

LA GRANDE SCOMMESSA
DELL'INNOVAZIONE
FARMACEUTICA



LA GRANDE SCOMMESSA DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

SETTEMBRE 2015

CURATORE

Stefano da Empoli

Davide Integlia

AUTORI

Cinzia Aru

Maria Rosaria Della Porta

Davide Integlia

Eleonora Mazzoni

SI RINGRAZIA

Laura Gagliarducci per il lavoro di revisione

INTRODUZIONE	5	CAPITOLO 4	
CAPITOLO 1		Scenari di spesa sanitaria e farmaceutica	63
Una cronistoria dell'industria e dei principali milestone in termini di innovazione	9	4.1. Cosa succederà domani? Alcune previsioni di spesa sanitaria	65
1.1. Dai primi medicinali all'Ottocento	11	4.2. Uno sguardo al futuro della spesa farmaceutica: quali saranno le aree terapeutiche predominanti?	67
1.2. L'Ottocento: l'alba delle scoperte scientifiche e le prime terapie	12	4.3. Possibili scenari sul fabbisogno di spesa farmaceutica dei prossimi anni	69
1.3. Il Novecento: dalla scoperta dei recettori alla prevenzione e alla cura delle malattie	15		
1.4. Breve storia dell'industria farmaceutica	22	CONCLUSIONI	
1.5. A cavallo tra il XX ed il XXI secolo: dai farmaci di massa alle terapie mirate	23	La sfida dei cambiamenti nella governance farmaceutica per conciliare innovazione e sostenibilità	75
1.6. Il XXI secolo: i progressi della biologia molecolare ed i farmaci biotecnologici	25		
Conclusioni	29	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	79
CAPITOLO 2			
Farmaceutica: le grandi innovazioni che ci attendono	31		
2.1. L'importanza delle scoperte innovative in risposta ai nuovi bisogni	33		
2.2. I farmaci maggiormente venduti nei prossimi anni	33		
2.3. Gli interrogativi posti dai nuovi scenari	37		
2.4. La questione dei farmaci orfani e biologici	39		
2.5. Il contesto italiano	40		
2.6. Breve riepilogo sulla situazione globale ed il parere delle istituzioni	42		
CAPITOLO 3			
Trend di spesa sanitaria e farmaceutica fino al 2014	49		
Premessa	51		
3.1. L'andamento della spesa sanitaria nazionale dal 1990 al 2014	51		
3.2. La spesa farmaceutica in Italia	54		
3.2.1. La spesa farmaceutica per classi terapeutiche	57		

INTRODUZIONE

Grazie alle ingenti spese in Ricerca e Sviluppo in campo farmaceutico negli ultimi decenni, la medicina ha potuto contare su continue innovazioni che hanno permesso un continuo miglioramento delle possibilità di cura dell'essere umano. Come per le scoperte degli ultimi decenni, oggi e nei prossimi 10 anni ci troviamo e ci troveremo in una fase di lancio di nuove molecole che avranno un grande impatto sulla vita di ognuno di noi. Come successo per l'Epatite C, in un futuro prossimo avremo a portata di mano farmaci molto efficaci ma allo stesso tempo costosi: la sfida odierna è quella di non lasciare indietro nessuno, malgrado la presenza di una popolazione sempre più anziana e polimorbida, e dunque a una domanda sempre più ampia di cura. Il problema etico dell'accesso è la vera, grande sfida delle Istituzioni nel prossimo futuro. In sanità, parallelamente alle nuove scoperte e ai sensibili miglioramenti delle possibilità di cura, corrisponde sempre un maggiore fabbisogno finanziario per garantirne l'accesso. In un quadro economico-finanziario come quello attuale, garantire l'accesso per tutti alle nuove terapie è un compito arduo.

Se ripercorriamo la storia della spesa sanitaria e farmaceutica degli ultimi decenni, ci si rende conto come, al valore della moneta nel 2014, la prima è passata da € 78,4 miliardi nel 1990 a € 111,0 miliardi. In termini nominali è aumentata, in più di vent'anni, del 166,8%, in termini reali del 41,6%. Dal 2000 al 2006 la crescita della spesa sanitaria è stata evidente; l'unico anno in cui si è registrata una contrazione rispetto all'anno precedente è stato il 2003. Dopo il successivo calo del 2007 la spesa si è stabilizzata. Un trend nuovamente decrescente della spesa sanitaria, complice la spending review, si è avuto poi nel triennio 2011-2013, per poi registrare nel 2014 un aumento dello 0,9% rispetto all'anno 2013.

All'anno 2014 la spesa sanitaria ha registrato in rapporto al PIL un'incidenza pari al 6,9%, in aumento rispetto ai tre anni precedenti dello 0,1%. Nel nostro Paese si spende per la Sanità meno della media dei Paesi OCSE: infatti, nel 2013, la media della spesa

sanitaria (esclusi gli investimenti nel settore sanitario) in percentuale sul PIL nei Paesi OCSE è stata dell'8,9%. L'assistenza farmaceutica rappresenta uno dei principali pilastri su cui si regge la Sanità italiana. La spesa farmaceutica territoriale pubblica è variata da € 8.171 milioni nel 1990 a € 14.237 milioni nel 2014. Dal 2012, la spesa farmaceutica territoriale pubblica è stata pressoché costante, mentre l'incidenza della spesa farmaceutica territoriale pubblica sul PIL, per la maggior parte del periodo considerato, si è attestata intorno agli 0,9 punti percentuali, scendendo al di sotto degli 0,8 punti percentuali nell'arco temporale 1994-1999 e nell'anno 2008. Uno dei principali effetti causati dal processo di razionalizzazione e controllo della spesa farmaceutica nel settore pubblico è rappresentato dal crescente coinvolgimento economico e non solo del cittadino rispetto all'assistenza farmaceutica attraverso la quota di compartecipazione alla spesa e i ticket. Infatti, la spesa farmaceutica privata dagli inizi degli anni '90 fino al 2000 ha esibito una crescita continua; dopo il leggero calo del biennio 2001-2002 ha ripreso a crescere, arrivando ad una normalizzazione durata alcuni anni. Nell'ultimo biennio del periodo considerato si è ripresentato di nuovo un trend in aumento rispetto agli anni precedenti, anche se il 2014 è stato in leggerissimo calo rispetto al 2013.

La spesa riferibile ai medicinali di classe H, acquistati o resi disponibili all'impiego da parte di strutture pubbliche direttamente gestite dal SSN, è in continuo aumento dal 2011. Nel periodo 2000-2014 i farmaci per l'apparato cardiovascolare, nonostante abbiano mostrato un andamento approssimabile ad una U rovesciata, che denota un'inversione di tendenza soprattutto negli ultimi anni del periodo considerato - in cui si è assistito ad una riduzione della spesa - rappresentano la categoria terapeutica maggiormente prescritta e con un volume di spesa SSN (escluse le strutture sanitarie pubbliche) superiore rispetto alle altre. In media la spesa per questi farmaci a carico del SSN è stata di circa € 4.000 milioni. Altre categorie di rilievo sono i farmaci per il sistema nervoso centrale, i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo

e i farmaci antineoplastici e immunomodulatori. Se si considerano i dati di spesa farmaceutica delle strutture sanitarie pubbliche si nota che la gran parte di questa è proprio per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, che hanno raggiunto, nel 2014, quota € 3.647 milioni di euro con un incremento dal 2008 ad oggi del 69,6% circa.

I farmaci per il sistema nervoso centrale sono, invece, quelli che hanno realizzato il maggiore incremento in termini di spesa dal 2000 ad oggi (+155%). In termini assoluti la spesa a carico del SSN per i medicinali del sistema nervoso è variata da € 547 milioni nel 2000 a € 1.396 milioni nel 2014. La crescita del rapporto tra spesa sanitaria e PIL è determinata da diversi fattori, che agiscono dal lato della domanda (l'evoluzione dei bisogni legata ai trend demografici ed epidemiologici e al miglioramento della qualità della vita nonché il reddito) e dal lato dell'offerta (il progresso tecnologico, l'incremento dei prezzi relativi e gli incentivi dei fornitori nel settore socio-sanitario). Questi fattori, con molta probabilità, continueranno a determinare un incremento della spesa sanitaria anche in futuro. Secondo le recenti proiezioni elaborate dalle principali organizzazioni internazionali (OCSE, FMI, Commissione Europea), la quota della spesa sanitaria pubblica sul PIL nei Paesi europei potrebbe aumentare tra il 40% e il 70%, a seconda delle ipotesi adottate circa la dinamica dei principali fattori determinanti. Gli andamenti della spesa sanitaria sono fortemente condizionati dalla spesa farmaceutica, che rappresenta una componente significativa dei costi globali legati all'assistenza sanitaria. Secondo i dati IMS HEALTH e OCSE, nel 2018 la spesa farmaceutica mondiale aumenterà del 30% rispetto al 2013, raggiungendo \$ 1.300 miliardi, con un tasso di crescita annuo che potrebbe arrivare anche al 7%, superando il tasso registrato negli ultimi anni (5,2%). Nel nostro Paese, in particolare, si stima un incremento di spesa totale del 2-5% che in termini nominali potrà arrivare anche a quota \$ 36 miliardi. Circa il 40% della crescita mondiale sarà dovuta al settore dell'oncologia, all'ambito autoimmunitario, respiratorio, antivirale e al campo dell'immunosoppressione.

Il mercato mondiale dei farmaci oncologici, riconfermatosi anche nel 2014 al primo posto, crescerà in

media del 10% l'anno nel periodo 2014-2020, arrivando a quota \$ 153 miliardi nel 2020. Anche il mercato dei farmaci per il trattamento dei disturbi del sistema nervoso centrale (in particolare anticorpi monoclonali per l'Alzheimer, la Sclerosi Multipla e il Parkinson) è in forte sviluppo così come quello dei farmaci antivirali, che si concentra in larga parte intorno all'HIV e all'epatite C. Per la cura dell'epatite C, la spesa totale salirà a circa \$ 100 miliardi nel 2018. La spesa per i trattamenti del diabete passerà, invece, nel 2018 a \$ 66 miliardi nei mercati sviluppati. Nei mercati emergenti, invece la spesa per i farmaci utili alla cura del diabete aumenterà del 10-13% nei prossimi anni. I livelli di spesa farmaceutica per aree terapeutiche differiranno però tra i mercati sviluppati e i mercati emergenti. In particolare nei mercati sviluppati saranno preminenti per volumi di spesa l'area oncologica, l'area del diabete e l'area dei disturbi autoimmuni. Nei mercati emergenti, invece, le categorie terapeutiche dominanti saranno quelle legate ai farmaci antidolorifici e ai farmaci per il sistema nervoso centrale. In particolare, per questa ultima categoria di farmaci si stimano per il 2017 volumi di spesa compresi tra 20-23 miliardi di dollari.

Nei prossimi decenni, dunque, tutti i Paesi con economie e welfare sviluppati vedranno trend di spesa sanitaria fortemente crescenti. Se si osservano gli ultimi cinquant'anni, l'incidenza della spesa sanitaria complessiva sul PIL è più che raddoppiata nei Paesi dell'OCSE ed è quasi triplicata nei principali Paesi europei. La crescita del rapporto tra spesa sanitaria e PIL è determinata da diversi fattori, che agiscono dal lato della domanda (l'evoluzione dei bisogni legata ai trend demografici ed epidemiologici e al miglioramento della qualità della vita nonché il reddito) e dal lato dell'offerta (il progresso tecnologico, l'incremento dei prezzi relativi e gli incentivi dei fornitori nel settore socio-sanitario). Questi fattori continueranno a determinare un incremento della spesa sanitaria anche in futuro, e la quota della spesa sanitaria sul PIL nei Paesi europei potrebbe aumentare tra il 40 e il 70%, a seconda delle ipotesi adottate circa la dinamica dei principali fattori determinanti. In questa sede, si ritiene plausibile che lo scenario più probabile vedrà una spesa farmaceutica in Italia che cresce a tassi

superiori rispetto allo scenario di base sino al 2019 e nel più lungo periodo, dal momento che l'effetto dei farmaci generici ha già dato il suo contributo al contenimento della spesa farmaceutica territoriale e che si prevede la presenza di continua innovazione.

Il rapporto presenta tre scenari di base per gli andamenti della spesa farmaceutica fino al 2019. Secondo lo scenario di base, se permanessero le condizioni attualmente vigenti, la spesa farmaceutica totale dovrebbe vedere aumentare il suo tasso di crescita annuo dal 2015 al 2019, passando da una crescita dello 0,3% nel 2015 ad una crescita del 2% nell'ultimo anno, e da un ammontare di € 26,7 miliardi a € 28,8 miliardi (figura 4.3). Nel lungo termine, a partire dal 2020, la spesa farmaceutica totale aumenterebbe in media del 2,4% in ogni anno, arrivando ad un valore di € 60 miliardi nel 2050. Complessivamente dal 2019 al 2050 si vedrebbe più che raddoppiare la spesa farmaceutica totale.

Ipotizzando invece per l'Italia, a partire dal 2014, un tasso di crescita medio annuo del 2% stimato dall'IMS Health per i principali cinque Paesi europei ("Scenario di sviluppo"), la spesa farmaceutica totale in Italia arriverebbe nel 2019 ad un ammontare pari a circa € 29,4 miliardi, superiore di € 600 milioni rispetto alla

stima prevista dallo scenario base con un tasso di crescita medio annuo pari all'1,6%. Portando il tasso di crescita medio annuo al 2,2% ("Scenario elevato"), così come stimato dal The Economist Intelligence Unit per i Paesi dell'Europa Occidentale, la spesa farmaceutica crescerebbe a € 29,7 miliardi nel 2019, quasi 900 milioni in più rispetto allo scenario di base. In sintesi, anche una variazione di 0,6 punti percentuali del tasso di crescita medio annuo porterebbe ad un aumento della spesa farmaceutica significativa rispetto alla *baseline* inizialmente considerata.

In questo senso si pone dunque un problema di sostenibilità: i costi dell'accesso dei pazienti alle nuove terapie dovranno poter remunerare gli investimenti necessari per svilupparle. Sebbene l'innovazione consentirà dei risparmi in termini di welfare, grazie alle malattie curate o prevenute, i farmaci innovativi che nei prossimi anni saranno introdotti sul mercato renderanno sempre meno sufficienti le leve con cui finora è stata governata la spesa farmaceutica pubblica in Italia, soprattutto se si vorrà continuare ad applicare il principio di universalismo nell'accesso alle cure. Ma anche qualora si decidesse di adottare un principio di "universalismo selettivo", occorre prepararsi all'onda dell'innovazione farmaceutica.



CAPITOLO 1

**Una cronistoria
dell'industria e dei
principali milestone
in termini di innovazione**

1.1. DAI PRIMI MEDICAMENTI ALL'OTTOCENTO

L'essere umano ha da sempre cercato soluzioni per combattere il dolore e le varie patologie che lo affliggono, inizialmente attraverso l'uso di fonti vegetali, animali e minerali e, successivamente, producendo di sua stessa mano le sostanze terapeutiche di cui aveva bisogno. L'innovazione, che deriva dalla ricerca, consente di suddividere l'evoluzione del settore farmaceutico in tre periodi: il primo caratterizzato dall'assunzione di erbe, polveri minerali o liquidi di origine animale; il secondo dall'estrazione delle sostanze terapeutiche dalle medesime fonti; il terzo dalla sintesi delle sostanze ad affetto terapeutico per mano dell'uomo, in un primo momento attraverso la sintesi chimica, in un secondo momento tramite le biotecnologie¹.

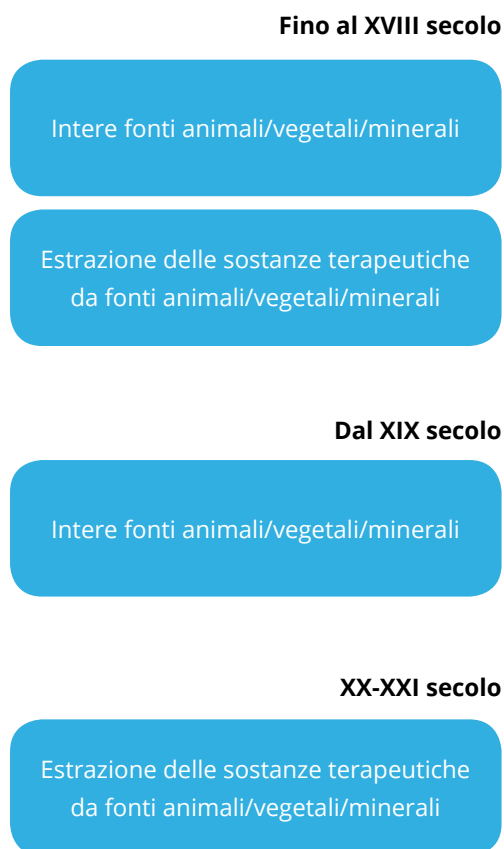
Come afferma G. Zirulia "L'industria delle medicine è

nata quando sono nate le sue fabbriche", prima infatti i medicinali si basavano su prodotti naturali o su loro estratti dotati di proprietà terapeutiche. Il XVII secolo introduce sperimentazioni che portano nuove scoperte nel campo della fisica, dell'astronomia ma anche nel campo della chimica e della biologia. Dal Settecento, e ancor più dall'Ottocento, la chimica fornisce uno straordinario sostegno alla scoperta e alla produzione dei medicinali, tagliando quel lungo cordone ombelicale che aveva legato la scienza dei farmaci a riti magico-sacerdotali, alchimia e ciarlatani. In questo periodo molti ricercatori si dedicano alla separazione delle diverse sostanze presenti in natura, il loro compito diviene quello di isolarle, conferirgli un nome e testarle per verificarne le proprietà terapeutiche. Ciò che a noi appare scontato rappresenta invece una grande rivoluzione per la medicina, che prima si affidava all'utilizzo in toto di fonti vegetali, animali o minerali con proprietà terapeutiche².

La vera e propria rivoluzione medico-scientifica inizia a muovere i primi passi nel XVIII secolo ma è altrettanto vero che le sue basi vengono poste cento anni prima o poco più grazie a tre scoperte fondamentali: l'invenzione del microscopio, ideato nel 1590 dal fabbricante di occhiali olandese Zacharias Janssen; la scoperta dell'esistenza delle cellule nel 1663 da parte del fisico-matematico ed inventore inglese Robert Hooke ed infine la scoperta dei batteri nel 1675 grazie a Antonij van Leeuwenhoek, uno studente olandese di storia naturale e fabbricante di microscopi. È certo inoltre che la chimica inizia ad influire sulle farmacopee già durante i suoi primi sviluppi, grazie al lavoro di diversi farmacisti che, alla fine del Settecento, scoprono numerose sostanze come l'ossigeno, il cloro, l'acido formico, l'acido urico, la glicerina, gli acidi lattico, mucico, citrico, malico e migliorarono i metodi per ottenere altri acidi, come il gallico ed il benzoico. Nella seconda metà del XVIII secolo la chimica progredisce, si separa completamente dall'alchimia ed inizia a delinearci come una scienza vera e propria, interessandosi in modo sempre più specifico e scientifico ai principi attivi dei medicinali, dando vita a quella branca della scienza che prenderà poi il nome

Figura 1.1 Breve riepilogo dell'innovazione in campo farmaceutico

Fonte: Elaborazioni I-Com



¹ Caprino L., "Il farmaco, 7000 anni di storia, dal rimedio empirico alle biotecnologie", Armando Editore, 2011

² Zirulia G., "L'industria delle medicine, una storia rapida", EDRA, 2014

di “chimica farmaceutica”. Contemporaneamente, la sperimentazione sistematica effettuata sia in vitro sia sugli esseri viventi dà origine alla “farmacologia sperimentale”, che permette di conoscere sempre meglio l’attività delle medicine e di trovare procedimenti più accurati per la loro preparazione. Saranno proprio le scoperte del 1700 che daranno origine allo sviluppo della farmacologia di inizio Ottocento. Ad esempio, poco prima dell’inizio del nuovo secolo, nel 1796, Edward Jenner scopre il processo della vaccinazione inoculando in un bambino il vaiolo delle mucche e poi reinfezzandolo col vaiolo umano. Il bambino guarisce dalla forma di vaiolo più leggera, quella di mucca, diventando immune alla forma umana della malattia. Il virus del vaiolo venne dunque chiamato “Vaccinia”, dal termine latino usato per indicare la mucca, “vacca”, da cui deriva il termine “vaccino”.

L’Ottocento è caratterizzato dalla scoperta di numerose sostanze, grazie all’evoluzione della chimica, che adesso consente di isolare un numero sempre maggiore di composti. Nella seconda decade del secolo, più precisamente nel 1817, dall’incontro tra due farmacisti, Pelletier e Caventou, ed un esperto in fisiologia e sperimentazione farmacologica, Magendie, nasce il concetto di “sperimentalismo fisico-chimico”, basato su misurazioni sempre più precise ed una migliore individuazione dei principi attivi che porta all’estrazione dell’emetina dall’ipocacuana. Questa sostanza viene somministrata come antivomito sullo stesso Magendie, rappresentando così il primo caso di ricerca completa su un potenziale farmaco.

Risalgono all’Ottocento non solo nuove molecole ad azione terapeutica come la cinchonina, una miscela di due alcaloidi, contenente l’anti febbre chinina, usato poi contro la malaria, ma anche altre sostanze come il pirrolo e l’anilina, estratte dal catrame di carbon fossile, che nel XIX secolo verranno usate non solo nella produzione di farmaci e coloranti, ma anche in molti altri settori. Tra le prime sostanze con effetto terapeutico identificate nel XIX secolo grazie all’acquisizione delle nuove conoscenze, troviamo la “morfinina”, individuata da Westfalia Fredrich W. Sertürner, che nel 1806 pubblica la scoperta di questa polverina bianca contenuta nell’oppio, capace di lenire il dolore e indurre sonnolenza. Dopo il 1817, anno in cui alla

sostanza alcaloide viene attribuito questo nome in onore di Morfeo, il Dio del sonno, vengono isolate anche la “caffaina” (1819), l’atropina e la scopolamina (1823), la codeina (1832), la papaverina (1848) e tante altre sostanze ad azione farmacologica. Il 1800 è dunque caratterizzato dalla caccia ai principi attivi e la nascita della farmacologia come disciplina scientifica si colloca infatti in questo secolo, segnato anche dalla comparsa dei primi farmaci di sintesi chimica, la cui produzione di massa si svilupperà però nel XX secolo grazie al progresso dell’innovazione tecnologica.

1.2. L’OTTOCENTO: L’ALBA DELLE SCOPERTE SCIENTIFICHE E LE PRIME TERAPIE

Agli inizi del XIX secolo si capisce che l’effetto terapeutico delle sostanze vegetali è dovuto alla presenza di uno o più principi attivi, prodotti dalle piante secondo un ciclo biologico annuale e pluriennale, concentrati in semi, cortecce, foglie, fiori e radici. Nello stesso periodo si assiste ad un forte sviluppo della chimica e della fisiologia che dà inizio a studi sperimentali capaci di evidenziare il differente comportamento del corpo umano in caso di salute e malattia. Questi cambiamenti segnano l’inizio dell’evoluzione della scienza medica ma le informazioni conosciute all’epoca sono ancora troppo elementari per poter studiare bene gli effetti dei farmaci sull’organismo. La chimica, che ormai diviene una vera e propria scienza, inizia a studiare i “principi attivi” contenuti nelle preparazioni derivate da erbe e piante, come gli alcaloidi ed i glucosidi. I rimedi terapeutici vengono prodotti soprattutto da farmacisti, erboristi, chimici e si intuisce la relazione esistente tra dose ed effetto terapeutico, tra struttura ed attività farmacologica. In questo secolo quindi la materia medica si trasforma, grazie alle nuove conoscenze acquisite nel campo della chimica e della fisiologia, nella cosiddetta “farmacologia”. Oswald Schmiedeberg, considerato il fondatore della farmacologia come disciplina sperimentale indipendente, non solo studia in modo approfondito numerose sostanze, ma inizia a raggruppare insieme composti capaci di esplicare un’azione farmacologica analoga, ponendo le basi per una classificazione scientifica dei

farmaci. In questo periodo la farmacologia diventa una scienza in grado di studiare le reazioni indotte in un organismo vivente da agenti chimici mentre il farmaco viene definito come una sostanza capace di esplicare un effetto terapeutico o un effetto tossico e di rivelare funzioni e processi fisiologici attraverso le modificazioni funzionali indotte dalla sua azione. I farmaci dell'Ottocento vengono impiegati anche per capire il funzionamento dell'organismo vivente e si intuisce che l'azione di un farmaco dipende dall'interazione con elementi specifici contenuti nelle cellule, i cosiddetti recettori. La farmacologia, che inizia ad occuparsi dell'origine, delle caratteristiche fisico-chimiche, degli effetti fisiologici e biochimici, dei meccanismi di azione, dell'assorbimento, della distribuzione, della trasformazione metabolica, dell'eliminazione e degli effetti dei farmaci, inizia a porsi come un ponte che collega la ricerca di base e la clinica, in quanto identifica le azioni farmacologiche e le indica, per applicazioni terapeutiche, ai medici per la cura dei loro pazienti. L'uso di tecniche di separazione, come una distillazione sempre più raffinata, o l'estrazione tramite solventi alle quali fasi segue l'analisi dei prodotti organici che vengono isolati identificano il 1800 come il secolo della caccia ai principi attivi.

Grazie alle nuove conoscenze chimiche acquisite nel secolo precedente è inoltre possibile far reagire elementi organici con acidi (acido solforico o nitrico) ottenendo derivati di cui si studiavano le proprietà. A questo periodo risalgono anche i primi tentativi per ottenere sostanze ad attività farmacologica tramite sintesi chimica e viene avviato il processo di industrializzazione per l'identificazione e la produzione di farmaci, che si svilupperà maggiormente nel secolo successivo. La produzione di medicinali attraverso la sintesi chimica, ovvero la creazione di composti creati artificialmente in laboratorio, quindi non più ricavati da sostanze vegetali e minerali, rappresenta sicuramente una delle principali innovazioni in ambito farmacologico del XIX secolo.

La nascita delle prime industrie, come l'inglese Allen & Hanburys, le scozzesi Mac Farlan e Duncan-Flockart e, nel 1827, la tedesca Merck, avviene in questo contesto. Mentre la Duncan nasce come laboratorio, le industrie inglesi rappresentano un ampliamento

dell'attività di alcune farmacie già affermate. La Merck conosce invece un maggiore sviluppo negli anni Sessanta, con un interesse per i farmaci che diviene maggiore col passare del tempo e che si concretizza attraverso l'uso della chimica sia per la creazione di nuove molecole terapeutiche sia per la riproduzione di molecole terapeutiche naturali.

La ricerca scientifica continua a fiorire lungo i primi sei o sette decenni dell'Ottocento, promuovendo la nascita di nuovi concetti quali elemento chimico, atomo, legame, molecola, peso atomico e molecolare, sostanza chimica inorganica e organica, classi di sostanze, reattività tra sostanze che, a lungo andare, permettono lo sviluppo di nuovi prodotti creati attraverso l'uso di procedimenti chimici come nel caso dell'etere, scoperto in Inghilterra da Morton nel 1846 ed il cui utilizzo anestetico segna una svolta storica nel campo della chirurgia, seguito l'anno successivo dalla produzione del cloroformio dalla ditta scozzese Duncan.

L'individuazione degli anestetici, sostanze chimiche in grado di indurre una perdita generale della sensibilità e della coscienza, permette di effettuare interventi chirurgici indolori. Questa scoperta rappresenta un altro importante punto di svolta per il progresso medico-scientifico in quanto, fino alla prima metà del XIX secolo gli interventi chirurgici venivano effettuati solo in caso di emergenza, come l'amputazione di un arto e, in assenza di anestetici, si era costretti a ricorrere all'aiuto di uomini che fossero in grado di bloccare con la forza il paziente o, in alternativa, il colpo alla testa o lo pseudo-strangolamento rappresentavano le uniche armi capaci di indurre il paziente in uno stato di non coscienza. In un primo momento, per indurre una certa insensibilità, vengono proposti alcool, oppio, giu-squiamo, mandragora e cannabis, che si rivelano non solo inefficaci ma anche pericolosi. Dopo il 1840 vengono adottati i primi anestetici generali, come l'etere, che promuove lo sviluppo della chirurgia grazie al suo stato liquido ed al fatto che si volatilizza facilmente. L'etere viene impiegato anche dai dentisti, che effettuano interventi molto dolorosi per i pazienti; malgrado questo anestetico funzioni abbastanza bene, è facilmente soggetto ad infiammarsi e ad esplodere, oltre ad essere scarsamente riproducibile, dando origine ad etere

di qualità differente, parzialmente tossico per il paziente. Il cloroformio viene introdotto nel 1847, grazie al suo odore più gradevole e perché non infiammabile. Risale alla prima metà del secolo anche l'isolamento del principio attivo contenuto nelle piante di salice: l'estrazione del glucoside salicina (1828) ed il suo isolamento rappresentano le tappe fondamentali di questo percorso. L'acido salicilico, ottenuto in primis per via estrattiva e successivamente, dal 1874, per sintesi viene usato per la prima volta nel 1875 sotto forma di salicilato di sodio come antipiretico e per la cura della febbre reumatica.

È però Felix Hoffman, un chimico della ditta tedesca Bayer, a fare ulteriori ricerche per migliorare la tollerabilità di questo farmaco nel 1897, combinando l'acido salicilico con l'acido acetico e ottenendo così l'acido acetilsalicilico, comunemente conosciuto come "aspirina", uno tra i farmaci tuttora più diffusi. Attraverso questa reazione di acetilazione nasce una sostanza nuova, non una copia di una sostanza già esistente in natura, anche se prese ispirazione da quest'ultima. Nel 1899 la stessa Bayer mette in commercio l'aspirina sotto forma di compresse contenenti 500 mg di principio attivo, che diviene uno dei primi medicinali disponibili in un dosaggio standardizzato.

Risale a questo secolo anche l'utilizzo dei primi anestetici locali, capaci di produrre una perdita di sensibilità transitoria e reversibile in un'area circoscritta dell'organismo attraverso il blocco reversibile della conduzione nervosa. L'isolamento della cocaina, un alcaloide, avviene, infatti, nel 1860 e nel 1884 viene introdotta come anestetico locale in oftalmologia, in quanto applicandola sull'occhio è possibile desensibilizzare la cornea durante gli interventi chirurgici, che ora possono essere effettuati senza dolore e senza intervenire sul sistema nervoso centrale. Successivamente il suo utilizzo si espande anche in campo otorinolaringoiatrico, cui seguono i primi tentativi di anestesia per iniezione e, nel 1890, per infiltrazione. In realtà viene utilizzato soprattutto per interventi di breve durata, in quanto il suo stesso effetto anestetizzante lo è, ed inizia a diffondersi nella società come stimolante psichico per gli intellettuali, energetico per gli

sportivi e ricostituente e tonico negli stati di malattia come la malaria o la tubercolosi. Nel 1887 il medico F. Ring descrive però gli effetti del cocainismo, ovvero l'abuso di cocaina, riconoscendo la pericolosità e la grave forma di dipendenza dovuta all'assunzione di questa sostanza. Sempre nella seconda metà del secolo, nel 1865, Lister decide invece di impiegare il fenolo come antisettico chirurgico, diminuendo drasticamente le probabilità di morte per infezione.

Un altro passo importante nello sviluppo dei farmaci si ottiene grazie alle aziende tedesche e svizzere che, dopo l'esordio con i coloranti, passano all'utilizzo della sintesi chimica per la realizzazione di sostanze terapeutiche che possano curare in primis la febbre, il dolore, l'insonnia e tanti altri pesanti sintomi dovuti a diversi stati patologici.

I Paesi latini, come Francia e Italia, conoscono invece una nascita dell'industria farmaceutica caratterizzata dal passaggio dalla produzione dei medicinali galenici, effettuata in farmacia su richiesta del medico, all'allestimento, da parte del farmacista, di un vero e proprio laboratorio industriale che si specializza sempre più nella produzione di specialità medicinali. La nascita di queste prime realtà industriali porta infatti alla commercializzazione di nuove terapie, come lo iodio per la cura del gozzo (1850), i bromuri come sedativi nell'epilessia e calmanti nell'isteria (1853-1855), la chinina per la cura della malaria e lo iodoformio come antisettico per ferite traumatiche e chirurgiche (1879).

In questo secolo appare sempre più evidente la stretta correlazione tra innovazione scientifica e industria, che si alimentano a vicenda. Il loro sviluppo porta nuove conoscenze che cambieranno per sempre la visione della malattia ed il modo di curare i pazienti. Ricordiamo però che la scoperta e la produzione di nuovi farmaci è resa possibile solo grazie al susseguirsi delle numerose scoperte scientifiche del 1800. Nella prima metà del XIX secolo, più precisamente nel 1833, assistiamo infatti a quella che può essere definita la nascita della biochimica, grazie alla scoperta e l'isolamento del primo enzima, la diastasi, individuata da Anselme Payen³, mentre nel 1838 il chimico svedese Jöns Jakob Berzelius individua le proteine. Nello

3 Tinti B., "Biochimica e Biologia Molecolare", Piccin Nuova Libreria, 2013

stesso anno, grazie al lavoro di Matthias Schleiden, Theodor Schwann nasce la "teoria cellulare", secondo la quale gli esseri viventi sono formati da una o più cellule e nel 1855 il fisico prussiano Rudolf Virchow dichiara che ogni cellula deriva da un'altra cellula, completando la teoria dei due scienziati tedeschi. Verso la metà del secolo, nel 1859, Charles Darwin pubblica "L'origine delle specie" e due anni dopo il chimico francese Louis Pasteur sviluppa la pastorizzazione, un processo che protegge il cibo eliminando i microbi dannosi con il calore.

