 5,2 milioni), fino al caso Sovaldi, l'antivirale contro l'epatite C conosciuto come “il farmaco da mille dollari a pillola”. Sono alcune delle tante battaglie contro Big Pharma combattute da Altroconsumo. Solo nel 2019 due nostre inchieste si sono trasformate in altrettante denunce all'Antitrust per ipotesi abuso di posizione dominante da parte dei gruppi farmaceutici Biogen e Leadiant.

Il prezzo iniquo di Spinraza Un farmaco innovativo per una malattia rara grave che colpisce perlopiù i bambini: questo è Spinraza per la SMA (atrofia muscolare spinale). Il farmaco arriva sul mercato grazie alla collaborazione tra Biogen e Ionis (che ne ha effettivamente portato avanti la sperimentazione clinica). Tra brevetti e protezioni, l'esclusiva di mercato di Biogen sul farmaco scade nel 2029. Ma nei primi due anni di commercializzazione le vendite fruttano ben 2,61 miliardi di dollari, a fronte di un investimento di 648 milioni. In Italia, il Ssn spende all'anno fino a 280.000 euro a paziente. Tra costi realmente sostenuti dall'azienda e prezzo corrisposto dal Ssn, c'è una sproporzione talmente eccessiva da risultare iniqua. Da qui la nostra segnalazione all'Antitrust per abuso di posizione dominante.

Viagra, che rarità...

Ma c'è una forzatura ancora più sconcertante, quella che riguarda farmaci arrivati sul mercato per curare disturbi comuni che a un certo punto guadagnano gli incentivi previsti per i farmaci orfani perché utili a trattare una malattia rara. In questo caso la concessione dell'incentivo è discutibile, visto che il medicinale non solo ha già recuperato l'investimento in ricerca e sviluppo grazie alla vasta platea cui era destinato, ma ha anche reso profitti. Emblematico è il caso del Viagra (*sildenafil*), indicato per la disfunzione erettile, che con lo stesso principio attivo (con grammatura differente) si trasforma in Revatio, farmaco per una malattia rara. Li vende entrambi Pfizer, che nel 2003 ha richiesto il monopolio decennale per il *sildenafil* ottenendolo nonostante esistessero altri farmaci con un'azione simile. Il risultato è che Revatio ha potuto contare sulla protezione dalla competizione dal 2005 al 2015, con un prezzo di 850 euro a scatola. Tutto questo mentre nel 2013 arrivavano sul mercato i generici del Viagra.

Ancora peggiore è il caso da noi denunciato all'Antitrust (vedi riquadro alla pagina a fianco), riguardante la casa farmaceutica Leadiant, che ha ottenuto il monopolio come farmaco orfano addirittura per un farmaco vecchio, non più coperto da brevetto e già presente nel mercato dei generici.

Sono forse evenienze sporadiche? Nient'affatto. Negli Usa, secondo un'indagine di Kaiser Health News (2017), a fronte di più di 450 farmaci orfani immessi sul mercato dal 1983, più di 70 farmaci erano già sul mercato con indicazioni non orfane e approvati come orfani solo in un secondo momento, a volte dopo anni di utilizzo «off-label», cioè in situazioni non previste dalla scheda tecnica del medicinale. C'è di più: 80 su 450 hanno indicazioni orfane multiple; circa un terzo dei farmaci orfani è arrivato sul mercato per indicazioni più ampie, riconvertiti in corsa come farmaci per nicchie di pazienti o farmaci con indicazioni rare multiple. ❤️