



**I NUOVI FARMACI.
PROSPETTIVE E SFIDE DELLA RICERCA, REMUNERAZIONE
DELL'INNOVAZIONE E ACCESSO ALLE TERAPIE**

SINTESI

Embargo al 20-04-2015

La numerazione di paragrafi, tabelle, tavole e figure riproduce quella del testo integrale

La versione integrale è disponibile sul sito www.forumbm.it

Roma, 20 aprile 2015



INDICE

1.	I nuovi farmaci: valore ed emergenza	1
1.1.	Successi e speranze	1
1.2.	Innovazione e sostenibilità	5
1.3.	Innovatività: come definirla	12
1.4.	Accesso dei pazienti, compartecipazione alla spesa, compliance	15
1.5.	I problemi da affrontare	20
2.	Le linee di sviluppo della ricerca biomedica	25
2.1.	I fabbisogni individuati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità	25
2.2.	Quale ricerca per quali malattie	27
2.3.	L'evoluzione tecnologica e metodologica	32
3.	Industria farmaceutica e ricerca e sviluppo (<i>R&S</i>) in Italia	35
3.1.	Il ruolo dell'industria	35
3.2.	Chi fa ricerca biomedica di base	40
3.3.	La sperimentazione clinica del farmaco	42
4.	Principali strumenti a supporto della ricerca scientifica e biomedica in Europa e (...)	47
4.3.	<i>Payment by results</i> e gestione dell'innovazione terapeutica d'avanguardia	47

1. I NUOVI FARMACI: VALORE ED EMERGENZA

1.1. Successi e speranze

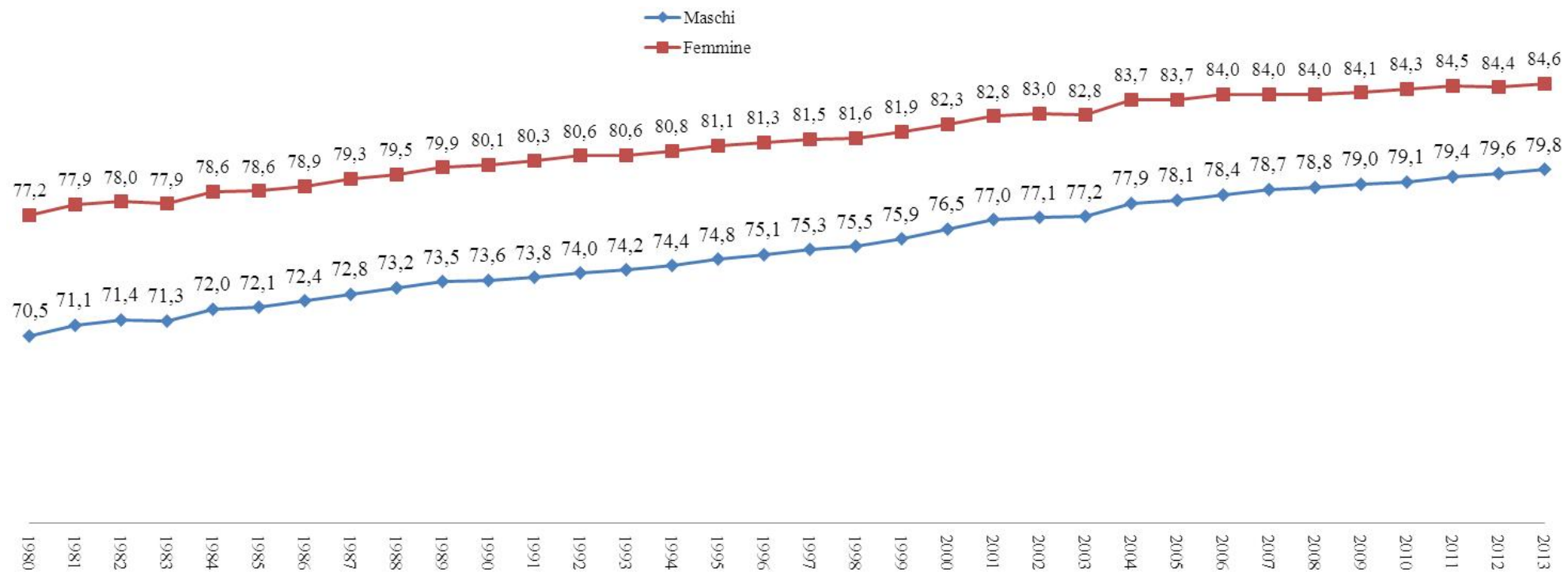
Negli ultimi 30 anni la speranza media di vita alla nascita è aumentata di 6,5 anni per le donne e di 8 per gli uomini (fig. 1), e la sopravvivenza a molte patologie, sia acute che croniche, è migliorata significativamente. Oltre che allo stile di vita, il successo va ascritto ai risultati ottenuti in ambito terapeutico, che ha aumentato le guarigioni e migliorato la qualità della vita dei pazienti.

Anche le tendenze di lungo periodo mostrano un trend di miglioramento del quadro complessivo, che trova ampie conferme nei dati disponibili per quanto riguarda sia l'aspettativa media di vita che la sopravvivenza a determinate patologie, anche se il miglioramento delle prospettive terapeutiche non riguarda tutte le patologie in modo omogeneo e per molte di esse la strada è ancora molto lunga.

Particolarmente eclatanti sono i dati relativi all'oncologia. I dati sulla letalità del cancro, ad esempio, mettono in luce come sia costantemente in crescita la quota di pazienti oncologici che sopravvivono più a lungo all'insorgere della malattia. Secondo le recenti elaborazioni dell'Airtum (Associazione italiana registri tumori), pur in presenza di un aumento della incidenza di tutte le forme tumorali, stiamo assistendo ad un netto aumento degli anni di sopravvivenza (tab. 1). Dalla fotografia di Airtum risulta che il 27% degli italiani colpiti da tumore (20% dei maschi e 33% delle femmine), può essere definito "già guarito", e che il 60% dei pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore ha avuto la diagnosi da oltre 5 anni.

Stando ai dati dello studio *Eurocare 5* (tab. 2), una vasta indagine sulla sopravvivenza per tumore (che copre il 30% della popolazione europea adulta e il 77% di quella infantile), la sopravvivenza a 5 anni nel nostro paese interessa addirittura l'88,6% dei pazienti adulti nel caso del tumore della prostata, l'85,55% nel caso di quello della mammella e l'85,4% per il melanoma cutaneo; percentuali più basse ma significative, per il tumore allo stomaco e del polmone (rispettivamente, 32,4% e 14,3%). La realtà italiana si distingue rispetto alle medie europee per un numero maggiore di adulti che sopravvivono almeno 5 anni dalla diagnosi di tumore.

Fig. 1 - La speranza di vita alla nascita, maschi e femmine. Anni 1980-2013 (età media)



Fonte: Istat

Tab. 1 – Prevalenza e guarigione da tumore in Italia secondo Airtum (val. ass. val. %)

Tipologia	Casi		Non moriranno di tumore	Già guariti	
	2010	2015		M	F
Mammella	581.373	700.000	50%		16%
Colon /retto	353.965	430.000	50%	30%	44%
Prostata	295.624	400.000	40%		-
Vescica	233.853	250.000	32%		2%
Tiroide	116.485	160.000	74%		75%
Testa / collo	111.520	112.000	33%	23%	26%
Linfomi non Hodgkin	106.168	130.000	24%		-
Endometrio	102.088	110.000	78%		53%
Melanoma	100.910	130.000	67%		44%
Tutti	2.587.347	3.000.000	60%		27%

Fonte: Airtum (Associazione Italiana Registri Tumore), 2015

Tab. 2 - Sopravvivenza a 5 anni dei pazienti oncologici adulti secondo Eurocare. Confronto Italia-Europa (val. %)

	Italia	Europa
Stomaco	32,4	25,1
Colon	60,8	57,0
Retto	58,3	55,8
Polmone	14,3	13,0
Melanoma cutaneo	85,4	83,2
Mammella	85,5	81,8
Ovaio	38,1	37,6
Prostata	88,6	83,4
Rene	67,1	60,6
Linfoma Non – Hodgkin	61,7	59,4

Fonte: Eurocare 5 – Istituto Nazionale dei Tumori, 2013

A fronte di simili successi, la domanda di cure sempre più efficaci, e di una copertura degli assistiti senza lacune ed eccezioni, continua a crescere. La lunga storia di monitoraggio, condotta dal Forum per la ricerca biomedica e dal Censis sui bisogni, la domanda e le aspettative dei cittadini, conferma questa tendenza, sia rispetto alle aspettative che ai timori dei cittadini.

Per quanto riguarda i timori, particolarmente temute sono le patologie neoplastiche e quelle fortemente invalidanti (tab. 3).

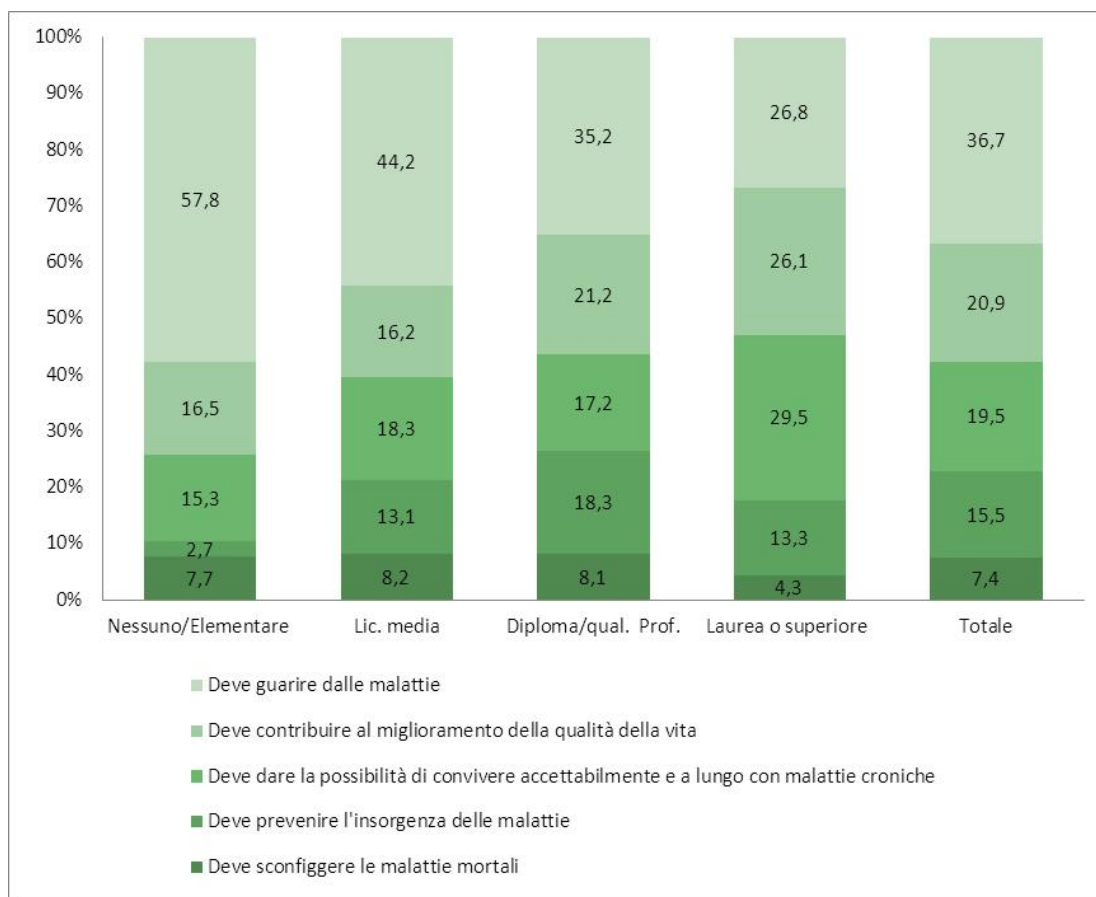
Tab. 3 - Quali tra le seguenti patologie teme di più per la sua vita futura? (val. %)

	2014
Tumori	62,6
Malattie che provocano non autosufficienza fisica	30,7
Malattie cardio-vascolari	28,3
Malattie neurologiche progressive e demenze	26,3
Malattie metaboliche (diabete)	5,2
Malattie infettive	3,9
Malattie gastro-intestinali	3,4
Nefropatie	2,5
Altro	0,3
v.a.	953

Il totale non è uguale a 100 perché erano possibili più risposte

Fonte: indagine Monitor Biomedico Censis- Fbm 2014

Per ciò che attiene alle aspettative, esse sono elevate nei confronti dei farmaci, in termini di guarigione, di miglioramento della qualità della vita e di supporto per una convivenza accettabile con la malattia (fig. 2).

Fig. 2 - Opinioni sulla finalità principale dei farmaci, per titolo di studio (val. %)

Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

1.2. Innovazione e sostenibilità

Rispetto ad un simile scenario, assumono particolare importanza il tema della innovazione nella ricerca biomedica e quello della sua sostenibilità attuale e futura, vista anche l'importanza crescente assunta dalle biotecnologie, dalla genetica, e da processi di ricerca e sperimentazione che comportano investimenti a volte molto considerevoli.

A marzo 2013 le molecole incluse dall'Aifa nel novero dei farmaci innovativi autorizzati erano 24, 19 delle quali indicate come potenzialmente innovative, e 5 caratterizzate da una innovatività importante. Al luglio 2014, a seguito delle procedure di revisione allo scadere di 36 mesi, vengono segnalati come innovativi 7 principi attivi, di cui 2 caratterizzati da una innovatività importante (tab. 5).

Tab. 5 – Farmaci innovativi al 24/07/2014 secondo Aifa

N	ATC	Principio Attivo	Classe	Innovatività
1	L04AA	Fingolimod	A	Potenziale
2	L03AX	Plerixafor	H	Potenziale
3	L01XC	Ipilimumab	H	Importante
4	L02BX	Abiraterone	H	Potenziale
5	M09AB	Collagenasi di dostridium histolyticum	H	Potenziale
6	L01XC	Brentuximab vedotin	H	Potenziale
7	L01XC	Pertuzumab	H	Importante

Fonte: Aifa

A fronte di questa realtà in continuo divenire, sta lo sforzo compiuto per lo sviluppo di nuove piste di ricerca e di nuovi prodotti, come descritto nel secondo capitolo del presente rapporto. E notevoli sono i risultati positivi attesi nell'arco dei prossimi anni.

Basti ricordare che solo in Italia nel 2012 erano in corso 697 studi clinici (tab. 6), in gran parte nell'area delle neoplasie, e finanziate per il 67,7% dalle imprese e per il 32,3% da enti non profit. Nel 2013, il numero degli studi clinici in corso era pari a 583, con una concentrazione percentuale ancora maggiore nell'area delle neoplasie (35,0%).

In ambito biotecnologico, secondo il rapporto Ernst&Young sulle biotecnologie nel 2014, sono allo studio 403 prodotti biotecnologici, di cui 169 in area oncologica. Risultano in fase particolarmente avanzata di sperimentazione i prodotti relativi a malattie metaboliche, epatiche, endocrine e autoimmuni.

