

ASSIST INFERM RIC 2021; 40: 236-238

A cura della Redazione

L'insulina: una storia lunga 100 anni

Riassunto. Una parte del numero del 13 novembre del Lancet è stato dedicato all'insulina che quest'anno compie 100 anni dalla sua scoperta. In questo numero riportiamo una sintesi dei principali contributi sia per illustrare la storia, ma anche per mettere in luce il percorso emblematico - non solo per l'insulina, della definizione del prezzo dei farmaci, che ne limita fortemente l'accessibilità a coloro che ne hanno più bisogno.

Parole chiave: Insulina, storia.

Summary. *Insulin: a story 100 years long.* Part of the November 13 issue of the Lancet was devoted to insulin, which this year celebrates 100 years since its discovery. In this issue, we report a summary of the main contributions both to illustrate the history, but also to highlight the emblematic path-not only for insulin-of drug pricing, which severely limits its accessibility to those who need it most.

Key words: Insulin, history.

UNA BREVE CRONISTORIA¹

L'insulina fu scoperta dal biochimico James Bertram Collip. Mentre lavorava a casa con la giovane moglie, il figlio e la cognata con l'influenza, gli fu chiesto di lavorare di notte nel laboratorio dell'Università di Toronto, in Canada. Era in anno sabbatico e stava studiando da alcune settimane il problema del diabete. I diabetici venivano trattati con una dieta da fame: deperivano, non riuscivano ad utilizzare le sostanze che ingerivano ed avevano un'aspettativa di vita non superiore a due anni. La ricerca di Collip sul diabete era nata dal suo lavoro con i colleghi dell'Università di Toronto. Poco più di un anno prima, Frederick Grant Banting, un chirurgo recentemente tornato dai campi di battaglia della prima guerra mondiale, assieme ad uno studente in fisiologia e biochimica, Charles Herbert Best, riuscì a produrre, nei laboratori messi a disposizione dal professore di fisiologia McLeod, che aveva creduto nella sua intuizione, un estratto pancreatico che abbassava la glicemia nei cani. Altri estratti pancreatici già prodotti avevano dato risultati promettenti contro i sintomi del diabete nelle cavie o nei pazienti, ma contenevano impurità che causavano effetti collaterali dannosi.

Il mese successivo Banting e Best testarono senza successo il loro estratto pancreatico sul tredicenne Leonard Thompson, che pesava meno di 30 kg per il dia-

bete. Il 19 gennaio 1922, Collip schiacciò il tessuto pancreatico bovino, lo lavò, lo filtrò e lo centrifugò, e lo sottopose a soluzioni sempre più concentrate di alcol per rimuovere le proteine, i lipidi e i sali. Quando aumentò la concentrazione di alcol al 90%, si materializzò un precipitato bianco, una versione semi-pura dell'ormone antidiabetico. Come disse più tardi un collega, "Collip vide l'insulina".

Il nuovo estratto, una volta testata la sicurezza e l'efficacia in animali da laboratorio, fu somministrato a Thompson il 23 gennaio 1922, questa volta con effetti benefici sul glucosio urinario, chetoni e zucchero nel sangue. I primi mesi dopo questo evento furono incerti e tumultuosi. Le tensioni tra il team si infiammarono, esplodendo in scontri furiosi con Banting preoccupato che Macleod e Collip potessero rivendicare tutto il merito di questo lavoro. La produzione di insulina era irregolare e, quando la notizia raggiunse pazienti e medici disperati, la domanda superò l'offerta. Ma le prime persone a vedere i moribondi emergere da un coma diabetico o i bambini scheletrici riacquistare un sano splendore, si ritrovarono spesso a usare parole come "miracolo" e "resurrezione". Macleod e l'Università di Toronto erano in una posizione ideale per riunire i partner necessari per produrre insulina a livello industriale. Tra i collaboratori coinvolti in questo progetto c'erano medici, ricercatori clinici, fisiologi, farma-

cologi, il personale dei Connaught Laboratories dell'università, Eli Lilly and Company, e persino i lavoratori dei macelli che impararono a raccogliere montagne di pancreas di manzo e maiale. Nell'ottobre del 1923, Macleod e Banting ricevettero il premio Nobel per la fisiologia e la medicina per la scoperta dell'insulina. A loro volta, riconobbero i contributi dei loro colleghi; Banting divise il premio Nobel con Best e Macleod con Collip. L'insulina divenne disponibile in commercio nel 1923 e da allora ha salvato la vita di molti milioni di persone con il diabete.

