



FARMINDUSTRIA

Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2015



EY

Building a better
working world

Indice



Introduzione	3
01 Executive summary	4
02 Ricerca e farmaci biotech: realtà e aspettative nella cura dei pazienti	8
03 Il settore del Farmaco biotech in Italia: un network tra grandi imprese e PMI	22
04 Il biotech come specializzazione dell'industria farmaceutica in Italia	32
05 Non solo Horizon 2020: strumenti per la Ricerca biotech	42
06 Metodologia	50
Appendice	56



L'innovazione sta vivendo una "nuova primavera" sia con il miglioramento delle terapie disponibili, sia con l'introduzione di nuovi farmaci che stanno cambiando il corso di importanti patologie, come nel caso dell'epatite C e di diverse forme tumorali.

La Ricerca esce dai confini aziendali per rispondere alla crescente complessità dei programmi di R&S, che richiedono sempre maggiore specializzazione e divisione del lavoro. Si creano *network* tra università, centri di ricerca pubblici e privati, aziende, valorizzando le competenze dei singoli attori e rendendo più efficace tutto il percorso di R&S. Un lavoro di squadra in cui Farmindustria crede fortemente e che per questo motivo incentiva, anche attraverso i progetti Reti SNIBA e *InnovationFlow*.

Le imprese del farmaco con il loro *know-how* e gli elevati standard di processo e di prodotto sono fondamentali sia per il contributo che danno alla crescita del biotech in Italia, dato che da esse dipende il 90% dell'attività industriale, sia per rendere disponibili per i pazienti le nuove terapie.

Infatti, portando a compimento il lungo processo di ricerca, spesso innescato nelle prime fasi dalle PMI e dai laboratori di ricerca, le imprese del farmaco trasformano i frutti del processo biotecnologico in prodotti da usare in terapie, che rappresentano la frontiera dell'innovazione e danno risposte ai bisogni di salute ancora non soddisfatti.

La Ricerca farmaceutica infatti è sempre più orientata alla medicina personalizzata e al biotech, che è stato chiamato immediatamente in prima linea, anche nell'emergenza del virus Ebola per lo sviluppo di vaccini e cure.

Un'area di intervento che si affianca a quelle su cui si focalizzano i 41 progetti in fase di *discovery* e i 303 prodotti in sviluppo in Italia: dall'oncologia alle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine, dalla neurologia all'ambito gastrointestinale.

Le imprese del farmaco in questi anni hanno svolto un ruolo davvero prezioso, rappresentando per i territori dove sono presenti un punto di riferimento per la crescita. Sempre di più grazie agli investimenti nel biotech, all'occupazione qualificata e alla capacità di aumentare l'export.

I farmaci sono strumenti importanti per la salute dei pazienti e non devono essere considerati un costo, ma invece un investimento per un SSN che è sempre più attento alla

sostenibilità. Consentono infatti la riduzione del rischio di malattie invalidanti o croniche, possono rendere non necessari interventi chirurgici e diminuiscono (e a volte riescono ad evitare) l'ospedalizzazione. In alcuni casi, come per l'epatite C, determinano la guarigione completa dalla patologia, offrendo al malato la possibilità di riprendere le normali attività quotidiane, compresa quella lavorativa. Permettono quindi risparmi rilevanti sul fronte sanitario, assistenziale e sociale.

Dare accesso più rapido e riconoscimento adeguato all'innovazione deve essere, prima di tutto, un obiettivo per aumentare la capacità di cura e di dare risposta ai bisogni di salute dei pazienti. Ma lo è anche per la crescita economica e lo sviluppo di un settore strategico per il nostro Paese.

Gli investimenti si dirigono infatti nei Paesi più accoglienti per l'innovazione.

Per questo l'Italia deve superare il suo *gap*, creando un contesto favorevole in tutte le fasi del ciclo di vita del prodotto: ricerca di base, accesso, protezione brevettuale, valore del marchio, *governance* della spesa. Altrimenti il sistema non diviene incentivante.

Oggi la nuova frontiera della Ricerca farmaceutica è costituita dalle terapie avanzate. È recente l'approvazione del primo prodotto di ingegneria tissutale italiano per la riparazione della cornea, frutto delle sinergie del *network* tra soggetti diversi che, non a caso, si trovano tutti nel nostro Paese.

Le imprese del farmaco sono uno dei fiori all'occhiello del *Made in Italy* e stanno dimostrando di voler continuare a investire sul territorio nazionale. Il loro impegno deve tuttavia poter contare su politiche stabili per favorire gli investimenti: porre la giusta attenzione al valore industriale della farmaceutica e riconoscerne l'innovazione possono far vincere al nostro Paese la competizione internazionale.



Massimo Scaccabarozzi
Presidente Farmindustria

01

Executive summary



Il progresso della ricerca scientifica continua a migliorare anno dopo anno. Le terapie vengono perfezionate e se ne individuano di nuove per patologie che in precedenza erano considerate senza cura.

La quarta edizione del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia sviluppa in dettaglio l'analisi del Farmaco biotech, affrontando importanti temi di interesse per gli *stakeholder* del settore: Istituzioni, pazienti e imprese.

I farmaci e i vaccini biotecnologici rappresentano ormai la principale risposta ai bisogni di salute rimasti ancora insoddisfatti. Il costante impegno dei ricercatori ha finalmente portato a scoprire nuove cure e migliorare ulteriormente la qualità di vita dei pazienti.

Oggi, infatti, i farmaci biotech costituiscono il 20% di quelli in commercio, il 40% dei nuovi autorizzati e il 50% di quelli in fase di sviluppo. Per la cura delle patologie in Italia sono già presenti 145 prodotti in diverse aree terapeutiche: malattie infettive (71), oncologia (27) e malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (15). Di questi prodotti, 18 hanno ottenuto la designazione di "farmaco orfano", cioè di medicinali destinati alla diagnosi, prevenzione o cura di malattie o disturbi rari, e riguardano prevalentemente le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine e l'oncologia.

