

L'industria del farmaco nel guado del cambiamento

•1) *Il problema dell'accesso al mercato dei nuovi farmaci*

L'influenza della *post-genomica (biologia costruttiva)* sta segnando una vera e propria "stagione nuova" destinata a cambiare sensibilmente i *comportamenti* di chi opera, a titolo diverso, in questo settore. È una prospettiva destinata a segnare profondi cambiamenti professionali, manageriali e organizzativi, in tutte le *aree di attività* a partire dalla ricerca di base e dalla ricerca clinica, sino alle strutture e le professioni dell'intero *business system* dell'industria farmaceutica.

In tempi recenti è stato decodificato il genoma umano così come quello della maggior parte dei *virus e batteri*, e si sta aprendo la concreta prospettiva di decodificare anche quello dei microrganismi presenti in ciascun individuo e nel suo ambiente circostante (*microbioma*). In questa direzione, vi è la concreta possibilità di comprendere le ragioni dell'insorgenza di una determinata patologia in ragione delle differenti risposte di ciascun individuo nei confronti delle patologie stesse o nei confronti dell'azione dei farmaci.

È una sorta di *rivoluzione* che, in linea di principio, dovrebbe implicare nuove strategie, orientate alla realizzazione di *farmaci mirati*, con potenziali "librerie" di nuovi farmaci molto più estese rispetto al passato. Da un lato, tanto per fare un esempio, abbiamo la possibilità di isolare le *molecole bersaglio*, individuando le *mutazioni* indotte dalla malattia; abbiamo la possibilità, usando tecnologie di *intelligenza artificiale (machine learning)* di *modellizzare al computer* le strutture biologiche in modo da poter individuare le *cause* di determinati eventi biologici; possiamo servirci di un'ampia gamma di tecnologie per la *diagnostica*. Insomma, in un contesto di questo tipo, la ricerca farmacologica ha tutte le armi per mettere in cantiere uno spettro di nuovi farmaci inimmaginabile nel recente passato. Eppure, su questo terreno, si sta verificando una vera e propria situazione paradossale: l'industria farmaceutica si trova *a corto* di nuovi farmaci.

•2) *Le criticità del technology transfer*

Se ci chiediamo quali siano le ragioni di una “forbice” così radicale, prima di azzardare una risposta, riepiloghiamo le fasi tradizionali del *technology transfer*, così come si sono consolidate sino ad oggi.

In primo luogo, occorre partire dai risultati della ricerca farmacologica di base (l'individuazione di una *molecola innovativa*). Quindi si passa al vero e proprio *sviluppo del farmaco*; questo è costituito da una fase *pre-clinica* (sperimentazione in laboratorio) e tre successive *fasi cliniche* (sperimentazioni cliniche su *campionature* di pazienti). Da questo punto di vista, il percorso che segna l'*accesso al mercato* si è sempre svolto in maniera lineare. Se l'industria del farmaco decide di puntare su di una *molecola promettente* (in termini di mercato), deve *investire* (con il relativo rischio) sul suo *sviluppo* pre-clinico e clinico. Se l'investimento si è rivelato lungimirante, ottiene l'autorizzazione alla commercializzazione.

Quali barriere rendono difficile questo percorso? La prima barriera è rappresentata dall'elevata complessità e incertezza della *ricerca farmacologica*, nell'era della *post-genomica*. La seconda barriera è data dalla difficoltà di ipotizzare i *target* di mercato di una ipotetica nuova molecola senza esperire concretamente il suo *utilizzo clinico*, quindi solo “dopo” aver deciso l'investimento per lo sviluppo del farmaco stesso. La terza è data dalla difficoltà dei *trials clinici* di essere “dirimenti” circa le effettive *proprietà cliniche* della stessa nuova molecola.

È come se le *fasi lineari* che tradizionalmente hanno segnato lo *sviluppo* di un nuovo farmaco, (così come le abbiamo riepilogate poco sopra) perdessero la loro affidabilità, sia dal punto di vista della loro *efficacia predittiva* circa i potenziali *target clinici*, sia dal punto di vista della stima circa la fondatezza, o meno, dell'investimento economico. Vediamo ciascuna in maniera più ravvicinata.

