



FARMINDUSTRIA



ASSOBIOTEC
FEDERCHIMICA

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie



Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2013

Indice



Introduzione	3
01 Executive summary	7
02 La nuova risposta ai bisogni di salute	11
03 Il settore del farmaco biotech: una risorsa per il Paese	15
04 Le imprese del settore: diverse e tutte importanti nei rispettivi territori	23
05 Una pipeline di farmaci ricca ed in fase di sviluppo avanzato	29
06 I farmaci biotech in commercio nelle diverse aree terapeutiche	35
07 Approfondimenti	37
08 Metodologia	49

Introduzione



L'Italia in crisi ha, tra le altre, una forte leva di crescita nelle imprese del farmaco biotech.

Una realtà in continua evoluzione che, con la sua capacità di innovazione e la sua produzione di valore, può rappresentare una risposta concreta al bisogno di sviluppo.

È una leva che però incontra nel nostro Paese ostacoli regolatori e legislativi che limitano, ritardano o addirittura impediscono l'accesso all'innovazione, con blocchi di carattere economicistico volti unicamente al contenimento della spesa pubblica.

Basti qui ricordare come un nuovo farmaco debba attendere 12/15 mesi per l'autorizzazione nazionale dopo quella comunitaria, 12 per l'inserimento nei prontuari regionali e infine due prima di essere effettivamente utilizzato negli ospedali.

Un ritardo che penalizza sia l'industria operante in Italia sia i pazienti che finiscono con l'aver a disposizione le nuove terapie molto tempo dopo quelli di altri grandi Paesi europei.

Eppure i farmaci biotech offrono risposte innovative ai bisogni di salute con veri e propri "salti" nelle cure e con miglioramenti dei prodotti già disponibili, in termini di efficacia, reazioni avverse e modalità di somministrazione.

È quindi ora che all'industria farmaceutica sia riconosciuto il ruolo che gioca sotto il profilo economico e sotto quello della terapia.

Come non valutare l'importanza di avere sul territorio nazionale attività di ricerca e stabilimenti che producono in Italia ed esportano in tutto il mondo?

Occupazione qualificata, sinergie con le Università e con i Centri di ricerca pubblici e privati, export, manifattura hi-tech: il nostro Paese è guardato con interesse dai grandi gruppi internazionali per la qualità e l'affidabilità del capitale umano, ma gli ostacoli descritti e una politica disattenta allontanano i nuovi investimenti e pongono a rischio quelli esistenti.

Nella competizione globale anche con le economie emergenti, è necessario invece puntare sulla capacità di attrarre risorse fresche che diano ossigeno all'industria, all'economia e all'occupazione.

Guardare solo ai risparmi di breve periodo fa pagare un costo altissimo nel medio-lungo.

Se le imprese nazionali e internazionali che hanno investito nel biotech decidessero, a fronte di condizioni stabilmente contrarie, di delocalizzare o chiudere i propri stabilimenti, non ci guadagnerebbe nessuno.

È necessario quindi un impegno radicalmente nuovo delle Istituzioni per eliminare le condizioni penalizzanti che rischiano di compromettere le potenzialità del settore anche in termini di driver di sviluppo industriale.

Per consolidare e favorire ulteriormente la presenza del comparto del farmaco biotech sono fondamentali un quadro normativo stabile, condizioni competitive con i principali Paesi europei con tempi più brevi per l'accesso e per il pagamento e una politica che sappia valorizzarne le capacità in R&S.

E questo senza dimenticare la tutela effettiva della proprietà intellettuale.

L'innovazione è un investimento cruciale per la qualità e la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale e un'opportunità per l'intero Sistema Paese. E non un costo da ridurre.



Massimo Scaccabarozzi
Presidente Farindustria

Introduzione



Sono passati 60 anni da quando, nel 1953, gli americani Watson e Crick arrivarono alla definizione della struttura del DNA, e ci basta pensare agli enormi sviluppi che la ricerca nel campo delle Scienze della Vita ha conosciuto da quella fondamentale scoperta, e alle straordinarie possibilità che ancora oggi a essa si associano, per comprendere il contributo delle biotecnologie al progresso scientifico e tecnologico, e allo sviluppo dell'economia.

Grazie alle biotecnologie è oggi possibile curare, in una prospettiva radicalmente nuova, molte malattie che, ancora pochi anni fa, non trovavano risposte terapeutiche adeguate. Ci basti citare le patologie oncologiche, infiammatorie, autoimmuni, o a quelle di origine genetica, tra le quali alcune gravi malattie rare, o a molte malattie neurologiche e degenerative, così come alla terapia del dolore. Non è un caso, quindi, che tra i molti farmaci innovativi oggi in sperimentazione clinica, più del 40% siano di origine biotecnologica: proteine ricombinanti, anticorpi monoclonali, prodotti basati sulla tecnologia degli acidi nucleici, o prodotti per la terapia cellulare, genica o rigenerativa - le cosiddette Terapie Avanzate. Di fatto, entro il 2025 circa il 70% dei prodotti approvati saranno biotecnologici.

Anche in Italia, quello della salute è il segmento di punta dell'intero comparto biotecnologico. In esso opera un rilevante numero di imprese, la cui pipeline evidenzia un trend sicuramente positivo per numero di farmaci innovativi e stadio di sviluppo raggiunto; tra queste, le sole pure biotech contribuiscono con 136 prodotti in sviluppo, cui vanno aggiunti 67 progetti di discovery. Nonostante l'attuale congiuntura economico-finanziaria costringa molte imprese a operare in condizioni spesso ai limiti della sopravvivenza, il red biotech rimane un settore estremamente dinamico, con livelli di autentica eccellenza nelle aree delle Terapie Avanzate e dei Farmaci Orfani, due importantissimi filoni della ricerca, nei quali il connubio biotecnologie e innovazione appare ormai indissolubile.

Sussistono, tuttavia, molte criticità strutturali che condizionano la sostenibilità stessa del sistema italiano dell'innovazione in campo farmaceutico. Per sua natura, l'industria del farmaco biotecnologico è un settore ad altissima intensità innovativa, che destina una quota ingente del proprio fatturato, o dei costi operativi, ad attività di R&S - circa il 45% nel caso delle nostre imprese pure biotech.

Per questo motivo, anche le imprese italiane necessitano non solo di incentivi fiscali ed economici alla ricerca, ma anche di un contesto regolatorio a essa favorevole, e comunque tale da valorizzare e accrescere le competenze esistenti, e attrarre nuovi progetti e investimenti.

Nel caso delle sperimentazioni cliniche, per esempio, l'Italia rimane una realtà di eccellenza nelle ultime Fasi di sviluppo clinico, mentre manca di competitività nella conduzione delle Fasi I e II, di norma affidate a centri specializzati stranieri. Proprio a tal proposito, nell'ottobre 2012, Assobiotec, AIFA e ISS hanno sottoscritto un documento programmatico per l'incentivazione alla sperimentazione clinica nel campo delle biotecnologie, con l'obiettivo di individuare misure e procedure in grado di promuovere e agevolare l'avvio di un numero sempre maggiore di sperimentazioni cliniche di Fase I e II.

Inoltre, se le biotecnologie rappresentano l'autentico incubatore dei farmaci innovativi, e l'industria biotech per la salute investe in Italia oltre 1,7 miliardi di Euro, è ora che questo sforzo sia riconosciuto, e che anche in Italia sia premiato il valore dei prodotti innovativi che arrivano sul mercato. È quindi fondamentale ridefinire i criteri di valutazione del valore dell'innovazione. Per l'industria di ricerca è, infatti, indispensabile conoscere tali criteri fin dalle fasi di impostazione dello sviluppo clinico, poiché solamente un approccio metodologico appropriato, trasparente e teso a riconoscere il valore dell'innovazione incentiverà una ricerca sempre più innovativa, nell'interesse della salute dei cittadini. Un interesse che occorre tutelare garantendo ai pazienti un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, in un contesto di reale razionalizzazione della spesa pubblica, e sostenendo la competitività delle imprese che investono in ricerca e innovazione.



Alessandro Sidoli
Presidente Assobiotec

01

Executive summary



Il settore delle biotecnologie per la salute è in prima linea nel definire risposte innovative ai bisogni di salute della società moderna rappresentando in molti casi una nuova speranza di cura per patologie diffuse e malattie rare.

La seconda edizione del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico ha l'obiettivo di fotografarne l'evoluzione, i principali trend e le nuove sfide oltre a fornire approfondimenti su alcune tematiche rilevanti.

La rilevanza del settore è confermata dal sempre più ampio contributo offerto nella scoperta di nuove cure: le biotecnologie hanno assunto un ruolo crescente diventando una delle prime leve nell'identificare nuove risposte per malattie precedentemente incurabili e fornendo quindi nuove speranze a chi, in precedenza, non ne aveva.

Il settore del farmaco biotech in Italia si compone di imprese del farmaco e di altre aziende biotech. Per le sue caratteristiche si configura come una risorsa per il Paese in termini di investimenti, fatturato ed occupazione, ma soprattutto per la rilevanza della ricerca e dell'innovazione rispetto agli altri settori.

Il comparto in cui si colloca il settore del farmaco biotech è quello red biotech, a sua volta incluso nell'ampio settore delle biotecnologie che nel 2011 è risultato composto da 407 imprese (-1,2% rispetto all'anno precedente), con 7.152 milioni di fatturato (+6,3%), 1.832 milioni di investimenti in R&S (+2,9%) e 6.739 addetti in R&S (-0,1%).

Il red biotech contribuisce per il 58% al numero di imprese (235 su 407), con risultati importanti in termini di fatturato (95%, ovvero 6.766 milioni), investimenti (92%, ovvero 1.691 milioni), addetti in R&S (81%, ovvero 5.436 unità). I trend sono in crescita per quanto riguarda fatturato e investimenti (rispettivamente 5% e 3,4%), mentre si registra una diminuzione del numero di imprese ed una riduzione del numero di addetti in R&S (rispettivamente del -4,1% e del -0,8%).

A sua volta il settore del farmaco biotech determina larga parte del red biotech. Il trend pressoché stabile del numero di addetti in R&S (4.846 unità rispetto alle precedenti 4.885) è determinato da un lato dal contributo crescente delle imprese del farmaco (+3,3%) e dall'altro dalla riduzione delle altre biotech del farmaco (-11,3%). Seppur con un numero di imprese in diminuzione (-4,9%), il fatturato

(pari a 6.052 milioni) e gli investimenti in R&S (1.410 milioni) sono maggiori rispetto allo scorso anno, rispettivamente del 5% e del 3,1%.

Le 53 imprese del farmaco rappresentano la parte preponderante del comparto: fatturato pari a 5.627 milioni (93% del totale), investimenti in R&S pari a 1.091 milioni (77% del totale), 3.627 addetti impiegati in R&S (75%). Le 122 altre biotech del farmaco hanno un fatturato attestatosi a 425 milioni, con una riduzione rispetto all'anno precedente dovuta all'uscita di 9 imprese dal settore, e con investimenti in R&S pari a 319 milioni.

Le aziende del farmaco biotech, sia grandi imprese sia PMI, offrono con la loro attività un contributo significativo alla crescita del PIL delle Regioni nelle quali operano.

Il settore del farmaco biotech è costituito da 114 micro e piccole realtà, 29 medie imprese e 32 grandi aziende.

Le micro e piccole imprese sono soggetti importanti perché dedicate soprattutto alla Fase di discovery e in aree terapeutiche di nicchia. In termini di attività industriale, si registra un aumento del fatturato complessivo del 5,6% (283 milioni) ed una contrazione (-2,7%) del numero di addetti in R&S (712 unità). Gli investimenti in R&S sono cresciuti del 3,2% attestandosi a 287 milioni (pari al 20,4% del totale). La strategia di impresa più adottata si conferma essere quella *pipeline centric* e la partnership la forma di accordo preferita. L'autofinanziamento e i finanziamenti pubblici rappresentano invece le principali fonti utilizzate per il sostentamento delle relative attività.

Un trend differente rispetto alle altre tipologie è emerso dall'analisi delle medie imprese, che sono risultate in prevalenza filiali di multinazionali (40%): una riduzione degli investimenti in R&S fino a 213 milioni (-1,4%) e un aumento dei fatturati prodotti attestatisi a 479 milioni (+65,7%), quest'ultimo dovuto in larga parte alle elevate performance fatte registrare da un'impresa multinazionale che ha stabilito nel 2011 la sua sede in Italia e da un'altra multinazionale già presente, invece, nel campione dello scorso anno. I 900 dipendenti occupati in R&S rappresentano il 18,6% del totale. In prevalenza *pipeline centric* (45%) e *know how centric* (37%), utilizzano soprattutto partnership quali strategie di accordo, mentre a livello fonti di finanziamento le scelte risultano eterogenee.

Le grandi imprese confermano il proprio ruolo di traino del comparto e sono sempre più orientate a riuscire ad immettere sul mercato, spesso in partnership con le PMI, un primo farmaco completamente sviluppato in Italia: la fotografia della loro pipeline, complessivamente composta da 186 progetti, evidenzia la presenza di 79 progetti in Fase III e 59 in Fase II. Tali imprese, che generalmente autofinanziano le proprie attività e sono interessate a in-licensing e co-licensing, si confermano le più rilevanti in tutte le dimensioni di analisi: in termini di fatturato (5.290 milioni, in crescita dell'1,6%), di investimenti in R&S (910 milioni, in aumento del 4,1%) e di addetti impiegati in R&S (3.234 unità, sostanzialmente stabile).

A livello geografico, il primato è detenuto dalla Lombardia che con 70 imprese (13 grandi, 17 medie, 40 piccole e micro) attrae il maggior numero di attività imprenditoriali in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S. Emerge che anche in Toscana le aziende del farmaco biotech riescono con la loro attività ad offrire un contributo rilevante alla crescita economica dei territori in cui sono insediate.

Indice del potenziale innovativo del comparto del farmaco biotech è la presenza di una pipeline fortemente orientata verso le ultime fasi della ricerca clinica, che permette di sperare in concreti risultati nel prossimo futuro sia in termini di nuove risposte alle esigenze di salute in diverse aree terapeutiche sia in termini di Autorizzazione all'Immissione in Commercio di nuovi farmaci biotech.

Le imprese del settore del farmaco biotech, nonostante una differenziazione delle loro attività tra drug delivery, drug discovery e vaccini, si occupano in prevalenza di prodotti terapeutici (149 su 175), che generano gran parte dei risultati dell'intero settore: con 5.418 milioni di fatturato (90% del totale), tale segmento è in crescita (5,3%). I prodotti farmaceutici sono preponderanti anche per investimenti e addetti in R&S con 1.145 milioni impiegati in attività di R&S (81% del totale, con un incremento del 2,6%) e 3.972 posti di lavoro in attività di R&S (82% del totale, con una riduzione dell'1%).

La pipeline dei prodotti farmaceutici in sviluppo in Italia ne conta 359: il 59% è in Fase II ed in Fase III. Le imprese del farmaco hanno il 60% dei progetti in sviluppo mentre è in capo alle altre biotech del farmaco il restante 40%.

La Fase di preclinica (27% del totale) è l'attività principale di altre biotech del farmaco (58%), mentre le imprese del farmaco si concentrano sulle fasi di sviluppo più avanzate (44% in Fase III, 35% in Fase II). Anche quest'anno si conferma la tendenza alla specializzazione delle imprese del settore.

L'oncologia continua ad essere l'area terapeutica con il maggior numero di progetti di R&S (44%). Analizzando lo stato di avanzamento dei prodotti in pipeline delle aree terapeutiche, gran parte dei prodotti oncologici sono già nelle fasi conclusive di sviluppo. Come lo scorso anno, la maggior parte della pipeline è costituita da anticorpi monoclonali¹ (28%), prodotti a basso peso molecolare (27%) e proteine ricombinanti (13%).

■ 1 Le definizioni delle diverse tipologie di prodotti sono riportate nel capitolo 8 "Metodologia".



Dall'analisi è emerso che 10 progetti hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano dall'EMA, 5 dalla FDA e 34 da entrambe, per un totale di 49 farmaci designati orfani.

I farmaci biotech rappresentano oggi una realtà in evoluzione che offre soluzioni e prospettive di cura inimmaginabili anche solo nel recente passato.

L'analisi del mercato offre infatti evidenze concrete che si sostanziano nella disponibilità di differenti tipologie di farmaci impiegati in molte delle principali aree terapeutiche.

Sono 109 i farmaci biotecnologici disponibili (80% dei quali coperti da brevetto), relativi a 11 aree terapeutiche e commercializzati da 18 imprese. L'area più rilevante è l'infettivologia con 37 farmaci, seguita dall'area cardiovascolare ed ematologia (22) e dalle malattie

metaboliche, epatiche ed endocrine (20). Si evidenzia una prevalenza di vaccini (34) e di proteine ricombinanti (31). Dei 109 farmaci disponibili, 20 hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano e riguardano prevalentemente patologie connesse a malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (7) e malattie infettive (7).

I risultati evidenziati in questo Rapporto devono essere valutati tenendo in considerazione anche il contesto di riferimento, caratterizzato da un complesso iter regolatorio e condizioni non favorevoli per la ricerca: il settore del farmaco biotech rappresenta una risorsa in un contesto macroeconomico difficile. Una risorsa non solo da un punto di vista industriale ma anche di miglioramento della qualità della vita, ottenuto grazie agli investimenti nell'attività di ricerca in larga parte finanziati dai risultati economici conseguiti.



02

**La nuova risposta
ai bisogni di salute**



"Il possesso del migliore stato di sanità possibile costituisce un diritto fondamentale di ogni essere umano"¹.

La società moderna è sempre più caratterizzata da una maggiore richiesta di soluzioni e risposte ai bisogni di salute che si trova ad affrontare. I farmaci nel tempo hanno permesso di rispondere a tale esigenza migliorando le condizioni di vita delle persone in molti modi: sconfiggendo malattie prima mortali, offrendo cure più efficaci che consentono guarigioni più veloci, minori sofferenze e un'esistenza più attiva e di maggiore qualità.

Un contributo che nasce certamente dai grandi "salti" nelle cure, ma anche dai continui miglioramenti dell'innovazione incrementale nell'efficacia del trattamento, nella riduzione di effetti collaterali, nella facilità d'uso dei medicinali.

In tale contesto, le biotecnologie hanno assunto un ruolo sempre crescente diventando una delle prime leve nell'identificare nuove risposte per malattie precedentemente incurabili.

Oggi nel mondo sono infatti oltre 350 milioni i pazienti curati con farmaci biotech².

In molti casi i trattamenti di origine biotech rappresentano l'unica possibilità di cura per patologie rilevanti e diffuse come l'anemia, la fibrosi cistica, il deficit della crescita corporea, l'emofilia, la leucemia, alcune forme di tumore oltre al rigetto dei trapianti.

Le biotecnologie applicate al settore salute rappresentano inoltre la principale speranza nello sviluppo di terapie per il trattamento delle malattie rare (delle oltre 7 mila malattie

almeno l'80% è di origine genetica) che colpiscono non più di 5 persone su 10 mila.

Tali malattie riguardano non solo circa 2 milioni di pazienti in Italia e tra il 6-8% della popolazione europea (tra i 24 ed i 36 milioni di europei) ma anche indirettamente le loro famiglie volte a sostenerli nella lunga e difficile battaglia che li vede partecipi ogni giorno nel trattamento della malattia.

Recenti stime affermano inoltre che ad oggi, complessivamente, il 20% di tutti i farmaci in commercio ha origine biotecnologica e tale percentuale è destinata a crescere fino ad arrivare, nel 2015, al 50%³ a dimostrazione che tali farmaci stanno sempre più assumendo il ruolo di prima e forse unica risposta ai bisogni di salute della società moderna.

