



3. La ricerca di nuovi farmaci

di MAURO CARAI (*Publicato in La regolazione del ciclo e dei prezzi dei prodotti farmaceutici e il sostegno dell'innovazione e della ricerca. Confronti europei e proposte di riforma - Luglio 2007*)

SOMMARIO: 1. Prospettiva storica - 2. Prospettiva attuale - 3. Il peso della ricerca - 4. La sua localizzazione - 5. L'Europa - 6. Italia - 7. Quale sviluppo - 8. Alcune possibili linee d'azione - Bibliografia - Note

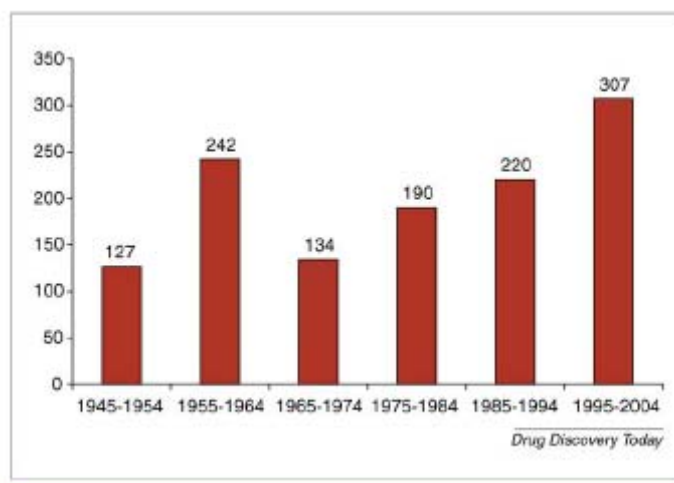
1. Prospettiva storica

Da un punto di vista storico essa inizia nel XIX secolo, all'epoca in cui 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 completerà questo ciclo di innovazioni, consentendo, attraverso l'utilizzo di una via diretta di somministrazione, un progresso notevole delle possibilità di intervento farmacologico. 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 ha fornito le tecnologie utilizzate per estrarre e identificare i principi attivi dalle piante medicinali, la conoscenza degli effetti 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, potenza ed efficacia.

Successivamente si crea l'interazione di queste discipline con quelle legate alla ricerca clinica: anatomia, fisiologia ed 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.



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 saperi sottostanti, generati 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 tecnologie, che avvengono innanzitutto nelle realtà, legate alla ricerca di base, e alla continua cura ed osservazione dei pazienti che avviene nelle strutture sanitarie, intese nel loro vasto complesso. Convenzionalmente la ricerca in questo campo è distinta in ricerca di base, applicata e di sviluppo. La prima è volta alla scoperta delle leggi naturali, di nuove evidenze che portino ad approfondire la conoscenza dei fenomeni o anche alla messa a punto di nuove tecniche di indagine da utilizzarsi nell'ambito delle scienze mediche. La ricerca applicata, partendo dalle conoscenze della scienza di base, mira ad ottenere dall'insieme di esse una tecnologia, un prodotto, che possa essere reso oggetto di commercio. La ricerca detta di sviluppo si basa sui risultati delle due precedenti, di base ed applicata, ed è volta alla messa a punto finale della tecnologia o del prodotto nella forma idonea, e coi contenuti necessari alla sua immissione nel mercato. Storicamente si riconoscono tre principali punti di partenza per la ricerca di nuovi farmaci: fisiologico, meccanicistico e genetico, essi non vanno intesi come l'uno alternativo all'altro, anzi l'integrazione di informazioni di provenienza eterogenea può essere d'aiuto nell'identificazione dei nuovi farmaci. L'approccio fisiologico identifica nuovi farmaci attraverso lo studio dell'organismo *in toto*, dato che vi sono malattie che si manifestano solo a livello di organismo (ad esempio le malattie psichiatriche, metaboliche, cardiovascolari, gastrointestinali). Con questo criterio, tra gli anni quaranta e la fine degli anni settanta, sono state poste le basi per il trattamento di malattie infettive, infiammatorie, cardiovascolari, respiratorie e psichiatriche. Utilizzando fenotipi rilevanti per una data malattia, oppure procedendo su cellule o su modelli animali sono stati avviati *screening*, in cieco, di composti di origine biologica o derivanti da sintesi chimiche. I corticosteroidi sono stati scoperti studiando una frazione proteica surrenale, farmaci antinfiammatori non steroidei come l'indometacina e l'ibuprofene durante un vasto *screening* di derivati della serotonina e acidi carbossilici, studiandone l'effetto in un modello animale di infiammazione. Importanti farmaci utilizzati nei disturbi psichiatrici sono stati identificati per caso o serendipità: gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina durante uno *screening* volto all'identificazione di farmaci antistaminici, gli inibitori delle monoamino-ossidasi identificati osservando gli effetti di farmaci utilizzati nella terapia della tubercolosi. I primi farmaci utilizzati nel trattamento delle psicosi, i composti fenotiazinici, erano stati sviluppati alla fine del XIX secolo, come coloranti, alcuni decenni più tardi se ne scoprirono gli effetti antistaminici e sedativi e infine se ne identificarono gli effetti neurolettici. In altri casi l'identificazione del meccanismo fisiologico ha guidato la scoperta di nuovi farmaci, la scoperta del ruolo del sistema renina-angiotensina nel controllo della pressione sanguigna, ha portato allo sviluppo dei farmaci inibenti l'enzima di conversione, a partire, in questo caso, da composti contenuti nel veleno di serpenti della famiglia delle *Crotalidae*. L'approccio meccanicistico nella scoperta di nuovi farmaci, pone al centro della sua indagine i meccanismi intracellulari, e quindi i loro effettori, comparando tali sistemi effettori di cellule di organismi in cui si manifesta la malattia, con quelli di uguali organismi sani. Questo tipo di ricerca è di frequente utilizzo, ad esempio, in campo oncologico, dove è stato condotto un enorme