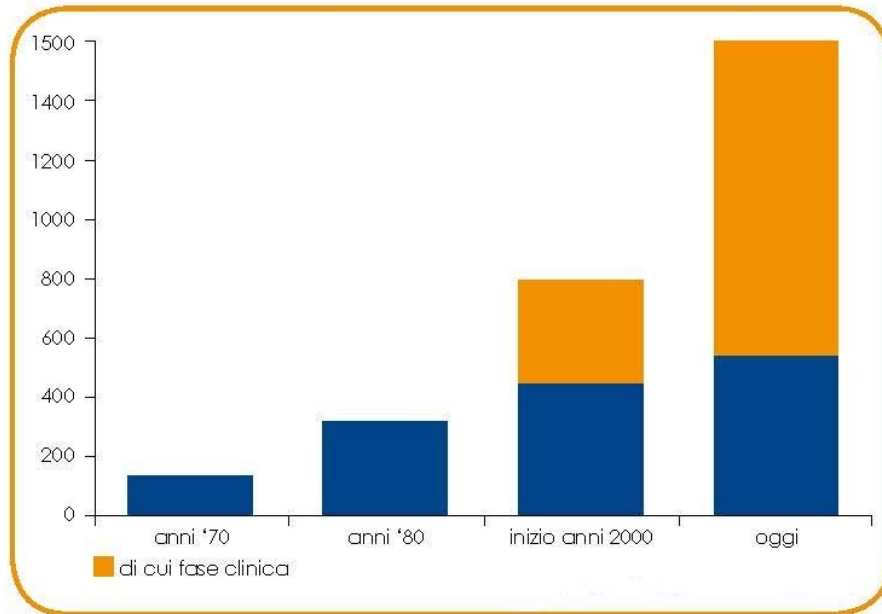
Tab. 6 – Studi clinici per area terapeutica nel 2012 e nel 2013 (val. ass. e val. %)

	2012		2013	
	Numero	% sul totale	Numero	% sul totale
Neoplasie	243	34,9	204	35,0
Malattie del sistema cardiovascolare	54	7,7	50	8,6
Malattie del sistema ematico e linfatico	50	7,2	30	5,1
Malattie virali	45	6,5	24	4,1
Malattie del sistema nervoso	42	6,0	40	6,9
Malattie del sistema muscoloscheletrico	32	4,6	27	4,6
Malattie del metabolismo e della nutrizione	28	4,0	29	5,0
Malattie del sistema immunitario	27	3,9	22	3,8
Malattie dell'apparato digerente	25	3,6	11	1,9
Malattie delle vie respiratorie	25	3,6	28	4,8
Malattie dell'occhio	17	2,4	21	3,6
Malattie del sistema endocrino	14	2,0	12	2,1
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	10	1,4	3	0,5
Anestesia e analgesia	7	1,0	1	0,2
Disturbi mentali	6	0,9	12	2,1
Altro	72	10,3	69	11,7
Totale	697	100,0	583	100,0

Fonte: Aifa (Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica)

In termini di sostenibilità, va detto che pesano certamente, e in maniera inevitabile, sullo sviluppo della ricerca le previsioni di tipo economico, per chi deve accollarsi l'onere dei costi particolarmente elevati, ed in continua crescita, della scoperta e della sperimentazione (fig. 3).

Fig. 3 – Valore degli investimenti necessari per rendere disponibile un nuovo farmaco (milioni di dollari)



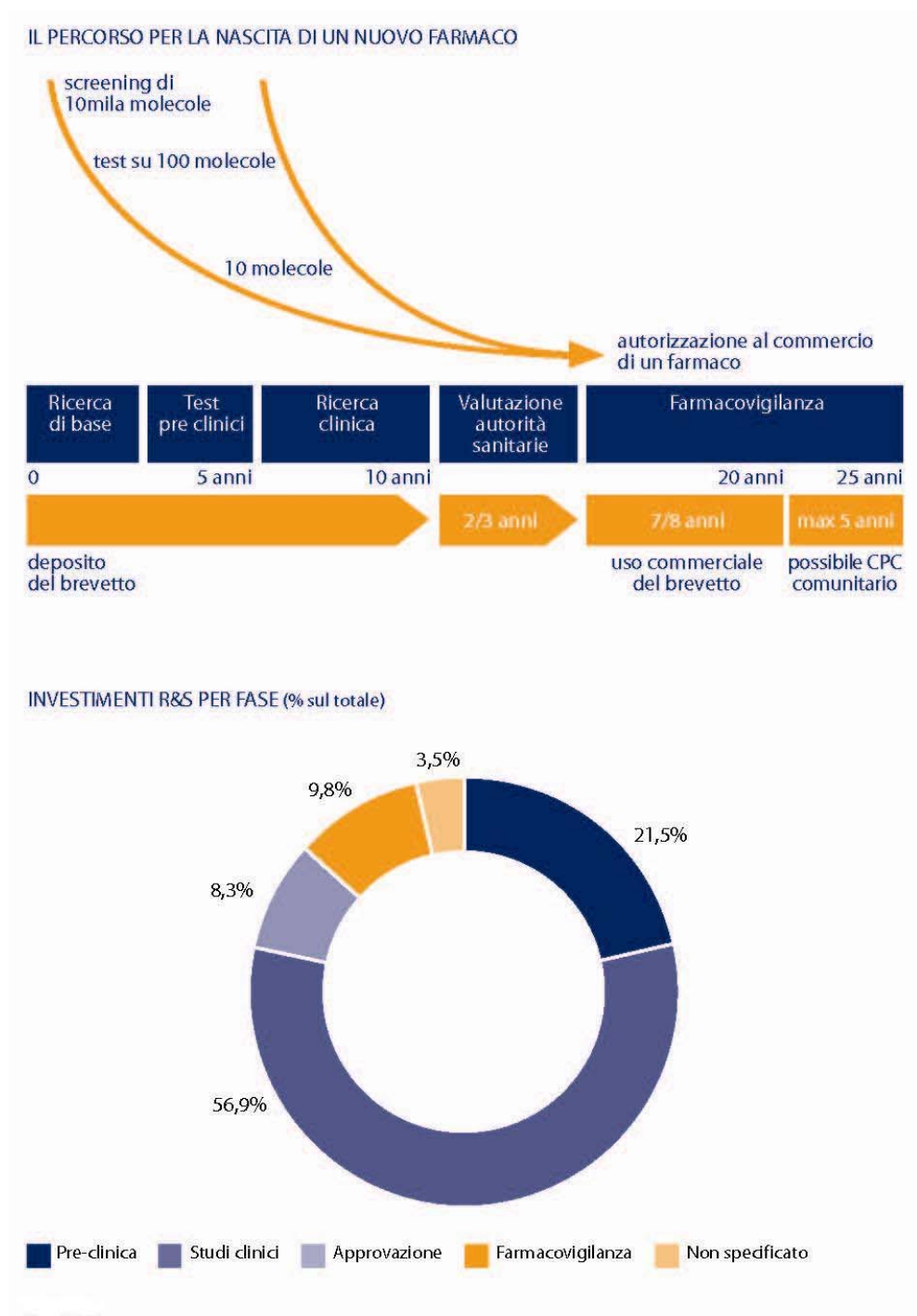
Fonte: elaborazione Farindustria su dati PhRMA

Per rendere disponibile un nuovo farmaco sono necessari circa 15 anni di studi (fig. 4). Solo una sostanza ogni 5-10 mila supera con successo i molti test necessari per essere approvata. Solo 2 farmaci su 10 consentono di ammortizzare i costi di R&S, e gli investimenti diretti possono superare 1 miliardo di euro, arrivando a 2,6 se vi si aggiunge il costo del capitale investito nel progetto preliminare di ricerca.

Seppure rallentata rispetto allo scorso decennio, l'evoluzione degli investimenti in R&D farmaceutica nei prossimi 6 anni è tuttavia prevista in costante aumento (fig. 5).

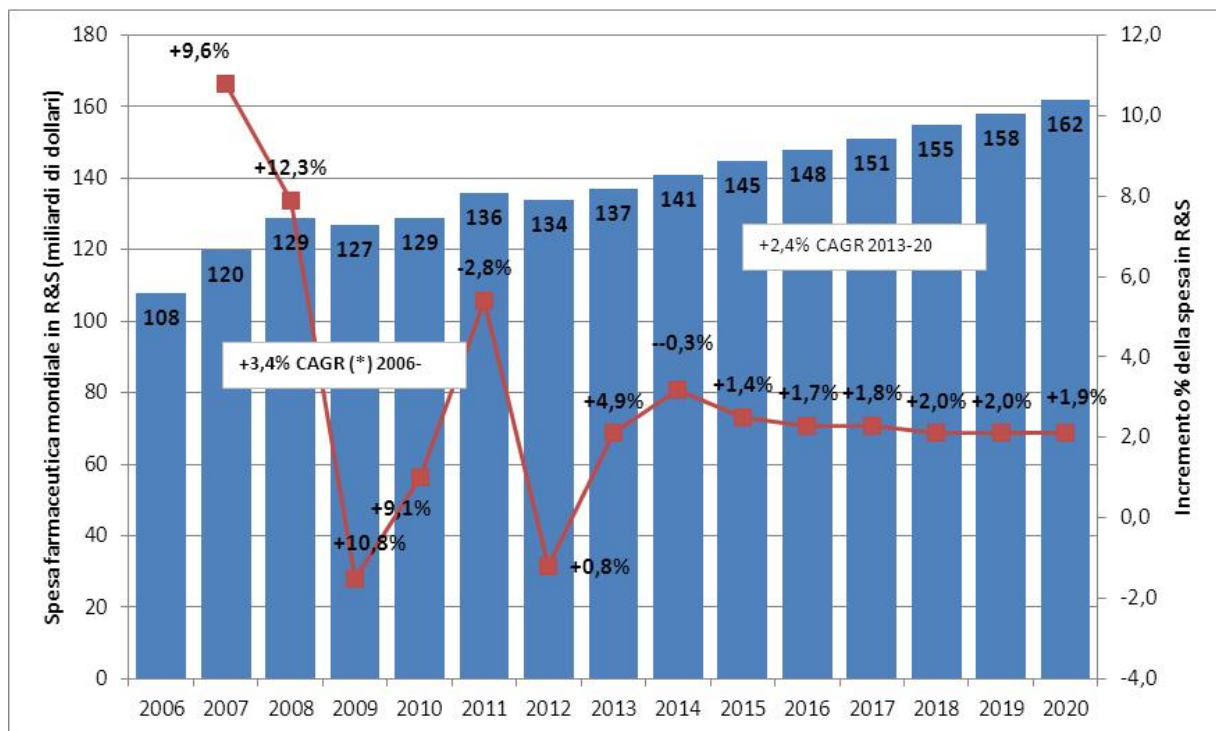
Altrettanto rilevante in tema di sostenibilità è il costo che il Servizio sanitario deve affrontare nel momento in cui un farmaco innovativo appare sulla scena, soprattutto se la platea dei destinatari è ampia, ed il valore elevato.

Fig. 4 – Tempi e costi degli studi clinici



Fonte: elaborazione Farindustria su dati EfpA

Fig. 5 – Evoluzione totale della spesa di R&D farmaceutica a livello mondiale dal 2006 al 2020



(*) tasso di crescita annuale composto

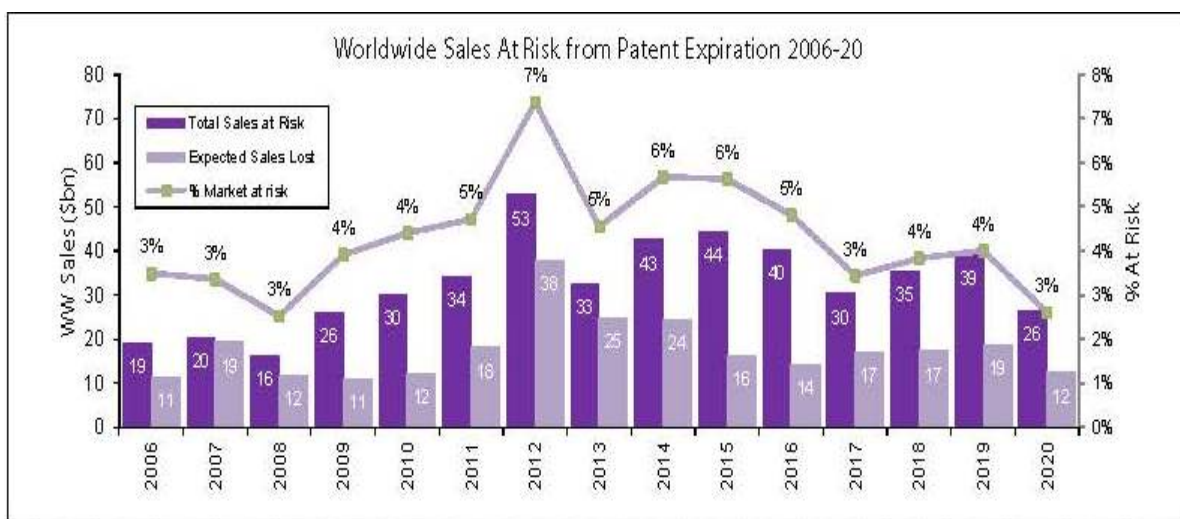
Fonte: *Worldwide R&D Spend by Pharma & Biotech Companies (2006-20)*

Il recente caso del farmaco anti epatite C (sofosbuvir) è emblematico da questo punto di vista. Il costo di un ciclo terapeutico è pari al momento per le strutture pubbliche a 37.000 euro, mentre lo stanziamento del governo per questa terapia è stato di 1 miliardo di euro per due anni, rispetto ad una platea complessiva stimata in circa 1,5 milioni di malati e ad un numero di pazienti oggi in trattamento attorno ai 300 mila individui (secondo le stime più accreditate).

La questione è particolarmente critica nella fase attuale, nella quale la crisi economica, la scadenza di numerosi brevetti e l'andamento crescente della spesa farmaceutica ospedaliera, rischiano di avere effetti negativi sulla quantità e qualità degli investimenti in ricerca biomedica.

La scadenza di brevetto dei farmaci immessi in commercio negli ultimi decenni raggiunge nel 2012 il proprio picco, con vendite a rischio pari a 67 miliardi di US\$ per la scadenza brevettuale di numerosi farmaci “blockbuster” (fig. 5).

Fig. 5 – Vendite globali di farmaci a rischio di scadenza brevettuale nel periodo 2006 - 2020



Patent Analysis: Total Sales at Risk represents the worldwide product in the year prior to patent expiry but allocated to the year of expiry. E.g. Plavix had sales of \$7.1bn in 2011, this is shown above as “At Risk” in 2012.

Fonte: *EvaluatePharma - World Preview 2014 Outlook to 2020*. EvaluatePharma Ltd. 2014

Per quanto riguarda la spesa farmaceutica, dalle valutazioni effettuate da Cergas Bocconi, Ims e Farindustria risulta che lo sfioramento del tetto programmato di spesa farmaceutica ospedaliera in Italia sarà tra 2014 e 2016 di quasi 4 miliardi di euro. La insostenibilità di un simile disavanzo è evidente sia per l’industria che per il Servizio sanitario. Una simile situazione pone con urgenza la necessità di studiare attentamente i meccanismi di regolazione del finanziamento della spesa farmaceutica ed in particolare di remunerazione dei farmaci innovativi.

Strettamente legato al costo è il “fattore tempo”, rappresentato anch’esso nello schema di figura 4, per quanto riguarda il percorso di ricerca, valutazione e farmacovigilanza di un nuovo farmaco.

Particolarmente critica è la situazione italiana, dove i tempi di accesso per i nuovi prodotti sono stati tra 2008 e 2013 in media di complessivi 427 giorni, contro i 109 del Regno Unito, i 364 della Francia e gli 80 della Germania.

