



L'EVOLUZIONE DELLE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION (CRO) NELL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

Questo articolo discute l'evoluzione dell'industria farmaceutica e l'impatto che la strategia di outsourcing nelle CROs nei Paesi orientali ha avuto e ancora ha sulla produttività della R&S farmaceutica. Il parziale successo di questo approccio e la creazione nei Paesi occidentali di nuove strutture di ricerca, nate a seguito della chiusura dei vari siti di ricerca, stanno attraendo l'interesse delle multinazionali farmaceutiche sempre più alla ricerca di soluzioni per aumentare le probabilità di successo e di trovare prodotti innovativi.



Sostenere che la nascita della ricerca farmaceutica può essere ricondotta ai primi anni del 1900, cioè da quando il principio per il quale è possibile modulare l'attività di sistemi biologici analoghi presenti in specie diverse attraverso la loro esposizione a sostanze chimiche, proposto dal medico e chimico tedesco Paul Ehrlich (1854-1915) nel 1913, troverebbe il consenso di molti [1]. Sicuramente oggi questo è un concetto ben consolidato e quasi ovvio nella mente di ognuno di noi, quasi come il fatto che la terra è rotonda, ma così non era quando fu introdotto per la prima volta.

Se è vero che per trovare i natali della moderna ricerca farmaceutica dobbiamo andare indietro nell'Europa di oltre un secolo, il suo passaggio da un'epoca decisamente pionieristica, caratterizzata da importanti successi (per esempio, scoperta della penicillina) ma anche da notevoli insuccessi (per esempio, talidomide), ad un approccio più professionale, può essere stimato in un periodo decisamente più recente, attorno agli anni 1960-70. L'implementazione di un iter più strutturato mirato ad assicurare il rispetto dei diritti dei pazienti assieme alla regolamentazione delle varie fasi della ricerca farmaceutica hanno preso sempre più piede fino a trasformarsi nel processo che conosciamo oggi.

Questa necessaria e dovuta evoluzione ha portato ad un aumento della complessità del processo stesso con un considerevole impatto in termini di costi e tempi per progredire un nuovo farmaco sul mercato. Infatti se nel 1975 il costo medio era di circa 138 m\$ oggi è aumentato di oltre 10 volte, richiedendo un periodo di tempo per completare tutte le fasi, dalla ricerca alla commercializzazione, che si aggira tra i 10 e i 12 anni [2-3].

Un periodo di tempo così lungo ha ovviamente un forte impatto negativo sulla fruibilità dei diritti brevettuali, generalmente di 20 anni, ovvero del tempo a disposizione da parte di chi ha sviluppato il prodotto per avere un ritorno dagli investimenti fatti (Fig. 1). Occorre sottolineare che, a differenza di molti altri settori, nel campo farmaceutico il brevetto che va a coprire la classe chimica a cui appartiene il potenziale nuovo farmaco, viene depositato in una fase molto precoce, addirittura prima dell'inizio della fase preclinica, lasciando quindi un periodo di copertura brevettuale relativamente breve, praticamente la metà. Questo perché il valore intrinseco di un nuovo farmaco sta principalmente nella sua struttura chimica, che ne determina tutte le proprietà biologiche e non nella via sintetica finale per prepararlo o nella formulazione per dosarlo.

Il processo R&S farmaceutico può essere suddiviso in due fasi principali (Fig. 2): la Drug Discovery che ha l'obiettivo di identificare il "Candidate", ovvero il composto con le potenzialità di diventare un farmaco e la successiva fase di Drug Development che si occupa della progressione dello stesso attraverso tutte le fasi precliniche e cliniche sino al suo auspicabile arrivo sul mercato.

Se è vero che l'interazione farmaco-recettore può avvenire in diversi modi (es. agonista, antagonista, interazione allosterica positiva o negativa) è anche vero che l'interazione all'interno dello stesso sito di legame non è prerogativa di una sola classe chimica ma possono essercene molte altre che, a seguito di un'opportuna decorazione, sono in grado esercitare lo stesso effetto biologico sul target.

La differenza tra un "Candidate" che proviene da una serie chimica e un'altra risiede nell'interazione con tutto ciò che non è il target biologico per cui la molecola è stata pensata. In generale queste interazioni secondarie devono essere ridotte al minimo oppure sfruttate per migliorare l'efficacia del composto stesso. Questo in modo semplicistico rappresenta la differenza tra un "Candidate" ed un High Quality "Candidate".