Nonostante oggi ci siano ancora patologie prive di cura, imprese e pazienti possono riporre le loro aspettative in 303 progetti in diverse fasi di ricerca e sviluppo: dagli studi di base, attraverso i quali si definisce un nuovo principio attivo (41 progetti in *discovery*), fino a quelli terapeutici su larga scala (109 progetti in Fase III).

L'analisi dei progetti in sviluppo in Italia evidenzia che il 65% di questi si trova in una fase avanzata e che probabilmente a breve saranno a disposizione dei pazienti. Sono le imprese del farmaco le più impegnate a rendere accessibili per i pazienti i nuovi farmaci: complessivamente portano avanti lo studio del 74% dei prodotti ma una quota ben più elevata, il 90%, di quelli in fase avanzata.

La suddivisione dei progetti in sviluppo mostra il ruolo sinergico e complementare tra imprese del farmaco¹ e altre biotech del farmaco²: le prime sono focalizzate sulle fasi avanzate della ricerca, mentre le seconde sulla *discovery*. Questa complementarità rende più efficiente ed efficace l'intero processo, con grandi benefici per tutti gli *stakeholder*.

L'oncologia è l'area terapeutica con il maggior numero di progetti di R&S (130) la maggior parte dei quali si trova nelle fasi avanzate di sviluppo (66,9% in Fase II e III). Come evidenziato nel Rapporto, la pipeline del Farmaco biotech si concentra principalmente su: anticorpi di tipo monoclonale³ (33%), prodotti a basso peso molecolare⁴ (28%) e proteine ricombinanti⁵ (12%).

Sono 8 i progetti che hanno ottenuto la designazione di "farmaco orfano" da EMA (*European Medicines Agency*), 2 da FDA (*Food and Drug Administration*) e 36 da entrambi, per un totale di 46 farmaci orfani designati.

Le 199 aziende del Farmaco biotech hanno registrato un aumento del fatturato del 4,3% (€ 7.302 milioni nel 2013 rispetto ai € 7.004 milioni nel 2012), con una crescita del 3,3% degli investimenti in R&S (€ 563 milioni nel 2013 rispetto a € 545 milioni nel 2012), che a loro volta hanno permesso di mantenere inalterato il numero degli addetti in R&S, aumentati dello 0,4% (3.898 nel 2013 rispetto a 3.881 nel 2012), in un contesto nazionale in controtendenza.

Dal punto di vista della presenza industriale le 66 imprese del farmaco costituiscono la parte nettamente preponderante del comparto con un fatturato pari a € 7.121 milioni, investimenti in R&S di € 497 milioni e 2.850 addetti impiegati rappresentano in media l'86% del valore del comparto.

E sono anche quelle che hanno ottenuto i tassi maggiori di crescita, sia per il fatturato (in molti importanti casi per l'aumento dell'export), sia per gli investimenti in R&S (+3,3% rispetto a 3,1% delle altre imprese), sia per gli addetti (+2,6% rispetto alla riduzione del -4,9%).

Le 133 altre biotech del farmaco completano il quadro del settore realizzando un fatturato di circa € 181 milioni, investimenti in R&S biotech per € 66 milioni con 1.048 addetti.

1. Imprese che svolgono attività di R&S biotech sul territorio nazionale e hanno già ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.) per almeno un farmaco biotech o di sintesi ovvero imprese contoterziste specializzate nella produzione di farmaci biotech per il proprio committente, che solitamente fornisce anche le materie prime di origine biologica.
2. Aziende impegnate in attività di R&S biotech sul territorio nazionale che non hanno ancora completato l'iter di ricerca e non hanno quindi immesso un proprio farmaco in commercio.
3. Gli anticorpi monoclonali si agganciano a particolari cellule bersaglio permettendo poi ai globuli bianchi di intervenire per distruggerle.
4. Molecola di peso ridotto prodotta per sintesi o tramite processi biocatalitici e biosintetici.
5. Proteina ottenuta tramite la tecnica del DNA ricombinante.

Anche gli investimenti in R&S per ogni addetto in ricerca vedono le imprese del farmaco prevalere sul resto del comparto: fatta 100 la media, per le imprese del farmaco il valore è di 121, circa 3 volte superiore al parametro delle altre biotech (43).

A livello geografico, la Lombardia si attesta come la prima Regione per numero di imprese del settore del Farmaco biotech (90 strutture) seguita da Lazio (37) e Toscana (26).

Il settore, sempre più in crescita, si compone di 33 grandi aziende e 32 medie imprese, oltre che di 134 micro e piccole realtà. Quelle grandi e medie sono prevalentemente imprese del farmaco, quindi - alla luce dei dati sopra evidenziati - non stupisce che diano il contributo quantitativamente maggiore al settore.

La pipeline delle grandi imprese, complessivamente composta da 180 progetti (59% del totale), ne evidenzia 84 in Fase III e 60 in Fase II. Le aziende di grandi dimensioni sono per il 67% *pipeline centric*, ovvero operano con un portafoglio di prodotti in ricerca che richiede sviluppi lunghi e costosi, orientandosi a completare le diverse fasi di studio clinico e a rendere disponibili i prodotti. Queste imprese presentano una certa eterogeneità nelle strategie di accordo, scegliendo tra *in-licensing* (accordi con altre imprese per lo sviluppo congiunto, ed eventualmente la distribuzione, di un nuovo farmaco a fronte di una successiva suddivisione dei possibili profitti), *out-licensing* (accordi di cessione della proprietà intellettuale della ricerca ad una società terza) e partnership e vedono quale priorità strategica il miglioramento delle proprie conoscenze dei bisogni dei pazienti.

Le medie imprese portano avanti una pipeline di ricerca composta da 74 progetti (24% del totale) e sono in prevalenza *know-how centric* (utilizzano quindi le competenze di sviluppo, regolamentazione, produzione e/o commercializzazione per offrire servizi a terzi) e *pipeline centric*. Come strategie di accordo, le prime preferiscono la partnership e l'*out-licensing*, le seconde adottano l'*in-licensing*. Mentre tra le priorità strategiche, le *know-how centric* perseguono una maggiore efficienza operativa e le *pipeline centric* il miglioramento delle conoscenze dei bisogni dei pazienti.