Per quanto riguarda i Prontuari terapeutici ospedalieri regionali (Ptor) nel cap. 4 al par. 4.3 sono riportati alcuni dati ufficiali relativi ai tempi ed alle procedure dell'inserimento nei Ptor dei farmaci innovativi (fino a 3 mesi). Fonti non ufficiali (clinici e malati) riferiscono in realtà di tempi molto più dilatati, soprattutto in alcune regioni¹.

Ugualmente risulta che in Italia il consumo di nuovi farmaci sia nettamente inferiore rispetto alla media dei 5 più grandi paesi Ue, fino al 70% in meno per alcune categorie secondo BCG, e tra 45% e 7% in meno secondo Ims².

I nuovi farmaci disponibili rispetto agli autorizzati Ema (tra 2011 e 2013), sempre secondo Ims, erano il 34% in Italia, a fronte di una media europea del 52% e valori più alti in Germania e Regno Unito.

1.3. Innovatività: come definirla

Se da un lato, dunque, il contenimento della spesa farmaceutica rappresenta tradizionalmente la leva sulla quale il soggetto pubblico agisce per modificare rapidamente ed in modo immediatamente tangibile la spesa sanitaria, dall'altro vanno considerate la grandi potenzialità che i farmaci innovativi, e in generale le nuove tecnologie sanitarie, hanno di abbattere i costi delle patologie, non solo quelli indiretti e sociali, ma anche degli stessi costi sanitari.

E se i successi fanno ben sperare, e le speranze continuano ad aumentare, oltre alle questioni toccate nel paragrafo precedente, va ricordato che il contributo della ricerca e delle terapie innovative non può essere considerato automatico, né legato esclusivamente alle innovazioni radicali, che aprono nuovi orizzonti terapeutici, ma va visto anche in relazione alle politiche di accompagnamento, alle scoperte incrementali ed al rapporto con la pratica clinica.

¹ Si veda Favo, Censis, Aiom, et alii, 7° Rapporto sulla condizione del malato oncologico, Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malato oncologici, Roma 2015, in corso di pubblicazione

² Si veda BCG (*Boston Consulting Group*), *Life science nel futuro*, Roma ottobre 2014.

I nuovi farmaci sono portatori di una innovazione che amplia gli strumenti a disposizione del clinico e le possibilità delle cure, ma che è legata al buon uso dei prodotti innovativi, riassumibile nei criteri della appropriatezza, della *compliance* e della accessibilità ed equità di accesso, ivi compresi i tempi di immissione in commercio del nuovo prodotto.

Da un lato, dunque, appare necessario ragionare attentamente sui meccanismi con i quali viene riconosciuta l'innovatività dei farmaci, non solo in relazione ai dati disponibili nella fase autorizzativa, ma lungo tutto il percorso di vita del farmaco. Dall'altro vanno approfonditi anche gli aspetti legati alla valorizzazione, e dunque alla analisi degli strumenti messi in campo per incentivare i farmaci innovativi e la loro utilizzazione.

La prima questione riguarda le priorità della ricerca biomedica e la loro individuazione. Si tratta solitamente di scelte effettuate sulla base della "promessa di successo" variamente intesa. Pesano sulle scelte le indicazioni degli organismi internazionali, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms), descritte in questo testo nel cap. 2.1. Pesano anche le indicazioni provenienti dalla esperienza clinica e dall'opinione pubblica, in merito alle esigenze più pressanti in campo epidemiologico e terapeutico. A titolo di esempio, può essere interessante riportare gli esiti di una ricerca del Forum per la Ricerca Biomedica del Censis del 2012 sulle richieste provenienti dalla società in merito ai bersagli della ricerca biomedica (fig. 7). L'esperienza recente ha dimostrato, inoltre, ad esempio nel caso specifico delle malattie rare, le potenzialità di un sistema articolato di decisione. Quello delle malattie rare è, infatti, un settore nel quale sussistono particolari difficoltà per gli investimenti, ed il fatto che nel corso dello scorso decennio si sia assistito ad un flusso continuo di nuovi farmaci per queste patologie mette in luce come l'adozione di strategie mirate e di partnership specifiche possa avere un impatto significativo sugli orizzonti terapeutici e sul loro sviluppo.

La definizione di nuove strategie di ricerca vede di conseguenza importanti punti di criticità relativi:

- ai soggetti coinvolti nell'introduzione sul mercato dei nuovi farmaci e all'evoluzione dei processi regolatori;
- all'individuazione degli *endpoint* terapeutici, non solo per le singole molecole, ma anche per l'intera strategia di cura;
- ai rapporti tra ricerca di base e applicata;

- alla remunerazione dell'innovazione in fase di ricerca e in fase di immissione sul mercato;
- al controllo dell'accesso da parte dei pazienti alle terapie innovative.

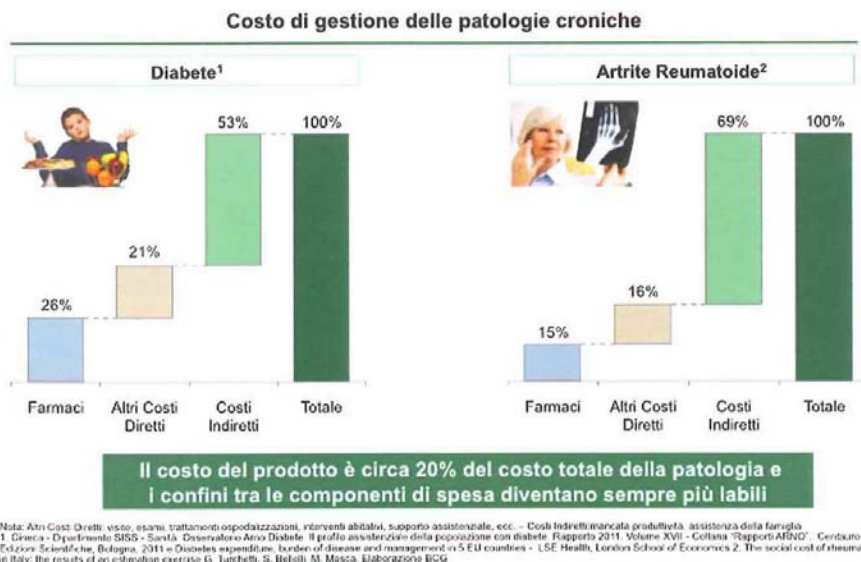
In modo particolare occorre guardare all'insieme del percorso terapeutico ed ai suoi sviluppi futuri, in termini di salute come in termini di costi prevedibili. In altre parole si tratta di assumere un "approccio olistico", che tenga conto del fatto che il farmaco costituisce solo una parte del costo di una patologia, come illustrato dalla figura 8. Solo considerando i costi e le necessità terapeutiche dell'intero percorso assistenziale si può arrivare ad una migliore definizione della innovatività e delle necessità di ricerca e di immissione in mercato di farmaci che risultino realmente innovativi e produttivi dal punto di vista sia economico che della salute collettiva.

Fig. 7 – Gli obiettivi della ricerca biomedica secondo gli italiani



Fonte: Indagine Censis-Fbm 2012

Fig. 8 - Più produttiva una visione olistica, considerando che il farmaco è solo il 20% del costo della patologia?



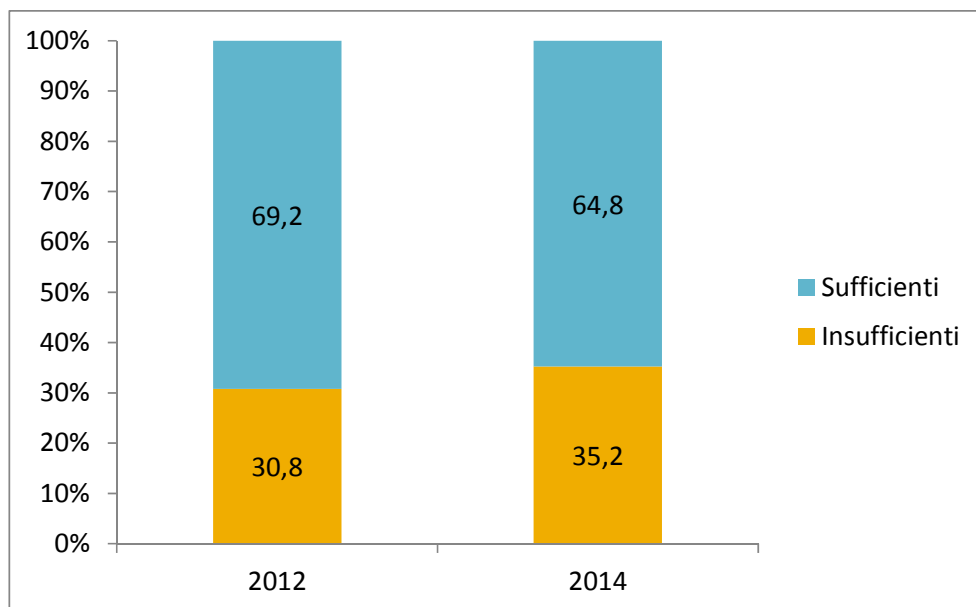
Fonte: BCG, *Life Science nel futuro: innovazione e valore*, The Boston Consulting Group, 2014

1.4. Accesso dei pazienti, compartecipazione alla spesa, compliance

Non poche sono le questioni aperte dal punto di vista sociale nell'ambito del complesso rapporto tra cittadini e farmaci, e che è necessario conoscere per una corretta comprensione delle potenzialità dell'innovazione farmaceutica rispetto alla cura delle patologie, al prolungamento della vita media ed all'aumento della qualità della vita.

Innanzitutto vanno sottolineate la percezione di una non adeguata copertura del fabbisogno e la crescita del carico economico per le famiglie dei malati. La disponibilità di farmaci garantiti dal Servizio sanitario nazionale è reputata insufficiente dal 35,2% dei cittadini italiani e dal 53,8% della fascia meno scolarizzata (fig. 9).

Fig. 9 - Secondo lei i farmaci garantiti dal Servizio sanitario nazionale sono sufficienti per coprire le sue esigenze di tutela della salute (val. %)



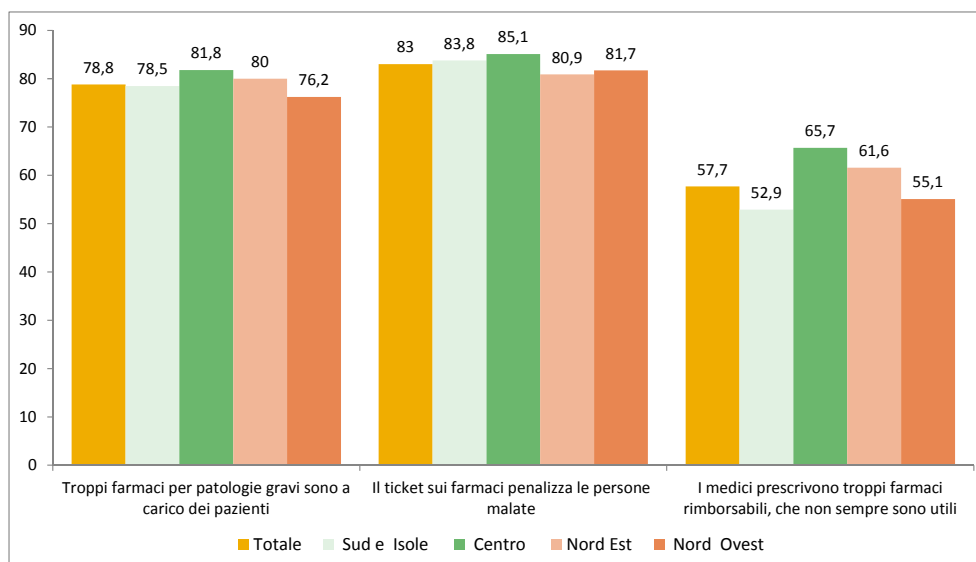
Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

Il 78,8% ritiene che “ troppi farmaci per patologie gravi siano a carico dei pazienti” e l’83% che il ticket penalizzi le persone malate (fig. 10).

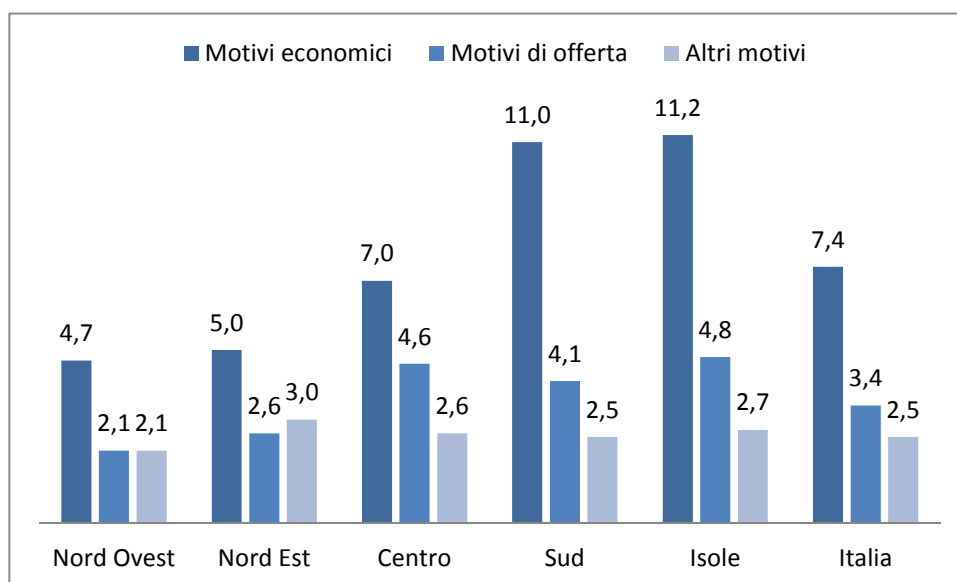
Il 58% dichiara di avere subito un aumento della spesa di tasca propria per la sanità negli ultimi anni, con un peso medio dell’aumento percepito del 18%. Il 65% indica i farmaci come voce di spesa in aumento per le tasche delle famiglie.

Il fenomeno della rinuncia a prestazioni sanitarie per motivi economici è stato registrato per la prima volta dal Censis nel 2013, con una stima di 9 milioni di famiglie italiane che avevano rinunciato nell’ultimo anno ad una prestazione sanitaria per motivi economici e organizzativi.

I dati recentemente pubblicati dall’Istat, e relativi all’Indagine sulla salute degli italiani, realizzata nel 2012-2013 su un campione molto ampio di famiglie italiane, hanno confermato il fenomeno. La quota di popolazione che dichiara di aver dovuto rinunciare (la cosiddetta *forgone care*) è secondo questa fonte del 7,4% per motivi economici e del 3,4% per motivi di offerta, con punte particolarmente elevate nel sud e nelle isole (fig. 11).

