

La ricerca di nuovi farmaci*

di MAURO CARAI

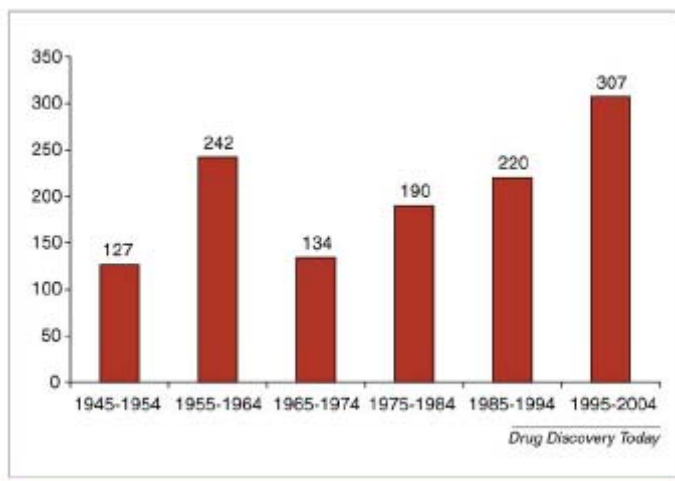
1. Prospettiva storica

Da un punto di vista storico essa inizia nel XIX secolo, quando viene sintetizzata l'aspirina e, contemporaneamente vengono isolati i principi attivi di importanti piante medicinali: alcaloidi dell'oppio, cocaina, digitalina, atropina, ad esempio. L'invenzione della siringa ipodermica completa questo ciclo consentendo, con l'uso di una via di somministrazione diretta, un progresso notevole alle possibilità di intervento farmacologico. Anche gli standard di sperimentazione sono pionieristici, C. Gerhardt, che sintetizza l'aspirina, condurrà la sua sperimentazione sul padre.

Il progresso nella terapia farmacologica inizia quando le conoscenze scientifiche di base permettono queste scoperte, generate dai precedenti progressi nel campo della chimica che fornisce i mezzi per estrarre e identificare i principi attivi delle piante medicinali, la conoscenza delle quali orienta il lavoro dei ricercatori, che volgono la loro attenzione a quelle di esse che sono note per la loro specificità di effetti e potenza.

Successivamente si crea l'interazione di queste discipline con quelle legate alla ricerca clinica: anatomia, fisiologia e istologia, che consentono di identificare i nuovi bersagli terapeutici, attraverso lo studio dell'organismo che manifesta la malattia.

Questo approccio fornisce un rilevante progresso alla scoperta di nuovi farmaci,



soprattutto nel periodo compreso tra la Seconda Guerra Mondiale e la fine degli anni '70. Nella figura a lato è riportato il numero di nuove entità chimiche approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) nelle ultime sei decadi. In questo modo sono state create le basi farmacologiche per il trattamento delle malattie neoplastiche, infettive, infiammatorie, cardiovascolari, respiratorie e psichiatriche. La tabella della pagina seguente fornisce una sintesi dei principali progressi avvenuti.

* Scritto per il gruppo di Astrid "Le modalità di regolazione dei prezzi dei prodotti farmaceutici nei principali Paesi europei e il loro impatto sulla ricerca nel settore" (Coord. Giorgio Macciotta).

Disease areas that have become treatable by new medicines over the past five decades

1955–1964	1965–1974	1975–1984	1985–1994	1995–2004
Tuberculosis	Tuberculosis, bacterial infections	Bacterial infections	Bacterial infections, leprosy	Bacterial infections, leprosy, tuberculosis
Schistosomiasis	Worms ^a	Schistosomiasis, worms	Parasites	Worms, parasites
Parkinson's disease	Parkinson's disease	Parkinson's disease	Parkinson's disease	Narcolepsy ^a
Anxiety	Viral infections ^a	Viral infections	Viral infections, AIDS^b	Viral infections, AIDS^b
Depression	Fungal infections ^a	Fungal infections	Fungal infections	Fungal infections
Psychosis	Psychosis	Psychosis	Psychosis	Obsessive-compulsive disorder ^a
Convulsions	Convulsions	Convulsions	Convulsions	Convulsions
Analgesia	Analgesia	Spasticity ^a	Anxiety	Arthritis ^a
Anaesthesia	Anesthesia	Anesthesia	Anesthesia	Acromegaly ^a
Hypertension	Hypertension (β-blockers)	Hypertension (ACE inhibitors, CCB)	Hypertension	Hereditary metabolic disorders ^a
Diuresis	Diuresis	Diuresis	Depression ^a	Diabetes
Heart failure	Hyperlipidemia^b	Hyperlipidemia^b	Developmental disorders ^a	Hyperlipidemia^b
Obesity	Obesity	Growth (growth hormone; GH) ^a	Hormones	Obesity
Diabetes	Diabetes	Thyroid ^a	Alzheimer's disease ^a	Alzheimer's disease
Inflammation	Inflammation	Inflammation	Inflammation	Inflammation
Thyroid	Fibrinolysis ^a	Arrhythmia ^a	Arrhythmia	Thyroid
Cough, mucolysis	Asthma ^a	Asthma	Asthma	Asthma
Cancer^b	Cancer^b	Cancer^b	Cancer^b	Cancer^b
Gynaecology	Gynaecology	Gynaecology	Irritable bowel ^a	Lower gastrointestinal tract, irritable bowel syndrome
	Contraception ^a	Contraception	Blood clots, fibrinolysis	Blood clots, fibrinolysis
	Sedation ^a	Sedation	Emesis ^a	Emesis
		Pain	Pain	Pain
		Nasal congestion ^a	Allergy ^a	Anemia ^a
		Transplantation ^a	Kidney disease ^a	Angina ^a
		Gastric acid ^a	Gastric acid	Pulmonary hypertension ^a
		Bone metabolism ^a	Bone metabolism	Bone metabolism
		Constipation ^a	Immunomodulators ^a	Immunomodulators
		Ophthalmology ^a	Ophthalmology	Ophthalmology
		Malaria ^a	Malaria	Diarrhoea ^a
			Migraine ^a	Shock ^a
				Osteoporosis ^a
				Movement disorder (ALS) ^a
				Impotence ^a

Each column represents one decade. Where new mechanisms or improvements in compound class improved treatment markedly in the subsequent decade(s), the disease area continues to be shown in following columns.

^a New disease areas opened by new medicines are represented.

^b Highlighted in bold text are cancer, AIDS and Hyperlipidemia as examples of indications with sustained efforts, and where new technologies have started to impact novel medicines in recent years.

