



HIGHLIGHTS LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

di Claudio Della Volpe - claudio.dellavolpe@unitn.it

La Chimica, la Legge e la Giustizia (parte II)

Nel numero di nov-dic 2012 di *C&I* avevo raccontato del problema dell'imatinib mesilato (®Glivec o ®Gleevec) e della causa intentata da parte della Aventis presso la Suprema Corte Indiana contro il giudizio di *non* brevettabilità del farmaco in India.

La causa è arrivata alla fine perché la Suprema Corte ha rigettato la richiesta di Aventis: il farmaco non è brevettabile in India perché non costituisce una vera innovazione nella sua forma attuale rispetto a quella presente prima del 1996; per un accordo internazionale i farmaci già presenti a quella data sono esclusi dalla brevettazione. Per la Suprema Corte si tratterebbe quindi di un caso di *evergreening*, una tecnica spesso usata dalle case farmaceutiche per cui modifiche relativamente secondarie delle molecole consentono di superare il periodo iniziale di brevetto (20 anni).

La questione è complessa perché in realtà sotto a tutto c'è il costo dei farmaci come questo che salvano la vita nei casi di tumore (leucemia mieloide) e che diventerebbero inaccessibili ad una popolazione il cui reddito medio è bassissimo; Aventis sostiene che grazie alle norme internazionali vigenti sui brevetti (TRIPS) in realtà il 95% degli Indiani poveri ricevono cure di fatto gratuite perché il governo può violare il brevetto per motivi umanitari interni e che invece questa decisione aiuterebbe la farmacochimica indiana a rimanere dominatrice del mercato degli altri Paesi poveri producendo di fatto fuori brevetto.

Una decisione simile era stata già presa pochi mesi fa contro la Bayer per il Nexavar, un farmaco antitumorale per fegato e reni. Il costo dei farmaci di marca è in genere decine di volte superiore a quello dei farmaci generici prodotti in India e questa enorme differenza renderebbe molto difficile la possibilità di curarsi non solo per i poveri dell'India ma anche di tutti gli altri Paesi in via di sviluppo che vengono effettivamente riforniti dai produttori indiani. Il caso dell'imatinib mesilato è esemplare: il farmaco di partenza è l'imatinib, una molecola efficace ma relativamente poco disponibile in circolo; trasformato in mesilato, cioè salificato con acido metansulfonico, la biodisponibilità aumenta di circa il 30% (ma solo a pH inferiori a 5,5, e considerate che il sangue è a 7,6); un'ulteriore trasformazione è l'uso di una forma cristallina beta, una forma polimorfica e particolarmente stabile del prodotto che resistereb-

be meglio, specie in condizioni di temperatura più elevata e quindi in assenza di catena frigorifera; infine la formulazione orale del farmaco in compresse più facili da usare rispetto alla somministrazione endovenosa.



È chiaro che tutto questo è lavoro di laboratorio e di ricerca, ma di fatto la legge indiana considera che la vera scoperta è la scoperta del principio attivo, avvenuta prima del 1996 e quindi non includibile negli accordi brevettuali.

Una questione veramente complessa quindi. Le modifiche fatte all'imatinib sono fondamentali o no? Sono *evergreening* o no? Imatinib è certamente una grande scoperta: si tratta di una molecola che blocca un enzima specifico delle cellule tumorali, senza interferire con il medesimo enzima delle cellule sane; inoltre imatinib si lega alla molecola enzimatica in una forma inattiva dell'enzima e lo sposta dall'equilibrio attivo; insomma una vera azione di comando contro il tumore, una strategia che potrebbe essere cercata ed usata in molti altri casi, un caso da manuale per gli studenti di farmacologia: azione massima e nessun effetto collaterale, la vera pillola magica.

Tuttavia a stretto rigore imatinib è efficace anche senza le modifiche successive, che però ne rendono più facile l'uso specie nei Paesi poveri. Solo che poi il costo altissimo mette in dubbio che l'uso sia effettivamente possibile, qualunque siano le regole formali stabilite. C'è furbizia da parte dell'India, che schermandosi dietro la legislazione, vuole in effetti far decollare la propria industria farmaceutica o c'è il desiderio di Big Pharma di garantirsi il mercato degli altri Paesi poveri?

Ovviamente una risposta strettamente "tecnica" non c'è; la risposta politica è che l'India si è ribellata alle condizioni onerose imposte dalle grandi multinazionali del farmaco, e che ha ricevuto l'appoggio di tutte le ong internazionali che vedono così garantito anche il diritto di curarsi per i poveri dei Paesi fuori dagli accordi TRIPS; contro Big Pharma si sono levate più volte voci di protesta per le politiche sui prezzi, ma anche per le politiche sulla ricerca; sul numero di febbraio 2013 di *Le Scienze*, una rivista che certo non è antiindustriale, la copertina si chiedeva: "Fidarsi di Big Pharma?", raccontando le storie di come la grande industria farmaceutica influenzi il mondo della ricerca, con pagamenti milionari per piegarli ai propri scopi; lo stesso parlamento USA, che certo non è sospetto di politiche antiindustriali ha formulato il Physician Payments Sunshine Act che dal 2013 impone alle case farmaceutiche e ai produttori di dispositivi medicali di dichiarare la maggior parte dei fondi che finanziano i medici.

Ma non basta.

Sui giornali di tutto il mondo ha fatto scandalo la richiesta del manager uscente Novartis, Daniel Vasella che avrebbe dovuto ottenere una buonuscita di 60 milioni di euro; la pressione dell'opinione pubblica e dei giornali lo ha costretto a rinunciare alla superliquidazione garantita da un contratto capestro per non andare a lavorare per la concorrenza.

La domanda è: ma i costi altissimi dei farmaci servono a ripagare il lavoro di ricerca dei chimici, dei farmacologi e dei medici, o a pagare superbonus, profitti e attuare politiche di corruzione? Voi che ne dite?