Fig. 10 - Carico economico delle famiglie per i farmaci (val. %)

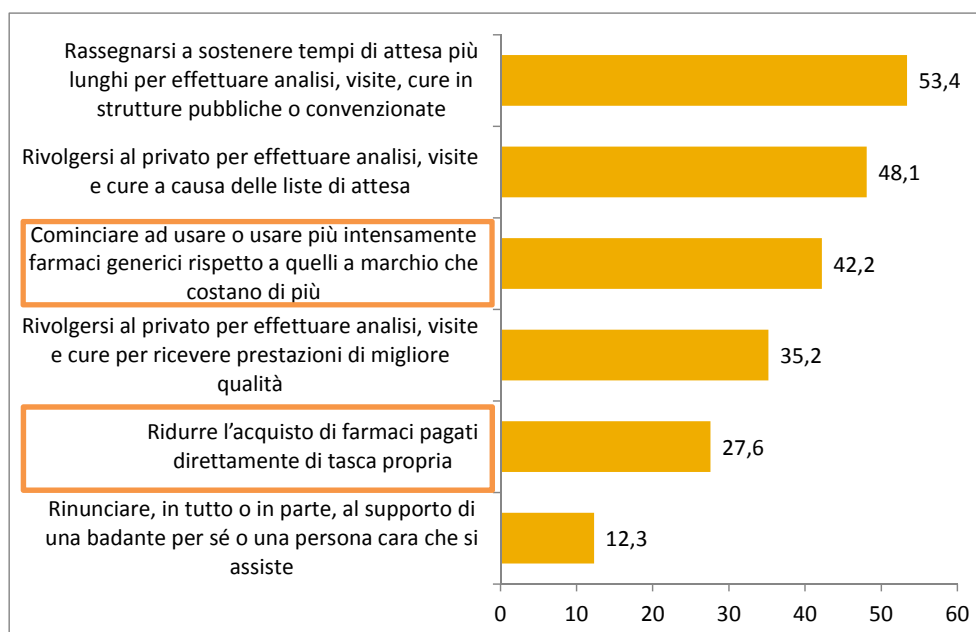
Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

Fig. 11 - Popolazione che ha rinunciato a prestazioni sanitarie (visite, accertamenti, interventi chirurgici) o all'acquisto di farmaci pur avendone bisogno negli ultimi 12 mesi per ripartizione geografica e motivo della rinuncia. Anno 2013 (tassi standardizzati per 100 persone)

Fonte: Istat, Indagine sulla salute, 2014

Secondo l'indagine Forum per la Ricerca Biomedica – Censis del 2014, sarebbe pari al 33,5% la quota di italiani che ha rinunciato nell'ultimo anno al ricorso ad una o più prestazioni sanitarie, mentre il 27,6% ha ridotto la quota di farmaci pagati di tasca propria (fig. 12).

Fig. 12 - Situazioni verificatesi nell'ultimo anno a causa della crisi economica (val. %)



Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

Anche le indagini periodicamente condotte dal Censis su specifiche patologie (cancro, Alzheimer, sclerosi multipla, Parkinson, Down, autismo, ecc.) ci rimandano ogni volta un quadro caratterizzato da grandi aspettative nei confronti dei farmaci, ma al tempo stesso da preoccupazione per le disparità territoriali e per il carico economico dell'accesso ai farmaci, con riferimento in modo particolare alle procedure di autorizzazione e immissione in commercio ed alla regolamentazione della compartecipazione alla spesa.

Il contributo più importante da questo punto di vista è stato dato negli ultimi anni dall'Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici e dal relativo Rapporto pubblicato ogni anno in occasione della Giornata del malato oncologico³. Soprattutto nelle ultime due edizioni del Rapporto, la

³ Favo, Censis, Aiom, et alii, Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici (edizioni da 1° a 6°).

quinta e la sesta, vengono riportati importanti elementi conoscitivi sul non uniforme inserimento in tutti i Prontuari terapeutici regionali (Ptr) dei farmaci antitumorali ad alto costo autorizzati dall'Agenzia nazionale (Aifa).

Nell'ambito delle altre patologie esaminate nel corso di indagini Censis dal punto di vista dei costi sostenuti dalle famiglie, tali costi presentano valori variabili a seconda della patologia e del singolo paziente, in un range che va da alcune centinaia di euro a più di 1.000 euro all'anno per i casi più complessi e le situazioni meno favorevoli.

Un approfondimento a parte meriterebbero, tra le questioni sociali legate alle cure farmacologiche, quella della *compliance* e quella della informazione. Rispetto al 42,8% dei pazienti intervistati dal Censis nel 2014 che dichiarano di non seguire a pieno le prescrizioni e le indicazioni del medico in materia di cure farmacologiche, le motivazioni sono molto varie (tab. 7).

Tab. 7 - Motivazioni per le quali gli intervistati hanno ignorato le prescrizioni del medico, per titolo di studio (val. %)

	Nessuno/ Elementare	Lic. media	Diploma/ qual. Prof.	Laurea o superiore	Totale
Le informazioni fornite dal medico in merito alle terapie ed ai loro effetti non erano chiare e convincenti	8,8	28,5	18,8	14,0	19,0
Non ero d'accordo, sulla base dei miei convincimenti e conoscenze personali, con la terapia prescritta	6,8	23,8	16,8	15,3	17,2
Verificando su internet mi sono convinto che non fosse una terapia efficace	0,0	2,1	6,7	1,4	4,8
Parenti e/o amici mi hanno sconsigliato di seguire la terapia	8,8	4,2	2,1	1,6	2,6
Per pigrizia, non curanza, il disturbo non era poi così grave	48,3	23,8	44,2	60,9	44,5
Per motivi economici	15,3	12,1	3,8	1,4	4,9
Altro	12,0	5,5	7,6	5,4	7,0
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

Tra le più importanti, dopo la pigrizia e non curanza, quelle legate alla informazione: scarsa chiarezza (19%), Internet (4,8%); e quelle relative al disaccordo sulla base di convincimenti personali, e dunque di nuovo un fattore legato alla conoscenza ((17,2%). Il 32,6% del medesimo campione dichiara di utilizzare Internet per informarsi su salute e patologie, ed il 3,1% per acquistare farmaci o presunti tali. Il 24,9% ha provato nuovi farmaci da banco ed il 35,2% integratori o prodotti per il benessere, a seguito di quanto appreso dai mass-media.

1.5. I problemi da affrontare

Quanto fin qui esposto, e contenuto in maggiore dettaglio nei capitoli seguenti del rapporto, dimostra che i processi di ricerca e sviluppo del farmaco sono oggi interessati da una serie di fenomeni che stanno modificando l'ecosistema della ricerca e condizionando le sue dinamiche evolutive:

- il paziente ha progressivamente acquisito maggior consapevolezza sul proprio ruolo nell'orientare le decisioni relative alla ricerca;
- i progressi tecnologici consentono di analizzare grandi quantità di dati (Big Data) sia su prestazioni sanitarie che su giudizi e valutazioni espressi dai pazienti nei confronti delle proprie malattie e terapia nei social network;
- i sistemi sanitari ed assicurativi hanno maturato consapevolezza sulla possibilità di verificare il valore dei farmaci nelle reali condizioni di utilizzo;
- il mondo scientifico sta cercando nuove opportunità di sviluppo, sia in termini conoscitivi che economici.

Questi fenomeni, che interessano anche le priorità della ricerca, gli attori della scoperta e le modalità dello sviluppo clinico, hanno profonde implicazioni soprattutto per la sperimentazione clinica dei farmaci.

Alla luce di tutte le sfide del contesto, tre questioni in particolare richiedono che si proceda nella direzione di una loro rapida maturazione.

a) Le priorità

Nonostante gli sforzi che ciascuno degli *stakeholder* produce per individuare le migliori indicazioni rispetto agli obiettivi da anteporre ed alle finalità da perseguire emergono ancora forte incertezza e carenza di strumenti e procedure affidabili per la individuazione delle priorità.

Si ritiene quindi fondamentale aprire un confronto su possibili modalità innovative di individuazione delle priorità, ad esempio attraverso alcune procedure decisamente nuove come:

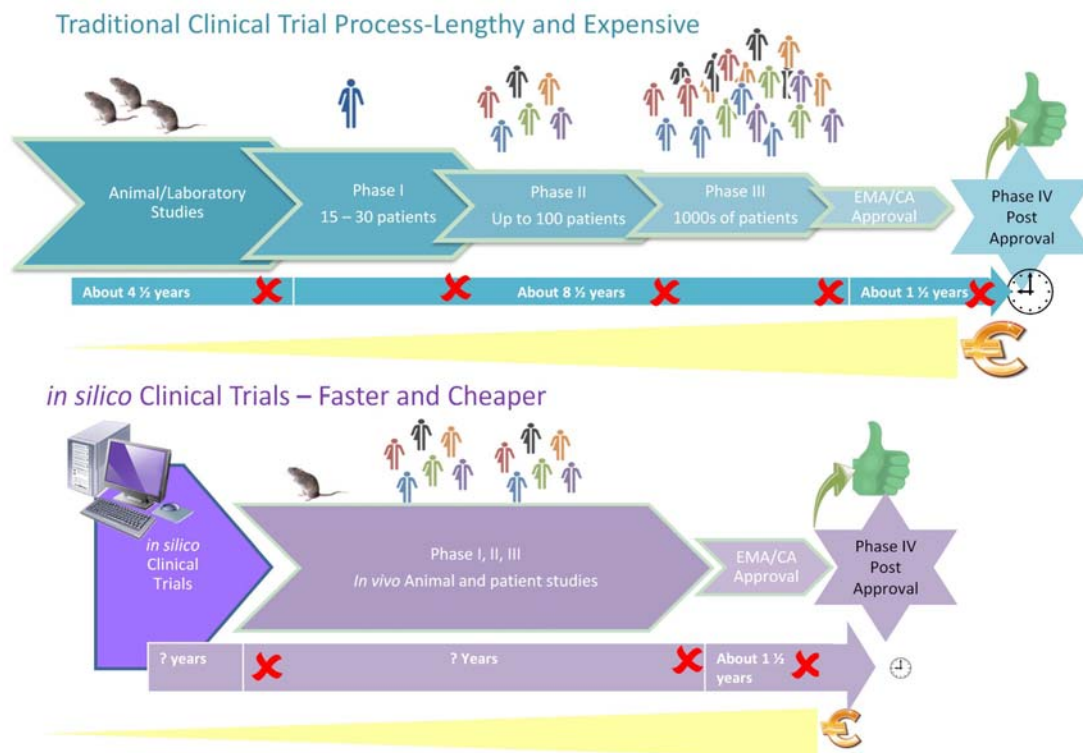
- *gli Expert consensus*, vale a dire forme di consultazione organizzata degli esperti, epidemiologi, clinici e farmacologi, sulle priorità e sulle piste più promettenti;
- *i Patients groups*, e cioè la realizzazione di percorsi di consultazione dei pazienti e delle organizzazioni dei malati per arrivare alle decisioni più opportune in merito di priorità per la ricerca biomedica.

b) I metodi

Dopo la definizione delle priorità, il secondo aspetto da prendere seriamente in considerazione è quello relativo ai metodi ed alle modalità concrete di conduzione della ricerca e della sperimentazione nel campo della salute. A questo aspetto sono dedicati in particolare i capitoli 2.3 e 2.4 del presente testo, da cui si evince una notevole ricchezza di approcci e di tentativi di innovazione, anche procedurale, messi in campo per raggiungere obiettivi validi e consolidati attraverso percorsi non necessariamente sempre simili a se stessi.

Di particolare rilievo sono poi le riflessioni in corso di sviluppo nell'ambito della cosiddetta sperimentazione *in silico*, già in uso per alcuni *devices* medici, ed in evoluzione per quanto riguarda i farmaci, con evidenti possibili importanti miglioramenti rispetto a tutte le variabili considerate (tempi, costi, sicurezza, personalizzazione).

Lo schema sottostante è tratto dal programma del progetto Avicenna (*A strategy for in silico clinical trials*) finanziato dalla Commissione europea come *Coordination e Support Action* nell'ambito del 7° Programma quadro, ed evidenzia le possibilità offerte dalla informatizzazione delle procedure di sperimentazione.



Fonte: Avicenna, *A strategy for in silico clinical trials*, www.Avicenna-isct.org

c) Politiche di settore e risorse disponibili

Accanto a priorità e metodologie, punto di assoluta importanza è quello relativo alle politiche di incentivazione dell'innovazione, ed in particolare della ricerca biomedica innovativa, ed alla relativa remunerazione, senza il quale ogni altro sforzo risulterebbe vano.

Proposte particolarmente importanti sono state formulate negli ultimi tempi sugli aspetti regolatori della spesa pubblica per farmaci e dei meccanismi di rimborso.

Secondo queste proposte, note agli addetti ai lavori, un saggio *delisting* dei farmaci a basso costo, la revisione dei prezzi di riferimento per alcune patologie, l'unificazione del tetto per la spesa farmaceutica territoriale con quello per la spesa farmaceutica ospedaliera, la rinegoziazione dei farmaci biotech a brevetto scaduto e l'introduzione di procedure *price/volume*, vale a dire di rimborso proporzionale ai volumi di vendita, al posto dell'attuale

pay-back, se adeguatamente e tempestivamente applicate, potrebbero portare a risultati interessanti e a risparmi nell'ordine di diverse centinaia di milioni di euro.

Per gli aspetti relativi al finanziamento (di cui al paragrafo 4.3), occorre riflettere sugli attuali meccanismi di *pay-back*, che ribaltano sui produttori, e dunque anche sugli investimenti in ricerca, i risultati dei fallimenti terapeutici, quelli del carente controllo regionale sulla programmazione a livello di prescrizioni e consumi di farmaci, ed anche (ancor più grave) quelli dei disavanzi di bilancio conseguiti in altri ambiti della sanità.

Come osservato, le più accreditate valutazioni indicano uno sfioramento del tetto programmato di spesa farmaceutica ospedaliera tra 2014 e 2016 di quasi 4 miliardi di euro complessivamente per i tre anni, che rischia concretamente di rendere l'Italia non attrattiva per gli investimenti.

I trend di mercato – ad esempio relativi alle scadenze di brevetto e alla numerosità e caratteristiche dei prodotti innovativi – fanno sì che le condizioni siano oggi significativamente diverse rispetto a quando è nato l'attuale sistema di *governance*, comportando costi elevati e crescenti, con particolare penalizzazione per i prodotti in patent.

Tali considerazioni inducono a verificare la possibilità di procedere a una manutenzione ragionata dell'attuale sistema, per assicurare sostenibilità e accesso all'innovazione, come nelle intenzioni del Tavolo per la Farmaceutica del Ministero dello Sviluppo Economico.

Tra le altre proposte, il Forum per la Ricerca Biomedica propone di vagliare le seguenti significative opzioni:

- la *collaborazione tra pubblico e privato*, tema antico, rispetto al quale notevoli passi avanti sono stati fatti nel tempo anche in paesi come l'Italia, tradizionalmente poco inclini a simili collaborazioni. Ma molto ancora resta da fare, rispetto all'ampio possibile panorama delle collaborazioni e alleanze tra industria e accademia in modo particolare⁴;
- la *collaborazione precompetitiva* tra aziende, favorita da programmi nazionali ed internazionali, come nel caso dell'Imi, di cui al cap. 3.1 e 3.2 del presente testo;

⁴ Si veda ad esempio lo schema dei modelli per il finanziamento tra Accademia e industria in: *CP Milne, A Malins. Academic – Industry Partnership for Biopharmaceuticals Research & Development : Advancing Medical Science in the US. Tuft Center for the Study of Drug Development, 2012*, come riportato in: Roberta Bodini, Marco Ercolani, Barbara Grassi, Giuseppe Recchia, Eduardo Stragliotto, *Quale ricerca farmaceutica negli anni della Grande Glaciazione?*, GlaxoSmithKline, Verona.

- la *definizione di innovatività* nel campo specifico della ricerca biomedica e le modalità della sua misurazione e remunerazione (vedi cap. 3.3.).

d) Valutazione e partecipazione

Ma soprattutto un punto appare particolarmente importante tra le proposte da portare avanti per un futuro non immediato, quello della valutazione congiunta dei costi delle terapie in tutte le loro articolazioni.