Le potenzialità dei farmaci biotecnologici stanno inoltre favorendo nuovi percorsi nella ricerca e nella definizione di terapie volte a definire risposte specifiche alle esigenze del singolo paziente: questo nuovo approccio mirato a terapie personalizzate, nelle quali la diagnosi dei problemi

1 Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

2 EuropaBio, "How can Biotechnology benefit you?", <http://www.europabio.org/how-can-biotechnology-benefit-you> (accesso in data 10/12/2012).

3 Ibid.

4 FedEmo, Federazione delle Associazioni Emofilici, "Cos'è l'emofilia", <http://fedemo.it/cat/emofilia/cosa-e-lemofilia> (accesso in data 26/01/2013).

5 Phrma, "Facts About Biotechnology", <http://www.phrma.org/research/facts-about-biotechnology> (accesso in data 10/12/2012).

6 FedEmo, Federazione delle Associazioni Emofilici, "Brochure FedEmo", <http://fedemo.it/wpcontent/uploads/downloads/2011/11/Brochure-Fedemo.pdf> (accesso in data 26/01/2013).

7 Phrma, "Facts About Biotechnology", <http://www.phrma.org/research/facts-about-biotechnology> (accesso in data 26/01/2013).

8 Ibid.

9 Istituto Superiore di Sanità, Registro Nazionale Assuntori Ormone Crescita, Elaborazione dati pervenuti al RNAOC, <http://www.iss.it/rnoc/sorv/cont.php?id=45&lang=1&tipo=5> (accesso in data 26/01/2013).

Emofilia

- ▶ L'emofilia di tipo A si manifesta in 1 persona ogni 10.000 maschi, quella di tipo B in 1 persona ogni 30.000⁴.
- ▶ Attualmente, il numero di persone con emofilia nei soli Stati Uniti è stimato in circa 20.000, sulla base delle nascite e dei decessi attesi dal 1994: circa 400 bambini nascono affetti da emofilia ogni anno⁵.
- ▶ In Italia sono almeno 8.800 le persone affette da disturbi congeniti della coagulazione⁶.

Deficit della crescita corporea

- ▶ Le stime relative al numero di casi di pazienti affetti da deficit della crescita corporea variano da Paese a Paese: da un caso ogni 10.000 bambini, ad uno ogni 3.500⁷.
- ▶ Prendendo in considerazione gli adulti affetti da tale patologia, le stime sui tumori della ghiandola pituitaria indicano un'incidenza di 10 casi ogni milione di abitanti⁸.
- ▶ Solo in Italia, fra il 1983 ed il 2005, 4.371 persone sono entrate in terapia per trattare tale patologia⁹.

e la definizione delle specifiche soluzioni avviene a livello individuale, garantisce non solo l'aumento dell'efficacia e della sicurezza dei trattamenti ma anche di conseguenza la riduzione di quelli inefficaci e delle possibili reazioni avverse.

Il contributo offerto ai pazienti può essere percepito analizzando alcune specifiche patologie ed il miglioramento grazie alle terapie con principi attivi biologici:

- ▶ leucemia linfatica acuta: rappresenta il 75% di tutti i casi di leucemia infantile, in Europa ne vengono diagnosticati circa 5.000 casi infantili all'anno con un picco di incidenza tra i 2 ed i 5 anni di vita¹⁰. L'impiego di principi attivi biologici ha permesso complessivamente di arrivare alla scomparsa della patologia nell'80% dei casi, grazie a benefici clinici quali quelli della Clofarabina che permette di allungare di 67 settimane la sopravvivenza dei piccoli pazienti e di incrementare la possibilità di un trapianto di midollo¹¹;
- ▶ artriti: negli ultimi 10 anni grazie alle terapie biologiche si è verificata una rivoluzione nel trattamento sia dell'artrite reumatoide (che colpisce più di 300.000 pazienti in Italia), sia della spondilite anchilosante (che interessa circa lo 0,3% della popolazione) sia dell'artrite psoriasica (che colpisce il 20-40% dei pazienti affetti da psoriasi). L'introduzione di nuovi principi attivi biologici¹² nel trattamento delle diverse patologie ha permesso di ottenere un aumento del tasso di remissione, in 10 anni,

- dal 20% al 50% dei pazienti recuperando una qualità della vita che un tempo non era possibile;
- ▶ fibrosi polmonare idiopatica: patologia che colpisce circa 5 milioni di pazienti nel mondo, si stima che la prevalenza sia lievemente più elevata nei maschi (20/100.000), rispetto alle femmine (13/100.000)¹³. Dopo anni in cui non vi erano terapie specifiche ed efficaci per tale patologia, oggi il Pirfenidone offre ai pazienti una speranza di trattamento riuscendo a rallentare la progressione della malattia¹⁴;
- ▶ malattia di Pompe: malattia rara che colpisce circa 10.000 individui nel mondo e circa 300 persone stimate in Italia con conseguenze gravi, invalidanti e mortali soprattutto nei bambini; può essere trattata con un'unica terapia biologica, la terapia enzimatica sostitutiva con alglucosidasi alfa, che prolunga in modo significativo la sopravvivenza del bambino, riduce significativamente la cardiomiopatia ed è efficace nel rallentare la progressione della malattia¹⁵.

Alla luce di queste riflessioni è possibile affermare che la frontiera rappresentata dalla ricerca biotecnologica nell'ambito della salute costituisce quindi oggi una grande speranza scientifica per il miglioramento della qualità della vita sia in termini di maggiori opportunità di trattamento e cura sia in termini di un'attesa di vita maggiore, rispondendo e trovando nuove soluzioni ai bisogni di salute passati e presenti.

Trapianti

- ▶ Più di 100.000 uomini, donne e bambini hanno attualmente bisogno di un trapianto salvavita negli Stati Uniti¹⁶.
- ▶ In Italia fra il 1992 ed 2011 ci sono stati più di 49.000 trapianti con una media di circa 2.450 trapianti all'anno¹⁷.
- ▶ La Malattia del Trapianto contro l'Ospite (Graft Versus Host Disease - GvHD) si verifica di solito entro i primi 3 mesi dopo un trapianto. La GvHD cronica di solito inizia più di 3 mesi dopo un trapianto e può durare tutta la vita¹⁸.
- ▶ L'incidenza della GvHD può variare tra il 30% ed il 40% in caso di donatori imparentati e tra il 60% e l'80% in caso di donatori non imparentati¹⁹.

10 Osservatorio Malattie Rare, <http://www.osservatoriomalattie.it/leucemia-linfoblastica-acuta-lla> (accesso in data 06/02/2013).

11 Fondazione AIOM, "28-05-2007; disponibile anche in Italia la Clofarabina, nuova terapia contro la leucemia linfatica nei bambini", http://www.fondazioneaiom.it/default2.asp?active_page_id=609 (accesso in data 06/02/2013)

12 Ad es.: Adalimumab, Anakinra, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab e Tocilizumab.

13 Orphanet, "Fibrosi polmonare idiopatica", http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=2032 (accesso in data 06/02/2013).

14 Osservatorio Malattie Rare, "Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF)", <http://www.osservatoriomalattie.it/fibrosi-polmonare-idiopatica-ipf> (accesso in data 06/02/2013).

15 Osservatorio Malattie Rare, "Malattia di Pompe: che cos'è" <http://www.osservatoriomalattie.it/malattia-di-pompe-che-cos-e> (accesso in data 06/02/2013).

16 Phrma, "Facts About Biotechnology", <http://www.phrma.org/research/facts-about-biotechnology> (accesso in data 26/01/2013).

17 Ministero della Salute, Centro Nazionale Trapianti, Statistiche, http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1884_allegato.pdf (accesso in data 26/01/2013).

18 Phrma, "Facts About Biotechnology", <http://www.phrma.org/research/facts-about-biotechnology> (accesso in data 26/01/2013).

19 Ibid.



03

**Il settore del farmaco biotech:
una risorsa per il Paese**



La fotografia del settore del farmaco biotech mette in luce un comparto sempre più competitivo e selettivo nel quale la qualità e l'efficienza della ricerca rappresentano i fattori critici di successo: la crescita del fatturato ottenuto dalle imprese del settore (5%) ha permesso di generare, anche in un difficile contesto macroeconomico generale, una crescita degli investimenti in R&S del 3,1%. Numeri che rispondono agli obiettivi di crescita economica e di sviluppo della ricerca del Paese, confermati anche dal confronto con gli altri settori industriali, e che fanno del comparto una vera e propria risorsa da preservare.

A conferma di quanto rilevato lo scorso anno, il settore biotech in Italia si caratterizza per una molteplicità di imprese che operano attivamente in ambiti diversi: red biotech (settore salute), green biotech (settore agroalimentare), white biotech (settore industriale), GPTA (settore Genomica Proteomica e Tecnologie Abilitanti).

L'analisi del settore biotecnologico evidenzia complessivamente la presenza di 407 imprese, che generano un fatturato pari a 7.152 milioni (+6,3% rispetto all'anno precedente) e mantengono elevati gli investimenti in R&S (1.832 milioni, ovvero +2,9% rispetto all'anno prima), nonostante una flessione del numero di imprese coinvolte (-1,2%) e la conseguente lieve diminuzione del numero di addetti in R&S (-0,1%), passati da 6.748 a 6.739 unità. Il red biotech contribuisce per il 58% al numero di imprese (235 vs. 407), con un ruolo importante in termini di fatturato (95%), investimenti (92%), addetti in R&S (81%), sostanzialmente in linea con i dati percentuali dello scorso anno riferiti al campione confrontabile (Tabella 3.1).

Il comparto delle biotecnologie della salute, a fronte di una riduzione del numero di imprese (da 245 imprese alle 235 attuali, ovvero -4,1%) si conferma quindi anche quest'anno il più rilevante sia in termini economici sia di propensione alla ricerca: 6.766 milioni di fatturato (vs. 6.446 milioni, ovvero +5%), 1.691 milioni investiti (vs. 1.635 milioni, ovvero +3,4%) nelle attività di R&S nelle quali trovano impiego 5.436 addetti (vs. 5.478 addetti, ovvero -0,8%).

Il settore red biotech si compone di due specifici segmenti:

- ▶ farmaco biotech: composto dalle imprese che svolgono attività di produzione, vendita e/o R&S di prodotti farmaceutici, vaccini, drug delivery e/o drug discovery¹;
- ▶ altre attività inerenti la salute dell'uomo: ne fanno parte tutte le altre imprese impegnate prevalentemente in ambito diagnostico e della cosmesi.

Come nel precedente Rapporto, l'analisi si concentrerà sul primo comparto.

Il segmento del farmaco biotech si rivela sempre più competitivo, selettivo e remunerativo. La qualità e l'efficienza della ricerca rappresentano i fattori critici di successo come confermato dai dati e dai trend emersi rispetto all'anno precedente: a fronte di una riduzione del 4,9% del numero delle imprese (quest'anno 175, l'anno prima 184), si registra un incremento del 3,1% degli investimenti in R&S (1.410 milioni rispetto a 1.368 milioni dello scorso anno) e una lieve riduzione del numero di ricercatori dello 0,8% (quest'anno 4.846, quello prima 4.885), che hanno

■ 1 Le relative definizioni sono indicate nel capitolo 8 "Metodologia".

Tabella 3.1 - Dimensioni del settore red biotech (salute) rispetto all'intero settore delle biotecnologie

	Campione 2012			Campione 2013		
	Totale settore biotech	Red biotech (salute)	% Red biotech	Totale settore biotech	Red biotech (salute)	% Red biotech
Numero imprese	412	245	59%	407	235	58%
Fatturato	6.729	6.446	96%	7.152	6.766	95%
Investimenti in R&S	1.780	1.635	92%	1.832	1.691	92%
Addetti in R&S	6.748	5.478	81%	6.739	5.436	81%

comunque permesso di conseguire un fatturato complessivo in crescita (+5%) attestatosi a quota 6.052 milioni (vs. 5.762 milioni). Valori percentuali che non si discostano da quelli del comparto red biotech nel suo complesso, a dimostrazione del fatto che il settore delle biotecnologie della salute è in larga parte influenzato dall'andamento del settore del farmaco biotech (Tabella 3.2).

Sulla base della tipologia di impresa è possibile suddividere ed analizzare l'andamento del comparto del farmaco biotech secondo due diverse dimensioni (Tabella 3.3):

- ▶ imprese del farmaco: farmaceutiche italiane e multinazionali con sede in Italia, ovvero imprese che utilizzano almeno una tecnica biotecnologica, anche con una parte minoritaria della loro attività economica legata alle biotecnologie;

- ▶ altre biotech del farmaco: cosiddette "pure" biotech, ovvero imprese che si dedicano in modo esclusivo ad attività di ricerca per lo sviluppo di prodotti e servizi legati alle biotecnologie, e altre biotech italiane², per cui il red biotech non rappresenta il core business³.

Da questa suddivisione emerge che le imprese del farmaco determinano la maggioranza del fatturato: con 5.627 milioni contribuiscono al 93% del totale, con una crescita del 6,9% rispetto al campione 2012 di confronto. In diminuzione del 14,3%, invece, il fatturato generato dalle altre biotech del farmaco (425 milioni vs. 496 milioni): l'uscita dal mercato

² Ad oggi non risultano mappate all'interno del campione altre biotech estere.
³ In questa categoria rientrano ad esempio CRO, CNO e SCARL.

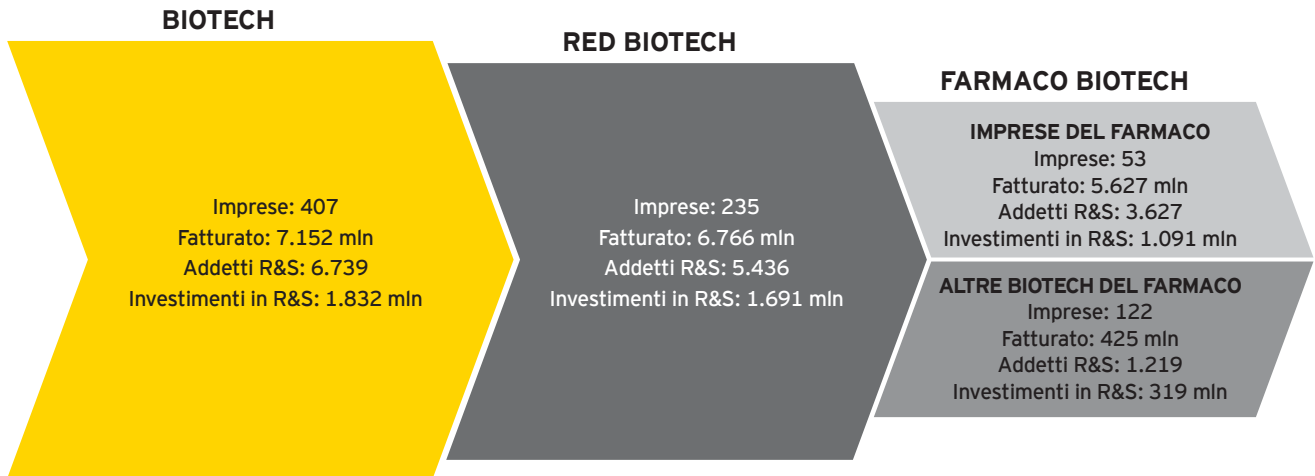
Tabella 3.2 - Dimensioni del settore del farmaco biotech rispetto al settore red biotech

	Campione 2012			Campione 2013		
	Totale red biotech	Farmaco biotech	% Farmaco biotech	Totale red biotech	Farmaco biotech	% Farmaco biotech
Numero imprese	245	184	75%	235	175	74%
Fatturato	6.446	5.762	89%	6.766	6.052	89%
Investimenti in R&S	1.635	1.368	84%	1.691	1.410	83%
Addetti in R&S	5.478	4.885	89%	5.436	4.846	89%

Tabella 3.3 - Composizione del settore del farmaco biotech per tipologia di impresa

	Campione 2012				Campione 2013			
	Imprese del farmaco		Altre biotech del farmaco		Imprese del farmaco		Altre biotech del farmaco	
	Totale	% Farmaco biotech	Totale	% Farmaco biotech	Totale	% Farmaco biotech	Totale	% Farmaco biotech
Numero imprese	53	29%	131	71%	53	30%	122	70%
Fatturato	5.266	91%	496	9%	5.627	93%	425	7%
Investimenti in R&S	1.068	78%	300	22%	1.091	77%	319	23%
Addetti in R&S	3.510	72%	1.375	28%	3.627	75%	1.219	25%

Figura 3.1 - Dati di sintesi campione 2013: settore biotech totale, red biotech e farmaco biotech



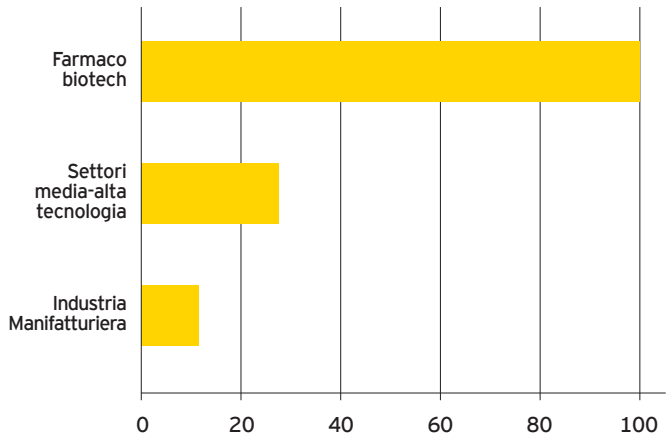
di 12 imprese appartenenti alla categoria non è compensata dall'entrata di 3 nuove imprese sul mercato. Le altre biotech del farmaco hanno tuttavia affermato il loro impegno nella ricerca in misura significativa: gli investimenti in R&S si sono attestati a 319 milioni (vs. 300 milioni) pari ad un incremento del 6,3% rispetto all'anno precedente, a conferma della volontà di contribuire alla creazione di innovazione. Le imprese del farmaco contribuiscono con 1.091 milioni agli investimenti in R&S, +2,2% rispetto all'anno precedente (1.068 milioni). Quanto agli addetti occupati in attività di ricerca e sviluppo, il trend pressoché stabile del settore è determinato da un lato dal contributo delle imprese del farmaco (+3,3%) e dall'altro dal calo delle altre biotech del farmaco (-11,3%): le prime occupano nel complesso 3.627 addetti (rispetto ai 3.510 dello scorso anno), le seconde 1.219 unità (rispetto alle 1.375 precedenti).

La Figura 3.1 riassume i principali dati del settore biotech totale, del red biotech e del comparto del farmaco biotech, scomposto per imprese del farmaco e altre biotech del farmaco.

La rilevanza dell'industria del farmaco biotech nel promuovere la R&S è confermata dall'analisi comparativa con gli altri settori industriali del Paese. Quello del farmaco biotech rappresenta infatti uno dei primi settori per attività di ricerca in Italia, con un'intensità relativa - in termini di addetti e investimenti - circa 4 volte superiore rispetto ai settori a media-alta tecnologia e circa 9 volte quella media manifatturiera. Come anticipato in Italia sono impiegati 4.846 Ricercatori che nel 2011 hanno potuto contare su investimenti pari a 1.410 milioni (Figura 3.2).

Figura 3.2 - Intensità dell'attività R&S per settore* - indice Farmaco biotech=100

(Fonte: elaborazioni su dati Farindustria ed Istat)



* Media rapporti (spesa R&S/mercato) e (addetti R&S/addetti totali).