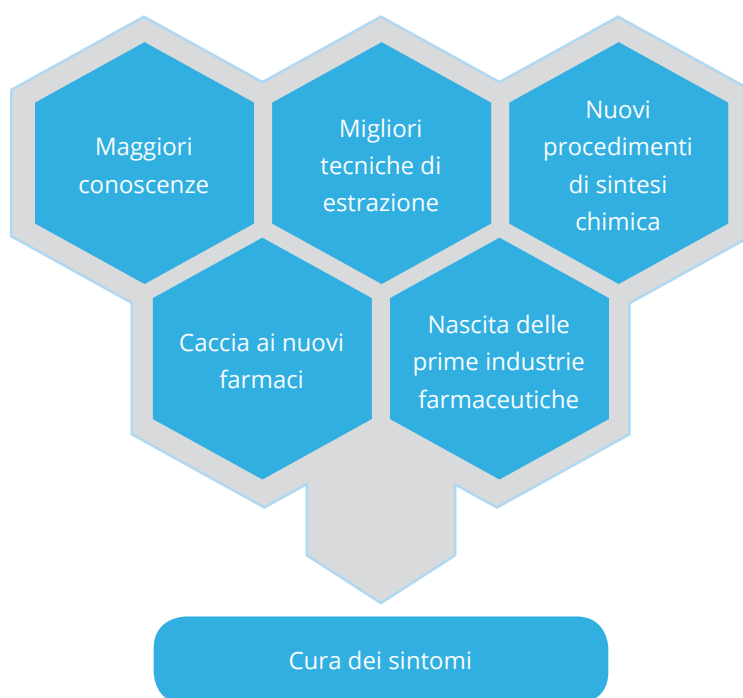
Questo periodo molto fruttuoso è caratterizzato anche dalla nascita della "genetica", la scienza che influenzerà tutto il Novecento, in quanto Gregor Mendel, dopo aver incrociato tra loro delle piante di pisello per sette anni, pubblica una descrizione delle regole che determinano come i tratti ereditari vengano trasmessi ai figli. Verso la fine del secolo, nel 1885, troviamo invece un'importante scoperta nel campo dei vaccini, grazie a Pasteur, che vaccina un ragazzo che era stato morso da un cane rabbioso usando l'estratto della colonna vertebrale di un coniglio affetto da rabbia e tutt'oggi viene usata contro questa malattia una versione modificata di quel vaccino.

1.3. IL NOVECENTO: DALLA SCOPERTA DEI RECETTORI ALLA PREVENZIONE E ALLA CURA DELLE MALATTIE

Il Novecento si presenta come un periodo caratterizzato dalla presenza di numerose patologie, sia a causa di molteplici spostamenti delle popolazioni, sia per l'assenza di adeguate terapie in grado di eradicarle. È in questo contesto che, nel 1906, lo scienziato Paul Ehrlich trova il primo vero rimedio per la cura di una patologia che inizia ad affliggere gli Europei dal 1500, la sifilide. Si tratta di una malattia infettiva, a prevalente trasmissione sessuale, causata dal *Treponema Pallidum*, che, in caso di gravidanza, può estendersi al feto attraverso la placenta o durante la discesa nel canale del parto. La malattia è caratterizzata da vescicole, pustole e ascessi che tendono a ricoprire tutto il corpo mentre i bambini presentano importanti malformazioni alla nascita. Il farmaco di sintesi di Ehrlich, denominato Salvarsan, risulta in grado di distruggere il *Treponema Pallidum* e viene messo in commercio nel 1910 in quanto i suoi effetti tossici sull'uomo sono accettabili. Nonostante la successiva sostituzione da parte di altri arsenobenzoli e dagli antibiotici, questo

Figura 1.2 Fattori impattanti nella promozione dell'innovazione nel 1800

Fonte: Elaborazioni I-Com



composto arsenicale risulta comunque il primo farmaco efficace verso la sifilide e sostituisce unguenti e preparati con pochissimi effetti benefici.

Il Novecento è un secolo caratterizzato anche da scoperte che poggiano le loro basi sul progresso scientifico dell'Ottocento. Ci troviamo in un periodo in cui la ricerca scientifica scende nei particolari, individuando i recettori, la cui scoperta permetterà la diffusione di farmaci in grado di espletare la propria azione terapeutica in modo sempre più mirato. Nel 1878 J. Langley propone il concetto di recettore ma l'importanza che la sua attività riveste nell'azione di un farmaco s'impone solo verso la metà del XX secolo. Il recettore è infatti un sito al quale si lega il farmaco, ed il cui legame dà origine ad un effetto biologico. Si scopre che il farmaco esercita i suoi effetti legandosi, in modo solitamente reversibile, a questi costituenti cellulari, che sono in grado di avviare una determinata attività dell'organismo. In breve ci si rende conto che i recettori sono responsabili della selettività dell'azione farmacologica e della relazione esistente tra dose del farmaco ed effetto farmacologico.

I farmaci sono infatti "selettivi" in quanto si legano soltanto a certi siti recettoriali, presenti in determinati tipi cellulari e, in base alla dose somministrata, il numero dei recettori coinvolti potrà essere maggiore o minore: un farmaco è definito "agonista" quando si lega ad un recettore generando una risposta biologica, "antagonista" quando non è in grado di indurre di per sé una risposta biologica. L'effetto farmacologico di un antagonista è infatti dovuto alla sua proprietà di inibire l'effetto dell'agonista endogeno che agisce attraverso lo stesso recettore.

Grazie alla biologia molecolare i recettori sono stati successivamente isolati e studiati. Oggi si spera di caratterizzarli al massimo per poter programmare nuove molecole in grado di esplicare un'azione farmacologica più mirata, il cui utilizzo presenterebbe meno effetti collaterali.

L'introduzione nelle terapie, durante gli inizi di questo secolo, degli arsenobenzoli e dei sulfamidici costituisce un'altra tappa fondamentale nella riduzione della mortalità, che diminuirà ulteriormente durante la seconda parte del Novecento grazie alla scoperta degli antibiotici, degli antitumorali, degli antipertensivi,

degli antiulcera e degli psicofarmaci.

La sulfanilamide, o sulfamide, sintetizzata nel 1908, viene utilizzata per le sue proprietà antibatteriche nella seconda metà degli anni Trenta a seguito di una serie di studi effettuati in Germania su animali di laboratorio, che mirano a valutare l'attività antibatterica dei gruppi sulfanilamidici contenuti in alcuni coloranti. È in questo modo che, nel 1934, Gerhard Domagk, ricercatore della Bayer, identifica l'attività antibatterica di un colorante rosso, chiamato Prontosil Rosso, verso le infezioni da streptococchi. Successivamente ci si rende conto che questa sostanza è attiva anche contro lo pneumococco, lo streptococco ed il meningococco, in quanto il Prontosil Rosso viene biotrasformato nell'organismo in sulfanilamide. I sulfamidici sono infatti in grado di bloccare la produzione dell'acido folico, essenziale per la sopravvivenza dei batteri. L'azione batteriostatica di questa sostanza necessita dell'aiuto dei sistemi di difesa umorali e cellulari dell'ospite, per ottenere la scomparsa dell'infezione, inoltre non appare tossico per l'uomo che, al contrario dei batteri, può assumere l'acido folico già preformato attraverso la dieta. I sulfamidici rappresentano i primi farmaci in grado di ridurre drasticamente la morbilità e la mortalità causata dalle malattie infettive.

Successivamente vengono introdotti nelle terapie contro le infezioni batteriche dei nuovi farmaci, contraddistinti da una tossicità più selettiva, chiamati antibiotici, grazie ai quali è finalmente possibile curare un vasto numero di infezioni. La scoperta ufficiale della penicillina viene infatti attribuita a Fleming che, nel 1928, nota che una muffa che aveva contaminato una delle sue colture è in grado di distruggere gli stafilococchi ivi presenti. Successivamente lo stesso scienziato si rende conto che il terreno di coltura liquido nel quale decide di coltivare la muffa, filtrato, è in grado di inibire lo sviluppo di molti agenti patogeni per l'uomo.

Fleming chiama questo filtrato, ovvero il principio attivo contenuto nel brodo, penicillina, in onore della muffa appartenente al genere *Penicillium*, che risulta non essere tossica verso gli organismi animali. La scarsa stabilità del brodo ed il basso contenuto di principio attivo non convincono però i medici ad utilizzarlo. Infatti saranno E. Chain e H. Florey, due

ricercatori dell'Università di Oxford, a scoprirne il vero potenziale. I due scienziati sviluppano delle tecniche estrattive particolari che permettono di ottenere un prodotto ben purificato, stabile e molto attivo contro diversi tipi di microrganismi grazie alle sue proprietà antibatteriche. L'isolamento di un campione di penicillina, effettuato dai due ricercatori nel 1938, consente di effettuare esperimenti di tipo farmacologico e tossicologico su vari animali di laboratorio e, nel 1940, una iniezione sottocutanea risulta capace di proteggere i topi da un'infezione da streptococchi emolitici. Nel 1941 viene effettuata la prima sperimentazione clinica su un poliziotto londinese che, malgrado i primi miglioramenti verso una batteriemia mista stafilococcica e streptococcica, muore per esaurimento della quantità disponibile di penicillina. Durante la seconda guerra mondiale ci si rende conto che il suo utilizzo potrebbe ridurre drasticamente la morbilità e la mortalità dei soldati ed è per questo motivo che vengono finanziate tantissime ricerche per conoscere meglio il medicinale.

Nascono nuovi metodi di fermentazione, vengono isolati nuovi ceppi di *Penicillium* capaci di produrre quantità più elevate di principio attivo, si mettono a punto nuovi processi di purificazione e la penicillina si trasforma finalmente da prodotto grezzo ad un preparato prodotto industrialmente allo stato puro. D'altra parte l'inefficacia di questo farmaco contro i batteri gram-negativi, a differenza della sua forte attività verso le infezioni da gram-positivi, stimola la ricerca di altri farmaci antimicrobici e nasce così la streptomycina. Nel 1943 Waksman ed i suoi collaboratori individuano questa nuova sostanza antibatterica, prodotta da un ceppo di *Streptomyces griseus*, che viene utilizzata nel trattamento della tubercolosi e verso numerose infezioni dovute ad altri microrganismi resistenti alla penicillina a partire dal 1947. In seguito si nota la sua forte ototossicità, dovuta a terapie prolungate e ad oggi viene utilizzata come secondo o terzo farmaco per il trattamento della tubercolosi e verso specifiche infezioni in assenza di altri farmaci.

L'anno successivo Giuseppe Brotzu, direttore dell'Istituto di igiene dell'Università di Cagliari, scopre e isola il fungo *Cephalosporium Acremonium* che, crescendo vicino allo scarico fognario, depura l'acqua del golfo

di Cagliari rendendola pulita. Dopo aver accertato in vitro l'attività antibatterica di questo fungo, effettuò studi sugli animali, che confermano la sua intuizione. I risultati ottenuti spingono Brotzu a spedire un resoconto dei suoi studi in Inghilterra, dove sono avviate ulteriori sperimentazioni che permettono di scoprire l'esistenza di tre composti ad attività antibiotica: le cefalosporine P, N e C, attive rispettivamente contro i batteri gram-positivi (P) e gram-negativi (N, C in misura minore).

La caccia agli antibiotici continua e, tra il 1946 ed il 1948, fanno la loro comparsa anche il cloramfenicolo e le tetracicline. Il primo viene individuato nel 1947 in colture di *Streptomyces*, da un campione di terra proveniente dal Venezuela, e si dimostra un'arma efficace contro il tifo, il paratifo e l'eruzione di tipo morbillosa. Nel 1950 emerge l'altro lato della medaglia, ovvero il fatto che questo farmaco può provocare discrasie ematiche gravi, anche mortali, motivo per il quale al giorno d'oggi viene utilizzato solo in pazienti affetti da gravi infezioni quali il tifo e la meningite.

L'introduzione in terapia del primo tipo di tetraciclina avviene invece nel 1948: si tratta dell'aureomicina, prodotta dallo *Streptomyces Aureofaciens*, seguita due anni dopo dal secondo tipo, la terramicina e, infine, nel 1953, dopo l'identificazione della loro struttura chimica, dall'acromicina, prodotta tramite l'eliminazione del cloro dalla clorotetraciclina grazie alla sintesi chimica. Tutte le tetracicline hanno un ampio spettro d'azione e verranno utilizzate sia nella lotta di infezioni dovute a batteri gram-positivi che in quelle dovute ai gram-negativi. Le ricerche per la scoperta di nuovi antibiotici proseguono tra il 1950 ed il 1970 grazie alle risorse finanziarie e tecnologiche delle aziende farmaceutiche. Vengono isolati e prodotti per sintesi molti antibiotici, come l'eritromicina, la neomicina, la vancomicina e numerosi componenti della famiglia della penicillina come la meticillina e l'ampicillina. Ad oggi più del 30% dei pazienti ricoverati in ospedale viene trattato con antibiotici ma il loro utilizzo non solo ampio ma anche scorretto ha determinato la nascita di resistenze, che hanno a loro volta dato origine alla ricerca di nuovi antibiotici.

Un altro importante studioso, che salverà la vita a milioni di persone, è Frederick Banting, che nel 1920

isola l'insulina. Fino ad allora i medici erano a conoscenza del diabete e degli effetti devastanti che questa patologia ha sull'organismo, ma non si conosceva ancora nessuna cura. Gli scienziati sapevano che il sangue e le urine dei diabetici erano caratterizzati dalla presenza di elevate concentrazioni di zuccheri e a fine Ottocento ci si era resi conto che questo status si veniva a creare a causa di un malfunzionamento del pancreas. L'unica terapia proposta ai pazienti era costituita da una dieta fortemente ipocalorica e ipoglicidica, per questo i bambini erano spesso denutriti e non era raro che morissero. Nel 1922 l'insulina estratta dai bovini viene introdotta per la prima volta in terapia, infatti nel mese di gennaio è somministrata ad un ragazzo diabetico di 14 anni in fase terminale. Il ragazzo, anziché morire entro pochi mesi, come predetto, si riprende. Toronto diventa la meta di milioni di diabetici e nel 1923 Banting ottiene il premio Nobel per la medicina. In questo caso ci troviamo davanti ad un farmaco che non cura la causa della malattia, come nel caso degli antibiotici, ma ne limita talmente tanto gli effetti da salvare la vita di chi ne è affetto. Ulteriori studi danno origine alla scoperta dei derivati sulfonamidici per il diabete di tipo 2 nel 1946 e, durante gli anni Cinquanta, viene sintetizzata la tolbutamide, il primo vero e proprio farmaco in grado di stimolare la liberazione di insulina dalle cellule beta del pancreas, di ridurre la concentrazione di glucagone nel sangue e aumentare la sensibilità periferica all'insulina. Poco tempo dopo viene scoperta una nuova classe di ipoglicemizzanti orali, le biguanidi, tra cui la metformina, che riducono l'assorbimento intestinale dei carboidrati e migliorano l'utilizzo del glucosio, in presenza però di insulina secreta dall'organismo. Nel Novecento assistiamo quindi non solo all'utilizzo in terapia di insuline sempre più purificate e ad azione prolungata ma anche, a partire dagli anni Ottanta, all'uso di insulina umana per il trattamento di diabete di tipo 1, mentre gli antidiabetici orali sono utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2.

L'introduzione in terapia di farmaci in grado di curare la causa o i sintomi di stati patologici anche molto gravi avviene parallelamente alla scoperta di altre sostanze che si comportano come i farmaci ma che non lo sono: le vitamine. Esse infatti preven- gono e

guariscono forme morbose o disturbi dell'accrescimento, presenti anche in animali sottoposti a particolari diete. Queste molecole vengono solitamente introdotte nell'organismo tramite gli alimenti, sia nella loro forma attiva sia nella loro forma di provitamina e quando il loro apporto è insufficiente, a causa di una dieta non corretta o per malassorbimento intestinale, si manifestano importanti stati patologici come lo scorbuto (per carenza di vitamina C), la pellagra (per carenza di vitamina PP), il rachitismo (per carenza di vitamina D), la xeroftalmia e la cheratomalacia (per carenza di vitamina A) ed il beriberi (per carenza di vitamina B1).

La carenza di vitamine idrosolubili, determinata dalla loro secrezione da parte del rene dopo l'assorbimento, diventa evidente in breve tempo, mentre le patologie correlate ad una carenza di vitamine liposolubili si manifestano in tempi più lunghi, in quanto tendono ad accumularsi nei tessuti, in particolar modo nel fegato. Nel 1907 si scopre che l'agente in grado di curare lo scorbuto, una patologia caratterizzata da manifestazioni emorragiche, è contenuto in frutta e verdura fresca. Tale agente viene isolato nel 1928, prendendo il nome di acido ascorbico o vitamina C. Questo principio attivo verrà successivamente prodotto tramite sintesi chimica a partire dal 1934, tre anni prima della scoperta della vitamina PP. Quest'ultima assume tale nome per la sua capacità di prevenire la pellagra (da qui l'acronimo PP, Pellagra Prevention), una malattia caratterizzata da alterazioni della pelle e problemi neurologici, in grado di portare al decesso nel giro di pochi anni a causa della demenza e della diarrea cronica che si sviluppa da carenze nutrizionali. Agli inizi del 1900, ci si rende conto che non si tratta di una malattia infettiva ma di uno stato patologico dovuto alla carenza di certi elementi nutrizionali. Nel 1912 ci si accorge che la dieta gioca un ruolo fondamentale sia nello sviluppo che nella cura di questa patologia e nel 1915 viene dimostrato che è possibile prevenire la pellagra aumentando l'apporto di carne fresca, uova e latte nella dieta. La vitamina B1 è invece isolata in forma cristallina nel 1926, permettendo di identificarne la struttura chimica e la sintesi chimica nel 1936, anno in cui la sua maggiore commercializzazione consente di prevenire la comparsa di uno stato patologico

caratterizzato da polineurite, edema e alterazioni del miocardio, denominato beriberi, tipico dell'estremo Oriente, dove si consumava molto riso raffinato privo della cuticola esterna. L'isolamento e l'identificazione della vitamina A risalgono al 1931, mentre nel 1930 si viene a conoscenza del suo precursore, il beta-carotene. L'introduzione di questa vitamina nella dieta, contenuta nel burro, nel fegato, nel formaggio, nel latte intero, nel tuorlo d'uovo, nei pesci, e nell'olio di fegato di merluzzo, è fondamentale nella prevenzione della xeroftalmia e della cheratomalacia, proprio come il beta carotene, presente nelle carote e in altri vegetali. Infine, nel 1919 ci si accorge che il rachitismo, caratterizzato da un'alterata mineralizzazione ossea che compromette la funzionalità dell'apparato muscolo-scheletrico, è dovuto ad una insufficiente esposizione ai raggi solari e a un'alimentazione non corretta, dunque anche la vitamina D viene introdotta in terapia. La sua assunzione favorisce infatti la deposizione di calcio nelle ossa prevenendo la demineralizzazione dello scheletro.

Durante questo secolo avviene anche la scoperta degli anticoagulanti, fondamentali nella cura degli stati patologici caratterizzati da trombosi. Inizialmente utilizzato come veleno per ratti e topi, il Warfarin è introdotto nella terapia degli stati tromboembolici nell'uomo intorno agli anni Cinquanta, tramite somministrazione orale. Questo farmaco esplica il suo effetto in maniera indiretta, inibendo le funzioni della vitamina K e agendo dopo molte ore dalla sua somministrazione, al contrario degli anticoagulanti diretti, come l'eparina, che vengono somministrati tramite iniezione per agire entro pochi minuti in maniera diretta sul processo coagulativo. L'attività dell'eparina è casualmente scoperta da uno studente di medicina nel 1916 ed identificata nel 1922. Il suo ingresso ufficiale in terapia è nel 1936, anno in cui la messa a punto di un'eparina sufficientemente pura ne permette l'utilizzo sull'uomo.

Risale alla metà del Novecento anche l'utilizzo dei farmaci contro l'ipertensione. Prima del 1950 diete ristrette e insipide, interventi chirurgici per recidere terminazioni del sistema nervoso simpatico per bloccare il rilascio di adrenalina, il riposo a letto, la somministrazione di purganti salini, dello ioduro di

potassio, degli alcaloidi del veratro e dei nitriti rappresentavano le armi maggiormente utilizzate per combattere l'ipertensione. In questo periodo storico iniziano ad essere introdotti in terapia nuovi farmaci, tra i quali alcuni con effetti collaterali talmente forti da determinarne il progressivo disuso ed altri che invece vengono usati ancora oggi nella pratica clinica come i beta bloccanti. Questi farmaci, in grado di ridurre la pressione arteriosa tramite la riduzione della forza di contrazione del cuore e la riduzione della frequenza dei battiti cardiaci, sono scoperti negli anni Sessanta e nel 1962 sono introdotti in terapia i calcio-antagonisti, che bloccano l'ingresso del calcio nelle cellule muscolari dei vasi sanguigni e del cuore, con conseguente dilatazione dei vasi e diminuzione della forza contrattile del miocardio. Il primo farmaco diuretico è invece commercializzato a metà degli anni Cinquanta, in quanto nel 1949 vengono avviati degli studi che originano la clorotiazide che, somministrata a dieci pazienti ipertesi, riesce a riportare la loro pressione arteriosa a livelli normali in pochi giorni, mentre gli ACE-inibitori, capaci di bloccare la sintesi dell'angiotensina, sono usati nei primi anni Settanta.

La scoperta dei farmaci antiulcera dimostra come la ricerca scientifica e la conseguente identificazione dei recettori risulti di fondamentale importanza nella lotta alle malattie. Fino al 1974 non esisteva alcuna cura per il trattamento dell'ulcera gastro-duodenale e sostanzialmente venivano utilizzati solo farmaci antiacidi, per una cura sintomatica, e la terapia chirurgica. Gli antiacidi tamponavano ma non inibivano l'acidità gastrica, inoltre la necessità di effettuare molteplici somministrazioni nell'arco della giornata dava origine a diversi effetti collaterali. Il cambiamento avviene negli anni Sessanta, durante i quali è identificato sulla parete dello stomaco un sottotipo selettivo di recettore dell'istamina, denominato recettore H_2 . Questa scoperta consente, nel 1974, dopo dodici anni di ricerche, lo sviluppo di un farmaco specifico per l'inibizione della secrezione acida dello stomaco. Questo medicinale, denominato cimetidina, è capace di legarsi al recettore H_2 , bloccandone l'attività. Successivamente, nel 1981, tramite il drug design viene sviluppata e commercializzata la ranitidina, caratterizzata da una maggiore affinità verso il recettore H_2 .

e dunque contraddistinto da minori effetti collaterali, tempo di azione più prolungato e un'attività dieci volte maggiore rispetto alla cimetidina.

Il drug design è una tecnica che permette di progettare un farmaco partendo dalla conoscenza della struttura del recettore al quale dovrebbe legarsi. Una volta conosciuta la struttura tridimensionale del target (il recettore di nostro interesse) è infatti possibile selezionare delle molecole munite di una struttura tale da consentire la creazione del legame con un'elevata probabilità. Queste molecole prendono il nome di "composti guida" (lead compound) e diventano la base sulla quale i ricercatori possono creare una molecola capace di legarsi bene al recettore di interesse. Solitamente questo lavoro viene effettuato al computer, grazie al quale è possibile disegnare la molecola del farmaco. La ranitidina diviene così il farmaco maggiormente prescritto in molti Paesi, fino al 1988, quando è sostituito dagli inibitori della pompa protonica, quali l'omeoprazolo ed i suoi derivati (lansoprazolo e pantoprazolo). Ad oggi la terapia dell'ulcera gastrica prevede la somministrazione di un inibitore della pompa protonica o di un antagonista del recettore H_2 in associazione alla terapia antibiotica rivolta contro l'*Helicobacter Pylori*. La scoperta di questo batterio, avvenuta nel 1983 grazie al lavoro svolto da alcuni scienziati australiani, elimina la convinzione che lo stomaco sia sterile. Il batterio infatti sopravvive nello strato di muco che riveste le pareti gastriche e, senza la sua scoperta non sarebbe possibile curare questo stato patologico.

La seconda metà del Novecento rappresenta anche l'era degli psicofarmaci moderni, ovvero farmaci di sicura efficacia nel trattamento dei disturbi mentali. I farmaci in grado di agire in modo preciso sul sistema nervoso centrale sono identificati e prodotti tra il 1950 ed il 1960 e riescono finalmente a contrastare la depressione e l'ansia. In questi anni nascono gli antipsicotici, utili contro le psicosi, gli antidepressivi, in grado di sollevare l'umore e gli ansiolitici sedativi, che migliorano gli stati d'ansia. In realtà, grazie alle scoperte della seconda metà dell'Ottocento, come il bromuro per il trattamento di insonnia, ansia ed epilessia (1853) e l'acido barbiturico ad attività sedativa e ipnotica (1864), è in seguito possibile introdurre in Germania un farmaco psicotropo di sintesi chiamato

Veronal (1903). Nel 1912 è introdotto il secondo barbiturico di successo, il Luminal, che avendo un effetto ipnotico e anticonvulsivante diventa il primo antiepilettico introdotto in commercio. Le ricerche successive permettono poi di trovare nuovi farmaci anticonvulsivanti ma privi di attività sedativa, come la fenitoina, usata per la terapia sintomatica dell'epilessia. Oltre alle sostanze ad azione ipnotico-sedativa, sono sintetizzati anche composti ad azione stimolante centrale, come l'amfetamina, la metamfetamina e sostanze allucinogene come l'LSD, che a causa dei suoi effetti non è più utilizzato in terapia.

Come precedentemente accennato, i farmaci di sicura efficacia nel trattamento dei disturbi mentali sono introdotti in terapia durante la seconda metà del Novecento. Nel 1950 assistiamo alla scoperta, in Francia, della clorpromazina, che darà origine al Largactil, il primo vero farmaco antipsicotico, utile nelle manifestazioni gravi di schizofrenia e di psicosi maniaco-depressive, senza creare una forte sedazione. Da questo momento in poi è possibile liberare dalle camicie di forza i malati psichiatrici e con un progressivo aumento delle dimissioni. Nel 1955, dopo la scoperta del meprobamato, sono commercializzati anche i farmaci ansiolitici-sedativi, comprendenti le benzodiazepine. Nel 1963 fa la sua comparsa il diazepam, maggiormente noto come Valium e negli anni Settanta si assiste ad una grande diffusione delle benzodiazepine, grazie alla loro capacità di calmare l'ansia.

Verso la fine degli anni Cinquanta compare anche l'imipramina, utile nel trattamento della depressione e, grazie ad ulteriori studi su questo farmaco, sono sviluppati gli antidepressivi triciclici, usati ancora oggi in terapia. Negli anni Novanta arrivano gli antipsicotici atipici, olanzapina e risperidone che, essendo facili da usare, consentono di trattare a domicilio anche i pazienti gravi, come gli schizofrenici.

Alla fine del XX secolo si producono farmaci il cui scopo non consiste nel curare delle patologie, ma nel prevenirne la comparsa. Da questo momento in poi le statine e gli antiaggreganti piastrinici sono utilizzati per ridurre livelli elevati di colesterolo nel sangue e per diminuire l'attività aggregante delle piastrine così da scongiurare la probabilità di andare incontro ad infarti ed ictus dovuti alla formazione di trombi.

Nasce, quindi, in questo secolo l'uso dei farmaci per prevenire l'insorgenza di molteplici stati patologici e, nel 1976, Henry Gadsen, un amministratore delegato di una grande multinazionale, dichiara al settimanale "Fortune": "il mio sogno è produrre farmaci per le persone sane", diffondendo ulteriormente il concetto del curarsi quando si è ancora sani per poter prevenire l'insorgenza di determinate malattie.

Il Novecento è anche il secolo dei farmaci antitumorali. Tra la fine del XIX secolo e l'inizio del XX Ehrlich, considerato il fondatore della chemioterapia, inizia ad utilizzare la mostarda azotata, sintetizzata nel 1854, di cui tuttavia non conosce ancora le proprietà farmacologiche. Inizialmente, infatti, questa sostanza è usata dai tedeschi nella guerra durante il 1917 sotto forma di gas provocando la morte di ben 15.000 soldati. Nel 1919 ci si rende conto che questa sostanza, denominata anche iprite, è in grado di distruggere i tessuti caratterizzati da un elevato turnover cellulare, tra cui il midollo osseo ed il tessuto linfatico. I primi studi clinici effettuati su vari tipi di mostarde azotate, chiamate azotoipriti, sono effettuati nel 1942 dalla Yale University, e daranno successivamente origine alla chemioterapia antineoplastica.

Negli anni Quaranta compaiono anche farmaci di anti-riproduzione cellulare e si assiste all'introduzione in terapia degli ormoni androgeni per il cancro della mammella e degli estrogeni per il cancro della prostata.

Negli anni Cinquanta si effettuano ulteriori studi che portano all'utilizzo della vinblastina per il linfoma di Hodgkin, la vinrosidina per la cura della leucemia linfocitica acuta nei bambini, il taxolo per il carcinoma mammario e ovarico. In generale possiamo affermare che le principali classi di farmaci antitumorali utilizzati in terapia fino agli anni Settanta sono costituite da agenti alchilanti, da alcuni alcaloidi, da certi antibiotici (actinomicina D e daunorubicina) e da differenti composti sintetici (cisplatino) che hanno il compito di bloccare in modi differenti la replicazione cellulare. Tali farmaci, essendo privi di una specifica struttura chimica dotata di proprietà antitumorale, risultano capaci di agire su tutti i tessuti dotati di un'elevata

attività proliferativa e colpiscono, quindi, non solo tumori (masse cellulari caratterizzate da un elevato turnover) ma anche tessuti sani capaci di riprodursi velocemente, come il tessuto emopoietico, le mucose gastrointestinali ed i follicoli piliferi. Stanchezza, disturbi digestivi, infezioni, anemia, sanguinamenti, caduta dei capelli e problemi della pelle rappresentano soltanto alcuni degli effetti tossici indotti dalla generalità di azione di questi medicinali.

Il miglioramento delle terapie si ha nel 1980, con l'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare. Grazie alle nuove scoperte si arriva ad identificare alcuni "bersagli" o "target", presenti nelle cellule tumorali e responsabili della crescita del tumore e dello sviluppo di metastasi. Ci si rende conto che l'attivazione di determinati recettori di membrana e di alcune molecole implicate nelle vie di trasduzione del segnale intracellulare è in grado di attivare la crescita, la differenziazione e la sopravvivenza cellulare, oltre a determinare l'avvio dell'angiogenesi.

Da questo periodo in poi entra nelle terapie tumorali la cosiddetta "targeted therapy", capace di inibire esclusivamente la proliferazione delle cellule tumorali, bloccandone selettivamente le molecole attivate in modo aberrante. Nascono dunque i farmaci a bersaglio molecolare, in grado di agire esclusivamente su un determinato tipo cellulare in quanto esprimono le molecole al quale il farmaco si lega. Una tra le prime terapie costituite da un "farmaco intelligente" è quella che prevede l'uso del trastuzumab (Herceptin)⁴, un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da colture di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante cromatografia di affinità e a scambio ionico, cui si aggiungono specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale. Tale farmaco viene impiegato nella cura del carcinoma mammario e del carcinoma mammario metastatico, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma HER2 positivo e carcinoma gastrico metastatico. La data della prima autorizzazione rilasciata dall'EMA risale al 28 agosto 2000⁵ ed è proprio a cavallo tra il XX ed il XXI secolo che verranno

4 American Cancer Society, "Evolution of cancer treatments: Targeted therapy", 06/12/2014

5 EMA, Riassunto delle caratteristiche del prodotto "Herceptin"

prodotti farmaci sempre più specifici da utilizzare nella lotta contro i tumori. Bisogna però evidenziare che l'assunzione di questi farmaci provoca forti effetti collaterali e che non tutti i pazienti rispondono allo stesso modo. Gli effetti collaterali sono più limitati rispetto a quelli dovuti alla chemioterapia classica, spesso però sono assunti da pazienti sottoposti a pregresso trattamento chemioterapico o in associazione ad altri farmaci. Inoltre, per verificare che il paziente risponda alla terapia, è necessario effettuare la ricerca di biomarcatori prima del loro utilizzo. Nel caso dell'Herceptin, per esempio, viene evidenziato che il farmaco deve essere somministrato per il trattamento del carcinoma mammario solo in caso di un'iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 dimostrabile attraverso un test accurato e convalidato.

A cavallo tra il XX ed il XXI secolo assistiamo alla progettazione di specifici farmaci biotecnologici capaci di bloccare il processo di neo-angiogenesi e di tanti altri farmaci caratterizzati da una maggiore specificità ("farmaci bersaglio mirati") che avranno importanti ricadute in molti settori terapeutici.

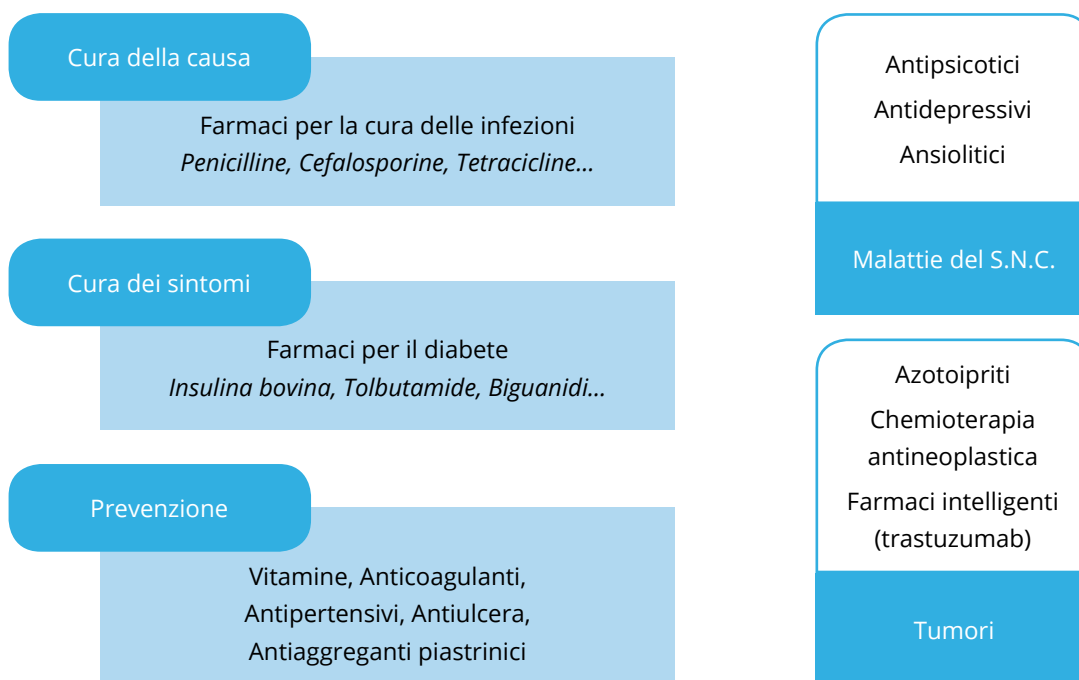
1.4. BREVE STORIA DELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Il Novecento rappresenta il periodo storico nel quale avviene la produzione in massa di veri e propri farmaci ottenuti mediante sintesi chimica. Da questo momento in poi i medici avranno a disposizione moltissimi medicinali e, grazie alle nuove scoperte scientifiche, l'industria farmaceutica subirà enormi cambiamenti.