•3) *Le tre barriere che frenano il technology transfer*

⌘ *La barriera rappresentata dalla “complessità della ricerca”*

Purtroppo i cosiddetti “bersagli” dei *farmaci mirati* hanno la pessima abitudine di essere *darwiniani*, cioè modificano inaspettatamente il proprio *dna*. In questo caso, il *bersaglio* non verrebbe più riconosciuto e sfuggirebbe all'azione del farmaco.

Per cercare di limitare gli effetti di questo *empasse* si potrebbe ricorrere a strategie di ricerca diversificate per aumentare le opzioni di successo. Ad esempio, potrebbero essere ottenute *molecole innovative* in grado di individuare la mutazione; oppure ricorrere a nuovi inibitori che, in luogo di interferire con le *chinasi* del ciclo cellulare, intervengano, ad esempio, sull'*apoptosi* (autodistruzione

programmata della cellula), oppure agiscono sul microambiente che la circonda (*reti* di interazioni). Tuttavia, nessuna di queste opzioni potrebbe ovviare definitivamente al pericolo imminente della mutazione.

Quello che si può evincere da questo scenario è una sorta di *duello evolutivo* che impone di ovviare a due inconvenienti di fondo: non solo si avrebbero farmaci con limitati *target* di mercato, ma anche il loro ciclo di vita risulterebbe altrettanto limitato. Infatti le stesse mutazioni dei *bersagli* costringerebbero ad una continua *manutenzione* del farmaco stesso.

Probabilmente, nel prossimo futuro, si tenterà di ovviare, in parte, al doppio inconveniente mettendo a punto farmaci costituiti da *cocktail di proiettili*, ciascuno approntato per un bersaglio specifico (farmaci *multitarget*); in questo modo si potrebbe ampliare il bacino di utilizzo dei nuovi farmaci. Tuttavia il *duello evolutivo* con l'aspetto darwiniano dei *bersagli* rimarrebbe sempre il nodo centrale della *ricerca*. Probabilmente questo costringerà a rinunciare ad ogni "definitività" nella messa a punto di un farmaco, costringendo a ragionare in termini di *traiettorie evolutive*, *restyling* e *cicli di vita* dei farmaci stessi.

È una prospettiva, quest'ultima, che crea notevoli difficoltà al *technology transfer*. Infatti finirebbe per *spezzarne* la linearità, tradizionalmente costituita dalla sequenza di più fasi, le une successive alle altre. In questo caso, infatti, la messa a punto di una *molecola innovativa* implicherebbe una *ricerca* pervasiva dell'intero ciclo di vita del farmaco, quindi non solo nei laboratori, ma anche, e soprattutto, durante tutto il ciclo dell'utilizzo clinico del farmaco stesso. Ma c'è di più. In questa prospettiva gli stessi momenti canonici dell'*innovazione*, quello *discontinuo* (individuazione della *molecola innovativa*) e quello del suo *miglioramento evolutivo*, tenderebbero ad "intrecciarsi" strettamente, lungo tutto l'arco della *vita clinica* del farmaco.

In questa prospettiva, il maggior tasso di incertezza e di investimenti in risorse, rispetto al passato, finirebbero per entrare "in collisione" con la tradizionale *catena del valore* con cui viene gestito (*management*) il *technology transfer*.

⌘ *La barriera del "farmaco blockbuster"*

Occorre premettere, in questo scenario, che la cultura dell'industria del farmaco ha sempre puntato tutte le sue carte sul cosiddetto farmaco-blockbuster (possibilità di entrare massivamente nei mercati di riferimento) e che questa prospettiva ha finito per penalizzare molte molecole promettenti che verrebbero abbandonate solo perché non rispondono ai requisiti di fatturato richiesti dallo *status* di *blockbuster*.

Ovviamente questo inconveniente ha una sua giustificazione economica dati gli alti costi che si devono sostenere per lo *sviluppo*. Tuttavia questa “rigidità”, proprio per le ragioni viste poco sopra (carattere *mirato* delle molecole innovative) dovrebbe essere attenuata, o perlomeno dovrebbe essere tentata una qualche via d’uscita.