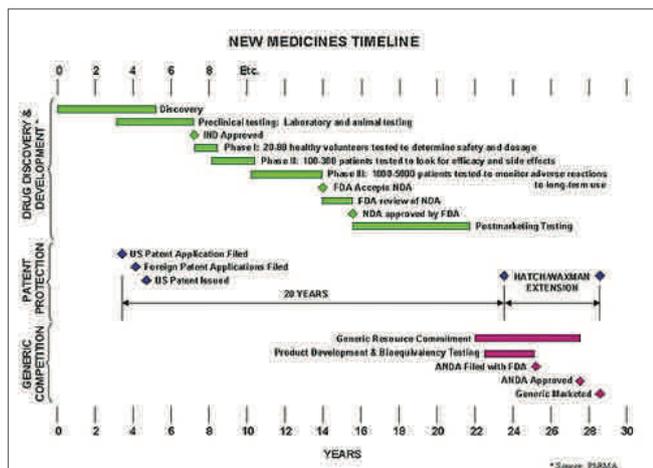


Fig. 1 - Tempistiche per i brevetti farmaceutici

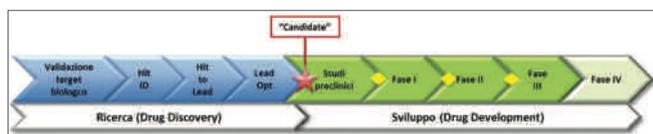


Fig. 2

Appare quindi chiaro che la scelta del “Candidate” da progredire è uno dei momenti più importanti del processo R&S. Il fallimento o il successo del composto nelle varie fasi successive è già intrinsecamente scritto nella struttura chimica del composto stesso senza però che nessuno lo possa prevedere con sicurezza in anticipo questo perché, ammesso sia possibile farlo, non abbiamo ancora sviluppato strumenti adatti o sufficientemente affidabili per poterlo prevedere. Quindi l’unico modo che abbiamo di scoprirlo è di procedere gradualmente attraverso la sperimentazione preclinica e clinica con tutto ciò che ne deriva.

Nel caso il “Candidate” presenti problemi, c’è veramente ben poco che può essere fatto per porvi rimedio; ad esempio, per problemi di formulazione, nella migliore delle ipotesi i tentativi di risolverli porteranno a una lievitazione dei costi e ad una dilatazione dei tempi per il completamento dello studio.

L’attività di R&S farmaceutica è stata sottoposta a più riprese ad attente analisi da parte di esperti del settore per evidenziare quello che oggi viene chiamato “attrition” [4], ovvero il rapporto tra le molecole prodotte rispetto a quelle che superano le varie fasi della ricerca e infine raggiungono il mercato. Queste valutazioni concordano sull’ordine di grandezza ma soprattutto permettono di evidenziare i punti deboli e le criticità del processo, fornendo quindi la base per implementare strategie orientate a migliorare l’“attrition”.

Tra queste strategie vale la pena ricordare i forti investimenti fatti all’inizio degli anni 1990, in particolare nel settore della chimica combinatoriale, che ha dato risultati interessanti ma limitati rispetto alle aspettative. Una scelta strategica reattiva, se non addirittura impulsiva,

per cercare di rispondere nel breve termine all’esigenza di accelerare l’identificazione di nuovi farmaci, dando probabilmente una eccessiva importanza alla sola fattibilità chimica e quindi puntando sull’aumento del numero di composti da testare rispetto alla preparazione di molecole disegnate *ad hoc* per cercare di rispondere a delle ipotesi di lavoro.

Approcci successivi, più mirati a migliorare la qualità delle molecole prodotte e di conseguenza anche dei “Candidate” che possono derivarne, sono stati implementati e in alcuni casi con risultati di assoluto rilievo [5-7].

Per il settore farmaceutico fusioni, acquisizioni, disinvestimenti e riorganizzazioni non sono di certo una novità, basti guardare lo storico di molte aziende per rendersi conto che questo è un *modus operandi* decisamente consolidato e ripetuto nel tempo (Fig. 3). Nonostante tutti questi cambiamenti l’industria farmaceutica si trova ancora oggi ad affrontare sfide importanti:

- 1) controllo della spesa R&S;
- 2) migliorare le probabilità di successo da una fase alla successiva per ridurre “attrition”;
- 3) identificare targets biologici innovativi;
- 4) gestire l’impatto finanziario dovuto alla scadenza di brevetti che coprono composti importanti.