Le 134 micro e piccole imprese portano avanti il 16% dei progetti totali in ricerca di cui la maggior parte sono in *discovery* o in Fase di preclinica (33). I modelli organizzativi più adottati sono *pipeline centric* (44%) e *know-how centric* (41%).

Riguardo alle strategie di collaborazione, le prime prediligono l'*out-licensing* e l'acquisizione di prodotti/tecnologie, le seconde evidenziano scelte eterogenee.

Le biotecnologie rappresentano oggi la frontiera dell'innovazione farmaceutica.

Le imprese del farmaco comprese nell'indagine del presente Rapporto rappresentano il 26% della produzione e il 44% dell'attività di R&S del totale dell'industria farmaceutica, a fronte del 21% della spesa a ricavo industria.

Valori che mettono in evidenza il ruolo di tali aziende configurandole come un comparto di specializzazione dell'industria farmaceutica che porta un contributo rilevante alla crescita del settore in Italia.

L'impegno delle imprese del settore del Farmaco biotech ha prodotto ottimi risultati e ha permesso di trovare risposte a problemi legati al contesto nazionale, come la difficoltà di attrarre investimenti.

Il contributo delle imprese può essere alimentato da un clima favorevole agli investimenti e all'innovazione. Da un confronto internazionale, tuttavia, emergono punti critici per lo sviluppo, tra cui, ad esempio, le risorse limitate a disposizione o i prezzi inferiori in Italia rispetto agli altri Big UE.

L'attenzione alla ricerca e all'innovazione è alta anche a livello nazionale. Infatti, i fondi europei non rappresentano più l'unica risorsa a supporto degli investimenti del settore. Oggi sono disponibili nuovi programmi a carattere nazionale che non solo sostengono la ricerca, ampliando e incentivando l'impegno delle imprese, ma anche la crescita di un settore che rappresenta una risorsa per il Paese in termini di investimenti, fatturato ed occupazione.



Eugenio Aringhieri
Presidente Gruppo Biotecnologie
Farmaindustria



02

**Ricerca e farmaci biotech:
realtà e aspettative
nella cura dei pazienti**



Il progresso della ricerca scientifica, oltre a migliorare le terapie biotecnologiche disponibili, ha permesso di individuarne di nuove, soprattutto per patologie prima senza cura.

In Italia sono presenti già 145 prodotti frutto della R&S svolta da 22 diverse imprese.

Le malattie infettive, con 71 prodotti in commercio, le terapie oncologiche con 27 e le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine con 15, sono quelle per cui sono disponibili più farmaci.

Nonostante oggi ci siano ancora patologie prive di cura, imprese e pazienti possono riporre le loro aspettative in 303 progetti in diverse fasi di ricerca e sviluppo.

La rivoluzione del farmaco biotech inizia nel 1982, quando l'FDA¹ approva la commercializzazione dell'insulina ricombinante, che ha trasformato la modalità di cura di milioni di diabetici garantendo loro significativi miglioramenti.

Dal 1982 diverse scoperte hanno permesso ad oltre 350 milioni di pazienti di incrementare la qualità della loro vita². Oggi le biotecnologie rappresentano la principale risposta a circa 6.000-7.000 malattie rare, molte delle quali sono ancora senza cura^{3,4}.

Grazie all'impegno dei ricercatori, i farmaci biotecnologici sono il 20% di quelli in commercio, il 40% dei nuovi autorizzati e il 50% di quelli in fase di sviluppo⁵. Un impegno che, negli ultimi anni, ha offerto nuove cure e ha migliorato i trattamenti biotecnologici già individuati.

Tra i risultati più importanti:

- ▶ Tumore al colon retto: è il quarto tipo di cancro al mondo per diffusione. Sono presenti a livello globale oltre 1 milione di nuovi casi l'anno di cui più di 250.000 solo in Europa. Può insorgere in qualsiasi fascia d'età ad eccezione di quelle più giovani, con un picco massimo dopo i 65 anni⁶. In Italia, il tumore del colon-retto rappresenta il 13,2% di tutti i tumori diagnosticati⁷. Mentre nell'epoca "pre-biologica" la sopravvivenza delle persone a cui veniva diagnosticato questo tipo di cancro in stadio avanzato era inferiore all'anno, ora i pazienti possono finalmente beneficiare di un progressivo allungamento della vita e, in alcuni casi, arrivare alla guarigione completa anche in presenza di metastasi non operabili⁵.
- ▶ Sindrome miastenica di Lambert-Eaton: è una malattia rara dovuta a un difetto presinaptico autoimmune della

trasmissione neuromuscolare. La prevalenza mondiale è stimata in 1 persona ogni 250.000/333.000⁸.

Tale sindrome, può compromettere seriamente le attività quotidiane e di conseguenza la qualità della vita del paziente. Mentre fino a pochi anni fa non esistevano cure per questa malattia, recentemente è stata concessa l'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) a una specialità medicinale biologica, che ha ricevuto anche la designazione di farmaco orfano, che permette di migliorare la forza e l'ampiezza della risposta muscolare del paziente a riposo⁹.