Figura 3.3 - Investimenti in R&S per addetto - indice Farmaco biotech=100

(Fonte: elaborazioni su dati Farindustria ed Istat)

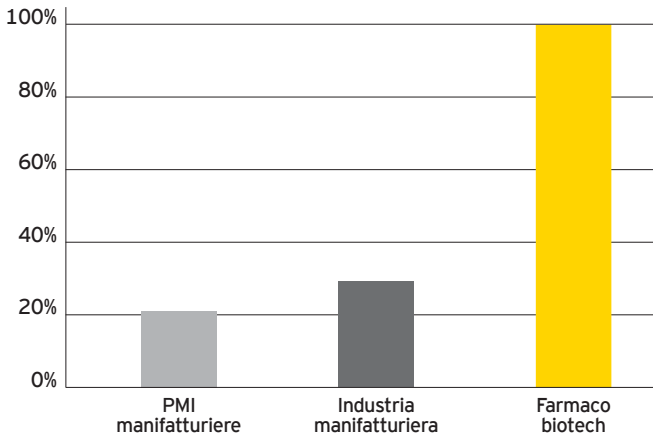
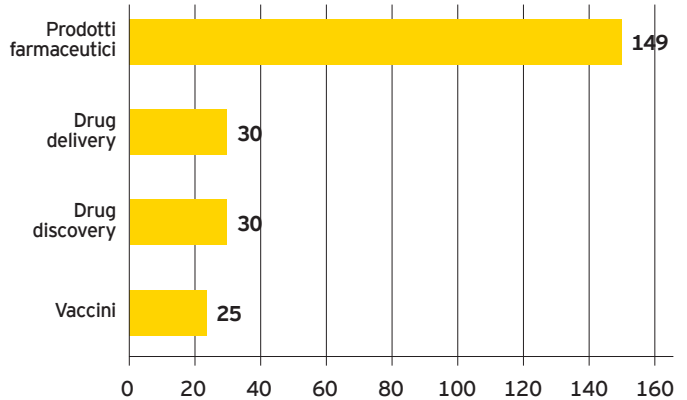
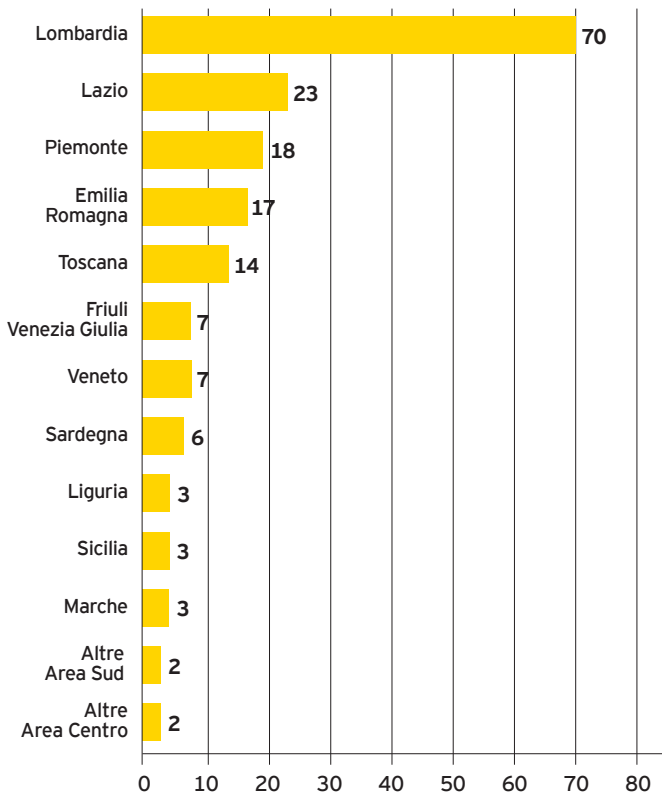


Figura 3.5 - Analisi imprese impiegate in R&S, produzione e/o vendita per campo di applicazione, numero imprese del settore del farmaco biotech*



* Un'impresa attiva in più campi di applicazione è contata più volte.

Figura 3.4 - Analisi per localizzazione geografica, numero imprese settore del farmaco biotech



Quelle del farmaco biotech sono infatti imprese che svolgono attività con un forte contenuto di investimenti in R&S (per ogni addetto oltre 3 volte quello della media manifatturiera e circa 5 rispetto a quella delle PMI nell'industria), che determinano livelli di valore aggiunto superiore alla media dell'industria manifatturiera (Figura 3.3).

La Figura 3.4 mostra come le imprese del settore del farmaco biotech si distribuiscono per Regione, anticipando il focus del capitolo 4 dedicato all'analisi geografica della presenza del settore. Rispetto allo scorso anno, nonostante le variazioni in entrata e in uscita avvenute nel campione, la classifica per numero di imprese non vede cambiamenti: la Lombardia si conferma la prima Regione italiana (70), seguita da Lazio (23), Piemonte (18), Emilia Romagna (17), Toscana (14).

Attive in R&S, produzione e/o vendita, le imprese del settore del farmaco biotech differenziano la propria attività in più campi di applicazione: ben 149 si dedicano ai prodotti terapeutici, 25 ai vaccini, 30 al drug delivery e 30 al drug discovery (Figura 3.5).

Figura 3.6 - Analisi fatturato per campo di applicazione

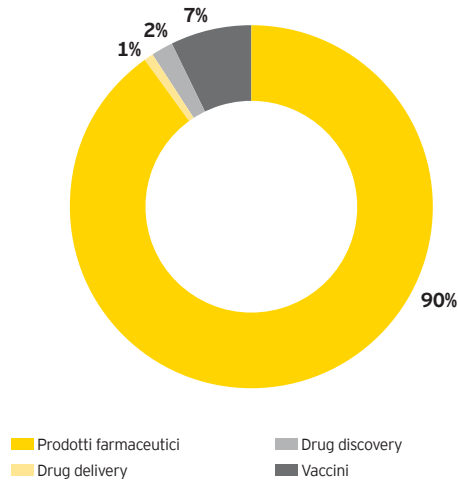
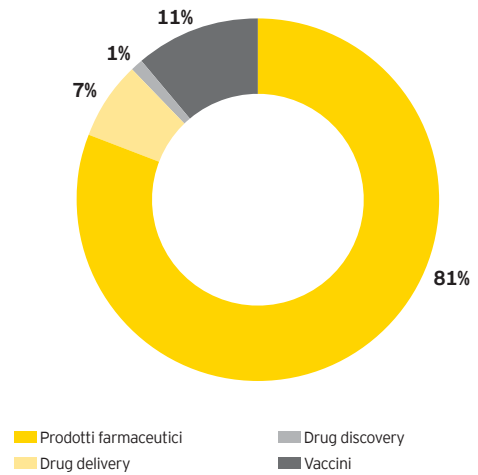
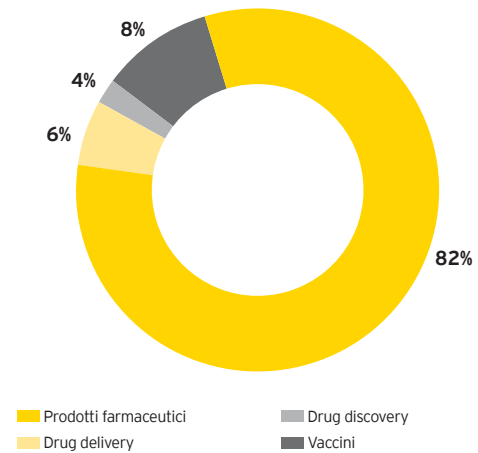


Figura 3.7 - Analisi investimenti per campo di applicazione



Con 5.418 milioni di fatturato (90% del totale), il segmento dei prodotti farmaceutici si conferma come primo campo di applicazione del settore del farmaco biotech (Figura 3.6), con un incremento del 5,3%. I vaccini rappresentano un fatturato da 408 milioni, drug delivery da 141 milioni e infine 85 milioni per drug discovery, registrano tutti un aumento dell'ordine del 2% circa. Il contributo dei prodotti farmaceutici è rilevante anche per investimenti e addetti in R&S, come si può notare nella Figura 3.7 e nella Figura 3.8: 1.145 milioni impiegati in attività di R&S (81% del totale, con un incremento del 2,6% rispetto al campione 2012 confrontabile) e 3.972 posti di lavoro in attività di R&S (82% del totale, -1% rispetto al campione 2012 confrontabile). Ad essi sono quindi riconducibili i principali trend di settore.

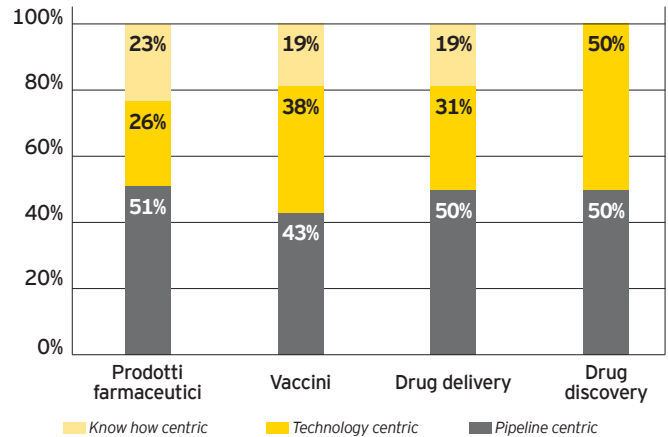
Figura 3.8 - Analisi addetti in R&S per campo di applicazione



Quanto ai modelli organizzativi⁴ non si riscontrano differenze significative rispetto a quanto osservato lo scorso anno. Nel campione dei rispondenti (Figura 3.9), la maggior parte dichiara di abbracciare una strategia orientata al prodotto (*pipeline centric*), sia nel caso di prodotti farmaceutici (51%) sia negli altri campi di applicazione (43% per vaccini, 50% drug delivery, 50% drug discovery). Per i prodotti farmaceutici il 26% delle imprese adotta modelli organizzativi *technology centric* e il restante 23% *know how centric*. Simile distribuzione percentuale per drug delivery (31% *technology centric*, 19% *know how centric*) e per vaccini (38% *technology centric*, 19% *know how centric*), mentre profondamente diversa per drug discovery (50% *technology centric*, 50% *pipeline centric*).

Analizzando infine il comparto del farmaco biotech in funzione delle strategie di accordo e delle fonti di finanziamento, emerge che la più frequente fonte è il capitale proprio (32% dei casi per i prodotti farmaceutici, 47% per vaccini, 44% drug delivery), mentre per drug discovery si ricorre più ai finanziamenti pubblici (37%). Ad eccezione dei vaccini, la tipologia di accordo più presente è la partnership (circa il 30% dei casi per ogni campo di applicazione); per i vaccini, la principale strategia di collaborazione è l'in-licensing (Tabella 3.4).

Figura 3.9 - Analisi campo di applicazione per modello organizzativo, imprese del settore farmaco biotech



■ 4 Le definizioni dei modelli organizzativi sono riportate nel capitolo 8 "Metodologia".

Tabella 3.4 - Correlazione tra campo di applicazione, strategie di accordo e fonti di finanziamento, imprese del comparto del farmaco biotech*

Campo di applicazione	Numero imprese attive nel campo di applicazione	Strategie di accordo più frequenti (% di casi)	Fonti di finanziamento più frequenti (% di casi)
Prodotti farmaceutici	149	Partnership (28%)	Autofinanziamento (32%)
Vaccini	25	In-licensing (27%)	Autofinanziamento (47%)
Drug delivery	30	Partnership (28%)	Autofinanziamento (44%)
Drug discovery	30	Partnership (33%)	Finanziamenti pubblici (37%)

* Un'impresa attiva in più campi di applicazione è contata più volte.



Terapie Avanzate⁵

Tra i prodotti farmaceutici di notevole rilevanza per il trattamento e la cura delle malattie sono le terapie avanzate, nuove terapie derivanti da materiale genetico, cellule e tessuti che trovano efficace applicazione anche nell'ambito della medicina rigenerativa⁶.

La medicina rigenerativa ha un ruolo sempre più

definito e fondamentale nell'ambito dei trapianti e nella terapia di malattie resistenti ai farmaci tradizionali.

Tra le imprese del settore sono 39 quelle che si occupano di Terapie Avanzate ed hanno un fatturato pari a 1.041 milioni. Gli investimenti in R&S di tali imprese sono pari a 358 milioni e gli addetti impiegati in R&S pari a 1.817.

⁵ I farmaci che ricadono sotto la normativa delle Terapie Avanzate sono una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti, che si sono dimostrati efficaci nella cura di diverse patologie. Questi farmaci presentano caratteristiche del tutto particolari e proprio per la loro peculiarità è stato redatto uno specifico Regolamento europeo (Regulation - EC - n° 1394/2007), che impone che

la loro produzione, sperimentazione ed Autorizzazione all'Immissione in Commercio sia strettamente regolata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). I prodotti che afferiscono alle Terapie Avanzate si dividono in farmaci di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di medicina rigenerativa.

⁶ Le definizioni delle diverse tipologie di prodotti sono indicate nel capitolo 8 "Metodologia".

04

**Le imprese del settore:
diverse e tutte importanti
nei rispettivi territori**



Sebbene il numero complessivo di aziende sia diminuito rispetto all'anno precedente soprattutto per l'uscita dal mercato di piccole e micro imprese, i risultati conseguiti da quasi tutte le diverse tipologie sono positivi in termini di fatturato ed investimenti. Di grande interesse sono i dati dell'analisi regionale, che evidenzia come, nel complesso, le aziende del farmaco biotech riescano con la loro attività ad offrire un contributo significativo alla crescita del PIL delle Regioni nelle quali operano.

Come già detto in precedenza, il campione di riferimento su cui è svolta l'analisi è composto da 175 imprese operanti nello sviluppo, nella produzione e nella vendita di farmaci biotech. Rispetto all'anno precedente si evidenzia una contrazione del 4,9% del numero di imprese. Tale dato deve essere letto insieme agli altri trend già evidenziati: un aumento del fatturato del 5%, degli investimenti in R&S pari al 3,1% e una lieve contrazione del numero di addetti impiegati in attività di R&S (-0,8%).

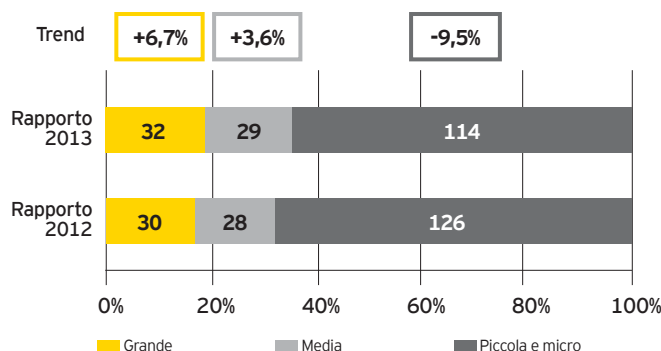
Scendendo nel dettaglio, attraverso la classificazione delle imprese per dimensione in funzione del numero di addetti¹, occorre sottolineare che rispetto allo scorso anno alcune imprese hanno cambiato categoria, in quanto la classificazione è definita in relazione al numero di addetti e, quindi, risente della variazione degli stessi. Si registra un trend positivo delle grandi (da 30

imprese a 32) e delle medie imprese (da 28 imprese a 29) mentre le piccole e micro imprese fanno registrare una contrazione del numero complessivo (da 126 a 114) (Figura 4.1).

Tali dati confermano lo scenario altamente competitivo precedentemente evidenziato, nel quale risulta più difficile affermarsi per realtà di dimensioni ridotte ma che, dall'altro lato, continua a garantire ottime prospettive di sviluppo per quelle che, identificando e sviluppando ricerche all'avanguardia, riescono a rimanere e crescere sul mercato.

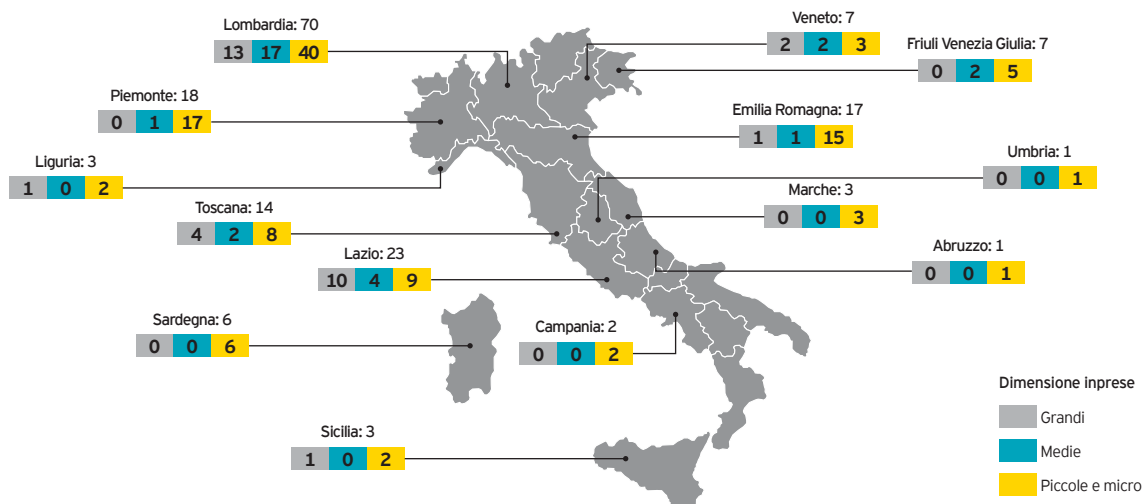
La distribuzione geografica per dimensione sul territorio italiano (Figura 4.2) evidenzia come la Lombardia rappresenti la principale

Figura 4.1 - Confronto composizione campione 2012 e 2013 per dimensione



¹ Micro e piccole imprese: meno di 10 e meno di 50 addetti; medie imprese: tra i 50 e i 250 addetti; grandi imprese: oltre i 250 addetti.

Figura 4.2 - Localizzazione geografica delle imprese del settore del farmaco biotech segmentate per dimensione



Regione non solo in termini di numero complessivo, ma anche per singola categoria dimensionale: 13 grandi imprese, 17 medie, 40 tra piccole e micro. Guardando alle sole imprese di grandi dimensioni la Lombardia è seguita dal Lazio (10) e dalla Toscana (4); quanto alle medie imprese da Lazio (4), Toscana (2) e Veneto (2). Il Piemonte con 17 imprese e l'Emilia Romagna con 15 imprese seguono invece la Lombardia tra le imprese piccole e micro.

Micro e piccole imprese

Anche a fronte della loro contrazione rispetto all'anno precedente, le micro e le piccole imprese considerate congiuntamente rappresentano il 65% del settore del farmaco biotech per numerosità (114 imprese).

Soggetti importanti per il mercato del farmaco biotecnologico e motore di sviluppo per progetti di rilievo, tali realtà forniscono una risposta al crescente bisogno di esternalizzazione della fase di ricerca di base da parte delle imprese dalle dimensioni più significative ed all'inclinazione di quest'ultime a focalizzarsi su aree terapeutiche ben definite. Queste tendenze hanno creato opportunità in Fase di discovery e in aree terapeutiche di nicchia per le piccole e micro imprese biotech, che operano in conto terzi o in una logica di collaborazione con altri soggetti.

L'analisi della pipeline dei progetti che quest'anno fanno parte della categoria micro e piccole imprese conferma infatti che la maggior parte (68%) dei progetti in Fase di preclinica è sviluppata dalle imprese di piccole e micro dimensione. In totale i progetti nella pipeline delle imprese micro e piccole è 100 (28% del totale), il 66% dei quali in Fase di preclinica. L'area terapeutica sulla quale le micro e piccole imprese si concentrano è l'oncologia (29 progetti), seguita da malattie infettive (20), infiammazioni e malattie autoimmuni (12), dermatologia (11).

Tra i tipi di prodotto², prodotti a basso peso molecolare e proteine ricombinanti sono i prevalenti (rispettivamente 27 e 12 progetti in pipeline). Imprese che, seppur di dimensioni ridotte, stanno cercando di competere ritagliandosi un ruolo di primaria importanza in un settore altamente selettivo.