Come accade anche in altri comparti e settori, questo ambito di spesa pubblica per le politiche del benessere soffre per la carente integrazione delle informazioni e delle valutazioni sul mix degli strumenti e dei servizi e sull'impatto complessivo del processo terapeutico sul singolo paziente e sulle categorie di pazienti.

Questa carente integrazione non permette di valutare ad esempio quali siano i risparmi ottenibili in uno dei segmenti della terapia grazie al potenziamento di un altro segmento. Così non siamo in grado di produrre valutazioni rispetto ai risparmi ottenibili ad esempio nella spesa ospedaliera a seguito dell'investimento in farmaci innovativi.

Simulazioni condotte in tal senso portano a dire che simili risparmi sono più che probabili, anche se ovviamente subordinati alla standardizzazione delle procedure di definizione degli iter terapeutici e di controllo della compliance, sia a livello di medicina del territorio che di singolo paziente.

Da questo punto di vista la proposta più importante da prendere in considerazione è quella relativa a:

- la diffusione di *analisi di tipo valutativo approfondite sulla efficienza della spesa sanitaria in forma congiunta* tra prevenzione, terapia farmacologica, riabilitazione, e tra cure domiciliari e cure in regime ospedaliero;
- il potenziamento del ruolo dei *Registri di patologia*, come strumento di monitoraggio e valutazione dell'impatto delle terapie sia dal punto di vista clinico che da quello economico;
- il rafforzamento della collaborazione con le *associazioni di patologia e quelle scientifiche di area clinica*, per massimizzare il contributo di questi soggetti in termini di supporto alle valutazioni e di collaborazione costruttiva nelle decisioni di investimento e rimborso.

2. LE LINEE DI SVILUPPO DELLA RICERCA BIOMEDICA

2.1. I fabbisogni individuati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità

Per affrontare il tema delle prospettive della ricerca biomedica oggi, è opportuno partire da quanto dichiarato in ambito di Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) sulle aree di sua applicazione.

Il rapporto 2013 dell'Oms individua infatti i gap oggi esistenti tra esigenze di cura di malattie/condizioni di rischio e la disponibilità di farmaci e propone un elenco di 24 aree verso le quali sarebbe necessario indirizzare la ricerca di nuovi farmaci/soluzioni.

Le malattie o fattori di rischio individuati sono stati raggruppati in base alla natura del “gap farmaceutico” esistente⁵. In particolare, il rapporto distingue tra (tav. 2):

- malattie (come le infezioni) dovute alla resistenza antibatterica ed alla pandemia influenzale, per le quali molti trattamenti farmaceutici sono già inefficaci o lo diventeranno presto (criticità A);
- un gruppo di importanti patologie (criticità B) che include sia malattie croniche significative a livello mondiale, come le malattie cardiovascolari, il cancro e la depressione, sia malattie infettive che colpiscono soprattutto le persone nei paesi a basso medio reddito (come ad esempio l'HIV/AIDS, la malaria, la tubercolosi). Per queste patologie, o sottospecie di patologie, esistono dei farmaci, ma vanno migliorati e resi più appropriati (es. dosaggi per tumori infantili, riduzione degli effetti collaterali dei farmaci antidepressivi, ecc.);

⁵ Alcune patologie, come il cancro sono associabili a diverse tipologie di gap. Per informazioni sulla metodologia utilizzata cfr *WHO, Priority medicines for Europe and the world, 2013 update*

Tav. 2 – Patologie o condizioni di rischio prioritarie per la ricerca farmacologica segnalate dall’Organizzazione mondiale della sanità

Patologia/condizione di rischio	Criticità (1)
Resistenza ai farmaci antibatterici	A
Influenza pandemica	A
Cardiopatia ischemica	B
Diabete	B
Cancro	B
Ictus acuto	C
HIV/Aids	B
Tubercolosi	B
Malattie neglette tropicali	B
Malaria	B
Malattia di Alzheimer e altre forme di demenza	C
Osteoartriti	C
Malattia polmonare ostruttiva cronica	C
Disturbi da abuso di alcol e malattie del fegato conseguenti	D
Depressione	B
Emorragia post partum	B
Uso di tabacco	D
Obesità	D
Malattie rare	C
Diarrea	
Perdita dell'udito	C
Polmonite	B
Condizioni neonatali	B
Lombalgia	C

Criticità A: farmaci attuali sono diventati o stanno diventando inefficaci; criticità B: farmaci da migliorare e rendere più appropriati; criticità C: non esiste un trattamento o non è efficace; criticità D: fattori di rischio con trattamenti inesistenti o inadeguati

Fonte: *Priority medicines for Europe and the world*, 2013 update

- patologie per le quali non esiste ancora un trattamento o il trattamento attuale non è del tutto efficace (criticità C). Si tratta qui di ictus, osteoartrosi, malattia di Alzheimer e altre demenze, malattia polmonare ostruttiva cronica, perdita dell'udito, mal di schiena e malattie rare. Nonostante siano state oggetto di significativi investimenti in ricerca, i risultati sono ritenuti dall'Oms ancora deludenti. In molti casi sono malattie per quali è importante sviluppare la ricerca di base, per individuare biomarcatori;
- l'ultimo gruppo è composto, non da malattie di per sé, ma da importanti fattori di rischio a livello mondiale (criticità D). Questi fattori di rischio sono potenzialmente suscettibili di trattamento farmaceutico, ma tale trattamento è ancora o inesistente o inadeguato (disassuefazione dal fumo, disturbi da uso di alcol, e obesità).

Se ne deduce un quadro molto ampio di aree terapeutiche che necessitano di essere sottoposte ad importanti sforzi in termini di individuazione di prodotti e di strategie terapeutiche di tipo innovativo, in parte relative a fasce ampie di popolazione, in parte a fasce più ristrette, e in parte a patologie tipiche delle società tecnologicamente avanzate, in parte ad aree meno sviluppate del pianeta.

2.2. Quale ricerca per quali malattie

2.2.1. La lotta contro il cancro: una sfida globale

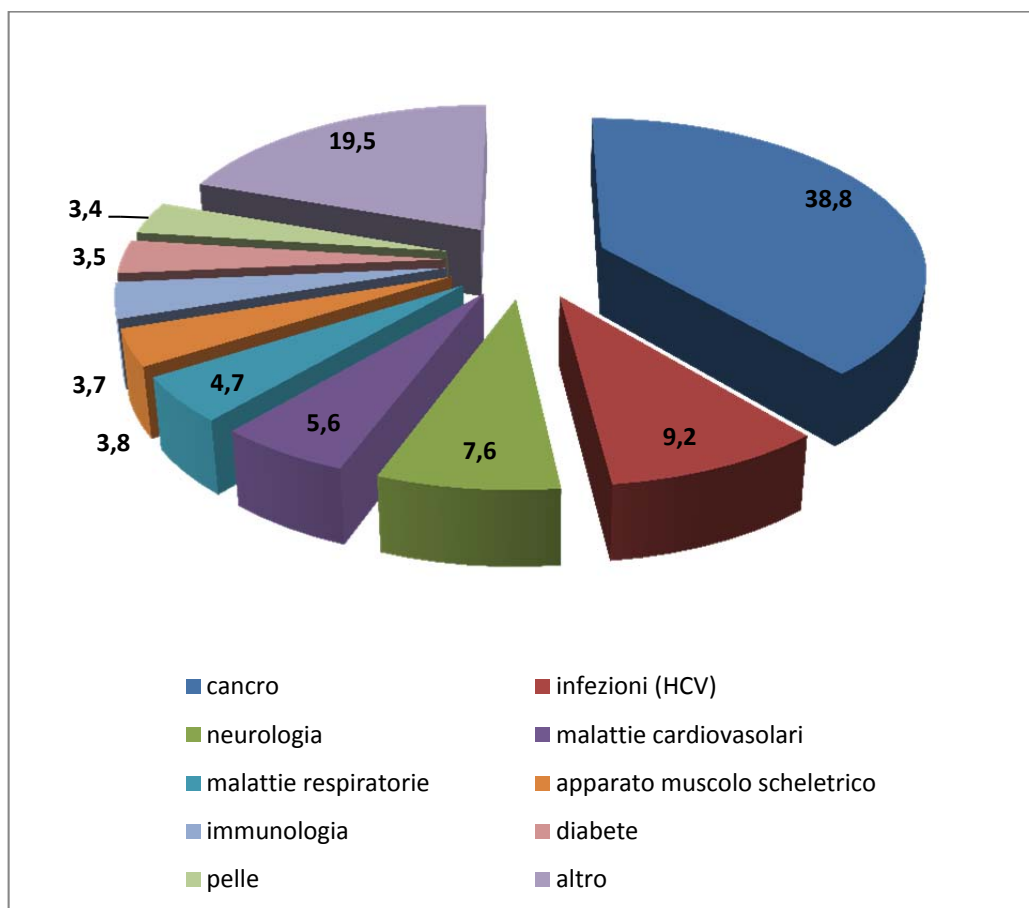
Gli elementi contenuti nel rapporto dell'Oms costituiscono un riferimento importante per le politiche di incentivazione e per gli investimenti pubblici e privati nel campo della ricerca farmacologica, dal punto di vista delle esigenze di salute pubblica e di miglioramento delle condizioni di vita.

Ancora più pregnanti sono le indicazioni relative alle linee di ricerca attualmente in corso nei diversi stadi di avanzamento. Guardando al concreto stato dell'arte, in base ai dati disponibili a livello nazionale e mondiale, la ricerca biomedica in campo farmacologico risulta focalizzata principalmente su alcuni settori caratterizzati dall'esistenza di bisogni non soddisfatti dai farmaci attualmente a disposizione, primo fra tutti il settore oncologico. Quest'ultimo, infatti, come noto, presenta una situazione "a macchia di leopardo", in quanto per alcuni tipi di neoplasie sono stati

ottenuti importanti risultati, ma per altri si è ancora alla ricerca di farmaci che possano contrastarne o rallentarne lo sviluppo.

I dati relativi alle *pipeline* delle aziende farmaceutiche per la sperimentazione clinica di fase 1, 2 e 3 per indicazione o area terapeutica per il 2018 (fig. 13) evidenziano che il 38,8% delle sperimentazioni cliniche riguarda il macro-settore oncologico, mentre tutti gli altri settori si mantengono sotto la soglia del 10%.

Fig. 13 – Le pipeline delle aziende farmaceutiche al 2018. Studi in fase di sperimentazione clinica (I, II e III), per indicazione o area terapeutica (val. %)



Fonte: elaborazioni Censis su dati "Innovation in the biopharmaceutical Pipeline. A multidimensional view", 2013 (dati al dicembre 2011)

Al secondo posto si collocano le linee di sperimentazione di farmaci contro le infezioni, con particolare riferimento all'epatite C (9,2%), seguite da quelle relative all'ambito neurologico (7,6%) e alle malattie cardiovascolari (5,6%).

Anche in Italia, la sperimentazione clinica relativa alle patologie neoplastiche costituisce il principale ambito di ricerca. Nel 2013, sulle neoplasie si concentra addirittura il 35,0% delle sperimentazioni cliniche italiane, mentre, a parte l'area delle malattie cardiovascolari (8,6%), nessuna delle altre aree terapeutiche supera la soglia dell'8% (tab. 10).

Tab. 10 - Sperimentazioni cliniche per area terapeutica condotte in Italia nel 2013
(v.a. e val. %)

	V.a	%
Neoplasie	204	35,0
Malattie del sistema cardiovascolare	50	8,6
Malattie del sistema nervoso	40	6,9
Malattie del sistema ematico e linfatico	30	5,1
Malattie del metabolismo e della nutrizione	29	5,0
Malattie delle vie respiratorie	28	4,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	27	4,6
Malattie virali	24	4,1
Malattie del sistema immunitario	22	3,8
Malattie dell'occhio	21	3,6
Malattie e anomalie neonatali	15	2,6
Disturbi mentali	12	2,1
Malattie del sistema endocrino	12	2,1
Malattie dell'apparato digerente	11	1,9
Infezioni batteriche e micotiche	8	1,4
Fenomeni del sistema immunitario	7	1,2
Altro	43	7,2
Totale	583	100,0

Fonte: elaborazione Censis su dati Aifa – 13° rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica in Italia, 2014

All'importanza prevalente della ricerca farmacologica sul cancro, sul complesso delle attività di ricerca, si accompagna un'evoluzione della terapia farmacologica. Nel passato essa era basata prevalentemente sui farmaci citostatici, che cercavano di bloccare la proliferazione delle cellule

tumorali. Oggi lo sviluppo di questo tipo di farmaci non sembra avere un grande futuro, anche se esiste un filone interessante di ricerca sull'utilizzo di "vettori", per far giungere i farmaci citostatici in maniera selettiva alle sole cellule tumorali, riducendone la tossicità per l'organismo umano.

L'obiettivo di ridurre gli effetti negativi delle cure anti-cancro ha, più in generale, portato a rivedere complessivamente l'approccio della ricerca in questo ambito, considerando il tumore come un danno a livello molecolare piuttosto che come patologia di un intero organo. In altre parole la ricerca si sta orientando verso la scoperta di farmaci "targettizzati" (orientamento valido anche per altri ambiti di ricerca). Si tratta di un approccio non nuovo, ma che nel tempo si è arricchito di nuove piste, come quella degli anticorpi monoclonali, degli enzimi ad attività tirosinchinasica, che regolano cioè la proliferazione e la differenziazione cellulare, dei vaccini terapeutici, ecc.