In questa prospettiva, già nella fase iniziale dello sviluppo di un farmaco dovrebbero essere esplicitate preventivamente (per quanto è possibile fare) l’intero dettaglio delle sue potenzialità (non solo quella *principale*, ma anche quelle “al contorno”), in modo che i successivi trials clinici possano scalarne selettivamente l’intera gamma, traducendola in *posizionamenti* effettivi. Questo permetterebbe di ottenere notevoli vantaggi. In primo luogo, favorirebbe la messa a punto di *farmaci multitarget*, quindi dotati di maggior duttilità nel loro impiego clinico; in secondo luogo, ovvierebbe in parte all’alta mortalità di *molecole innovative* sfruttandone appieno le potenzialità.

Occorre tener presente che l’emergenza di nuove *potenzialità* non è un fenomeno limitato esclusivamente alla fase *pre-marketing* del farmaco, ma interessa l’intero arco del suo impiego clinico (fase *post-marketing*). Questo andrebbe di *pari passo* con il ruolo, sempre più incidente, che sta assumendo la *clinica* (sia quella *specialistica* sia quella *generale*) nel valutare l’*appropriatezza terapeutica* dei farmaci, quindi la possibilità (data la vicinanza fisica con il paziente) di intercettare le eventuali *potenzialità* emergenti dei farmaci stessi.

Si tratta di un insieme di requisiti che raggiungendo la *massa critica*, potrebbero contribuire a ridimensionare le perdite, per l’industria farmaceutica, dovute alla mancanza dell’*effetto blockbuster*; infatti potrebbe aumentare tendenzialmente il numero di farmaci presenti sul mercato e, nello stesso tempo, potrebbe ridursi l’*impegno* e i *costi* nei trials.

⌘ La barriera rappresentata dai “trials clinici”

Le logiche dei *trials clinici* seguono sostanzialmente la *modellizzazione statistico predittiva* dell’*evidence based medicine* (Ebm). Quindi, il conseguente *protocollo sperimentale*, dopo aver esplicitato chiaramente l’*enunciato* che si vuole sottoporre a prova empirica (il *cosa fa e non fa* una specifica molecola), deve enunciare, in maniera *riduzionista*, gli specifici *focus point* su cui si regge la prova sperimentale.

In primo luogo deve enunciare le *condizioni iniziali*, cioè i *focus point* a partire dai quali devono essere “misurati” i *risultati sperimentali* (i *miglioramenti* ottenuti dall’assunzione di quello specifico farmaco). Quindi, soprattutto se si opera nell’ambito di un *experimenta crucis* (situazioni in cui si devono *misurare* i “miglioramenti” ottenuti rispetto alle terapie ordinarie), occorre che la sperimentazione sia “epurata” da tutti gli elementi che potrebbero “perturbare” gli

esiti del “confronto” (clausole *ceteris paribus*). Solo in questo caso, i risultati sperimentali (*end point*) potrebbero essere statisticamente “estesi”.

Se questi requisiti non fossero rispettati, e l’algoritmica statistica non avesse la possibilità di “agganciarsi” a *focus point chiari e computabili*, non potrebbe raggiungere alcuna *evidenza* apprezzabile: si otterrebbero esclusivamente *inferenze aleatorie* (tipo il lancio dei dadi o della pallina di una *roulette*). In questo senso, si potrebbero avere risultati statistici “estesi” a prezzo di un campionamento iniziale focalizzato,

Quest’ultima situazione, lo ricordiamo, si verifica tutte le volte che un *sistema* (sia fisico sia biologico) si trova in uno stato di *instabilità*.