L'anno 2011 ha visto uscire dal mercato 9 imprese di piccola e micro dimensione, ma al contempo la nascita di 4 nuove realtà. In termini di volumi, si registra un aumento del fatturato complessivo del 5,6% rispetto all'anno precedente (attestatosi complessivamente a 283 milioni vs 268 milioni) e una contrazione piuttosto significativa (nell'ordine del 2,7%) del numero di addetti in R&S che nel 2012 sono risultati essere 712 (vs. 732). Le piccole e micro imprese continuano a credere nel valore della ricerca e nelle possibilità offerte dal settore e tale speranza è confermata dalla volontà di continuare a investire: gli investimenti in R&S sono cresciuti del 3,2% attestandosi a 287 milioni (pari al 20,4% del totale), rispetto ai 278 milioni del 2012.

Le start up sono nel complesso il 47% del campione, nate dall'iniziativa di singoli ricercatori o da piccoli gruppi imprenditoriali, anche se non mancano imprese nate da spin off accademici (25%).

Molte delle micro e piccole imprese (53%), per competere al meglio e per aumentare le proprie probabilità di successo, hanno deciso di mettere a fattor comune competenze diverse ma complementari, entrando a far parte di grandi network di parchi o distretti tecnologici, luoghi di incontro per l'industria, le università ed i centri di ricerca. Come lo scorso anno, le piccole e micro imprese si concentrano infatti nelle Regioni in cui si trovano importanti centri di aggregazione come Lombardia, Piemonte ed Emilia Romagna.

■ 2 Le definizioni delle diverse tipologie di prodotti sono indicate nel capitolo 8 "Metodologia".

Tabella 4.1 - Correlazione modello organizzativo, strategie di accordo e fonti di finanziamento, imprese del settore del farmaco biotech micro e piccola dimensione

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di accordo più frequenti (% di casi)	Fonti di finanziamento più frequenti (% di casi)
<i>Pipeline centric</i>	44%	Partnership (39%)	Autofinanziamento (39%)
<i>Technology centric</i>	32%	Partnership (36%)	Finanziamenti pubblici (44%)
<i>Know how centric</i>	24%	Partnership (33%)	Finanziamenti pubblici (50%)

La Tabella 4.1. dimostra che la strategia di impresa più adottata si conferma essere quella *pipeline centric*, anche se le imprese di piccola e micro dimensione tendono poi a cedere in licenza il frutto della loro ricerca dopo la Fase di discovery o la Fase di preclinica, da cui deriva la percentuale elevata di accordi di partnership (39%). La specializzazione tecnologica è una via percorsa da ben il 32% del campione e la tipologia di accordo prevalente è ancora una volta la partnership. Quanto ai finanziamenti, la fonte più diffusa è l'autofinanziamento per le *pipeline centric*. I finanziamenti pubblici rappresentano invece una fonte a cui attingono molte imprese *technology centric* e *know how centric* (rispettivamente il 44% e il 50% dei rispondenti).

Medie imprese

L'analisi delle medie imprese ha evidenziato una differente tendenza rispetto alle altre tipologie: tali imprese nel 2011 sebbene abbiano ridotto gli investimenti in R&S (-1,4%), hanno fatto registrare una significativa e rilevante crescita dei fatturati generati, attestati a 479 milioni di euro (7,9% del totale del settore) con una crescita del 65,7%, dovuta in larga parte alle elevate performance fatte registrare da un'impresa multinazionale, che ha stabilito solo nel 2011 la sua sede in Italia, e da un'altra multinazionale già presente, invece, nel campione dello scorso anno.

Il campione del 2013 conta 29 imprese di media dimensione che hanno investito complessivamente in R&S 213 milioni (15,1% del totale) occupando 900 dipendenti (18,6% del totale). Numeri di rilievo che hanno prodotto una pipeline di sviluppo che conta 73 progetti: 10 in Fase di preclinica, 11 in Fase I, 30 in Fase II e 22 in Fase III. Il 48% dei progetti è dedicato all'oncologia, affermando tale area terapeutica come quella di maggiore interesse, indipendentemente dalla dimensione dell'azienda. Anche i tipi di prodotto sono quelli che

si riscontrano con più frequenza nelle altre categorie: prodotti a basso peso molecolare (36%) e prodotti ricombinanti (19%).

Le medie imprese che operano nel mercato del farmaco biotech in Italia sono in gran parte filiali di multinazionali (40%) ed hanno sede autonoma nel 63% dei casi, a dimostrazione del fatto che alcune Regioni (come Lombardia e Lazio, le zone in cui si concentrano maggiormente) sono attrattive anche agli occhi delle grandi case madri estere. Non mancano start up (24%) e spin off o spin out industriali (12%), per cui anche quest'anno la composizione del campione si conferma per origine eterogenea.

I punti di forza di tali realtà sono da un lato la flessibilità organizzativa che consente loro di personalizzare il servizio offerto in base alle esigenze dei richiedenti; dall'altro, le alte competenze maturate nel corso degli anni (spesso mutate da esperienze estere) necessarie per rimanere sul mercato e che le rendono attrattive agli occhi di partner di più grandi dimensioni.

Anche se si dichiarano in prevalenza *pipeline centric* (45%) e *know how centric* (37%), di notevole interesse risulta la strategia recentemente abbracciata dalle imprese di media dimensione, la cosiddetta *line extension* che consiste nel miglioramento di molecole conosciute o nell'applicazione di farmaci esistenti alla cura di nuove patologie: tale strategia permette loro da un lato di ridurre i costi e i rischi associati e, dall'altro, di sfruttare appieno le competenze maturate. Questa l'ottica di sviluppo delle medie imprese *technology centric* (18% del totale), che operano prevalentemente in partnership (100%) e che principalmente ricorrono al credito (nel 67% dei casi). Quanto alle imprese *know how centric*, la partnership è la principale forma di accordo e l'indebitamento e i finanziamenti pubblici sono le fonti di sostentamento delle proprie attività (entrambe al 38%) (Tabella 4.2).

Tabella 4.2 - Correlazione modello organizzativo, strategie di accordo e fonti di finanziamento, imprese del settore del farmaco biotech media dimensione

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di accordo più frequenti (% di casi)	Fonti di finanziamento più frequenti (% di casi)
<i>Pipeline centric</i>	45%	In-licensing (40%) Out-licensing (40%)	Autofinanziamento (75%)
<i>Technology centric</i>	18%	Partnership (100%)	Indebitamento (67%)
<i>Know how centric</i>	37%	Partnership (43%)	Indebitamento (38%) Finanziamenti pubblici (38%)

Grandi imprese

Le 32 grandi imprese del settore del farmaco biotech sono principalmente filiali di multinazionali estere o farmaceutiche italiane che hanno una storia familiare ben radicata sul territorio. Nonostante rappresentino il 18,3% sul totale numero di imprese, si confermano quelle più rilevanti in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S.

Le grandi imprese che contraddistinguono il settore generano infatti numeri importanti: 5.290 milioni di fatturato, 3.234 addetti in R&S e 910 milioni di investimenti in R&S.

La pipeline delle grandi imprese del settore del farmaco biotech conta ben 186 progetti, con promettenti possibilità di prossima immissione sul mercato: 79 progetti sono infatti in Fase III e 59 in Fase II. Tali progetti si concentrano in prevalenza nella aree terapeutiche oncologia (94), malattie metaboliche epatiche ed endocrine (21), infiammazioni e malattie autoimmuni (19), neurologia (18). Analizzandoli per

tipo di prodotto, i più importanti sono gli anticorpi monoclonali (78), i prodotti a basso peso molecolare (42), le proteine ricombinanti (21) e i peptidi (14).

Il lieve aumento del fatturato registrato rispetto all'anno precedente (+1,6%) è frutto delle performance delle imprese già attive sul mercato ed è accompagnato da una crescita degli investimenti in R&S (+4,1%). Partner strategici importanti per le PMI, tali imprese presentano una pipeline fortemente orientata verso le ultime fasi della ricerca clinica. Tale risultato è raggiunto attraverso l'adozione di modelli organizzativi orientati al prodotto finale (*pipeline centric*) che sono tra i più diffusi, così come gli accordi di in-licensing e di out-licensing che rappresentano i principali modelli collaborativi abbracciati dalle grandi imprese a dimostrazione della stretta interconnessione di diverse realtà nelle varie fasi di sviluppo (discovery e preclinica in particolare). A conferma della solidità delle grandi imprese del settore, le rispondenti dichiarano in larga parte di autofinanziare la propria attività o di ricorrere al debito (Tabella 4.3).

Tabella 4.3 - Correlazione modello organizzativo, strategie di accordo e fonti di finanziamento, imprese del settore del farmaco biotech grande dimensione

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di accordo più frequenti (% di casi)	Fonti di finanziamento più frequenti (% di casi)
<i>Pipeline centric</i>	66%	In-licensing (27%)	Autofinanziamento (38%) Indebitamento (38%)
<i>Technology centric</i>	17%	In-licensing (24%) Out-licensing (24%)	Autofinanziamento (50%) Indebitamento (50%)
<i>Know how centric</i>	17%	In-licensing (27%)	Autofinanziamento (100%)

Focus: le principali Regioni italiane

La presente sezione ha lo scopo di fornire una rappresentazione del panorama italiano del farmaco biotech dal punto di vista della segmentazione per Regione, ponendo l'attenzione sui principali trend di Lombardia e Lazio. Dall'analisi emerge il significativo contributo che le imprese del farmaco biotech riescono ad offrire ai propri territori di appartenenza, sia in termini economici sia occupazionali.

La Lombardia si afferma come prima Regione italiana nel panorama delle biotecnologie applicate al settore del farmaco. Le 70 imprese (40% del totale) presenti sul territorio,

la maggior parte delle quali di micro e piccola dimensione, fanno registrare un fatturato pari al 3.255 milioni (54% del totale), investimenti in R&S pari a 663 milioni (47% del totale) ed impiegano 2.050 ricercatori (42% del totale) (Tabella 4.4).

Sono infatti localizzate in Lombardia le imprese che quest'anno hanno registrato i risultati più significativi, tanto che la crescita del fatturato ottenuto dalle imprese lombarde del settore nell'ultimo anno risulta ben superiore a quella fatta registrare dal PIL regionale³ (Tabella 4.5).

Tabella 4.4 - Lombardia: numero di imprese, fatturato, investimenti ed addetti in R&S per dimensione delle imprese

Lombardia	Numero imprese	Fatturato	Investimenti in R&S	Addetti in R&S
Grande	13	2.710	313	1.212
Media	17	294	188	586
Micro e Piccola	40	251	162	252
Totale	70	3.255	663	2.050

Tabella 4.5 - Confronto tra il trend di fatturato regionale e quello delle relative imprese del settore: Lombardia

(Fonte: elaborazioni su dati Istat)

	Variazione % (anno 2011)
PIL Lombardia	+0,6%
Fatturato imprese del farmaco biotech	+7,2%

Il Lazio è la seconda Regione in Italia per fatturato derivante dalla vendita di prodotti o servizi legati al farmaco biotech (1.397 milioni, ovvero 23% del totale). Le imprese con sede in Lazio sono il 13% del totale (23 unità) e investono una quota pari al 18% del totale di settore (254 milioni) offrendo impiego in attività di R&S a 1.151 dipendenti (Tabella 4.6).

Tabella 4.6 - Lazio: numero di imprese, fatturato, investimenti ed addetti in R&S per dimensione delle imprese

Lazio	Numero imprese	Fatturato	Investimenti in R&S	Addetti in R&S
Grande	10	1.374	239	1.056
Media	4	20	6	36
Micro e Piccola	9	3	9	59
Totale	23	1.397	254	1.151

Tabella 4.7 - Confronto tra il trend di fatturato regionale e quello delle relative imprese del settore: Lazio

(Fonte: elaborazioni su dati Istat)

	Variazione % (anno 2011)
PIL Lazio	-0,3%
Fatturato imprese del farmaco biotech	-0,1%

Sebbene gli indicatori regionali evidenzino una situazione difficile sotto il punto di vista della crescita economica, le aziende del settore biotech sono riuscite ad ottenere una contrazione inferiore dei fatturati rispetto al trend regionale (Tabella 4.7).

■ 3 Istat - Conti economici regionali (novembre 2012).

05

**Una pipeline di farmaci ricca
ed in fase di sviluppo avanzato**



L'impegno delle imprese del settore del farmaco biotech nella ricerca, si traduce in una pipeline ricca ed in fase di sviluppo avanzato che permette di sperare in concreti risultati nel prossimo futuro sia in termini di nuove risposte alle esigenze di salute in diverse aree terapeutiche sia in termini di Autorizzazione all'Immissione in Commercio di nuovi farmaci biotech.

Analisi per fasi di sviluppo

I farmaci biotecnologici sono di grande interesse per la maggior parte delle imprese presenti nel campione (149 vs. 175) e per 87 di queste è stato possibile analizzare lo stato dell'arte relativo alla loro pipeline.

La pipeline dei prodotti in sviluppo e sperimentazione in Italia è in costante crescita: 359 progetti rispetto ai 319 registrati lo scorso anno. Anche quest'anno si conferma la presenza di un gran numero di progetti in Fase II ed in Fase III (59%). Oltre un prodotto su quattro (27%) è in Fase di preclinica (Tabella 5.1).

I prodotti in Fase II e quelli in Fase III si attestano a circa il 30% del totale, dato che analizzato insieme al numero di prodotti in Fase di preclinica (27%) si presta ad una duplice lettura: l'Italia rappresenta un protagonista delle fasi di ricerca *late stage*, non perdendo però l'interesse per la ricerca di base di nuove

Tabella 5.1 - Analisi dei prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa (Fonte: elaborazioni Assobiotech su dati reperiti da questionari pervenuti, interviste telefoniche e siti internet aziendali)

	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco	Totale
Preclinica	13	84	97
Fase I	32	18	50
Fase II	75	32	107
Fase III	95	10	105
Totale	215	144	359

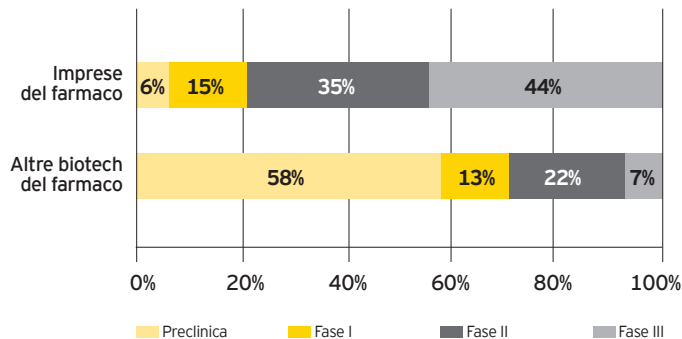
terapie. L'analisi della pipeline permette quindi di guardare al futuro con speranza, per ciò che riguarda la disponibilità di nuovi farmaci biotech.

Al fine di fornire una migliore fotografia dei progetti del panorama italiano, le analisi hanno tenuto in considerazione anche degli studi condotti dalle multinazionali aventi sede in Italia, per i prodotti che hanno avuto un prevalente sviluppo sul nostro territorio. In questo modo è stato possibile identificare il potere innovativo del sistema Italia nella sua specificità.

Guardando alla pipeline per tipologia di impresa, il 60% dei progetti attivi è sviluppato da imprese del farmaco (che includono farmaceutiche italiane e multinazionali con sede in Italia), il restante 40% dalle altre biotech del farmaco.

La Fase di preclinica rappresenta l'attività principale delle altre biotech del farmaco (58% dei loro progetti), mentre le imprese del farmaco si concentrano sulle fasi di sviluppo più avanzate (44% in Fase III, 35% in Fase II) (Figura 5.1). Anche quest'anno si conferma la tendenza alla specializzazione delle imprese del settore: le altre biotech del farmaco si concentrano sulle fasi iniziali del processo di ricerca e sviluppo, le imprese del farmaco nelle fasi più prossime all'Autorizzazione all'Immissione in Commercio. La Fase di discovery è per l'87% relativa alle altre biotech del farmaco (58 progetti su 67 complessivi).

Figura 5.1 - Analisi dei prodotti per fase di sviluppo e tipologia di azienda (Fonte: elaborazioni Assobiotech su dati reperiti da questionari pervenuti, interviste telefoniche e siti internet aziendali)



Analisi per area terapeutica

L'oncologia continua ad essere l'area terapeutica con un numero elevato di progetti di R&S (158), la maggior parte dei quali è in fase di sviluppo avanzata.

La pipeline fotografata in Italia rivela una assoluta continuità con quanto registrato nel precedente Rapporto, visto che le attenzioni e gli sforzi principali dei ricercatori in Italia continuano a focalizzarsi verso lo sviluppo di soluzioni innovative per il trattamento di patologie oncologiche. Tale dato è confermato sia nella Fase di discovery (ben il 18% dei progetti è stato avviato in questo ambito per l'anno in analisi) che nelle successive fasi di sviluppo. 158 progetti sono dedicati ai farmaci antitumorali, 38 riguardano le infiammazioni e le malattie autoimmuni, 32 la neurologia, 31 le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine, 30 le malattie infettive (Figura 5.2).

La Figura 5.3 mostra, invece, lo stato di avanzamento dei prodotti in pipeline suddivisi per area terapeutica. L'oncologia, come anticipato, risulta la prima area terapeutica con prodotti orientati alle fasi conclusive di sviluppo. Il 34 % del totale infatti, risulta essere in Fase II, mentre il 27% dei prodotti viene indicato in Fase III, per un totale di 43 prodotti in late-stage potenzialmente introducibili sul mercato in un arco temporale relativamente ridotto.

Le aree cardiovascolare ed ematologia (con il 47%) e quella del respiratorio (con il 42%) presentano la percentuale più alta di progetti in Fase III. La dermatologia (con il 66%) e l'area delle malattie infettive (con il 44%) registrano i valori più alti per quanto attiene i prodotti in Fase di preclinica e rappresentano le aree terapeutiche in cui sono più attive le altre biotech del farmaco. Questa differenziazione dei ruoli nei diversi ambiti terapeutici mostra ancora una volta come esista una tendenza alla focalizzazione verso una specifica area terapeutica ed in una specifica fase del percorso di ricerca.