lavoro nell'identificazione di possibili bersagli terapeutici intracellulari. Secondo alcuni i risultati, frutto di queste ricerche, sarebbero ancora al di sotto delle aspettative. Perché è vero che sono state scoperte valide terapie per alcuni tipi di leucemia, ma non vi è stato un significativo impatto sulla terapia dei tumori solidi che rappresentano il novanta per cento di tutti i tumori (del seno, colon, polmoni e prostata, attualmente la prima causa di morte nel gruppo di età compreso tra 45 e 64 anni). La conoscenza delle modalità di trasmissione dei segnali tra cellule ed al loro interno, rappresenta una via promettente per l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici mirati sulla funzione dei mediatori extracellulari e dei loro effettori intracellulari. Tale approccio ha avuto un ruolo fondamentale nelle terapie che riguardano il sistema nervoso, centrale e periferico, attualmente ha condotto ad interessanti applicazioni in altri ambiti terapeutici, come nel caso dell'eritropoietina utilizzata nell'anemia, degli interferoni nella sclerosi multipla e degli anticorpi per il *tumor necrosis factor* α nell'artrite reumatoide. Infine, l'approccio che parte dallo studio dei geni compara la differente espressione genica in cellule e tessuti che sono interessati o no dalla malattia, tale approccio sembra essere attualmente utile per correlare determinate malattie al polimorfismo di un singolo nucleotide, e quindi adatto ad identificare i *markers* di una malattia piuttosto che, in questa fase, possibili terapie. Talvolta le nuove terapie hanno dei bersagli non direttamente coinvolti nella eziologia della malattia che si propongono di curare: i glucocorticoidi e le sostanze che agiscono sui recettori adrenergici β_2 non sembrano avere un ruolo nell'insorgenza dell'asma, ciononostante i farmaci da essi derivati risultano essere efficaci sulle manifestazioni della malattia. Allo stesso modo nella terapia dell'ipertensione si utilizzano farmaci che agiscono con meccanismi differenti: inibitori dell'enzima di conversione, calcio antagonisti, antagonisti adrenergici di tipo α_1 o β_1 , diuretici, nonostante non siano ancora chiare le cause dell'ipertensione essenziale. Ciò che emerge è che occorre mantenere un approccio dialettico che eviti il riduzionismo meccanicistico, a livello cellulare e genetico, mantenendo una visione fisiologica e clinica della malattia per la quale si intendono trovare nuove terapie. Infine si può riflettere sulle parole di Sidney Fabres, padre della chemioterapia antitumorale, "la storia della medicina ci fornisce esempi di cure note molti anni, decenni e perfino secoli prima che il meccanismo d'azione di queste cure fosse compreso, dalla vaccinazione alla digitale all'acido acetilsalicilico".

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.

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 .