L'importanza dell'avanzamento scientifico e pratico è sottolineata anche dai molteplici percorsi, attraverso i quali queste scoperte sono avvenute, la cui trattazione esula dal contesto, ma sottolinea, se ce fosse bisogno come il progresso nella terapia sia frutto dell'avanzamento delle conoscenze di base in diverse discipline. L'applicazione terapeutica è solo il punto finale di un insieme di conoscenze sottostanti, generate da quella che viene definita ricerca di base. In ogni caso la disponibilità di cure per un numero crescente di malattie è ritenuta aver avuto un impatto positivo sulla durata della vita umana, alcuni autori ipotizzano che a questo fattore sia attribuibile il 40% dell'allungamento della speranza di vita realizzatosi negli ultimi cinquanta anni, altri quantificano in 4,7 mesi l'aumento dell'aspettativa di vita dovuto ai farmaci introdotti negli ultimi venti anni. L'industria farmaceutica rappresenta l'effettore di un processo di conoscenza delle malattie e della messa a punto di una tecnologia, che avvengono in altre

realtà, legate alla ricerca di base ed alla continua cura ed osservazione dei pazienti che avviene nelle strutture sanitarie, nel loro vasto complesso.

2. Prospettiva attuale

Attualmente lo sviluppo di farmaci innovativi sembra presentare, a livello mondiale, un fase di rallentamento, il loro numero che è stimato in circa 20 all'anno, per il periodo compreso tra il 1990 ed il 2004, è ritenuto essere sotto le aspettative, considerato anche che l'incremento degli investimenti in ricerca e sviluppo è stimato essere cresciuto al tasso del 13% a partire dal 1970.

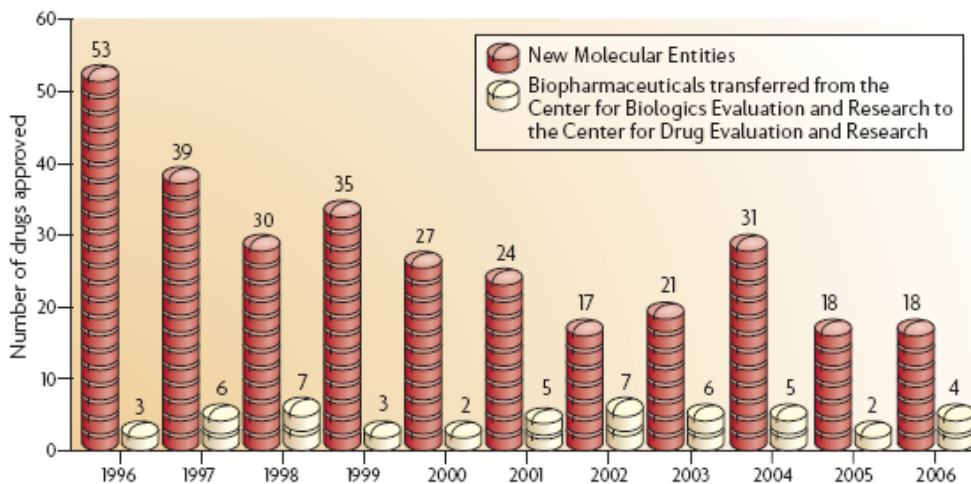


Figure 1 | FDA drug approvals. New medical entities (NMEs) and biologic license applications approved by the US FDA by year. The number of NMEs approved in 2006 stayed the same as in 2005, with a slight increase in the number of approved biologics.

Il grafico fornisce una rapida stima di come negli ultimi dieci anni stia progressivamente diminuendo il numero di nuovi farmaci approvati dall'ente regolatore del principale mercato farmaceutico.

Il discorso va posto in termini globali poiché occorre considerare che i farmaci abbiano la capacità di diffondere rapidamente a livello globale, in base alle loro caratteristiche di essere ritenuti utili nella terapia. Ovviamente per globale si intendono i paesi sviluppati. Quelli non sviluppati rappresentano un problema a parte, in quanto hanno malattie loro proprie, generalmente poco appetibili, tra il 1975 ed il 1997 i farmaci per malattie tropicali sviluppati dall'industria farmaceutica sono stati pari allo 0,3% del totale, mentre la mancanza di risorse economiche fa sì che in questi paesi sia problematico l'accesso ai farmaci, ad esempio l'intera Africa rappresenta lo 0,4% del mercato farmaceutico mondiale.

Il riassetto dell'industria farmaceutica mondiale, avvenuto nel decennio scorso che con la nascita delle grandi multinazionali del settore, la cui creazione a suo tempo venne spiegata con la necessità di sostenere le sfide, e i costi crescenti, della ricerca di nuovi farmaci, sembra non aver prodotto il risultato promesso di un'accelerazione nella scoperta di farmaci innovativi. Questo processo sembrerebbe aver generato dei risultati contraddittori, essendo l'industria farmaceutica dedicatasi allo sviluppo di farmaci per condizioni morbose complesse e croniche, potrebbe ora essere di fronte a una scarsità di risultati legata anche alla crescente difficoltà nel mettere a punto, governare e validare studi clinici di dimensioni crescenti per numero di pazienti. In uno scenario in cui tali studi sollevano obiezioni di tipo etico, con conseguenti inasprimenti degli standards da rispettare nel reclutamento dei pazienti e nel loro governo. Si aggiunge a questo una forte

tendenza da parte degli enti regolatori a non riconoscere migliori prezzi ai nuovi farmaci definiti *mee-too*, solo perché nuovi ed alla richiesta sempre più serrata di vasti studi di confronto non più col solo placebo, ma anche col farmaco più rappresentativo di una data classe, al fine di ottenere una valutazione comparata dell'efficacia della nuova entità, esigenza questa resa ancora più necessaria dall'avanzamento della cosiddetta medicina basata sull'evidenza. A questo gigantismo di intenzioni e sforzi, che produce scarsi ritorni si affianca una tendenza recentissima, che è quella della ricerca di *nichebuster*, farmaci di nicchia, rivolti a più piccole popolazioni di pazienti.

Table 1 | New molecular entities and biologics approved by the US FDA in 2006

Generic name (Trade name)	Company*	Indication	Mode of action	Date
New molecular entities				
Sunitinib malate (Sutent)	Pfizer	Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumour and advanced renal cell carcinoma	Multitargeted kinase inhibitor	26 Jan
Ranolazine (Ranexa)	CV Therapeutics	Chronic angina	Anti-anginal and anti-ischaemic agent	27 Jan
Lubiprostone (Amitiza)	Sucampo	Constipation	Chloride channel inhibitor	31 Jan
Anidulafungin (Eraxis)	Vicuron	Oesophageal candidiasis	Fungal cell-wall synthesis inhibitor	17 Feb
Decitabine (Dacogen)	MGI Pharma	Myelodysplastic syndrome	Demethylating agent	2 May
Varenicline (Chantix)	Pfizer	Smoking cessation	Partial nACh receptor agonist	10 May
Rasagiline mesylate (Azilect)	Teva	Parkinson's disease	Monoamine oxidase B inhibitor	16 May
Darunavir (Prezista)	Tibotec	HIV	Protease inhibitor	23 Jun
Dasatinib (Sprycel)	Bristol-Myers Squibb	Chronic myeloid leukaemia	Tyrosine kinase inhibitor	28 Jun
Avobenzone, ecamsule and octocrylene (Anthelios SX)	L'Oreal	Prevention of sunburn	UVA/UVB filter	21 Jul
Posaconazole (Noxafil)	Schering	<i>Aspergillus</i> and <i>Candida</i> infections	Fungal cell-wall synthesis inhibitor	15 Sept
Bismuth citrate potassium, metronidazole and tetracycline hydrochloride (Pylera)	Axcan Scandipharm	Gastric and duodenal ulcers	Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> infection	28 Sept
Vorinostat (Zolinza)	Merck	Cutaneous T-cell lymphoma	Histone deacetylase inhibitor	6 Oct
Sitagliptin phosphate (Januvia)	Merck	Type 2 diabetes	DPP4 inhibitor	16 Oct
Ciclesonide (Omnaris)	Altana	Allergic rhinitis	Corticosteroid	20 Oct
Telbivudine (Tyzeka)	Idenix	Chronic hepatitis B	Reverse transcriptase inhibitor	25 Oct
Kunecatechins (Veregen)	MediGene	External genital and perianal warts	Antioxidant	31 Oct
Paliperidone (Invega)	Janssen	Schizophrenia	Atypical antipsychotic	19 Dec
Biologics				
Alglucosidase alfa (Myozyme)	Genzyme	α -Glucosidase deficiency (Pompe disease)	Enzyme replacement therapy	28 Apr
Ranibizumab (Lucentis)	Genentech	Neovascular (wet) age-related macular degeneration	Anti-VEGF antibody fragment	30 Jun
Idursulfase (Elaprase)	Shire Human Genetic Therapies	Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II)	Enzyme replacement therapy	24 Jul
Panitumumab (Vectibix)	Amgen	EGFR-expressing metastatic colorectal carcinoma	Anti-EGFR antibody	27 Sep

