

La ricerca in campo farmaceutico, ricerca di base*

di Mauro A. M. Carai e Giancarlo Colombo

1. Premessa

La ricerca di nuovi farmaci è difficilmente circoscrivibile ad un ambito nazionale, essa opera avendo come prospettiva nuove opportunità terapeutiche da diffondere a livello globale, questa è quindi la dimensione della partita ed è tanto più vero se si guarda alla ricerca di base, settore nel quale è inevitabilmente maggiore il peso della ricerca accademica, istituzionale e transnazionale, che mette a disposizione di tutti, in tempo reale, le sue scoperte.

2. Modelli in crisi

Dalla metà degli anni '90 il settore farmaceutico è stato caratterizzato dalla cosiddetta “merger-mania” che ha portato alla creazione delle *Big Pharma*, circa 15 aziende farmaceutiche di rilevanti dimensioni. La promessa di incrementare la ricerca di nuovi farmaci, grazie a queste fusioni ha avuto, apparentemente, l'effetto opposto, ogni anno declina il numero di nuovi farmaci originali introdotti in terapia. Le fusioni tra aziende sono state accompagnate da effetti sulle attività di ricerca e sviluppo determinati dalla volontà di ridurre il rischio finanziario legato alla ricerca, poiché sembra essere prioritario incrementare i ritorni a breve delle attività. Progressivamente l'interesse del settore privato, a livello globale, è andato focalizzandosi su “Sviluppo”, con un progressivo disimpegno da “Ricerca” e quindi dalla fonte principale di innovazione¹.

Tra le componenti che hanno portato alla perdita di produttività delle attività di ricerca e sviluppo, ve ne è una legata alla mera perdita di identità e creatività dei ricercatori, determinata dai nuovi modelli organizzativi. Precedentemente, l'industria farmaceutica si era sviluppata in aziende di dimensioni molto inferiori a quelle attuali, ognuna delle quali tendeva a sviluppare una sua cultura aziendale, campi di specializzazione, modi di procedere. Questo spesso creava una forte identità aziendale, un'idea condivisa della responsabilità sociale, come idea di contribuire alla salute di tutti: un clima favorevole alla creatività dei ricercatori.

Attualmente, l'esigenza di governo dei processi si è tradotta in una eccessiva rigidità organizzativa e gerarchica, che ha generato conformismo, formalismo, burocrazia. Aspetti che sono un limite a qualità più proprie di un'attività creativa: libertà, spontaneità, flessibilità, intuizione e diversità. A ciò si è accompagnato un assetto geografico caratterizzato da decisioni accentrate cui si accompagna una dispersione geografica dei ricercatori. La diretta conseguenza è la riduzione dello scambio informale, della cooperazione, del lavoro di gruppo, con una perdita della capacità di risolvere gli inevitabili problemi che compaiono nel corso delle ricerche. Non sorprende, perciò, la demoralizzazione dei ricercatori, la riduzione del loro numero, anche tramite il passaggio di persone esperte nella ricerca ad altre funzioni, senza che vi sia più una vera rilevanza, nella vita delle aziende e nelle decisioni strategiche dei ricercatori, ormai relegati ai margini dei processi di

* Paper per il 4° sottogruppo “Sistema sanitario e sistema produttivo” del gruppo di studio di Astrid su “Le politiche sanitarie”, coordinato da Claudio De Vincenti, Renato Finocchi Ghersi e Andrea Tardiola.

¹ Cfr. M. A.M. Carai, G. Colombo, G.L. Gessa, *La ricerca di nuovi farmaci*, in G. Macciotta (a cura di), *La salute e il mercato*, Astrid - Il Sole 24 Ore, Milano, 2008, pp. 49-78; P. Cuatrecasas, *Drug discovery in jeopardy*, in «Journal of Clinical Investigation», n. 116(11), 2006, pp.2837-2842; A. Matter e T.H. Keller, *Impact of non-profit organizations on drug discovery: opportunities, gaps, solutions*, «Drug Discovery Today», n. 13 (7-8), 2008, pp. 347-352; D. Weiss et al., *The “big pharma” dilemma: develop new drugs or promote existing ones?*, in «Nature Reviews Drug Discovery», n. 8, 2009, pp. 533-534.