Per motivi storici la stragrande maggioranza delle multinazionali farmaceutiche sono nate e si sono sviluppate principalmente in Europa, Stati Uniti e Giappone; molto più limitati sono gli esempi al di fuori da questi confini geografici. Fino ai primi anni del 1990, praticamente tutti i processi riorganizzativi tra le aziende farmaceutiche, per quanto complessi potessero essere, rimanevano all’interno di queste aree geografiche. Quello che differenzia quest’ultimo ventennio dal periodo precedente e che i processi riorganizzativi hanno cominciato ad assumere una dimensione molto più globale, che vede coinvolti anche altri Paesi, in particolare i Paesi asiatici, alterando le consuete strategie, offrendo prospettive e dinamiche nuove [8].

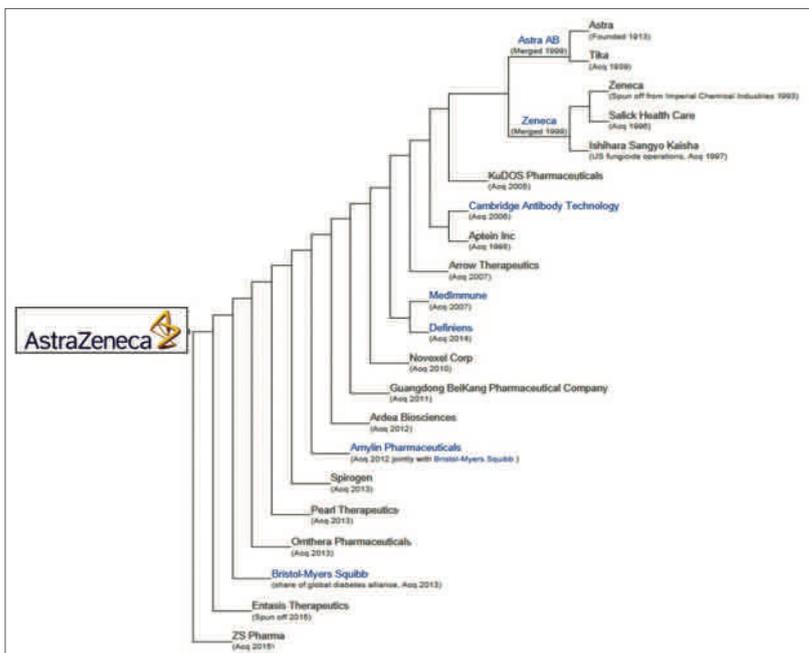


Fig. 3 - L’evoluzione di AstraZeneca



L'ingresso dei Paesi asiatici nel "risiko" farmaceutico non solo rappresenta un potenziale nuovo mercato per le multinazionali farmaceutiche (parliamo di quasi 1,8 miliardi di persone) ma ha messo sul piatto della bilancia una fortissima attrattiva, il basso costo del lavoro rispetto agli altri Paesi, offrendo quindi una potenziale risposta alla necessità di controllare la spesa R&S.

Shasun (India, 1976), DrReddy (India, 1984), Wuxi AppTec (Cina, 2000) e Chempartner (Cina, 2003), solo per menzionarne alcune, sono state tra le prime Contract Research Organisation (CRO) di una certa rilevanza ad offrire servizi di supporto specifici per le aziende farmaceutiche.

Le prime e principali attività esternalizzate in questi Paesi richiedevano l'applicazione di processi, procedure ben definite e standardizzate come quelle che si possono trovare nel Drug Development, produzione e packaging farmaceutico, ovvero attività ad alto contenuto tecnologico e regolatorio offerte a costi molto più contenuti.

Il successo conseguito con questo tipo di modello di business ha rappresentato una forte attrattiva ed ha spinto molte aziende farmaceutiche a rivedere il proprio modello lavorativo orientandolo sempre più verso una maggiore esternalizzazione anche di altre attività, perfino di quelle sensibili, tra cui la Drug Discovery, un'attività ad alto contenuto innovativo dove l'esperienza pregressa gioca un ruolo fondamentale e definisce le basi per l'identificazione dei "Candidates".

Lo spostamento delle attività verso i Paesi asiatici ha influenzato le scelte strategiche di molte compagnie sia nel vecchio continente europeo che negli Stati Uniti. Scelte che hanno portato alla dismissione di aree e/o di siti di ricerca ritenuti non più strategici per l'azienda, immettendo sul mercato del lavoro un notevole numero di ricercatori a vari livelli che, grazie al loro background scientifico e alle capacità imprenditoriali di alcuni di loro, sono entrati a far parte o hanno dato origine a nuovi gruppi di ricerca come CRO, biotech, start-up e anche virtual company principalmente basate nei Paesi d'origine, Europa e Stati Uniti [9]. Anche il mondo universitario è stato coinvolto da questo processo, infatti molti sono anche gli esempi di start-up e virtual companies di successo nate in ambiente universitario.