Dal 1880 allo scoppio della Prima Guerra Mondiale, l'industria farmaceutica si sviluppa principalmente in Germania e in Svizzera, grazie alla presenza di un'importante industria chimica, specialmente quella dei coloranti, che permette di scoprire gli arsenobenzoli, i sulfamidici, e di disporre di grandi capitali da investire in ulteriori ricerche. Un forte spirito imprenditoriale è volano nello sviluppo delle prime aziende farmaceutiche, grazie alla collaborazione tra uomini d'affari e farmacisti che lavorano nel campo della ricerca, sviluppo produzione di sostanze chimiche farmacologicamente attive.

Figura 1.3 Principali categorie dei medicinali nel 1900

Fonte: Elaborazioni I-Com



Nel 1827, in Germania, il farmacista Henrich E. Merck (1794-1855) fonda la prima fabbrica per la produzione di cocaina e morfina. In Francia e in Italia le industrie del farmaco nascono invece dalla trasformazione di laboratori presenti in vecchie farmacie, le "botteghe degli speciali". Ne sono esempi i piccoli laboratori farmaceutici di Torino e Milano, che si svilupperanno grazie all'intraprendenza di uomini come Giovanni Battista Schiapparelli e Carlo Erba ai quali si aggiungono Zambelletti e Lepetit. Questi piccoli laboratori iniziano a produrre farmaci contro la febbre, il dolore ed i disturbi più gravi che accompagnano differenti stati patologici. Nasce in questo modo il primo farmaco di sintesi in grado di abbassare la febbre e dotato di attività analgesica, la Fenacetina, precursore dell'odierno paracetamolo, prodotto nel 1885 dalla Bayer di Leverkusen, che produrrà anche il secondo più importante farmaco di sintesi, l'Aspirina, commercializzata per la prima volta nel 1897.

I capitali economici e lo sviluppo della ricerca scientifica nelle Università e negli istituti privati e pubblici danno origine a nuove scoperte in ambito farmacologico e alla produzione di nuovi medicinali che faranno crescere ulteriormente l'industria farmaceutica. Negli anni Venti sono emanate leggi per regolamentare la registrazione e la commercializzazione dei farmaci di sintesi e in Italia, nel 1927, entra in vigore il Regio Decreto n.478, che però non prevede la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza dei medicinali. Negli anni Trenta, grazie alla scoperta di sulfamidici e arsenobenzoli, si verifica una crescita dell'industria del farmaco, che conosce un'ulteriore spinta con la Seconda Guerra Mondiale.

Nel dopoguerra nascono infatti le prime multinazionali e nel 1958 Glaxo e Allen & Hanbury si fondono, inglobando successivamente altre aziende minori. D'altra parte, insieme ai farmaci, si manifestano anche importanti effetti collaterali che costringono le comunità a riflettere sulla loro sicurezza. Ne sono esempi la morte di 107 persone negli USA durante gli anni Trenta, causata da una preparazione liquida di un sulfamidico contenente glicole dietilenico, nonché la nascita di neonati malformati a causa della Talidomide negli anni Sessanta. Si avverte così la necessità

di emanare normative riguardanti una corretta sperimentazione farmacologica e clinica dei farmaci che ne preceda l'immissione in commercio.

Nel 1938 è approvato negli USA il Federal Drug and Cosmetic Act, con il quale per la prima volta si chiede alle aziende farmaceutiche di effettuare studi di tossicità sugli animali per i nuovi farmaci e di sottoporre i dati alla Food and Drug Administration (FDA) per poter ottenere l'autorizzazione al commercio. In Giappone le norme riguardanti la registrazione dei farmaci entrano in vigore nel 1950, in Europa negli anni Sessanta. La direttiva 65/65 CEE stabilisce che la documentazione da produrre debba contenere risultati di prove fisico-chimiche, biologiche, farmacologiche, tossicologiche e cliniche ed attualmente l'immissione di un farmaco nel mercato viene preceduta da un processo autorizzativo durante il quale l'Autorità preposta ha il compito di valutarne l'efficacia e la sicurezza. In Europa, l'evoluzione della normativa, ha portato alla nascita dell'European Medicines Evaluation Agency (EMA), l'Autorità regolatoria a livello centrale - dal 2005 European Medicine Agency (EMA) - che si interfaccia con le agenzie regolatorie dei singoli Stati membri. Nel 2004, in Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sostituisce le vecchie autorità preposte al rilascio della Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC).

1.5. A CAVALLO TRA IL XX ED IL XXI SECOLO: DAI FARMACI DI MASSA ALLE TERAPIE MIRATE

Il XX secolo è caratterizzato da un boom di scoperte scientifiche che danno origine alla produzione di nuovi medicinali, consentendo di curare molteplici patologie e che, al contrario dei medicinali dell'Ottocento, mostrano una maggiore specificità d'azione grazie alla quale è possibile ottenere un migliore effetto terapeutico e minori effetti collaterali. Mentre i sulfamidici, la penicillina, l'insulina, le vitamine e gli anticoagulanti caratterizzano la prima metà del secolo, l'utilizzo di altri antibiotici, dei farmaci per l'ipertensione arteriosa, dei farmaci per le patologie metaboliche-degenerative, di psicofarmaci e dei primi antitumorali contraddistinguono le terapie della seconda metà.

Il tardo Novecento è anche sinonimo di una nuova patologia, l'AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), denominata anche "la peste del secolo". La Sindrome da Immunodeficienza Acquisita è stata denominata in questo modo in quanto l'agente eziologico che ne determina la comparsa, il virus HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus dell'immunodeficienza umana), penetra all'interno dei linfociti CD4+ per compiere il suo ciclo replicativo, grazie alla transcriptasi inversa, un enzima che gli permette di inserirsi all'interno del genoma cellulare. I linfociti vanno incontro ad una morte caratterizzata dunque dal rilascio di nuovi virus infettanti. Il sistema immunitario della persona affetta da questa patologia diventa deficitario e solitamente il decesso sopraggiunge a causa di infezioni opportunistiche, contro le quali non si hanno più difese.

È fondamentale ricordare che la presenza del virus nell'organismo rimane asintomatica per circa dieci anni, è quindi presente un lungo lasso di tempo nel quale l'HIV viene trasmesso per via sessuale. Alla fine degli anni Ottanta la Zidovudina, un farmaco sperimentato senza successo contro i tumori, ed altri analoghi come la Didanosina (DDI) iniziano ad essere usati in monoterapia per debellare l'infezione, in quanto inibitori della transcriptasi inversa, ma si ottiene solo un leggero miglioramento clinico dovuto ad un parziale e transitorio recupero della funzione immunitaria. Grazie alle scoperte successive, che portarono all'identificazione di altri enzimi essenziali alla replicazione virale, si introducono in terapia nuovi farmaci come gli inibitori delle proteasi, quali l'Indinavir ed il Ritonavir.

Alla fine degli anni Novanta la monoterapia lascia spazio ad un "cocktail" anti-HIV, costituito dalla combinazione di un inibitore delle proteasi e due inibitori della transcriptasi inversa, permettendo di ottenere una drastica riduzione della mortalità dovuta a questa infezione. Successivamente sono identificati nuovi target implicati nella replicazione virale, quali una proteina presente sulla membrana dei leucociti ed utilizzata dall'HIV per penetrare all'interno della cellula, denominata CCR5 (C-C chemokine receptor type 5, recettore C-C per le chemochine di tipo 5), e l'integrasi, fondamentale per l'integrazione con il DNA della cellula ospite.

Negli anni 2000, grazie alla sintesi di nuovi farmaci, in grado di inibire queste molecole bersaglio si giunge finalmente al controllo quasi totale del virus. Malgrado la cronicità della terapia, non priva di effetti collaterali, la mortalità cala drasticamente, passando dal 90-100% al 5-10%. Grazie ai farmaci del XX secolo aumenta anche l'aspettativa di vita che raddoppia, passando dai 50 anni dei primi anni del Novecento agli 80 di fine secolo. La ricerca scientifica diviene più precisa, in quanto si chiarisce come devono essere condotte le prove per individuare nuovi farmaci, misurare l'intensità d'azione di un farmaco ed individuare i medicinali con minori effetti collaterali e maggiori benefici. Gli ultimi vent'anni si caratterizzano per due innovazioni rivoluzionarie, che cambiano per sempre il concetto di terapia farmacologica: le nuove scoperte sul genoma umano ed i farmaci biotecnologici. Ci si rende conto che la presenza di determinati polimorfismi, ovvero sequenze di DNA che cambiano da persona a persona e che quindi ci rendono unici, è correlata alla predisposizione o comparsa di precise malattie e ad una differente risposta farmacologica e tossicologica verso un farmaco. Vengono dunque attuati degli studi "predittivi", capaci di identificare il rischio di sviluppare una determinata malattia, e delle terapie "su misura", in quanto si migliora l'utilizzo del farmaco, metabolizzato differentemente dai pazienti. Queste conoscenze permettono di passare dallo studio della malattia allo studio del malato, chiudendo il periodo storico nel quale le terapie erano caratterizzate dall'uso di farmaci di massa, non in grado di curare ogni singolo individuo. Le nuove informazioni sul genoma umano consentono di creare una nuova classe di farmaci, i biotecnologici, che permettono di compiere un grande passo in avanti nella produzione dei medicinali. L'estrazione dei principi attivi da sostanze animali, minerali o vegetali, è stata soppiantata dalla sintesi chimica del Novecento ma ora, alle porte del XXI secolo, la sintesi chimica viene a sua volta sostituita dall'utilizzo di organismi viventi che producono principi attivi di nostro interesse. Il farmaco biotecnologico viene infatti creato tramite l'utilizzo di organismi viventi, come i batteri, che riescono a produrre molecole dopo essere stati

sottoposti ad interventi di ingegneria genetica, come la tecnica del DNA ricombinante. Questa tecnica permette infatti di isolare determinati geni in grado di fornire le informazioni per la costruzione di determinate molecole, e di inserirli all'interno di organismi viventi che inizieranno a produrle autonomamente ed in quantità illimitata.

1.6. IL XXI SECOLO: I PROGRESSI DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE ED I FARMACI BIOTECNOLOGICI

Il Novecento pone le basi per le successive scoperte che riguarderanno lo sviluppo della biologia molecolare, la quale a sua volta permetterà la sintesi di farmaci sempre più specifici. Il termine "ingegneria genetica" venne coniato nel 1941 dal microbiologo danese A. Justin per definire la tecnica con la quale è possibile trasferire una determinata porzione di materiale genetico da un microrganismo ad un altro⁶. Successivamente, nel 1953, viene scoperta la struttura a doppia elica del DNA che nel 1958 è riprodotto in vitro per la prima volta. Nel 1968 Marshall W. Nirenberg, Har Gobind Khorana e Robert W. Holley vincono il Premio Nobel per la medicina e la fisiologia per aver decifrato il codice genetico e per aver capito il suo ruolo nella sintesi proteica. Negli anni Settanta abbiamo un'altra innovazione fondamentale: la scoperta degli enzimi di restrizione da parte dello scienziato svizzero Werner Arber, che nel 1970 comprende che i batteri si difendono dai virus tagliando il DNA virale in specifiche sequenze, usando questi enzimi.

Grazie a queste, e ad ulteriori scoperte di laboratorio, Stanley Cohen e Herbert Boyer sviluppano la tecnologia del DNA ricombinante nel 1973, tramite un esperimento di ingegneria genetica che prevede l'inserimento in DNA batterico di un gene proveniente da una rana acquatica, segnando la nascita della moderna biotecnologia.

Lo sviluppo della biologia molecolare va avanti e così, nel 1977, Herbert Boyer, fondatore dell'azienda

biotecnologica Genentech, decide di usare il batterio E. Coli per produrre somatostatina umana, creando per la prima volta una proteina umana in un microrganismo⁷.

La rivoluzione avviene nel 1982, quando l'agenzia regolatoria americana FDA autorizza la vendita del primo farmaco geneticamente modificato, l'insulina umana. Precedentemente l'insulina somministrata in terapia veniva estratta da tessuti animali, in particolare dal pancreas di bovini o suini, quindi non solo era presente in scorte limitate ma poteva anche dare origine ad importanti reazioni allergiche⁸. Nel 1985 compare il primo vaccino prodotto con tecniche di ingegneria genetica, contro l'epatite B. Successivi studi sulle sequenze di DNA determinano la scoperta della relazione esistente tra geni difettosi e patologie e nel 1990 viene lanciato il progetto Genoma Umano che, nel 2001, consente la pubblicazione della prima mappa del genoma su "Nature" e "Science", dimostrando che l'uomo possiede circa 30.000 geni e che le sequenze di DNA presenti in due diversi individui sono identiche al 99,9%. Il numero dei geni verrà poi rivisto, scoprendo che in realtà sono solo 20.000 ed il progetto termina nel 2003⁹.

Sempre nel 1990 viene sperimentata la prima terapia genica, quando un gruppo di medici americani, sotto la guida di French Anderson, utilizza questa terapia su una bambina di quattro anni affetta da una grave malattia ereditaria a carico del sistema immunitario a causa di un gene difettoso. Mediante prelievo di sangue e successiva infusione, nei globuli bianchi viene reintrodotta una versione sana del gene. La bambina migliora ma non è chiaro se il miglioramento sia dovuto alla terapia genica o agli altri farmaci che le sono contemporaneamente somministrati.

È nel 1998 che si ha il primo vero successo della terapia genica, usata per la cura della cancrena, quando a diversi pazienti con una grave forma di necrosi dei tessuti dovuta a problemi circolatori viene scongiurata l'amputazione del piede grazie all'utilizzo di un gene che promuove la crescita dei vasi sanguigni.

6 European Biotech Week, "Linea del tempo della biotecnologia che celebra l'innovazione biotecnologica"

7 Genentech, Chronology, "A History of Firsts"

8 Gene ABC del Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica, "Storia dei geni dal 1980 ad oggi"

9 Genome, Unlocking Life's Code, timeline of the Human Genome

Nel 2002 si scopre inoltre che esistono piccoli frammenti di RNA in grado di disattivare i geni, chiamati RNAi (RNA interference), che interferiscono nella sintesi proteica bloccando la produzione delle proteine codificate da determinate sequenze geniche alle quali si legano. L'anno successivo viene creato il primo chip a DNA capace di valutare la risposta del paziente alla somministrazione dei farmaci. Si tratta di una scoperta interessante, in quanto ogni individuo è in grado di metabolizzare in maniera differente i farmaci che gli vengono somministrati a causa di un differente patrimonio genetico che a sua volta dà origine a differenti proteine, in grado di degradare più o meno velocemente i medicinali. Il chip a DNA permette al medico di valutare se la persona metabolizza velocemente o lentamente il farmaco che gli viene somministrato durante la terapia, consentendo così di identificare la dose giusta e di prescriberla per ottenere l'effetto terapeutico voluto, evitando effetti troppo forti o troppo blandi.

Nel 2007 nasce il primo vaccino contro il papillomavirus umano, le cui infezioni sono estremamente diffuse e che, in una minoranza dei casi possono dare origine a lesioni a livello del collo dell'utero, alcune delle quali, se non trattate, possono progredire lentamente verso forme tumorali. Nel 2009 il Winnipeg's National Microbiology completa il sequenziamento genetico del virus H1N1 proprio mentre l'epidemia sta raggiungendo proporzioni pandemiche internazionali. L'azienda Medicago, con sede a Quebec, decide quindi di coltivare il vaccino contro il virus dell'influenza aviaria in piante di tabacco, il primo ad essere usato in studi clinici sull'uomo. Nello stesso anno, un gruppo di scienziati e ingegneri canadesi, sviluppa un microchip con componenti nanometriche in grado di individuare la presenza di biomarcatori per vari tipi di cancro in soli 30 minuti, permettendo di ottenere delle diagnosi molto rapide^{10,11}.

Nel 2010 l'Istituto J. Craig Venter crea la prima cellula batterica completamente sintetica e auto-replicante, chiamata Synthia. La cellula viene sintetizzata in laboratorio partendo da una cellula naturale però

controllata da DNA artificiale, la cui creazione è possibile grazie all'unione di due batteri denominati *Mycoplasma mycoides* e *Mycoplasma capricolum*¹². L'anno successivo arrivano anche i primi esperimenti del vaccino contro la malaria sull'uomo, importantissimo in termini di innovazione in quanto il primo ad essere usato contro un'infezione da parassita.

Un'altra scoperta importante che avrà molteplici ripercussioni sulla produzione dei farmaci è data dalla rivelazione che le parti non codificanti del genoma fungerebbero da elementi regolatori. Nel 2012 arrivano infatti i risultati del progetto ENCODE (the ENCYclopedia Of DNA Elements), che prevede il lavoro di oltre 440 scienziati provenienti da 32 laboratori, pagati per risolvere l'enigma del cosiddetto "junk-DNA". Infatti, prima di questa data, era ormai noto che solo il 3% del DNA era in grado di codificare proteine, mentre le sequenze rimanenti venivano chiamate dagli scienziati "DNA spazzatura". Questo punto di vista si ribalta nel settembre 2012, quando i risultati del progetto permettono di affermare che l'80% del genoma considerato inutile, in realtà svolge un'attività biochimica importante, regolando l'attività genica e decidendo per esempio se, quando e quanto una proteina debba essere prodotta. Lo studio consente di capire come le mutazioni presenti in queste zone del genoma siano associate a determinati stati patologici.

L'anno seguente la rivista Science sceglie l'immunoterapia contro il cancro come "Breakthrough of the Year 2013". Secondo la rivista ci troviamo davanti ad un cambiamento epocale, in quanto il target della terapia non è la cellula cancerogena ma il sistema immunitario. L'idea sfrutta la scoperta di James Allison che, negli anni Ottanta, aveva identificato nel CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) dei linfociti T un freno all'attività di queste cellule. Negli anni Novanta ci si rende conto che l'utilizzo di anticorpi anti-CTLA-4, bloccando l'attività del recettore, aumenta la risposta immunitaria dei topi contro le cellule cancerogene. Successivamente si scoprono altre molecole aventi la stessa funzione del CTLA-4 e

10 News Medical, "New microchip to detect type and severity of cancer", 2009

11 Wired.it, "Il microchip che può individuare un cancro in 30 minuti", 2009

12 La Repubblica.it, "Creata cellula che si riproduce "più vicina la vita artificiale", 2010

nel 2011 l'FDA approva l'anticorpo monoclonale ipilimumab (diretto contro il CTLA-4) per il trattamento del melanoma metastatico. L'ipilimumab è un anticorpo monoclonale creato appositamente per riconoscere una struttura specifica, chiamata antigene, presente in determinati tipi cellulari. L'ipilimumab si lega alla proteina CTLA-4 che si trova sulla superficie dei linfociti T portando così all'attivazione e alla proliferazione di queste cellule, che possono attaccare maggiormente le cellule tumorali¹³. L'immunoterapia contro il cancro è scelta anche per la presenza di un altro approccio molto promettente: la "Chimeric Antigen Receptor therapy", o CAR therapy. Si tratta infatti di un trattamento personalizzato che prevede il prelievo dei linfociti T del paziente e la coltivazione delle colture cellulari in laboratorio, in modo tale da poter creare dei linfociti T ingegnerizzati. I linfociti T possono infatti essere ingegnerizzati con recettori chimerici per l'antigene (CAR), formati da un dominio di riconoscimento antigenico (derivato da anticorpi monoclonali) fuso a domini di trasduzione del segnale derivati dal complesso TCR. Questo tipo di struttura è infatti capace di combinare la specificità del dominio anticorpale (MHC-indipendente) con la potenzialità anti-tumorale dei linfociti T¹⁴. Queste cellule, una volta ingegnerizzate, vengono reintrodotte nel paziente, tramite infusione, solitamente dopo che il paziente è stato sottoposto a chemioterapia per ottenere una diminuzione del numero di linfociti T circolanti. Una volta reintrodotte nell'organismo queste cellule iniziano, da un lato, a distruggere quelle che presentano un antigene riconosciuto come "ligando" dai propri recettori, quali appunto le cellule tumorali, mentre, dall'altra, iniziano a riprodursi in maniera esponenziale, divenendo un'arma importante nella lotta contro le leucemie¹⁵. Il 2014 apre invece scenari completamente nuovi per le scienze e la medicina, in quanto un gruppo americano riesce a dimostrare che due nucleotidi artificiali (d5SICS e dNaM) possono essere incorporati

all'interno di un genoma. Come sappiamo, il nostro DNA è costituito da 4 nucleotidi, denominati Adenina (A), Guanina (G), Citosina (C) e Timina (T), che si legano tra loro in due paia di basi: A-T e C-G. Sempre nel 2014 un team dello Scripps Research Institute di La Jolla, in California, è riuscito ad arricchire il DNA aggiungendovi due basi sintetiche, d5SICS e dNaM, che sono state introdotte nel batterio *Escherichia Coli*. La ricerca, pubblicata sulla prestigiosa rivista *Nature*¹⁶ ha dato origine al primo organismo vivente in grado di replicare DNA non esistente in natura, in quanto le due nuove basi non sono state riconosciute come "lesioni" dai meccanismi di riparazione del DNA. La crescita e la replicazione cellulare non sono state compromesse, dando vita al primo organismo "semi-sintetico" con un codice genetico espanso. Secondo Denis A. Malyshev, coautore dell'articolo, il gruppo di lavoro aveva ottenuto i primi risultati *in vitro* già da tempo, ma la sfida era quella di far funzionare il DNA modificato all'interno di una cellula vivente. La ricerca di Romesberg e colleghi ha previsto prima di tutto la creazione di un plasmide contenente anche la nuova coppia di nucleotidi denominati d5SICS e dNaM, introdotto nelle cellule di *E. Coli*. Le molecole che servono per costruire questi due nucleotidi e trasportarli nelle cellule non sono però presenti in natura, quindi i ricercatori hanno dovuto fornire i nucleosidi artificialmente e hanno utilizzato come transporter una molecola presente in una specie di microalga, in modo tale da poter trasferire i nucleosidi dall'esterno all'interno della cellula. Lo studio ha dimostrato non solo che il plasmide è in grado di integrare nuovi nucleotidi ma anche che può replicarsi con velocità e accuratezza notevoli. Si è visto inoltre che questo plasmide non impedisce la crescita delle cellule di *E. Coli* e che i meccanismi di riparazione del DNA non ne eliminano i nucleotidi sintetici. Il prossimo passo della ricerca sarà dimostrare la funzionalità del DNA semisintetico anche

13 EMA, Riassunto destinato al pubblico, Yervoy

14 Rondina M., "Ingegnerizzazione di cellule T con un recettore chimerico anti-hPSMA per l'immunoterapia adottiva del carcinoma prostatico", 2010

15 Bevilacqua F., "La terapia CAR: una nuova arma nella lotta contro i tumori", 28/01/2015

16 Malyshev D.A. et al., "A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet," *Nature*, 2014

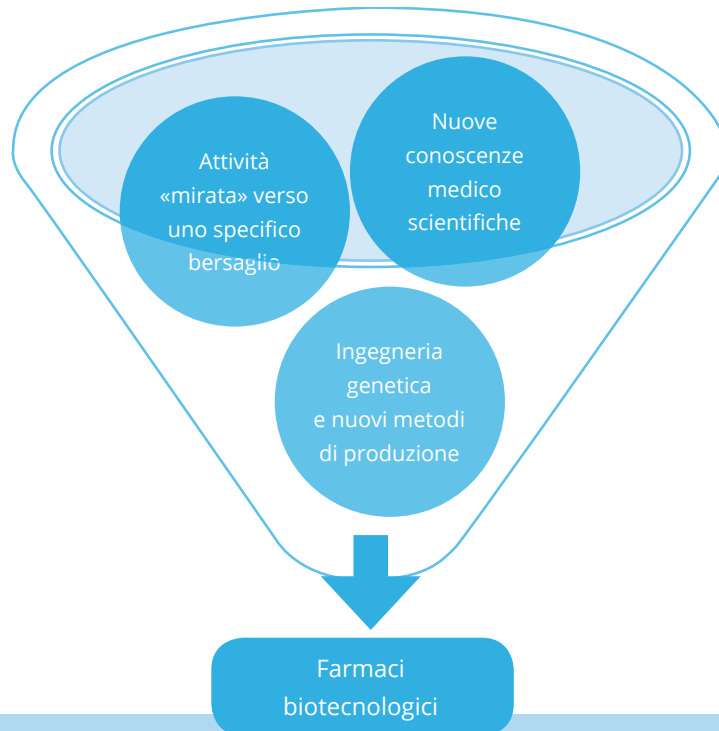
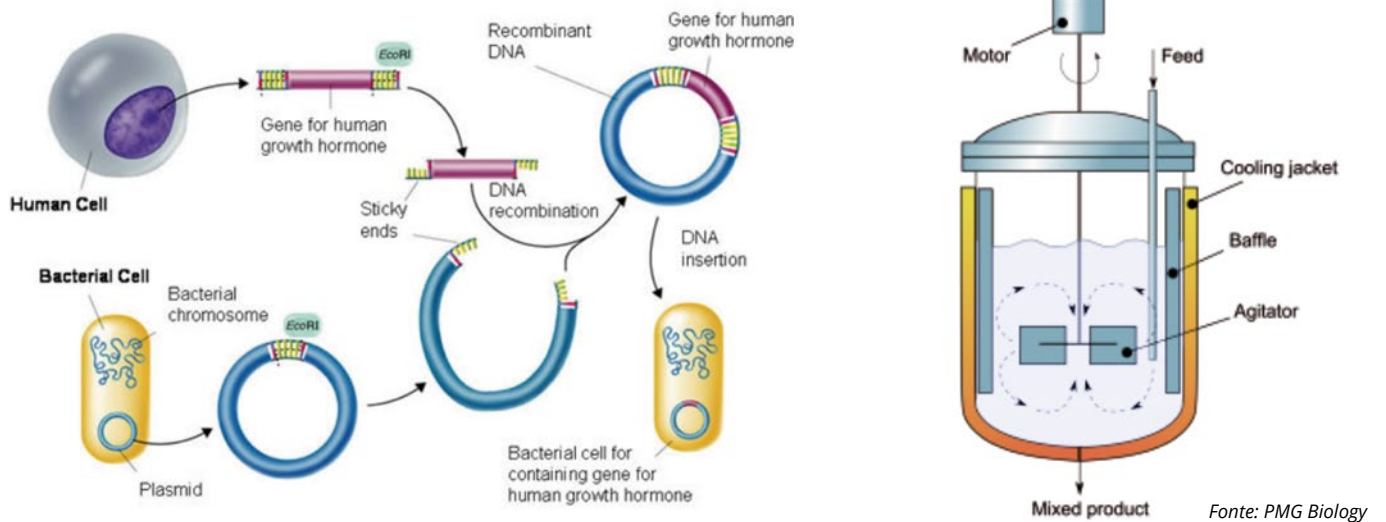
nella fase di trascrizione, durante la quale il DNA viene copiato in RNA, che da origine alla produzione delle proteine. Questo esperimento potrebbe

rappresentare l'anticamera della medicina del futuro, consentendo, per esempio, i nuovi amminoacidi, diversi dai 20 esistenti in natura¹⁷.

Figura 1.4 I farmaci biotecnologici

Fonte: Elaborazioni I-Com

Tecnologia del DNA ricombinante



La molecola usata come farmaco viene prodotta a partire da materiale biologico (es. cellule batteriche) modificato tramite la tecnologia del DNA ricombinante. L'uso dei fermentatori e la successiva estrazione e purificazione del prodotto, ne consentono la produzione a livello industriale.

¹⁷ Le Scienze, "Un DNA modificato per un batterio semisintetico", 2014

CONCLUSIONI

La tecnologia del DNA ricombinante rappresenta invece il culmine dell'innovazione farmaceutica dei nostri giorni. La produzione dei farmaci biotecnologici, ottenuti tramite questa tecnologia, necessita di numerosi anni di ricerca e sviluppo nonché di onerosi investimenti economici che riguardano anche i complessi sistemi di produzione, molto differenti da quelli utilizzati nel campo dei farmaci di sintesi. Infatti il processo di produzione di un farmaco biologico presuppone l'utilizzo di sistemi biologici (es. lieviti, batteri) che siano in grado di produrre determinate molecole di nostro interesse, mediante l'utilizzo dell'ingegneria genetica. La Figura 1.4 riporta l'esempio di come, grazie alla tecnologia del DNA ricombinante, sia infatti possibile inserire all'interno di un plasmide batterico una porzione di DNA estraneo che codifica per la

molecola che ci interessa produrre (nel caso della Figura 1.4 la parte del genoma umano che codifica per l'ormone della crescita umano viene inserito all'interno di un plasmide batterico). Il plasmide, contenente le informazioni di nostro interesse, può ora essere introdotto nel batterio che vogliamo utilizzare come produttore (nel caso della Figura 1.4 il batterio produrrà l'ormone della crescita umano). La produzione su scala industriale implica inoltre l'utilizzo di grandi recipienti contenenti il brodo di coltura e altre sostanze che ne consentano la crescita e la replicazione in condizioni ideali di temperatura, pressione e umidità, denominati fermentatori. Le molecole prodotte dai batteri vengono successivamente estratte e purificate per ottenere il farmaco vero e proprio. Si tratta dunque di una tecnologia che consente di produrre nuovi farmaci per la cura di importanti patologie, il cui utilizzo risulta però tanto necessario quanto costoso.



CAPITOLO 2

**Farmaceutica: le grandi
innovazioni che ci attendono**

2.1. L'IMPORTANZA DELLE SCOPERTE INNOVATIVE IN RISPOSTA AI NUOVI BISOGNI

Il processo di innovazione appare sempre più caratterizzato dalla ricerca di nuove molecole bersaglio, consentendo di ottenere maggiori effetti benefici e minori effetti collaterali. La ricerca scientifica ha dunque spostato la sua attenzione verso una maggiore specificità, passando dall'utilizzo di estratti vegetali, animali e minerali ai farmaci di sintesi e biotecnologici.

Con lo scorrere del tempo la specie umana non si è limitata ad estrarre principi attivi presenti nelle fonti naturali da cui provengono ma, per migliorarne la produzione, ha avviato i nuovi processi di sintesi chimica. In un secondo momento, ci si è resi conto che gli stessi microrganismi potevano essere usati per produrre molecole di nostro interesse attraverso l'uso dell'ingegneria genetica. In questo caso infatti è possibile inserire nei batteri dei piccoli filamenti circolari di DNA superavvolto a doppia elica (plasmidi) contenenti le informazioni che servono al microrganismo per produrre i principi attivi di nostro interesse, così facendo le colonie inizieranno a replicarsi e produrre delle molecole presenti in natura in altre fonti. Oggi ci troviamo dunque a contatto con vere e proprie fabbriche di molecole, dove i batteri vengono coltivati nei cosiddetti "bioreattori", che contengono un brodo di fermentazione, costituito da microrganismi in soluzione acquosa, al quale vengono fornite sostanze che ne consentono la crescita e la riproduzione. I microrganismi producono le molecole di nostro interesse, che vengono estratte e purificate, permettendo di ottenere farmaci in notevole quantità. Il progresso scientifico ha inoltre conosciuto un'ulteriore evoluzione nel 2014 grazie a Romesberg et al., che hanno dato vita a microrganismi semi-sintetici contenenti nucleotidi artificiali potenzialmente in grado di dare origine a proteine non presenti nel mondo che conosciamo. Il loro uso futuro potrebbe infatti permettere di creare nuove proteine artificiali, caratterizzate dalla presenza di amminoacidi non presenti in natura, molecole terapeutiche e diagnostiche nonché reagenti di laboratorio che abbiano le caratteristiche da noi desiderate.

La ricerca di una maggiore specificità ha inoltre posto le basi per una medicina non solo sempre più "personalizzata" ma anche più "mirata", che tiene conto dei polimorfismi della singola persona ma pure di tecnologie sempre più piccole, passando dal micro al nanoscopico, in risposta alle nuove esigenze dei cittadini. La medicina del nostro secolo è in continua evoluzione, in maniera tale da poter curare nuove patologie, dovute per esempio alla nascita di resistenze verso i farmaci, e per poter fronteggiare il ritorno di patologie precedentemente eradicato o completamente nuove, a causa della globalizzazione. Grazie alle ingenti spese in Ricerca e Sviluppo abbiamo la possibilità di avere a portata di mano farmaci molto efficaci ma allo stesso tempo costosi: la sfida odierna è quella di non lasciare indietro nessuno, malgrado la presenza di una popolazione sempre più anziana e polimorbida.

Appare inoltre evidente che un'ulteriore spinta al progresso tecnologico, caratterizzato dalla ricerca di migliori target terapeutici e vie di somministrazione, sia dovuta anche alla scadenza della copertura brevettuale di molti farmaci innovativi che hanno fatto la differenza nella cura di importanti patologie.

2.2. I FARMACI MAGGIORMENTE VENDUTI NEI PROSSIMI ANNI

Accanto ai nuovi bisogni troviamo numerose scadenze brevettuali. I farmaci che conosceremo nel futuro prossimo dovranno quindi soddisfare sia le esigenze di una popolazione mondiale in continuo cambiamento, sia le nuove necessità delle aziende produttrici. Grazie ai dati pubblicati quest'anno da EvaluatePharma nel mese di giugno è possibile prevedere quali saranno i farmaci maggiormente utilizzati nel 2020. Lo studio, dal titolo "World Preview 2015, Outlook to 2020", nel quale vengono effettuate delle previsioni anche in base ai dati di vendita del 2014, mostra quali saranno le aree terapeutiche caratterizzate da una maggiore vendita di farmaci. EvaluatePharma riporta che i dati di vendita del 2014 si basano sui dati forniti dalle aziende farmaceutiche e biotech, mentre le previsioni del 2020 sono stime.