*The company that submitted the original new drug application (NDA) or biologic license application (BLA) to the US Food and Drug Administration (FDA). DPP4, dipeptidyl peptidase 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; nACh, nicotinic acetylcholine receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Lo sviluppo dei quali implica una competizione molto meno serrata, tali terapie possono poi trovare un ambiente favorevole per ottenere elevati livelli di prezzo, posto che apparentemente non dovrebbero generare alti costi per i sistemi di rimborso, a causa del relativamente piccolo numero di pazienti che li utilizzeranno. In questa direzione le principali industrie farmaceutiche sembrano muoversi con rapidità, tramite anche l'acquisizione di aziende più piccole che detengono la tecnologia dei prodotti cosiddetti *biotech* e di nicchia. Nel solo anno 2006 si stima che le prime 40 industrie farmaceutiche abbiano speso più di 16 miliardi di dollari per acquistare questo genere di aziende e la tendenza è ritenuta in crescita. Attualmente si stima che i nuovi farmaci che provengono da questo settore rappresentino il 30% del totale. Spesso tali farmaci sono stati messi a punto da ricercatori che operano nelle università dove hanno messo a punto la tecnologia

alla base dello sviluppo dei nuovi farmaci. Queste tendenze sono riscontrabili nella tabella riportata nella pagina precedente, dove sono riassunte alcune caratteristiche dei farmaci approvati da FDA nel 2006.

L'industria farmaceutica sembra avviarsi ad una situazione in cui i suoi profitti sono generati solo da un piccolo numero di farmaci, dato che nell'ultimo decennio è emersa una forte e diffusa industria che produce farmaci generici, che si inserisce appena i brevetti scadono e produce un ulteriore effetto, al di là di quello sul prezzo di un dato farmaco. Tale effetto è quello di orientare le autorità regolatorie a riconoscere a tutti i farmaci di una data classe, non importa se nuovi o no, il prezzo del generico, soprattutto quando i farmaci *mee-too* più recenti non rappresentino un reale avanzamento in termini di efficacia e tollerabilità. Allo stesso tempo esistono possibilità di avanzamento della terapia che non vengono sfruttate per rigidità del sistema che non si riesce a superare, a vantaggio dei pazienti che potrebbero beneficiarne. Una parte di queste possibilità risiede in farmaci già esistenti e sfruttati per una data indicazione, che potrebbero, sulla base di nuove conoscenze, essere utilizzati per nuove indicazioni in aree terapeutiche per le quali i farmaci specifici scarseggiano. Ancora, nuove terapie frutto della combinazione tra farmaci di proprietà di diverse industrie, oppure la possibilità che nuove tecnologie consentano di utilizzare entità in grado di produrre benefici in determinati gruppi di pazienti, permettendo il monitoraggio di possibili effetti collaterali precedentemente non prevedibili.

3. Il peso della ricerca

La ricerca di nuovi farmaci è ritenuta essere un'attività che richiede grandi risorse finanziarie, le stime arrivano ad indicare cifre di circa 800 milioni di dollari, come necessarie a portare alla terapia una nuova entità. Tali costi includono quelli che vengono sostenuti per lo sviluppo di farmaci che non arriveranno mai al mercato, perché nel lungo iter sperimentale possono non raggiungere i livelli di efficacia e sicurezza necessari, per alcuni di essi questa constatazione avviene nelle fasi finali dell'approvazione da parte delle agenzie regolatorie, quindi quando sono già stati effettuati investimenti notevoli. Tale alto costo sembra essere però caratteristico dei farmaci sviluppati nello scorso decennio da parte della grande industria ed in relazione ad alcune caratteristiche quali, l'essere destinati a malattie croniche. In questo caso sono richiesti lunghi studi, al fine di valutarne i benefici a lungo termine su un grande numero di pazienti e costi ulteriori dovuti alla necessità di intraprendere sperimentazioni che consentano una differenziazione rispetto ai prodotti più simili e quindi direttamente concorrenti.

I dati statistici, riportati dalla letteratura e riferiti alle prime dieci società farmaceutiche mondiali, indicano che l'industria spende, circa, il 14% delle sue entrate in ricerca e sviluppo, il 34% in costi promozionali, generali ed amministrativi, il 29% in costi legati alla produzione, il rimanente 23% rappresenta l'ammontare dei profitti prima delle tasse. L'ammontare dei costi promozionali, incluso il valore dei campioni, raggiungerebbe sino al 60% dei costi sostenuti per la ricerca. Si ricava l'impressione che vi sia uno sbilanciamento eccessivo delle spese di marketing rispetto a quelle sostenute per la ricerca, come se fosse in esse riposta una maggiore garanzia per il successo di un farmaco rispetto a quella che derivasse dall'investire nella ricerca. Tale constatazione sembra supportare la sensazione che, poiché solo pochi farmaci mancano di altri che li possano sostituire, vi sia la necessità, per assicurarsi il successo nelle vendite, di creare un'immagine forte nei consumatori, o meglio nei prescrittori. Tale immagine in origine può essere sostenuta dall'innovazione introdotta nella tecnologia o nelle tecniche di approccio al mercato per un dato farmaco, poi va sostenuta dalla pubblicità sulle riviste professionali, ma soprattutto

dalla azione sui singoli decisori delle prescrizioni, che nelle modalità dell'industria farmaceutica è rappresentata dal contatto diretto dei suoi funzionari coi medici.