- ▶ Sclerosi multipla: è una malattia che colpisce il sistema nervoso centrale, ossia il cervello, il midollo spinale e il nervo ottico. Con 68.000 persone affette, l'Italia è il terzo Paese in Europa per numero di malati, preceduto da Germania (130.000) e Gran Bretagna (100.000)¹⁰. Sebbene la sclerosi multipla sia generalmente considerata una malattia autoimmune, i bersagli dell'attacco immunitario non sono ancora stati identificati. È pertanto preferibile considerare la sclerosi multipla come una malattia immuno-mediata¹¹. Da poco tempo i pazienti italiani possono avvalersi di un nuovo anticorpo monoclonale che interagisce in modo selettivo con le cellule del sistema immunitario responsabili dell'attacco al sistema nervoso centrale tipico della malattia, la cui efficacia si protrae anche negli anni successivi al trattamento (al momento il massimo periodo di osservazione degli studi è di 5 anni)¹².
- ▶ Mieloma multiplo: è un tumore che colpisce il midollo osseo, la sede principale dell'organismo in cui vengono prodotte le cellule del sistema immunitario e del sangue. È il secondo

1. Food and Drug Administration: organismo statunitense responsabile, tra l'altro, della protezione della Salute pubblica assicurando la sicurezza e l'efficacia dei farmaci ad uso umano e veterinario, dei prodotti biologici, dei dispositivi medici.
2. EuropaBio, "How can Biotechnology benefit you?", <http://www.europabio.org/how-can-biotechnology-benefit-you>
3. Orphanet, Informazioni sulle malattie rare, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=IT
4. Orphanet, Che cos'è un farmaco orfano?, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=IT
5. AIMaC (Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici), Farmaci biologici e biosimilari, <http://www.aimac.it/cura-tumore/farmaci-biologici-biosimilari>
6. Quotidianosanita.it, "Tumore del colon-retto. La guarigione è possibile, anche con le metastasi", http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=10758
7. AIOM, I numeri del cancro in Italia 2014, http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I_numeri_del_cancro_2014.pdf
8. Orphanet, Sindrome miastenica di Lambert-Eaton, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=43393
9. EMA (European Medicines Agency), Scheda tecnica del prodotto Firdapse, http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001032/WC500069915.pdf
10. Atlas of MS Database, Multiple Sclerosis International Federation, <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>
11. Ministero della Salute, Sclerosi Multipla, http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=177&area=Malattie_del_sistema_nervoso
12. OMAR (Osservatorio Malattie Rare), "Sclerosi Multipla: disponibile anche in Italia alemtuzumab", <http://www.osservatoriomalattierare.it/sclerosi-multipla/8103-sclerosi-multipla-disponibile-anche-in-italia-alemtuzumab>

tumore del sangue per diffusione, dopo il linfoma non-Hodgkin. Si manifesta con l'avanzare dell'età e due terzi dei casi di mieloma multiplo insorgono dopo i 65 anni. Ogni anno in Italia si diagnosticano oltre 3 mila casi, con un'incidenza lievemente maggiore negli uomini rispetto alle donne. Sebbene non siano ancora state chiarite le cause alla base di questa neoplasia, negli ultimi anni si è assistito a un aumento del numero di casi, probabilmente legato al progressivo allungamento dell'età nel mondo. Recentemente un nuovo farmaco biologico ha ottenuto l'approvazione per il trattamento del mieloma multiplo refrattario¹³ e la designazione di farmaco orfano¹⁴.

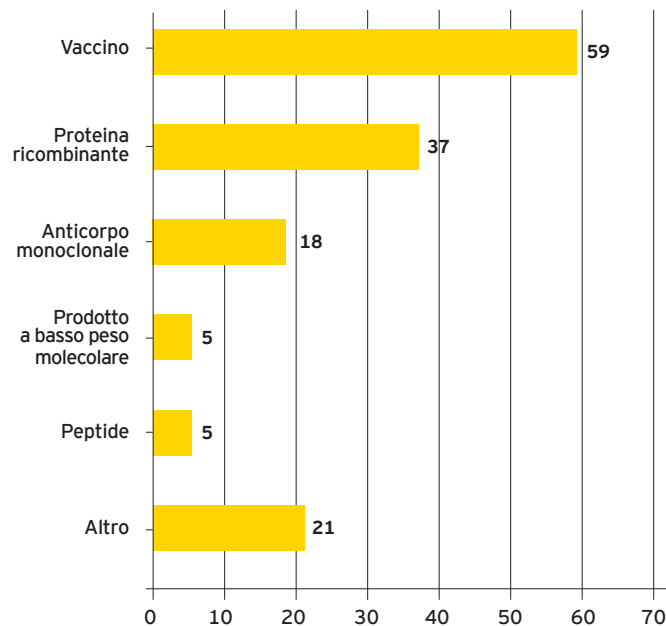
I 145 prodotti frutto della ricerca biotecnologica oggi in commercio in Italia hanno permesso ai pazienti di migliorare la qualità della loro vita o di vivere più a lungo.

Questi farmaci rispondono a differenti esigenze di cura in 11 aree terapeutiche (Figura 2.1) e in particolare nell'ambito delle malattie infettive (71 prodotti), dell'oncologia (27) e delle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (15).

Analizzando la tipologia dei prodotti in commercio (Figura 2.2), emerge che si tratta soprattutto di vaccini (59) e proteine ricombinanti (37)¹⁵.

Tra i farmaci biotech in commercio, 18 hanno una designazione di farmaco orfano, 5 solo da EMA¹⁶ e 13 sia da EMA sia da FDA. 7 di essi riguardano le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine, 5 le patologie oncologiche e 3 le malattie cardiovascolari ed ematologiche (Figura 2.3).

Figura 2.2 - Numero di farmaci biotech in commercio per tipo di prodotto



13. OMAR (Osservatorio Malattie Rare), "Mieloma Multiplo (MM): che cos'è", <http://www.osservatoriomalattie rare.it/component/content/article/38-sezioni/1646-mieloma-multiplo-mm-che-cos-e>

14. Per la definizione di farmaco orfano si rimanda al Glossario in "Appendice".

15. Le definizioni dei prodotti sono indicate nel capitolo "Metodologia".

16. European Medicines Agency: organismo europeo responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche messe a sua disposizione dagli Stati membri per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza dei medicinali.