Figura 5.2 - Numero di prodotti per area terapeutica

(Fonte: elaborazioni Assobiotech su dati reperiti da questionari pervenuti, interviste telefoniche e siti internet aziendali)

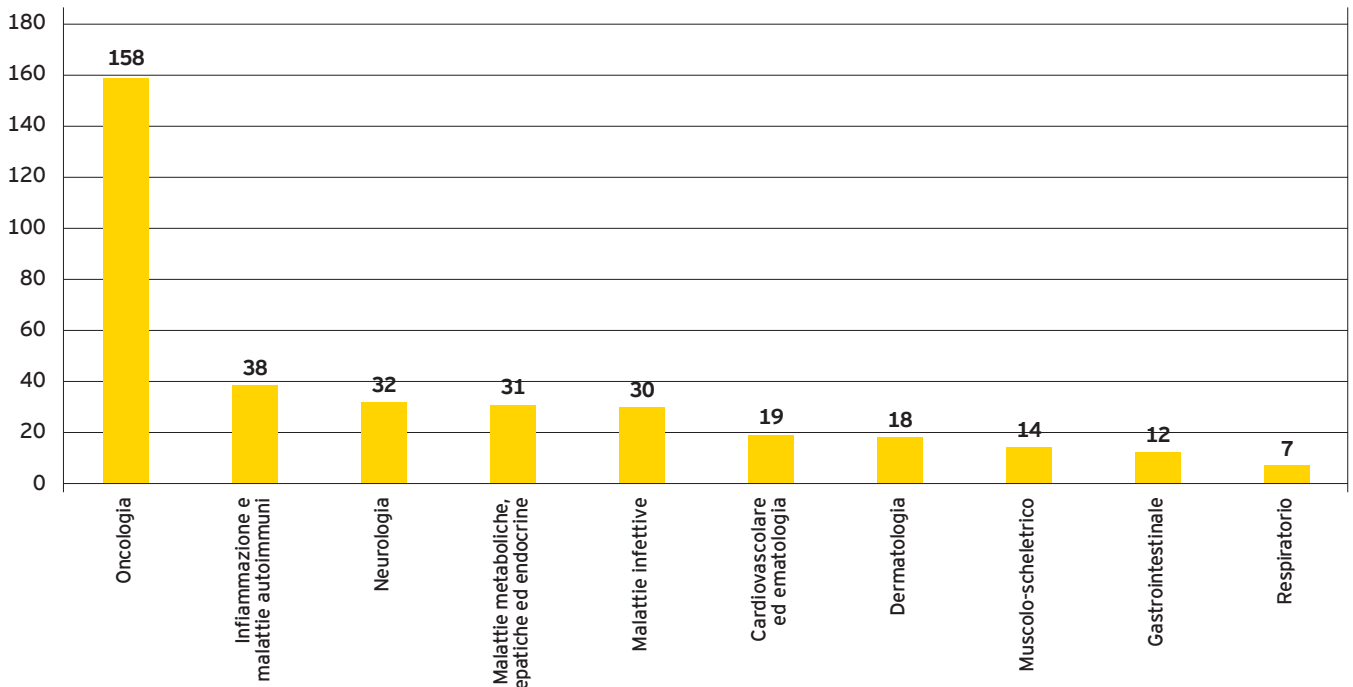
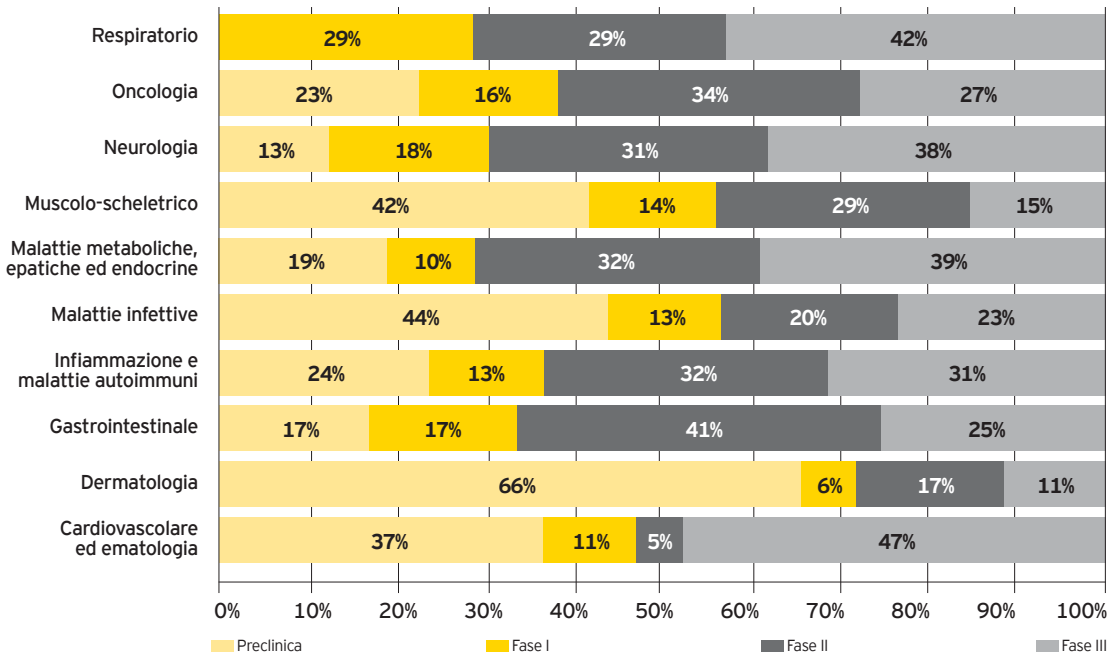




Figura 5.3 - Prodotti per area terapeutica, incidenza percentuale del numero di prodotti per Fase

(Fonte: elaborazioni Assobiotech su dati reperiti da questionari pervenuti, interviste telefoniche e siti Internet aziendali)





Analisi per tipo di prodotto

L'analisi per tipo di prodotto¹ mostra che i 359 prodotti in pipeline, selezionati sulla base del campione di imprese che si occupano di farmaci biotech, sono anticorpi monoclonali (28%) la cui applicazione prevalente è in ambito oncologico (57%), impiegati anche per la cura di patologie derivanti da infiammazioni e malattie autoimmuni (17%) e nel campo della neurologia (13%). Seguono, in ordine di numerosità, i prodotti a basso peso molecolare (27%), le proteine ricombinanti (13%), le terapie avanzate² (7%), i peptidi (6%) ed i vaccini (5%) (Figura 5.4).

Focus sulle aree terapeutiche

ONCOLOGIA

Già individuato come comparto cardine e rilevante, dato anche l'assoluto interesse da un punto di vista sociale per soluzioni innovative atte a contrastare patologie di elevata gravità, i dati riferiti all'oncologia sono estremamente interessanti:

36 progetti in preclinica, 25 in Fase I, 54 in Fase II, 43 in Fase III. Una prospettiva di sviluppo altamente promettente. Melanoma, tumore al seno, tumore ai polmoni sono, a titolo di esempio, oggetto di studi in tale ambito.

Nonostante la forte presenza dei prodotti a basso peso molecolare (42 progetti), in questa area sono gli anticorpi monoclonali ad essere maggiormente numerosi in pipeline (56), seguiti dalle proteine ricombinanti (24). Esiste dunque, nell'area terapeutica più rilevante, una situazione di eterogeneità nei tipi di prodotti oggetto di studio.

MALATTIE INFETTIVE

Le soluzioni in via di sviluppo per le malattie infettive sono così suddivise: 13 in preclinica, 4 in Fase I, 6 in Fase II e 7 in Fase III. Un totale di 30 progetti che continuano a rivestire

¹ Le definizioni delle diverse tipologie di prodotto sono riportate nel capitolo 8 "Metodologia".

² Le terapie avanzate includono la terapia cellulare (4%), la terapia genica (2%) e la medicina rigenerativa (1%).

importanza non marginale all'interno del panorama italiano. Se, in ogni caso, le fasi iniziali e finali sembrano equamente suddivise, è interessante notare come la ricerca del prodotto maggiormente efficace in questo ambito si concentri, in maniera quasi assoluta su vaccini (15) o prodotti a basso peso molecolare (10). Tra i vaccini, citiamo a titolo di esempio, quelli per HIV, epatite C, influenza e malaria.

NEUROLOGIA

Tra i 32 progetti afferenti l'ambito neurologico, 10 hanno già raggiunto la Fase II e 12 la Fase III. In questo ambito, la ricerca è prevalentemente concentrata verso prodotti a basso peso molecolare (14) e anticorpi monoclonali (13).

Analisi pipeline drug discovery e drug delivery

Il settore del farmaco biotech è costituito anche da quelle imprese che si occupano di drug delivery e drug discovery.

16 imprese rispondenti al questionario sono attive in questi ambiti, per un totale di 37 progetti: il 43% riguarda l'oncologia e il 19% la dermatologia.

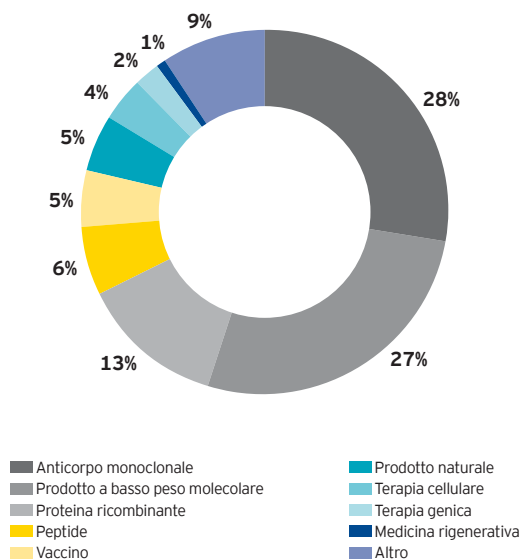
Orphan Drug Designation

I farmaci orfani³ sono oggetto di numerosi studi in varie aree terapeutiche: il 60% in oncologia, il 12% in infiammazioni e malattie autoimmuni, il 6% in neurologia, il 6% in malattie metaboliche, epatiche ed endocrine ed il restante 6% in malattie infettive. Dall'analisi è emerso che 10 progetti hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano dall'EMA, 5 dalla FDA e 34 da entrambe, per un totale di 49 farmaci designati orfani. Tra questi, 32 sono prodotti delle imprese del farmaco biotech e 17 delle altre biotech del farmaco.

Terapie Avanzate

Le terapie avanzate sono un ambito di forte interesse per le imprese del settore del farmaco biotech (come visto in precedenza nel capitolo 3). Si contano nella pipeline 28 progetti di cui 16 relativi alla terapia cellulare, 7 alla terapia genica e 5 alla medicina rigenerativa. La maggioranza dei progetti (61%) è in Fase di preclinica e frutto di ricerca interna.

Figura 5.4 - Prodotti per tipologia (Fonte: elaborazioni Assobiotech su dati reperiti da questionari pervenuti, interviste telefoniche e siti internet aziendali)



³ Per la definizione e l'analisi dei requisiti richiesti per la designazione si rimanda all'approfondimento "L'iter regolatorio di un farmaco biotech in Italia: un'ulteriore sfida per l'innovazione" presente nel capitolo 7.

06

**I farmaci biotech in commercio
nelle diverse aree terapeutiche**



I farmaci biotech rappresentano oggi una realtà in evoluzione che offre soluzioni e prospettive di cura inimmaginabili anche solo nel recente passato. L'analisi del mercato mostra evidenze concrete che si sostanziano nella disponibilità di differenti tipologie di farmaci impiegati in molte delle principali aree terapeutiche.

L'analisi è stata realizzata attraverso la valutazione delle informazioni fornite dalle imprese del campione che hanno partecipato alla raccolta dei dati, dai quali sono stati identificati 109 farmaci biotecnologici commercializzati da 18 differenti imprese. A questo si aggiunge l'attuale impegno a diverso titolo delle altre imprese nelle diverse fasi di sviluppo clinico e preclinico come evidenziato nei capitoli precedenti.

Da una prima analisi del campione emerge come alcuni dei farmaci individuati siano presenti sul mercato da più di 15 anni e che l'80% circa di questi risulta protetto da copertura brevettuale.

I farmaci biotecnologici in commercio risultano impiegati per la cura di patologie in 11 differenti aree terapeutiche. Fra queste l'area terapeutica con il maggior numero di farmaci disponibili è l'infettivologia con 37 dei 109 complessivamente individuati, seguita dall'area cardiovascolare ed ematologia

(22), dalle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (20) e dall'oncologia (16) (Figura 6.1).

La suddivisione dei farmaci in commercio per tipologia di prodotto¹ (Figura 6.2) ha messo in luce un alto numero di vaccini biotecnologici (34), impiegati per la prevenzione delle malattie infettive, tra cui l'epatite B e la meningite batterica. Altri prodotti, quali le proteine ricombinanti ottenute mediante tecniche biotech (31), sono usati in patologie ad elevato impatto sociale: un classico esempio è l'insulina umana per la cura del diabete mellito. Tra i prodotti naturali (12) si includono invece farmaci emoderivati, usati per la terapia in ambito cardiovascolare ed ematologia (ad es.: antitrombotici, coagulanti, antiemorragici).

Infine è necessario sottolineare che ben 20 dei 109 farmaci complessivi abbiamo ottenuto la qualifica di "orfani" volti alla cura di malattie rare: di questi il 25% designati dall'EMA ed il 75% sia dall'EMA sia dalla FDA. I 20 farmaci orfani presenti nel campione offrono il proprio contributo nella cura di un ampio spettro di patologie: malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (7), malattie infettive (7), oncologia (4), malattie cardiovascolari (1) e malattie respiratorie (1).

■ 1 Le definizioni delle diverse tipologie di prodotti sono indicate nel capitolo 8 "Metodologia".

Figura 6.1 - Numero farmaci biotech in commercio per area terapeutica

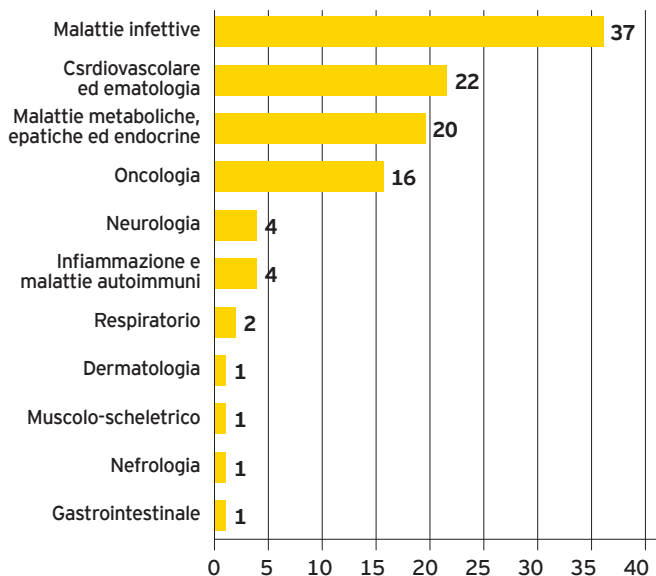
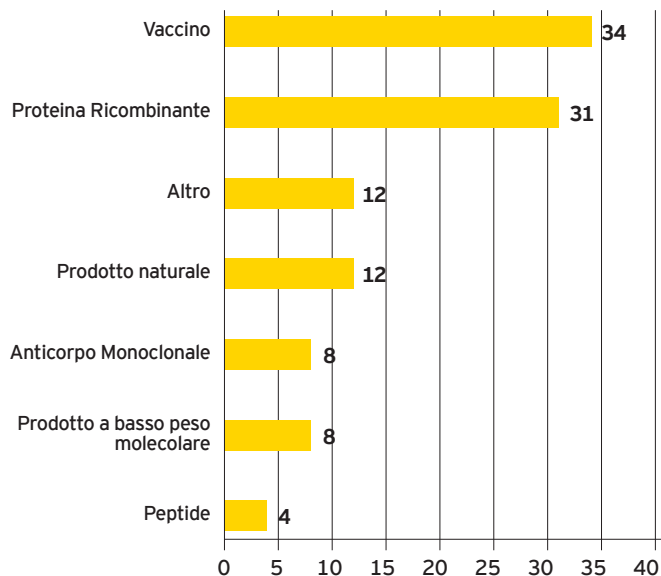


Figura 6.2 - Numero farmaci biotech in commercio per tipo di prodotto



07

Approfondimenti



7.a L'iter regolatorio di un farmaco biotech in Italia: un'ulteriore sfida per l'innovazione

IL CONTESTO DI RIFERIMENTO

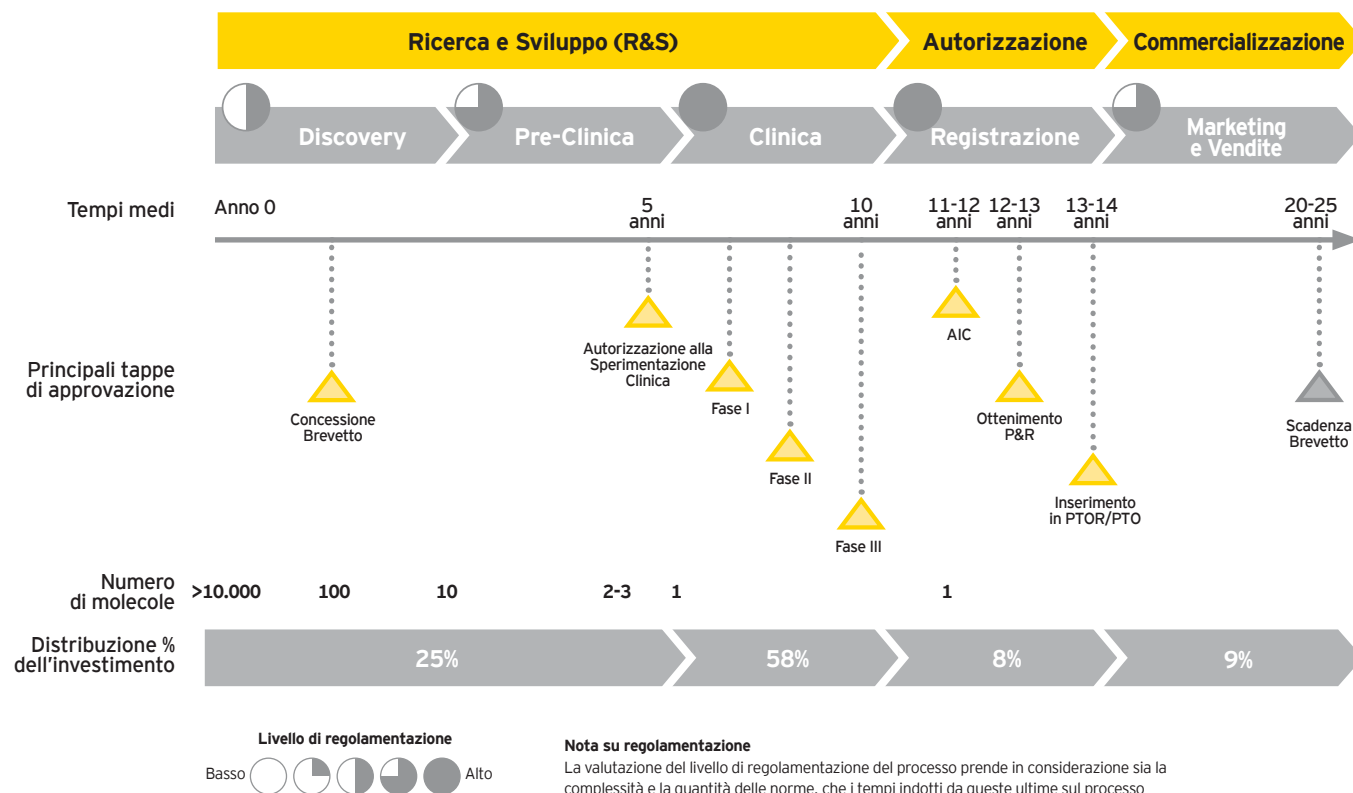
Come noto, le biotecnologie costituiscono un fattore centrale del progresso nel settore farmaceutico, oggetto di legislazione comunitaria. Tale comparto, ed in particolar modo quello dei farmaci biotecnologici, è ad oggi in assoluto il settore industriale maggiormente normato. Tutto il processo che va dalla ricerca e sviluppo (R&S), alla produzione, alla commercializzazione di un nuovo farmaco è fortemente regolamentato. I farmaci, infatti, sin dalla loro ideazione e fino alla fase dello smaltimento e della distribuzione, sono disciplinati in maniera puntuale da normative che hanno portata sia nazionale sia sovranazionale.

L'iter regolatorio da seguire per trasformare un'innovazione in un prodotto disponibile sul mercato risulta essere ampio e caratterizzato da un consistente impiego di risorse e tempo.

Tali peculiarità determinano sicuramente un differente impatto sulle aziende a seconda delle loro dimensioni (piccole/grandi aziende farmaceutiche) fermo restando che queste si trovano peraltro già ad operare in un comparto nel quale i forti investimenti effettuati in ricerca e sviluppo hanno tempi lunghi per tradursi in ricavi: infatti per raggiungere il mercato il prodotto impiega fra gli 11 ed i 14 anni (Figura 7.1).

Appare infatti evidente che solo le grandi imprese farmaceutiche nel processo di ricerca, sviluppo e commercializzazione dei farmaci biotecnologici possono sfruttare il *know-how* presente *in house*, le competenze pregresse maturate nelle varie funzioni

Figura 7.1 - Principali tappe di approvazione, numero di molecole e % di investimento nel processo di R&S, autorizzazione e commercializzazione di un farmaco biotecnologico.



di attività (struttura medica, regolatorio, *market access*, ecc.), le risorse organizzative e finanziarie, nonché la rete di contatti che hanno consolidato nel tempo in Italia e all'estero per la realizzazione dei farmaci di sintesi. Pertanto, creando sinergie tra le attività svolte in tale ambito ed in quello biotecnologico, riescono a sfruttare economie di esperienza e di scala con cui non solo ottimizzare la capacità produttiva e favorire l'accesso al mercato ma anche fronteggiare al meglio e ridurre tempi e costi che caratterizzano le diverse fasi del complesso iter regolatorio.