Osservando la Tabella 2.1, che indica quali saranno le aree terapeutiche che, secondo le previsioni attuali, conosceranno una maggiore vendita di farmaci nel 2020, è possibile notare che i medicinali maggiormente usati apparterranno ad aree terapeutiche tipiche delle patologie croniche. In particolare, secondo stime EvaluatePharma, il mercato oncologico dovrebbe aumentare in media del 10% l'anno fino al 2020, raggiungendo un valore pari a \$153,1 miliardi ed il 23% di questa crescita sarebbe dovuta alla commercializzazione dei nuovi farmaci con meccanismo d'azione specifico verso il PD-1.

Questi farmaci, che, come mostrato nella tabella sottostante, dovrebbero riportare il maggior tasso di crescita annuale composto (CAGR, Compound Annual Growth Rate), sono in grado di agire a livello del microambiente tumorale, caratterizzato da immunosoppressione, attraverso la riattivazione del

sistema immunitario. Infatti, le cellule tumorali sono in grado di esprimere sulla superficie cellulare una proteina chiamata PD-L1 (ligando della proteina PD-1), che rende il tumore non riconoscibile dalle nostre difese. Alcune cellule del sistema immunitario, le cellule T Killer, presentano infatti sulla loro superficie un recettore denominato "di morte cellulare programmata 1" (Programmed Death-1), in grado di spegnerne l'attività.

Il PD-L1 espresso dalle cellule tumorali, legandosi al PD-1, riuscirebbe dunque ad inibire l'attività delle cellule T contro il tumore stesso. In questo caso il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale in grado di legarsi al PD-1, questo legame induce la riattivazione della risposta immunitaria e promuove la regressione del tumore nonché la stabilizzazione della malattia^{18,19}.

Al secondo posto troviamo i farmaci antidiabetici, con

Tabella 2.1 Stima della vendita dei farmaci più venduti nel 2020 per area terapeutica – Top 15

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Area terapeutica	Vendite mondiali (miliardi di \$)		CAGR % di crescita
		2014	2020	
1	Oncologia	79,2	153,1	+11,60%
2	Antidiabetici	41,6	60,5	+6,40%
3	Antireumatici	48,80	53,2	+1,50%
4	Antivirali	43,1	49,6	+2,30%
5	Vaccini	26,7	34,7	+4,40%
6	Broncodilatatori	32,5	32,5	0,00%
7	Organi di senso	18,6	30,4	+8,50%
8	Antipertensivi	30,5	25,8	-2,80%
9	Sclerosi Multipla	19,4	23,1	+2,90%
10	Immunosoppressori	9,2	18,6	+12,50%
11	Anticoagulanti	10,8	18,3	+9,20%
12	Dermatologia	12,8	17,3	+5,20%
13	Antiiperlipidemic	17,8	15,1	-2,60%
14	Antifibrinolitici	11,4	14,7	+4,30%
15	Antibatterici	13,4	14,5	+1,40%

18 EMA, Nivolumab BMS : EPAR - Summary for the public

19 Servizio Sanitario Regionale Emilia Romagna, "L'immunoncologia protagonista all'ultimo Annual Meeting della American Society of Clinical Oncology", Notizie 2014, Numero 20 - Giugno 2014

Tabella 2.2 Stima dei farmaci oncologici più venduti al mondo nel 2020 – Top 5

Fonte: Elaborazioni I-COM su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Nome Generico	Classe farmacologica	Vendite mondiali (milioni di \$)		CAGR 2014-2020
				2014	2020	
1	Revlimid	lenalidomide	Immunomodulator	4.980	9.640	+12%
2	Opdivo	nivolumab	Anti-programmed death-1 (PD-1) Mab	29	8.182	+156%
3	Avastin	bevacizumab	Anti-VEGF MAb	7.018	6.202	-2%
4	Imbruvica	ibrutinib	Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor	547	5.586	+47%
5	Herceptin	trastuzumab	Anti-HER2 (ErbB-2) MAb	6.863	5.313	-4%

Tabella 2.3 Stima dei farmaci antidiabetici più venduti al mondo nel 2020 – Top 5

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Nome Generico	Classe farmacologica	Vendite mondiali (milioni di \$)		CAGR 2014-2020
				2014	2020	
1	Januvia/Janumet	sitagliptin phosphate	Dipeptidyl peptidase IV inhibitor	6.358	7.525	+3%
2	Lantus	insulin glargine recombinant	Insulin analogue	8.428	4.935	-9%
3	NovoRapid	insulin aspart recombinant	Insulin analogue	3.109	3.848	+4%
4	Victoza	liraglutide [rDNA origin]	Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonist	2.393	3.486	+6%
5	Humalog	insulin lispro recombinant	Insulin analogue	2.785	2.908	+1%

un fatturato che arriverà a \$ 60,5 miliardi, pari però a meno della metà di quello dell'oncologia²⁰. Si tratta soprattutto di farmaci che mimano le incretine (ormoni rilasciati dopo il pasto, che stimolano la produzione di insulina da parte del pancreas) o ne promuovono l'azione^{21,22} e analoghi dell'insulina (Tabella 2.3).

Al terzo posto troviamo gli antireumatici, il cui intero mercato globale prevede una crescita minima dell'1% l'anno per i prossimi sei anni. Si tratta soprattutto di farmaci immunosoppressori, rivolti contro il Fattore di Necrosi Tumorale - α (TNF, Tumor Necrosis Factor- α). Il TNF- α è infatti una molecola che contribuisce a causare l'infiammazione e si trova in

concentrazioni elevate nei pazienti affetti da queste patologie. L'utilizzo di farmaci in grado di bloccare questa molecola rende dunque possibile ridurre l'infiammazione ed i sintomi associati alle patologie trattate (Tabella 2.4).

Dalle Tabelle 2.5 e 2.6 è possibile notare che l'utilizzo degli antivirali, che troviamo al quarto posto, sarà in particolar modo focalizzato verso la cura dell'epatite C e dell'infezione da HIV mentre, per quanto riguarda la quinta area terapeutica notiamo che, malgrado il primo vaccino venga utilizzato per attivare l'immunizzazione contro il pneumococco, la maggior parte dei vaccini del 2020 saranno rivolti contro virus.

²⁰ EvaluatePharma, "World Preview 2015, Outlook to 2020" – 8' edizione – Giugno 2015

²¹ EMA, EPAR per Januvia

²² EMA, EPAR per Victoza

Tabella 2.4 Stima dei farmaci antireumatici più venduti al mondo nel 2020 – Top 5

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Nome Generico	Classe farmacologica	Vendite mondiali (milioni di \$)		CAGR 2014-2020
				2014	2020	
1	Humira	adalimumab	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) MAb	12.890	13.934	+1%
2	Enbrel	etanercept	Tumour necrosis factor alpha (TNFa) inhibitor	8.915	7.219	-3%
3	Remicade	infliximab	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) Mab	8.807	6.511	-5%
4	Simponi	golimumab	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) Mab	1.876	3.388	+10%
5	Otezla	apremilast	Phosphodiesterase IV (PDE4) inhibitor	70	2.095	+76%

Tabella 2.5 Stima dei farmaci antivirali più venduti al mondo nel 2020 – Top 5

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Nome Generico	Classe farmacologica	Vendite mondiali (milioni di \$)		CAGR 2014-2020
				2014	2020	
1	Harvoni	ledipasvir; sofosbuvir	Hep C nucleoside NS5A & NS5B polymerase inhibitor	2.127	5.751	+18%
2	GS-9857/ SOF/ GS-5816	N.D.	Hep C NS3 protease, Hep C nucleoside NS5A & NS5B polymerase inhibitor	N.D.	4.578	N.D.
3	Tivicay	dolutegravir	HIV integrase inhibitor	558	3.647	+37%
4	Stribild	cobicistat; elvitegravir; emtricitabine; tenofovir disoproxil fumarate	NRTI, HIV integrase inhibitor & CYP3A inhibitor	1.215	3.524	+19%
5	Tenofovir Alafenamide	tenofovir alafenamide fumarate	NRTI	N.D.	3.126	N.D.

Tabella 2.6 Stima dei vaccini più venduti al mondo nel 2020 – Top 5

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Nome Generico	Vendite mondiali (milioni di \$)		CAGR 2014-2020
			2014	2020	
1	Pevnar 13	pneumococcal vaccine	4.297	5.833	+5%
2	Gardasil	human papillomavirus (HPV) vaccine	2.029	2.523	+4%
3	Fluzone/Vaxigrip	influenza vaccine	1.724	2.026	+3%
4	Pentacel	DTPa, Hib & polio vaccine	1.533	1.683	+2%
5	Pediarix	DTP, hepatitis B & polio vaccine	1.364	1.543	+2%

Tabella 2.7 Stima dei primi 10 farmaci più venduti al mondo nel 2020

Fonte: Elaborazione I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Nome Generico	Classe farmacologica	Vendite mondiali (milioni di \$)		CAGR 2014-2020
				2014	2020	
1	Humira	adalimumab	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) Mab	12.890	13.934	+1%
2	Revlimid	lenalidomide	Immunomodulator	4.980	9.640	+12%
3	Opdivo	nivolumab	Anti-programmed death-1 (PD-1) Mab	29	8.182	+156%
4	Januvia/ Janumet	sitagliptin phosphate	Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor	6.358	7.525	+3%
5	Xarelto	rivaroxaban	Factor Xa inhibitor	3.366	7.466	+14%
6	Enbrel	etanercept	T umour necrosis factor alpha (TNFa) inhibitor	8.915	7.219	-3%
7	Tecfidera	dimethyl fumarate	Nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2) pathway activator	2.909	6.804	+15%
8	Remicade	infliximab	Anti-tumour necrosis factor alpha (TNFa) Mab	8.807	6.511	-5%
9	Avastin	bevacizumab	Anti-VEGF MAb	7.018	6.202	-2%
10	Pprevnar 13	pneumococcal vaccine	Pneumococcal vaccine	4.297	5.833	+5%

Per ricapitolare, è stato inoltre possibile riportare la lista dei 10 prodotti che, secondo EvaluatePharma, saranno quelli maggiormente venduti a livello mondiale nel 2020 (Tabella 2.7).

2.3. GLI INTERROGATIVI POSTI DAI NUOVI SCENARI

Dai dati ottenuti è possibile notare che la ricerca verso nuovi antibiotici, molto attiva in passato, ha subito un rallentamento e, nel 2020, il mercato dei farmaci antibatterici non si collocherà all'interno della top 10 mondiale, malgrado la presenza di una maggiore necessità, in quanto il rischio è infatti quello di tornare indietro all'era pre-antibiotica, poichè lo sviluppo di nuove resistenze potrebbe essere più veloce rispetto all'introduzione di nuove molecole. Questo dato entra inoltre in contrasto con diverse previsioni che invece suggeriscono un aumento ed una diversificazione delle malattie infettive in varie aree del mondo,

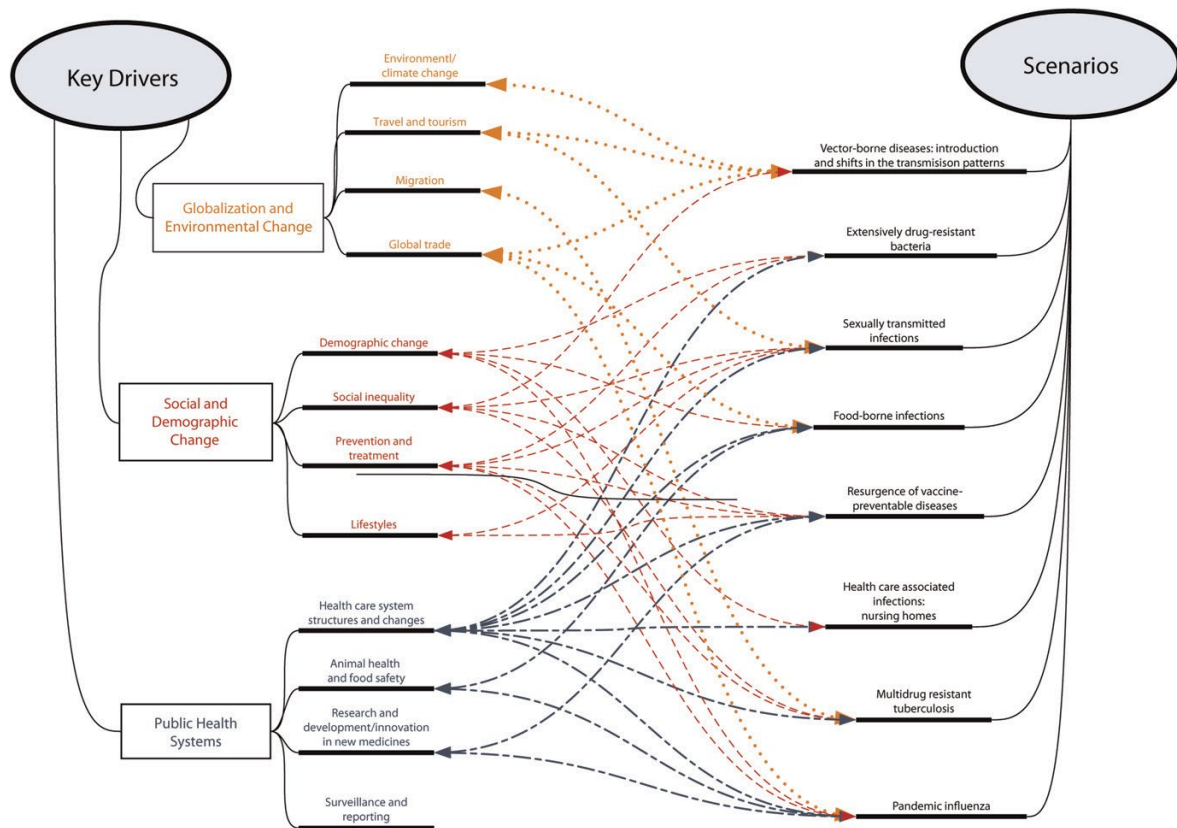
Europa compresa. Si tratta di una minaccia da non sottovalutare, in quanto microrganismi come *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ed *Enterobacter* sono in grado di causare infezioni nosocomiali difficili da trattare a causa della produzione di beta-lattamasi ed altri meccanismi di difesa rivolti a rendere inattivi gli antimicrobici e ormai potremmo trovarci di fronte a batteri multiresistenti contro i quali non esistono antibiotici efficaci. Per tale motivo l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) e la Food and Drug Administration (FDA) hanno portato avanti delle iniziative come la "10 x '20", dove si pianifica di sviluppare dieci nuovi antibiotici entro il 2020²³. La situazione attuale richiede la ricerca di molecole che interagiscano con nuovi target cellulari, quali per esempio diverse proteine di membrana presenti in *pseudomonas* o l'ATP sintasi micobatterica, il cui utilizzo dovrà comunque essere effettuato in maniera razionale qualora dovessero essere utilizzati in futuro²⁴. La crescente diminuzione degli investimenti in R&S nel campo dei farmaci

23 Gilbert DN et. al, "The 10 '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020", Infectious Diseases Society of America, 2010

24 Shah NJ, "Reversing resistance: The next generation antibacterials", Indian J Pharmacol. 2015

Figura 2.1 I fattori che favoriranno l'arrivo di nuove infezioni in Europa

Fonte: American Journal of Public Health



antibatterici e l'aumento delle resistenze batteriche costituiscono dunque un serio problema non solo per oggi ma anche in vista di un futuro caratterizzato, soprattutto in Europa, da una forte globalizzazione, cambiamenti ambientali, sociali e demografici, nonché da un mutamento dei sistemi sanitari, tutti fattori che daranno origine alla diffusione di malattie infettive differenti da quelle odierne, come riportato dall'American Journal of Public Health²⁵.

Allontanandoci delle patologie che potrebbero colpire maggiormente l'Europa arriviamo alla lotta contro le Malattie Tropicali Neglette (Neglected and Tropical Diseases (NTDs), che secondo l'OMS colpirebbero 1 miliardo di persone nel mondo²⁶. La "dichiarazione di Londra sulle malattie tropicali neglette", nella quale si stanno impegnando l'OMS, la Bill & Melinda Gates

Foundation, la Banca mondiale, le aziende farmaceutiche ed altre organizzazioni internazionali, prevede infatti il controllo o l'eliminazione di 10 NTDs entro il 2020. Più precisamente la Road Map prevede l'eliminazione completa di cinque patologie (filiariasi linfatica, dracunculosi, tracoma, malattia del sonno e lebbra) ed il controllo di altre cinque (elmintiasi, schistosomiasi, oncococosi, malattia di Chagas, leishmaniosi viscerale), in quanto patologie portatrici di disturbi altamente invalidanti²⁷.

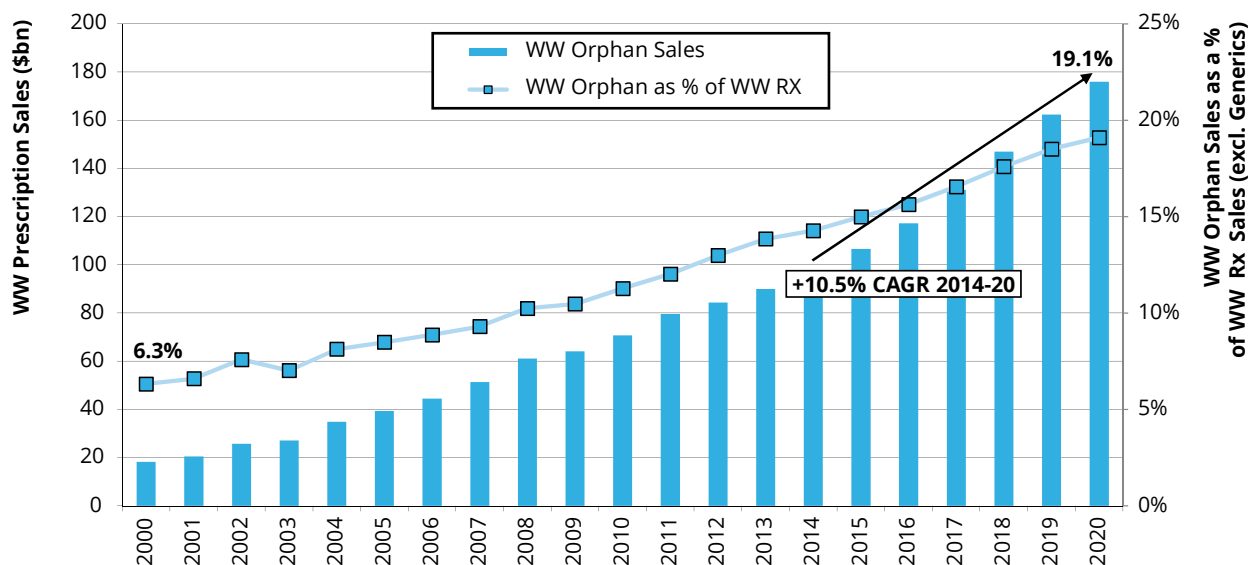
25 Jonathan E. Suk and Jan C. Semenza "Future Infectious Disease Threats to Europe", American Journal of Public Health, 2011

26 Meir Perez Pugatch, Rachel Chu & David Torstensson, "Assembling the pharmaceutical R&D puzzle for needs in the developing world", Pugatch Consilium, Maggio 2012

27 AboutPharma, "Accordo Big pharma-OMS contro le malattie tropicali neglette", Marzo 2012 - n. 96

Figura 2.2 Stima delle prescrizioni mondiali dei medicinali orfani tra il 2000 ed il 2020

Fonte: EvaluatePharma 27 Oct 2014



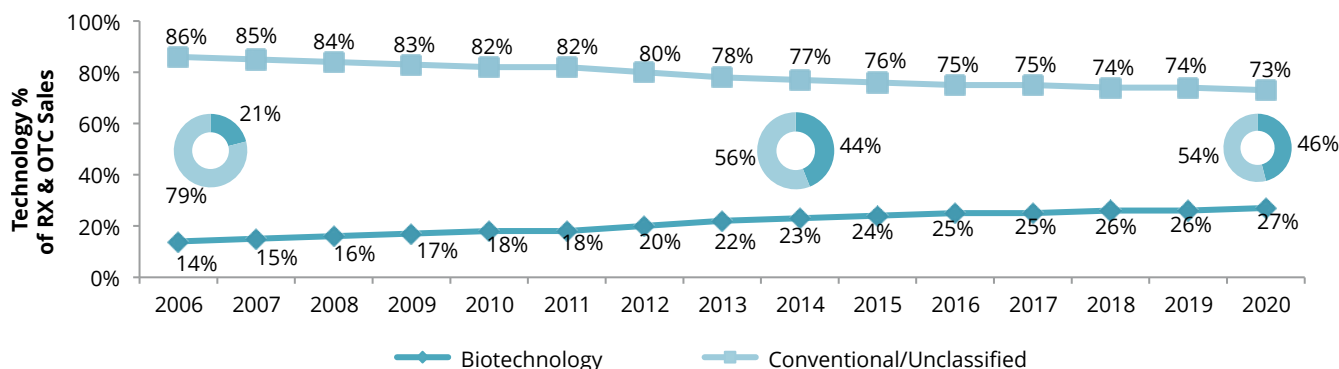
2.4. LA QUESTIONE DEI FARMACI ORFANI E BIOLOGICI

Un semento di mercato in forte ascesa è sicuramente quello dei farmaci orfani. Secondo *l'Orphan Drug Report 2014*, i farmaci orfani costituiranno il 19,1% delle

prescrizioni totali a livello globale nel 2020 e questo mercato crescerà del 10,5% l'anno tra il 2014 ed il 2020, arrivando a valere \$176 miliardi^{28,29}. EvaluatePharma riporta che i dati di vendita del 2013 sono stati forniti dalle aziende, mentre le proiezioni al 2020 sono stime. Inoltre i primi tre farmaci più venduti come farmaci

Figura 2.3 Stima delle prescrizioni e delle vendite dei farmaci – Biotech vs Conventional – 2006/2020

Fonte: EvaluatePharma 22 May 2015



Technology	WW Sales (\$bn)															
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
Biotechnology	78	94	108	116	127	141	152	165	179	183	199	216	235	255	278	
Conventional	371	399	422	435	444	463	442	432	442	428	441	459	486	509	538	
Other Unclassified Sales	118	134	151	146	150	161	159	164	160	159	168	179	190	202	213	
Total RX & OTC Sales	568	627	681	697	721	765	753	761	781	769	808	854	911	966	1029	

28 OMAR, "Entro il 2020 i farmaci orfani rappresenteranno il 19 per cento del mercato", 11 Novembre 2014

29 EvaluatePharma, "Orphan Drug Report 2014", 2014

Tabella 2.8 Stima dei progetti di Ricerca e Sviluppo più promettenti

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati EvaluatePharma, 2015

Posizione	Prodotto	Azienda	Classe farmacologica	Vendite (\$m) 2020
1	GS-9857/ SOF/ GS-5816	Gilead Sciences	Hepatitis C NS3 protease, Hepatitis C nucleoside NS5A & NS5B polymerase inhibitor	4.578
2	LCZ696	Novartis	Angiotensin II receptor (AT1) antagonist & neprilysin inhibitor (ARNI)	4.156
3	Orkambi	Vertex Pharmaceuticals	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) corrector	5.082
4	Tenofovir Alafenamide	Gilead Sciences	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)	3.126
5	MPDL3280A	Roche	Anti-programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) Mab	2.049

orfani, in quanto in grado di curare anche queste patologie, saranno Revlimid, un immunomodulatore, Opdivo, un anticorpo monoclonale anti-PD-1 e Rituxan, un anticorpo monoclonale Anti-CD20.

Per quanto riguarda invece il mercato dei biologici sappiamo che si tratta di farmaci che solitamente godono di una protezione brevettuale ma l'arrivo nel mercato dei biosimilari ne cambierà sempre più il mercato. Inoltre, come è possibile notare dalle stime effettuate da Evaluate Pharma nel 2015, la percentuale di vendita dei farmaci biotecnologici è destinata ad aumentare, passando dal 23% del 2014 al 27% del 2020.

Infine è possibile visualizzare di seguito, nella Tabella 2.8, le prime cinque attività di ricerca e sviluppo, presenti nelle pipeline farmaceutiche, considerate più promettenti.

2.5. IL CONTESTO ITALIANO

Il recente *"Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2015"*, realizzato da Farmindustria in collaborazione con Ernst & Young, appare focalizzato sulla commercializzazione e lo sviluppo del farmaco biotech in Italia. I dati mostrano che lo sviluppo e la commercializzazione di questi prodotti è garantita dal lavoro sinergico e complementare delle industrie del farmaco, focalizzate sulle fasi avanzate della ricerca, e dalle biotech del farmaco, concentrate sulla fase di discovery. Nel nostro Paese sarebbero dunque disponibili 145 farmaci biotecnologici, mentre 303 sarebbero i progetti in diverse fasi di ricerca e sviluppo³⁰. Riguardo questi ultimi,

Figura 2.4 Numero di prodotti in sviluppo per area terapeutica

Fonte: Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia, 2015

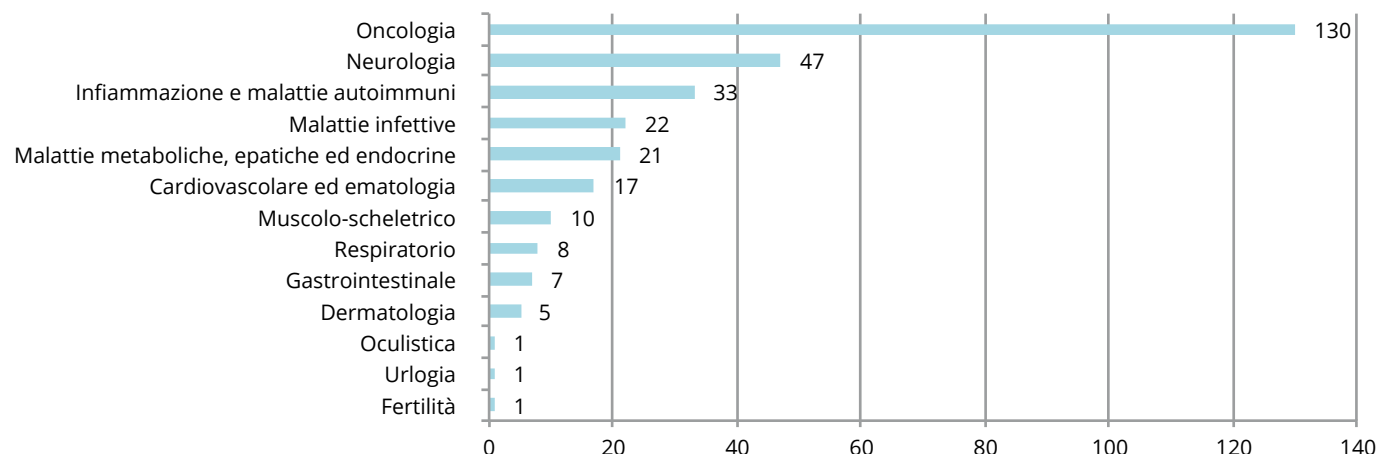
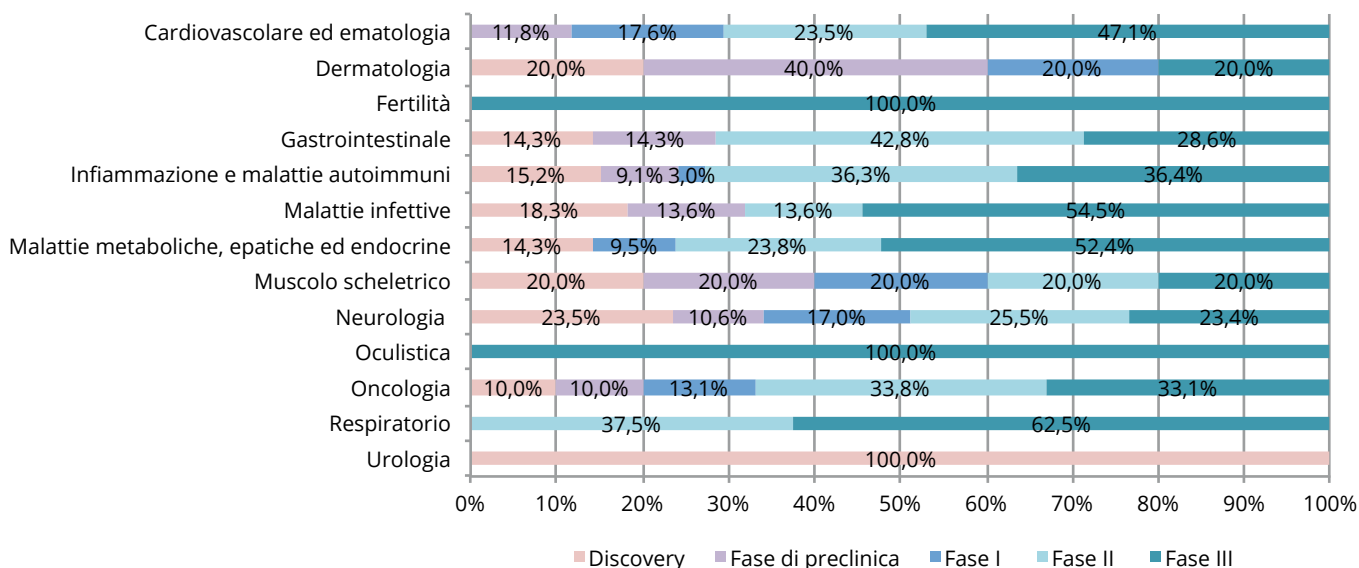


Figura 2.5 Prodotti in sviluppo per area terapeutica, incidenza percentuale del numero di prodotti per fase

Fonte: Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia, 2015



finalizzati a rendere disponibili nuovi farmaci nei prossimi anni, è possibile notare che l'oncologia risulta la principale area terapeutica dove si stanno concentrando gli sforzi di ben 130 progetti, seguita dallo sviluppo dei progetti relativi alla neurologia (47) e alle infiammazioni e le malattie autoimmuni (33), come riportato nella Figura 2.5.

Il Rapporto analizza inoltre le aree terapeutiche per fase di sviluppo al fine di evidenziare i progressi della ricerca e le aree in cui saranno a breve disponibili per i pazienti nuove terapie.

Analizzando la figura sopra riportata è possibile notare che mentre ci si aspetta di vedere a breve un nuovo farmaco nel settore dell'oculistica e della fertilità, questo non sarà possibile nel campo dell'urologia, il cui progetto risulta ancora in fase di discovery. Tenendo infatti conto della fase di sviluppo più avanzata, i settori nei quali vi è una maggiore probabilità che i progetti di ricerca si trasformino in farmaci da somministrare ai pazienti sono quello oculistico e della fertilità (100% in fase III), respiratorio (62,5%), delle malattie infettive (54,5%), delle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (52,4%) e del cardiovascolare ed ematologia (47,1%). Si evidenziano infine gli sforzi

in campo oncologico, in quanto il 66,9% dei progetti si concentrano tra le fasi II e III, rappresentando anch'essa una possibile risposta futura alle esigenze di cura dei malati di cancro.

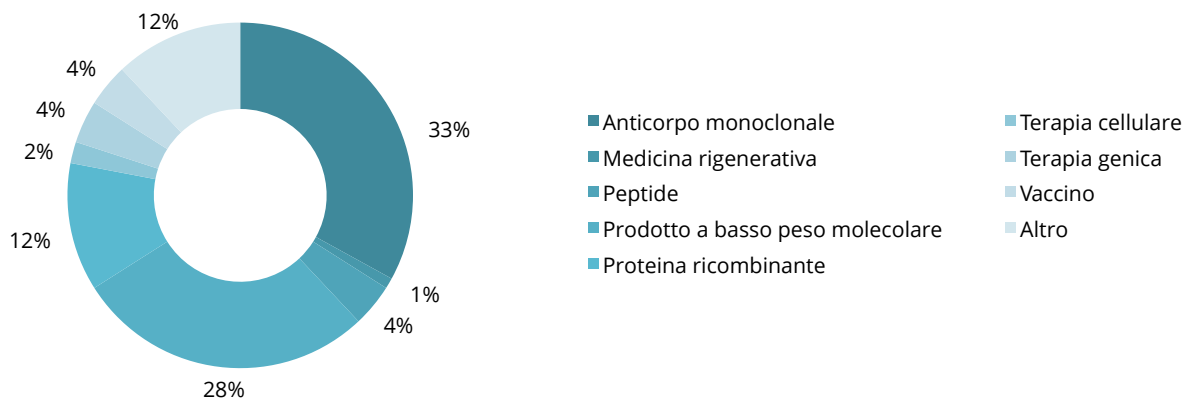
Analizzando la pipeline per tipo di prodotto si nota che la maggior parte dei progetti riguarda anticorpi monoclonali (33%), prodotti a basso peso molecolare (26%) e proteine ricombinanti (12%). Gli anticorpi monoclonali sono oggetto di ricerca soprattutto in oncologia (50 progetti), nel settore dell'infiammazione e delle malattie autoimmuni (16) e in neurologia (13). Il resto della pipeline si focalizza principalmente su terapie avanzate (7%), vaccini (4%) e peptidi (4%) (Figura 2.6).

Inoltre, 46 dei progetti in sviluppo hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano, tra i quali ricordiamo 27 dell'area oncologica e 6 delle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine. Nel dettaglio si evidenzia che 8 prodotti hanno ricevuto tale designazione dall'EMA, 2 da FDA e 36 da entrambe (Figura 2.7).