Figura 2.1 - Numero di farmaci biotech in commercio per area terapeutica

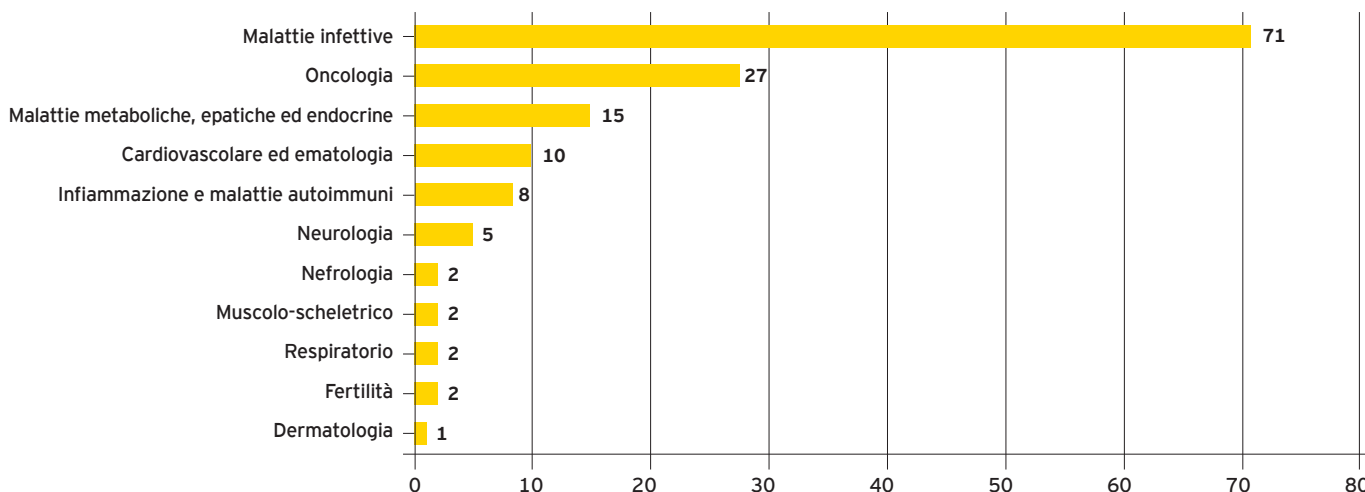
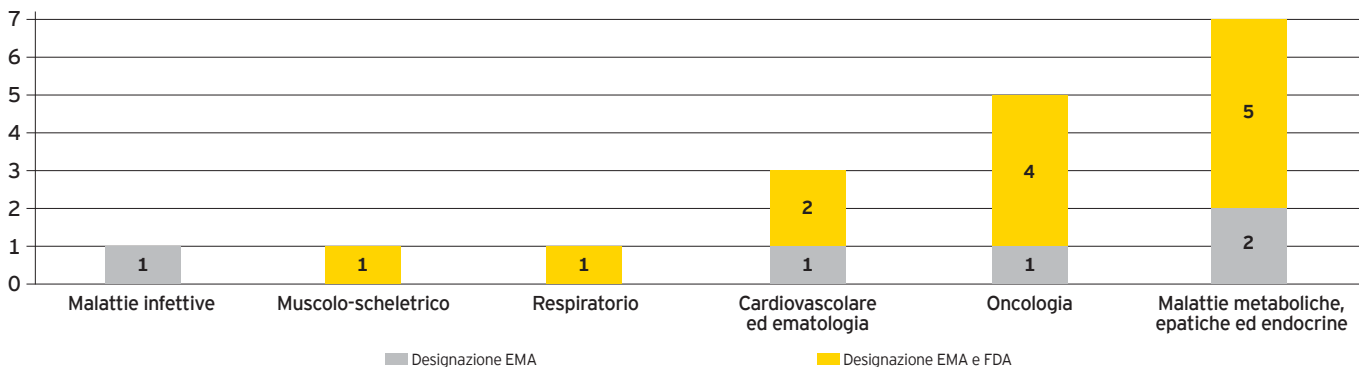


Figura 2.3 - Numero di farmaci biotech orfani in commercio per area terapeutica e tipologia di designazione di farmaco orfano



Approvato il primo farmaco di ingegneria tissutale tutto italiano

Le "terapie avanzate" (terapia genica, cellulare e ingegneria tissutale) rappresentano la nuova frontiera della farmaceutica biotech. In Europa sono regolamentate come prodotti farmaceutici (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) a partire dal Regolamento 1394/2007, intervenuto a modificare la Direttiva 83 del 2001. La loro autorizzazione avviene per procedura centralizzata e la valutazione è principalmente affidata al Comitato Terapie Avanzate (Committee for Advanced Therapies, CAT) dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). Il CAT è stato istituito nel 2009 sulla base del Regolamento 1394/2007 e, fino a novembre 2014, ha approvato l'immissione in commercio di quattro prodotti: due a base di condrociti autologhi (cioè prelevati dal paziente stesso) per la riparazione di danni cartilaginei, una terapia genica per il deficit congenito di LipoProteina Lipasi e una terapia cellulare per il carcinoma della prostata. Nel dicembre 2014, l'EMA ha espresso parere favorevole all'approvazione condizionale di un quinto prodotto, indicato per il trattamento del deficit di cellule staminali limbal secondario a ustione corneale. Si tratta di una patologia rara, prevalentemente di origine traumatica (la causa più frequente è l'ustione da alcali in ambito edile o manifatturiero), che distrugge il pool di cellule staminali responsabili della riparazione dell'epitelio corneale. In assenza del proprio epitelio, la cornea viene invasa dall'epitelio della congiuntiva, che ricopre la superficie oculare con un panno fibro-vascolare bianco non trasparente, conducendo, nei casi più severi, a cecità. La tecnica manifatturiera alla base del prodotto è la coltivazione in vitro delle cellule staminali limbal del paziente stesso (autologhe) e cresciute su un foglietto di fibrina. La "lente a contatto" formata da epitelio corneale maturo, cellule staminali e fibrina

viene poi impiantata sulla superficie oculare del paziente previa rimozione del panno. La presenza di cellule staminali nel tessuto impiantato permette di garantire la ripresa dei processi di rinnovo e riparazione dell'epitelio a lungo termine.