4. La sua localizzazione

Dopo averne valutato l'incidenza globale, si può valutare l'incidenza geografica che ha l'attività di ricerca e sviluppo dei farmaci. Si stima che circa i tre quarti delle spese per ricerca e sviluppo dei farmaci, considerando quelle dirette e sommandole a quelle comunque riconducibili, avvengano negli Stati Uniti, che rappresentano la metà del mercato mondiale per quanto riguarda la vendita dei farmaci¹. Questo assetto si è creato a partire dalla seconda metà dello scorso decennio². Le cause di questo fenomeno sono probabilmente multifattoriali, in una visione interna all'ottica dei ricavi dell'industria farmaceutica, essa è posta in relazione al peso che hanno i ricavi derivati dalla vendita dei nuovi farmaci, per i quali il peso degli Stati Uniti è stato crescente nell'ultimo decennio. A causa di una divergente tendenza politica presente sulle due sponde dell'Atlantico. In Europa, in vario grado, esiste un fermo controllo sul prezzo dei farmaci da parte di agenzie governative, dato che essi sono, secondo diverse modalità, garantiti alla popolazione da sistemi di tutela pubblici, che interessano la totalità dei cittadini. Al contrario, negli Stati Uniti vige il paradosso, imposto per legge, per cui quando lo Stato agisce come miglior cliente tramite programmi quali Medicaid, la legge vieta che gli si possano effettuare degli sconti sui prezzi dei farmaci, che la parte pubblica finisce col pagare anche il doppio di quanto non paghino per lo stesso farmaco i clienti del settore privato. Da un altro punto di vista non possono essere sottostimati e sono con tutta probabilità preponderanti, altri fattori essenziali: lo sviluppo tecnologico generale, la presenza di centri di eccellenza universitari e l'allocazione nelle loro aree di centri di ricerca dell'industria, in modo da sfruttare ogni sinergia materiale ed immateriale. L'ambiente regolatorio che consente di effettuare tutte le tappe dello sviluppo del farmaco, che altrove trovano di fatto barriere quasi insormontabili, citiamo come esempio la sperimentazione iniziale sui volontari sani. La presenza di capitale di ventura e l'attitudine al suo utilizzo, che spesso sostiene alcune fasi di crescita di società che nascono per portare sul mercato nuove tecnologie nate in ambito universitario. La presenza di comunità scientifiche di dimensioni notevoli e coese, che favoriscono gli scambi e le aggregazioni tra ricercatori e tra questi e gli enti privati e pubblici che si occupano di ricerca. L'esistenza di enti come il National Institute of Health, che nelle sue varie articolazioni porta avanti un'importante ricerca intramuraria e finanzia sistematicamente ricercatori ed istituzioni, esterni, industrie farmaceutiche comprese, in modo molto significativo e tale da consentire di portare avanti gli studi al meglio delle possibilità che la tecnologia consente. Il tutto condotto con meccanismi generalmente ritenuti trasparenti ed adeguati. Queste condizioni sembrano mancare in Europa, nella misura in cui sono presenti negli U.S.A. ed essere presenti solo in modo frammentario in singoli paesi europei. Nonostante L'Europa, nel suo complesso, abbia degli esemplari sistemi sanitari pubblici, per tradizione, dimensione e capacità di prendersi cura di tutta la popolazione secondo elevati standards. Sistemi sanitari pubblici che sono, in definitiva gli utilizzatori finali dei farmaci, che invece non esistono, in questi termini, negli Stati Uniti. In prospettiva vi è anche l'entrata in scena, di futuri, importanti protagonisti, India e Cina. La prima ospita già un'industria farmaceutica nata con la produzione di copie e generici ma che ha già iniziato una fase di espansione in Europa e negli Stati Uniti, inoltre possiede un background di esperienza e di infrastrutture che possono produrre una ricerca di elevata qualità. La Cina è presumibile che abbia la capacità, come in altri settori, di operare una rapida modernizzazione ed espansione, anche nel settore farmaceutico e biotecnologico. Punti di forza di questi paesi sono: il fatto che possono contare su persone con vasta ed

aggiornata esperienza in questo settore, considerato che ricercatori cinesi ed indiani lavorano nei migliori centri di ricerca occidentali. Vi è poi in questi paesi una millenaria e formidabile conoscenza delle piante medicinali e dei loro effetti, essi possiedono una base etnofarmacologica e botanica che sarà in grado di generare nuovi farmaci a partire dalle esperienze consolidate della loro medicina tradizionale.

5. L'Europa

Se si esaminano i paesi di origine delle prime venti aziende farmaceutiche si osserva che nove di esse sono statunitensi, otto sono europee, sei delle quali appartengono a paesi dell'Unione Europea, due sono giapponesi, una israeliana. Queste dimensioni si proiettano su altri indici del settore³, dove, ad esempio, si osserva come vi sia una notevole disproporzione soprattutto nell'origine dei primi trenta farmaci, per vendite, di cui solo otto sono europei, inclusi quelli provenienti da aziende svizzere.

EFPIA 2004	€ million
Austria	251
Belgium	1,529
Cyprus	n.a.
Czech Republic	n.a.
Denmark	723
Estonia	n.a.
Finland	188
France	3,950
Germany	3,902
Greece	36
Hungary	n.a.
Ireland	123
Italy	1,005
Latvia	n.a.
Lithuania	n.a.
Malta	n.a.
Netherlands	455
Norway	99
Poland	n.a.
Portugal	n.a.
Slovakia	n.a.
Slovenia	92
Spain	684
Sweden	804
Switzerland	2,485
United Kingdom	4,780
Total	21,106

Source : EFPIA member associations

A lato sono riportati i valori dei costi di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci sostenuti dall'industria europea. Quelli relativi all'industria farmaceutica italiana sono stimati in circa un miliardo di euro, per l'anno 2004. Questo valore colloca l'Italia al quinto posto in Europa, anche se alla luce di altri parametri⁴ esso appare minore rispetto al valore della produzione farmaceutica, come incidenza, e non in grado di produrre una bilancia commerciale di segno positivo per quanto riguarda i farmaci. Cosa che avviene in paesi come la Danimarca e la Svezia, che hanno una qualificata concentrazione nel campo della ricerca, tale da creare una massa critica in dati settori terapeutici che genera dei risultati positivi. Un discorso a parte merita la Svizzera dove sono presenti grandi aziende come Novartis e Roche, che pur avendo delocalizzato parte delle loro attività di ricerca e sviluppo negli Stati Uniti ed in Asia, hanno mantenuto una qualificata presenza di queste attività nel paese d'origine. Francia, Regno Unito e Germania, rappresentano la metà del valore degli investimenti europei nel settore e sono sede d'origine di alcune rilevanti società (Sanofi-Aventis, Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Schering AG). Come è evidente non vi sono grandi aziende italiane nel settore, pur essendovi in Italia un buon numero di industrie farmaceutiche⁵. Il numero delle quali non è comunque facilmente correlabile alla sua capacità produrre innovazione e ricerca, se consideriamo i casi del Regno Unito e del Portogallo

avendo il secondo un numero di industrie farmaceutiche doppio del primo, ma una molto minore rilevanza sotto molti punti di vista.

