

**MEDICINA, SCIENZA E SOCIETÀ**

# L'INDUSTRIA FARMACEUTICA: LA RICERCA, IL BUSINESS, I RAPPORTI CON L'UNIVERSITÀ

Pharmaceutical industry, research, business,  
and relations with the university

**CESARE SIRTORI***Centro Dislipidemie, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

Di recente ha colpito molti la notizia che Pfizer ha interrotto le ricerche nell'area delle patologie cerebrali, dopo l'insuccesso di un suo farmaco (e di altri) indirizzati al trattamento della malattia di Alzheimer. Sembra che all'origine di tutto ci sia un bersaglio "sbagliato": la  $\beta$ -amiloide è stata da molti ritenuta causa della malattia, mentre probabilmente è solo un epifenomeno. Tutti i trattamenti indirizzati alla  $\beta$ -amiloide hanno fallito in clinica (1, 2). Qualunque sia il motivo, l'uscita di un'azienda farmaceutica da un settore di sviluppo di nuove terapie non è una novità e purtroppo le conseguenze sono note.

Quando si interrompe un progetto di ricerca che impegna diversi miliardi di dollari, la conseguenza certa è la perdita del posto di lavoro per centinaia, a volte migliaia di dipendenti e, in parallelo, una

caduta di fondi di ricerca all'esterno dell'azienda.

Che non sia stata una novità lo dimostra il fatto che la stessa Pfizer, poco più di 10 anni fa, ha interrotto del tutto gli studi nel settore cardiovascolare per il fallimento della terapia HDL: torcetrapib, inibitore CETP, purtroppo si è associato non a vantaggi, bensì ad un aumento del rischio vascolare (3). In parallelo, la proteina Al-Milano con grandi potenzialità, nelle fasi iniziali dello sviluppo clinico ha registrato un decesso per la presenza di contaminanti batterici nel prodotto biotecnologico. La conseguente uscita dal settore cardiovascolare è stata molto più traumatica di quella recente, portando addirittura alla chiusura di due grandi impianti di ricerca.

Esempi di questo tipo sono quindi numerosi. Cause di interruzione di attività possono anche essere legate, per esempio, alla perdita di un brevetto. Di recente Allergan ha perso il controllo brevettuale di un collirio a base di ciclosporina, di altissimo prezzo e larga diffusione (RESTASI-S<sup>R</sup>). Questo prodotto, con vendite di circa 1,5 bil \$, ha perso il brevetto alla fine del

*Indirizzo per la corrispondenza*

Cesare Sirtori  
Centro Dislipidemie, ASST Grande Ospedale  
Metropolitano Niguarda, Milano  
E-mail: cesare.sirtori@unimi.it

2017 e l'azienda ha consegnato lettere di licenziamento a circa 1.400 dipendenti (4).

L'immagine quindi di un'industria farmaceutica come una sorta di organizzazione benefica, tesa alla conoscenza e al supporto della ricerca e dei ricercatori di ogni dove, pronta ad intervenire in ogni necessità o difficoltà, è del tutto surreale. Quella farmaceutica è un'industria come tutte le altre, che deve ottenere profitti importanti. A questo fine la grande industria ha iniziato da tempo ad acquisire, ove possibile, altre industrie con potenzialità diverse e, soprattutto, prodotti diversi. Nel farmaceutico il dato storico più rilevante è stato l'acquisto totale di Parke-Davis da parte di Pfizer, in quanto titolare del brevetto dell'atorvastatina (Lipitor<sup>®</sup>), divenuto poi il farmaco a più alto fatturato nel mondo. Anche per questo motivo l'industria farmaceutica non tende ad aumentare i propri organici, favorendone semmai l'uscita e, in alcuni casi, aiutando ex-dipendenti a costituirsi in aziende autonome.

Allora, come funziona il tutto? Quello farmaceutico è ancora un settore dove l'investimento fa sognare. Se guardate la lista dei 10 titoli a Wall Street con più forte salita di capitalizzazione nello scorso 2017, ben 9 su 10 sono Biotech, tutte indirizzate al trattamento di qualche patologia. La numero 1 ha un bel nome: si chiama MADRIGAL, il cui valore sul mercato azionario è aumentato di circa 5,5 volte nel 2017. MADRIGAL produce una molecola, MGL-3196, indirizzata inizialmente al trattamento delle dislipidemie, ora della steatosi epatica (NAFLD) (5). È interessante osservare che i dati clinici iniziali sono pochi, mentre vi è un notevole supporto di tipo sperimentale. Spesso l'investitore a Wall Street "buys on hope": se le premesse sono molto favorevoli è pronto ad investire, e anche molto. Peraltro spesso succede anche che "sells on news". Classi-