Questo ATMP rappresenta un caso unico nell'attuale panorama farmaceutico. È, infatti, il primo prodotto di ingegneria tissutale a base di cellule staminali approvato per uso clinico e che ha ottenuto la designazione di farmaco orfano. È anche il primo caso di ATMP nato da una ricerca accademica, inizialmente di laboratorio e poi sui pazienti, che è stato poi trasformato in prodotto farmaceutico da una *joint venture* tra uno *spin-off* universitario e un'industria farmaceutica tradizionale. E, ancora più importante per lo sviluppo del settore biotecnologico in Italia, è un prodotto di origine esclusivamente italiana. Italiana è infatti la ricerca accademica che lo ha generato, condotta a partire dagli anni novanta dai ricercatori del Centro di Medicina Rigenerativa dell'Università di Modena e Reggio Emilia. Sono italiani i centri chirurgici oculistici che hanno condotto i primi test clinici sul prodotto, fino ad ottenere lo status di "terapia consolidata" dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) prima dell'avvento della nuova regolamentazione sugli ATMP e a trattare negli anni più di 200 pazienti. È italiana la biotech che lo produce e ne ha sviluppato la "versione farmaceutica" in aderenza alle *Good Manufacturing Practices* (GMP). È infine italiana l'azienda farmaceutica che ha capitalizzato lo *spin-off*, finanziato lo sviluppo, generato i dati clinici e curato la sottomissione regolatoria e che commercializzerà il prodotto.

Diego Ardigò,
MD PhD, Project Leader di Chiesi Farmaceutici SpA

Tabella 2.1 - Analisi dei prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa

	Imprese del farmaco		Altre biotech del farmaco		Totale (C)
	N° (A)	% A/C	N° (B)	% B/C	
Discovery	9	22%	32	78%	41
Fase di preclinica	17	55%	14	45%	31
Fase I	24	71%	10	29%	34
Fase II	68	77%	20	23%	88
Fase III	105	96%	4	4%	109
Totale	223	74%	80	18%	303

Oggi sono 303 i progetti in diverse fasi di ricerca e sviluppo su cui imprese e pazienti ripongono le loro aspettative per trovare una soluzione alle esigenze di cura ancora insoddisfatte.

L'analisi dei progetti in sviluppo in Italia, che tiene conto solo di quelli che hanno visto almeno una fase di ricerca completata sul territorio nazionale, evidenzia che il 65% dei progetti sono in Fase II o in Fase III (rispettivamente 88 e 109 progetti), prossimi ad essere resi disponibili ai pazienti. I 41 progetti in *discovery* e i 31 in Fase di preclinica possono invece fornire indicazioni sul futuro della ricerca (Tabella 2.1).

Il settore del Farmaco biotech si compone di due distinte tipologie di aziende:

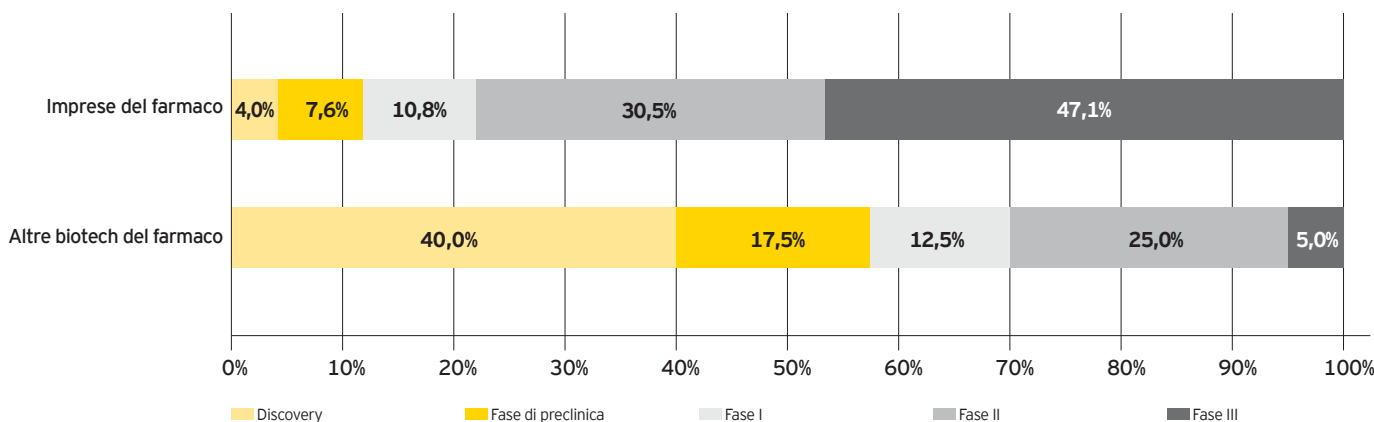
- imprese del farmaco, che svolgono attività di R&S biotech sul territorio nazionale e hanno già ottenuto l'Autorizzazione

all'Immissione in Commercio (AIC) per almeno un farmaco biotech o di sintesi ovvero imprese contoterziste specializzate nella produzione di farmaci biotech per il proprio committente, che solitamente fornisce anche le materie prime di origine biologica;

- altre biotech del farmaco, che non hanno ancora completato l'iter di ricerca e non hanno quindi immesso un proprio farmaco in commercio.

L'analisi della pipeline evidenzia il ruolo sinergico e complementare tra queste differenti tipologie di imprese: le imprese del farmaco si concentrano sulle fasi avanzate della ricerca (96% dei progetti in Fase III), mentre le altre biotech del farmaco sulla *discovery* (78%). Questa differenziazione permette di rendere più efficace l'intero processo con grandi benefici per tutti gli *stakeholder*.

Figura 2.4 - Analisi dei prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa (% su totale)



Analisi della pipeline per area terapeutica

L'oncologia è la principale area terapeutica dove si concentrano gli sforzi in fase di sviluppo delle aziende del Farmaco biotech (43%): molte imprese e ricercatori sono focalizzati nella ricerca di farmaci per curare, allungare il più possibile la vita dei pazienti o garantire la remissione di diversi tipi di tumore, causa del 30% dei decessi per malattia¹⁷.

Oltre all'oncologia sono in sviluppo i progetti relativi alla

neurologia (47), all'infiammazione e alle malattie autoimmuni (33), alle malattie infettive (22) e a quelle metaboliche, epatiche ed endocrine (21) (Figura 2.5).