Al fine di fornire un quadro dell'ampio contesto regolatorio, di seguito saranno descritti i principali momenti di valutazione e la relativa normativa nazionale e comunitaria a cui è soggetto un farmaco biotecnologico nonché i diversi Enti con cui le imprese si devono confrontare per condurre il prodotto biotech fino alla commercializzazione.

Infine saranno illustrate le principali differenze che caratterizzano l'iter regolatorio dei nuovi ambiti delle terapie avanzate e dei farmaci biosimilari.

RICERCA E SVILUPPO

La ricerca di base ed i brevetti biotecnologici

Il lungo percorso che porta alla scoperta di un farmaco biotech ha inizio con le attività di ricerca di base attraverso le quali si arriva alla definizione di un nuovo principio attivo (*discovery*). Si tratta di attività onerose sotto il profilo economico-

finanziario e con risultati caratterizzati da un'elevata incertezza, nelle quali si trovano impegnate sia le piccole che le grandi aziende farmaceutiche.

Nella Fase di *discovery* viene avviato l'iter per l'ottenimento del brevetto. La normativa di riferimento sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche è rappresentata dalla Direttiva 98/44/CE che rimanda tuttavia alle normative nazionali dei singoli Stati Membri¹ sia per quanto attiene la designazione delle autorità competenti a concedere il brevetto, sia per la protezione delle invenzioni biotecnologiche.

L'iter normativo per la concessione del brevetto biotech evidenzia ampi archi temporali e coinvolge diversi soggetti nazionali e comunitari (Tabella 7.1).

La durata della copertura brevettuale è di 20 anni, ma può essere estesa per un periodo non superiore ai 5 anni². La durata effettiva della copertura del brevetto è tuttavia inferiore in quanto la registrazione del brevetto stesso non coincide con l'avvio del suo uso commerciale, poiché:

¹ Per l'Italia il Decreto-legge 10 gennaio 2006, n. 3 "Attuazione della Direttiva 98/44/CE in materia di protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche" convertito con modificazioni dalla L. 22 febbraio 2006, n. 78.

² Regolamento CE n. 469/2009.

³ L'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi può richiedere al Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita una verifica in merito al rispetto della normativa in tema di esclusione dalla brevettabilità.

Tabella 7.1 - Fasi, attività, soggetti e tempi del processo di concessione del brevetto biotech.

Fase	Attività	Soggetti	Tempi
Procedura di pubblicazione	Esame Formale e Ricerca di anteriorità	► Ufficio Italiano Brevetti e Marchi	Tra i 3 ed i 18 mesi cui si aggiungono gli eventuali tempi di verifica del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita in merito alla brevettabilità ³
	Ricerca di anteriorità	► Ufficio Europeo dei Brevetti	
	Esame sostanziale	► Ufficio Italiano Brevetti e Marchi ► Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita	
	Pubblicazione	► Ufficio Italiano Brevetti e Marchi	
Procedura di concessione	Concessione	► Ufficio Italiano Brevetti e Marchi	Tra i 2/3 anni complessivi dei tempi di pubblicazione

- a. le nuove molecole vengono brevettate sin dalla loro nascita;
- b. l'effettiva commercializzazione avviene invece solo:
 - dopo aver terminato il lungo processo di sperimentazione non clinico e clinico ed aver ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio;
 - ed in Italia, dopo aver ottenuto l'inserimento del farmaco nei diversi prontuari terapeutici a livello nazionale, regionale e locale abilitando l'effettivo accesso al mercato.

La sperimentazione preclinica

Una volta conclusa la Fase di discovery, viene avviata la sperimentazione. La prima serie di test è effettuata in vitro e, successivamente, in vivo su animali, e prende il nome di sperimentazione preclinica. Tali studi preclinici hanno l'obiettivo di:

- a. identificare una dose iniziale sicura e gli schemi di dosaggio per i test sull'uomo;
- b. identificare gli organi potenzialmente interessati da effetti tossici e capire se tale tossicità sia reversibile o meno.

La normativa nazionale in materia, che recepisce peraltro le diverse direttive europee emanate nel corso degli anni, richiede che tutta la sperimentazione pre-clinica sia condotta nel rispetto delle Norme di Buona Pratica di Laboratorio⁴ (*GLP-Good Laboratory Practice*). Tali norme riguardano il processo organizzativo e le condizioni in cui gli studi non clinici sulla sicurezza per la salute umana e l'ambiente sono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati. Tali condizioni sono soggette al controllo periodico ispettivo da parte del Ministero della Salute.

La Fase di preclinica dura in genere 5 anni ed è caratterizzata da un *success rate* piuttosto basso: circa 1 farmaco su 10.000 arriva alla Fase I di sperimentazione clinica.

La sperimentazione clinica

La sperimentazione clinica ha una durata complessiva di circa 5 anni e prevede tre differenti fasi di sviluppo (Fase I - Studi preliminari sulla sicurezza e sulla tollerabilità, Fase II - Studi terapeutici pilota, Fase III - Studi terapeutici su più larga scala) tutte regolate da norme internazionali.

La sperimentazione clinica inizia solo a seguito di autorizzazione all'avvio degli studi da parte dell'AIFA⁵ che, per la Fase I, si avvale di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ognuna delle fasi inizia con la selezione da parte del promotore di uno (sperimentazione monocentrica) o più centri clinici (sperimentazione multicentrica) presso i quali svolgere la ricerca.

Redatto il protocollo di studio, che comprende informazioni riguardo obiettivi, metodologia, tempistiche e parametri di valutazione dei *trials* clinici, il promotore invia tutta la documentazione richiesta al Comitato Etico che, in accordo con la normativa vigente, ha 60 giorni entro i quali fornire la propria valutazione. I Comitati Etici sono commissioni autonome di esperti, istituite all'interno delle Regioni e delle P.A. di Trento e Bolzano per autorizzare e controllare studi clinici svolti nel territorio di pertinenza⁶. Una volta che la domanda è stata approvata, il richiedente può iniziare a svolgere i test clinici necessari a richiedere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC); a tal fine, l'impresa deve obbligatoriamente rispettare le linee guida internazionali di Buona Pratica Clinica (*GCP-Good Clinical Practice*). Il rispetto di questo standard fornisce la garanzia che i diritti, la sicurezza ed il benessere dei soggetti della sperimentazione siano protetti (coerentemente ai principi enunciati nella Dichiarazione di Helsinki) e che i dati degli studi clinici siano scientificamente validi e riproducibili. I requisiti per la conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea sono regolati dalla Direttiva sui *trials* clinici (CE 20/2001) e dalla Direttiva GCP (CE 28/2005).

Le sperimentazioni multicentriche seguono il medesimo iter normativo che risulta tuttavia più lungo e complesso in termini gestionali, proporzionalmente al numero di centri coinvolti e, nel caso di sperimentazioni internazionali, anche al numero di Paesi nei quali si trovano i centri.

AUTORIZZAZIONE ED ACCESSO AL MERCATO

Il processo produttivo

La produzione di un farmaco, e ancora di più di un farmaco biotecnologico, nell'ambito delle politiche regolatorie assume un'elevata rilevanza sia nel percorso che si conclude con la commercializzazione del farmaco stesso, sia successivamente.

⁴ Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219; Decreto Legislativo 2 marzo 2007, n. 50.

⁵ Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189.

⁶ Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 200; Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189.

Rigorese norme relative alla qualità, che si applicano sia ai medicinali intesi come prodotti finiti sia alle sostanze attive in essi contenute, vengono adottate anche nel corso della sperimentazione clinica. Sotto questo profilo la normativa richiede infatti, quale prerequisito per la produzione di qualsiasi farmaco da somministrare all'uomo, che nelle diverse fasi di sviluppo clinico del farmaco e nella successiva fase di produzione finalizzata alla commercializzazione siano rispettate le Norme di Buona Fabbricazione⁷ (GMP-Good Manufacturing Practice).

La conformità alle GMP da parte dell'officina di produzione è controllata dall'AIFA⁸ attraverso una verifica ispettiva diretta ad accertare che il richiedente disponga di personale qualificato e di locali, attrezzatura tecnica, strutture e possibilità di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali. In caso di esito positivo l'Ufficio competente dell'AIFA rilascia un'autorizzazione all'officina di produzione, specifica per i prodotti/processi oggetto di verifica.

La produzione di farmaci biologici e biotecnologici è tuttavia in genere più complessa di quella dei farmaci di sintesi e richiede alcune precauzioni particolari, motivate da:

- a. materie prime impiegate (che, nel caso di prodotti biologici, provengono spesso da diverse fonti alternative, mentre nel caso di medicinali biotecnologici derivano da banche cellulari);
- b. processi di fabbricazione utilizzati, che hanno un impatto sulla qualità dei prodotti;
- c. metodi analitici necessari per il loro controllo;
- d. modalità di somministrazione.

Il rilascio dell'autorizzazione alla produzione da parte dell'AIFA non esaurisce comunque l'iter di verifica dell'officina, che è assoggettata a successive ispezioni sia routinarie sia senza preavviso, volte a confermare il mantenimento della conformità alle GMP, e quindi la garanzia di qualità di processi e prodotti.

L'autorizzazione

Una volta completate tutte le fasi della sperimentazione clinica, ha inizio il processo di richiesta di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Nessun medicinale può essere infatti commercializzato sul territorio italiano senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA, European Medicines Agency).

L'AIC viene concessa a seguito di una serie di valutazioni del dossier presentato dall'azienda, contenente i risultati delle prove chimiche, farmaceutiche e biologiche relative alla sostanza attiva ed al medicinale finito e degli studi preclinici e clinici, finalizzati ad assicurarne i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia. Nell'Unione Europea, per ottenere l'AIC sono applicabili diversi tipi di procedure: quella nazionale, possibile solo se la domanda di AIC viene presentata in un unico Paese e viene valutata dalle autorità competenti dello stesso, e quelle cosiddette "comunitarie", che comprendono la procedura di mutuo riconoscimento, quella decentrata e quella centralizzata. La procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata prevedono comunque il coinvolgimento di più di un Paese dell'Unione Europea e delle rispettive autorità competenti, mentre nella procedura centralizzata la valutazione del dossier viene effettuata dall'EMA.

Ai sensi del Regolamento CE 726/2004, i farmaci biotecnologici non sono soggetti alla modalità di registrazione nazionale ma devono seguire obbligatoriamente la procedura centralizzata. In questo caso EMA si avvale del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use o CHMP) per la valutazione scientifica della documentazione presentata dall'azienda interessata, il quale esprime, entro 210 giorni dalla ricezione della documentazione, un parere, che viene inviato alla Commissione Europea, agli Stati membri ed all'azienda. La Commissione, attraverso un processo decisionale che prevede la consultazione del Comitato Permanente per le Specialità Medicinali e degli Stati membri emana una Decisione che assume carattere vincolante per tutti gli Stati membri.

L'AIC centralizzata ha una validità di 5 anni e può essere rinnovata dietro richiesta del titolare almeno 9 mesi prima della scadenza. In seguito al rinnovo dell'AIC in base alla rivalutazione del rapporto rischio/beneficio del prodotto da parte dell'EMA, l'autorizzazione ha una durata illimitata nel tempo salvo il caso che, per motivi di farmacovigilanza, la Commissione Europea decida di procedere ad un ulteriore rinnovo.

⁷ Da un punto di vista autorizzativo va ricordato che esiste una semplificazione della procedura relativa alla produzione di materie prime farmacologicamente attive da impiegare esclusivamente nei medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche di Fase I: in tali casi infatti non è necessaria una specifica autorizzazione se la produzione avviene, previa notifica ad AIFA, nel rispetto delle GMP in un'officina già autorizzata alla produzione di materie prime farmacologicamente attive (Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189).

⁸ Alle ispezioni delle officine di produzione di farmaci biotecnologici partecipano anche tecnici dell'Istituto Superiore di Sanità in possesso di specifica esperienza nel settore (Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219).

Ottenuta l'autorizzazione centralizzata, a partire dall'entrata in vigore del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189⁹, a livello nazionale il farmaco è inizialmente classificato dall'AIFA ai fini della rimborsabilità da parte del Sistema Sanitario Nazionale in classe C¹⁰, nell'attesa della presentazione, da parte dell'azienda interessata, di una eventuale domanda di diversa classificazione¹¹. L'azienda farmaceutica potrebbe pertanto avviarne la commercializzazione comunicando all'AIFA il relativo prezzo *ex factory* e quello al pubblico.

Laddove l'azienda presenti invece la domanda di diversa classificazione del farmaco, prima della possibile commercializzazione, si avvia contestualmente la procedura di contrattazione del prezzo.

Il medicinale in questione, in tal caso, potrà essere infatti commercializzato solo dopo che la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA¹², avvalendosi anche del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), abbia definito la nuova classe di rimborsabilità ed il prezzo del medicinale¹³.

L'AIFA esamina, nel termine di 180 giorni¹⁴, le richieste di diversa classificazione: il processo di contrattazione può dar luogo ad un accordo con l'azienda farmaceutica in cui saranno specificati il prezzo e le condizioni di ammissione alla rimborsabilità.

L'autorizzazione dei farmaci orfani

Stanti le peculiari caratteristiche dei farmaci "orfani", a livello comunitario è stato definito un preciso contesto normativo volto a promuoverne lo sviluppo. In questo contesto è stata adottata una definizione secondo cui un farmaco è qualificato "orfano"¹⁵ se:

a. è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda, oppure è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario

e
b. che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione".

La normativa prevista per tali farmaci evidenzia già nei criteri per la qualifica degli stessi le difficoltà che un'impresa farmaceutica è tenuta ad affrontare per il loro sviluppo (elevati investimenti di ricerca, numero limitato di pazienti, risorse e tempi necessari per affrontare l'iter regolatorio, ecc.). Per mitigare tali aspetti e sostenere le aziende attive in tale ambito¹⁶, sono previsti incentivi per la ricerca, per lo sviluppo e per l'immissione in commercio di tale categoria di farmaci.

I farmaci orfani sebbene soggetti, al pari di quelli biotecnologici, alla procedura centralizzata di autorizzazione usufruiscono dei seguenti principali incentivi:

- a. la formulazione di pareri scientifici, gratuiti, da parte di EMA, volti a chiarire aspetti problematici nello sviluppo di un farmaco, sia prima sia dopo il rilascio dell'AIC;
- b. un'esclusiva di mercato della durata di dieci anni, fatte salve alcune deroghe e restrizioni: per tale periodo né la Comunità né gli Stati membri possono accettare altre domande di autorizzazione, concedere altre Autorizzazioni all'Immissione in Commercio ed accettare richieste relative all'estensione di Autorizzazioni all'Immissione in Commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche¹⁷;

⁹ Art. 12 comma 5.

¹⁰ La classe di rimborsabilità evidenzia se il farmaco sarà a carico del Servizio Sanitario Nazionale (medicinale di classe A e H) o del cittadino (medicinale di classe C).

¹¹ Ad eccezione dei farmaci orfani che abbiano già presentato domanda o di altri farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale previsti in una specifica deliberazione dell'AIFA, adottata su proposta della Commissione consultiva tecnico-scientifica o riguardante medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili per i quali la richiesta è stata presentata prima dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

¹² Decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269 convertito con modificazioni dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326.

¹³ Le modalità ed i relativi criteri sono indicati nella deliberazione CIPE 01/02/01 "Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci".

¹⁴ Il Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189 ha solo recentemente introdotto tale modifica limitando entro un termine massimo i tempi necessari all'analisi ed alla contrattazione del prezzo e della classe di rimborsabilità.

¹⁵ Regolamento CE n. 141/2000 art. 3 comma 1.

¹⁶ Tra il 2000 ed il 2013 (Fonte: EMA):

- sono state presentate 1.613 domande per la qualifica di farmaco orfano all'EMA.
- 1.096 medicinali hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano.
- sono state concesse 77 Autorizzazioni all'Immissione in Commercio.

¹⁷ Regolamento CE n. 141/2000 art. 8 comma 1.

c. ulteriori incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri in particolare tramite misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico;

d. in Italia, in particolare:

- la domanda di definizione del prezzo e della classe di rimborso può essere presentata all'AIFA anteriormente alla concessione dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio della Commissione¹⁸;
- la spesa per l'acquisto di farmaci orfani innovativi è coperta in prima battuta da uno specifico fondo aggiuntivo per i farmaci innovativi costituito dall'AIFA¹⁹. L'eventuale superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera derivante dallo sfioramento di tale fondo è ripartita, ai fini del ripiano, tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non innovativi coperti da brevetto²⁰;
- laddove l'azienda titolare di farmaci orfani che non abbiano la caratteristica di farmaci innovativi superi il budget attribuitole dall'AIFA, in relazione al rispetto del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera, la quota di superamento riconducibile a tali farmaci è ripartita, ai fini del ripiano, tra tutte le aziende titolari di AIC in proporzione dei rispettivi fatturati relativi ai medicinali non innovativi coperti da brevetto²¹.

L'accesso al mercato

L'ultimo passo volto ad assicurare l'accesso del farmaco ai pazienti è rappresentato dall'inserimento dello stesso nei diversi prontuari terapeutici regionali e locali che ne abilitano o meno il possibile impiego nei diversi ambiti territoriali e/o a livello di singola struttura ospedaliera. Ogni Regione e P.A. ha infatti definito un proprio percorso²² che il farmaco è tenuto a seguire a livello di richiesta di inserimento nei diversi prontuari, il cui mancato rispetto non permette l'impiego del farmaco in tutta la Regione o nelle singole strutture ospedaliere a seconda dei casi.

La richiesta di inserimento del farmaco nei singoli prontuari è un'attività onerosa in termini di tempi e risorse in quanto prevede la redazione di specifici dossier da parte delle aziende farmaceutiche, che riprendono i dati e le analisi fornite in sede di richiesta dell'AIC e sono esaminati, con tempi e modalità variabili, da apposite commissioni, istituite su base regionale e/o di singola struttura ospedaliera, che forniscono un giudizio in merito all'inclusione o meno del farmaco nel relativo prontuario.

Tuttavia laddove il farmaco, a carico del Servizio Sanitario Nazionale ed erogato attraverso gli ospedali e le Aziende Sanitarie Locali, sia stato giudicato dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA in possesso del requisito dell'innovatività terapeutica, le Regioni e le P.A. sono tenute ad assicurarne l'immediata disponibilità agli assistiti indipendentemente dal loro inserimento nei prontuari terapeutici regionali e/o locali²³.

Ottenuta la commercializzazione del farmaco, non termina l'impegno richiesto in termini di ricerca e controllo: le aziende farmaceutiche continuano a studiare i farmaci realizzando gli studi clinici di Fase IV che rappresentano la cosiddetta "sorveglianza post marketing". In questa fase si valutano le reazioni avverse più rare, quelle che negli studi clinici precedenti all'immissione in commercio, per quanto ampi siano stati, non potevano emergere, ma che con l'uso allargato ad un numero maggiore di pazienti possono diventare rilevabili.

Tali studi, condotti dopo la commercializzazione del farmaco, offrono l'opportunità di arricchire e completare i risultati della sperimentazione clinica pre registrativa con informazioni strategiche tratte dalla normale pratica medica, con particolare focus sugli *outcomes* clinici (efficacia e sicurezza).

In questo contesto, il ruolo della farmacovigilanza consiste nella continua valutazione delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e lo svolgimento di tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio favorevole per la popolazione.

I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle aziende farmaceutiche, ecc..

18 Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189.

19 Decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito con modificazioni dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135 art. 15 comma 8 lettera b.

20 Decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito con modificazioni dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135 art. 15 comma 8 lettera h.