Le celebrazioni del centenario della scoperta dell'insulina stanno procedendo in tutto il mondo nonostante la pandemia di COVID-19. Da Pechino a Dubai fino alla fattoria dove nacque Banting nel Canada. Lo storico Michael Bliss (1941-2017) ha fatto molto per dare luce alla scoperta dell'insulina con il suo libro *The Discovery of Insulin* (1982). L'analisi di Bliss dei quaderni di laboratorio originali ha scoperto una storia molto più complicata di caso, errore, gelosia e lavoro di squadra. Egli ha dimostrato che più che eroi eccezionali, gli scopritori dell'insulina erano esseri umani lodevoli ma imperfetti e che l'insulina era il prodotto di una lunga e sinergica collaborazione. Al centro della storia dello sviluppo dell'insulina ci sono due messaggi apparentemente divergenti: nessuno può farlo da solo e una persona può fare la differenza. Banting, Best, Collip e Macleod e i loro collaboratori scientifici, istituzionali e industriali hanno avuto ruoli fondamentali. Banting, Best e Collip vendettero i loro diritti per il brevetto sull'insulina per un dollaro. Il Comitato per l'insulina dell'Università di Toronto, che gestiva i brevetti, lo fece per garantire l'accesso a chiunque avesse bisogno di insulina.

IL COSTO DELL'INSULINA²⁻⁴

100 anni dopo gli esperti usano il linguaggio dell'epidemia per descrivere il diabete come una delle sfide sanitarie in più rapida crescita del nostro tempo. In tutto il mondo, si stima che 1-1 milioni di bambini e 463 milioni di adulti vivano con il diabete. Di questi, circa il 10% ha il diabete di tipo 1 e ha bisogno tutti i giorni di insulina, mentre un numero in rapida crescita ha il diabete di tipo 2, alcuni dei quali alla fine richiederanno anche l'insulina. Un abisso nell'accessibilità si allarga man mano che sempre più persone,

specialmente nelle comunità meno sviluppate e nelle nazioni a medio e basso reddito, non sono in grado di permettersi l'insulina e i presidi per la sua somministrazione e la misurazione della glicemia.

Per rendere il prodotto disponibile a tutti coloro che, in assenza di un servizio sanitario nazionale che fornisce farmaci gratuitamente, dovevano acquistarla, sono stati fatti numerosi tentativi: prima con il brevetto, acquisito dall'università di Toronto per evitare un aumento dei prezzi; negli anni 40 bloccandone il prezzo e negli anni 50 approvando degli accordi per tenerne basso il costo. Nessuno di questi tentativi ha avuto successo. L'università sperava di usare il brevetto originale dell'insulina come strumento per gestire i brevetti e promuovere la concorrenza: aveva già concesso a Eli Lilly and Company una licenza esclusiva per produrre insulina per 1 anno, prevedendo di sostituire presto la licenza con più licenze non esclusive. Eli Lilly ha richiesto il brevetto su una tecnologia di estrazione dell'insulina negli Stati Uniti nonostante la richiesta (senza successo) dell'Università, di limitare il brevetto alla tecnica di estrazione e purificazione dell'insulina, non a tutto il prodotto. Eli Lilly rinunciò solo dopo che l'Università di Toronto depositò un brevetto concorrente con un ricercatore dell'Università di St Louis. Ci si potrebbe aspettare che la scadenza dei brevetti originali dell'Università di Toronto nel 1940 avrebbe inaugurato una nuova era di maggiore concorrenza sui prezzi tra i produttori di insulina. Purtroppo non fu così. Nel febbraio 1941, il Dipartimento di Giustizia degli Stati Uniti lanciò un'indagine sui prezzi dell'insulina tra Eli Lilly and Company, Sharp and Dohme Inc, e E R Squibb and Sons: tutte e tre le compagnie e i loro dirigenti erano stati accusati di aver violato lo Sherman Antitrust Act determinando loro il prezzo dell'insulina. Le compagnie e i dirigenti furono multati rispettivamente di 5000 e 1500 dollari.

Ma non servì a molto. Nel 1946, il prezzo dell'insulina aumentò del 50% per tutti e tre i produttori: nulla cambiò nonostante le denunce sui giornali per la speculazione.

Sono stati fatti numerosi tentativi per tenere calmi il prezzo dell'insulina: attraverso la National Association of Retail Druggists (NARD), associazione di farmacisti indipendenti, per contrastare i monopoli della vendita al dettaglio, o una legge (McGuire Bill): sono stati portati come prova o prezzi identici dell'insulina di Eli Lilly, Sharp e Dohme, e E R Squibb del car-

tello tra le aziende. Negli anni successivi, Eli Lilly utilizzò la legge per imporre accordi di prezzo minimo ed equo sull'insulina; nel 1953 fece causa ad un supermercato per aver venduto la sua insulina al di sotto dei prezzi del commercio equo in Louisiana; ad una farmacia per 50.000 dollari per aver venduto la sua insulina a 0-13 dollari al di sotto dei prezzi del commercio equo. Nel 2014, i produttori di farmaci hanno aumentato il prezzo dell'insulina due volte, ciascuna di circa il 16%. Ciò significa che i prezzi dell'insulina sono aumentati di oltre il 30% in un anno.