Anche quest'anno il Rapporto analizza le aree terapeutiche per fase di sviluppo al fine di evidenziare i progressi della ricerca e le aree in cui saranno a breve disponibili per i pazienti nuove terapie (Figura 2.6).

¹⁷. AIOM, I numeri del cancro in Italia 2014, http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2014/I_numeri_del_cancro_2014.pdf

Figura 2.5 - Numero di prodotti in sviluppo per area terapeutica

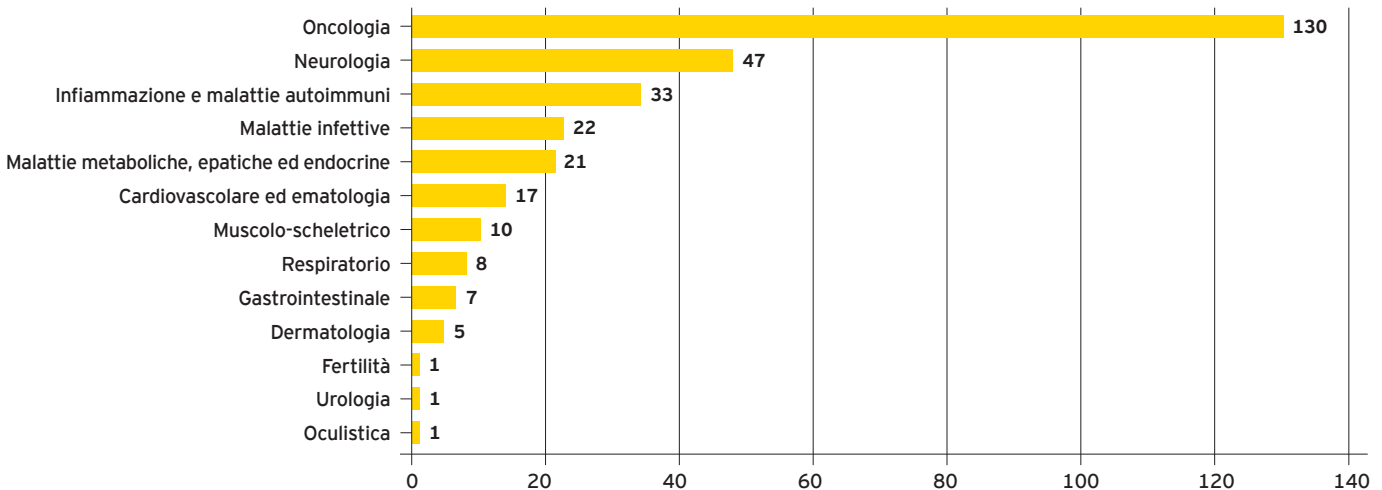
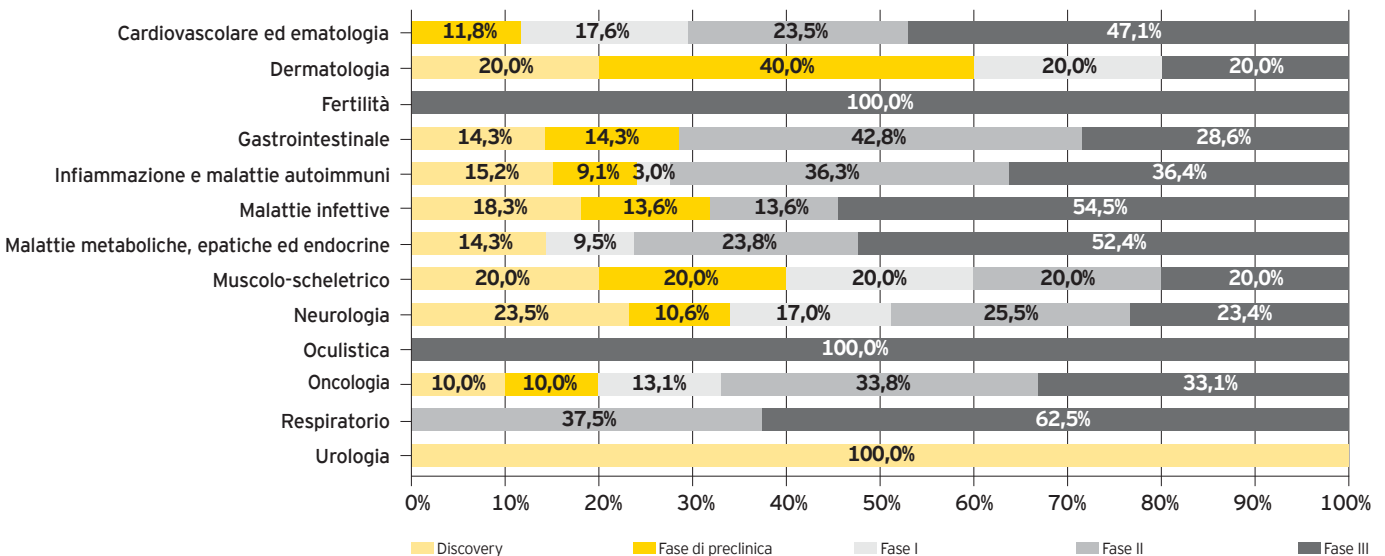


Figura 2.6 - Prodotti in sviluppo per area terapeutica, incidenza percentuale del numero di prodotti per Fase



Considerando la fase di sviluppo più avanzata, gli ambiti nei quali vi è una maggior probabilità che i progetti di ricerca si trasformino in prodotti accessibili per i pazienti sono quello oculistico e della fertilità (100% dei progetti in Fase III), respiratorio (62,5%), delle malattie infettive (54,5%), delle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (52,4%) e del cardiovascolare ed ematologia (47,1%).