6. Italia

L'Italia non è sede di nessuna delle grandi aziende farmaceutiche, ha una spesa per ricerca e sviluppo molto al di sotto gli altri paesi europei di pari dimensione, pur avendo un mercato farmaceutico interno paragonabile a quello di alcuni di essi. Nello scenario si colloca anche un sistema sanitario di prim'ordine per qualità e capacità di seguire i bisogni di salute della popolazione. Si potrebbe dire che ci si dovrebbe sorprendere dello stato dell'industria farmaceutica nazionale, assestata su dimensioni che appaiono sottodimensionate, rispetto a quelle del sistema paese complessivo, che in conseguenza di ciò non riesce a generare una presenza significativa di farmaci frutto della propria ricerca, tra quelli maggiormente utilizzati nel Paese⁶. Tuttavia, se osserviamo la tabella di pagina 4, possiamo vedere che tra i farmaci innovativi e di nicchia ve ne è uno, Anidalfungin, frutto della ricerca di un'azienda italiana, la Vicuron. La cui storia è paradigmatica dello stato del settore nel Paese, di come sia stato impossibile negli ultimi decenni mantenere un tipo di industria farmaceutica, che non molti anni prima era stata protagonista della scoperta e dell'introduzione in terapia di farmaci che hanno ancora una rilevanza globale. L'Italia si è andata caratterizzando come un mercato di farmaci appetibile per dimensioni, essendo il sesto a livello mondiale, dove tra le prime dieci aziende per fatturato solo due sono italiane. Non è avvenuta un'aggregazione significativa, attraverso cui le aziende nazionali emergenti abbiano anche assorbito altre che avevano al loro interno competenze e tradizione nello sviluppo di farmaci. Le aziende multinazionali hanno mediamente tenuto un profilo basso localizzando in Italia, nel complesso, nessuna o scarse attività di ricerca e sviluppo. Talvolta utilizzando politiche al riguardo estremamente mutevoli, come il caso della Vicuron bene esemplifica. In assenza di segnali al riguardo, è possibile che ciò che il sistema paese italiano possa ottenere da esse sia non più di un maggiore riguardo nell'insediare in Italia parti della produzione, un tipo di specializzazione in cui già eccellono altri paesi come ad esempio l'Irlanda.

7. Quale sviluppo

L'analisi sembra indicare che l'alto livello di spesa per i farmaci che l'Italia sostiene sia stato incapace di generare o meglio di mantenere nel Paese un adeguato livello di attività di ricerca e sviluppo del settore farmaceutico. Per cui al di là delle contingenze attuali, caratterizzate negli ultimi tempi da una ridda di provvedimenti, nazionali e regionali, il valore complessivo rimane in linea col rango che il mercato farmaceutico italiano ha, e quindi notevole e sin qui stabile⁷. Moderati scostamenti verso l'alto del mercato difficilmente possono produrre automaticamente il risultato auspicabile che l'Italia acquisti un maggior peso in questo settore, per l'apparente semplice ragione che i maggiori attori del mercato sono le società multinazionali, che non tendono ad impiantare tali attività in Italia, né è pensabile che possano essere imposte condizioni al riguardo. D'altro canto si ha l'impressione che questa sia una vera e propria anomalia del Paese, nel quale non mancherebbero il complesso delle condizioni e anche della tradizione specifica del settore. Occorrerebbe anche analizzare la struttura delle attività di ricerca dell'industria farmaceutica localizzata in Italia per capire se alcuni indicatori: percentuale dei ricavi destinati a ricerca e sviluppo e percentuale del personale occupato destinato a tali attività, siano in linea con quanto avviene negli altri paesi europei o se si debbano registrare una situazione anomala a partire da qui. Nel valutare l'importanza che le aziende attribuiscono alla ricerca, al di là delle intenzioni certamente volte a ciò, andrebbero analizzati anche

altri parametri: l'incidenza delle spese di ricerca rispetto all'insieme delle spese promozionali.

La ricerca è frutto dell'attività di un sistema, della presenza di cultura, risorse economiche adeguate presenti nei diversi livelli, organizzazione, sistemi educativi e formativi, ricerca di base, che necessita di un particolare supporto da parte dello stato, industrie che sviluppino i prodotti che questo insieme di condizioni e conoscenza rende possibile realizzare. Occorre quindi capire su quanti di questi elementi è possibile incidere e quali politiche sarebbero necessarie al fine di creare o supportare le interazioni tra le varie componenti del sistema ricerca. Le politiche possono incentivare, ad esempio, la collaborazione tra le eccellenze nella ricerca di base presenti nel Paese e l'industria. Così come se il settore della ricerca nell'industria deve essere veramente sviluppato, potrebbe essere sostenuta la formazione e l'inserimento dei giovani ricercatori ed ampliati gli strumenti che già esistono per la collaborazione tra industria ed enti pubblici di ricerca. Altre azioni, che sono più esterne alle dinamiche del mondo della ricerca, potrebbero giovare di una vera stabilizzazione, se si ritiene che esse abbiano effetti positivi reali, questo potrebbe riguardare le politiche di consistente incentivazione fiscale degli investimenti in ricerca, che in questo caso dovrebbero consentire uno stabile incentivo da includere nella programmazione di chi opera nel campo. Bisogna anche chiedersi se si è interessati ad una strategia affinché, le aziende multinazionali che operano in Italia incrementino le loro attività di ricerca e sviluppo nel nostro Paese. Andrebbe considerato e valutato il settore, in rapida e continua trasformazione, delle piccole imprese sorte per fare esclusivamente ricerca, storicamente formate da ricercatori provenienti da laboratori di ricerca chiusi dalle industrie (che in uscita hanno supportato queste azioni) in un caso, o da ricercatori formati in ambito universitario o in istituzioni di ricerca pubbliche o private, che cercano di mettere a frutto le competenze acquisite. Si tratta comunque di imprese che difficilmente possono giungere a completare da sole lo sviluppo di farmaci, o di altri prodotti biotecnologici, e che di conseguenza devono trovare dei partners con cui collaborare o cui cedere in toto i prodotti in un determinato stadio del loro sviluppo. Infine, vi è un aspetto che va tenuto costantemente presente, questo tipo di attività produce risultati stabili solo a lungo termine⁸, in questa prospettiva chiunque si impegni, nel portarla avanti o nel creare l'ambiente che la favorisca deve tenere presente essa non si presta a risolvere problemi contingenti con risultati immediati e necessita di risorse adeguate per il lungo lasso di tempo che l'attività di ricerca implica.