decisione o del tutto estromessi da strutture aziendali affidate a dirigenti provenienti da una formazione e da esperienze lontane dal campo della ricerca, che potrebbero non cogliere la complessità della scienza ed il significato costitutivo che hanno ricerca e sviluppo nelle aziende farmaceutiche e nella percezione che la società ha di esse. La ricerca orientata dal marketing, che indica gli obiettivi dei programmi di ricerca: patologie, indicazioni, caratteristiche, prodotti da sviluppare, ha condotto la ricerca prevalentemente verso le *blockbuster drugs*, operando per immettere nel mercato farmaci che perseguono indicazioni che possono assicurare un elevato volume di vendite iniziali. Su tali scelte probabilmente pesa anche l'influenza esercitata da azionisti, investitori ed analisti finanziari, che potrebbero mal sopportare un ciclo di investimento che, nel settore farmaceutico, è di 10-20 anni, necessari a trasformare le nuove acquisizioni scientifiche in un prodotto².

3. Conseguenze attuali

La perdurante riduzione del numero di nuovi farmaci, ha frustrato le aspettative di progresso nelle terapie e sta causando un rapido cambiamento sul mercato dei farmaci. La progressiva perdita dei brevetti dei farmaci introdotti da tempo, arriverà al picco del fenomeno nel periodo 2011-2012, quando verrà meno un consistente numero di brevetti relativi a farmaci di larga diffusione, ciascuno dei quali attualmente fattura almeno 500 milioni di dollari, a livello globale. Negli stessi anni, e per la prima volta, è previsto un calo del valore delle vendite globali di farmaci³. Mentre ancora non è chiaro quale impatto avrà sugli equilibri del settore farmaceutico, l'attuazione di riforme sanitarie in USA ed in Cina.

4. Risorse in gioco

Il finanziamento della ricerca di nuovi farmaci, si inserisce nel quadro del finanziamento della ricerca biomedica, settore che include anche la ricerca biotecnologia, quella relativa ai dispositivi medici, la ricerca di base condotta da istituzioni pubbliche o private e ogni altra ricerca applicata ai sistemi sanitari.

Almeno la metà delle spese per la ricerca biomedica si concentra negli USA, dove esse assommano ormai a oltre 100 miliardi di dollari. Il 30% dei fondi è erogato dal governo sotto varie forme e ad esempio, nell'anno 2007, il bilancio del NIH (*National Institutes of Health*) è stato di 28,6 miliardi di dollari, come se in Italia questo tipo di ricerca fosse stata sostenuta da 5 miliardi di dollari erogati dallo stato⁴.

In questo contesto è bene sottolineare che lo sviluppo di un nuovo farmaco, processo che dura 10-12 anni ma può arrivare sino a 20 anni, richieda un investimento generalmente stimato in 1,3 miliardi di dollari. Tale cifra è indicativa e convenzionale, posto che deve inglobare anche il costo delle ricerche che non si concludono con l'introduzione in terapia di un nuovo farmaco. Interruzioni spesso legate a ragioni strategiche o finanziarie e nella rimanente parte a motivi legati al mancato raggiungimento degli obiettivi⁵.

² Cfr. J. Drews, *What's in a number?*, in «Nature Reviews Drug Discovery», n. 5, December 2006, p. 75; F. Ullman e R. Boutellier, *Drug discovery: are productivity metrics inhibiting motivation and creativity?*, in «Drug Discovery Today», n. 13, 2008, pp. 997-1001.

³ J. Dixon et al., *Vertical disintegration: a strategy for pharmaceutical businesses in 2009?*, in «Nature Reviews Drug Discovery», n. 8, June 2009, p. 435.

⁴ Cfr. M. Hamilton et al., *Financial Anatomy of Biomedical Research*, cit.; J. Loscalzo, *Homocysteine Trials - Clear Outcomes for Complex Reasons*, in «The New England Journal of Medicine», n. 354, 2006, pp. 1665-1667

⁵ J. Dixon et al., *Vertical disintegration: a strategy for pharmaceutical businesses in 2009?*, cit..