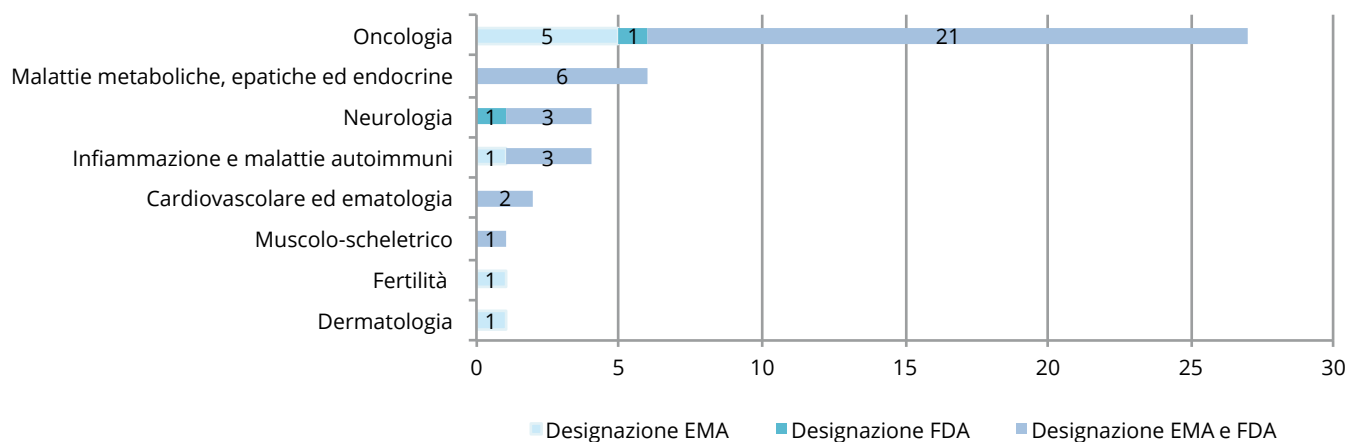
Infine viene riportato che in Italia prosegue anche la ricerca sulle terapie avanzate (TA), che si spera possa curare patologie finora ritenute incurabili o altamente invalidanti. Si tratta di 21 progetti che riguardano

Figura 2.6 Prodotti in sviluppo per tipologia

Fonte: Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia, 2015

**Figura 2.7** Progetti in sviluppo che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano

Fonte: Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia, 2015



la terapia genica (11 progetti), la terapia cellulare (6) e la medicina rigenerativa (6), indirizzati soprattutto verso l'ambito oncologico (terapia genica e cellulare) e dermatologico (medicina rigenerativa).

2.6. BREVE RIEPILOGO SULLA SITUAZIONE GLOBALE ED IL PARERE DELLE ISTITUZIONI

Come abbiamo visto l'area oncologica rappresenta il settore di maggiore interesse del nostro Paese, riflettendo la situazione globale, caratterizzata dal lancio di nuovi farmaci rivolti alla cura delle malattie croniche. La tabella sottostante riporta le principali patologie per le quali verranno immesse sul mercato terapie innovative che potrebbero portare ad una loro riduzione ed eliminazione nel prossimo futuro. Vari tipi di carcinomi, il diabete, molteplici malattie autoimmuni, l'HIV e l'epatite C rimarranno i principali

Tabella 2.9 Stima delle principali patologie curate dai farmaci più venduti nel 2020

Fonte: Elaborazione dati I-Com da indicazioni terapeutiche dei farmaci più venduti nel 2020

Anno	Area terapeutica	Patologie principali
2020	Oncologia	Carcinoma mammario, carcinoma ovarico, carcinoma delle tube di Falloppio, carcinoma peritoneale, carcinoma della cervice, carcinoma gastrico, mieloma multiplo, sindromi mielodisplastiche, linfoma mantellare, leucemia linfatica cronica, melanoma
	Antidiabetici	Diabete mellito di tipo 2
	Antireumatici	Artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale, psoriasi a placche, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi
	Vaccini	Difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, lesioni genitali precancerose (collo dell'utero, vulva, vagina), lesioni anali precancerose, lesioni genitali (condilomi accuminati) causati da HPV, polmonite, otite media acuta
	Antivirali	HIV, epatite C cronica

campi di ricerca e sviluppo, ed a questi farmaci si aggunderà l'azione preventiva dei vaccini. Si tratta di stati morbosi difficili da eradicare, a causa dei molteplici meccanismi di azione probabilmente non ancora del tutto conosciuti e, vista la loro complessità, nessuna autorità si è ancora sbilanciata sulla possibile uscita di nuovi farmaci in grado di debellarli. Come è ormai noto la lotta all'**HIV** ha fatto enormi progressi e lo stesso Ban ki-Moon, nell'ambito di un summit a New York organizzato in occasione del 30esimo anniversario della scoperta dell'Aids (2011), dove si sono riuniti una trentina di capi di Stato e di Governo, ha affermato che unendo gli sforzi sarebbe stato possibile sconfiggere l'AIDS entro il 2020. L'ultimo rapporto UNAIDS ha poi riportato che sarà possibile eliminare l'epidemia entro il 2030, smentendo le parole di Ban ki-Moon, probabilmente a causa dei nuovi meccanismi di resistenza sviluppati dal virus^{31, 32, 33, 34, 35}.

Malgrado il silenzio delle istituzioni, necessario per prevenire false speranze, qualcosa comincia a muoversi e i malati di **Alzheimer** probabilmente potranno presto contare sull'attività di una nuova molecola, chiamata Solanezumab, il primo farmaco capace di modificare i processi alla base della patologia e

non un semplice palliativo dei sintomi e che potrebbe essere disponibile nel giro di tre anni³⁶. Gli studi clinici non termineranno prima della fine del 2015 ma, se l'Agenzia britannica dei medicinali (MHRA) e l'Istituto Nazionale per l'Eccellenza Clinica (NICE) lo permetteranno, il farmaco potrebbe essere disponibile dal 2018.

L'azienda Eli Lilly ha infatti annunciato ciò in occasione della Conferenza internazionale della Alzheimer's Association a Washington³⁷. I ricercatori hanno notato che il farmaco presentava una certa efficacia su pazienti con sintomi lievi ed il trial clinico, svolto su 1.322 malati iniziali di Alzheimer per 3 anni e mezzo, ha dimostrato che il farmaco risulta in grado di ridurre di un terzo il declino mentale rispetto al placebo³⁸. Mentre si aspettano i risultati di fase 3 del Solanezumab, sembra che l'interesse verso una cura per questa patologia abbia permesso alla Duke University, di scoprire una parte fondamentale del processo patologico che porta alla comparsa di questa malattia, gettando le basi per una nuova potenziale cura definitiva. Infatti secondo Carol Colton, co-autrice dello studio pubblicato sul *Journal of Neuroscience* ad aprile 2015³⁹, le cellule della microglia presenterebbero un

31 <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014>

32 La Repubblica, "Aids: Onu: "Possibile fermare epidemia entro il 2030". Aumenta la farmacoresistenza", 18/07/2014

33 UNAIDS, "Understanding fast-track, Accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030", 2015

34 http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf

35 BBC, "Aids epidemic under control by 2030 'is possible'", 16/07/2014

36 ADNkronos, "Per la prima volta un farmaco rallenta l'Alzheimer, positivi i test sui malati", 23/07/2015

37 Corriere della sera, "Alzheimer, una molecola rallenta la malattia: test positivi sui malati", 23/07/2015

38 Hong Liu-Seifert et. al "Delayed-start analysis: Mild Alzheimer's disease patients in solanezumab trials, 3.5 years", *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, article in press, 2015

39 Matthew J. Kan et al., "Arginine Deprivation and Immune Suppression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease", *The Journal of Neuroscience*, 2015

comportamento anomalo che le porterebbe a consumare enormi quantità di arginina, evento che porterebbe queste cellule a dividersi e modificarsi. Test su topi di laboratorio hanno dimostrato che la somministrazione di difluorometilornitina ridurrebbe il consumo di arginina da parte delle microglia e la produzione di placche amiloidi, le principali responsabili della comparsa dell'Alzheimer. In questo caso ci troviamo di fronte ad un farmaco, la difluorometilornitina, già utilizzato con discreto successo nel trattamento di alcuni tipi di tumore e che offrirebbe ora nuove speranze per contrastare anche questa patologia neurodegenerativa, malgrado per adesso siano presenti solo test effettuati su animali⁴⁰. Per quanto riguarda invece il **Parkinson**, uno studio finanziato dalla Lanzhou University e dalla National Science Foundation della Provincia di Gansu, individua nello xantumolo, contenuto nel luppolo della birra, un importante alleato contro questa patologia. Studi condotti in laboratorio hanno evidenziato la capacità dello xantumolo di proteggere le cellule cerebrali dai danni indotti dallo stress ossidativo, elemento correlato allo sviluppo di malattie degenerative⁴¹.

È ancora presto per immaginare un mondo privo di malattie neurologiche ma risale a pochi giorni fa l'accordo siglato tra due importanti aziende farmaceutiche, Novartis e Amgen, che hanno deciso di collaborare nella commercializzazione e nello sviluppo di terapie innovative nel settore delle neuroscienze. Il programma prevede infatti lo sviluppo di un farmaco orale (CNP520), progettato per prevenire e rallentare la comparsa dei sintomi tipici del morbo di Alzheimer, attraverso l'inibizione della beta secretasi BACE, una proteasi aspartica che genera la beta amiloide, proteina presente nelle placche amiloidi. La collaborazione si focalizzerà inoltre su prodotti destinati alla cura dell'emigrania, tra i quali AMG 334, anticorpo

monoclonale completamente umano attualmente in Fase III, e AMG 301, in Fase I di sviluppo. Tali farmaci funzionerebbero inibendo il recettore del peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) che si ipotizza trasmetta i segnali che possono causare un dolore invalidante^{42,43}.

Malgrado siamo ancora lontani da una cura definitiva per un'altra importante patologia, la **sclerosi multipla**, da Londra arriva un nuovo protocollo definito "miracoloso"⁴⁴. La ricerca, pubblicata sul "Journal of the American Medical Association" (Jama)⁴⁵, mostra come il ricorso ad altissime dosi di chemioterapici, seguito dall'autotrapianto di cellule ematopoietiche, abbia invertito i sintomi della malattia. Ricordiamo però che, malgrado i miglioramenti a livello neurologico che hanno permesso ad una ragazza in sedia a rotelle di riuscire a fare qualche passo, si tratta di un trattamento molto aggressivo che non può essere somministrato a tutti in quanto è necessario essere abbastanza in forma da poter superare la chemioterapia.

Un altro trattamento innovativo, che prevede anche in questo caso il ricorso alla chemioterapia, viene riportato dall'Osservatorio Malattie Rare (OMAR) e riguarda la lotta alla **beta talassemia**. Si tratta di una patologia caratterizzata da anemia, presente in particolar modo nell'area mediterranea. L'OMAR riporta il recente viaggio di un paziente siciliano che, in cura presso il Campus di Ematologia Cutino dell'Ospedale Cervello (Palermo) si è recato al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, centro all'avanguardia mondiale, per sottoporsi ad un protocollo sperimentale di terapia genica. Il protocollo prevede la raccolta di cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo o dal sangue del paziente, che vengono poste a contatto con un vettore virale in grado di promuoverne la produzione di emoglobina. Le cellule geneticamente corrette vengono successivamente

40 Huffington Post, "Alzheimer, scoperta la possibile causa principale: un "inceppamento" delle cellule immuni. Ora si spera in una svolta", 15/04/2015

41 American Chemical Society, "Beer compound could help fend off Alzheimer's and Parkinson's diseases", 28/01/2015

42 Novartis, "Novartis announces global partnership with Amgen to develop and commercialize pioneering neuroscience treatments", 01/09/2015

43 Pharmastar, "Accordo Amgen-Novartis per lo sviluppo di farmaci contro Alzheimer ed emigrania", 02/09/2015

44 The Telegraph, "Miracle' stem cell therapy reverses multiple sclerosis", 01/03/2015

45 Richard A. Nash et al, "High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS) A 3-Year Interim Report", JAMA Neurol. 2015

re-infuse nel paziente dopo una leggera dose di chemioterapia, fondamentale per l'eliminazione delle cellule malate e l'attecchimento e la crescita di quelle geneticamente "corrette".

Le cellule staminali, come precedentemente accennato, possono essere recuperate tramite un processo denominato "mobilizzazione e leuco-afesi", che prevede l'utilizzo di un trattamento farmaceutico di pochi giorni attraverso il quale è possibile far migrare le cellule dal midollo osseo al sangue, presentandosi dunque come un trattamento meno invasivo rispetto al prelievo del midollo nonché più utile in quanto consentirebbe di ottenere un numero maggiore di staminali sulle quali poter lavorare in laboratorio.

"La terapia genica - spiega il professore Aurelio Maggio, direttore dell'unità operativa di ematologia e malattie rare del sangue di Villa Sofia Cervello, al Giornale di Sicilia - è la nuova frontiera per la cura della talassemia, grazie all'utilizzo delle cellule staminali. Già due nostri pazienti si sono già sottoposti al trapianto e in uno di questi il risultato è stato di una riduzione del fabbisogno di trasfusioni del 50%. Adesso ha preso il via una nuova fase di sperimentazione, con un protocollo modificato, che ci auguriamo porti a risultati ancora migliori". Non si tratta di una terapia definitiva ma la terapia genica potrebbe diventare un'arma efficace contro questa patologia⁴⁶.

La terapia genica rappresenterebbe una grande risorsa anche per la cura dell'**emofilia B**: un team internazionale di ricercatori guidati da Luigi Naldini, direttore dell'Istituto Telethon San Raffaele per la Terapia genica (TIGET) di Milano, avrebbe messo a punto una terapia genica che potrebbe offrire una cura definitiva per questa malattia genetica, caratterizzata da problemi di coagulazione del sangue, in grado di dare origine a sanguinamenti spontanei anche letali⁴⁷. Lo studio, frutto della collaborazione del gruppo di Luigi Naldini con ricercatori in Germania, Francia, Belgio e USA è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista Scien-

ce Translational Medicine⁴⁸. Il lavoro prevedeva la somministrazione della terapia genica a cani già malati di emofilia B, nei quali la singola somministrazione dei vettori lentivirali portatori del gene sano per il fattore IX ha ripristinato stabilmente l'espressione del fattore della coagulazione mancante e ridotto considerevolmente i sanguinamenti spontanei a più di 5 anni dal trattamento. I vettori infatti, iniettati direttamente nel sangue, possono raggiungere il fegato, permettendo alle cellule ivi presenti di immettere nel circolo sanguigno il fattore stesso. "In questo lavoro abbiamo valutato l'efficacia e l'eventuale tossicità della somministrazione diretta di vettori lentivirali in tre cani affetti da emofilia B, tutti nati presso la colonia di Chapel Hill in North Carolina e che rappresentano il modello più vicino all'uomo di questa malattia; tutti e tre i cani sono vivi, stanno bene e hanno riportato un beneficio duraturo (a più di cinque anni di osservazione) in seguito alla terapia genica, dimostrabile dalla riduzione o assenza di sanguinamenti spontanei" afferma Alessio Cantore, ricercatore dell'Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica (TIGET) e primo autore dello studio⁴⁹. Occorrono sicuramente ulteriori studi per verificare l'effettiva efficacia e sicurezza sull'uomo, ma ci troviamo davanti ad una terapia ben promettente.

Passando alle malattie croniche intestinali non può passare inosservato il clamore sollevatosi intorno a un farmaco innovativo contro il **Morbo di Crohn**⁵⁰. Uno studio dell'Università di Roma Tor Vergata⁵¹ ha infatti scoperto che "Mongersen", un oligonucleotide antisense che sopprime selettivamente la produzione di Smad7, una proteina espressa ad elevati livelli nell'intestino dei pazienti con malattia di Crohn e coinvolta nell'amplificazione e mantenimento dei processi infiammatori, risulterebbe efficace contro questa patologia. "La soppressione di Smad7, essendo questo un inibitore dell'attività del Transforming Growth Factor-beta, il più potente immunosoppressore intestinale

46 OMAR, "Beta Talassemia, un paziente siciliano a New York per la terapia genica", 15/06/2015

47 ANSA, "Funziona la terapia genica anti-emofilia, Bene i test sugli animali, fra 2-3 anni quelli sull'uomo", 05/03/2015

48 Cantore A. et al., "Liver-directed lentiviral gene therapy in a dog model of hemophilia B." *Sci Transl Med.*, 2015

49 Telethon, "Emofilia: nuove prospettive di trattamento dalla terapia genica", 04/03/2015

50 La Stampa, "Morbo di Crohn, si chiama Mongersen il farmaco del futuro", 19/03/2015

51 Giovanni Monteleone et al., "Mongersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease", *N Engl J Med*, 2015

– ha spiegato Giovanni Monteleone, inventore del farmaco e coordinatore dello studio – consente di ripristinare nell'intestino dei pazienti con malattia di Crohn i normali e fisiologici meccanismi anti-infiammatori operanti nei soggetti sani». La sperimentazione clinica, che ha coinvolto 16 centri in Italia e uno in Germania, è stata condotta su 166 pazienti con malattia di Crohn attiva e resistenti al trattamento con farmaci anti-infiammatori convenzionali. L'efficacia clinica del trattamento, durato 14 giorni, è stata documentata in oltre l'80% dei pazienti ed oltre il 60% dei soggetti trattati ha raggiunto uno stato di completa remissione clinica, poi mantenuta fino al termine dell'osservazione, durata 3 mesi. Secondo lo stesso Monteleone i risultati hanno bisogno di ulteriori conferme, che si spera arrivino dagli studi di fase III.

Qualcosa inizia a muoversi anche per quanto riguarda il **diabete di tipo 1**, le cui ricerche indicano sostanzialmente l'utilizzo di due possibili trattamenti: l'uso di agenti in grado di rigenerare le cellule del pancreas oppure l'uso di farmaci immunosoppressori che, contrastando l'attività delle cellule del sistema immunitario, prevengono la distruzione delle cellule beta. Uno studio di Paolo Pozzilli, Responsabile dell'Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, pubblicato su *Nature Reviews Endocrinology*, ha raccolto tutti i dati riguardanti le sperimentazioni cliniche condotti in questi anni evidenziando che da una decina d'anni si stanno cercando terapie definitive in grado di agire sulla causa e non sui sintomi della malattia. Secondo Pozzilli, le monoterapie e le combinazioni di farmaci immunosoppressori non darebbero i risultati sperati in quanto somministrati quando la maggior parte delle cellule beta risulta già compromessa e afferma dunque che "la terapia combinata di farmaci immunosoppressori e agenti che favoriscono la rigenerazione delle β -cellule sembrerebbe la soluzione ideale per curare definitivamente il diabete di tipo 1, anche se non è stata ancora ben indagata"⁵².

L'utilizzo della medicina rigenerativa per la cura del diabete è stato invece preso in considerazione dal

MIT Technology Review, che ormai parla di un "pancreas in una capsula"⁵³. Si tratterebbe infatti di uno speciale device, denominato Encaptra, destinato ad essere impiantato sottocute e contenente cellule pancreatiche progenitrici umane (PEC-01), le quali maturano in cellule che producono insulina. Le informazioni riguardo test condotti su animali, fornite l'anno scorso dalla ViaCyte, la società produttrice, alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per ottenere l'autorizzazione a condurre trial su pazienti umani, dimostrano che le cellule producono insulina, glucagone (secreto in risposta a una carenza di zucchero nel sangue) e somatostatina, un ormone della crescita, regolando efficacemente il livello di zucchero nel sangue, almeno nei topi. Si tratta di una capsula in maglia di plastica, che viene riempita con all'incirca 40 milioni di cellule immature del pancreas, il cui scopo è bloccare le cellule T del sistema immunitario, che sono troppo grandi per passare attraverso la sottile maglia, e permettere alle cellule trapiantate di ricevere il nutrimento dal flusso sanguigno, oltre a rilevare lo zucchero nel sangue e reagire di conseguenza. È probabile che già durante gli studi sull'uomo, effettuati per verificare la sicurezza del trattamento, i pazienti avranno una minore necessità di fare ricorso alle iniezioni di insulina, ma resta il fatto che queste capsule dovrebbero essere sostituite periodicamente perché non è ancora noto quanto tempo sopravvivano le cellule impiantate.

Tra i progetti più importanti, riguardanti la produzione di farmaci innovativi, troviamo anche l'IMI 2, Innovative Medicine Initiative 2, un'iniziativa che riunisce aziende, università, laboratori pubblici, PMI innovative e gruppi di pazienti. La sfida in questo caso è puntare sullo sviluppo di nuovi vaccini, medicinali e trattamenti per affrontare le crescenti sfide a cui l'Europa andrà incontro nel campo della salute, attraverso uno sforzo congiunto tra scienza e innovazione. L'iniziativa, partita a gennaio 2014, terminerà nel 2024, ed è aperta a tutti membri della Federazione Europea delle Industrie e Associazioni Farmaceutiche (EFPIA) ma anche ad altre industrie provenienti

52 Policlinico Campus Biomedico "Diabete di tipo 1: prospettive di cura in uno studio su *Nature Review Endocrinology*"

53 MIT Technology Review "A Pancreas in a Capsule, Stem-cell advocates pin their hopes on a method of treating diabetes", 12/02/2015

da altri settori. I principali punti di questo progetto sono: la lotta contro l'antibiotico resistenza, le osteoartriti, le patologie cardiovascolari, il diabete, le malattie neurodegenerative, le malattie psichiatriche, i problemi respiratori, le malattie immuno-mediate, le malattie correlate all'invecchiamento, il cancro, i farmaci orfani ed i vaccini. In particolare tra i nuovi farmaci si punta sui medicinali innovativi rivolti contro le infezioni da gram negativi, tramite l'uso di anticorpi e terapie combinate. Si prevede inoltre l'arrivo di un vaccino per il diabete di tipo 1 ed il trapianto di cellule beta. In campo neurologico si punta sull'uso di nuovi "disease-modifying treatments", ovvero terapie in grado di modificare il decorso delle patologie, mentre si investe sulla medicina di precisione nella cura dei disturbi mentali⁵⁴. Ricordiamo inoltre che lo stesso Obama, il 20 gennaio 2015, ha avviato un nuovo programma sull'utilizzo della medicina di precisione, affermando *"Tonight, I'm launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier."*^{55,56}

Il progetto IMI-2 prevede inoltre l'arrivo di cure preventive, che mirano a rafforzare le difese immunitarie, in maniera tale da evitare l'uso di farmaci antibatterici e antivirali ad infezione avvenuta nel caso delle malattie respiratorie. Mentre anche sulle patologie autoimmuni si punta sulla medicina personalizzata, le malattie dovute all'invecchiamento potrebbero essere sconfitte da vaccini in grado di aggirare l'immunosenescenza e di indurre risposte immunitarie protettive contro tali malattie. Per quanto riguarda i farmaci orfani si mira invece a migliorare le conoscenze esistenti ed ottimizzare l'utilizzo dei farmaci già presenti, ampliando le conoscenze di genetica

molecolare e dei meccanismi fisiopatologici alla base delle patologie rare, mentre sui vaccini l'obiettivo è quello di scoprire nuovi farmaci, nuovi coadiuvanti e nuovi specifici sistemi di delivery.

La rassegna medico-scientifica della Federazione Italiana Associazioni Donatori di Sangue riporta invece che entro il 2020 sarà presente una cura definitiva contro l'epatite C, grazie al fatto che l'utilizzo di nuovi farmaci permetteranno di curare oltre il 90% dei casi, mentre secondo l'OMS entro il 2020 ogni Paese dovrebbe raggiungere l'autosufficienza di riserve di sangue^{57,58}.

Il World Cancer Day 2015 riprende i temi della dichiarazione mondiale contro il cancro, che presenta tra i suoi obiettivi da realizzare entro il 2025 la riduzione dell'incidenza dei tumori causati da infezioni da papillomavirus umano (HPV) e virus dell'epatite B (HBV) mediante programmi di vaccinazione universale (Obiettivo 4). La vaccinazione contro il virus dell'epatite B (HBV) ed il papillomavirus (HPV) sono offerti come parte di programmi nazionali di vaccinazioni per prevenire le rispettive infezioni e conseguenze oncologiche, riducendo così il costo umano dell'epatite e del cancro alla cervice uterina^{59,60}.

Il piano globale d'azione per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili 2013-2020 dell'OMS ha invece come obiettivo quello di ridurre del 25%, entro il 2025, la mortalità dovuta a malattie cardiovascolari, cancro, diabete e malattie respiratorie croniche⁶¹. Per quanto riguarda le malattie infettive ricordiamo che la stessa OMS afferma che nel 2015 si potrebbe raggiungere l'obiettivo di 'invertire la rotta', annullando la diffusione della tubercolosi, mentre l'abbassamento del 90% dell'incidenza dei casi e del 95% del tasso di decesso potrebbe essere raggiunto solo entro il 2035⁶².

54 EFPIA, "The right prevention and treatment for the right patient at the right time, Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2", 08/07/2013

55 Nicholas J. Schork, "Personalized medicine: Time for one-person trials", Nature, 29/04/2015

56 Francis S. Collins and Harold Varmus, "New Initiative on Precision Medicine", N Engl J Med, 2015

57 FIDAS, Rassegna stampa del 12.11.2014

58 La Stampa, "Per le riserve di sangue ogni paese autonomo entro il 2020", 12/06/2015

59 <http://www.worldcancerday.org/resources>

60 http://www.worldcancerday.org/sites/wcd/files/atoms/files/WCD2015_FactSheet1_HealthyLifeChoices_IT.pdf

61 WHO "Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020", 2013

62 QuotidianoSanità "Tubercolosi. Oms: salvati 37 milioni di persone. Ma, dopo l'Aids, resta comunque la seconda causa di morte dovuta ad un singolo agente infettivo", 23/03/2015

Questi spunti evidenziano la presenza di molti studi e programmi ma di poche certezze riguardo l'arrivo di nuove terapie in grado di eradicare del tutto le patologie che affliggono il genere umano. L'unico punto fermo è che probabilmente le cause all'origine

di molte malattie non si conoscono ancora bene ed i risultati che si otterranno entro il 2020 potrebbero dare origine a nuove conoscenze che fungeranno da basi fondamentali per le prime cure definitive, che potrebbero essere lanciate dopo il 2020.

CAPITOLO 3

Trend di spesa sanitaria e farmaceutica fino al 2014

PREMESSA

Lo scopo della nostra analisi è fornire elementi di valutazione sull'andamento della spesa sanitaria e farmaceutica durante un arco temporale sufficientemente lungo (più di 20 anni), compatibilmente con la disponibilità dei dati. Analizzare il trend della spesa sanitaria su uno spettro temporale così lungo consente di illustrare la sua elasticità a numerosi fattori come la congiuntura economica, l'invecchiamento della popolazione, il progresso tecnologico nonché di cogliere l'effetto della trasformazione del sistema sanitario. Lo stesso vale per i trend della spesa farmaceutica, che sono anch'essi influenzati da numerosi fattori come i cambiamenti nei prezzi dei farmaci esistenti e nel volume dei consumi; inoltre, nel corso del ventennio trascorso hanno influito sull'andamento della spesa farmaceutica l'incentivazione all'uso dei generici, le Note Cuf introdotte dall'AIFA con l'intento di definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali e, infine, i prontuari terapeutici.

Guardare al passato può essere utile per affrontare al meglio le sfide del futuro ovvero garantire la sostenibilità del sistema sanitario senza pregiudicare i valori di equità e universalità dell'accesso alle cure.

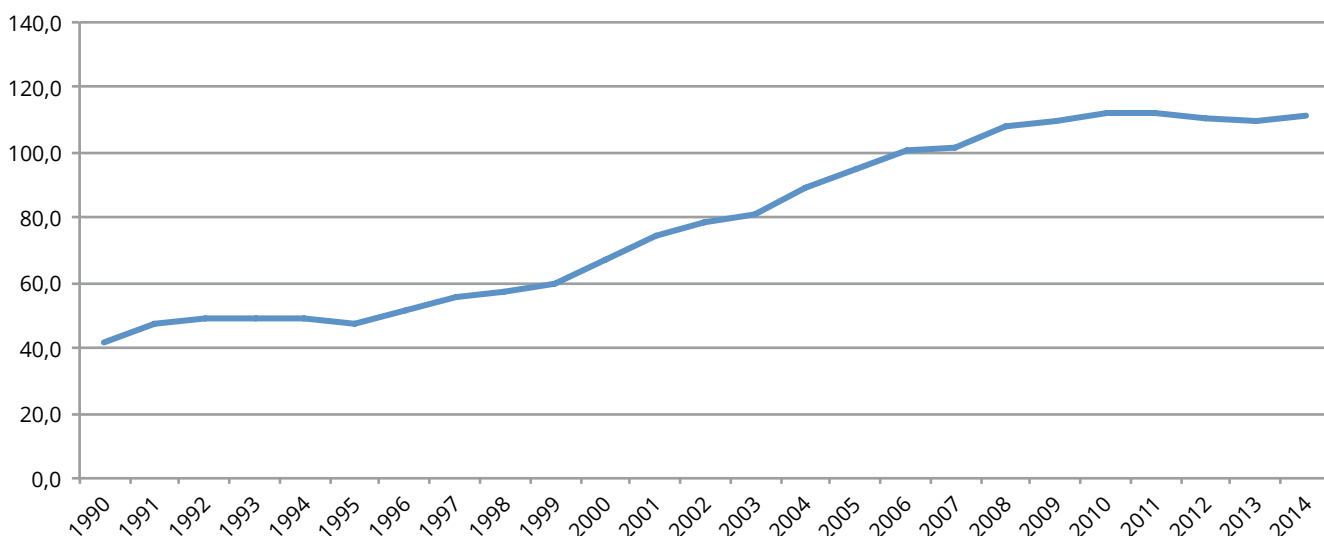
3.1. L'ANDAMENTO DELLA SPESA SANITARIA NAZIONALE DAL 1990 AL 2014

Lo scopo di questo paragrafo è fornire informazioni di dettaglio ed elementi di valutazione su uno dei principali settori di spesa, ovvero la spesa sanitaria. La Figura 3.1 mostra l'andamento della spesa sanitaria nazionale dal 1990 al 2014. Essa è variata in prezzi correnti da € 41,6 miliardi nel 1990 a € 111,0 miliardi nel 2014.

Per non trascurare gli effetti monetari per una voce di spesa così importante sotto il profilo economico, si considera anche il valore depurato dall'inflazione. Al valore della moneta nel 2014, la spesa è passata da € 78,4 miliardi nel 1990 a € 111,0 miliardi (Figura 3.2). In termini nominali la spesa è aumentata, in più di vent'anni, del 166,8% mentre in termini reali del 41,6%. È opportuno sottolineare che la spesa sanitaria, durante l'arco temporale considerato, non ha avuto lo stesso andamento: ciò è spiegato dal fatto che su di essa incidono una molteplicità di variabili come la congiuntura economica, l'invecchiamento della popolazione, il progresso tecnologico, i cicli politico-elettorali e i modelli di protezione sociale all'utilizzo di strumenti di regolazione della spesa⁶³.

Figura 3.1 Spesa SSN dal 1990 al 2014 (miliardi di €)

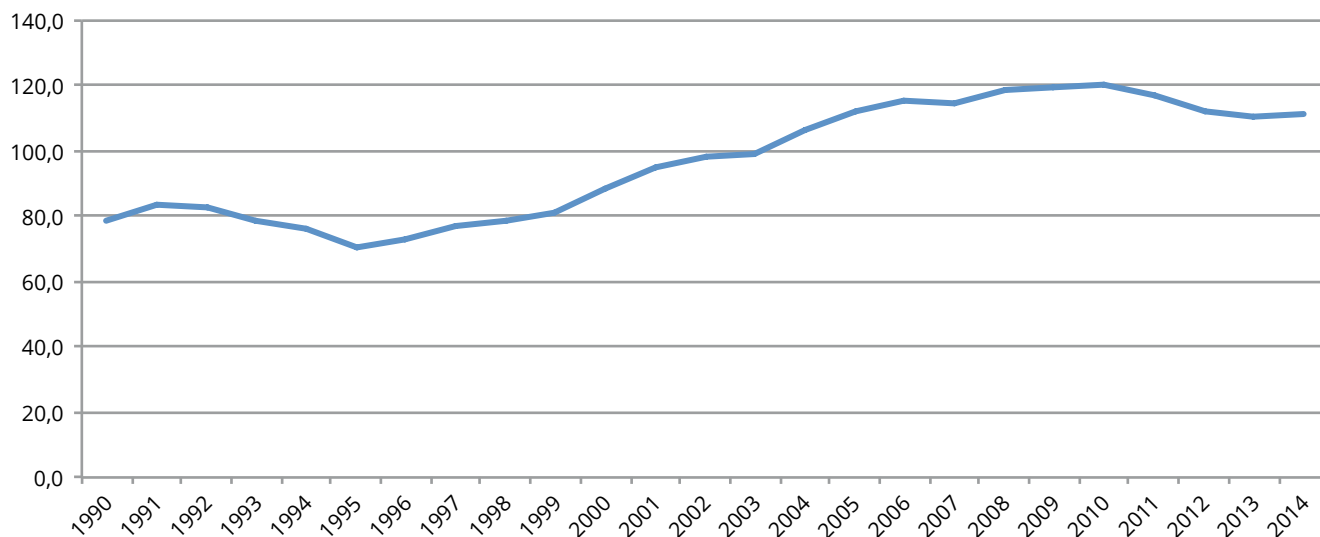
Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat e Ministero dell'Economia e delle Finanze (DEF 2015)



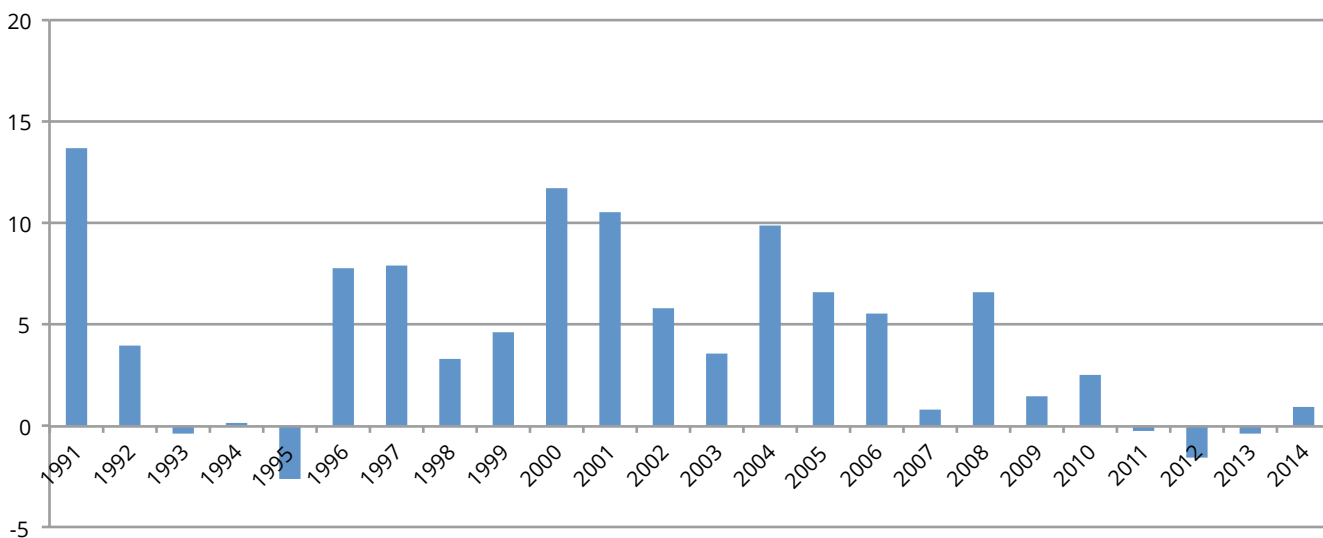
63 Zanella R., Manuale di economia sanitaria, Maggioli Editore 2011

Figura 3.2 Spesa SSN al valore della moneta 2014 (miliardi di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat e Ministero dell'Economia e delle Finanze (DEF 2015)

**Figura 3.3** Variazione annua della spesa SSN (%)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat



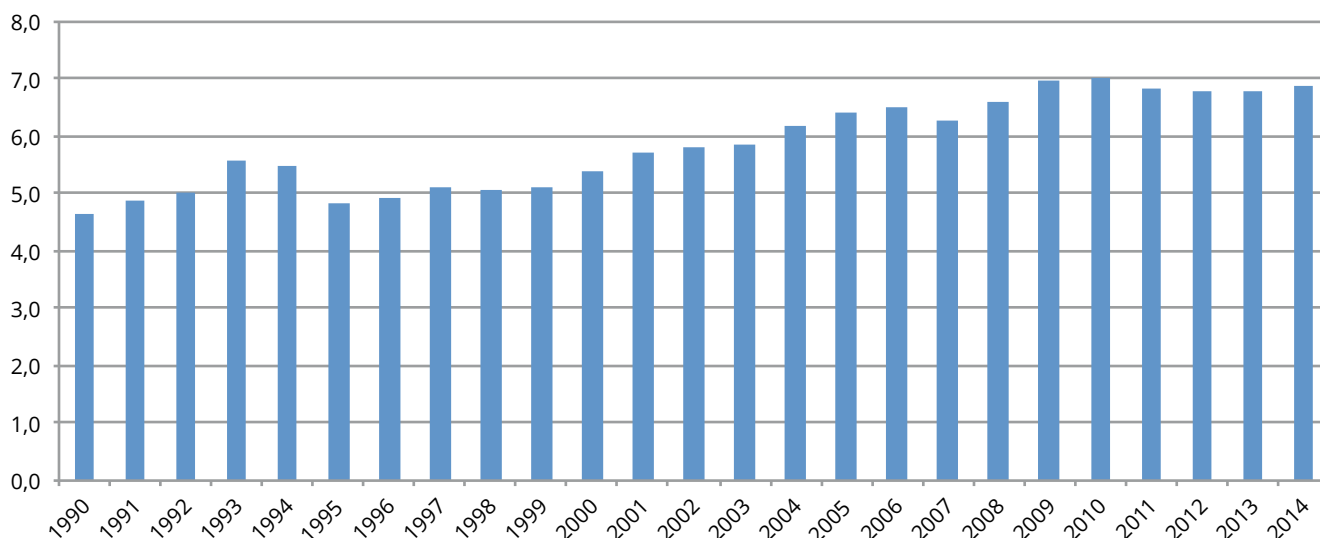
È possibile suddividere, infatti, il periodo analizzato in più fasi (Figura 3.2). In una prima fase, che comprende solo il biennio 1990-1991, vi è stato un incremento della spesa sanitaria. Invece dal 1991 al 1995, quest'ultima ha registrato una riduzione, per poi tornare dal 1995 ad avere un trend crescente.