co esempio di questo secondo comportamento sono i recenti inibitori PCSK9, che hanno registrato performance borsistiche molto modeste. Con le *news* sono arrivati dati non entusiasmanti sulla potenzialità di questi prodotti: lo studio FOURIER ha dimostrato deludente attività nei pazienti europei (6), problemi di rimborso assicurativo ecc., per cui alla fine pochi americani prendono evolocumab e alirocumab e i titoli NOVARTIS e REGENERON sono rimasti stazionari. Questo curioso atteggiamento dell'investitore domina di fatto qualsiasi iniziativa avvenga nel settore farmaceutico, soprattutto considerando che ogni sviluppo di molecole richiede mediamente fra minimi di 8 e massimi di 13/14 anni. Quando un CEO avvia un progetto, è conscio del fatto che molto probabilmente non ne vedrà lo sviluppo finale. Va infine considerato che, se lo sviluppo di un prodotto è troppo lungo, l'azienda rischia di perdere la copertura brevettuale (stabilita in 20 anni, ivi incluse tutte le attività di sviluppo chimico, farmacologico, tossicologico, ecc.).

Si tratta quindi di una colossale scommessa ogni volta. Va tenuto presente anche un fatto: un'azienda di automobili che produce una vettura scadente in fondo rischia relativamente poco. Si prenda il caso di una delle più brutte auto prodotte in Italia, l'ALFA6, un *competitor* delle berline Mercedes e BMW. L'ALFA6 era brutta e con scarse prestazioni. Tuttavia se ne sono vendute un certo numero, anche con forti ribassi e svendendo i residui in Polonia; quindi il bilancio, pur negativo, non è stato zero. Diverso il caso del mongersen, una molecola antisenso per la malattia di Crohn, sviluppata dalla Giuliani di Milano e venduta con un grosso *downpayment* a CELGENE. La molecola è partita molto bene, ma a un certo punto ha dimostrato dati poco significativi (7), seguita da altri,

non ancora pubblicati, negativi. La CELGENE ha chiuso le ricerche, lasciando sul piatto i 700 milioni \$ pagati a Giuliani e parecchi altri per le ricerche cliniche. Si è trattato di una perdita totale.

In tutto ciò quanto contano gli attori esterni, naturalmente considerando anche l'Università? Un fatto va considerato in certa misura positivo: la cosiddetta "Direzione Medica" dell'industria, un tempo popolata da decine, talora centinaia di persone, oggi è ridotta all'osso. L'industria quando deve sviluppare qualsiasi ricerca che richieda un supporto esterno (ospedali, università, altro) si avvale dei CRO (Clinical Research Organization). Si tratta di organizzazioni divenute talora colossali (Quintiles, Parexel, Covance e numerose altre). Queste si fanno carico di tutte le necessità dell'industria: contattano i ricercatori, stabiliscono i prezzi, prendono una bella fetta per sé (mediamente il 30-50% del costo, talora di più) e questo consente a molti, anche di noi, di sopravvivere bene in un settore sempre molto tempestoso e con sorprese ad ogni angolo. L'industria che ha grossi profitti può anche decidere di sostenere organizzazioni esterne, quali Istituti di ricerca o simili (si pensi all'organizzazione del sommo Yusuf!), anche con l'obiettivo di una detrazione fiscale.

Bussare alla porta dell'industria per ottenere favori, soprattutto finanziari, per le proprie ricerche, avulse dal settore d'inte-

resse dell'azienda, è per lo più una perdita di tempo. Un consiglio a noi? Seguire l'andamento borsistico dell'industria farmaceutica. Si vede bene chi va forte: verosimilmente avrà potenzialità e mezzi per sostenere anche la nostra ricerca. Fra l'altro occupandosi intensamente di questo settore alcuni, come il sottoscritto, hanno tratto qualche vantaggio economico personale, non trascurabile.

### Bibliografia

1. Salloway S, Sperling R, Brashear HR. Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1.
2. Gold M. Phase II clinical trials of anti-amyloid  $\beta$  antibodies: When is enough, enough? *Alzheimers Dement (NY).* 2017; 3: 402-409.
3. Ferri N, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M. Present therapeutic role of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Pharmacol Res.* 2017; 128: 29-41.
4. UPI Top News, Jan 3, 2018. Allergan to cut 1,000 jobs, 400 positions.
5. Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, et al. Discovery of 2-[3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a highly selective Thyroid Hormone Receptor  $\beta$  agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia. *J Med Chem.* 2014; 57: 3912-3923.
6. Naci H, Mehra RH. Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease. *Letter. N Engl J Med.* 2017; 337: 785.
7. Vetter M, Neurath MF. Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges. *Therap Adv Gastroenterol.* 2017; 10: 773-790.