5. Ricerca e ricerca di base

Il rapporto tra ricerca di base e ricerca di sviluppo, che può essere identificata principalmente con quella clinica, è in rapido cambiamento. La ricerca di base è definibile come un insieme di attività teoriche e sperimentali che hanno lo scopo di incrementare la conoscenza dei processi naturali, condotte anche senza che ne sia individuabile inizialmente una specifica applicazione o sviluppo. Appartengono alla ricerca di base anche attività che non sono facilmente identificabili come *drug discovery*, molte scoperte che portano all'identificazione di nuovi *target* per la cura di malattie ed alla messa a punto di nuovi farmaci, in origine non partono con questo obiettivo. Inoltre è intuibile come, a livello mondiale, un numero molto alto di istituzioni, spesso pubbliche o ascrivibili al terzo settore, svolgano ricerche di base nel campo medico e biologico, generando le conoscenze di base a partire dalle quali possono iniziare le ricerche volte alla messa a punto dei farmaci veri e propri, di conseguenza è difficile valutare l'insieme del sostegno finanziario che rende possibile questo complesso di attività scientifiche. L'industria farmaceutica nel 2007 ha investito nella ricerca, globalmente circa 60 miliardi di euro, così suddivisi per area geografica: 26 miliardi in Europa, 25,8 in USA e 8 in Giappone, la quota italiana è invece, per lo stesso anno, pari a 1,17 miliardi⁶.

Tabella 5.1 Andamento dell'occupazione nella ricerca, confronto tra industria farmaceutica e totale del settore in Italia

anno	Industria farmaceutica	Totale ricerca (privata e pubblica)
1985	6.120 (7,12%)	85.943
1996	5.217 (3,64%)	143.086
2007	6.250 (3,50%)	178.205

Tra parentesi incidenza percentuale degli addetti dell'industria farmaceutica sul totale degli addetti alla ricerca in Italia

Dalla metà degli anni novanta è in mutamento anche la distribuzione degli investimenti in ricerca, da parte dell'industria farmaceutica, con una diminuzione di quelli relativi alla ricerca di base, passata, a livello globale, da circa il 65 per cento del totale, del 1991, al 40 per cento del 2003 e prevista in ulteriore calo⁷. Se ci si riferisce all'anno 2007 e all'Europa, si rileva una incidenza ancora minore, gli investimenti in ricerca pre-clinica dell'industria, sono stati pari al 27 per cento del totale. Per quanto riguarda l'Italia, gli investimenti in ricerca di base sostenuti dall'industria farmaceutica, sono in linea con la percentuale dell'industria europea appena richiamata⁸. La ricerca pubblica, nonostante i suoi problemi, rappresenta ancora una quota elevata delle spese per ricerca del settore, pari al 51 per cento, contro una media europea del 35 per cento. Il combinato dei diversi dati indica come, nel nostro paese, stenti ad affermarsi l'indispensabile estensione delle attività di ricerca, con una doppia debolezza sia del settore pubblico sia di quello privato, che rischia di penalizzare il fondamentale sostrato della ricerca di base. Questo non significa che via sia una irrilevanza del sistema-paese in termini culturali e scientifici o che l'industria farmaceutica presente in Italia non si applichi alla missione fondativa della ricerca. Occorre tenere presente che l'industria farmaceutica, in Italia, mantiene la più alta intensità di attività di ricerca, rispetto ad ogni altro

⁶ Cfr. A. Edwards, Open-source science to enable drug discovery, in «Drug Discovery Today», n. 13, 2008, pp. 731-733

⁷ J.A. DiMasi et al., *The price of innovation: new estimates of drug development costs*, in «Journal of Health Economics», n. 22, 2003, pp. 151-185

⁸ Cfr. EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in figures*, Key Data, 2009 update; Farmindustria, *Il valore dei medicinali e dell'industria farmaceutica in Italia*, Aggiornamento ottobre 2008, pp. 9-20; *Ricerca e Sviluppo nel settore del farmaco*, in Farmindustria, *Indicatori farmaceutici 2009*, pp. 95-121.

settore industriale avanzato (considerata come il combinato dei rapporti tra spesa in ricerca in relazione al fatturato e come incidenza del personale impegnato in ricerca rispetto al totale degli addetti)⁹. Nella tabella 5.1 è riportato l'andamento storico del numero di addetti alla ricerca e l'incidenza sul totale degli addetti alle attività di ricerca, il loro numero appare in leggera ripresa nell'ultimo decennio, ma senza un vero progresso dimensionale, anche la chiusura dei laboratori di ricerca di una singola azienda, annunciato mentre chiudiamo questo capitolo, potrebbe incidere in modo molto rilevante sia sul numero totale degli addetti sia sul totale degli investimenti. Già due anni fa si era osservato come qualunque ulteriore disimpegno avrebbe potuto intaccare significativamente il numero degli addetti e la massa critica della ricerca industriale¹.