Il trend decrescente del quinquennio 1991-1995 è spiegato dalla necessità di mantenere una certa stabilità economica e finanziaria, in quanto è stata

questa la fase successiva alla fuoriuscita della Lira dallo SME. Per prepararsi all'entrata nell'Unione Monetaria Europea e prevenire gli effetti inflazionistici della svalutazione della moneta, l'Italia ha adottato, infatti, durante quegli anni una politica di austerità fiscale. A questo periodo di contrazione ha fatto seguito, come già precisato, un aumento moderato che ha riportato la spesa sanitaria nel 1998 ai livelli reali del 1990. In questa fase le Unità Sanitarie Locali,

Figura 3.4 Percentuale spesa SSN su PIL (1990-2014)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Istat



grazie all'attuazione della legge 92/1993, sono state trasformate in Aziende Sanitarie Locali con loro autonomia di bilancio⁶⁴. Dal 2000 al 2006 la crescita della spesa sanitaria a carico del SSN è stata evidente; l'unico anno in cui si è registrata una contrazione rispetto all'anno precedente è stato il 2003. Dopo il successivo calo del 2007 la spesa si è stabilizzata. Un trend nuovamente decrescente della spesa sanitaria, complice la spending review, si è avuto poi nel triennio 2011-2013, per poi registrare nel 2014 un aumento dello 0,9% rispetto all'anno 2013⁶⁵ (Figura 3.3).

In termini pro-capite, la spesa sanitaria è risultata pari a € 1.826 nel 2014, registrando un incremento rispetto al 2013 di circa un punto percentuale.

Sempre in riferimento all'anno 2014 la spesa sanitaria ha registrato in rapporto al PIL un'incidenza pari al 6,9%, in aumento rispetto ai tre anni precedenti dello 0,1% (Figura 3.4).

Nel nostro Paese si spende per la Sanità meno della media dei Paesi OCSE: infatti, nel 2013, la media della spesa sanitaria complessiva, pubblica e privata (esclusi gli investimenti nel settore sanitario), in

percentuale sul PIL nei Paesi OCSE è stata dell'8,9% (Figura 3.5), con il valore minimo registrato in Turchia (5,1%) e il valore massimo raggiunto negli Stati Uniti (16,4%). In particolare, in Italia la spesa sanitaria complessiva è stata l'8,8% del PIL, leggermente inferiore rispetto alla media OCSE. La percentuale di spesa sanitaria italiana rispetto al PIL è stata molto simile a quella di Spagna, Portogallo e Grecia, invece, ben distante dai valori di Francia e Germania (rispettivamente 10,9% e 11,0% nel 2013)⁶⁶.

Volendo dare uno sguardo alla spesa sanitaria out-of-pocket, nel 2014 ha raggiunto quota di circa 33 miliardi di euro in aumento rispetto all'anno precedente⁶⁷. Dunque, continua tutt'ora a crescere la spesa sanitaria delle famiglie e il numero di italiani costretti a ricorrere al privato per le prestazioni sanitarie.

È opportuno ricordare che il ricorso al settore privato è dovuto a diversi fattori, uno di questi è legato ai meccanismi di regolazione della domanda da parte del settore pubblico. Tali meccanismi, in maniera implicita, agiscono principalmente dal lato del prezzo della prestazione, attraverso i ticket o la

64 Cuocolo L.; da Empoli S.; Integlia D.; "Sanità a 21 velocità. Come garantire ai cittadini italiani il diritto alla salute in un sistema federalista", Rubbettino 2013.

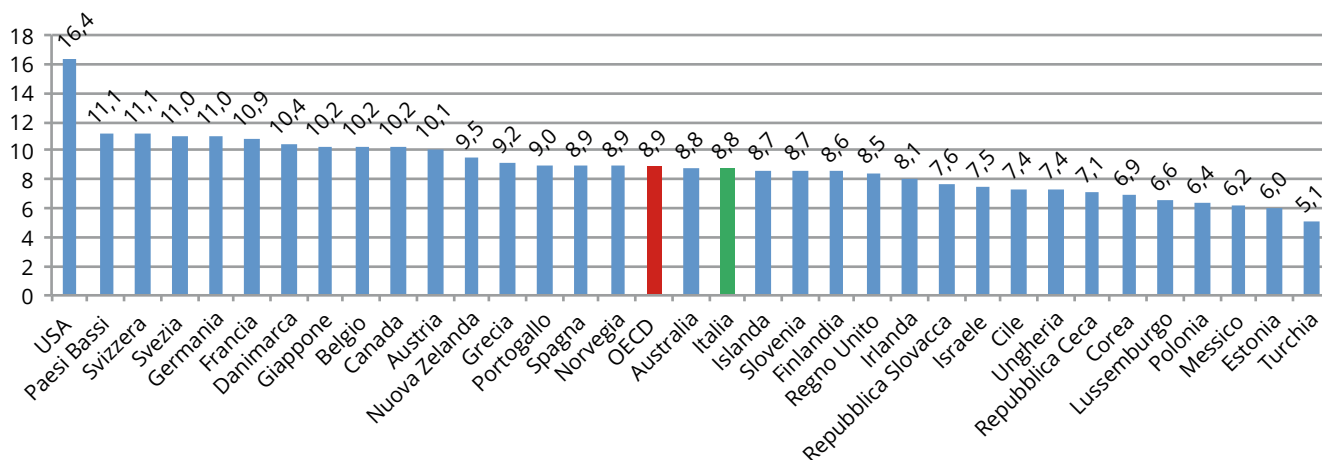
65 Ministero dell'Economia e delle Finanze, Documento di Economia e Finanze 2015

66 OECD Health Statistics 2015, Focus on health spending

67 Censis

Figura 3.5 Spesa sanitaria in percentuale del PIL, Paesi OCSE 2013

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OECD Health Statistics 2015



compartecipazione alla spesa, che possono spingere il cittadino a limitare il volume della domanda o a rinunciare del tutto alla prestazione; in maniera esplicita, il sistema agisce limitando (attraverso le file d'attesa) o escludendo l'erogazione di determinate prestazioni ritenute non essenziali per la salute (per esempio nei livelli essenziali di assistenza non sono comprese le cure odontoiatriche). L'altro motivo che spinge i cittadini a rivolgersi al settore privato, pagando per intero la prestazione, attiene alla

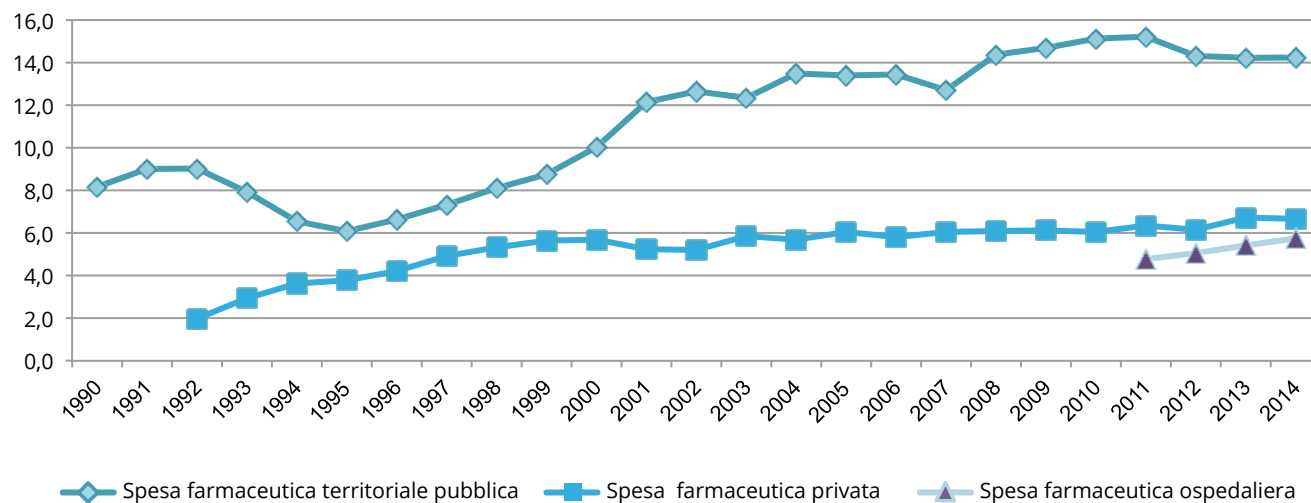
sfera delle preferenze individuali (scarsa fiducia nel pubblico oppure mancanza di tempo)⁶⁸.

3.2. LA SPESA FARMACEUTICA IN ITALIA

L'assistenza farmaceutica rappresenta uno dei principali pilastri su cui si regge la Sanità italiana. La Figura 3.6 mostra, nel periodo 1990-2014, l'andamento della spesa farmaceutica nelle sue principali componenti:

Figura 3.6 Spesa farmaceutica 1990-2014 (miliardi di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



spesa farmaceutica territoriale pubblica⁶⁹, spesa farmaceutica privata e spesa farmaceutica ospedaliera⁷⁰. La spesa farmaceutica territoriale pubblica è variata da € 8.171 milioni nel 1990 a € 14.237 milioni nel 2014.

È possibile suddividere l'andamento della spesa farmaceutica territoriale pubblica in più fasi, così come è stato fatto per la spesa sanitaria.

Fino al 1995 il trend di spesa farmaceutica territoriale pubblica è stato analogo a quello riscontrato per la spesa sanitaria nel medesimo periodo: alla fase di crescita del biennio iniziale è seguito un decremento fino all'anno 1995, per poi riprendere negli anni successivi un ciclo di crescita continuo fino al 2011 (si sono registrati lievi cali solo negli anni 2003 e 2007). Il ridimensionamento della spesa farmaceutica pubblica registrato tra il 1991 e il 1995 può essere attribuito agli effetti della legge di programmazione finanziaria del 1992 (Legge 23 ottobre 1992, n.421), con la quale sono stati introdotti dei meccanismi di governo per la razionalizzazione e la revisione delle discipline in materia di sanità, di pubblico impiego, di previdenza e di finanza territoriale, prevedendo consistenti misure di controllo⁷¹.

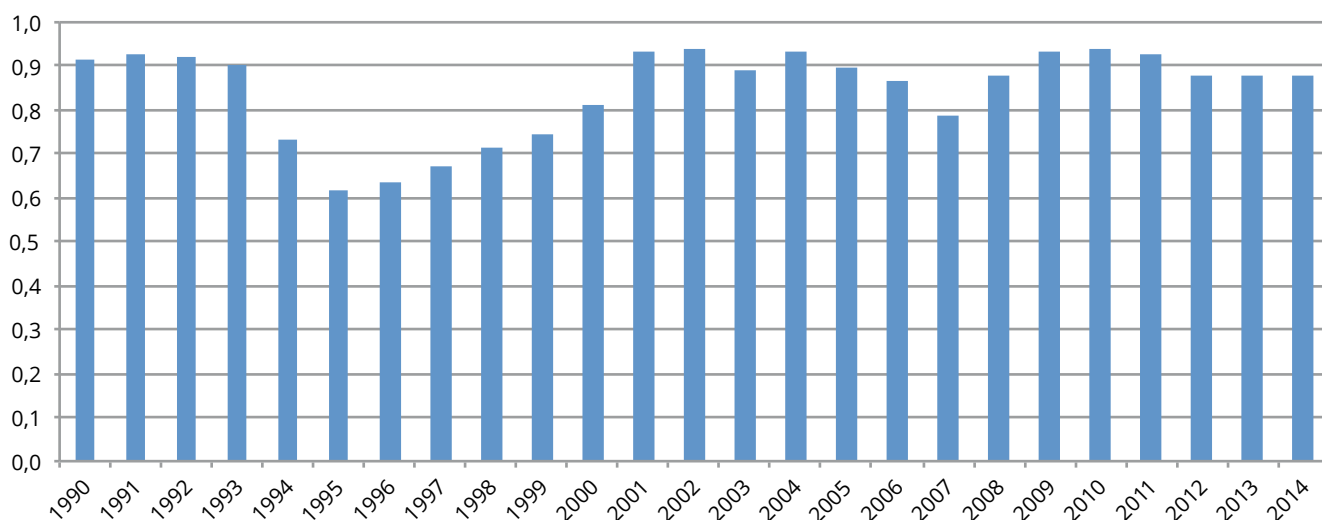
Dal 2012, anno in cui si è registrato nuovamente un calo, la spesa farmaceutica territoriale pubblica è stata pressoché costante. Questo è dovuto soprattutto all'impiego dei generici che hanno avuto un impatto consistente sul controllo della spesa farmaceutica territoriale. Sulla spesa complessiva, tale riduzione è stata tuttavia controbilanciata dal continuo aumento della spesa farmaceutica ospedaliera, dovuto in gran parte alla presenza di innovazione farmaceutica e dunque a un crescente fabbisogno di spesa su questo canale.

La Figura 3.7 mostra l'incidenza della spesa farmaceutica territoriale pubblica sul PIL. Per la maggior parte del periodo considerato si è attestata intorno agli 0,9 punti percentuali, scendendo al di sotto degli 0,8 punti percentuali nell'arco temporale 1994-1999 e nell'anno 2007.

Uno dei principali effetti causati dal processo di razionalizzazione e controllo della spesa farmaceutica nel settore pubblico è rappresentato dal crescente coinvolgimento economico e non solo del cittadino rispetto all'assistenza farmaceutica, attraverso la quota di compartecipazione alla spesa e i ticket.

Figura 3.7 Spesa farmaceutica territoriale pubblica (% sul PIL)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



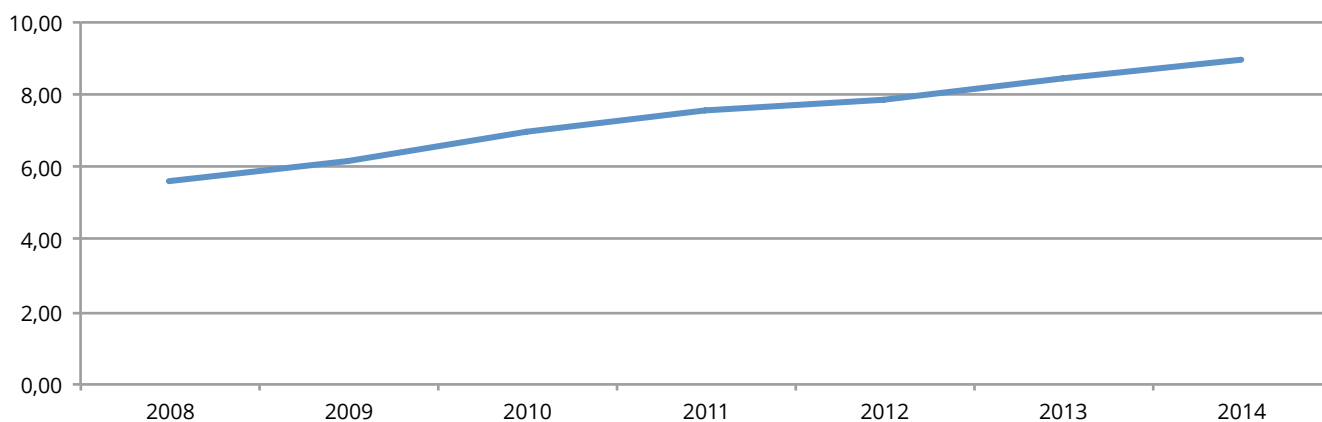
69 La spesa territoriale pubblica si intende comprensiva della spesa farmaceutica convenzionata (a lordo del pay-back e sconto) e della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN, incluse le compartecipazioni a carico del cittadino (Fonte: OsMed-AIFA).

70 La spesa farmaceutica ospedaliera fa riferimento alla spesa delle strutture sanitarie pubbliche (a lordo del pay-back) al netto della distribuzione diretta e per conto di fascia A-SSN (Fonte: OsMed-AIFA).

71 Collicelli C.; Cortellaro M.; "Accrescere l'efficacia degli interventi. L'esperienza delle linee guida diagnostico-terapeutiche e la regolazione del settore farmaceutico", Franco Angeli, 1999.

Figura 3.8 Spesa farmaceutica delle strutture sanitarie pubbliche (miliardi di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



Infatti, la spesa farmaceutica privata dagli inizi degli anni '90 fino al 2000, ha esibito una crescita continua; dopo il leggero calo del biennio 2001-2002 ha ripreso a crescere, arrivando ad una normalizzazione durata alcuni anni. Nell'ultimo biennio del periodo considerato si è ripresentato di nuovo un trend in aumento rispetto agli anni precedenti anche se il 2014 è stato in leggerissimo calo rispetto al 2013.

La spesa riferibile ai medicinali di classe H⁷², acquistati o resi disponibili all'impiego da parte di strutture pubbliche direttamente gestite dal SSN, al netto della spesa per distribuzione diretta e per conto dei medicinali di classe A, è in continuo aumento dal 2011⁷³.

Se, invece, si considera la spesa relativa ai farmaci erogati attraverso le strutture sanitarie pubbliche

comprensiva anche della distribuzione diretta e per conto dei medicinali di classe A, è possibile costruire una serie storica a partire dal 2008, che evidenzia un trend crescente: si è passato, infatti, da € 5,61 miliardi nel 2008 a € 8,99 miliardi nel 2014 (Figura 3.8)

Ponendo particolare attenzione al 2014, la spesa farmaceutica complessiva è stata pari a € 26,6 miliardi (Tabella 3.1), in aumento dell'1% rispetto al 2013 e rimborsata per quasi il 75% dal Servizio Sanitario Nazionale⁷⁴. L'incidenza della spesa farmaceutica complessiva sul PIL a prezzi correnti è stata dell'1,6%, rimanendo sostanzialmente invariata rispetto all'anno precedente.

La spesa farmaceutica territoriale complessiva (pubblica e privata), invece, è stata pari a € 20.009 milioni,

Tabella 3.1 Spesa farmaceutica nazionale (pubblica e privata) - Anno 2014

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed 2014

	Spesa (mln di €)
Spesa convenzionata lorda	10.988
Dist.Diretta e per conto di fascia A	3.249
Classe A privato	1.441
Classe C con ricetta	2.937
Automedicazione	2.283
Fascia H	5.745
Totale	26.643

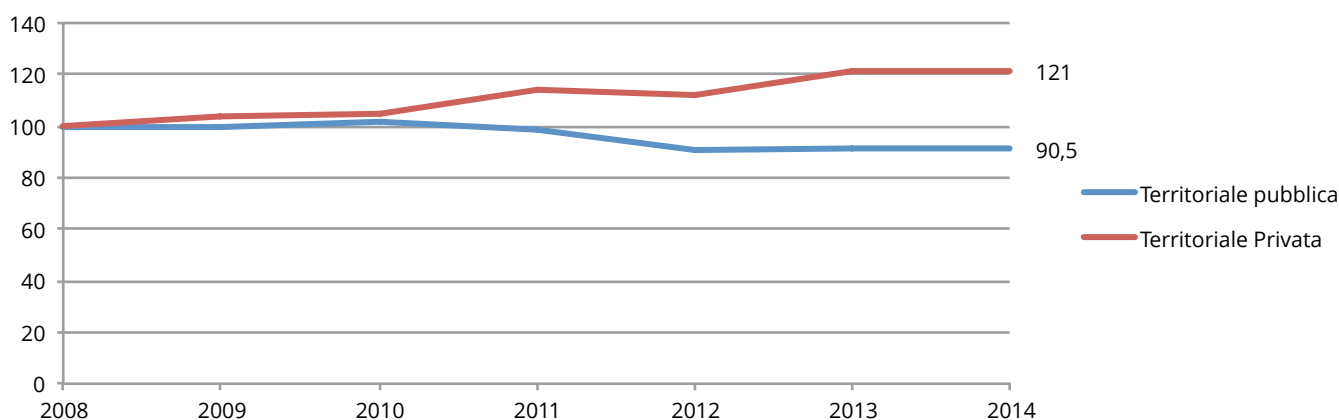
72 Le evidenze statistiche per la spesa farmaceutica ospedaliera sono più incerte e non è disponibile una serie storica completa.

73 Primo anno nel quale sono disponibili dati che scorrono la distribuzione diretta e per conto dei farmaci di fascia A

74 OsMed-AIFA, L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale Anno 2014.

Figura 3.9 Trend spesa farmaceutica territoriale (anno base=2008)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



in diminuzione rispetto al 2013 (-0,1%). In particolare la spesa territoriale pubblica comprensiva della spesa convenzionata netta e della distribuzione diretta e per conto di fascia A è risultata pari a € 11.848 milioni (194,9 euro pro-capite), in calo rispetto al 2013 dello 0,2%. Per quest'ultimo dato, oltre al contributo dei generici, si può apprezzare – come riferisce l'ultimo rapporto OsMed di AIFA – il contributo dell'aumento della spesa per medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto, che permette una riduzione sulla spesa della filiera distributiva e un decremento della spesa farmaceutica convenzionata netta⁷⁵.

La spesa farmaceutica privata è stata, invece, pari a € 6.661 milioni⁷⁶: gli italiani hanno speso soprattutto per i farmaci di fascia C con obbligo di ricetta medica. Se si aggiunge anche la spesa per la compartecipazione (ticket regionali e differenza tra il prezzo del medicinale a brevetto scaduto consegnato al cittadino e il corrispondente prezzo di riferimento) che è stata pari a € 1.500 milioni, la spesa a carico dei cittadini è stata pari a € 8.161 milioni (134,2 euro pro-capite), in calo dello 0,1% rispetto al 2013.

Prendendo come anno base il 2008, la componente privata della spesa territoriale è aumentata del 21% (+ € 1.426 milioni in termini assoluti), mentre la componente pubblica è diminuita del 9,1%, ovvero - € 1.186 milioni di euro in termini assoluti (Figura 3.9).

Complessivamente la spesa territoriale è aumentata dal 2008 al 2014 dell'1,2%.

La spesa farmaceutica ospedaliera, nel 2014, è stata pari a € 5.745 milioni di euro; se si considera anche la distribuzione diretta e per conto di fascia A, la spesa per i farmaci acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è risultata pari a € 8.994 milioni (147,9 euro pro-capite), in aumento rispetto al 2013 del 4,8%.

3.2.1. La spesa farmaceutica per classi terapeutiche

L'obiettivo di questo paragrafo è quello di analizzare l'evoluzione della spesa farmaceutica per le singole categorie terapeutiche. In particolare, si prendono in esame i dati di spesa delle seguenti categorie:

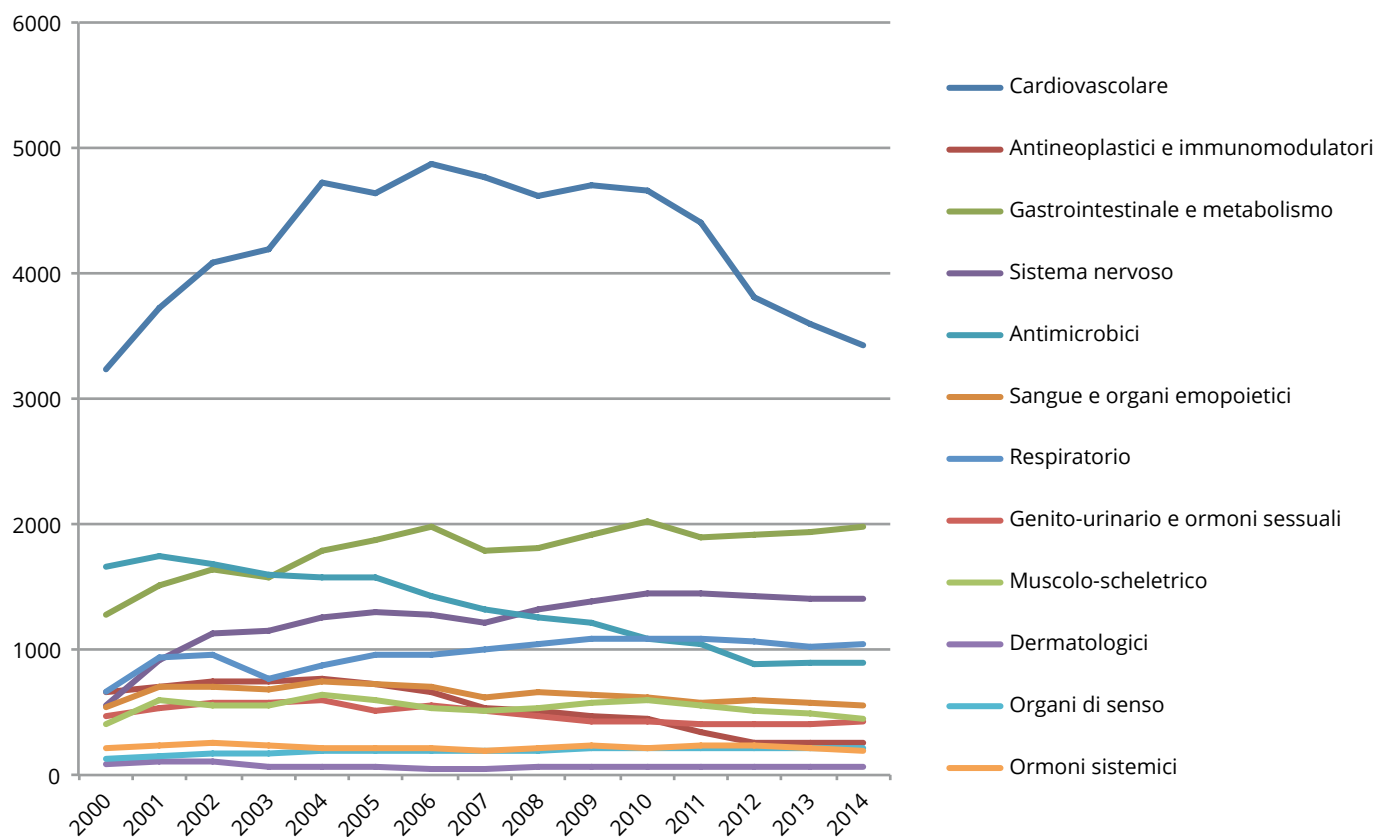
1. Cardiovascolare;
2. Antineoplastici e immunomodulatori;
3. Gastrointestinale e metabolismo;
4. Sistema nervoso centrale;
5. Antimicrobici;
6. Sangue ed organi emopoietici (ematologici);
7. Respiratorio;
8. Genito-urinario e ormoni sessuale;
9. Muscolo-scheletrico;
10. Dermatologici;

⁷⁵ OsMed-AIFA, 2014.

⁷⁶ Il valore è dato dalla somma delle seguenti voci: classe A privato; classe C con ricetta; automedicazione; esclude quindi la compartecipazione del cittadino.

Figura 3.10 Spesa farmaceutica Classe A – SSN (milioni di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



11. Organi di senso;
12. Ormoni sistemici.

Si escludono dall'analisi la categoria "Vari" per la sua genericità e la categoria "Antiparassitari", in quanto i dati di spesa di quest'ultima sono trascurabili rispetto agli altri. La Figura 3.10 mostra l'andamento della spesa per i farmaci di Classe A rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale nel periodo 2000-2014 per ogni categoria sopra indicata.

I farmaci per l'apparato cardiovascolare, nonostante abbiano mostrato un andamento approssimabile ad una U rovesciata – il che denota un'inversione di tendenza soprattutto negli ultimi anni del periodo considerato, in cui si è assistito ad una riduzione della spesa – rappresentano la categoria terapeutica maggiormente prescritta e con un volume di spesa SSN (escluse le strutture sanitarie pubbliche) superiore rispetto alle altre. In media la spesa per questi farmaci a carico del SSN è stata nel periodo considerato pari a € 4.229 milioni di euro, anche se nel 2014 era ormai

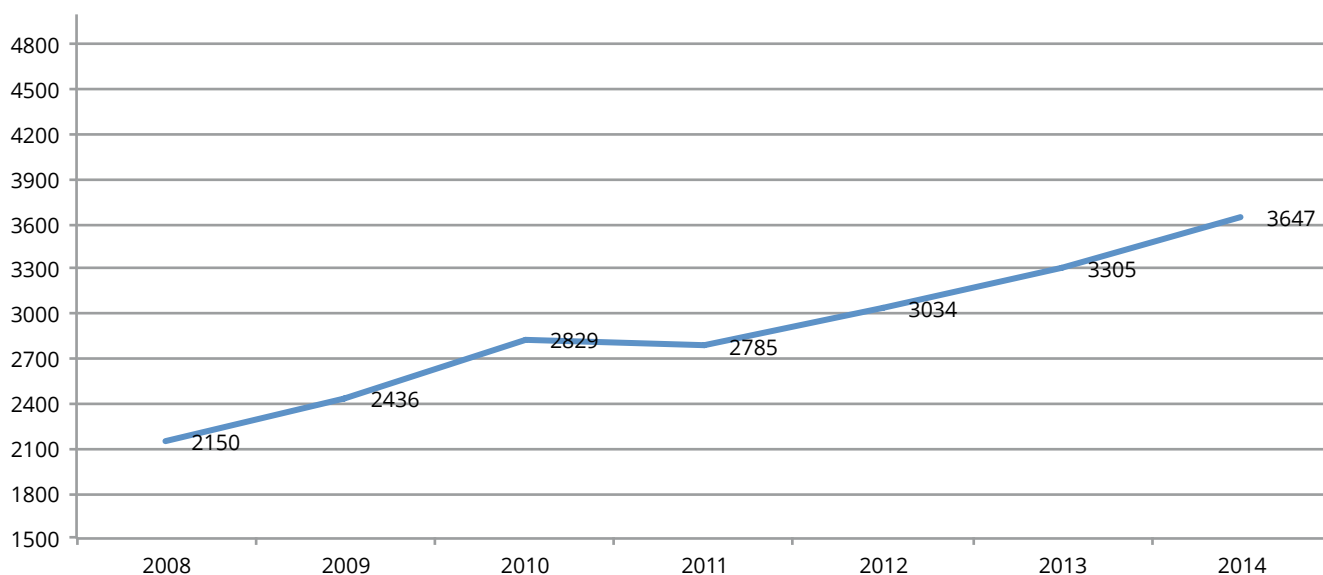
scesa a € 3.423 milioni. Fra i medicinali appartenenti a questa categoria, gli inibitori della HMG CoA reduttasi (statine) si sono confermati, anche nel 2014, al primo posto in termini di spesa.

Altre categorie di rilievo sono i farmaci per il sistema nervoso centrale, i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo e i farmaci antineoplastici e immunomodulatori. Questi ultimi sono erogati prevalentemente a carico del SSN e soprattutto attraverso le strutture sanitarie pubbliche: infatti, la quasi totalità della spesa di questi farmaci deriva dall'acquisto da parte delle strutture pubbliche. Non deve, dunque, sorprendere il trend decrescente della categoria "Antineoplastici e immunomodulatori" (Figura 3.10), soprattutto negli ultimi anni del periodo considerato, in quanto non si riportano i valori di spesa delle strutture pubbliche ma si riporta solo la spesa di fascia A (a carico del SSN).