8. Alcune possibili linee d'azione

a) Superare la frammentazione

L'attuale frammentazione del sistema ricerca del settore, dove esistono numerosi laboratori pubblici e privati, che insieme rappresentano il substrato della ricerca di base e la struttura che dovrebbe applicare la nuova tecnologia che viene generata, acuisce la necessità di potenziare l'incisività dell'attività in termini di risultati applicativi ed aumenta il rischio di non pervenire a risultati applicabili. Una strategia possibile è quella di individuare quali sono le aree nelle quali vi è una massa critica di competenze di base, cliniche e dell'industria ed incentivare l'aggregazione con la formazione di piattaforme che leghino su specifici progetti specifici le componenti pubbliche e private, tramite una chiara organizzazione per reti o distretti, a seconda della distribuzione delle competenze reali. L'organizzazione delle competenze esistenti potrebbe rendere attrattiva la partecipazione a programmi di ricerca anche per aziende non italiane, interessate ad operare in un ambiente dove sono presenti ed organizzate conoscenze specifiche in un dato campo terapeutico. La definizione di aree tematiche potrebbe portare alla erogazione di

finanziamenti che premiano l'aggregazione in progetti di ricerca finalizzata sugli obiettivi fissati. Tali finanziamenti dovrebbero essere di sostegno alla creazione della piattaforma che potrebbe essere in seguito sostenuta da incentivi fiscali legati ad essa, consistenti e stabili, in modo che il vantaggio da essi derivante sia attraente ed affidabile per i soggetti privati che vi partecipano. Opportune linee guida, riguardo alla proprietà intellettuale dovrebbero essere poste in atto, al fine di evitare fenomeni sfavorevoli all'avanzamento dei progetti: la gestione andrebbe preferenzialmente attribuita ad una delle componenti, solitamente la parte industriale, ma con la contropartita di reali e garantiti ritorni anche per le istituzioni pubbliche di ricerca. Infine, esiste la possibilità che su specifici obiettivi si organizzino dei progetti di ricerca per nuovi farmaci destinati ad aree terapeutiche individuate dalle agenzie governative, sulla base dei benefici attesi e delle necessità del sistema sanitario. Come conseguenza del sostegno che la parte pubblica potrebbe fornire, vi dovrebbe essere una successiva condizione in cui il sistema sanitario dovrebbe poter ottenere a prezzi ridotti i farmaci frutto di tali piani di ricerca. In altri casi, con un'ottica rovesciata, potrebbe essere la parte pubblica a indicare un livello di prezzo, o comunque di remunerazione premiale, al quale sarebbero acquistate terapie per individuate patologie, per le quali vi sia un preminente interesse.

b) Promuovere la ricerca clinica

Questo aspetto è un nodo cruciale, esso fa parte del dibattito attuale, in quanto si constata che l'Italia è un primario mercato di utilizzo dei farmaci ma è un paese negletto per quanto riguarda la sperimentazione clinica, compresa quella volta a raggiungere i criteri necessari alla registrazione dei nuovi farmaci. L'esistenza di un qualificato e moderno sistema sanitario è una precondizione presente nel Paese. L'adozione di norme come prospettate nel punto successivo, potrebbe essere utile. Così come andrebbe valutato se sia possibile per la parte pubblica incentivare questo tipo di attività ad esempio partecipando al suo finanziamento o tramite facilitazioni nell'accesso ed utilizzo di strutture cliniche pubbliche, in cambio di accordi che garantiscano condizioni di favore nel futuro accesso ai farmaci generati da tali studi.

c) Riordino normativo

La creazione di un ambiente favorevole alla ricerca presuppone che vi sia un reale incentivo ad incrementare lo svolgimento di studi sperimentali e clinici in Italia. A questo riguardo occorrerà valutare l'attuale legislazione, contenendo ogni spinta ad un inasprimento, rispetto agli altri paesi, delle attuali norme che regolano la ricerca sperimentale, spesso messe in discussione. Un passaggio ancora più delicato riguarda la regolamentazione della sperimentazione umana. I problemi etici appaiono delicatissimi, ma allo stesso tempo non si può evitare di creare un ambiente in cui tutte le tappe dello sviluppo di un farmaco possano avvenire nel Paese. Questo implicherà, ad esempio, affrontare nodi come la sperimentazione su volontari sani, passaggio obbligato nella sperimentazione, e l'introduzione di norme legali e deontologiche in grado di assicurare la liceità e la qualità della sperimentazione umana.

d) Conoscere le componenti della filiera

Dato che è indubbio il notevole ritardo accumulato nel settore dalla tradizionale industria farmaceutica, occorre recensire anche le altre componenti della filiera della produzione e sviluppo del farmaco, per individuare possibili settori alla cui evoluzione occorra essere attenti. Ad esempio, è italiano il principale produttore mondiale di entità derivate da piante medicinali e destinate all'industria farmaceutica, è facilmente intuibile come che tale produzione sia supportata da attività di ricerca e sviluppo, come è molto probabile che il ciclo economico di tale produzione, rivolta al mercato globale, risenta meno delle

oscillazioni del mercato nazionale. Occorre individuare in quali aree, anche di nicchia, sono presenti industrie di rilievo e valutare quale tipo di supporto può essere loro fornito. Quantomeno potrebbe essere posta la dovuta attenzione nel fare in modo che il sistema formativo scolastico e universitario possa fornire personale, con competenze specifiche nei campi individuati come suscettibili di ulteriore sviluppo, sulla base di una presenza qualificata già esistente.

e) rapporti università industria

Le principali potenzialità che questo rapporto può esprimere dovrebbero essere favorite da misure quali quelle descritte al punto a). Tuttavia non tutta l'interazione tra questi soggetti potrebbe esaurirsi nei grandi progetti, vi è anche la necessità di incrementare e semplificare la collaborazione, sino a fare in modo che le strutture ed il personale di queste componenti possa avere un facile accesso alla tecnologia dell'altra. Attualmente la materia è regolata da un primo insieme di norme: Decreto Legislativo n. 297 del 27 luglio 1999, Decreto Ministeriale n. 593 del 8 agosto 2000 e dalle norme del cosiddetto "Pacchetto Treu". Tale legislazione andrebbe aggiornata, in modo da rendere meno burocratica e molto meno centralizzata la sua attuazione, delegando ogni decisione alle singole strutture di ricerca pubblica, in modo che possano agire in tempo reale e senza quell'insieme di vincoli temporali, organizzativi e finanziari che attualmente appesantiscono l'attuazione di una collaborazione tra strutture pubbliche e aziende private. Questo tenendo presente proprio le ridotte dimensioni di queste ultime, dovrebbe essere una via percorribile per accedere rapidamente a tecnologie ed expertise che non potranno mai avere al loro interno. Idealmente si dovrebbe tendere a dare alle strutture pubbliche la stessa capacità di decisione e di operare velocemente che caratterizza, per contrasto, il settore privato.

f) politiche generali della ricerca

Quanto elencato prima prospetta degli interventi che hanno un carattere di specificità più o meno accentuata, rivolta al settore del farmaco. Ma deve essere ben presente che se il sistema pubblico di ricerca, università ed enti, non viene riqualificato, finanziato e sostenuto sarà impossibile una qualificata politica della ricerca in questo come in altri settori. In quanto verranno meno condizioni essenziali come la presenza di un ambiente culturale e professionale nel quale avvenga l'essenziale ricerca di base e nel quale si possano formare le eccellenze culturali del settore. Come verrebbe meno un altro requisito indispensabile per un paese che voglia fare la ricerca: la formazione di ricercatori con una cultura ed esperienza adeguata. Questi sono temi generali, tuttavia se si valutasse che nel settore del farmaco vi è un ritardo che sta per porre il Paese definitivamente fuori da questo settore avanzato, potrebbe essere l'occasione per innovare l'organizzazione ed il supporto istituzionale, in via prioritaria per le strutture pubbliche di formazione e ricerca, dei settori scientifici attinenti la ricerca del farmaco, considerata anche la valenza che questo settore ha nelle sue ricadute sul sistema sanitario ed infine sulla vita dei cittadini.