21 Decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito con modificazioni dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135 art. 15 comma 8 lettera i.

22 A titolo esemplificativo: in alcune regioni solo l'immissione nel prontuario terapeutico regionale abilita quella nei singoli prontuari terapeutici ospedalieri.

23 Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189.

In particolare, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci (ADR) vengono raccolte mediante la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale che comprende l'AIFA, le Regioni e le P.A., le Unità Sanitarie Locali, gli Ospedali, gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le aziende farmaceutiche.

In tale ambito è utile far presente che il rispetto della normativa in materia²⁴ vincola le aziende farmaceutiche, in particolare, a:

- ▶ gestire un sistema di farmacovigilanza equivalente al sistema di farmacovigilanza dell'AIFA attraverso, tra l'altro, l'impiego di personale adeguatamente qualificato e la predisposizione di un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale²⁵;
- ▶ tenere in considerazione qualsiasi segnalazione spontanea pervenuta da pazienti ed operatori sanitari e registrare in ogni caso tutte le sospette reazioni avverse verificatesi nell'Unione Europea o nei Paesi terzi, derivanti da tali segnalazioni o verificatesi nell'ambito degli studi successivi all'autorizzazione;
- ▶ comunicare le sospette reazioni avverse gravi, che si verificano nell'Unione Europea e nei Paesi terzi, e quelle non gravi che si verificano nell'Unione Europea, delle quali l'azienda è venuta a conoscenza, alla banca dati europea Eudravigilance entro termini stabiliti²⁶, a meno di quelle già registrate nella rete nazionale di farmacovigilanza.

LE TERAPIE AVANZATE

I farmaci che ricadono sotto la normativa delle terapie avanzate sono una nuova categoria di farmaci biologici, ottenuti tramite terapia genica, terapia cellulare somatica e medicina rigenerativa²⁷. Questi farmaci hanno caratteristiche del tutto particolari e rappresentano attualmente un settore della medicina in grande sviluppo. Le loro peculiarità hanno portato all'emanazione di una specifica normativa di riferimento²⁸ che riguarda, fra l'altro, la loro Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Questi prodotti sono considerati medicinali a tutti gli effetti e rientrano nella legislazione attualmente in vigore relativa ai medicinali per uso umano; pertanto ad essi si applicano le disposizioni del Codice Comunitario (Direttiva CE 2001/83 e s.m.i.), del Regolamento CE 726/2004 (sono infatti assoggettati ai pari dei

farmaci biotecnologici alla procedura di autorizzazione centralizzata), nonché della Direttiva CE 20/2001, che regola l'approvazione e l'esecuzione degli studi clinici.

Tuttavia per tali farmaci si applicano ulteriori norme introdotte dal Regolamento CE 1394/2007 che definiscono vincoli da rispettare nella fase di Autorizzazione all'Immissione in Commercio ed in quella successiva (ad esempio, controllo dell'efficacia e delle reazioni avverse, gestione del rischio, tracciabilità), nonché gli incentivi per le aziende (pareri scientifici, raccomandazioni sulla classificazione come "medicinale per terapie avanzate" e certificazione dei dati di qualità e non clinici).

I BIOSIMILARI

I biosimilari sono farmaci ottenuti facendo riferimento ad un farmaco biotecnologico esistente, per il quale sia scaduto il brevetto ed al quale sia stata a suo tempo concessa l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo secondo quanto previsto dalla Direttiva CE 83/2001²⁹. Non è tuttavia possibile parlare di farmaco-copia, ma solo di un farmaco simile (non identico) al farmaco biotecnologico di riferimento.

Il concetto di bioequivalenza non è infatti mai applicabile ai farmaci biologici: un medicinale può essere considerato bioequivalente rispetto ad un medicinale di riferimento solo se presenta la medesima composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica, e se il rapporto fra le rispettive biodisponibilità (misurato mediante i parametri di $AUC_{(0-t)}$ e C_{max}) si discosta entro il +/- 20%.

²⁴ Regolamento 1235/2010/EU; Direttiva 2010/84/EU.

²⁵ Per i farmaci per i quali la domanda di AIC centralizzata sia stata presentata dopo il 2/07/2012. Per tali farmaci sarà inoltre richiesto in sede di domanda di presentare un Risk Management Plan che descriva tale sistema di gestione del rischio.

²⁶ 15 o 90 giorni dal momento in cui l'azienda farmaceutica ne ha avuto conoscenza a seconda che la reazione avversa sia classificata grave o non grave.

²⁷ Le definizioni delle diverse tipologie di prodotto sono riportate nel capitolo 8 "Metodologia".

²⁸ Il Regolamento CE 1394/2007 costituisce la normativa di riferimento per i medicinali di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di medicina rigenerativa, insieme alle tre Direttive CE 2004/23, 2006/17 e 2006/86 che disciplinano, fra l'altro, le fasi di approvvigionamento, controllo, lavorazione di tessuti e cellule umane. Infine il Regolamento CE 668/2009 è relativo alla valutazione e alla certificazione dei dati sulla qualità e dei dati non clinici riguardanti medicinali per terapie avanzate realizzati da micro, piccole e medie imprese.

²⁹ Guideline On Similar Biological Medicinal Products - CHMP/437/04.

La definizione fornita dall'EMA rispecchia quanto esposto e mette in luce come i biosimilari non siano assimilabili ai prodotti medicinali generici poiché, dato il loro complicato processo di sintesi e la complessità delle molecole, è impossibile produrre una copia esatta del farmaco biotecnologico di riferimento.

Pertanto mentre i farmaci generici di sintesi chimica a base dello stesso principio attivo del farmaco originario sono equivalenti in termini di meccanismo d'azione, efficacia, sicurezza, via di somministrazione e qualità, questo non è dimostrato per i biosimilari.

Stante quanto sopra ogni biosimilare è da considerarsi come un farmaco nuovo e si evidenziano di conseguenza notevoli differenze rispetto all'iter regolatorio previsto per l'immissione in commercio di un farmaco generico, per il quale i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche possono essere omessi e sostituiti con uno studio di bioequivalenza.

L'EMA, nel caso di una domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio con procedura centralizzata, richiede quindi la presentazione di un dossier che deve obbligatoriamente contenere:

- ▶ i risultati di specifici studi comparativi preclinici e clinici, indicati con il termine di "esercizio di comparabilità" (*comparability exercise*), che dimostrino che il farmaco biosimilare che si intende commercializzare possiede un profilo sovrapponibile a quello del farmaco di partenza, in termini di qualità³⁰, sicurezza ed efficacia³¹;
- ▶ studi di sicurezza pre marketing che contengano:
 - dati di sicurezza su un numero di pazienti sufficiente per identificare tipo, gravità e frequenza degli eventi avversi nel biosimilare e nel prodotto di riferimento;
 - dati sull'immunogenicità con un follow-up di un anno, per i farmaci di uso prolungato, la cui eventuale mancanza deve essere motivata;
 - il confronto fra il biosimilare ed il prodotto originario in termini di risposta anticorpale;
- ▶ il Risk Management Plan che descriva il sistema di gestione del rischio.

L'"esercizio di comparabilità" avviene attraverso una procedura di confronto graduale (*stepwise*) che inizia dagli studi di qualità e prosegue con i *trials* di efficacia clinica e di sicurezza.

La rilevanza dell'"esercizio di comparabilità" è dimostrata anche dalla presenza di linee guida, per la verifica dell'efficacia e della sicurezza non clinica e clinica, specifiche per le differenti classi di prodotti biosimilari (insulina, somatropina, ecc.) che integrano i contenuti delle linee guida generali prevedendo ulteriori studi ad hoc.

È necessario inoltre sottolineare che laddove il "prodotto originatore abbia più di una indicazione, l'efficacia e la sicurezza del prodotto biosimilare devono essere giustificate oppure, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni"³².

La concessione dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio da parte dell'EMA in seguito all'approvazione del nuovo farmaco comporta l'assegnazione della cosiddetta equivalenza di indicazione terapeutica (stesse indicazioni cliniche) rispetto al farmaco originario ma non l'equivalenza terapeutica. L'EMA pone in capo al medico la decisione di trattare un paziente con il farmaco biotecnologico originario o con il relativo biosimilare³³. La scelta in merito all'intercambiabilità³⁴ e/o sostituibilità³⁵ è lasciata alle singole autorità nazionali dei Paesi membri che, per supportare le loro decisioni, hanno accesso alla valutazione scientifica effettuata dall'EMA attraverso il CHMP ed a tutte le informazioni utilizzate.

Infine è necessario sottolineare che, solo a seguito dell'introduzione del Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189, laddove il farmaco biosimilare venga proposto sul mercato ad un prezzo di vendita valutato come conveniente³⁶ per il Servizio Sanitario Nazionale, tale medicinale sarà automaticamente collocato, senza contrattazione del prezzo con l'AIFA, nella classe di rimborso a cui appartiene il farmaco biotecnologico di riferimento.

30 Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues - EMEA/CHMP/BWP/49348/2005.

31 Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues - EMEA/CHMP/BMW/42832/2005.

32 Ibid.

33 Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) - EMA/837805/2011.

34 Possibilità in ambito clinico (somministrazione) e farmaceutico (dispensazione) di utilizzare indifferentemente uno o l'altro farmaco in quanto ritenuti equivalenti.

35 Pratica automatica di poter dispensare un farmaco rispetto ad un altro da parte del farmacista senza dover consultare il medico prescrittore.

36 Art. 12 comma 6: è considerato tale il prezzo che, rispetto a quello del medicinale di riferimento, presenta un ribasso almeno pari a quello stabilito con decreto adottato dal Ministro della Salute, su proposta dell'AIFA, in rapporto ai volumi di vendita previsti.

7.b Farmaci biotecnologici ed innovazione: la necessità di una risposta condivisa del sistema-paese ai bisogni di salute

Roberto Gradnik

Presidente European Biopharmaceutical Enterprises

Lo sviluppo e la sostenibilità del settore biofarmaceutico dipendono anche da un flusso continuo di nuove aziende startup che contribuiscono sia al portafoglio di prodotti delle grandi multinazionali sia a dare vita alle prossime generazioni di società medie. In Europa e in particolare in Italia non facciamo abbastanza per sostenere questo flusso ed abbiamo quindi una situazione in cui mancano aziende mature a media capitalizzazione.

Stiamo assistendo ad un cambiamento epocale del modo in cui l'industria sviluppa l'innovazione: le grandi aziende sono sempre più parte di una complessa rete formata da altre imprese, da centri accademici e da organizzazioni di servizio, reti in cui tutti gli attori devono collaborare efficacemente affinché ciascuno di essi abbia successo. Da una competizione fra singole aziende si è passati ad una competizione fra reti di imprese diverse: mai come ora il successo dipende dalla capacità di gestire risorse che non appartengono direttamente alla propria impresa. Le reti sono talvolta multinazionali ma spesso si formano all'interno dello stesso Paese per ovvie semplificazioni di comunicazione e logistica: possiamo parlare perciò di competizione fra sistemi-paese.

L'Europa, e alcuni Paesi in particolare, hanno aiutato la nascita e la crescita di industrie biotecnologiche nel campo farmaceutico grazie ad iniziative indirizzate alle aziende medio-piccole: l'industria biofarmaceutica europea è diventata per la prima volta l'anno scorso, produttrice di utile a livello aggregato e rappresenta oggi 1.883 aziende e 48.330 posti di lavoro. Il settore rimane però fragile e molto dipendente da un ambiente favorevole. Gli sforzi per ridurre il deficit pubblico e in particolare la spesa farmaceutica non devono però impedire l'accesso dei pazienti ai trattamenti innovativi e la sostenibilità dell'industria biotech in Europa.

L'industria biotecnologica ha circa 30 anni, ma il suo modello da tradizionale sta subendo un'evoluzione. Questo nuovo modello è basato su investimenti esterni, tipicamente capitali di rischio; ma gli istituti di "venture capital" oggi hanno

problemi a garantire ritorni adeguati ai loro investitori e l'accesso al capitale rimane, per le aziende con prodotti nelle fasi precoci di sviluppo, particolarmente difficile.

Le aziende farmaceutiche e le piccole imprese biotech devono quindi imparare a far evolvere il loro ecosistema per farlo diventare più favorevole alla collaborazione: per esempio progetti in collaborazione pubblico-privato possono offrire soluzioni per superare i punti critici ad ogni stadio dello sviluppo di un nuovo farmaco: questo meccanismo permette a piccole e grandi aziende, università, pazienti ed autorità regolatorie di scambiare idee, mettere in comune le conoscenze e generare insieme dati scientifici e soluzioni, evitando di mantenere la conoscenza in vasi non comunicanti. Esistono diversi modelli di collaborazione aperta che le aziende hanno seguito, persino in aree di forte competizione. Sono necessari sistemi e piattaforme che permettano la creazione e il mantenimento di reti efficienti: reti che abbiano lo scopo di risolvere i problemi di salute pubblica e nelle quali l'industria biofarmaceutica può e deve giocare un ruolo centrale.

Una misura ulteriore per rinforzare l'ecosistema biotecnologico risiede nell'accelerare l'accesso dei farmaci al mercato: è fondamentale per i pazienti e per l'industria che i farmaci innovativi, in particolare quelli sviluppati in Europa, possano arrivare sul mercato in un tempo ragionevole e con un approccio coerente nei vari Paesi dell'Unione. L'industria non può fare questo da sola ed è quindi fondamentale che tutti gli attori si uniscano al dibattito e allo sforzo per trovare una soluzione. A maggior ragione ciò vale per l'industria che opera in Italia che, pur mostrando segni di vitalità e di sviluppo, ha bisogno di un vero partenariato con i vari attori politici e regolatori per poter rinforzare la propria base ed esprimere pienamente tutto il potenziale.

7.c Per un nuovo programma europeo di prevenzione: il contributo dei farmaci biologici e delle biotecnologie

Andrea Rappagliosi

Presidente di Vaccines Europe

Negli ultimi 30 anni la spesa sanitaria è cresciuta molto più rapidamente del PIL in tutti i paesi OCSE insieme alla preoccupazione sulla sostenibilità a lungo termine delle tendenze attuali. Le realtà economiche si muovono più velocemente di quelle politiche, come abbiamo visto recentemente con l'impatto globale della crisi finanziaria. Quest'ultima, insieme con le misure di austerità attuate dai governi europei, aumenta l'interdipendenza della domanda economica nel settore della salute ed impone una risposta coerente a livello politico.

Gli standard di assistenza sanitaria oggi forniti ai cittadini europei sono economicamente insostenibili nella forma attuale. È un momento straordinario per le nostre economie e dobbiamo riconoscere che il "business as usual" ci consegna ad un graduale declino.

L'Europa si trova ad un bivio: andare avanti con risoluzione e determinazione o scivolare drammaticamente nella mediocrità. È necessario lavorare con i governi ed i contribuenti sulle riforme strutturali dei sistemi sanitari per ottenere più valore per il denaro e affrontare l'attuale frammentazione degli interventi nel settore della salute. I decisori politici europei e nazionali debbono essere strettamente collegati tra di loro in modo da migliorare sia l'efficienza del sistema di assistenza sanitaria sia le loro performance nella fornitura di servizi ai cittadini. In questo contesto, occorre guardare in dettaglio ai determinanti della spesa sanitaria nei paesi europei, tenendo conto del ruolo del reddito, dell'effetto dell'invecchiamento della popolazione, delle abitudini di vita, del progresso tecnologico, così come delle variabili istituzionali e di bilancio. L'invecchiamento della popolazione è generalmente considerato come un fattore determinante per l'aumento della spesa sanitaria in Europa. Tuttavia, l'aumento della speranza di vita e la riduzione del tasso di fertilità raccontano solo una parte della storia.

La prossima sfida: la prevenzione al centro di qualsiasi intervento di salute pubblica

La salute è indissolubilmente legata alla redditività economica e quindi alla produttività degli individui, dei popoli e delle nazioni. Una strategia europea per il miglioramento della salute produrrebbe una serie di benefici per i cittadini europei. La causa principale della crisi crescente dei costi della sanità deriva dall'incapacità dei sistemi di affrontare le sfide dell'invecchiamento della popolazione, che rende economicamente insostenibile la gestione di malattie croniche. Non è possibile continuare ad affrontare l'impatto delle crisi finanziarie ed economiche e le loro conseguenze a lungo termine sugli investimenti sanitari utilizzando strumenti obsoleti, complessi e burocratici come le lunghe procedure per le gare d'appalto e i complicati sistemi di prezzi di riferimento. Il numero crescente di individui che soffrono tutti i giorni a causa di malattie croniche ed acute è oggi inaccettabile. L'invecchiamento della popolazione ne aumenta il peso.

L'elemento più scoraggiante è che la maggior parte di queste condizioni mediche potrebbero essere evitate o significativamente ritardate se solo le persone potessero rimettere indietro le lancette del tempo e modificare i milioni di scelte quotidiane, piccole ma significative, che hanno portato a quelle conseguenze non intenzionali. Tuttavia, il sistema di cure mediche, nei primi anni del ventunesimo secolo, rimane focalizzato sul trattamento e la cura, con insufficiente attenzione a prevenzione e promozione della salute delle persone.

Le tendenze convergenti in Europa, il crescente valore delle nuove tecnologie mediche e il collegamento tra la definizione di salute e la produttività stanno cominciando a cambiare le basi finanziarie dei sistemi sanitari in tutto il mondo. È in atto un grande cambiamento e assistiamo alla trasformazione dei sistemi sanitari: da sistemi reattivi concentrati solo sul trattamento e la cura della malattia a sistemi più proattivi concentrati sulla prevenzione.

In definitiva occorre concentrarsi sulla salute della popolazione in maniera integrata e anche l'obiettivo di migliorare la produttività deve guidare la strategia europea di crescita, sfruttando il valore della salute e del potere della prevenzione.

In questo modo il costo sanitario può essere positivamente influenzato dalla riduzione degli oneri delle malattie croniche ed il relativo rischio per la salute della popolazione, possono migliorare la salute e la produttività della forza lavoro e, di conseguenza, la salute dell'economia europea.

Tali tendenze debbono essere supportate da un'azione congiunta che la Commissione europea (CE) dovrebbe guidare per assicurare una centralità alle politiche di prevenzione nelle aree critiche. La prevenzione è uno strumento che deve essere potenziato, al fine di rafforzare la competitività dell'Europa.

È necessario muoversi rapidamente e conservare la capacità dell'UE e degli Stati membri di continuare ad investire in istruzione, ricerca e sviluppo, nell'innovazione e nella prevenzione sanitaria. L'Europa deve tornare in pista.

E poi deve dimostrare di saperci rimanere.

Ridurre le disuguaglianze nell'accesso alla prevenzione rimane un obiettivo politico importante per i governi, a prescindere dalla diversità dei sistemi di assistenza sanitaria.

Il ruolo della vaccinazione nelle politiche di prevenzione

La vaccinazione è uno strumento con elevato rapporto costi-benefici e ciò rende l'immunizzazione una pietra angolare degli sforzi per promuovere la salute.

Cento anni fa le malattie infettive erano la principale causa di morte nel mondo. In Europa, ora causano meno del 5% del tasso di mortalità, grazie a programmi di vaccinazione intrapresi nei Paesi dell'Unione. L'immunizzazione protegge un'intera popolazione, impedendo la diffusione della malattia da un individuo all'altro: più persone sono immunizzate, minori sono le possibilità per la malattia di diffondersi.

Comprendere il vero valore dei vaccini è difficile quando i membri di una società non possono più ricordare gli effetti e la paura della malattia, che sembra essere scomparsa dalla loro vita. È indispensabile, quindi, che i governi, le autorità sanitarie, i genitori di bambini e le persone che li assistono, così come gli anziani, comprendano l'importanza di mantenere un programma di vaccinazione, e che riconoscano l'importanza delle dosi di richiamo tempestive.