Se si considerano, invece, i dati di spesa farmaceutica delle strutture sanitarie pubbliche si nota che la

Figura 3.11 Spesa per farmaci antineoplastici e immunomodulatori sostenuta dalle strutture sanitarie pubbliche (milioni di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



gran parte di questa è proprio per i farmaci antineoplastici e immunomodulatori, che hanno raggiunto, nel 2014, quota € 3.647 milioni (Figura 3.11) con un incremento dal 2008 (anno in cui si ha completa disponibilità dei dati di spesa delle strutture sanitarie pubbliche) del 69,6%. Dunque, nel 2014, differentemente dagli anni precedenti e per la prima volta, i farmaci antineoplastici e immunomodulatori si sono collocati al secondo posto in graduatoria tra le categorie terapeutiche a maggiore impatto di spesa farmaceutica complessiva (assistenza convenzionata e non convenzionata), scavalcando dunque i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo, e sono stati la prima categoria per spesa pubblica (Classe A-SSN e strutture pubbliche)⁷⁷.

Gli anticorpi monoclonali a uso onco-ematologico sono i medicinali per cui le strutture sanitarie pubbliche spendono di più.

Per quanto riguarda i farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo, la spesa territoriale rimborsata dal SSN è passata da 1.274 milioni di euro nel 2000 a € 1.988 milioni nel 2014 (Figura 3.10). La crescita non è sempre stata costante anzi ha mostrato andamenti altalenanti: il picco massimo si è raggiunto

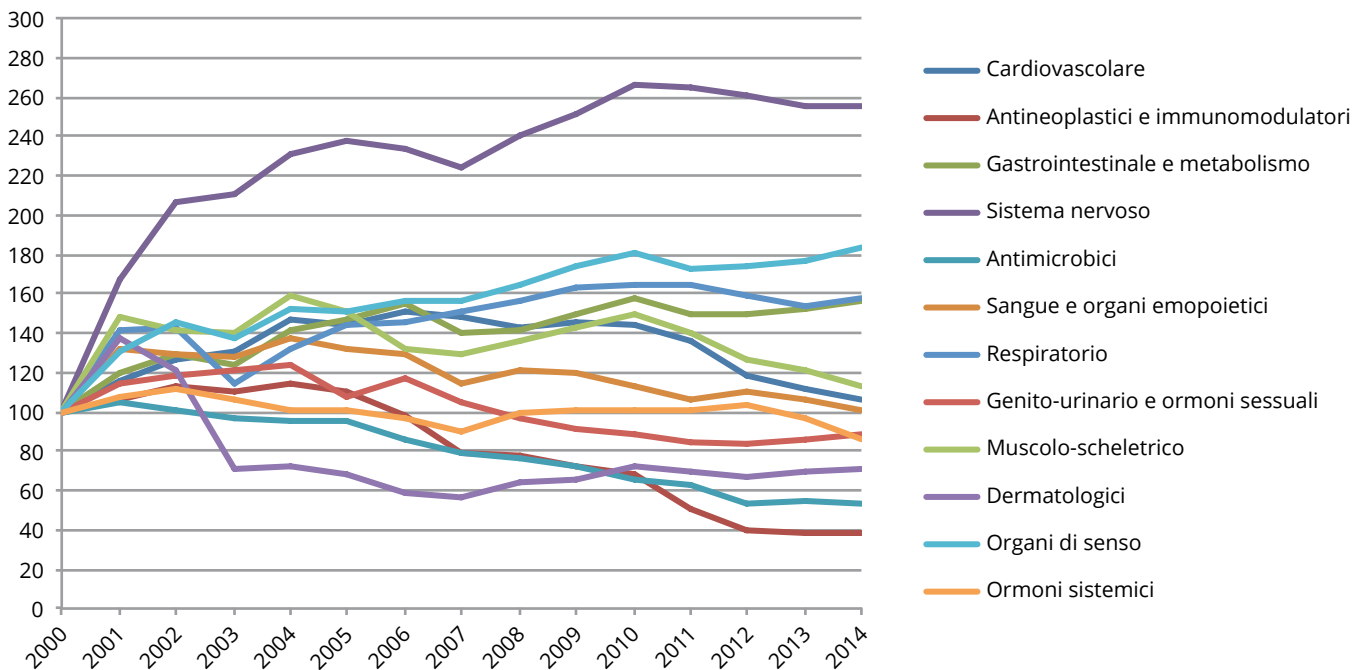
nel 2010 con € 2.014 milioni.

I farmaci per il sistema nervoso centrale sono, invece, quelli che hanno realizzato il maggiore incremento in termini di spesa dal 2000 ad oggi (+155%), seguiti dalla categoria "Organi di senso" (+83%, Figura 3.12). In termini assoluti la spesa a carico del SSN per i medicinali del sistema nervoso è variata da € 547 milioni nel 2000 a € 1.396 milioni nel 2014 (Figura 3.10). In particolare nel 2014 si sono collocati al quarto posto nella classifica sia in termini di consumi che di spesa. All'interno di questa classe terapeutica, i farmaci più consumati e con il volume di spesa maggiore sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).

Gli antimicrobici generali per uso sistemico, invece, insieme ai farmaci ematologici e agli antineoplastici e immunomodulatori sono la categoria di farmaci a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica imputata alle strutture sanitarie pubbliche. Infatti, anche nel 2014 si sono collocati al secondo posto in termini di spesa sostenuta dalle strutture pubbliche (€ 1.573 milioni), preceduti dai farmaci antineoplastici (€ 3.647 milioni) e seguiti dai farmaci ematologici (€ 1.322 milioni).

Figura 3.12 Trend spesa farmaceutica Classe A – SSN (anno base =2000)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



Se si confronta il trend di spesa territoriale degli antimicrobici a carico del SSN, a partire dall'anno 2008, con quello della spesa sostenuta dalle strutture pubbliche, si nota che hanno avuto andamenti opposti: il primo ha presentato un andamento decrescente mentre il secondo ha mostrato una crescita continua (Figura 3.13). Ciò a testimonianza del

fatto che nel corso degli anni è diminuita la quota di spesa territoriale ed è aumentata quella a carico delle strutture pubbliche (58,3% nel 2014). A livello, dunque, di strutture pubbliche il capitolo di spesa più importante di questa classe è rappresentato dai medicinali riconducibili al trattamento dell'infezione da HIV. Solo una minima percentuale della spesa per

Figura 3.13 Spesa territoriale e ospedaliera degli antimicrobici generali per uso sistemico (milioni di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA

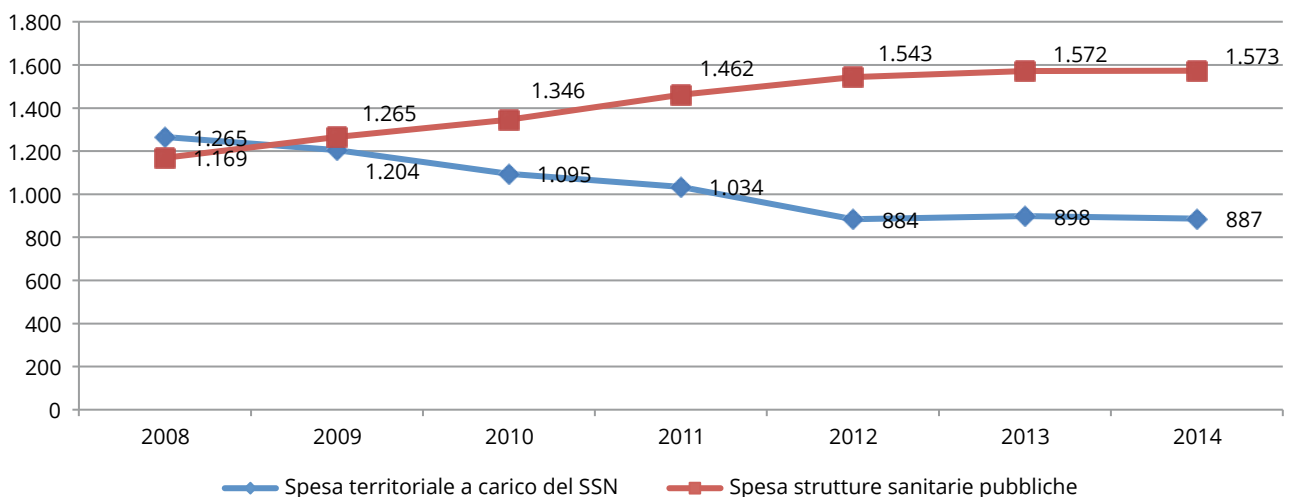
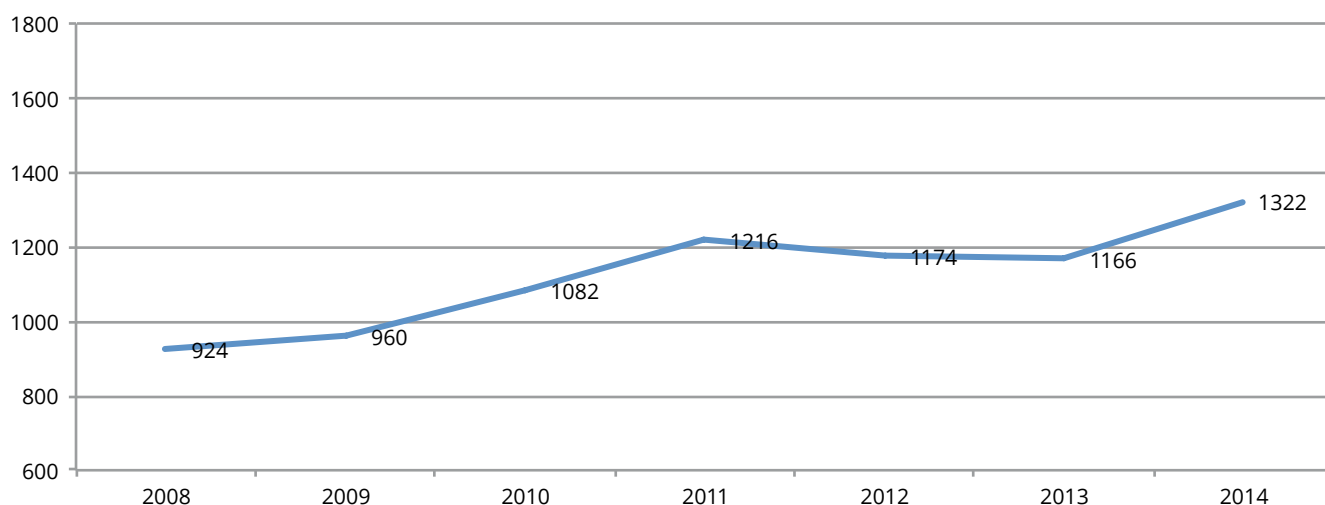


Figura 3.14 Spesa per farmaci ematologici sostenuta dalle strutture sanitarie pubbliche (milioni di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OsMed-AIFA



gli antimicrobici può essere, invece, direttamente imputata al cittadino.

La spesa a carico delle strutture sanitarie pubbliche per la categoria "Sangue e organi emopoietici" (o ematologici), è variata in termini assoluti da € 924 milioni nel 2008 a € 1.322 milioni nel 2014 (Figura 3.14), con un incremento del 43%.

Se si osserva, invece, il trend di spesa dei farmaci ematologici a carico del SSN, escluse dunque le strutture pubbliche, si nota un andamento pressoché costante durante l'intero periodo 2000-2014 (Figura 3.10). Mediamente la spesa per questi farmaci rimborsata dal SSN, nei quindici anni considerati, è stata di € 642 milioni.

La spesa a carico del SSN in regime convenzionale (59,0% della spesa totale della categoria) per i farmaci dell'apparato respiratorio nel 2014 è stata pari a € 1.044 milioni, in aumento del 2,1% rispetto al 2013 e su valori stabili intorno al miliardo di euro dal 2009 ad oggi. Se si osserva la Figura 3.10 si nota un trend di spesa crescente negli anni 2000-2009, con valori leggermente in calo nel biennio 2003-2004. In questi anni si riscontra anche una diminuzione delle prescrizioni di questi medicinali, in particolare degli antistaminici e dei cromoni, perché sono stati oggetto

di riclassificazione nel prontuario terapeutico. Stessa sorte è toccata anche ai farmaci per gli organi di senso e ai dermatologici⁷⁸.

Soffermandoci, invece, sul trend di spesa dei farmaci per l'apparato muscolo-scheletrico si osserva un alternarsi di incrementi e decrementi (Figura 3.10). In particolar modo dal 2011 la spesa a carico del SSN per questi farmaci è in costante diminuzione, in quanto insieme ai farmaci dermatologici e per il sistema genito-urinario e gli ormoni sessuali è la categoria maggiormente a carico dei cittadini.

La spesa per i farmaci del sistema genito-urinario e gli ormoni sessuali ha presentato un trend pressoché crescente nei primi cinque anni del periodo considerato per poi iniziare a calare dal 2006, da quando cioè è diminuita la percentuale di spesa a carico del SSN ed è aumentata, come detto, quella a carico dei cittadini soprattutto per l'acquisto di farmaci di fascia C con obbligo di prescrizione medica⁷⁹. Nel 2013, però, la spesa per i farmaci del sistema genito-urinario ha registrato un incremento del +3,0% rispetto al 2012; tale variazione positiva si è avuta anche per il 2014 sul 2013 (+2,2%).

I farmaci, invece, con il volume di spesa minore sono i dermatologici (Figura 3.10). In particolare dal 2003

78 Rapporto OsMed 2003

79 Rapporto OsMed 2008

si è assistito ad una riduzione della spesa a carico del SSN per questi farmaci e sono diminuite anche le quantità prescritte. Molto probabilmente, tali diminuzioni sono dovute alla limitazione alla rimborsabilità dei cortisonici per uso topico solo su diagnosi e piano terapeutico di centri autorizzati a livello regionale introdotta a partire da gennaio 2003. Inoltre, la riduzione della spesa SSN è stata controbilanciata dall'aumento della spesa privata di questi farmaci che è passata dal 69,9% della spesa totale per la categoria nel 2002 all'83,7% nel 2003⁸⁰, mantenendosi più o meno costante fino ad oggi.

Anche la spesa per i farmaci appartenenti alla categoria degli organi di senso e alla categoria "Ormoni sistemici", pur essendo superiore rispetto a quella dei dermatologici, si è collocata su valori più bassi rispetto alle altre (Figura 3.10). In particolare, in media il SSN ha speso per la categoria degli organi di senso € 191 milioni mentre per gli ormoni sistemici € 222 milioni. Anche se, come ricordato, la spesa pubblica a copertura della categoria organi di senso è quasi raddoppiata nel periodo considerato, da € 122 milioni a € 223 milioni.

CAPITOLO 4

Scenari di spesa sanitaria e farmaceutica

4.1. COSA SUCCEDERÀ DOMANI? ALCUNE PREVISIONI DI SPESA SANITARIA

Nei prossimi decenni tutti i Paesi con economie e welfare sviluppati vedranno trend di spesa sanitaria fortemente crescenti. L'incidenza della componente pubblica sul PIL potrebbe più che raddoppiare nel lungo periodo. Ciò non sorprende, dal momento che la dinamica storicamente osservata dal dopoguerra ad oggi ci ha già posti dinanzi ad aumenti di queste proporzioni⁸¹. Se si osservano gli ultimi cinquant'anni, l'incidenza della spesa sanitaria complessiva sul PIL è più che raddoppiata nei Paesi OCSE ed è quasi triplicata nei principali Paesi europei. La crescita del rapporto tra spesa sanitaria e PIL è determinata da diversi fattori, che agiscono dal lato della domanda (l'evoluzione dei bisogni legata ai trend demografici ed epidemiologici e al miglioramento della qualità della vita nonché il reddito) e dal lato dell'offerta (il progresso tecnologico, l'incremento dei prezzi relativi e gli incentivi dei fornitori nel settore socio-sanitario). Questi fattori, con molta probabilità, continueranno a determinare un incremento della spesa sanitaria anche in futuro. Secondo le recenti proiezioni elaborate dalle principali organizzazioni internazionali (OCSE, FMI, Commissione Europea), la quota della spesa sanitaria pubblica sul PIL nei Paesi europei potrebbe aumentare tra il 40 e il 70%, a seconda delle ipotesi adottate circa la dinamica dei principali fattori determinanti⁸².

La Commissione Europea ha di recente pubblicato il report 2015 *"Economic and budgetary projections for the 28 EU Member States (2013-2060)"*, che riporta i risultati di un'analisi su come diversi fattori, presi singolarmente, possano contribuire all'evoluzione della spesa sanitaria pubblica nei prossimi cinquant'anni. Dunque, vengono proiettati diversi scenari basati su varie ipotesi, riguardanti il cambiamento demografico, la variazione del reddito, la variazione della produttività del lavoro, la convergenza verso gli obiettivi europei e il progresso tecnologico. In particolare,

secondo le proiezioni che riflettono il cambiamento demografico si prevede che la spesa sanitaria pubblica nell'Unione Europea a 28 Stati potrebbe aumentare di 1,1 punti percentuali passando dal 6,9% del PIL nel 2013 all'8,0% nel 2060. In riferimento all'Italia, la spesa sanitaria pubblica in relazione al PIL salirebbe di 0,8 punti percentuali passando dal 6,1% nel 2013 al 6,9% nel 2060 (Tabella 4.1).

Un secondo scenario illustra la "sensibilità" della spesa sanitaria alle variazioni del reddito e prevede che la spesa sanitaria pubblica in rapporto al PIL aumenterà in futuro di 1,3 punti percentuali nell'Unione Europea e in Italia di circa 1,0 punti percentuali (Tabella 4.1).

Un terzo scenario tenta di stimare l'evoluzione della spesa sanitaria sotto l'ipotesi che quest'ultima venga influenzata dai cambiamenti nella produttività del lavoro, in particolare trainata da aumenti dei salari e degli stipendi. In base a quest'ipotesi la percentuale di spesa sanitaria pubblica sul PIL in Italia passerebbe dal 6,1% nel 2013 al 7,1% nel 2060 (Tabella 4.1). A livello europeo, invece, salirebbe di 1,5 punti percentuali, passando dal 6,9% nel 2013 all'8,4% nel 2060.

La convergenza agli obiettivi europei, invece, comporterebbe per l'Italia un incremento della spesa sanitaria pubblica sul PIL di 1,2 punti percentuali (dal 6,1% del 2013 al 7,3% nel 2060), mentre il progresso tecnologico (innovazioni in campo medico) determinerebbe un incremento di 1,9 punti percentuali (passando dal 6,1% del 2013 all'8,0% nel 2060) (Tabella 4.1).

Uno studio del CERM riguardante l'Italia segnala come fino al 2030 la spesa sanitaria potrebbe registrare aumenti compresi tra il 47% e il 75%. La prima ipotesi comporterebbe un aumento del FSN di oltre € 56 miliardi e un aumento dell'incidenza della spesa sanitaria sul PIL fino al 7,7% nel 2030 contro i 6,9 punti percentuali registrati nel 2014. La seconda ipotesi implicherebbe, invece, un aumento del FSN di oltre € 80 miliardi, arrivando a toccare quota € 186 miliardi, con un'incidenza sul PIL di circa il 9,2%⁸³.

81 Pammolli F.; Salerno N.C.; "I trend della spesa sanitaria e le ragioni del finanziamento multipillar con componente ad accumulazione reale", CERM 2010.

82 Dosi C, Rebba V.S., Rizzi D., Sartor N., Bernasconi M., Marenzi A., Corazzini L., Greco L., Valbonesi P., Brugiavini A., Weber G., Brunello G., Biagi F., De Ioanna P., Langella M., "Evoluzione e riforma dell'intervento pubblico", Giappichelli Editore, 2013.

83 Quaglino L.; Mingardi A.; Pelissero G.; "La spesa sanitaria italiana. Quel che si vede, quel che non si vede", IBL Libri 2013.

Tabella 4.1 Spesa sanitaria pubblica in % sul PIL in Italia (previsioni dal 2013 al 2060)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati della Commissione Europea

Scenario	2013	2020	2025	2030	2035	2040	2045	2050	2055	2060	Incremento dal 2013 al 2060
Cambiamento demografico	6,1	6,2	6,3	6,5	6,6	6,7	6,8	6,9	6,9	6,9	0,8
Variazioni del reddito	6,1	6,2	6,4	6,5	6,7	6,8	7,0	7,0	7,0	7,0	0,9
Cambiamenti della produttività del lavoro	6,1	6,1	6,1	6,3	6,6	6,8	7,1	7,2	7,2	7,1	1,0
Convergenza agli obiettivi europei	6,1	6,2	6,4	6,5	6,7	6,9	7,0	7,1	7,2	7,3	1,2
Progresso tecnologico	6,1	6,3	6,5	6,8	7,1	7,4	7,6	7,8	7,9	8,0	1,9

Tabella 4.2 Previsione della spesa sanitaria 2015-2019

Fonte: DEF 2015

	2015	2016	2017	2018	2019
Spesa sanitaria (mln di €)	111.289	113.372	115.509	117.709	120.094
In % di PIL	6,8%	6,7%	6,6%	6,6%	6,5%
Tasso di variazione (%)	0,2%	1,9%	1,9%	1,9%	2,0%

Sempre in riferimento al nostro Paese, dall'analisi dell'ultimo Documento di Economia e Finanze, emerge che per l'anno 2015 è prevista una spesa sanitaria pari a € 111.289 milioni, in leggero aumento rispetto al 2014 (+0,2%). Tale livello di spesa sconta il taglio al fondo sanitario quantificato in € 2.352 milioni a seguito dell'intesa Stato-Regioni.

Nel periodo 2016-2019 la spesa sanitaria, prendendo in riferimento l'anno 2015, è prevista crescere ad un tasso medio annuo dell'1,9%; nel medesimo arco temporale si stima che il PIL nominale crescerà in media in misura pari al 2,9%. Il rapporto fra la spesa sanitaria e PIL si attesterà, alla fine dell'arco temporale considerato, ad un livello pari al 6,5%⁸⁴. L'incidenza della spesa sanitaria sul PIL è destinata, dunque, a decrescere fino al 2020 in cui raggiungerà il valore più basso (circa 6,5%), per poi tornare a salire a causa delle dinamiche legate all'invecchiamento della popolazione e alla crescente domanda di salute e raggiungere

un valore di circa 7,6% negli anni 2050-2060.

Per il 2016 si prevede, invece, un ammontare di spesa sanitaria pari a 113.372 milioni di euro, in aumento rispetto all'anno precedente dell'1,9%⁸⁵. Per il 2017 e il 2018, invece, si prevede rispettivamente una spesa sanitaria pari a € 115.509 milioni e € 117.709 milioni. Per il 2019 si stima che la spesa sanitaria raggiungerà quota € 120.094 milioni in aumento rispetto al 2018 del 2% (Tabella 4.2).

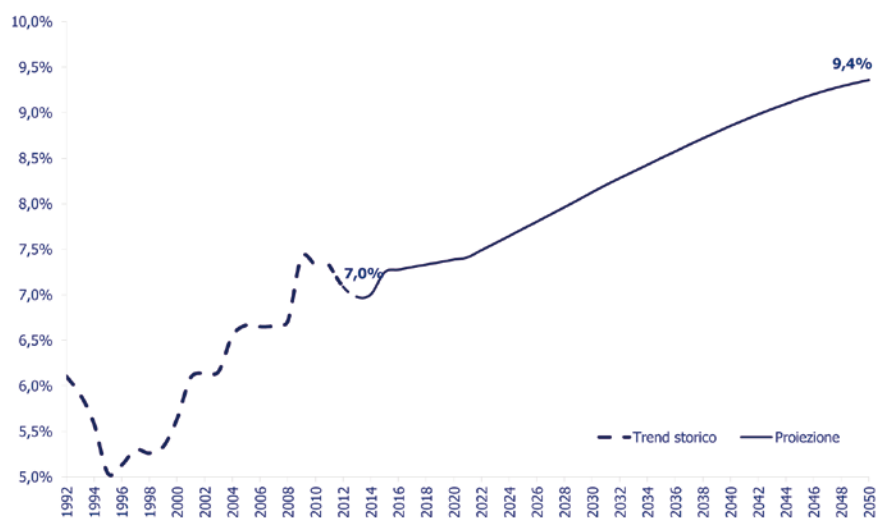
Secondo, invece, le previsioni di European House – Ambrosetti, dato come punto di partenza del modello previsionale la spesa sanitaria pubblica al 2013, nel 2050 la spesa sanitaria pubblica nazionale dovrebbe attestarsi su un valore prossimo a € 252,2 miliardi, con un incidenza sul PIL del 9,4% (Figura 4.1).

84 DEF 2015.

85 Tuttavia, le indiscrezioni di stampa del settembre 2015 parlano di nuovi tagli che potrebbero essere contenuti nella Legge di Stabilità 2016, che da metà ottobre inizierà il suo iter parlamentare.

Figura 4.1 Evoluzione del rapporto spesa sanitaria pubblica sul PIL nel periodo 1992-2013 e proiezione al 2050

Fonte: The European House – Ambrosetti, Rapporto Meridiano Sanità 2014



4.2. UNO SGUARDO AL FUTURO DELLA SPESA FARMACEUTICA: QUALI SARANNO LE AREE TERAPEUTICHE PREDOMINANTI?

La farmaceutica rappresenta una componente significativa, anche se ampiamente minoritaria, dei costi globali legati all'assistenza sanitaria. Infatti, nell'area dei Paesi OCSE in media 1 dollaro su 5 spesi per la salute è relativo all'acquisto di farmaci⁸⁶.

Le recenti proiezioni dell'OCSE suggeriscono che la spesa farmaceutica, nonostante gli sforzi posti in essere da tutti i Paesi per contenerla, potrebbe riprendere il proprio trend crescente, dovuto soprattutto all'arrivo di nuovi medicinali, che si stima peseranno dal 50 al 100% sulla crescita della spesa farmaceutica nel prossimo futuro⁸⁷. Secondo i dati IMS HEALTH e OCSE, nel 2018 la spesa farmaceutica mondiale aumenterà del 30% rispetto al 2013, raggiungendo \$ 1.300 miliardi, con un tasso di crescita annuo che potrebbe arrivare anche al 7%, superando il tasso registrato negli ultimi anni (5,2%). I fattori trainanti di questa crescita saranno l'aumento e l'invecchiamento della popolazione e il continuo sviluppo dei mercati emergenti. In particolare l'aumento delle diagnosi e

i trattamenti delle cronicità uniti all'invecchiamento della popolazione agiranno come driver significativo nel determinare l'aumento della domanda di medicinali nei mercati maturi. Mentre la crescita della popolazione unita ad un migliore accesso alle cure sanitarie guiderà la crescita della domanda mondiale di prodotti farmaceutici nei mercati emergenti (*pharmerging markets*). I Paesi *pharmerging*, insieme agli Stati Uniti, daranno il maggior contributo alla crescita nei prossimi anni.

Il mercato nord americano, il più grande tra i mercati, è destinato ad aumentare ancora ad un tasso del 5-8% annuo fino al 2018 e influirà, soprattutto nel breve periodo, a seguito dell'introduzione di alcuni farmaci molto innovativi (antivirali anti HCV) e ad alto costo⁸⁸. Inoltre, anche i principali mercati europei, seppure in misura minore, date le politiche di austerità, daranno il loro impulso alla crescita del mercato farmaceutico globale. Nel nostro Paese, in particolare, si stima un incremento annuo di spesa, del 2-5 che in termini nominali potrà arrivare anche a quota \$ 36 miliardi. La maggior parte dei Paesi sperimenterà un aumento della spesa farmaceutica pro-capite entro il 2018⁸⁹ (Figura 4.2).

86 AIFA, "Sfide per il futuro dei sistemi sanitari e analisi dei trend della spesa farmaceutica nei Paesi dell'area OCSE e in Italia".

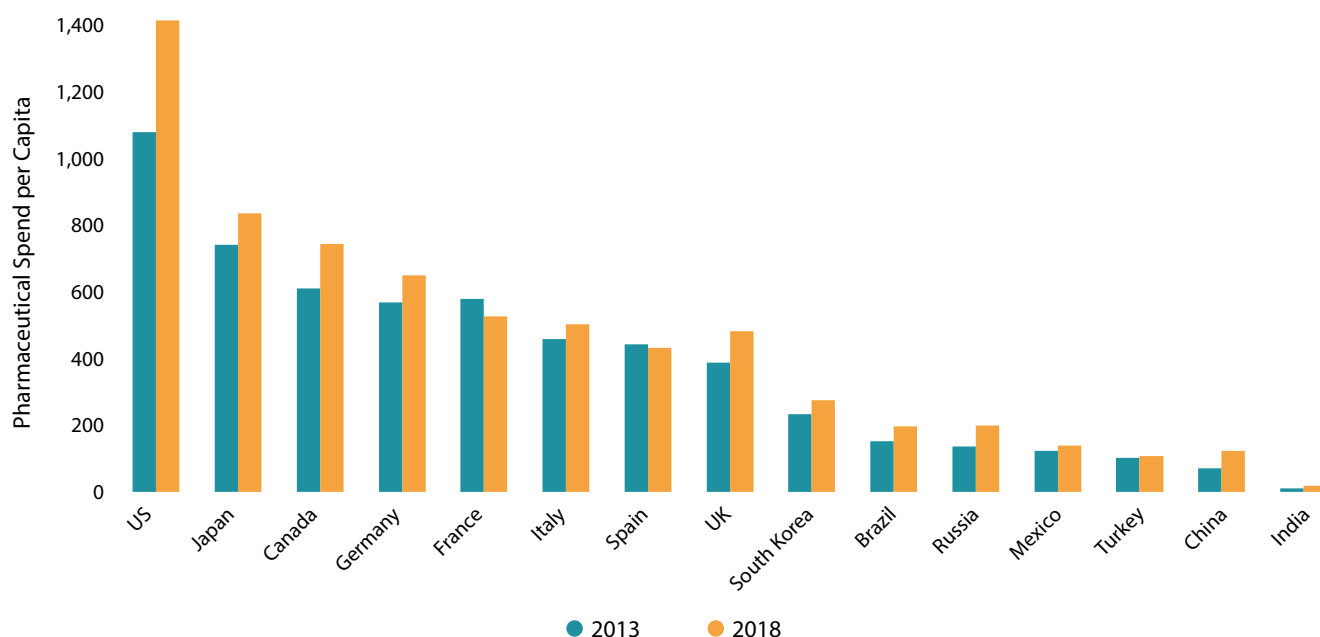
87 AIFA.

88 Federfarma, "La spesa farmaceutica nel 2014".

89 IMS HEALTH, "Global Outlook for Medicines Through 2018".

Figura 4.2 Spesa farmaceutica pro-capite, 2018 Vs 2013 (in \$)

Fonte: IMS HEALTH, "Global Outlook for Medicines Through 2018"



Solo la Francia, in misura più marcata, e la Spagna, in forma più lieve, dovrebbero registrare una contrazione della spesa farmaceutica pro capite nel 2018 rispetto al 2013 mentre in tutti gli altri Paesi, compresa l'Italia, si prevede un aumento.

Circa il 40% della crescita mondiale sarà dovuta al settore dell'oncologia, all'ambito autoimmunitario, respiratorio, antivirale e al campo dell'immunosoppressione.

In particolare, nel corso dei prossimi anni, i progressi in oncologia, per il diabete e per l'epatite C saranno di particolare interesse e importanza⁹⁰.

Il mercato mondiale dei farmaci oncologici, riconfermatosi anche nel 2014 al primo posto, crescerà in media del 10% l'anno nel periodo 2014-2020, arrivando a quota \$ 153 miliardi nel 2020. Tale crescita sarà dovuta principalmente ad un nuovo farmaco nella categoria degli anticorpi monoclonali, l'inibitore PD-1⁹¹, che sarà in grado di riattivare la risposta immunitaria verso le cellule neoplastiche superando il fenomeno

dell'immunosoppressione e rappresenterà una nuova speranza per molti pazienti⁹². Dunque, l'ondata di farmaci innovativi contro il cancro negli ultimi anni continuerà a contribuire in maniera preponderante alla spesa globale.

Anche il mercato dei farmaci per il trattamento dei disturbi del sistema nervoso centrale (in particolare anticorpi monoclonali per l'Alzheimer, la Sclerosi Multipla e il Parkinson) è in forte sviluppo così come quello dei farmaci anti-virali, che si concentra in larga parte intorno all'HIV e all'epatite C⁹³. Per la cura dell'epatite C, la spesa totale salirà, secondo le stime, a circa \$ 100 miliardi nel 2018.

Si prevede, invece, che la spesa per i trattamenti del diabete salirà nel 2018 a \$ 66 miliardi nei mercati sviluppati. Continueranno a guidare tale crescita le nuove terapie, come GLP - 1, inibitori DPP- 4 e SGLT2. Nei mercati emergenti, invece la spesa per i farmaci utili alla cura del diabete dovrebbe aumentare del 10-13% nei prossimi anni⁹⁴.

90 Cfr. Capitolo 2 del presente studio

91 Evaluate Pharma, "World Preview 2015, Outlook to 2020", 2015

92 Federfarma, "La spesa farmaceutica nel 2014"

93 IMS HEALTH, "Global Outlook for Medicines Through 2018"

94 IMS HEALTH, "Global Outlook for Medicines Through 2018"

I livelli di spesa farmaceutica per aree terapeutiche differiranno però tra i mercati sviluppati e i mercati emergenti. In particolare nei mercati sviluppati saranno preminenti per volumi di spesa l'area oncologica, l'area del diabete e l'area dei disturbi autoimmuni. Nei mercati emergenti, invece, le categorie terapeutiche dominanti saranno quelle legate ai farmaci antidolorifici e ai farmaci per il sistema nervoso centrale. In particolare per questa ultima categoria di farmaci si stimano per il 2017 volumi di spesa compresi tra \$ 20 miliardi e \$ 23 miliardi⁹⁵.