Bibliografia

JAMA, 294(2005): 1683-1687

Drug Disc Today, 10(2005):304-308

Drug Disc Today, 11(2006):775-784

Drug Disc Today, 6(2007): 89-101

Nat Med 13(2007):304-308

NEJM 351(2004): 927-932

EFPIA, The Pharmaceutical Industry in figures, 2006 edition

L'uso dei farmaci in Italia, gennaio–settembre 2006, Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali.

Note

¹.Il mercato dei farmaci

Nella tabella sono riportati i dati principali relativi al mercato dei farmaci nell'anno 2006, nel futuro prossimo è atteso l'inserimento della Cina e dell'India, principali mercati emergenti.

	\$ billion	trend	pro capita
United States	197,8	up 7%	663
Canada	13,7	up 7%	414
NORTH AMERICA	211,5	up 7%	638
Germany	27,7	up 2%	336
France	25,6	up 4%	421
United Kingdom	15,7	up 3%	259
Italy	14,9	up 2%	256
Spain	11,6	up 6%	287
EUROPE (leading 5)	95,5	up 3%	316
Japan	56,7	Down -1%	445
Brazil	8,4	up 11%	45
Mexico	8,1	up 8%	75
Argentina	2,3	up 18%	58
LATIN AMERICA (leading 3)	18,8		56

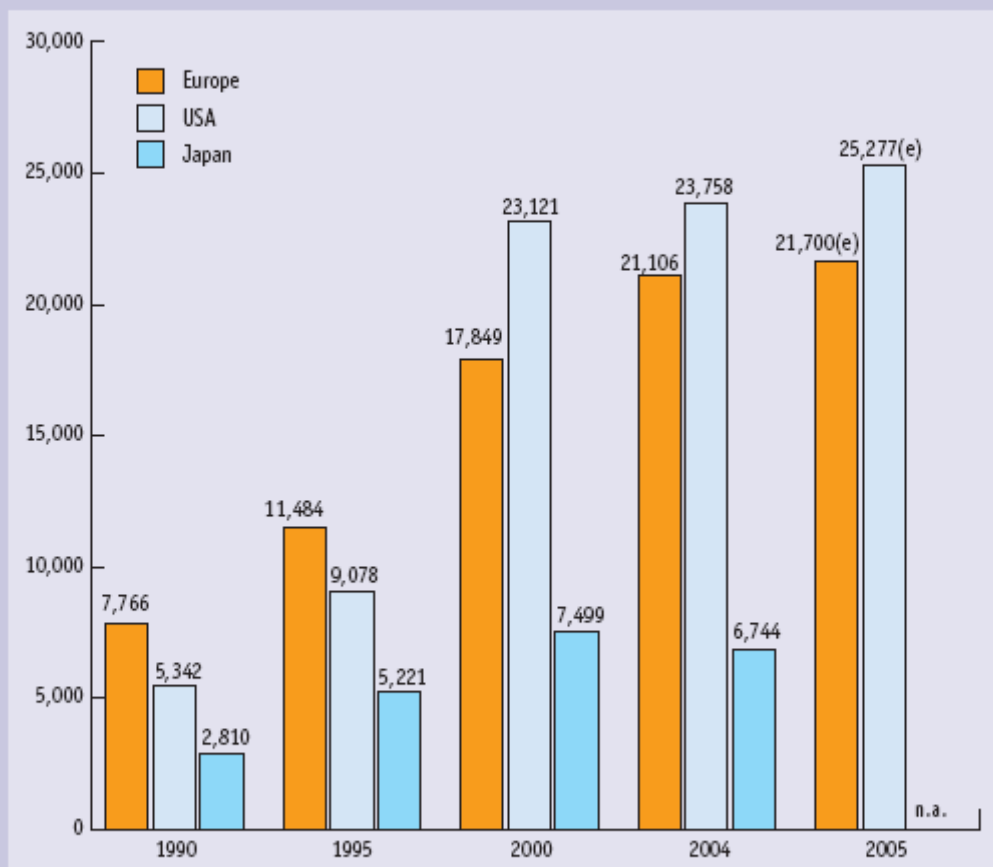
Sales figures in these tables cover direct and indirect pharmaceutical channel purchases (pharmacies plus hospital in Japan and mail order in the USA) from pharmaceutical wholesalers and manufacturers in 13 key global markets. Figures include prescription and certain over-the-counter data, and represent manufacturer prices. These countries account for over two thirds of the world market.

*Source: IMS HEALTH. Growth rates are calculated at a constant exchange rate, (i.e. at the local currency level). The unique system in Japan reduces the importance of the retail pharmacy in the distribution chain so sales for Japan include hospital data. For the USA, retail, foodstore and mail order pharmacy channels are included. In other countries sales monitored are limited to retail pharmacies only.

Il dato pro capite è stato aggiunto ed elaborato considerando il numero di abitanti di ciascun Paese.

2. Suddivisione geografica delle spese di ricerca e sviluppo

PHARMACEUTICAL R&D EXPENDITURE IN EUROPE, USA AND JAPAN
(€ MILLION, CURRENT EXCHANGE RATES), 1990-2005

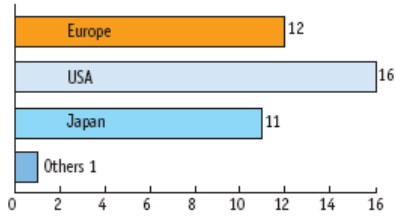


(e): estimate

Source: EFPIA member associations, PhRMA, JPMA

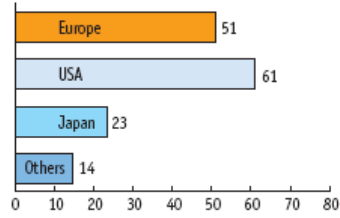
3.Indici del settore farmaceutico per area geografica

ORIGIN OF THE TOP 40 COMPANIES
BY R&D INVESTMENT, 2004-2005



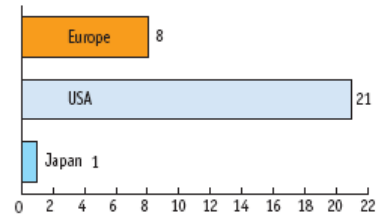
Source: UK Department of Trade and Industry,
The 2005 R&D Scoreboard - EFPIA
calculations

NEW CHEMICAL AND BIOLOGICAL
ENTITIES LAUNCHED IN THE PAST
FIVE YEARS, 2001-2005



Source: SCRIP, 2005 - EFPIA calculations

ORIGIN OF THE TOP 30 MEDICINES
BY WORLDWIDE SALES, 2004



Source: IMS Health - SCRIP 100, December
2005 (data relate to financial year
2004)