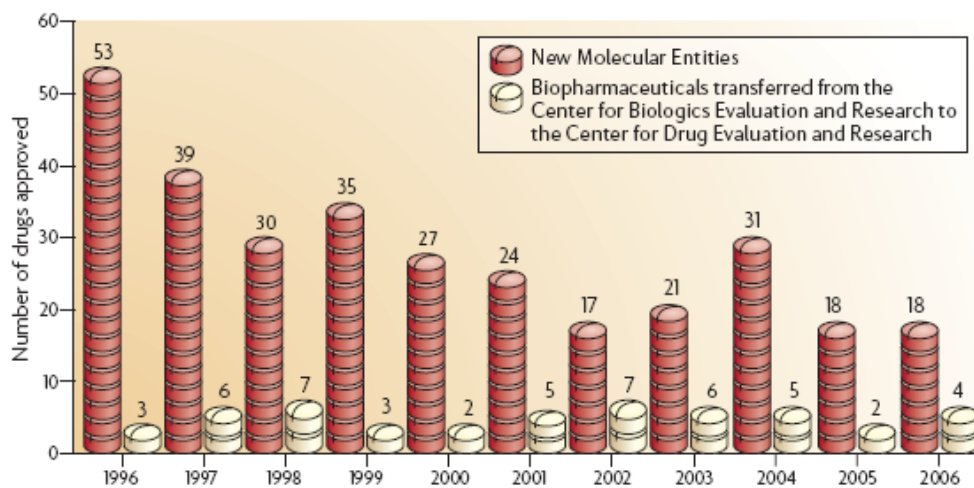


Figure 1 | FDA drug approvals. New medical entities (NMEs) and biologic license applications approved by the US FDA by year. The number of NMEs approved in 2006 stayed the same as in 2005, with a slight increase in the number of approved biologics.

Il discorso va posto in termini globali poiché occorre considerare che i farmaci dovrebbero avere la capacità di diffondere rapidamente a livello globale, in base alle loro caratteristiche di essere ritenuti utili nella terapia, questo vale innanzitutto per quello definiti col termine *breakthrough drug*, ossia farmaci che per la prima volta introducono delle cure efficaci per una data patologia o che introducono un miglioramento sostanziale rispetto ai farmaci esistenti. In questo contesto 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 ha portato alla 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 chiara tendenza da parte degli enti regolatori a non riconoscere migliori prezzi a nuovi farmaci del genere *mee-too* (farmaci che non portano a sostanziali miglioramenti rispetto a quelli già esistenti), 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.

Su queste basi si sono sviluppate alcune analisi, una di queste, condotta in Francia, ha esaminato 3000 nuovi prodotti, introdotti tra il 1981 ed 2004, concludendo che il 68% di essi non rappresentava nulla di nuovo rispetto ai farmaci già noti.

Analogamente negli Stati Uniti, esaminando quanto avvenuto tra il 1981 ed il 1991, si è stimato che solo il 5% dei nuovi farmaci, introdotti dalle 25 principali società farmaceutiche, rappresentasse un reale avanzamento della terapia, è interessante notare che il 70% di questi nuovi farmaci, fosse stato sviluppati col coinvolgimento dell'amministrazione statale. Inoltre è stato evidenziato come in Canada, tra il 1996 ed il 2003, l'ottanta per cento dell'amento della spesa farmaceutica sia stato generato da nuovi farmaci che non offrivano sostanziali miglioramenti rispetto a quelli già esistenti.

Per cui al dichiarato 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 e selezionate 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-ischæmic 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 è prevedibile che li utilizzino. 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 valuta 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 di tali farmaci. Queste tendenze sono riscontrabili nella tabella sopra riportata, 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 potrebbero essere 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. Prendendo in prestito il concetto di reazione all'equilibrio, questo sarebbe raggiunto quando la velocità con cui si creano i farmaci innovativi eguagliasse quella con cui scadono i brevetti dei farmaci precedentemente introdotti, in assenza di questo equilibrio, si apre il problema di come remunerare e sostenere l'innovazione in campo farmaceutico, almeno per come si è sin qui proceduto. Inoltre bisogna tenere presente che 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, in questa tipologia sono comprese anche le possibili nuove applicazioni di farmaci il cui brevetto è ormai scaduto. 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 caratteristico dei farmaci sviluppati nello scorso decennio da parte della grande industria ed in relazione all'essere destinati a malattie croniche. Condizione che implica lunghi studi, al fine di valutarne i benefici a lungo termine, su un grande numero di pazienti e con 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, secondo alcuni autori, 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, a seconda delle fonti, che sino a 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 limita la possibilità che gli si possano effettuare degli sconti sui prezzi dei farmaci, in modo 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 decisivi, 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, come esempio la sperimentazione iniziale sui volontari sani. La presenza del 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 operano nella 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

Sopra 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 sesto 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 globali, ha una spesa per ricerca e sviluppo molto al di sotto gli altri paesi europei di pari dimensione, pur avendo un mercato farmaceutico interno, da lungo tempo, 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, nel settore della cura della salute, la conseguenza di ciò è che non si riesce a generare una presenza significativa di farmaci frutto della propria ricerca, tra quelli maggiormente utilizzati nel Paese⁶.