2.2.2. Malattie rare: la palestra dell'innovazione nella ricerca farmacologica

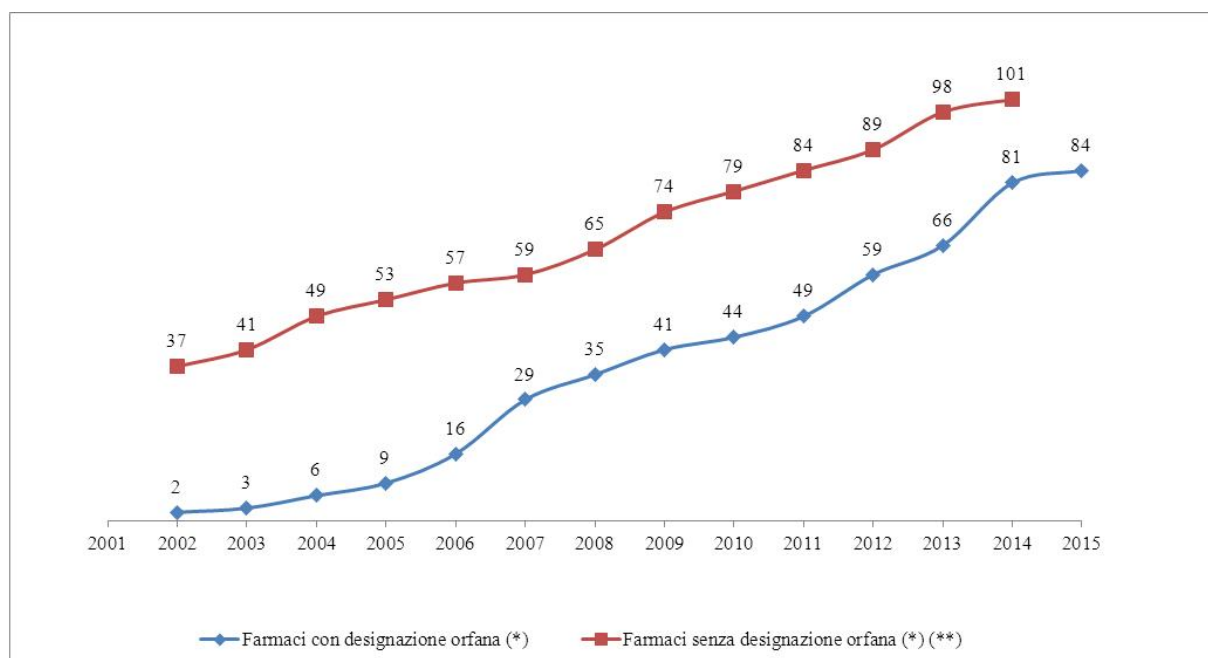
Un altro importante campo d'interesse, benché recente, della ricerca farmacologica è quello delle malattie rare (MR), menzionate anche tra le priorità dell'Oms. I dati disponibili segnalano un relativo maggiore investimento da parte delle imprese farmaceutiche nella ricerca sulle patologie cosiddette rare, che può essere ricondotto a differenti fattori:

- in primo luogo i progressi della ricerca di base, ed in particolare quelli correlati alla ricerca genetica, che permettono di verificare se alla base di determinate malattie vi sia un difetto genetico, consentendo di orientare di conseguenza la ricerca;
- in secondo luogo l'arrivo a maturazione di terapie e prodotti farmaceutici validi per numerose malattie ad elevata diffusione, assieme alla scadenza di molti brevetti, già ora o nel breve periodo, che contribuisce ad indirizzare le attenzioni e gli investimenti verso nuovi ambiti, quali quello delle malattie a minore diffusione;
- una forte spinta alla ricerca in quest'ambito deriva poi dalle politiche di incentivazione messe in atto da molte istituzioni⁶, anche in funzione del

⁶ Negli Stati Uniti, risale al 1983 l'emanazione dell'"*Orphan drugs Act*" che prevede diverse tipologie di incentivi per lo sviluppo di farmaci orfani (esclusiva di mercato, credito d'imposta pari al 50% delle spese sostenute per la sperimentazione clinica, ecc.) In Europa l'"*Orphan-Medicinal-Product Regulation*" è stato introdotto 12 anni fa per incentivare lo sviluppo di farmaci per le malattie rare.

rafforzamento della cooperazione internazionale, ed in relazione alla produzione dei cosiddetti “farmaci orfani”, definiti come farmaci per i quali manca l’interesse da parte delle industrie farmaceutiche a investire in ricerca e sviluppo, in quanto destinati a pochi pazienti; In ambito europeo, le politiche di incentivazione hanno ad esempio prodotto un incremento significativo di atti di immissione in commercio di farmaci con indicazioni terapeutiche per malattie rare, siano essi con designazione orfana o meno (fig. 14);

Fig. 14 - Farmaci orfani in Europa con designazione orfana (*) europea e autorizzazione alla messa in commercio per data dell'AIC



- (*) La Designazione Orfana è una procedura legale che permette la designazione di una sostanza medicinale con un potenziale terapeutico per una specifica malattia rara, precedentemente al suo primo utilizzo negli esseri umani o durante il suo sviluppo clinico. L’esatta indicazione terapeutica è definita in seguito quando il farmaco ottiene l’autorizzazione all’immissione in commercio.
- (**) Hanno ottenuto l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) europea per una o più indicazioni terapeutiche per una malattia rara, ma non hanno ottenuto una designazione orfana europea o la designazione è stata ritirata.

Fonte: Orphanet, "Elenchi dei prodotti medicinali per le malattie rare in Europa, Aprile 2015"

- infine, di rilevante influenza per le scelte delle aziende farmaceutiche, è sicuramente l'avvio di procedure per forme di particolare riconoscimento economico dei nuovi farmaci, basate sul loro grado di innovatività terapeutica e sulla copertura di bisogni non soddisfatti dai farmaci esistenti.

D'altra parte, dato il numero relativamente esiguo di malati interessati dalle cosiddette malattie rare, spesso le aziende farmaceutiche si sono mosse nella direzione di un approccio rivolto non tanto alla singola malattia, per la quale la ricerca di nuovi farmaci sarebbe difficilmente sostenibile, quanto all'insieme delle malattie rare.

2.3. L'evoluzione tecnologica e metodologica

Per quanto riguarda le tecnologie che stanno alla base dello sviluppo di nuovi farmaci, accanto a quelle di matrice chimica e biologica, si stanno cominciando ad imporre altre tecniche, alcune delle quali hanno già dato risultati, mentre altre si configurano come percorsi innovativi che potrebbero portare a dei risultati nel lungo periodo.

In questo ambito le biotecnologie hanno visto la luce all'inizio degli anni '80, e solo in questo decennio sono stati messi in commercio i primi prodotti farmacologici frutto di questo percorso di ricerca. Ad esempio la terapia genica farmacologica, che solo negli ultimi due anni ha visto la commercializzazione di alcuni prodotti in Europa, vedrà il suo pieno sviluppo solo negli anni 20.

Un'altra interessante prospettiva di sviluppo è quella relativa all'ambito dei vaccini terapeutici, ovvero alla predisposizione di vaccini non a scopo preventivo ma curativo. Si tratta di un'acquisizione recentissima, che potrebbe dare adito a sviluppi molto interessanti per il trattamento di malattie croniche, dipendenze e soprattutto tumori.

Meno probabile sembra essere ritenuta la possibilità di un'applicazione pratica nel prossimo decennio della terapia cellulare (ad esempio tramite cellule staminali).

Lo scenario descritto dai testimoni privilegiati intervistati nell'ambito di questo studio è coerente con quanto emerge da una recente indagine realizzata nel gennaio 2013 da *Analysis Group, Inc*, con il supporto della

*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*⁷, in relazione ai farmaci innovativi in fase di sperimentazione clinica negli Stati Uniti, basati su nuove molecole o nuove combinazioni di molecole.

Un apposito paragrafo è dedicato alle nuove strategie scientifiche, dove si sottolinea come la ricerca scientifica di base circa le cause e la natura delle malattie è la necessaria premessa per lo sviluppo di nuovi farmaci.

A titolo di esempio vengono citati:

- gli anticorpi monoclonali, anticorpi che si legano ad entità che causano specifiche malattie, divenute una possibile opzione terapeutica a seguito di innovazioni scientifiche della metà degli anni '70 e dei primi anni '80. La *Food and Drug Administration* (Fda) ha finora approvato circa 30 farmaci per il trattamento di malattie immunologiche e di vari tipi di cancro;
- i vaccini terapeutici per il cancro, altro settore che ha assistito a significativi progressi scientifici negli ultimi anni. A differenza dei vaccini tradizionali, i vaccini terapeutici sfruttano il sistema immunitario per combattere la malattia, invece che per prevenirla, sfruttando dunque le difese naturali del corpo⁸.

L'indagine sull'innovazione nelle *pipeline* biofarmaceutiche registra come a fine 2011 vi fossero almeno 577 progetti in sviluppo clinico che utilizzavano nuovi approcci scientifici. In particolare ci si riferisce a:

- *la Antisense RNA interference (RNAi) therapy*, che agisce sulle cellule per "mettere a tacere" l'espressione genica (silenziamento genico). Secondo la suddetta indagine, due terapie RNAi hanno ricevuto l'approvazione del Fda, e 127 progetti in fase di ricerca clinica stanno utilizzando questo approccio;
- *la terapia cellulare*, un tipo di medicina rigenerativa, basata sull'introduzione di nuove cellule in un tessuto per trattare una malattia. Le strategie in fase di sviluppo in questo campo riguardano sia l'introduzione di cellule che rilasciano elementi che combattono la malattia, sia di cellule staminali che sostituiscono i tessuti danneggiati;

⁷ *Innovation in biopharmaceutical pipeline. A multidimensional view.*

⁸ Nell'aprile del 2010 il Sipuleucel-T è divenuto il primo esempio di un vaccino contro il cancro approvato dall'Fda. È indicato per il trattamento del cancro avanzato della prostata asintomatico o minimamente sintomatico che resiste al trattamento ormonale standard. Il cancro alla prostata è il secondo tipo di cancro più comune tra gli uomini negli USA, dopo il cancro della pelle, con all'incirca 240.000 nuove diagnosi nel 2011.

- *la terapia genica*, che consiste nell'inserimento, modifica o rimozione di geni, spesso con lo scopo di contrastare difetti genetici, malattie genetiche;
- *le Conjugated monoclonal antibodies*, anticorpi monoclonali che vengono aggiunti ad un agente citotossico. L'obiettivo è quello di sfruttare la selettività dell'anticorpo per consegnare il citossico alle cellule tumorali, risparmiando le cellule sane, e riducendo dunque gli effetti collaterali propri delle cura antitumorali;
- *i prodotti transgenici*, cioè farmaci generati in animali geneticamente modificati.

3. INDUSTRIA FARMACEUTICA E RICERCA E SVILUPPO (R&S) IN ITALIA

3.1. Il ruolo dell'industria

I dati strutturali dell'industria farmaceutica italiana pongono il nostro paese ai primi posti in ambito europeo, soprattutto sotto il profilo del valore della produzione, del numero di imprese e di quello degli addetti.

Infatti, nel 2013 le imprese operanti nel settore farmaceutico erano 311, impiegavano 62.300 occupati e sviluppavano un valore della produzione pari a oltre 27 miliardi di euro (27.611 mln€), superiore a quello delle vendite, di poco inferiore ai 21 miliardi (20.820 mln€). Questi valori assoluti, tradotti in termini percentuali, equivalgono a quote di valore della produzione e delle vendite, rispettivamente pari al 25,5% e al 18% del totale sviluppato dai paesi Big UE 5 (Germania, Italia, Francia, Regno Unito e Spagna), ovvero al 2° e al 3° posto nella graduatoria europea, dopo la Germania per il valore della produzione e la Germania e la Francia per il valore delle vendite (tab. 11).

Restringendo lo spettro di analisi all'area della ricerca e dello sviluppo promossi dall'industria farmaceutica, i relativi investimenti delle imprese del farmaco ammontano a 1.220 milioni di euro, pari al 4,2% degli investimenti totali effettuati in Europa, mentre il numero degli addetti impiegato in tali attività è pari a 5.950 unità (5,5% del totale addetti del settore) (tab. 12).

Tali quote, per quanto inferiori a quelle riscontrabili nei principali partner europei, quali la Germania, la Francia e il Regno Unito - dove si investono quote di risorse in R&S notevolmente superiori a quelle nazionali (Regno Unito 18,1% Germania 19,1%, Francia 15,3% di investimenti in R&S sul totale) e dove, conseguentemente, viene impiegato un numero di addetti altrettanto superiore (Regno Unito 21,2%, Francia 18,7% e Germania 18,8%) - se rapportate al contesto produttivo nazionale risultano avere un peso specifico rilevante.

Tab. 11 - Industria farmaceutica in Italia e principali Paesi europei. Anno 2013 (v.a.)

	Numero imprese	Numero occupati (*)	Valore della produzione (mln €) (*)	Fatturato totale (farmacia, e ospedali, ex factory, mln €)	Export di medicinali (mln €)
Germania	380	110.006	27.683	32.773	36.653
Italia 2012		63.500	25.713	20.820	
Italia 2013	311	62.300	27.611		15.967
Francia	253	95.692	20.750	28.605	21.158
Regno Unito	144	73.000	19.996	16.639	17.730
Spagna	213	36.713	14.069	15.456	7.777
Paesi Big Ue 5	1.301	378.911	108.211	114.293	99.285
Belgio	143	32.718	6.696	4.433	23.075
Irlanda	66	24.000	22.192	1.788	13.979
Svezia	43	12.867	6.598	3.464	4.805
Danimarca	61	19.535	8.725	1.998 (*)	6.904
Paesi Bassi	65	13.000	6.180 (*)	2.553	10.549
Grecia	42	14.586	858	2.650	1.005
Portogallo	57	8.000	1.387	2.857	638
Austria	43	11.195	2.753	3.208	4.265
Finlandia	17	5.308	1.465	1.997	712
Paesi Ue	1.838	520.120	158.885	137.244	165.217
Norvegia	15	3.800	745	1.545	-
Svizzera	111	40.070	35.000	4.120	-

(*) dati 2012

Fonte: elaborazione Censis su dati Farindustria - Indicatori farmaceutici, 2014

Infatti, i dati diffusi da Farindustria per il settore farmaceutico e *biotech* evidenziano come il contributo di questi settori industriali al totale degli investimenti in R&S sia significativo: nel 2013 gli investimenti promossi dal settore nel complesso sono stati pari a 9,3% rispetto al totale degli equivalenti investimenti promossi da tutte le imprese e, per le sole imprese farmaceutiche, all'8,2%. Tali percentuali salgono rispettivamente al 12,2% e al 10,8%, allorché si restringa il totale degli investimenti in R&S alle sole imprese manifatturiere (tab. 13).

Tab. 12 - Attività di Ricerca e Sviluppo in ambito farmaceutico in Italia e nei principali paesi europei. Anno 2012 (v.a. e val. %)

Paesi	Investimenti in R&S		Addetti R&S	
	mln €	% sul totale	mln €	% sul totale
Italia	1.220	4,2	5.950	5,5
Francia	4.392	15,3	20.263	18,7
Germania	5.481	19,1	20.386	18,8
Regno Unito	5.187	18,1	23.000	21,2
Belgio	2.343	8,2	3.753	3,5
Paesi Bassi	642	2,2	4.743	4,4
Grecia	84	0,3	-	-
Portogallo	88	0,3	781	0,7
Spagna	997	3,5	5.060	4,7
Svezia	942	3,3	3.062	2,8
Danimarca	1.411	4,9	7.486	6,9
Austria	453	1,6	900	0,8
Finlandia	172	0,6	1.238	1,1
Irlanda	194	0,7	2.600	2,4
Norvegia	141	0,5	676	0,6
Svizzera	4.965	17,3	8.463	7,8
Europa	28.712	100,0	108.361	100,0

Fonte: elaborazione Censis su dati Farindustria - Indicatori Farmaceutici, Luglio 2014

Tab. 13 - Investimenti in R&S nell'industria manifatturiera, nel settore di media-alta tecnologia e nel settore farmaceutico e biotech per la salute in Italia. Anno 2013 (val. %)

	Investimenti in R&S (% sul totale delle imprese)	Investimenti in R&S (% su industria manifatturiera)
Farmaceutica e biotech per la salute	9,3	12,2
Di cui farmaceutica	8,2	10,8
Settori media-alta tecnologia	61,4	80,7
Industria manifatturiera	76,1	-

Fonte: elaborazione Censis su dati Farindustria - Indicatori farmaceutici, 2014

Con specifico riguardo al *Red biotech*, il settore delle biotecnologie che si occupa dei processi biomedici e farmaceutici, stando agli ultimi dati disponibili⁹, tale settore in Italia si compone di 241 aziende, di cui 176 specializzate nella ricerca e produzione di farmaci biotech.

Allo stato attuale è possibile rilevare che, anche per la *pipeline* dei farmaci biotech, i prodotti destinati alle terapie oncologiche (169 pari al 42,0% del totale, tab. 14) costituiscono la principale componente. Seguono a distanza, come prodotti più ricorrenti, quelli per la cura di infiammazioni e malattie autoimmuni (41), di malattie infettive (41), patologie neurologiche (36) e di malattie metaboliche epatiche ed endocrine (30).