4. Produzione e bilancia commerciale dei farmaci nei paesi europei

PHARMACEUTICAL PRODUCTION

EFPIA 2004	€ million
Austria	1,597
Belgium	4,799
Cyprus	n.a.
Czech Republic	n.a.
Denmark	4,593
Estonia	n.a.
Finland	753
France	33,141
Germany	20,893
Greece	449
Hungary	n.a.
Ireland	15,866
Italy	17,742
Latvia	59
Lithuania	n.a.
Malta	34
Netherlands	5,660
Norway	535
Poland	1,367
Portugal	1,590
Slovakia	n.a.
Slovenia	n.a.
Spain	9,656
Sweden	5,565
Switzerland	13,915
United Kingdom	22,555
Total	160,769

Source: EFPIA member associations (official figures)

PHARMACEUTICAL TRADE BALANCE

EFPIA 2004	€ million
Austria	- 121
Belgium	- 1,717
Cyprus	- 53
Czech Republic	- 1,110
Denmark	2,791
Estonia	- 117
Finland	- 793
France	4,233
Germany	5,342
Greece	- 1,567
Hungary	- 332
Ireland	13,169
Italy	- 1,388
Latvia	- 133
Lithuania	- 242
Luxembourg	- 197
Malta	- 46
Netherlands	568
Norway	- 606
Poland	- 2,015
Portugal	- 1,289
Slovakia	- 520
Slovenia	463
Spain	- 2,717
Sweden	3,792
Switzerland	11,290
United Kingdom	5,465
Total	32,150

Source: Eurostat

Norway, Switzerland: EFPIA member associations (official figures)

5. Numero di aziende farmaceutiche nei paesi europei

EFPIA 2005	Units
Austria	64
Belgium	140
Cyprus	n.a.
Czech Republic	32
Denmark	41
Estonia	19
Finland	64
France	257
Germany	310
Greece	65
Hungary	28
Ireland	56
Italy	213
Latvia	21
Lithuania	16
Malta	n.a.
Netherlands	48
Norway	42
Poland	42
Portugal	141
Slovakia	23
Slovenia	16
Spain	239
Sweden	62
Switzerland	65
United Kingdom	74
Total	2,078

Note: Number of members as of 1 January 2005
 Germany: VFA (39 members); BPI (271 members)
 Source: EFPIA member associations

6. Composizione della spesa farmaceutica in Italia per principio attivo

Tavola 11 – Primi trenta principi attivi per spesa a carico SSN: confronto fra i primi 9 mesi del periodo 2001-2006

ATC	Principio attivo	Spesa lorda (milioni)	%	Rango 2006	Rango 2005	Rango 2004	Rango 2003	Rango 2002	Rango 2001
C	atorvastatina	308	3,0	1	2	1	3	4	8
A	omeprazolo	277	2,7	2	1	2	1	1	1
A	esomeprazolo#	256	2,5	3	5	6	8	74	-
C	simvastatina	236	2,3	4	3	3	2	3	4
C	amlodipina	211	2,1	5	4	4	4	2	2
R	salmeterolo+fluticasone	208	2,0	6	6	5	6	7	11
C	ramipril	159	1,6	7	8	14	15	19	34
J	amoxicillina+acido	152	1,5	8	7	7	5	8	9
C	valsartan+idroclorotiazide	144	1,4	9	15	33	39	46	60
A	pantoprazolo	132	1,3	10	16	19	24	27	45
C	doxazosin	130	1,3	11	10	11	11	11	10
J	claritromicina	124	1,2	12	9	13	10	9	7
C	rosuvastatina*	117	1,1	13	23	104	-	-	-
C	pravastatina	115	1,1	14	12	10	12	15	24
C	nitroglicerina	114	1,1	15	11	12	9	6	6
A	lansoprazolo	105	1,0	16	14	15	23	22	29
C	irbesartan+idroclorotiazide	102	1,0	17	20	24	35	50	83
G	tamsulosin	100	1,0	18	13	18	18	17	21
C	losartan+idroclorotiazide	95	0,9	19	18	21	26	39	53
C	omega 3	94	0,9	20	21	8	16	86	764
M	acido alendronico	89	0,9	21	19	29	41	75	120
L	bicalutamide	85	0,8	22	17	16	14	18	49
C	valsartan	84	0,8	23	28	31	40	49	61
C	irbesartan	84	0,8	24	31	37	46	54	71
A	rabeprazolo	80	0,8	25	36	41	48	55	88
J	levofloxacina	79	0,8	26	25	27	25	31	33
B	enoxaparina sodica	77	0,7	27	38	48	51	62	89
C	idroclorotiazide+enalapril	76	0,7	28	24	22	22	16	15
B	nadroparina calcica	75	0,7	29	30	30	31	29	51
N	paroxetina	74	0,7	30	22	25	19	12	18
Totale		3.984	38,8						
Totale spesa SSN		10.263							

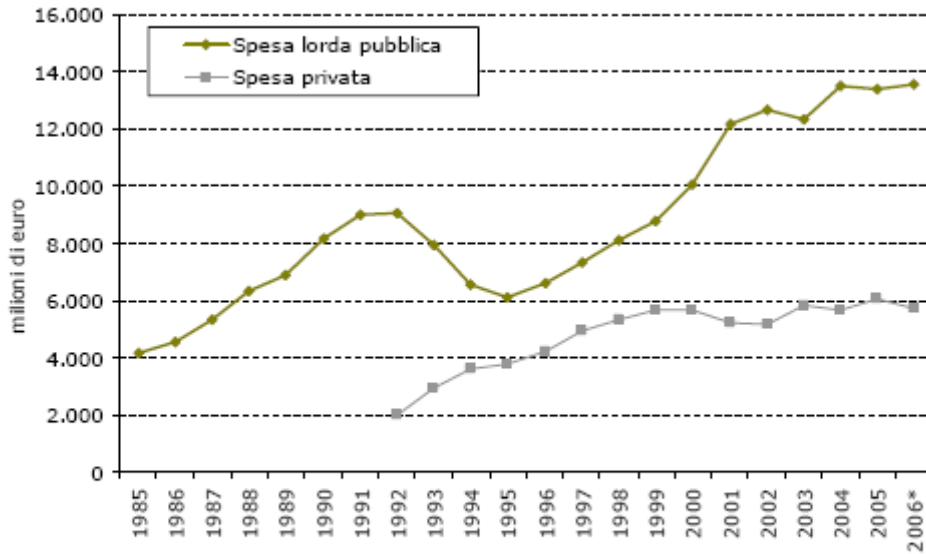
Sostanza commercializzata nel II trimestre del 2002

* Sostanza commercializzata nel I trimestre del 2004

° Sostanza commercializzata nel I trimestre del 2001

7. Andamento della spesa farmaceutica in Italia, 1985-2006

Figura 1 - Spesa farmaceutica territoriale in Italia nel periodo 1985 - 2006



* Stimato sulla base dell'andamento dei primi 9 mesi

Fonte: elaborazione OsMed su dati del Ministero dell'Economia e delle Finanze e IMS Health

8. Fasi del processo di ricerca e sviluppo di un farmaco