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. Il dato in sé non deve sorprendere se si considera che l'industria farmaceutica italiana, nata negli anni trenta con la produzione dei sulfamidici, ha sempre avuto un forte nucleo costituito da imprese straniere, di volta in volta tedesche, svizzere, statunitensi, etc. Tra le aziende italiane solo una è tra le prime 50 aziende farmaceutiche mondiali, occupando, nell'anno 2004, il trentaseiesimo posto in termini di fatturato, ma collocandosi tra le ultime tre per investimenti in ricerca e sviluppo. Altri indici mostrano come in Italia il peso della ricerca, all'interno del comparto dell'industria farmaceutica, sia inferiore a quello di altri paesi e al di sotto della media europea. Il numero degli addetti alle attività di ricerca e sviluppo è, in Italia, stimato, nell'anno, 2005 in circa 6000, che rappresentano l'otto per cento degli occupati dell'industria farmaceutica ed il 3,4 per cento degli occupati nella ricerca nel Paese. Nei paesi dell'Unione Europea, mediamente, gli addetti alle attività di ricerca rappresentano il 17,7 per cento degli occupati nelle industrie farmaceutiche ed il 5,2% degli occupati nell'intero settore della ricerca. Va tenuto presente che quella farmaceutica è il tipo di industria nel quale è maggiore l'intensità degli investimenti in ricerca e sviluppo, se si considerano i rapporti che intercorrono tra: spese di ricerca, fatturati, personale impiegato nelle attività di ricerca e totale del personale. Anche l'industria farmaceutica italiana è, nel Paese, il tipo di industria con la maggiore intensità di investimenti nella ricerca, pur essendo anche da questo punto di vista al di sotto della media di quella che è, ad esempio, la media europea di settore della spesa in ricerca e sviluppo per addetto. Tale attività si caratterizza per una cruciale importanza che ha in essa il capitale umano, riferendosi al dato italiano si può osservare come gli addetti siano per oltre il 50% ricercatori e, va notato, come sia questo un settore con un'alta incidenza del lavoro femminile, essendo le donne ormai poco sotto la metà degli addetti globali, ma ormai più numerose se si considerano le classi più giovani. Negli tra il 1999 ed il 2005 vi è stato un incremento del numero degli occupati, pari al 19%, sono passati da 5039 a 6030, contro un aumento degli occupati globali nell'industria farmaceutica, nello stesso periodo, pari al 7,5% (pari a 68742 nel 1999 e stimati in 74000 nel 2005). In questo stesso periodo l'incidenza delle spese di ricerca, rispetto al fatturato farmaceutico interno è cresciuta del 4,5% (passando dal 8,8% al 9,2%). Un raffronto con altre dinamiche del comparto è dato, ad esempio, dalla incidenza percentuale, sul fatturato interno, della spesa per

l'informazione medico scientifica che, negli stessi anni, 1999-2005, è passata dal 10,6% al 16,0%, realizzando un incremento del 50% rispetto al valore iniziale considerato. Dal punto di vista territoriale la ricerca farmaceutica è localizzata, sia come spesa sia come numero di addetti, nella sola Lombardia, mentre questa regione insieme a Lazio e Veneto assomma, nell'anno 2005, il 79,8% della spesa ed il 76,9% degli addetti. In particolare nel Veneto la presenza delle attività di ricerca è sostenuta, per circa i 9/10, in termini di spesa e di addetti, da un'unica multinazionale del settore, che ha in Italia dei laboratori di ricerca di un certo rilievo. Questo dato può essere considerato se si vuole valutare quale sarebbe stato e quale potrebbe essere in futuro, una differente propensione delle grandi imprese multinazionali del settore a localizzare in Italia una parte delle loro attività di ricerca e sviluppo. Anche se, è bene ribadire, vi è attualmente la tendenza all'accentramento di queste attività, condizione che ovviamente non favorisce l'Italia. Quasi la metà delle industrie farmaceutiche, il 43,9%, ha attività di ricerca e sviluppo, contro il 17,3% delle imprese del complesso dell'industria manifatturiera. All'interno di questi dati è contenuta la dinamicità del settore ed è esemplificata come la ricerca sia una caratteristica costitutiva dell'industria farmaceutica, ma anche un possibile indice della sua frammentazione, considerando che il 37% delle imprese del settore farmaceutico, al di sotto dei 250 addetti, ha attività di ricerca e sviluppo. Un ultimo dato da tenere presente è relativo alle fonti di finanziamento della ricerca, l'industria farmaceutica, nell'anno 2003, ha provveduto per il 94% delle spese di ricerca sostenute, tramite autofinanziamento e per il restante 6% tramite finanziamenti esterni (pubblici, etc.), per il complesso delle imprese, di tutti i settori, le spese di ricerca, nello stesso anno, sono state finanziate per il 66,3% tramite autofinanziamento e per il 33,7% tramite apporti esterni.

A monte di questo complesso di attività osservando la tabella di pagina 6, 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 dell'evoluzione 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. Non è avvenuta un'aggregazione significativa, attraverso cui le aziende nazionali emergenti abbiano potuto assorbirne altre che avevano al loro interno competenze e tradizione nello sviluppo di farmaci in specifici settori. Le aziende multinazionali hanno mediamente tenuto un profilo basso nel localizzare in Italia, nel complesso, le attività di ricerca e sviluppo. 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. Tuttavia la situazione del quadro italiano è tale che qualunque ulteriore disimpegno, nel settore della ricerca, ma anche in quello produttivo, potrebbe avere dei rilevanti contraccolpi in termini occupazionali e di massa critica dell'intero settore farmaceutico.