Il settore risente anche della continua caduta degli investimenti in ricerca nel paese, passati dal 1,30 per cento del PIL del 1990 al 1,07 per cento del 2001. Tali cifre riflettono gli esiti delle politiche pubbliche, le scelte delle aziende e l'effetto di altri fattori, che in termini generali hanno affievolito l'intensità della ricerca italiana, cui ha contribuito la scomparsa, quali entità autonome, di molte società italiane, incorporate nel sistema delle multinazionali. In ogni caso, se si considerano le 50 più rilevanti grandi imprese, presenti in Italia, che investono in ricerca e sviluppo si osserva come il 30 per cento di esse siano aziende farmaceutiche, equamente ripartite tra imprese multinazionali e imprese a capitale prevalentemente italiano¹⁰.

Tabella 5.2 Raffronto tra dimensioni del mercato interno e investimenti in R & S dell'industria nei principali paesi europei

	Vendite interne	Investimenti R & S
Francia	178	350
Germania	206	400
Italia	100	100
Regno Unito	88	550
Spagna	90	75

I valori relativi all'Italia sono stati posti pari a 100

Un altro elemento cruciale del delicato equilibrio del sistema della ricerca nel campo farmaceutico, è rappresentato dall'entità del mercato nel quale è realizzato il fatturato dell'industria di settore. La sua dimensione dovrebbe influenzare l'entità e il respiro temporale degli investimenti in ricerca. In Italia la razionalizzazione della spesa pubblica è avvenuta in modo rapido, contemporaneamente al processo di ristrutturazione mondiale del settore, diventando, a sua volta, un elemento della ristrutturazione dell'industria avvenuta in Italia e dell'attuale posizionamento, per quanto riguarda le dimensioni, delle aziende italiane nel panorama mondiale. Attualmente su un mercato mondiale dei farmaci stimato in oltre 460 miliardi di dollari all'anno, l'Italia rappresenta circa il 3,6 per cento di questo mercato (dati riferiti a marzo 2009)¹¹.

Nella tabella 5.2 è possibile confrontare la dimensione del mercato interno dei farmaci e gli

⁹ Farindustria, *Il valore dei medicinali e dell'industria farmaceutica in Italia*, cit.; *Ricerca e Sviluppo nel settore del farmaco*, cit..

¹⁰ Fondazione CRUI, consultata sul sito: http://fondazionecru.it/eracareers/italy/grandi_imprese.htm, il 9 novembre 2009.

¹¹ IMS Health, sito <http://view.respond.imshealth.com/?j=fe821c70706c03757c&m=fef31377726304&ls=fd016777767007477127976&l=fe9615727662037d73&s=fe2515777364027b711779&ju=fe5a137772600c7d7615&r=0>. Ultima visita 11 novembre 2009.

investimenti in ricerca e sviluppo (R & S) dell'industria farmaceutica nei principali paesi europei, (anni 2007 e 2009). La correlazione è complessa. Essa appare abbastanza lineare se si considerano quattro paesi (Francia, Germania, Italia, Spagna), in Francia e Germania gli investimenti in R & S hanno un'incidenza maggiore che in Italia, anche rispetto alle dimensioni dei rispettivi mercati interni. Includendo il Regno Unito, che assomma alle minori dimensioni del mercato interno, le maggiori spese in R & S, i rapporti appaiono più articolati e legati anche all'assetto storico della ricerca in ciascuna realtà, oltre che alla mera presenza di aziende multinazionali di grandi dimensioni, originarie ed ancora sostanzialmente basate in un dato paese. Presenze queste ultime non rilevabili in Italia e Spagna¹².

6. La ricerca italiana produce cultura

Si può tentare di valutare l'attività della ricerca in campo farmaceutico, usando degli indicatori, di tipo meramente culturale. Se si considerano, le pubblicazioni relative a ricerche nel campo della farmacologia, prodotte in un dato paese (assumendo che esse siano indicative di un sottostante culturale importante per la ricerca di nuovi farmaci) presenti in banche internazionali, si osserva come l'Italia abbia una produzione scientifica (tabella 6.1), che è, per numero di pubblicazioni, pari a quella della Francia e non molto inferiore a quella della Germania, anche in questo caso risultano più marcate le differenze col Regno Unito. Analogamente, tra i ricercatori più influenti a livello mondiale, come definiti nel *database ISI Highly Cited.com*SM di Thomson Reuters, si osserva che alla voce "Farmacologia" sono presenti 11 ricercatori italiani (pari al 3,5 per cento del totale), 5 di essi appartengono a istituzioni pubbliche di ricerca (università, Consiglio Nazionale delle Ricerche), 5 ad aziende farmaceutiche italiane e uno ad un'istituzione di ricerca del terzo settore. Nelle altre discipline, Scienze Cliniche, Biologia e Biochimica, Neuroscienze, Biologia Molecolare e Genetica, la presenza dei ricercatori italiani ha un'incidenza minore e decrescente secondo l'ordine riportato.