Tab. 14 - Farmaci biotech in sviluppo per area terapeutica in Italia. Anno 2013

	V.a.
Oncologia	169
Infiammazioni e malattie autoimmuni	41
Malattie infettive	41
Neurologia	36
Malattie metaboliche, epatiche ed endocrine	30
Cardiovascolare ed ematologia	24
Muscolo-scheletrico	20
Gastrointestinale	20
Dermatologia	15
Respiratorio	7
Totale	403

Fonte: elaborazione Censis su dati Farindustria - Indicatori farmaceutici, 2014

Infine, un indicatore utile per valutare anche se indirettamente vitalità e dinamismo delle biotecnologie in ambito biomedico è quello dato dal numero dei brevetti presentati tra il 2001 e il 2011 allo *European Patent Office* relativamente alle sperimentazioni negli ambiti della microbiologia e dell'ingegneria genetica.

I dati contenuti nella tabella 15 indicano come negli anni considerati l'incidenza dei brevetti *biotech* italiani sul totale dei brevetti *High-tech* si sia mantenuta ampiamente sopra le due cifre percentuali, attestandosi sul 16,4% nel 2002, scendendo al 15,9% nel 2007 ed al 13,5% nel 2011, per poi risalire al 15,1% nel 2012.

⁹ *Rapporto sulle biotecnologie in Italia, Ernst&Young, Farindustria, 2014*

Tab. 15 - Domande di brevetto registrate allo *European Patent Office* (Epo) da Italia ed altri paesi europei, anni 2001-2006-2011 (v.a.)

	2002		2007		2011		2012 (2)	
	Totale Hi-Tech	di cui: biotecnologie (1)	Totale Hi-Tech	di cui: biotecnologie (1)	Totale Hi-Tech	di cui: biotecnologie (1)	Totale Hi-Tech	di cui: biotecnologie (1)
Belgio	365	98	355	116	272	48	214	9
Bulgaria	2	-	2	-	2	-	2	-
Repubblica Ceca	6	1	16	5	23	3	6	1
Danimarca	255	126	240	105	204	64	73	6
Germania	4.014	838	3.384	534	2.496	322	1.391	151
Estonia	1	1	14	3	11	4	2	-
Irlanda	68	11	75	15	96	16	32	4
Grecia	19	6	13	4	9	1	5	1
Spagna	144	40	220	65	223	67	120	23
Francia	1.887	280	1.983	290	1.652	183	947	51
Italia	517	85	449	71	320	43	123	19
Croazia	4	-	3	0	1	-	1	-
Cipro	2	-	3	1	-	-	-	-
Lettonia	2	2	3	1	-	-	5	1
Lituania	0	-	3	2	4	2	5	1
Lussemburgo	4	1	7	1	4	1	3	-
Ungheria	16	5	41	4	38	7	16	1
Malta	1	-	-	-	-	-	-	-
Paesi Bassi	1.323	167	753	149	619	92	186	17
Austria	223	34	301	66	174	50	86	18
Polonia	11	3	39	8	48	12	41	4
Portogallo	4	2	37	9	15	4	1	-
Romania	2	-	16	1	8	1	4	1
Slovenia	12	5	18	2	11	4	4	1
Slovacchia	8	8	4	-	8	3	3	0
Finlandia	614	24	470	32	256	18	92	3
Svezia	480	101	793	62	542	31	225	2
Regno unito	1.594	354	1.241	197	862	113	370	7
EU27 (28 paesi) (3)	11.580	2.191	10.482	1.745	7.896	1.087	3.958	321
<i>Altri Paesi</i>								
Sud Africa	20	7	17	6	8	3	2	-
Canada	688	142	981	132	817	86	444	1
Stati Uniti	11.995	2.780	9.336	1.743	6.550	938	1.693	24
Messico	5	3	5	3	7	4	1	-
Brasile	20	9	27	12	19	5	10	1
Cina rep. Popolare	260	55	1.259	65	1.396	67	474	2
Giappone	7.641	828	6.160	576	4.464	373	1.700	23
Repubblica di Korea (sud)	1.113	71	2.072	97	1.910	67	1.621	18
India	77	31	124	19	213	19	120	2
Singapore	122	11	111	21	60	6	15	-
Israele	327	81	395	96	256	35	92	3
Australia	327	112	252	102	118	34	13	2
Nuova Zelanda	39	22	41	22	16	5	5	-
Mondo	35.168	6.566	32.532	4.878	24.916	2.865	10.892	457

(1) Microbiologia ed ingegneria genetica (micro-organism and genetic engineering)

(2) Dato al 2012 provvisorio

Fonte: Eurostat

3.2. Chi fa ricerca biomedica di base

E' noto come nel periodo più recente il mondo delle aziende farmaceutiche sia stato interessato da un processo di concentrazione aziendale, che ha portato allo sviluppo di poche realtà molto grandi che si affiancano ad una ventina di più piccole dimensioni.

Tale processo ha influenzato anche le strategie di ricerca, comportando un tasso maggiore di esternalizzazione della ricerca di base, spesso troppo dispendiosa per le grandi multinazionali. Sono dunque nate molte realtà *spin off*, sufficientemente piccole e flessibili per potersi concentrare su singoli progetti di ricerca, mentre la tradizionale azienda farmaceutica tende a preferire seguire “a distanza” queste attività di ricerca, eventualmente contribuendovi con specifici finanziamenti, ed inserendosi nel processo di sviluppo del farmaco (anche acquistando lo *spin off* stesso) in un secondo momento, se il progetto ha successo.

La ricerca di base dunque sembra sempre più basarsi sul lavoro delle strutture universitarie e di ricerca, o su realtà economiche da queste scaturite, per cui diventa fondamentale l'equilibrio tra investimenti pubblici e privati. Da questo punto di vista, la differenza tra realtà come quella statunitense, tuttora il più grande mercato farmaceutico, e realtà come l'Italia è significativamente marcata. Negli Stati Uniti, così come in altri paesi dove si pone maggiore attenzione all'importanza strategica della ricerca farmacologica sia dal punto di vista industriale sia sotto l'ottica del miglioramento della salute pubblica, l'investimento pubblico nella ricerca di base è elevato, e a questo si aggiunge quello delle *charities*. Ciò permette di sviluppare “prodotti intermedi”, ad esempio nuove molecole cui il mercato farmaceutico fa riferimento per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Anche in Italia, comunque, specie negli ultimi 10 anni, si è sviluppato il fenomeno degli *Spin-off* di universitari e di enti pubblici di ricerca. Secondo i dati del rapporto Netval 2014, al 31 dicembre 2013 gli *spin off* della ricerca pubblica¹⁰ erano 1.102, di cui l'87,4% costituito nell'ultimo decennio. In relazione ai settori di attività, dalla figura 8 emerge che nel settore

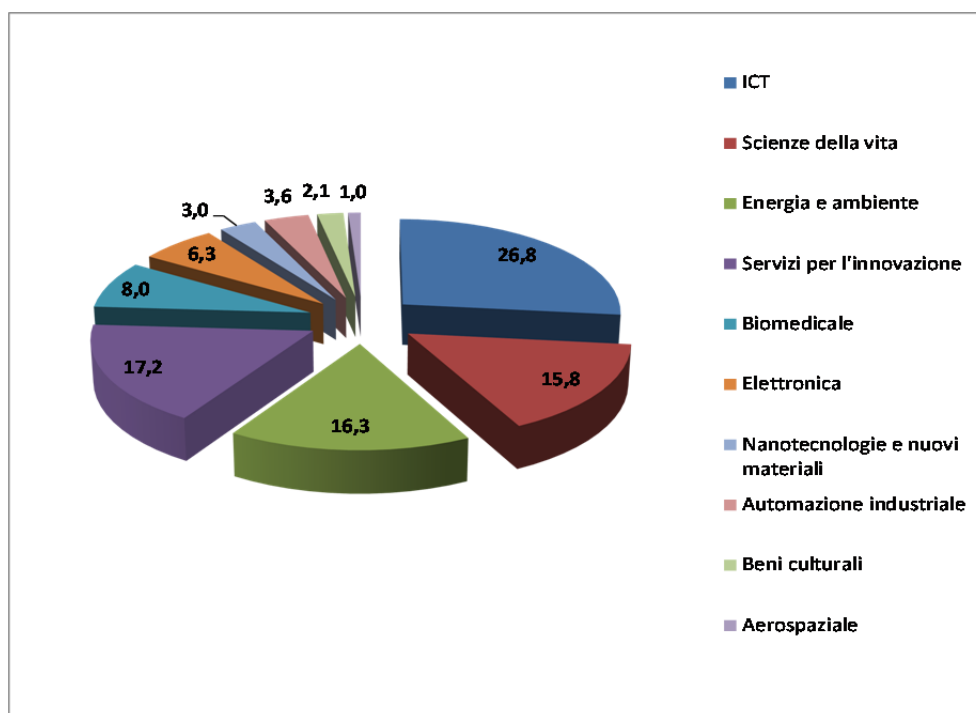
¹⁰ L'analisi Netval considera *spin-off* una “impresa operante in settori *high-tech* costituita da almeno un professore/ricercatore universitario o da un dottorando/contrattista/studente che abbia effettuato attività di ricerca pluriennale su un tema specifico, oggetto di creazione dell'impresa stessa”.

biomedicale è attivo l'8,0% degli *spin-off*, pari a 88 imprese, mentre quello delle scienze della vita consta di 174 *spin-off* (15,8%).

Nodale nel contesto italiano è inoltre il ruolo del Consiglio nazionale delle Ricerche (Cnr), il più grande Ente pubblico di ricerca del nostro paese. Lavorano al Cnr più di 11.000 addetti, di cui il 60% composto da ricercatori e tecnologici e l'ente si compone di una rete di 107 istituti di ricerca, organizzati in 7 dipartimenti tematici. Tra questi il Dipartimento Scienze biomediche (Dsb).

A fine 2013, si registravano 59 società *spin off*, la cui nascita è stata favorita dal Cnr, di cui 6 a partecipazione diretta di tale Ente. Alcune di questi *spin off* hanno goduto di finanziamenti pubblici, del Miur o di fondi regionali, e/o hanno usufruito di premi nazionali o internazionali per le migliori idee di *start up*. In altri casi, si è avuto il sostegno di partner industriali o di investitori specializzati *nell'early stage financing*. Per le iniziative più recenti, si sono aggiunti anche gli strumenti istituiti dalle banche per la promozione ed il sostegno di nuove realtà imprenditoriali (fig. 15).

Fig. 15 – Settori di attività delle imprese *spin-off* attive al 31 dicembre 2013 (val. %)



Fonte: elaborazione Censis su dati Netval, 2014

3.3. La sperimentazione clinica del farmaco

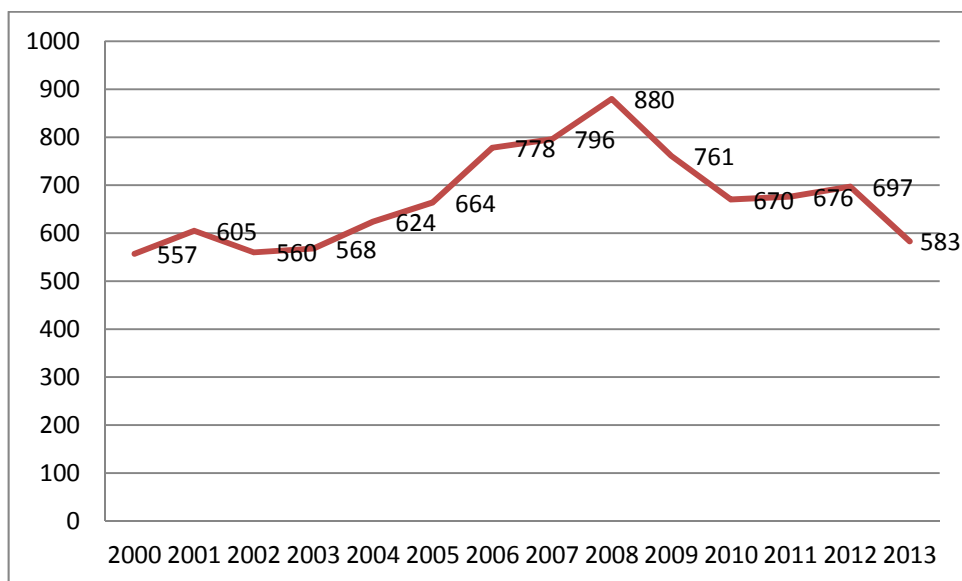
Per complessità e dimensioni economiche, natura delle informazioni generate e numero di ricercatori e pazienti coinvolti, la sperimentazione clinica rappresenta l'attività di maggior criticità nello sviluppo del farmaco. Strettamente dipendente dal contesto scientifico, è funzionale sia al miglioramento della sanità (a motivo dell'acquisizione di nuove procedure terapeutiche e dell'anticipato accesso all'innovazione terapeutica) che allo sviluppo economico e sociale del territorio nel quale viene condotta (grazie alle prestazioni fornite dagli enti ospedalieri ed alla attività dei diversi operatori interessati). Per tali motivi, gran parte dei paesi a economia avanzata ed emergente riconoscono un interesse primario alla sperimentazione clinica dei farmaci e ne promuovono lo sviluppo, intervenendo sui fattori di attrazione ed alimentando in tale modo una crescente competitività.

La sperimentazione di un nuovo farmaco sui pazienti rappresenta la fase di maggiore rilevanza del processo di sviluppo di un farmaco, sia per la delicatezza di tale attività sia per il notevole peso dal punto di vista economico che essa comporta per le imprese farmaceutiche. Secondo i dati elaborati da PhRMA, the *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*¹¹ gli investimenti negli studi clinici (fasi I, II e III), costituiscono il 56,9% degli investimenti totali in ricerca e sviluppo effettuati dalle imprese farmaceutiche nel mondo.

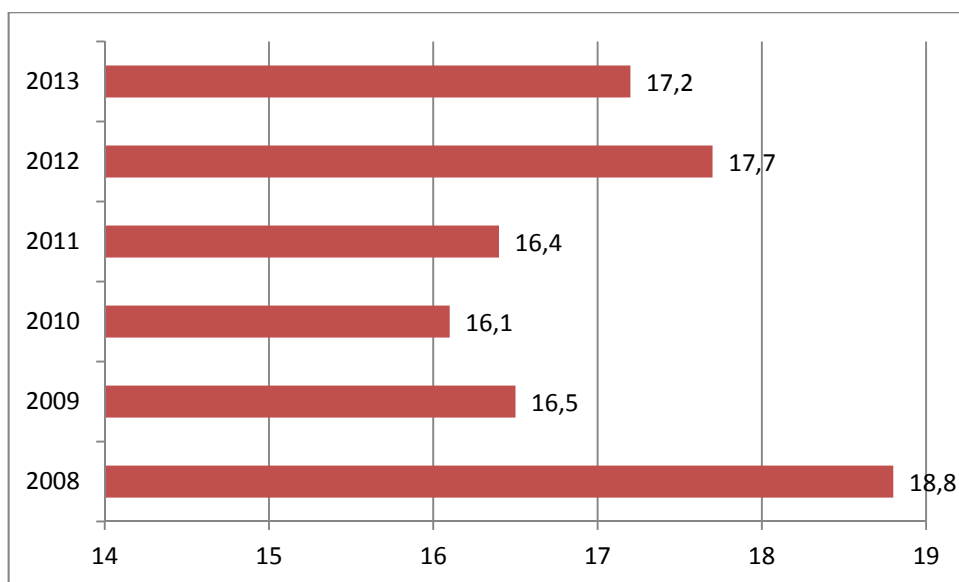
Secondo l'ultimo rapporto Aifa sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, tra il 2010 ed il 2012, nonostante la crisi globale, il numero di studi clinici realizzati nel nostro paese è aumentato nel triennio passando da 670 a 697, prefigurando un'inversione di tendenza rispetto al decremento degli anni 2009-2010. Tale inversione non è stata però confermata dai dati del 2013 che, in un contesto di riduzione della sperimentazione clinica nell'area europea, segnano un decremento significativo in valori assoluti, passando da 697 a 583, pur riuscendo sostanzialmente a mantenere la relativa quota di mercato a livello europeo (fig. 16).