7. Quale sviluppo

L'analisi sembra indicare che l'alto livello di spesa per i farmaci che l'Italia ha sostenuto sia stato incapace di generare e in certi casi 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 anche regionali, il valore complessivo rimane in linea col rango che il mercato farmaceutico italiano ha, e quindi notevole e sin qui stabile⁷. Attesa stabile in termini assoluti, considerato che dovrebbe realizzarsi una crescita nulla o debole, dell'uno per cento, nel 2007, in un quadro in cui, però, vi è una contrazione della spesa pubblica prevista in calo nell'anno 2007. Moderati scostamenti verso l'alto del mercato difficilmente potrebbero 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. Poiché, come detto nel paragrafo precedente, alcuni indici che legano insieme, ricavi, quota dei ricavi destinati a ricerca e sviluppo evidenziano come tali attività, in Italia, siano al di sotto degli altri paesi europei. Questo non appare direttamente correlato alla dimensione del mercato farmaceutico italiano e suggerisce che gli interventi volti a sostenere la ricerca farmaceutica in Italia debbano essere cercati, probabilmente, in strumenti più specifici di quelli legati alla dinamica dei ricavi.

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 con cicli di investimento di 10-12 anni, 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. A monte di un insieme di conoscenze diffuse nel Paese, nei centri pubblici di ricerca e nelle industrie si stenta ad ottenere dei risultati applicativi soddisfacenti, coi conseguenti benefici sia sul piano economico sia sul piano del progresso della terapia. Questo non significa che questo insieme di attività di ricerca siano prive di risultati, piuttosto significa che esse generano un avanzamento scientifico, ma stentano a generare prodotti che si possano affermare sul mercato. 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. A tale scopo un primo livello di intervento è individuabile nell'organizzazione ai fini delle attività di *Drug Discovery*, delle competenze presenti nelle strutture di ricerca pubbliche (Università e C.N.R.), che detengono le conoscenze che stanno alla base di questi processi: scienze di base (biologiche, chimiche, chimico fisiche, chimica farmaceutica ed analitica), farmacologia, tossicologia e di conseguenza la potenzialità di operare nell'identificazione dei *targets* biologici e nell'integrare al proprio interno lo sviluppo della ricerca di base e di attività di ricerca applicata interdipendenti. Questo processo di identificazione e di strutturazione di queste strutture potrebbe giovare di appositi finanziamenti pubblici, determinati nel tempo e finalizzati al raggiungimento di determinate efficienze nelle attività anzidette. Il successivo livello nel quale le strutture pubbliche possono offrire una massa critica di forte impatto, è quello della ricerca clinica, tramite gli ospedali universitari e gli ospedali di maggior rilievo (è da intendersi che anche le istituzioni private in campo clinico possano svolgere un importante ruolo), anche in questo ambito andranno identificate le

strutture cliniche sulle quali puntare inizialmente e occorrerà intervenire, con risorse adeguate e a questo fine dedicate, per trasformarle in centri di ricerca clinica, dato che inevitabilmente saranno necessarie le opportune riorganizzazioni ed interazioni del personale e delle strutture se esse dovranno sommare la ricerca clinica, all'attività assistenziale e didattica che già svolgono. Da questo quadro emerge come l'industria potrebbe completare questi processi, fornendo competenze della ricerca di sviluppo di cui dovrebbe essere depositaria: integrare le attività di screening, identificazione dei *lead* da sviluppare, selezione dei prodotti da portare in sviluppo clinico e infine, la fase finale degli studi clinici, la produzione, la determinazione dei livelli di prezzo e le attività sul mercato. Una tale 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 e strutturate conoscenze specifiche in un dato campo terapeutico. La definizione di aree tematiche potrebbe portare alla erogazione di finanziamenti che premino 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 preconditione presente nel Paese ma va posta, come detto sopra, in condizione di essere effettivamente utilizzabile ai fini della ricerca e dello sviluppo clinico di nuovi farmaci. Un punto importante è la messa a punto sul campo di percorsi di formazione (scuole di specializzazione, dottorati di ricerca) in ambito accademico che preparino i ricercatori clinici sul campo. Questo tipo di formazione è attuato anche oggi, ma è possibile che esista un ciclo virtuoso in cui la formazione si giovi dell'essere attuata là dove esiste anche la pratica continua della ricerca clinica.