Tabella 6.1 ricerche pubblicate in campo farmacologico

	pubblicazioni
Francia	105
Germania	125
Italia	100
Regno Unito	190
Spagna	75

Il numero di pubblicazioni effettuato da ricercatori che operano in Italia è posto pari a 100 (periodo compreso tra aprile 2007 e marzo 2008)

Questa potenzialità culturale deve però essere tradotta concretamente in una maggiore importanza che il sistema della ricerca italiano, pubblico e privato, deve avere nello sviluppo di nuovi farmaci, perché il sistema della ricerca italiana nel settore rischia di produrre cultura scientifica, ma di non avere una struttura abbastanza robusta ed articolata che lo sostenga nel completare il percorso delle ricerche, sino alla effettiva immissione nel mercato di farmaci originali in grado di conquistare quote di mercato a livello globale. Nel quale la rilevanza di prodotti

¹² Cfr. 9. Ricerca e Sviluppo nel settore del farmaco, in Farindustria, Indicatori farmaceutici 2009, pp. 95-121; Fondazione CRUI, consultata sul sito: http://fondazionecru.it/eracareers/italy/grandi_imprese.htm, il 9 novembre 2009; M. Goodman, *Market watch: Pharma industry strategic performance: 2008-2013E*, in «Nature Reviews Drug Discovery», n. 8, 2009, p.348; M. Hamilton et al., *Financial Anatomy of Biomedical Research*, cit; Innovative Medicines Initiative, sito <http://www.imi.europa.eu>, ultima visita 2 ottobre 2009; IMS Health, sito <http://view.respond.imshealth.com/?j=fe821c70706c03757c&m=fef31377726304&ls=dfd016777767007477127976&l=fe9615727662037d73&s=fe2515777364027b711779&ju=fe5a137772600c7d7615&r=0>. Ultima visita 11 novembre 2009.

originali italiani è forse oggi sottorappresentata, rispetto all'importanza che l'insieme della ricerca italiana riesce ad esprimere in termini di avanzamento scientifico.

D'altro canto la "crisi brevettuale" del 2011-2012 investirà anche le aziende italiane che commercializzano farmaci sotto licenza, causando un'erosione dei fatturati. Sul fronte del sistema pubblico di finanziamento della ricerca, nelle sue varie articolazioni: Fondo di Funzionamento Ordinario delle Università (FFO), Progetti di Interesse Nazionale (PRIN), Fondo Investimenti Ricerca di Base (FIRB), si deve constatare come tali sistemi siano coinvolti in processi di riforma, dei quali non si intravede la fine, mentre tagli, stagnazione e rinvii nell'erogazione dei fondi rischiano di essere esiziali per il proseguimento di molte attività di ricerca. La situazione potrebbe avere esiti più gravi di quelli meramente desumibili dalla somma aritmetica dei tagli ai finanziamenti che riguardano il settore: bisogna rendersi conto che occorrono molti anni per organizzare le infrastrutture, le complesse attrezzature e costituire i *team* dotati delle competenze necessarie a portare avanti le ricerche in campo biomedico. Se si arrivasse, in questa situazione, alla dissoluzione dei gruppi di ricerca e delle loro infrastrutture, occorrerebbero tempi e risorse inimmaginabili, prima di poter reintegrare il paese ad un livello accettabile di presenza nel campo della ricerca dei nuovi farmaci.

7. Obiettivi

Dal punto di vista delle prospettive scientifiche i classici modelli di *drug discovery* sono in cambiamento, sono in crisi i grandi *screening* di molecole, la rivoluzione genomica sta mettendo a disposizione nuovi razionali clinici per farmaci mirati e sempre più tendenti alla personalizzazione delle terapie. Il numero dei possibili *targets* terapeutici, raggiungibili da piccole molecole o da proteine/anticorpi è stimato in circa 8000, i farmaci in uso agiscono su non più di 300 di questi possibili *targets*. Altri 100 meccanismi biologici potrebbero essere interessati da farmaci che si trovano attualmente a diversi livelli di studio. I farmaci con un nuovo meccanismo d'azione originale introdotti in terapia ogni anno non sono più di cinque, a livello mondiale.