Un programma d'immunizzazione contribuisce ad una maggiore salute generale, fornendo una base strutturale per ulteriori iniziative sanitarie nazionali ed apre la strada

a possibilità di partnership tra il settore pubblico e quello privato al fine di ottimizzare l'utilizzo delle risorse sanitarie. L'immunizzazione può essere utilizzata come modello per i governi europei, nazionali e locali per migliorare la gestione della salute pubblica.

Tre sono gli elementi del valore dei vaccini che debbono essere considerati quando si formula un piano di prevenzione:

Il valore collettivo - I vaccini si differenziano dai trattamenti farmacologici, perché non solo proteggono le persone, ma anche intere comunità. Questo è il valore collettivo dei vaccini. Se un gruppo d'individui è immunizzato, la catena di trasmissione per una malattia è rotta e l'intera comunità è protetta. Tuttavia, ciò è possibile solo quando gran parte della popolazione è coperta. Le malattie infettive possono quindi essere controllate e alcune possono essere addirittura eliminate, come nel caso del vaiolo.

Il valore sociale - Oltre a ridurre la mortalità, la vaccinazione consente di prolungare l'aspettativa di vita, mantenendo le persone sane. Quando è protetto dalla vaccinazione, il sistema immunitario di un individuo sarà in grado di combattere contro altre malattie. In questo modo i benefici della vaccinazione hanno anche un effetto immediato sull'organizzazione della società nel suo insieme (morbilità infantile inferiore, aumento del numero di donne che lavorano, lo sviluppo economico, ecc.).

Il valore economico - Le campagne di vaccinazione hanno un costo. Occorrono infrastrutture e uno sforzo logistico notevole. Tuttavia, le infrastrutture sono riutilizzabili e un'efficace pianificazione delle campagne può evitare i costi aggiuntivi connessi alle crisi sanitarie. Proteggendo gli individui da alcune malattie, la vaccinazione può ridurre la spesa sociale che sarebbe necessaria qualora queste persone dovessero contrarre la malattia. Per questo i vaccini rappresentano un'importante forma d'investimento.

Oggi la sfida principale per i governi è di progettare sistemi pluralistici di assistenza sanitaria e di finanziamento, in cui un equilibrato mix pubblico-privato può mettere al lavoro forze di mercato per promuovere investimenti e innovazione, senza imporre oneri insostenibili per i bilanci pubblici o negare l'assistenza alle popolazioni svantaggiate.

08

Metodologia





Il Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia è alla sua seconda edizione.

Predisposto da Farindustria, in collaborazione con Assobiotec, questo Rapporto ha l'obiettivo di approfondire l'analisi di quello più generale sul settore biotech, offrendo da un lato uno spaccato di dettaglio sul mondo delle biotecnologie della salute e affrontando, dall'altro, temi di interesse per gli operatori del settore. La scelta di affidare anche quest'anno a Ernst & Young la stesura del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico sottolinea la volontà di assicurare continuità con quello 2012; pertanto mantiene e consolida le definizioni e le metodologie adottate negli anni precedenti.

A riguardo, e di assoluta rilevanza ai fini metodologici, è stata mantenuta la classica impostazione secondo la quale le imprese operanti nel settore biotech fanno riferimento a due definizioni. Le imprese pure biotech "utilizzano moderne tecniche biologiche per sviluppare prodotti o servizi per la cura dell'uomo o degli animali", secondo la definizione adottata da Ernst & Young già nei precedenti rapporti, mentre, la metodologia OCSE sostiene che "un'impresa biotech può essere definita come tale se utilizza almeno una tecnica biotecnologica per produrre beni o servizi, e/o per fare ricerca e sviluppo in campo biotech. Alcune di queste società possono essere di dimensioni elevate con una minima parte della loro attività economica attribuibile al biotech".

Nel Rapporto 2013 si fa riferimento ai bilanci 2011 (i più recenti a disposizione) per i dati economico-finanziari¹ e all'anno 2012 per le informazioni di carattere generale (organizzazione, modelli strategici, modalità di finanziamento, ecc).

Le fonti informative principali sono il questionario inviato da Assobiotec e Farindustria alle imprese del settore (che nella versione 2013 non ha subito grandi cambiamenti ed è stato utilizzato nella raccolta di dati utili a valutare gli aspetti economico-finanziari, le attività svolte, i possibili sviluppi futuri del settore, la pipeline italiana ed i farmaci in commercio), i bilanci resi disponibili nelle principali banche dati ed i siti internet delle singole aziende.

Al fine di presentare un'analisi il più possibile rigorosa e rappresentativa del panorama italiano del settore, il questionario è uno strumento estremamente importante perché permette di ricavare una molteplicità di dati, forniti direttamente dalle imprese, altrimenti non reperibili mediante fonti esterne.

La metodologia di stima dei totali di settore tiene conto del trend definito confrontando una base dati comune ai due anni a confronto e le variazioni in uscita e in entrata di alcune imprese.

■ 1 Tutti i dati economico-finanziari riportati nel Rapporto sono espressi in Euro.

Di notevole importanza è quindi la fase di definizione del campione, che ogni anno subisce variazioni non solo per un andamento fisiologico del settore, che viene registrato dall'analisi, ma anche per un differente campionamento. Per rendere il confronto del tutto privo di distorsioni, aziende che, grazie a informazioni raccolte tramite bilanci precedentemente non disponibili o dichiarate successivamente dalle stesse, sono state meglio identificate come non inerenti al settore del farmaco biotech ed escluse dal campione 2012. Aziende costituite prima del 2011 che, invece, sono state individuate quest'anno per la prima volta come appartenenti al settore, grazie a informazioni raccolte tramite fonti esterne, sono state aggiunte al campione dello scorso anno con l'obiettivo di correggere il dato del precedente Rapporto e renderlo confrontabile con quello attuale.

Il target del presente rapporto, analogamente allo scorso anno, si concentra sulle imprese che si occupano di farmaci

biotech: sono state considerate le sole aziende che, dalle risposte al questionario o dai siti internet aziendali, dichiarano di occuparsi di attività appartenenti agli ambiti "prodotti terapeutici, vaccini, drug delivery e drug discovery" (Tabella 8.1). Sono state escluse le imprese che nell'ambito delle biotecnologie della salute si occupano esclusivamente di diagnostici e/o cosmetici.

L'analisi dei modelli di business è stata fatta sulla base delle risposte delle imprese rispetto alle tre alternative proposte: *pipeline centric*, *technology centric*, *know how centric*. Nella tabella di seguito riportata sono presenti le definizioni e le principali caratteristiche dei tre modelli proposti (Tabella 8.2).

La Tabella 8.3 fornisce invece una definizione delle diverse tipologie di prodotti impiegate per la classificazione all'interno del Rapporto.

Tabella 8.1 - Campi di applicazione - settore del farmaco biotech

Campi di applicazione	Descrizione
Prodotti farmaceutici	Farmaci o altri approcci terapeutici, come le terapie basate su geni o cellule, inclusi: <ul style="list-style-type: none"> ▸ biologici (biologicals): proteine ricombinanti, anticorpi monoclonali, prodotti basati sulle tecnologie degli acidi nucleici ▸ prodotti a basso peso molecolare: farmaci sviluppati, testati o individuati mediante metodiche di screening biotech ▸ terapie avanzate: farmaci biologici sviluppati attraverso la terapia cellulare somatica, la terapia genica o la medicina rigenerativa, utilizzati soprattutto per il trattamento di malattie genetiche e degenerative.
Vaccini	Vengono utilizzati per la prevenzione e la terapia. Sono vaccini prodotti con biotecnologie ("vaccini ricombinanti") che permettono di isolare il gene che codifica la proteina del microrganismo in grado di stimolare la risposta immunitaria.
Drug delivery	Tecnologie per veicolare i farmaci a un sito specifico mediante ottimizzazione del loro assorbimento e della loro distribuzione (materiali avanzati, liposomi, anticorpi, terapia cellulare, ecc.). Questo campo di applicazione vede lo sviluppo di prodotti che consistono in sistemi di rilascio che somministrano in modo mirato il farmaco solo in un'area di riferimento del corpo (per esempio nei tessuti cancerosi) e per un periodo di tempo controllato.
Drug discovery	Sintesi, ottimizzazione e caratterizzazione di drug candidate, sviluppo di saggi, attività di screening e validazione sui farmaci. Si tratta di un campo di applicazione che prevede soprattutto la vendita di servizi: <ul style="list-style-type: none"> ▸ tecniche di verifica della funzionalità terapeutica di nuove molecole ▸ test su piattaforme cellulari ingegnerizzate ad hoc per segnalare eventuali reazioni a prodotti chimici o biologici ▸ supporto come Contract Research Organization (CRO).

Tabella 8.2 - Definizione modelli di business e principali caratteristiche

	Pipeline centric	Technology centric	Know how centric
Descrizione	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pipeline di sviluppo lunga e costosa ▸ Prodotti che possano: <ul style="list-style-type: none"> ▸ Costituire una fonte di fatturato rilevante ▸ Incrementare il fatturato da altri prodotti/servizi in maniera rilevante 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Una tecnologia consolidata, applicata per: <ul style="list-style-type: none"> ▸ Sviluppare un ampio range di prodotti/servizi ▸ Velocizzare la ricerca di base e le fasi iniziali di sviluppo clinico 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Sfruttamento di competenze proprie di ricerca, sviluppo, regolamentazione, produzione e/o commercializzazione per offrire servizi a terzi ▸ Accordi di licensing, alleanze strategiche o outsourcing
Esempi di prodotti/servizi	▸ Farmaci terapeutici biotech	▸ Tecnologie di Drug Delivery	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Servizi di CRO ▸ Drug Discovery
Opzioni di gestione proprietà intellettuale	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Gestione propria da ricerca di base a commercializzazione ▸ Cessione in licenza dopo ricerca di base e/o studi preclinici 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Gestione propria della tecnologia da ricerca di base a commercializzazione ▸ Cessione in licenza dei prodotti derivanti dalla tecnologia 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Co-development, soprattutto dalla fase di ricerca di base ▸ Alleanze per produzione e commercializzazione ▸ Acquisizione in licenza di prodotti e/o tecnologie

Tabella 8.3 - Definizione tipologia di prodotto

Tipologia di Prodotto	Definizione
Anticorpo monoclonale	Molecola biologica ad elevato peso molecolare prodotta in vivo contro un antigene derivante da un singolo clone cellulare. Proteina del sistema immunitario in grado di neutralizzare patogeni (virus e batteri) riconoscendo uno specifico antigene come bersaglio.
Medicina rigenerativa	Sostituti biologici per l'organismo sviluppati in vitro e/o stimoli della rigenerazione e del rimodellamento tissutale in vivo, con l'obiettivo di sostituire, riparare, mantenere o migliorare la funzione degli organi e dei tessuti danneggiati a causa di età, malattia, danni o difetti congeniti.
Peptide	Molecola organica risultante dall'unione di due o più amminoacidi legati tra loro mediante legami peptidici.
Prodotto a basso peso molecolare	Molecola di peso ridotto, tipicamente <500MW, prodotta per sintesi o tramite processi biocatalitici e biosintetici.
Prodotto naturale	Prodotti di estrazione da matrici organiche e tessuti.
Proteina ricombinante	Proteina ottenuta tramite tecnica del DNA ricombinante.
Terapia cellulare	Modalità di cura in cui i farmaci sono sostituiti da cellule, mediante l'uso di sottopopolazioni cellulari ben caratterizzate, sottoposte a particolari trattamenti (selezione cellulare, espansione in vitro, generazione di cloni anti-infettivi o anti neoplastici).
Terapia genica	Tattamento delle malattie a componente genetica che viene effettuato attraverso la modificazione dei geni dell'organismo. Tecnica che consente di correggere i geni difettivi responsabili dello sviluppo delle malattie genetiche, mediante l'introduzione di DNA nelle cellule o direttamente nel corpo umano (DNA nudo).
Vaccino	Preparato biologico in grado di indurre immunizzazione attiva contro specifici microrganismi patogeni (virus o batteri) o contro altri target (es. cellule tumorali). Si distinguono in vaccini profilattici e terapeutici.
Altro	Altre tipologie non rientranti nelle precedenti.

Appendice

Imprese del settore del farmaco biotech

- ▶ A.T. Grade
- ▶ Abbott
- ▶ Accelera
- ▶ Actelion Pharmaceuticals Italia
- ▶ Adienne
- ▶ Alexion Pharma Italy
- ▶ Alfa Biotech
- ▶ Allergan
- ▶ Amgen Dompé
- ▶ Anabasis
- ▶ Anallergo
- ▶ Ananas Nanotech
- ▶ Angelini
- ▶ Apavadis Biotechnologies
- ▶ Aptalis Pharma
- ▶ Aptuit
- ▶ Areta International
- ▶ Astellas Pharma
- ▶ Axxam
- ▶ Baxter World Trade Italy
- ▶ Bayer
- ▶ Bict
- ▶ Bint
- ▶ Bio3 Research
- ▶ Biofer
- ▶ Biogen Idec Italia
- ▶ Biogenera
- ▶ Bio-Ker
- ▶ Biomarin Europe
- ▶ Biomatica
- ▶ Biomedical Research
- ▶ Bionsil
- ▶ Bionucleon
- ▶ Bioprogress Biotech
- ▶ Biorep
- ▶ Biorna
- ▶ Biostrands
- ▶ Biosynt
- ▶ Biotech
- ▶ Biotest
- ▶ Bluegreen Biotech
- ▶ Blueprint Biotech
- ▶ Boehringer Ingelheim Italia
- ▶ Bouty Healthcare
- ▶ Bristol Myers Squibb
- ▶ Byflow
- ▶ Cbm
- ▶ Celgene
- ▶ Centro Biotecnologie Avanzate
- ▶ Cephalon
- ▶ Chiesi Farmaceutici
- ▶ Chorusis
- ▶ Congenia
- ▶ Cosmo Pharmaceuticals
- ▶ Creabilis Therapeutics
- ▶ Crucell Italy
- ▶ CSL Behring
- ▶ CTI Life Sciences
- ▶ Cutech
- ▶ Cyanine Technologies
- ▶ Cyathus Exquirere Italia
- ▶ Dac
- ▶ Diatheva
- ▶ Dompé Farmaceutici
- ▶ Eli Lilly Italia
- ▶ Eos
- ▶ Ephoran Multi Imaging Solutions
- ▶ Epinova Biotech
- ▶ Epitech
- ▶ Erydel
- ▶ Espikem
- ▶ Euticals
- ▶ Externautics
- ▶ Fase 1
- ▶ Finceramica Faenza
- ▶ Galileo Research
- ▶ Genovax
- ▶ Gentium
- ▶ Genzyme
- ▶ Gexnano
- ▶ Gilead Sciences Italia
- ▶ GlaxoSmithKline
- ▶ Glyconova
- ▶ HMGBiotech
- ▶ Holostem Terapie Avanzate
- ▶ Indena
- ▶ Intercept Italia
- ▶ Intermune
- ▶ Iom Ricerca
- ▶ Ipsen
- ▶ Isogem
- ▶ Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini
- ▶ Istituto di Ricerche Biochimiche Antoine Marxer Rbm
- ▶ Istituto di Ricerche Biotecnologiche
- ▶ Italfarmaco
- ▶ Janssen-Cilag
- ▶ Kedrion
- ▶ Kither Biotech
- ▶ Ktedogen
- ▶ Laboratorio Genoma
- ▶ Lipinutragen
- ▶ Lofarma
- ▶ Mavi Sud
- ▶ Medestea Research & Production
- ▶ Mediapharma
- ▶ Menarini Biotech
- ▶ Merck Serono
- ▶ Micron Research Service
- ▶ Molmed
- ▶ Molteni Therapeutics
- ▶ Murotherapy
- ▶ Naicons
- ▶ Nano4bio
- ▶ Nanomed3d
- ▶ Nanovector
- ▶ Natimab Therapeutics
- ▶ Naxospharma
- ▶ Need Pharma
- ▶ Nerviano Medical Sciences
- ▶ Neuheart
- ▶ Neuroscienze Pharmaness
- ▶ Neuro-Zone
- ▶ Nextera
- ▶ Nicox Research Institute
- ▶ Nobil Bio Ricerche
- ▶ Novagit
- ▶ Novartis
- ▶ Novartis Vaccines and Diagnostics
- ▶ Novo Nordisk Farmaceutici
- ▶ Noxamet
- ▶ Okairas
- ▶ Pfizer Italia
- ▶ Pharmeste
- ▶ Philogen
- ▶ Pincell
- ▶ Primm
- ▶ Procelltech
- ▶ Progefarm
- ▶ Raresplice
- ▶ Recordati
- ▶ Relivia
- ▶ Research and Innovation
- ▶ Rigenerand
- ▶ Roche
- ▶ Rottapharm Biotech
- ▶ S B Technology
- ▶ Sanofi-Aventis
- ▶ Setlance
- ▶ Shire
- ▶ Siena Biotech
- ▶ Sifi
- ▶ Sigma
- ▶ Sigma-Tau
- ▶ Sirius-Biotech
- ▶ Sitec Consulting
- ▶ Skin Squared
- ▶ Spider Biotech
- ▶ Stemgen
- ▶ Sulfidris
- ▶ Synbiotec
- ▶ Syntech
- ▶ Takeda Italia Farmaceutici
- ▶ Takis
- ▶ Target Heart Biotec
- ▶ Technogenetics
- ▶ Therabor Pharmaceuticals
- ▶ Tissuelab
- ▶ Top
- ▶ Tor
- ▶ Transactiva
- ▶ Tydockpharma
- ▶ Ucb Pharma
- ▶ Virostatics
- ▶ Vivabiozell
- ▶ Wezen Biopharmaceuticals

Autori

Farmindustria:

Maria Grazia Chimenti
Maria Adelaide Bottaro
Agostino Carloni
Carlo Riccini
Elisabetta Pozzetti
Giuseppe Caruso

Ernst & Young:

Antonio Irione
Guido Grignaffini
Fabio Negri
Silvia Allodi
Pierfrancesco Servidio

In collaborazione con

Assobiotec:

Rita Fucci
Alvise Sagramoso
Alessandra Mancia
Leonardo Vingiani

Con i contributi di:

Massimo Scaccabarozzi
Alessandro Sidoli
Roberto Gradnik
Andrea Rappagliosi

Impaginazione:

In Pagina sas, Saronno (VA)

Stampa:

Elledue, Milano

Milano, marzo 2013

Ernst & Young

Assurance | Tax | Transactions | Advisory

Ernst & Young

Ernst & Young è leader mondiale nei servizi professionali di revisione e organizzazione contabile, fiscalità, transaction e advisory. Il network Ernst & Young fornisce anche consulenza legale, nei paesi ove è consentito. In tutto il mondo le nostre 167.000 persone sono unite da valori condivisi e da un saldo impegno costantemente rivolto alla qualità. Facciamo la differenza aiutando le nostre persone, i nostri clienti e la nostra comunità di riferimento ad esprimere pienamente il proprio potenziale.

“Ernst & Young” indica l’organizzazione globale di cui fanno parte le Member Firm di Ernst & Young Global Limited, ciascuna delle quali è un’entità legale autonoma. Ernst & Young Global Limited, una “Private Company Limited by Guarantee” di diritto inglese, non presta servizi ai clienti. Per ulteriori informazioni: www.ey.com

© 2013 Ernst & Young
All Rights Reserved.

Questa pubblicazione contiene informazioni di sintesi ed è pertanto esclusivamente intesa a scopo orientativo; non intende essere sostitutiva di un approfondimento dettagliato o di una valutazione professionale. EYGM Limited o le altre member firm dell’organizzazione globale Ernst & Young non assumono alcuna responsabilità per le perdite causate a chiunque in conseguenza di azioni od omissioni intraprese sulla base delle informazioni contenute nella presente pubblicazione. Per qualsiasi questione di carattere specifico, è opportuno consultarsi con un professionista competente della materia.