L'attenzione alle norme come prospettate nel punto successivo, potrebbe essere utile alla creazione di un ambiente favorevole. 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) incentivazione delle attività di ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico

Misure di questo genere sono richiamate negli altri punti, è bene evidenziare come esista una serie di provvedimenti, utilmente applicabili a questo comparto. Alcune possibilità sono a provvedimenti che potrebbero essere legati alla concessione di crediti d'imposta, rilevanti e stabili. Tali forme di incentivazione potrebbero essere particolarmente utili per l'avvio di nuove attività di ricerca e sviluppo e potrebbero beneficiarne, ad esempio, le imprese che svolgano attività di ricerca nel settore della salute nel caso, ad esempio, in cui queste si impegnino in programmi di aumento dell'incidenza delle spese di ricerca al di sopra della media del settore. Altri due punti sui

quali potrebbe essere fatta una riflessione sono: la possibilità di favorire e incentivare l'investimento di capitale di ventura nella ricerca farmaceutica e, infine va considerata la possibilità dell'intervento del capitale pubblico in imprese del settore che si impegnino in programmi di ricerca di alta valenza per l'impatto sulle cure erogate dal SSN.

f) 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.

g) 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. Tale aspetto è cruciale per la ricerca farmaceutica dove si dice che il capitale umano non possa essere sostituito dal capitale finanziario, perché al crescere degli investimenti deve crescere in numero dei ricercatori ed il livello delle loro competenze. La formazione dei ricercatori necessari non può avvenire che nelle università nei lunghi anni di studio e ricerca, che portano alla laurea ed ai successivi gradi, dottorato di ricerca o diploma *post lauream*, in cui i giovani ricercatori si formano. 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

- Human Development Report (1999), New York, Oxford University Press
- Prescrire Int, 10(2001): 52-54
- JAMA, 294(2005): 1683-1687
- Drug Disc Today, 10(2005):304-308
- BMJ, 331(2005): 815-816
- 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, Rapporto Nazionale anno 2006, Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali, Il Pensiero Scientifico Editore
- Farindustria, L'attività innovativa, pagg. 135-212
- M. Dalocchio e L.L. Etro, Quali Prospettive per il settore farmaceutico in Italia? Università Bocconi, Gennaio 2007

Note

¹Il 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.

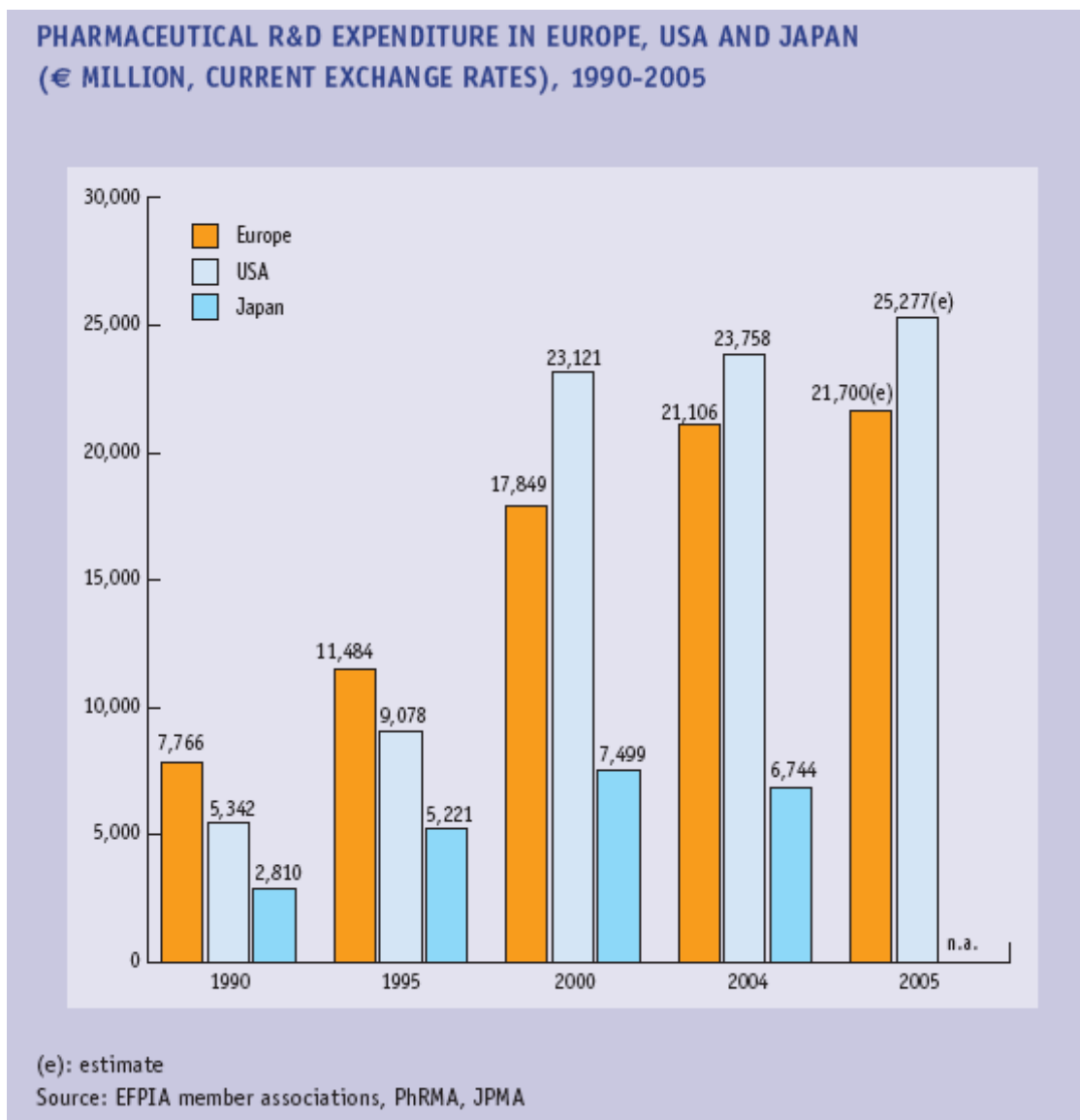
| | \$ billion | trend | pro capita |
|----------------------------------|--------------|-----------------|------------|
| United States | 215,3 | up 8% | 721 |
| Canada | 13,9 | up 7% | 420 |
| NORTH AMERICA | 229,2 | up 7% | 691 |
| Germany | 28,4 | up 1% | 345 |
| France | 26,5 | up 3% | 435 |
| United Kingdom | 16,2 | up 4% | 267 |
| Italy | 15,2 | flat at 0% | 261 |
| Spain | 12,2 | up 7% | 302 |
| EUROPE (leading 5) | 98,4 | up 2% | 325 |
| Japan | 56,5 | Down -1% | 443 |
| Brazil | 8,7 | up 11% | 46 |
| Mexico | 8,2 | up 9% | 76 |
| Argentina | 2,4 | up 18% | 60 |
| LATIN AMERICA (leading 3) | 19,3 | | 58 |