L'attuale farmacopea mondiale si compone di 21.000 farmaci (inclusi differenti sali di una stessa sostanza, vitamine e diagnostici), essi derivano da 1.357 farmaci originali, classificabili in circa 1.200 piccole molecole e in oltre 160 farmaci di derivazione biologica. Relativamente al bersaglio biologico nell'organismo, si può distinguere tra 1.065 farmaci che hanno come *target* una proteina, o una sua porzione particolare. I *targets* molecolari identificati sono 324, considerando poi criteri di identità tra proteine, il loro numero è espandibile sino a 604. Di queste proteine 266 sono derivate dal genoma umano, i rimanenti *targets* appartengono ad altri organismi (batteri, funghi, virus). I geni umani, coinvolti nei meccanismi d'azione dei farmaci, sono stimati in 1.048 e rappresentano il 3,5% del genoma.

Per quanto riguarda i farmaci di recente introduzione, sono valutati in 76 i *target* dei farmaci biologici e in 15 i *target* degli anticorpi terapeutici. L'innovazione nella terapia delle principali patologie è stimata avere una cadenza decennale, se si osserva il periodo compreso tra il 1989 ed il 2000 si rileva che sono state 361 le nuove entità molecolari introdotte in terapia, di queste il 76 per cento agisce su un meccanismo per il quale esistevano già altri farmaci, il 6 per cento di esse agisce con un meccanismo che non era stato ancora utilizzato in terapia, mentre il restante 18 per cento non ha un meccanismo completamente delucidato a livello molecolare¹³.

La crescente complessità della ricerca farmaceutica ed il profondo mutamento del suo assetto finanziario ed organizzativo, ha anche portato ad ipotizzare scenari tendenziali³, in cui potrebbe essere utile la separazione di tre funzioni: ricerca, sviluppo, marketing. Il processo,

¹³ Cfr. J.A. DiMasi et al., *The price of innovation: new estimates of drug development costs*, cit.; J. Drews, *What's in a number?*, cit.; J.P. Overington et al., *How many drug targets are there?*, in «Nature Reviews Drug Discovery», n. 5, 2006, pp.993-996; P. Sanseau et al., *The genetics of a pharma merger. Short survey*, in «Drug Discovery Today», n. 14, 2009, pp. 334-336.

definito di disintegrazione verticale delle attività legate al farmaco, è in parte già in atto, anche se al momento non è prevedibile se arriverà a separazioni così nette. Un settore che suscita un grande interesse, dal punto di vista della scoperta di nuove terapie e per la crescente rilevanza economica del settore, è quello definito *biotech* o biotecnologico; le aziende biotecnologiche sviluppano nuovi farmaci, derivati da proteine o da composti chimici, spesso precursori di nuove classi terapeutiche. I farmaci derivati da proteine sono costituiti da molecole grandi e complesse, prodotte da microrganismi viventi o da cellule di mammiferi. Spesso si tratta, in origine, di aziende piccole e flessibili nate spesso intorno ad una singola tecnologia. I farmaci originati da questo settore avranno un peso crescente nell'innovazione terapeutica ed in termini di mercato cresceranno in modo superiore ai farmaci tradizionali. Storicamente il settore *biotech* origina da fondamentali scoperte avvenute soprattutto in Europa e segnatamente nel Regno Unito, successivamente lo sviluppo dei prodotti derivanti da queste conoscenze è avvenuto negli USA, dove si è sviluppata un'importante e redditizia industria. Se si escludono le aziende di dimensioni e redditività maggiori, il settore *biotech* si caratterizza per la presenza di aziende medio-piccole, con programmi ed un respiro temporale limitato dalle procedure con cui si finanziano. Il loro ruolo nella messa a punto di nuovi farmaci è in forte crescita, ma ancora non sostituirà quello dei sistemi precedenti in campo farmaceutico¹⁴. L'industria farmaceutica tende ad entrare nel settore *biotech* attraverso l'acquisto di aziende esistenti, che hanno già sviluppato farmaci di una certa importanza, considerando le prime 10 aziende del settore nel 2005 (nessuna italiana, una lo è stata in origine), si nota che nel giro di 3 anni, 6 di esse sono state acquistate da grandi multinazionali¹⁵.