Il volume di sperimentazioni effettuate in Italia nel 2013 corrisponde, infatti, al 17,2% del totale delle sperimentazioni realizzate nell'Unione Europea, contro il 17,7% dell'anno precedente (fig. 17).

¹¹ PhARMA, *Annual memberships survey*, 2013.

Fig. 16 - Andamento delle sperimentazioni cliniche in Italia – 2000-2013 (v.a)

Fonte: elaborazioni Censis su dati Aifa, 13° rapporto sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 2014

Fig. 17 -Sperimentazioni cliniche. Confronto Unione Europea-Italia (*), anni 2008-2013 (val. %)

(*) il numero di sperimentazioni cliniche nella UE è ricavato dalle statistiche del sito EudraCT

Fonte: elaborazioni Censis su dati Aifa, 13° rapporto sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 2014

Lo scenario delineato dai dati elaborati dall'Aifa si presenta nel complesso ancora abbastanza positivo, anche se non mancano degli spazi di miglioramento e delle criticità, se si sposta l'analisi sul piano internazionale, quello su cui oggi si gioca la competitività del settore.

Il confronto internazionale evidenzia infatti come, a livello globale, il nostro paese potrebbe conquistare ulteriori spazi. Nella classifica dei 25 paesi per volume di pazienti coinvolti in sperimentazioni cliniche condotte da imprese farmaceutiche¹², l'Italia si colloca, in relazione al triennio 2010-2012, al 23° posto, mentre tra i nostri competitor europei, la Germania è al 3° posto (dopo Stati Uniti e Giappone), il regno Unito al 9° posto, la Francia al 12° e la Spagna al 15°. Inoltre, nel confronto con il triennio 2007-2009, si è assistito ad una riduzione del volume dei pazienti coinvolti superiore al 75%. (tab. 18).

Nel triennio 2011 – 20123, rispetto al triennio 2008-2010 la posizione dell'Italia è la 19^ rispetto a Germania (4^), Regno Unito (8^), Spagna (9^) e Francia (12^). Il medesimo rapporto indica che in Italia la riduzione del volume di pazienti che hanno iniziato l'arruolamento in studi clinici nel triennio 2011-2013 rispetto al triennio precedente è pari al 50%.

I dati EUDRA-CT confermano la situazione relativa alla sperimentazione clinica condotta dall'industria farmaceutica in Italia, mentre evidenziano una percentuale di studi non commerciali alquanto superiore (sebbene ridotta nel 2013 sia in numero assoluto che percentuale, pari al 38% rispetto all'anno precedente).

Inoltre, nella classifica di attrattività dei paesi per la sperimentazione clinica dei farmaci condotta dalle imprese farmaceutiche, elaborata sulla base dell'A.T Kearney 2010 clinical Trial Attractiveness index, l'Italia non compare tra i primi 30 paesi, mentre, tra i paesi europei, la Germania si colloca al terzo posto, la Spagna al settimo, la Francia al nono, e sono presenti in graduatoria, nell'ordine, anche Danimarca, Finlandia, Polonia, Repubblica Ceca, Ungheria, Regno Unito, Svizzera e Irlanda.

¹² 2013 *Global Clinical performance metrics programme di Cmr International-Thomson Reuters.*

Tab. 18 - Graduatoria dei primi 25 paesi del mondo per numero di pazienti arruolati in sperimentazione clinica del farmaco nel triennio 2010-2012 e var. % dei pazienti rispetto al triennio 2007-2009

Rank	Paese	N. pazienti	riduzione % pazienti
1	USA	≥ 30.000	≤ 70
2	Giappone	≥ 20.000	≤ 50%
3	Germania	≥ 10.000	≤ 70
4	Polonia	≥ 10.000	≤ 70
5	Federazione Russa	≥ 10.000	≤ 70
6	Cina	≥ 10.000	≤ 50%
7	Ucraina	≥ 10.000	≤ 50%
8	Canada	≥ 5.000	≥ 70%
9	Regno Unito	≥ 5.000	≥ 70%
10	India	≥ 5.000	≥ 70%
11	Romania	≥ 5.000	≤ 50%
12	Francia	< 5.000	≤ 70
13	Ungheria	< 5.000	≤ 70
14	Australia	< 5.000	≤ 50%
15	Spagna	< 5.000	≤ 70
16	Sud Africa	< 5.000	≤ 70
17	Corea del Sud	< 5.000	≤ 70
18	Argentina	< 5.000	≤ 70
19	Messico	< 5.000	≤ 70
20	Repubblica Ceca	< 5.000	≤ 70
21	Bulgaria	< 5.000	≤ 50%
22	Brasile	< 5.000	≥ 70%
23	Italia	< 5.000	≥ 70%
24	Slovacchia	< 5.000	≤ 50%
25	Finlandia	< 5.000	≤ 50%

Fonte: Thomson Reuters CMR international, 2013

Per decenni protagonista quasi esclusiva della R&D del farmaco, da alcuni anni l'industria è affiancata in tale processo da nuovi attori – accademia, sanità ed operatori sanitari in generale, fondazioni, charities e pazienti – che stanno acquisendo un ruolo di guida ed indirizzo su diverse fasi del processo di R&D. I nuovi composti sono oggi scoperti in numero e percentuale sempre maggiore in ambito accademico (17% dei farmaci autorizzati da EMA tra 2010 e 2012 sono stati scoperti in università) e sviluppati dalle grandi aziende farmaceutiche attraverso modalità collaborative, secondo il

modello *Search & Develop*. La sperimentazione clinica è oggi condotta con il ruolo di sponsor sia di ricercatori che di network di pazienti. La sperimentazione clinica controllata su popolazioni ristrette ed omogenee in condizioni di assistenza definite, per decenni alla base delle decisioni relative ad autorizzazione e rimborso dei farmaci, mantiene la propria esclusività nel solo dominio regolatorio, mentre per le decisioni sul valore del farmaco, sul suo prezzo e sul suo rimborso è affiancata in misura sempre maggiore da studi condotti nelle reali condizioni di uso e nello specifico contesto di assistenza, sia con metodi sperimentali (sperimentazione clinica pragmatica) che osservazionali su database e registri.

Lo sviluppo clinico dei 5.823 composti della Pipeline Clinica 2014 è condotta in un contesto sempre più globale e competitivo, nel quale vecchi e nuovi attori stanno adeguando le proprie infrastrutture di ricerca a livello nazionale e locale al fine di partecipare in quote maggiori a tale attività.

4. PRINCIPALI STRUMENTI A SUPPORTO DELLA RICERCA SCIENTIFICA E BIOMEDICA IN EUROPA E

(...)

4.3. *Payment by results* e gestione dell'innovazione terapeutica d'avanguardia

A fronte di nuovi medicinali o indicazioni terapeutiche sostenute da premature evidenze di efficacia e degli ingenti costi che i servizi sanitari nazionali dovrebbero sostenere senza certezza di benefici reali, la valutazione del rapporto costi/efficacia sta assumendo un ruolo sempre più dirimente in molti paesi europei, tra cui l'Italia.

L'approccio comune alle diverse esperienze nazionali è quello del cosiddetto *value for money*, che consiste nel rapportare l'incremento di costo di un trattamento innovativo al corrispondente beneficio clinico.

Attraverso le modalità del cosiddetto *payment by results*, le transazioni economiche tra produttori e servizi sanitari nazionali sono riconducibili a modalità di *payback*, ovvero di restituzione da parte delle industrie produttrici di parte dei loro ricavi in rapporto al numero di pazienti trattati che non abbiano risposto positivamente a un certo farmaco, ed anche in relazione allo sfondamento dei tetti prefissati.

L'adozione di questi dispositivi regolatori se, da un lato, rappresenta un ulteriore elemento di complessità nella gestione dei rapporti tra le parti, dall'altro fornisce strumenti per il conseguimento di accordi possibili a fronte dell'attuale situazione congiunturale.

Infatti, i servizi sanitari nazionali devono necessariamente trovare un punto di equilibrio tra vincoli di bilancio e misure *spending review* imposte alle politiche pubbliche e pressioni di opinione pubblica, pazienti e produttori, affinché ogni innovazione sia resa quanto prima disponibile.

L'industria farmaceutica, da parte sua, se vede accrescersi il rischio di una riduzione della redditività dei propri investimenti scientifici e produttivi, ad un tempo ha la possibilità di praticare sul mercato internazionale prezzi nominali omogenei tra i diversi paesi, sostituendo allo strumento della mera

“scontistica”, quello dei cosiddetti accordi di *payment by results o cost-sharing*, attraverso i quali può essere disciplinata la restituzione dei pagamenti erogati dei servizi sanitari nazionali, tenuto conto dell’efficacia clinica di farmaci oggetto di convenzione.

Nell’ambito delle politiche nazionali volte al contenimento ed al controllo dei costi dei farmaci innovativi, nel nostro paese un ruolo nodale è svolto dai registri di monitoraggio dei farmaci promossi dall’Aifa, attraverso i quali vengono gestiti gli accordi di rimborso condizionato¹³.

Tali registri, recentemente innovati e migliorati attraverso la loro migrazione ad una avanzata piattaforma web, nascono in realtà principalmente allo scopo di verificare l’appropriatezza prescrittiva, dopo l’autorizzazione di un medicinale per una specifica indicazione terapeutica.

Ad essi si affiancano registri di patologia nazionali e locali, spesso promossi da società scientifiche, che raccolgono dati epidemiologici sulla malattia in oggetto.

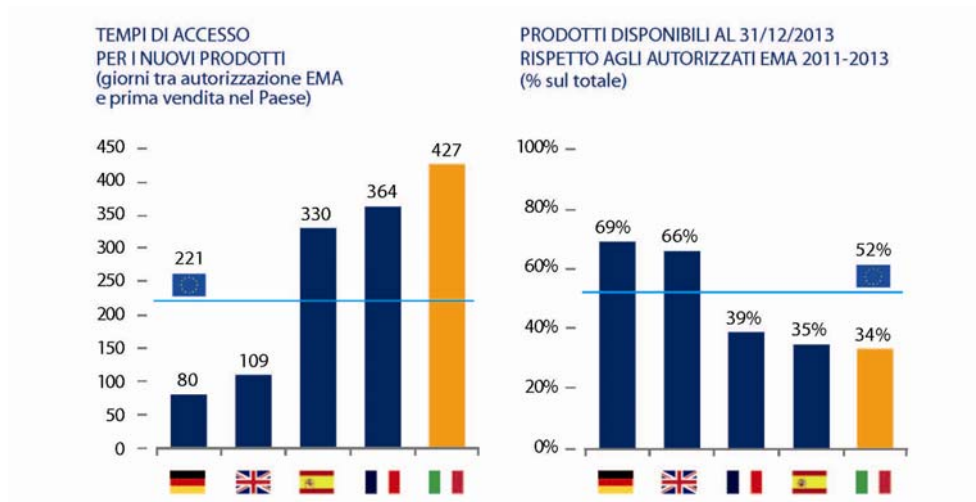
Si tratta di un patrimonio informativo importantissimo, di cui non si sfruttano ancora tutte le potenzialità. Nello specifico, è stato sottolineato come sarebbe auspicabile che i dati disponibili fossero messi a disposizione del sistema della ricerca sanitaria, e della pratica clinica. In un contesto in cui si tende ad accelerare l’immissione sul mercato dei nuovi farmaci, tali registri possono avere una fondamentale funzione di validazione di efficacia.

Per quanto riguarda quest’ultimo aspetto, occorre sottolineare che attualmente i tempi di immissione sul mercato dei prodotti nuovi/innovativi, dopo la loro approvazione da parte dell’EMA, sono più lunghi che non negli altri paesi Big UE, arrivando in media a 427 giorni (fig. 18)

¹³ Criteri per la rimborsabilità condizionata applicati dall’Aifa:

- *Cost-sharing* è previsto uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento;
- *Risk-sharing*: rispetto al *cost-sharing*, lo sconto si applica esclusivamente ai pazienti eleggibili, ma non responsivi alla prima valutazione;
- *Payment by result* si estende il principio del *risk-sharing* con una copertura totale del farmaco utilizzato, in caso di fallimento terapeutico alla prima valutazione.

Fig. 18 - Tempi di accesso per i nuovi prodotti (giorni tra autorizzazione Ema e prima vendita nel Paese)



Nota: indagine su tutti i nuovi prodotti autorizzati Ema tra il 2008 e il 2013

Fonte: elaborazioni Farindustria su dati Ims, Cerm

Oltre alle lunghe procedure per l'autorizzazione a livello nazionale (12-15 mesi) sussistono anche tempi e modalità diversificati per l'inserimento dei farmaci nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali, come nel caso della frequenza delle riunioni delle commissioni deputate alle autorizzazioni che, come mostra la tab. 19, possono essere convocate mensilmente ma anche ogni 6 mesi (Campania, Molise).

Tab. 19 - Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali (Ptor)

Regione	Ptor		Frequenza riunioni	Composizione commissione	Processo inserimento	Avvio processo	Informazioni processo inserimento	Tempi pubblicazione esiti
	Si Operativo	No						
Abruzzo	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Sito regionale	1 mese
Basilicata	Si		6 mesi	Farm	Bottom – Up	Clinico	Incerto	> 3 mesi
Calabria	Si		Da definire	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Da definire	Da definire
Campania	Si		6 mesi	Farm – Others	Bottom – Up	Clinico	Incerto	> 3 mesi
Emilia Romagna	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Sito regionale	1-3 mesi
Friuli		X						
Lazio	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Top – Down	Industria	NO	> 3 mesi
Liguria	Solo 6 Atc		1,5 mesi	Farm	Bottom – Up	Clinico	Incerto	Da definire
Lombardia		X						
Marche	Si		3 mesi	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Industria	Sito regionale Stralcio verbale	Da definire
Molise	Si		6 mesi	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Incerto	> 3 mesi
Piemonte	Si		3 mesi	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Incerto	> 3 mesi
Puglia	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico-Industria solo fascia A e C	Da definire	Da definire
Sardegna	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Sito regionale	> 3 mesi
Sicilia	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Top – Down	Industria	Decisioni motivate sul sito Assessorato	Non pubblicati
Toscana – Estav No	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Incerto	
Toscana – Estav Centro	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Top – Down	Clinico	Incerto	Non pubblicati
Toscana – Estav Se	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Top – Down	Clinico	Incerto	Non pubblicati
Trentino – P.A. Bolzano	Si		Da definire		Bottom – Up	Clinico	Da definire	Da definire
Trentino – P.A. Trento	Si		1 mese	Farm – Cli – Others	Top – Down	Clinico	Incerto	Non pubblicati
Umbria	Si		3 mesi	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	NO	Non pubblicati
Valle d' Aosta	Si		3 mesi	Farm – Cli – Others	Bottom – Up	Clinico	Incerto	> 3 mesi
Veneto		X	2 mesi (Ctrf)	Farm – Cli – Others	Da definire	Da definire	Da definire	Da definire
Italia	17 + 3 A.V.							

Fonte: Farmindustria, Indicatori farmaceutici, luglio 2014