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. (Twelve months to March 2007).

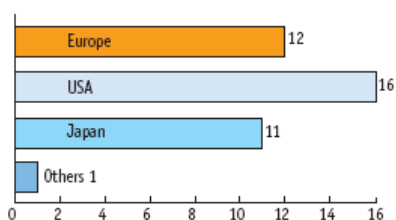
Il dato pro capite è stato aggiunto ed elaborato considerando il numero di abitanti di ciascun Paese.

2. Suddivisione geografica delle spese di ricerca e sviluppo



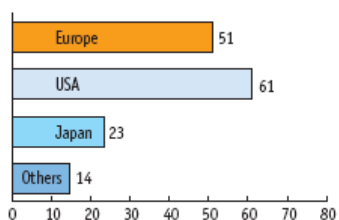
3. Indici del settore farmaceutico per area geografica

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



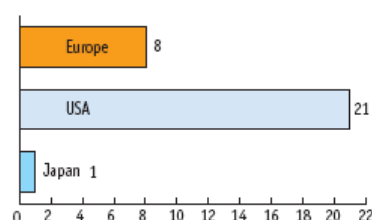
Source: UK Department of Trade and Industry,
The 2005 R&D Scoreboard - EFPIA
calculations

**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

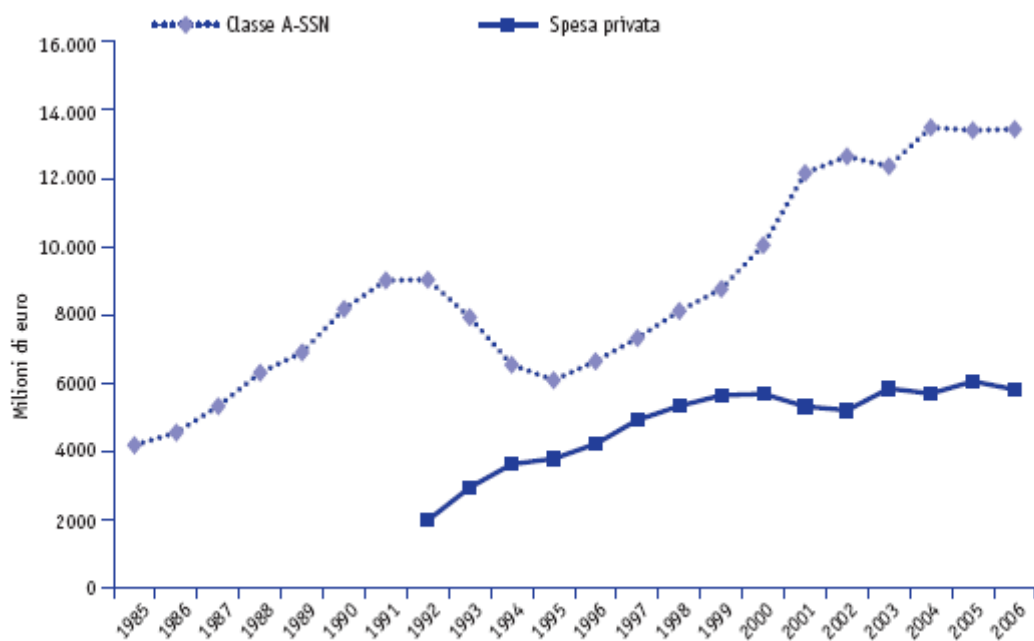
Primi trenta principi attivi per spesa territoriale di classe A-SSN: confronto 2002-2006