Le grandi sfide che attendono la ricerca farmaceutica, riguardano l'innovazione dei modelli pre-clinici e clinici; l'identificazione e validazione di nuovi *target*, con la messa a punto di sostanze biodisponibili in grado di interagire con gli enzimi umani e di sostanze con alta affinità per le proteine umane; l'innovazione in campo tossicologico con particolare riguardo alla evoluzione delle tecniche di tossicologia predittiva, con la creazione di banche dati, aperte e documentate, sui profili di tossicità di ogni composto che sia stato soggetto di sviluppo nell'animale o nell'uomo; la necessità di una diversa modulazione delle strategie brevettuali, oggi troppo larghe nella definizione dei *claims*, e in virtù di ciò limitanti possibili altre ricerche su un dato farmaco¹⁶. Queste sfide sono alla portata del sistema italiano della ricerca di nuovi farmaci, includendo in esso, oltre l'industria, il sistema pubblico della ricerca nelle sue varie articolazioni ed il sistema sanitario nazionale. Oltre a questi obiettivi strategici, il tessuto italiano, fatto di aziende di medie dimensioni, che hanno conservato spesso una specifica identità e tradizione in determinati campi della terapia, e quindi della ricerca, potrebbe vantaggiosamente perseguire anche obiettivi di medio periodo. Una via possibile riguarda percorsi di ricerca che perseguano reali miglioramenti di terapie esistenti, studiando degli analoghi o ottimizzando l'uso di entità terapeutiche in uso. Tale tipo di innovazione, definita incrementale, è di grande utilità e può riguardare il miglioramento di molti aspetti dell'azione dei farmaci: maggiore efficacia della terapia, riduzione di effetti collaterali, miglioramento dell'aderenza del paziente alla terapia, estensione delle indicazioni di un dato farmaco, studio di prodotti, derivati da uno precedente, meglio adattabili a sottogruppi di pazienti. Gli investimenti in questo tipo di ricerca possono essere meno lucrativi di altri, ma di rischio più contenuto. Il complesso di queste attività può quindi riguardare attività come: (a) miglioramenti formulativi, (b) semplificazione posologica, (c) messa a punto di composti con migliore farmacocinetica, (d) ottenimento di analoghi che apportino miglioramenti terapeutici rispetto ai farmaci capostipite, (e) migliorare la biodisponibilità di farmaci esistenti, (f) aumento della potenza, (g) riduzione degli effetti collaterali, (h) superamento dei meccanismi di farmaco-resistenza (per

¹⁴ N.N. Malik, in «Drug Discovery Today», n. 14, 2009, pp. 439-441.

¹⁵ N.N. Malik, *Drug discovery: past, present and future*, in «Drug Discovery Today», n. 13, 2008, pp. 909-912.

¹⁶ Cfr. J. Loscalzo, *Homocysteine Trials - Clear Outcomes for Complex Reasons*, cit.; J.M. Lundberg e C. Reilly, in «Drug Discovery Today», n. 14, 2009, pp. 818-821; P. Sanseau et al., *The genetics of a pharma merger. Short survey*, cit.; E.F. Schmid e D.A. Smith, *Pharmaceutical R&D in the spotlight: why is there still unmet medical need?*, in «Drug Discovery Today», n. 12, 2007, pp.998-1006

antitumorali, antivirali, antibiotici). In tale contesto si dovrà valutare la possibilità di includere anche farmaci privi di copertura brevettuale. Fatte salve le fondamenta degli attuali meccanismi che regolano la validità temporale dei brevetti, non si può pensare di non aggiornare le conoscenze, con le tecnologie più aggiornate, su farmaci usati da grandi popolazioni di pazienti.

Altre opportunità riguardano il settore delle malattie tropicali, che non vanno viste solo come un'occasione per indirizzare la ricerca e l'attività dell'industria verso scopi umanitari. I grandi paesi emergenti si trovano nelle zone dove tali malattie hanno un'alta incidenza e possono diventare un potenziale mercato di nuovi trattamenti efficaci. Le malattie tropicali sono principalmente delle malattie infettive e parassitarie, e a tale riguardo potrebbe essere utile la lunga tradizione, italiana, nel campo dei farmaci antinfettivi.