4.3. POSSIBILI SCENARI SUL FABBISOGNO DI SPESA FARMACEUTICA DEI PROSSIMI ANNI

Premessa

Il fabbisogno di spesa per l'assistenza farmaceutica fa riferimento alla spesa necessaria per permettere l'accesso alle cure in base alle possibilità di cura esistenti. La spesa farmaceutica effettiva può essere addirittura superiore se si verifica il fenomeno della "overprescription", molto comune nei Paesi in cui il sistema di finanziamento delle cure è di tipo "beveridgiano" o ispirato a tale modello, cioè si finanziano i servizi di assistenza sanitaria attraverso l'imposizione generale, che genera l'illusione finanziaria del costo zero dell'assistenza, e dunque da qui la sovra prescrizione di servizi e farmaci. Naturalmente la overprescription si verifica per la farmaceutica territoriale. Le tendenze degli ultimi 8/10 anni hanno portato a ridimensionare questo fenomeno attraverso un maggiore controllo sulle prescrizioni, il ticket o la presenza di farmaci da banco (OTC) che sempre di più curano patologie prima curate con farmaci di prescrizione. Assumiamo dunque che il fenomeno dell'overprescription sia ininfluenza sulle stime.

La spesa farmaceutica effettiva invece può essere inferiore al fabbisogno di spesa, soprattutto per la cura di patologie che richiedono farmaci molto costosi. Si pensi al caso dell'Epatite C: i pazienti ad oggi curati

sono un numero molto inferiore rispetto ai malati di Epatite B. Siccome questo fenomeno si verifica con i farmaci a costo più elevato, esso non solo controbilancia l'overprescription per alcune tipologie di farmaco, ma rende la spesa effettiva inesorabilmente inferiore al livello ottimale di spesa per l'assistenza farmaceutica equa e uniforme, in base ai principi del Servizio Sanitario Nazionale.

I possibili trend della spesa farmaceutica

Per aiutare a capire come diversi fattori⁹⁶ potranno influenzare negli anni a venire la dinamica della spesa farmaceutica pubblica (A+H) e privata in Italia, abbiamo stimato uno scenario di base (*baseline*) con il quale confrontare le possibili evoluzioni della spesa farmaceutica, soprattutto alla luce di quelle che sono le recenti proiezioni e le valutazioni di respiro internazionale. La *baseline* è stata costruita a partire dai dati della spesa farmaceutica dal 2011 al 2014⁹⁷, e sulla base delle previsioni della spesa a carico del SSN fino al 2019, come riportate dal Documento di Economia e Finanza (DEF 2015). In questo modo l'evoluzione della spesa farmaceutica pubblica sarà coerente con la prevista evoluzione della spesa sanitaria nazionale. Per costruire questo scenario è stato ipotizzato che la spesa farmaceutica pubblica continuerà a costituire il 18% della spesa del SSN come nell'ultimo anno disponibile, il 2014. Sulla base dei valori di spesa pubblica così ottenuti è stata poi stimata l'evoluzione della spesa farmaceutica privata, considerando costante la quota della spesa farmaceutica totale da essa costituita, che dal 2011 al 2014 è stata in media pari al 25%. Nella Tabella 4.3 e nella Figura 4.4 a seguire sono riportati i dati alla base e i risultati dell'esercizio.

Secondo lo scenario di base, se permanessero le condizioni attualmente vigenti, la spesa farmaceutica totale dovrebbe vedere aumentare il suo tasso di crescita annuo dal 2015 al 2019, passando da una crescita dello 0,3% nel 2015 ad una crescita del 2% nell'ultimo anno, e da un ammontare di € 26,7 miliardi a € 28,8 miliardi (Figura 4.3). Nel lungo termine, a

95 IMS HEALTH, "The Trillion Dollar Market for Medicines: Characteristics, Dynamics and Outlook", 2014

96 Si veda a riguardo il paragrafo 4.2.

97 Come già prima riportato non sono presenti serie storiche omogenee per la spesa farmaceutica ospedaliera prima del 2011. Per poter effettuare l'esercizio è quindi necessario considerare gli anni per cui è disponibile l'intero aggregato della spesa farmaceutica.

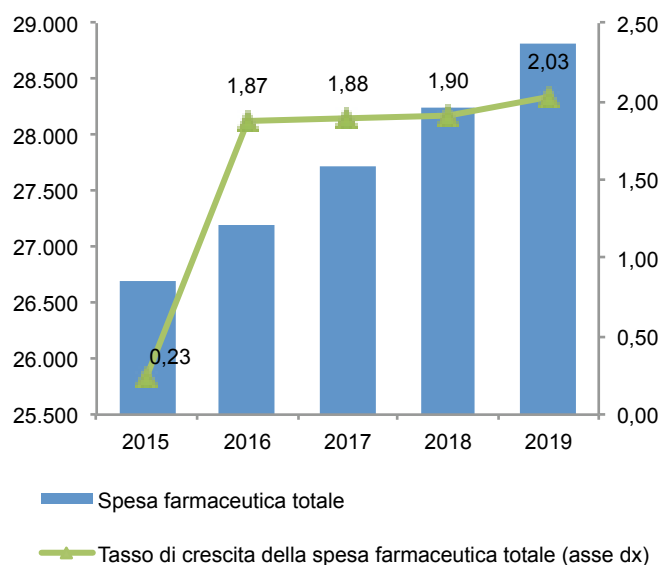
Tabella 4.3 Proiezioni di spesa farmaceutica, scenario base (mln di € e tassi di crescita)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati DEF 2015, Istat e Osmed

Anno	Spesa del SSN	Spesa farmaceutica totale	Spesa farmaceutica pubblica	Spesa farmaceutica privata	Spesa farmaceutica privata in % del totale della spesa farmaceutica	Tasso di crescita della spesa farmaceutica totale (in %)
2011	112.215	26.339	19.993	6.346	24,1	
2012	110.442	25.532	19.380	6.152	24,1	-3,06
2013	110.044	26.382	19.650	6.732	25,5	3,33
2014	111.028	26.643	19.982	6.661	25,0	0,99
2015	111.289	26.705	20.029	6.676	25,0	0,23
2016	113.372	27.205	20.404	6.801	25,0	1,87
2017	115.509	27.718	20.788	6.929	25,0	1,88
2018	117.709	28.246	21.184	7.061	25,0	1,90
2019	120.094	28.818	21.614	7.205	25,0	2,03

Figura 4.4 Spesa farmaceutica totale, scenario base (mln di € e tassi di crescita in %)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati DEF 2015, Istat e Osmed



partire dal 2020, la spesa farmaceutica totale aumenterebbe in media del 2,4% ogni anno, arrivando ad un valore di € 60 miliardi nel 2050. Complessivamente dal 2019 al 2050 si vedrebbe più che raddoppiare la spesa farmaceutica totale.

Nell'orizzonte previsionale di più breve periodo, fino al 2019, dove lo scenario di base vede la spesa

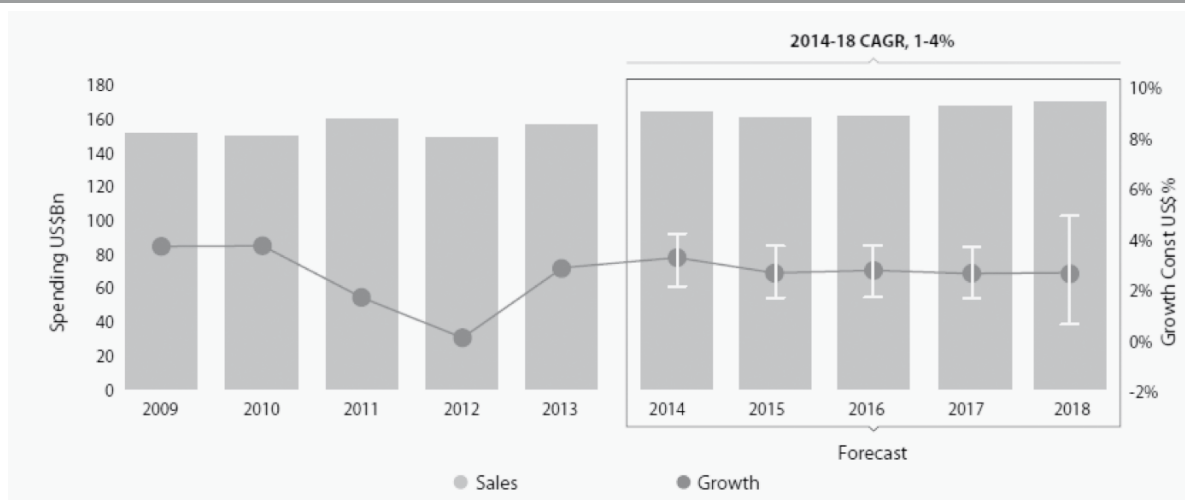
farmaceutica totale aumentare ad un tasso di crescita medio annuo dell'1,6%, le proiezioni relative alla spesa farmaceutica per i principali 5 Paesi dell'Unione Europea (Germania, Francia, Spagna, Italia, Regno Unito) pubblicate dall'IMS Institute⁹⁸ stimano una crescita annua della spesa per medicinali pari al del 2% fino al 2018, con una dinamica legata al fatto che l'uscita dell'Europa dalla fase di recessione è stata disomogenea e che in molti Paesi i budget disponibili per il finanziamento della spesa sanitaria restano sotto pressione a causa delle misure di austerità ancora in essere (Figura 4.5).

Sempre secondo l'IMS Institute, il profilo di spesa fino al 2018 vedrebbe la crescita per medicinali principalmente legata alla dinamica della spesa per farmaci generici: in Europa la spesa per generici spiegherebbe il 46% della crescita della spesa dal 2013 al 2018, a complemento della spesa per farmaci coperti da brevetto e altri. Tuttavia, nello stesso rapporto, si riconosce anche che i cosiddetti farmaci speciali, ovvero farmaci biologici e ad alto costo, spesso usati dagli specialisti nel trattamento di patologie importanti come il cancro ed il cui utilizzo richiede quindi un monitoraggio costante del paziente (si pensi agli antitumorali di recente diffusione, di farmaci contro l'Hiv, o

98 IMS Institute (2014) : "Global outlook for medicines through 2018".

Figura 4.5 Previsioni di crescita della spesa farmaceutica nei 5⁹⁹ principali Paesi europei secondo l'IMS Market prognosis

Fonte: IMS Institute



a quelli per le malattie neurologiche o patologie rare o anche ai cosiddetti salvavita, fino ai farmaci di ultimissima produzione per battere l'epatite C) costituiranno un importante driver della crescita della spesa farmaceutica in particolare negli Stati Uniti e proprio in Europa.

In Europa, infatti, se si paragona la quota di crescita legata alla spesa per medicinali speciali e tradizionali tra il 2013 e il 2018, dunque escludendo i farmaci generici, emerge come ben il 94% di questa crescita sarà determinata dall'andamento della spesa per farmaci speciali, proprio a causa dell'introduzione di nuovi farmaci rivolti a nicchie della popolazione che attualmente presentano necessità di cura ancora profondamente insoddisfatte. Dunque, se estendiamo queste valutazioni ad un orizzonte più lungo possiamo immaginare che anche in Italia l'evoluzione della spesa farmaceutica sarà influenzata da due fattori che agiscono in direzione opposta: da un lato l'effetto del risparmio generato dai farmaci generici che andrebbe in riduzione della spesa farmaceutica, o perlomeno del suo tasso di crescita, dall'altro l'introduzione di medicinali innovativi, ad alto costo, che invece andrebbe in aumento della stessa. Sebbene in Europa la crescita della spesa farmaceutica potrebbe essere ancora guidata dall'evoluzione della

spesa per farmaci generici fino al 2018, l'effetto netto del risparmio da generici sarebbe destinato a ridursi in un orizzonte temporale più lungo sia per ragioni prettamente economiche sia perché si prevede¹⁰⁰, già nel periodo considerato, un aumento delle NME's introdotte di anno in anno, con una seconda ondata di innovazione simile a quella che ha caratterizzato gli anni 2000, in cui difatti la spesa farmaceutica in Italia cresceva a tassi intorno al 9%.

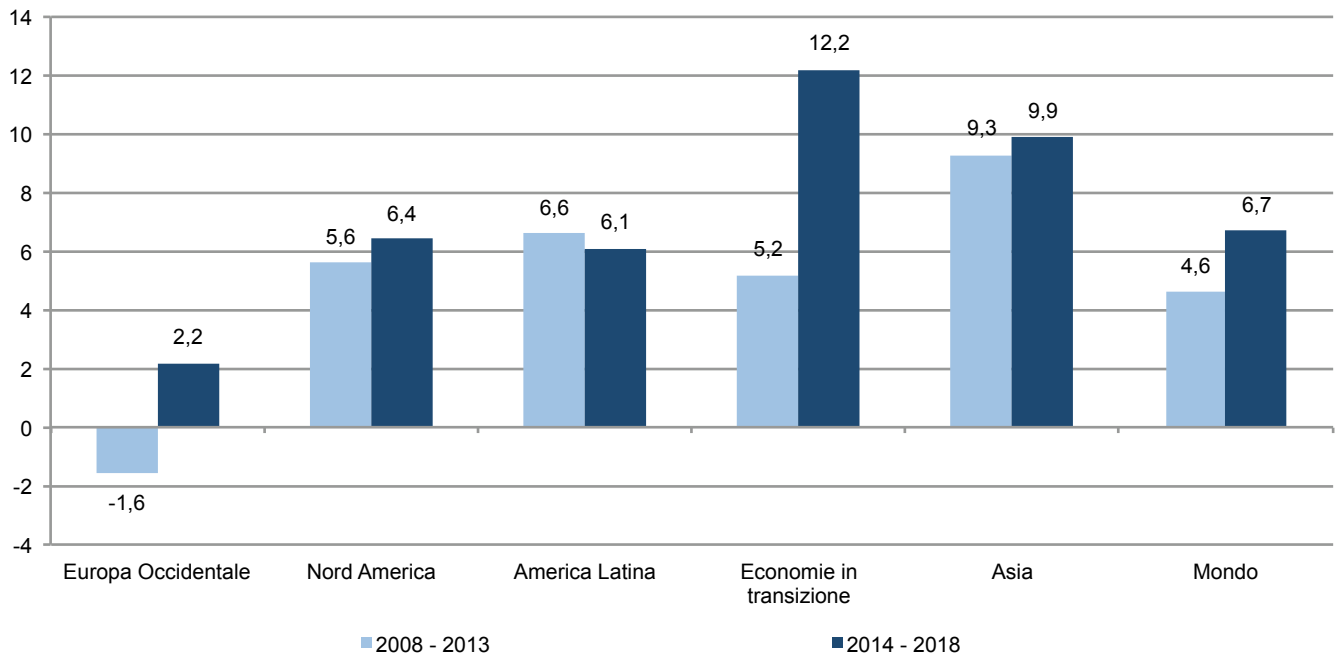
Mutatis mutandis, e pur essendo vero che, perlomeno attualmente, non sussistono le stesse favorevoli condizioni macroeconomiche di quegli anni, in questo scenario è probabile che il tasso di crescita medio annuo della spesa farmaceutica a partire dal 2019 sia più elevato del 2%. Gli economisti dell' Economist Intelligence Unit presentano delle stime della spesa farmaceutica tra il 2014 ed il 2018 per aree geografiche che, per quanto riguarda la spesa sanitaria e farmaceutica, tengono esplicitamente conto dell'evoluzione del contesto macroeconomico (crescita del PIL reale), del contesto demografico (variazione della popolazione) e delle tendenze politiche in atto. Per quanto riguarda i Paesi dell'Europa occidentale si prevede una ripresa della spesa farmaceutica dopo il rallentamento degli anni seguenti alla crisi, con un tasso di crescita medio annuo del 2,2% nel periodo, superiore al tasso

99 Italia, Spagna, Francia, Germania, Regno Unito.

100 IMS Institute (2014) : "Global outlook for medicines through 2018".

Figura 4.6 Tassi di crescita medi annui della spesa farmaceutica (in %)

Fonte: The Economist Intelligence Unit



di crescita medio annuo dal 2015 al 2019 del nostro scenario di base, pari all'1,6%. Questo risultato dipenderebbe principalmente sia da un cambiamento nelle politiche che dovrebbero poter tornare ad avere maggiori possibilità di finanziamento della spesa sanitaria in generale, sia dall'introduzione o ampliamento di sistemi di co-payment (ovvero di partecipazione del privato alla spesa).

In questo caso, si suppone che la possibilità che i singoli Paesi europei presentino nel periodo tassi di crescita superiori od inferiori alla media dipenderebbe prevalentemente dalle condizioni macroeconomiche, nonché, nel caso di aumento della partecipazione privata alla spesa farmaceutica, dalla crescita dei redditi individuali.

Per concludere, riportiamo cosa succederebbe se applicassimo alla spesa farmaceutica in Italia del 2014 i tassi di crescita medi annui stimati rispettivamente dall'IMS Health e dall'Economist Intelligence Unit,

invece del tasso di crescita medio annuo da noi stimato nell'iniziale scenario di base (Figura 4.7). Ipotizzando per l'Italia, a partire dal 2014, un tasso di crescita medio annuo del 2% stimato dall'IMS Health per i principali cinque Paesi europei, la spesa farmaceutica totale in Italia arriverebbe nel 2019 ad un ammontare pari a circa € 29,4 miliardi, superiore di € 600 milioni rispetto alla stima prevista dallo scenario base con un tasso di crescita medio annuo pari all'1,6%. Aumentando, invece, il tasso di crescita medio annuo al 2,2%, così come stimato dal The Economist Intelligence Unit per i Paesi dell'Europa Occidentale, la spesa farmaceutica crescerebbe a € 29,7 miliardi nel 2019, quasi 900 milioni in più rispetto allo scenario di base. In sintesi, anche una variazione di 0,6 punti percentuali del tasso di crescita medio annuo porterebbe ad un aumento della spesa farmaceutica significativo rispetto alla *baseline* inizialmente considerata.

Figura 4.7 Proiezioni della spesa farmaceutica totale nel 2019 (mln di €)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati IMS Health e The Economist Intelligence Unit

Anno	Scenario base (1,6%)	Scenario di sviluppo (2%)	Scenario elevato (2,2%)
2019	28.818	29.416	29.706

In questa sede, si ritiene plausibile che lo scenario più probabile vedrà una spesa farmaceutica in Italia che cresce a tassi superiori rispetto allo scenario di base sino al 2019 e nel più lungo periodo, dal momento che l'effetto dei farmaci generici ha già dato il suo contributo al contenimento della spesa farmaceutica territoriale e che si prevede la presenza di continua innovazione.

In questo senso si pone dunque un problema di sostenibilità: i costi dell'accesso dei pazienti alle nuove terapie dovranno poter remunerare gli investimenti

necessari per svilupparle. Sebbene l'innovazione consentirà dei risparmi in termini di welfare grazie alle malattie curate o prevenute, i farmaci innovativi che nei prossimi anni saranno introdotti sul mercato renderanno sempre meno sufficienti le leve con cui finora è stata governata la spesa farmaceutica pubblica in Italia, soprattutto se si vorrà continuare ad applicare il principio di universalismo nell'accesso alla cura. Ma anche qualora si decidesse di adottare un principio di "universalismo selettivo", occorre prepararsi all'onda dell'innovazione farmaceutica.



CONCLUSIONI

**La sfida dei cambiamenti
nella governance
farmaceutica per conciliare
innovazione e sostenibilità**

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è un sistema di funzioni, strutture e servizi che, in applicazione dell'art. 32 Cost., persegue il fine di garantire a tutti i cittadini, senza alcuna distinzione, l'accesso universale all'erogazione equa delle prestazioni sanitarie. Si tratta di un sistema ad elevata complessità ed onerosità che nei suoi tratti caratteristici attuali rappresenta il culmine di una lunga evoluzione occorsa nelle società contemporanee.

Anche in Italia la sanità ha subito una profonda trasformazione, passando da una logica di tipo mutualistico-assicurativo in cui il diritto alla tutela della salute era correlato non allo status di cittadino bensì a quello di lavoratore (1929), ad un sistema focalizzato sul cittadino, al quale viene garantito, mediante l'istituzione di un fondo sanitario nazionale e la creazione dell'Unità Sanitaria Locale (USL) non solo la cura delle malattie, ma anche la prevenzione ed il controllo delle stesse (L. n. 833/1978).

Sin dalla sua istituzione il SSN è stato plasmato su tre principi fondamentali: universalità, equità ed uguaglianza. La salute, in particolare, a partire dal 1978 – attraverso una grande spinta di riforme internazionali – è stata percepita come risorsa della comunità intorno alla quale forgiare un sistema fondato sulla promozione, il mantenimento ed il recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione (superando la visione negativa della salute come mera assenza di malattia), senza alcuna distinzione di condizioni individuali, sociali ed economiche e nel quale viene assicurata parità di accesso a parità di bisogni di salute.

La gestione di un sistema così complesso e spesso caratterizzato da gravi sacche di inefficienza, unitamente ad altri fattori tra cui il progressivo invecchiamento della popolazione, l'evoluzione delle conoscenze mediche e delle tecnologiche biomediche e la sempre maggiore attenzione prestata dagli individui ai "sintomi", ha determinato un continuo incremento della spesa sanitaria pubblica, imponendo l'adozione di misure tese ad assicurare la compatibilità di quest'ultima con i vincoli economici esistenti.

Nell'ambito di tale dibattito, non solo sono state tentate diverse – e purtroppo spesso non riuscite – forme di responsabilizzazione orientate al recupero di

margini di efficienza, ma si è anche iniziato a lanciare l'idea di introdurre forme di "universalismo selettivo", ossia un sistema in cui l'accesso a determinate prestazioni e/o farmaci viene assicurata non a tutti indistintamente, ma soltanto a specifiche categorie di pazienti. Si tratta, pertanto, di un sistema che invece di fondarsi su un regime di gratuità generalizzata, in cui le risorse vengono destinate al di fuori di qualsivoglia logica di priorità che riguardi la condizione di bisogno, lo stato dei mezzi economici propri ed i comportamenti individuali (pre- e post- accesso alla prestazione), si basa, al contrario, sull'idea della partecipazione del cittadino ai costi della prestazione in un'ottica di garanzia dell'efficienza e della qualità dell'offerta.

Si tratterebbe, dunque, di un meccanismo di allocazione selettiva delle prestazioni che, soprattutto in un contesto caratterizzato dalla scarsità di risorse pubbliche quale quello attuale, dovrebbe consentire di conciliare l'esigenza di coprire le fasce più bisognose di una determinata prestazione e/o farmaco – secondo un criterio di gravità dell'avanzamento della malattia come accade attualmente per i farmaci destinati al contrasto dell'epatite C – con la necessità di assicurare il rispetto del vincolo di bilancio.

Non v'è dubbio che il sistema delineato presenti l'inevitabile pregio, in un'ottica di breve, forse anche di medio periodo, di arginare l'andamento crescente della spesa sanitaria ma allo stesso tempo non può non destare qualche perplessità.

Ed infatti, anche a voler soprassedere alla difficoltà di conciliare un meccanismo di tipo selettivo con il nostro SSN, intrinsecamente imperniato sui principi di universalità, equità, uguaglianza, libertà, solidarietà, nonché alle questioni di carattere etico connesse al diniego di una determinata prestazione o farmaco a quei pazienti che non risultino in possesso di determinati requisiti di gravità, la stessa evoluzione medico-scientifica e le sfide che l'industria farmaceutica sta affrontando in termini di sperimentazione, produzione e lancio di nuovi farmaci di rilevanza ed onerosità straordinaria, impongono una riflessione circa i rischi – se non la certezza – che il sistema sanitario, nonostante l'adozione di forme di allocazione delle prestazioni e dei farmaci più efficienti, collassi

comunque in conseguenza dello shock provocato dal lancio sul mercato di farmaci sempre più indispensabili e costosi.

È chiaro, quindi, che a fronte del trend crescente della spesa sanitaria è necessario un ripensamento globale del sistema che elimini gli sprechi e le inefficienze strutturali e consenta così il contemperamento dei due interessi in gioco, da un lato, il rispetto dei vincoli di bilancio, dall'altro, la necessità di assicurare il maggior accesso possibile ai servizi sanitari a tutela del diritto alla salute dei cittadini consacrato nell'art. 32 Cost..

In questa prospettiva, i tetti imposti sulla spesa farmaceutica hanno generato un immobilismo del sistema di governo della spesa senza precedenti. La visione a "silos" che separa la spesa farmaceutica dalle altre voci, per esempio, non tiene conto del fatto che nel canale ospedaliero la spesa è inserita oggi all'interno di percorsi terapeutici.

Tale approccio la isola dal contesto dei processi organizzativi all'interno dei quali è inserita, finendo per risultare meno adatto alle esigenze di cure e in ultima analisi allo stesso obiettivo di rendere più efficiente il SSN.

È opportuno prevedere un maggior coinvolgimento delle Società Scientifiche, delle Associazioni di Pazienti e delle Aziende, almeno nelle componenti associative, nella definizione di meccanismi di governance sulla base di criteri di sempre maggiore trasparenza dei dati e chiarezza delle metodologie impiegate.

Un sistema di governance della spesa serio, adatto alle nuove sfide dell'innovazione terapeutica, deve essere necessariamente basato su una logica di programmazione pluriennale (come minimo triennale), condivisa preventivamente dal sistema e nota a tutti gli stakeholder ex ante. A questo proposito, si auspica che il Tavolo del Governo sulla farmaceutica concorra a ridurre l'incertezza e l'indeterminatezza che caratterizza gli attuali scenari della politica economica e farmaceutica.

Appare dunque fondamentale delineare un nuovo modello di governance dell'assistenza farmaceutica in Italia, con regole che siano poche, chiare e soprattutto stabili nel tempo. Troppo spesso infatti il

problema risiede nella stratificazione di misure non sempre coerenti tra di loro o che, comunque, producono un effetto combinato diverso da quello auspicato dal legislatore che le ha introdotte.

Le faglie del sistema dunque riguardano diversi punti, e le future innovazioni possono far "saltare il banco" per la loro forza dirompente in termini di beneficio sanitario e di costo. Il rischio è che, con il contingentamento delle risorse in "tetti di spesa", si riduca sempre di più l'accesso al farmaco e si curi male (tendendo a non usare adeguatamente le innovazioni). Se non si ripensa integralmente al sistema di governance della spesa farmaceutica, si arriva impreparati al recepimento di importanti scoperte.

Le innovazioni porteranno automaticamente a una sempre maggiore integrazione tra ospedale e territorio, tra spesa sanitaria e spesa sociale, tra farmaco e dispositivi medici. Le innovazioni che stanno per arrivare scompagneranno l'attuale scenario. Le istituzioni dovranno essere pronte a far fronte a uno shock della spesa farmaceutica. Questo per due motivi:

- da un lato si avranno trattamenti innovativi che cureranno malattie fino ad ora non curabili
- dall'altro si avrà il forte problema etico dell'accesso a tali cure.

Senza una adeguata preparazione ci si ritroverà a fare scelte poco felici (già fatte oggi nel caso della terapia per l'Epatite C) e che, seppur interpretabili con il principio dell'universalismo selettivo, determineranno di fatto una modifica radicale del nostro Servizio sanitario nazionale.

Il successo delle Istituzioni nel conciliare l'accesso alle cure innovative per il più ampio numero di pazienti, e al tempo stesso garantire la sostenibilità economica del sistema sanitario, potrà determinare una nuova fiducia nelle Istituzioni stesse e nel sistema politico da parte dei cittadini italiani, perché a fronte di un compito molto difficile, l'Italia riuscirebbe a garantire l'assistenza ai propri pazienti di fronte a nuove e dirompenti possibilità di cura.

È dunque una sfida troppo importante per essere persa. Per prepararsi è necessario avviare una fase di dibattito politico-istituzionale in grado di delineare le modifiche da attuare nel breve e nel medio periodo.

The background features several overlapping, curved, organic shapes in various shades of blue (from light to dark) and white, creating a dynamic, layered effect.

Riferimenti bibliografici

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- AboutPharma, Accordo Big pharma-OMS contro le malattie tropicali neglette, Marzo 2012 – n. 96
- AIFA, Rapporto OsMed 2003
- AIFA, Rapporto OsMed 2008
- AIFA, L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale Anno 2014
- AIFA, Sfide per il futuro dei sistemi sanitari e analisi dei trend della spesa farmaceutica nei Paesi dell'area OCSE e in Italia, Comunicato stampa 14/07/15
- American Cancer Society, Evolution of cancer treatments: Targeted therapy, 06/12/2014
- American Chemical Society, Beer compound could help fend off Alzheimer's and Parkinson's diseases, 28/01/2015
- Bevilacqua F., La terapia CAR: una nuova arma nella lotta contro i tumori, 28/01/2015
- Cantore A. et al., Liver-directed lentiviral gene therapy in a dog model of hemophilia B. *Sci Transl Med.*, 2015
- Caprino L., Il farmaco, 7000 anni di storia, dal rimedio empirico alle biotecnologie, Armando Editore, 2011
- Collicelli C.; Cortellaro M.; Accrescere l'efficacia degli interventi. L'esperienza delle linee guida diagnostico-terapeutiche e la regolazione del settore farmaceutico, Franco Angeli, 1999
- Collins F. S., and Varmus H., New Initiative on Precision Medicine, *N Engl J Med*, 2015
- Commissione Europea Economic and budgetary projections for the 28 EU Member States (2013-2060), report 2015
- Cuocolo L.; da Empoli S.; Integlia D.; Sanità a 21 velocità. Come garantire ai cittadini italiani il diritto alla salute in un sistema federalista, Rubbettino 2013.
- Dosi C., Rebba V.S., Rizzi D., Sartor N., Bernasconi M., Marenzi A., Corazzini L., Greco L., Valbonesi P., Brugiavini A., Weber G., Brunello G., Biagi F., De Ioanna P., Langella M., Evoluzione e riforma dell'intervento pubblico, Giappichelli Editore, 2013
- EFPIA, The right prevention and treatment for the right patient at the right time, Strategic Research Agenda for Innovative Medicines Initiative 2, 08/07/2013
- EMA, EPAR per Januvia
- EMA, EPAR per Victoza
- EMA, Riassunto delle caratteristiche del prodotto Herceptin
- EMA, Nivolumab BMS : EPAR - Summary for the public
- European Biotech Week, Linea del tempo della biotecnologia che celebra l'innovazione biotecnologica
- Evaluate Pharma, Orphan Drug Report 2014, 2014
- Evaluate Pharma, World Preview 2015, Outlook to 2020, 2015
- Farindustria, Ernst & Young, Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2015, 2015
- Federfarma, La spesa farmaceutica nel 2014, opuscolo Aprile 2015
- Genentech, Chronology, A History of Firsts
- Gene ABC del Fondo Nazionale Svizzero per la Ricerca Scientifica, Storia dei geni dal 1980 ad oggi
- Gilbert DN et. al, The 10'20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020, Infectious Diseases Society of America, 2010
- Hong Liu-Seifert et. al Delayed-start analysis: Mild Alzheimer's disease patients in solanezumab trials, 3.5 years, *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, article in press, 2015
- IMS HEALTH, Global Outlook for Medicines Through 2018
- IMS HEALTH, The Trillion Dollar Market for Medicines: Characteristics, Dynamics and Outlook, 2014
- Kan M.J. et al., Arginine Deprivation and Immune Suppression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease, *The Journal of Neuroscience*, 2015
- Le Scienze, Un DNA modificato per un batterio semisintetico, 2014
- Malyshev D.A. et al., A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet, *Nature*, 2014
- Ministero dell'Economia e delle Finanze, Documento di Economia e Finanze, 2015
- MIT Technology Review A Pancreas in a Capsule, Stem-cell advocates pin their hopes on a method of treating diabetes, 12/02/2015

- Monteleone G., et al., Mongersen, an Oral SMAD7 Antisense Oligonucleotide, and Crohn's Disease, *N Engl J Med*, 2015
- Nash R. A., et al, High-Dose Immunosuppressive Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (HALT-MS) A 3-Year Interim Report, *JAMA Neurol.* 2015
- News Medical, New microchip to detect type and severity of cancer, 2009
- Novartis, Novartis announces global partnership with Amgen to develop and commercialize pioneering neuroscience treatments, 01/09/2015
- OECD Health Statistics, Focus on health spending, 2015
- OMAR, Entro il 2020 i farmaci orfani rappresenteranno il 19 per cento del mercato, 11 Novembre 2014
- OMAR, Beta Talassemia, un paziente siciliano a New York per la terapia genica, 15/06/2015
- Pammolli F.; Salerno N.C.; I trend della spesa sanitaria e le ragioni del finanziamento multipillar con componente ad accumulazione reale, CERM 2010.
- Perez Pugatch M., Chu R. & Torstensson D., Assembling the pharmaceutical R&D puzzle for needs in the developing world, Pugatch Consilium, Maggio 2012
- Pharmastar, Accordo Amgen-Novartis per lo sviluppo di farmaci contro Alzheimer ed emicrania, 02/09/2015
- Policlinico Campus Biomedico Diabete di tipo 1: prospettive di cura in uno studio su *Nature Review Endocrinology*
- Quaglino L.; Mingardi A.; Pelissero G.; La spesa sanitaria italiana. Quel che si vede, quel che non si vede, IBL Libri 2013
- Rondina M., Ingegnerizzazione di cellule T con un recettore chimerico anti-hPSMA per l'immunoterapia adottiva del carcinoma prostatico, 2010
- Servizio Sanitario Regionale Emilia Romagna, L'immunoncologia protagonista all'ultimo Annual Meeting della American Society of Clinical Oncology, *Notizie* 2014, Numero 20 - Giugno 2014
- Schork N. J., Personalized medicine: Time for one-person trials, *Nature*, 29/04/2015
- Shah NJ, Reversing resistance: The next generation antibacterials, *Indian J Pharmacol.* 2015
- Suk Jonathan E. and Semenza Jan C. Future Infectious Disease Threats to Europe, *American Journal of Public Health*, 2011
- The Economist Intelligence Unit, Global outlook: Healthcare, 2014
- The European House - Ambrosetti, Rapporto Meridiano Sanità 2014
- Tinti B., *Biochimica e Biologia Molecolare*, Piccin Nuova Libreria, 2013
- UNAIDS, Understanding fast-track, Accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030, 2015
- WHO Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020, 2013
- Urbinati et Al., EU pharmaceutical expenditure forecast, Market access and health policy, 2014
- Zanella R., *Manuale di economia sanitaria*, Maggioli Editore 2011
- Zirulia G., L'industria delle medicine, una storia rapida, EDRA, 2014

Con il contributo non condizionante di:

abbvie

AstraZeneca 

 Bristol-Myers Squibb



Daiichi-Sankyo

 Fondazione MSD

 NOVARTIS



icom
istituto per la competitività

Piazza dei Santi Apostoli, 66
00187 Roma
tel. +39 06 4740746
fax +39 06 4746549
info@i-com.it
www.i-com.it