| ATC | Principio attivo | Spesa lorda (milioni) | % | Prevalenza d'uso 2006 (%) ^o | Rango 2006 | Rango 2005 | Rango 2004 | Rango 2003 | Rango 2002 |
|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| C | atorvastatina | 408 | 3,0 | 2,1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 4 |
| A | omeprazolo | 363 | 2,7 | 2,7 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| A | esomeprazolo | 334 | 2,5 | 2,8 | 3 | 5 | 5 | 8 | 39 |
| C | simvastatina | 310 | 2,3 | 1,9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| C | amlodipina | 284 | 2,1 | 2,8 | 5 | 4 | 4 | 4 | 2 |
| R | salmeterolo+fluticasone | 272 | 2,0 | 1,6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 7 |
| C | ramipril | 212 | 1,6 | 2,6 | 7 | 8 | 12 | 16 | 19 |
| J | amoxicillina+acido clavulanico | 195 | 1,5 | 15,7 | 8 | 7 | 7 | 5 | 8 |
| C | valsartan+idrocortiazide | 187 | 1,4 | 1,4 | 9 | 15 | 24 | 39 | 46 |
| C | doxazosin | 175 | 1,3 | 1,5 | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| A | pantoprazolo | 172 | 1,3 | 2,2 | 11 | 13 | 18 | 23 | 27 |
| J | claritromicina | 165 | 1,2 | 5,7 | 12 | 9 | 14 | 10 | 9 |
| C | rosuvastatina* | 158 | 1,2 | 1,3 | 13 | 22 | 80 | - | - |
| C | pravastatina | 150 | 1,1 | 0,7 | 14 | 12 | 9 | 12 | 13 |
| A | lansoprazolo | 149 | 1,1 | 4,2 | 15 | 14 | 15 | 22 | 22 |
| C | nitroglicerina | 149 | 1,1 | 1,8 | 16 | 11 | 13 | 9 | 6 |
| C | irbesartan+idrocortiazide | 137 | 1,0 | 0,9 | 17 | 20 | 21 | 35 | 47 |
| C | omega polienoici | 125 | 0,9 | 0,8 | 18 | 21 | 8 | 14 | 62 |
| C | losartan+idrocortiazide | 125 | 0,9 | 0,8 | 19 | 19 | 20 | 26 | 35 |
| G | tamsulosin | 123 | 0,9 | 1,2 | 20 | 16 | 17 | 17 | 18 |
| C | irbesartan | 112 | 0,8 | 0,8 | 21 | 29 | 34 | 45 | 54 |
| C | valsartan | 110 | 0,8 | 0,8 | 22 | 28 | 29 | 40 | 49 |
| M | acido alendronico | 110 | 0,8 | 0,6 | 23 | 18 | 25 | 38 | 66 |
| J | levofloxacina | 107 | 0,8 | 3,2 | 24 | 23 | 26 | 25 | 28 |
| L | bicalutamide | 106 | 0,8 | 0,1 | 25 | 17 | 16 | 15 | 17 |
| A | rabeprazolo | 103 | 0,8 | 1,3 | 26 | 33 | 39 | 47 | 56 |
| B | enoxaparina sodica | 101 | 0,8 | 1,0 | 27 | 37 | 44 | 50 | 61 |
| B | nadroparina calcica | 100 | 0,7 | 1,2 | 28 | 30 | 31 | 30 | 30 |
| C | idrocortiazide+enalapril | 100 | 0,7 | 1,0 | 29 | 25 | 22 | 24 | 16 |
| C | perindopril | 99 | 0,7 | 1,1 | 30 | 31 | 37 | 42 | 31 |
| Totale | | 5.242 | 39,0 | | | | | | |
| Totale spesa classe A-SSN | | 13.440 | | | | | | | |

^o Proporzioe di soggetti con almeno una prescrizione nel corso del 2006 nella popolazione a disposizione dell'OsMed

* Sostanza commercializzata nel I trimestre del 2004

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



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