8. Conclusioni

Per mantenere il livello attuale, infrastrutturale, occupativo e culturale e per poterlo accrescere sino a fargli acquistare una maggiore rilevanza ed incidenza, si deve pensare di sviluppare nuovi modelli di *drug discovery*, che riducano l'attuale gap traslazionale, mettendo insieme: (a) istituzioni pubbliche di ricerca con la loro capacità di scoprire nuovi target terapeutici, in un ambiente aperto a creatività, innovazione scientifica, libertà di ricerca, varietà intellettuale ed originalità; (b) strutture assistenziali, del Sistema Sanitario Nazionale, universitarie e private, che apportino la loro conoscenza dei pazienti e delle patologie; (c) la capacità organizzativa nel guidare lo sviluppo di nuovi farmaci, propria dell'industria. Per favorire queste aggregazioni si può agire con delle linee-guida, ormai note: (a) finanziare la costituzione di piattaforme tecnologiche condivise, promuovere la qualificazione delle strutture pubbliche che si occupano di ricerca di base e promuovere la specializzazione nella ricerca clinica sui farmaci di quelle strutture assistenziali che meglio siano modificabili allo scopo; (b) rendere rilevanti, semplici e costanti le agevolazioni fiscali alla ricerca condotta in collaborazione tra aziende ed istituzioni pubbliche, su questo punto che è da anni proposto e condiviso, si dovrebbe trovare un più concreto consenso da parte delle amministrazioni statali preposte, affinché sia effettivamente fruibile da tutti coloro che ne sono interessati; (c) orientare con piani mirati (simili ai bandi AIFA) la ricerca di base su determinati temi, legati a patologie di rilevante interesse, per incidenza o assenza di trattamenti efficaci; (d) sostenere la formazione dei ricercatori, con percorsi che possano meglio prevedere le specifiche esigenze delle aziende farmaceutiche; (e) sostenere analogamente anche i settori di nicchia nei quali sono *leader* aziende italiane. Infine due considerazioni, la prima riguarda la necessità di porre attenzione ad una serie di nuovi protagonisti, emergenti, nelle attività di sostegno alla ricerca: istituzioni in grado di supportare a livello finanziario o anche infrastrutturale, attività di ricerca in campo biomedico, il loro ruolo in futuro tenderà ad accrescersi ed a meglio definirsi. Si tratta di enti sopranazionali, come le emanazioni dell'Unione Europea, che ad esempio ha varato, in collaborazione con l'associazione delle industrie farmaceutiche europee (EFPIA), il programma denominato IMI (*Innovative Medicines Initiative*), al fine di incrementare gli investimenti in ricerca e sviluppo da parte dell'industria, per superare la frammentazione della ricerca in Europa e mettere insieme le competenze e le risorse pubbliche e private. L'iniziativa dovrebbe incrementare di almeno 200 milioni l'anno (metà provenienti dalla Commissione Europea e metà provenienti dalle industrie) gli investimenti nella ricerca dei farmaci¹⁷. Anche se va detto, che il vero balzo potrebbe arrivare solo dall'istituire, a livello europeo, un'entità in grado di sostenere con costanza il lavoro dei ricercatori, in una cornice di normalità, superando la logica della straordinarietà, usata sinora per dare sostegno solo a grandi progetti o a particolari eccellenze scientifiche. L'altro livello che sta acquistando importanza, nel supporto alla ricerca, è quello che può essere definito locale, a sua volta esso si divide in enti locali veri e propri ed in istituzioni come le fondazioni bancarie o altre fondazioni di varia natura che esplicano un'azione di sostegno ad attività di ricerca. La vicinanza di

¹⁷ M. Hamilton et al., *Financial Anatomy of Biomedical Research*, cit..

questi soggetti alle realtà locali ha consentito la promozione ed il sostegno finanziario di iniziative (parchi scientifici, centri di ricerca) prevalentemente nati dall'esigenza di imprimere una crescita a particolari competenze locali, spesso nate all'interno delle università presenti nel territorio. Più recentemente sono state varate iniziative di più ampio respiro, con il varo di bandi di ampiezza nazionale su specifici temi e dotati di risorse rilevanti per la realtà italiana (come il bando per il sostegno alla ricerca nel campo delle neuroscienze, della Compagnia di San Paolo). Enti pubblici locali e organizzazioni private hanno svolto ruoli ancora più diretti nel campo della ricerca, sostenendo l'attività di centri di ricerca, storicamente importanti, nella delicata fase del loro abbandono da parte di multinazionali in fase di ristrutturazione e disimpegno dalle attività di ricerca in Italia. La crescita dell'impegno da parte di questi nuovi soggetti è positiva anche in termini di modernizzazione ed adeguamento della realtà italiana a quella di paesi più avanzati, dove istituzioni simili contribuiscono ad un pervasivo sostegno alla ricerca ed all'innovazione. Tuttavia, questa non può essere la soluzione alla mancanza di una chiara politica statale della ricerca in questo settore altamente strategico, alla necessità di chiare indicazioni in merito alla politica farmaceutica nel medio e lungo periodo, in modo che le aziende possano avere una ragionevole base di programmazione delle attività di ricerca e ad un'azione di sostegno e rilancio della ricerca biomedica nelle strutture pubbliche.