Non c'è solo una ragione per l'alto costo dell'insulina. Le aziende farmaceutiche sostengono che i Pharmaceutical Benefit Manager (PBM) aumentano i costi richiedendo sconti per includere la loro marca di insulina nel formulario assicurativo. Affermano che il loro prezzo netto è inferiore al prezzo di listino. Ma le PBM dicono che sono le aziende farmaceutiche a stabilire il prezzo di listino. Eppure uno studio ha stimato che una fiala di insulina umana costa \$ 2,28- \$ 3,42 per la produzione e una fiala di insulina analogica costa \$ 3,69- \$ 6,16 per la produzione. Lo studio ha rivelato che la fornitura di un anno di insulina umana potrebbe costare \$ 48- \$ 71 per paziente e un analogo dell'insulina potrebbe costare \$ 78- \$ 133 per paziente all'anno. Molti stati hanno introdotto leggi per limitare la franchigia a carico dei pazienti. Diversi fattori mantengono alti i prezzi dell'insulina:

- Ci sono solo tre principali produttori di insulina in tutto il mondo (Sanofi, Novo Nordisk e Eli Lilly): detengono il 96% del mercato globale dell'insulina per volume e il 99% per valore. Con poca concorrenza, possono fissare i prezzi che vogliono.
- È difficile ed economico sviluppare una versione generica dell'insulina. I marchi più costosi conservano la copertura brevettuale evitando che altri produttori di farmaci possano copiare le formule e offrire versioni meno care. L'insulina è un farmaco biologico prodotto in batteri viventi o cellule di lievito ed è quindi più difficile da copiare per realizzarne una versione generica.

L'INSULINA: UN SUCCESSO DELLA TECNICA E DELLA RICERCA MA UN FALLIMENTO NELL'ACCESSIBILITÀ

Quando si tratta dell'accesso all'insulina, il costo è una grande barriera, e sia in paesi sviluppati come gli

USA che non, l'insulina rimane inaccessibile per molte persone.

Negli Stati Uniti, un quarto dei 7 milioni di pazienti che prendono l'insulina ha riferito di avere difficoltà economiche. La ricerca e lo sviluppo si sono concentrati su analoghi dell'insulina sempre più nuovi (alcuni dei quali non necessariamente più efficaci, ma sicuramente più costosi) e su strumenti di monitoraggio continuo del glucosio che sono fuori dalla portata della maggior parte dei pazienti a livello globale e non sono necessariamente a soluzione migliore (il 40% dei pazienti con diabete di tipo 1 ha restituito i sensori per la determinazione del glucosio o non riusciva ad usarli correttamente).⁵

Insieme alla difficoltà di ottenere l'insulina, molti pazienti non hanno accesso al monitoraggio di base della glicemia, la diagnosi continua ad essere un problema e l'accesso all'educazione del paziente è limitato. Il risultato è che poco è cambiato nel modo in cui i pazienti con diabete di tipo 1 sono trattati in gran parte del mondo negli ultimi 100 anni: l'investimento sulle tecnologie porta ad investire di meno sull'educazione sanitaria, che è ancora la strategia principale (assiste all'accesso ai farmaci) per il controllo del diabete.

A livello globale, circa l'80% dei pazienti con il diabete vivono in paesi a basso e medio reddito, eppure si continua a perseguire un'agenda di ricerca guidata da esigenze ad alto reddito. Perché i prossimi 100 anni possano espriare il passato, il mercato dell'insulina e le aziende che lo guidano devono essere messi al servizio di chi ha più bisogno.

BIBLIOGRAFIA

1. Li A. Insulin's centenary: complexity and collaboration. *Lancet* 2021;398:1796-7.
2. Strodel RJ, Greene JA. Origins of the insulin crisis: how a century of price fixing controversies affects the cost of care today. *Lancet* 2021; 398:1791-5.
3. *Lancet*. 100 years of insulin: a technical success but an access failure. *Lancet* 2021; 398:1777.
4. Heller SR, Durrant A, Tandon N. Insulin, the patient and the health professional. *Lancet* 398:1785-6.
5. Wong JCFoster Nc, Maahs DM....Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2014; 37:2702-9.