- *Quello che non sappiamo del corpo umano e l’uso mirato dei farmaci*

Come abbiamo avuto modo di vedere, le strategie innovative costruiscono le proprie *evidenze* sulla possibilità di intervenire, in maniera *mirata*, sulla *causa efficiente* di una determinata patologia. Ad esempio possiamo ricordare le *molecole-bersaglio*, responsabili di una determinata patologia; le *molecole* che, in determinate circostanze, possono inibire l’*apoptosi* (autodistruzione programmata della cellula); la complessa rete di *azioni* e *retroazioni* che avvengono sia *al contorno* di una cellula sia al suo *interno* (biologia delle *reti*) e così via.

Tuttavia, il problema della “selettività” del farmaco non riguarda solo le cosiddette *molecole innovative*, ma coinvolge anche un uso sempre più selettivo (appropriatezza terapeutica) delle cosiddette *molecole tradizionali*. Ad esempio, in relazione ai differenti tipi di risposta di un determinato paziente alle terapie usuali, è possibile variare l’impiego di farmaci alternativi ricercando una maggior “appropriatezza”.

È come se avessimo a che fare con le stesse *due metà del cielo* sottostanti il problema della “scoperta” della ruota. La prima rappresentata dalla *scoperta*, da parte di Galileo delle *evidenze* fisico-scientifiche che ne reggono il movimento (le *equazioni* che regolano l’equilibrio delle *forze*); la seconda rappresentata dalle *evidenze tecnico-costruttive* che, già tremila anni prima, la ruota aveva raggiunto nei carri da guerra egizi (perfetto equilibrio tra la *leggerezza* della struttura e la sua *resistenza*). Lo stesso avviene per l’aspetto *mirato* dei farmaci: può reggersi sulle *evidenze biologiche* (l’individuazione scientifica delle *cause genomiche* delle patologie) ma anche sulle *evidenze cliniche* (come tali di tipo *costruttivo*) che il medico è in grado di rintracciare e patrimonializzare.

- *Conclusioni*

Riepiloghiamo brevemente. Se immaginiamo un *segmento* su cui sia possibile collocare tutte le fasi che attualmente segnano il *technology transfer* del farmaco, potremmo concludere che si avrebbe un “addensamento” delle risorse da investire ai due estremi del segmento stesso - costituiti, rispettivamente, dalla *ricerca* e dalla *clinica* - mentre le fasi “centrali”, coperte dai *trials clinici*, dovrebbero semplificarsi sensibilmente.

Infatti la *post-genomica* modifica completamente il processo di innovazione dei nuovi farmaci. Classicamente può essere scandito in tre fasi: in primo luogo occorre identificare i cosiddetti *bersagli molecolari*; in secondo luogo occorre mettere a punto i *leads* (prodotti guida); in terzo luogo, occorre sviluppare l’appropriatezza dei *leads* che tenga presente la *genotipizzazione* dei pazienti in modo da migliorare la selettività del farmaco. Ovviamente si tratta di un processo che, in linea di principio, semplificando sensibilmente le fasi dei *trials clinici* ridurrebbe sensibilmente i costi dello sviluppo del farmaco. Ma, allora, che cosa impedisce che si realizzi velocemente il cambiamento?

Le ragioni stanno nel cosiddetto *duello evolutivo* che impegna i *farmaci* e i loro *bersagli*. Infatti la ricostruzione (modellizzazione al computer) delle complesse reti di interazioni all’interno della cellula ha certamente molte buone possibilità di raggiungere risultati positivi malgrado l’instabilità (e complessità) delle strutture cellulari. Ma, per il miglioramento evolutivo del farmaco stesso, ha bisogno di una parallela evoluzione di un tipo di *clinica* in grado di produrre autonomamente *evidenze scientifiche* circa l’andamento dell’uso del farmaco nel decorso della patologia, e questo non solo nelle fasi acute delle malattie, ma anche nei decorsi *post acuti* e, a maggior ragione, nei decorsi cronici.

È una prospettiva che deve impegnare, ciascuna dal suo punto di vista, parecchie forze in campo. Infatti il suo successo è dato dalla capacità di coinvolgere tutti gli *stakeholder*, cointeressati alla possibilità dell’accesso al mercato dei nuovi farmaci. È una partita di pressione culturale (che deve essere giocata nel modo il più esteso possibile) non solo un dibattito tra esperti.