Molteplici sono anche gli esempi di compagnie puramente virtuali ovvero prive di infrastrutture interne per condurre qualunque tipo di sperimentazioni pratica di laboratorio, composte da un numero ristretto di persone con esperienze complementari in ambito farmaceutico. Questi gruppi sono perfettamente in grado di ideare validi ed innovativi progetti di ricerca che per questo ricevono finanziamenti per la gestione del loro portafoglio progetti, utilizzando per la loro realizzazione strutture e risorse esterne come ad esempio quelle presenti nelle CROs.

Nello scenario nel quale ci troviamo oggi possiamo identificare, a grandi linee, due tipologie principali di CROs. CROs nate a seguito della chiusura di importanti centri di ricerca, principalmente basate in Europa e Stati Uniti, che generalmente hanno al loro interno personale altamente qualificato e con pregressa esperienza acquisita nel campo della ricerca farmaceutica. Queste aziende sono in grado di proporsi come interlocutori alla pari con il cliente aiutandolo a fare le scelte più giuste. Un secondo tipo di CROs, che troviamo principalmente in India e Cina, si sono sviluppate con una filosofia decisamente più orientata ad offrire al cliente un puro servizio. Con quale tipologia di CROs lavorare dipende molto dal modo con cui un potenziale cliente, sulla base della propria esperienza, valuta costi vs benefici.

Negli ultimi anni possiamo registrare due fenomeni interessanti che stanno ancora una volta spostando gli equilibri:

1) il ritorno in Europa e Stati Uniti di alcune attività che sembravano ormai essere prerogativa delle CROs dei Paesi asiatici. In molte delle CROs asiatiche, infatti, si registrano alte percentuali di turn-over del personale con potenziali problemi nel trattamento di dati confidenziali. Il basso costo del lavoro in queste aree, sebbene sia ancora una fortissima attrattiva, sembra non bastare a compensare questi problemi/rischi. Il numero è la competitività delle CROs presenti in Europa e Stati Uniti è in aumento e molte di queste hanno dimostrato una capacità di gestire problematiche complesse grazie alla presenza nel suo organico di personale con esperienza guadagnata sul campo in un contesto farmaceutico;

2) le multinazionali farmaceutiche sempre più svuotate di una propria ricerca interna, sono sempre di più alla ricerca di nuovi prodotti e/o progetti in fasi avanzate da valutare per attività di in-licensing.

Infatti, nonostante i finanziamenti a cui biotech, start-up e virtual company possono accedere le multinazionali farmaceutiche rimangono ancora le uniche a disporre dei mezzi economici e network necessari per portare sul mercato nuovi prodotti.

Negli ultimi anni queste nuove realtà di ricerca, start-up, biotech e virtual company, hanno fermentato e sviluppato idee e progetti innovativi che attraggono l'interesse di molte società farmaceutiche permettendo loro di valutare le varie opportunità disponibili al fine di massimizzare le probabilità di successo.

Tutto questo dimostra quanto mutevole sia ancora questo settore; come sarà il mondo farmaceutico tra 5, 10 o 20 anni nessuno lo può prevedere, quello che è certo è che non sarà uguale a quello che conosciamo oggi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Drews, *Science*, 17 March 2000, **187**, 1960.
- [2] J.A. DiMasi, *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2015, **372**, 1972.
- [3] K. Smietana, *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, Advance Online Publication, 12 June 2015.
- [4] M.J. Waring *et al.*, *Nature Review Drug Discovery*, 2015, **14**, 475.
- [5] S. Braggio, *et al.*, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2010, **5**(7), 609.
- [6] T. Rossi, *et al.*, *Current Opinion in Pharmacology*, 2011, **11**(5), 515.
- [7] D. Montanari, *et al.* *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2011, **6**(9), 913.
- [8] K. Lustig *et al.*, *European Pharmaceutical Review*, 2013, **18**(1), 60.
- [9] <http://www.isrreports.com/reports/2015-cro-market-size-projections-2012-2019/>

Contract Research Organization (CRO) Evolution in Pharmaceutical Industry

This article discusses how the pharmaceutical industry has evolved and the impact that the outsourcing strategy at eastern CROs had and still has on Pharma R&D performance. The debatable results obtained by this strategy and in particular the presence in western countries of new companies, mainly spin-out or spin-off of pharmaceutical industries, are attracting the interest of Big Pharmas who are still struggling for increasing probability of success and to identify innovative products.