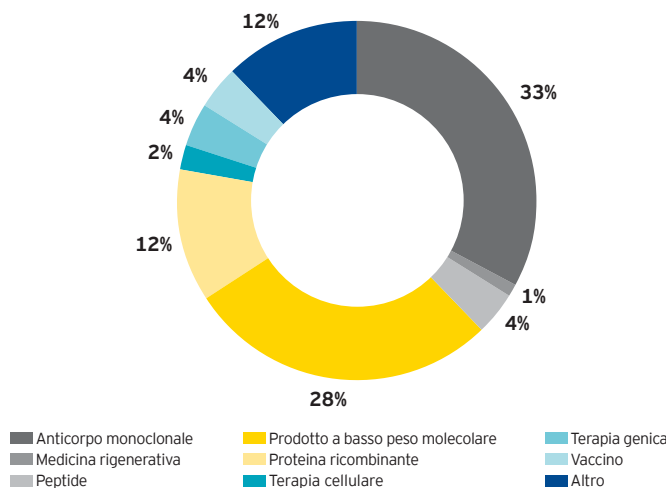
Per quanto riguarda l'oncologia gli sforzi profusi negli ultimi anni hanno generato una pipeline con il 66,9% dei progetti in Fase II o Fase III, mentre il restante 33,1% alimenta le fasi iniziali, rappresentando una possibilità di risposta futura alle esigenze di cura dei pazienti.

Analisi della pipeline per tipo di prodotto¹⁹

La maggioranza dei prodotti sono anticorpi monoclonali (33% dei progetti in ricerca), prodotti a basso peso molecolare (28%) e proteine ricombinanti (12%).

Gli anticorpi monoclonali sono oggetto di ricerca soprattutto in oncologia (50 progetti), nell'area infiammazione e malattie autoimmuni (16) e in neurologia (13). Il resto della pipeline si focalizza principalmente su terapie avanzate²⁰ (7%), vaccini (4%) e peptidi (4%).

Figura 2.7 - Prodotti in sviluppo per tipologia



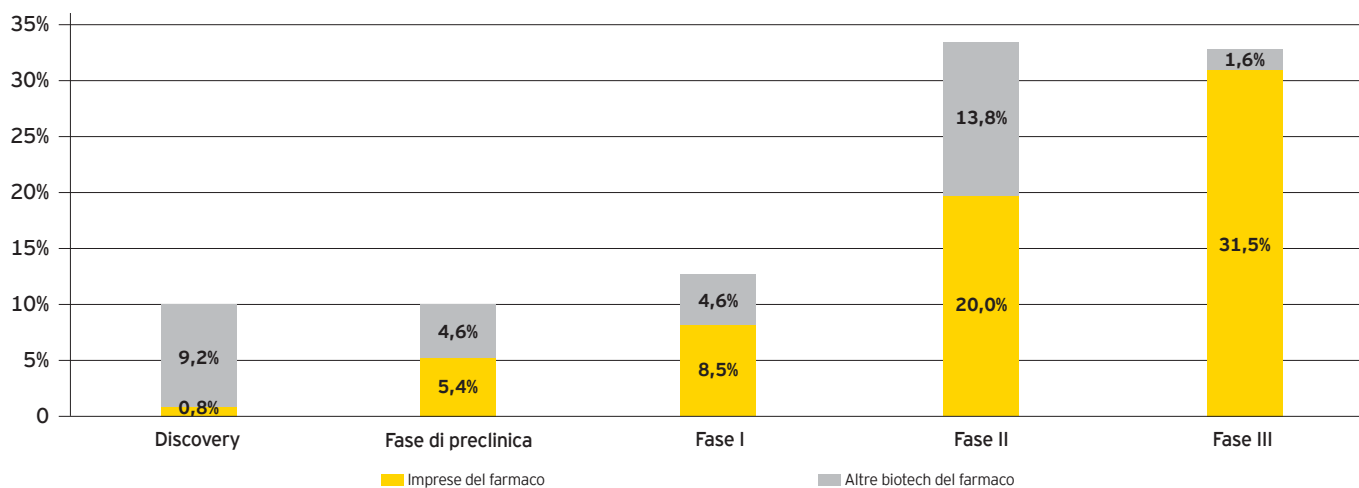
Oncologia

L'oncologia è una delle aree terapeutiche di maggior interesse per le imprese e i ricercatori del Farmaco biotech. Sono presenti progetti in tutte le diverse fasi della ricerca: 26 progetti tra *discovery* e Fase di preclinica, 17 in Fase I, 44 in Fase II e 43 in Fase III.

¹⁹. Le definizioni dei prodotti sono indicate nel capitolo "Metodologia".

²⁰. Le terapie avanzate includono la terapia cellulare (2%), la terapia genica (4%), e la medicina rigenerativa (1%).

Figura 2.8 - Progetti in sviluppo nell'area oncologia per tipologia di impresa e Fase



Le malattie neglette, da non dimenticare

Le malattie neglette sono patologie, in genere croniche, trasmesse da insetti o dal contatto con acque contaminate, che provocano effetti devastanti sia fisici (malformazioni, cecità, nanismo etc.), sia cognitivi (ritardi dello sviluppo intellettuale). Tali patologie minano pesantemente il futuro delle popolazioni colpite, influenzando drammaticamente la crescita dei bambini e la capacità di lavorare degli adulti. Anche se alle nostre latitudini queste patologie sono piuttosto rare, sono circa un miliardo (quasi un sesto della popolazione globale) le persone affette da una o più malattie parassitarie in 149 Paesi dell'Africa sub sahariana, del Sud-est asiatico e dell'America latina.

È proprio per la distribuzione tra le popolazioni più povere che vivono in condizioni igieniche precarie che tali malattie vengono definite neglette o in alcuni casi dimenticate. Secondo l'OMS sono 17 e il loro impatto, misurato in termini di disabilità e cattivo stato di salute, è equivalente, se non più esteso, a quello provocato da piaghe come l'AIDS e la tubercolosi.

Dal 2010, anno di presentazione del primo rapporto dell'OMS sul tema: *"Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases"*, la lotta alle malattie neglette ha fatto un passo in avanti, grazie alla cooperazione internazionale tra le maggiori aziende farmaceutiche, la Fondazione Bill & Melinda Gates, il Dipartimento per lo sviluppo internazionale britannico e l'USAID²¹. In particolare il programma dell'OMS prevede il raggiungimento del controllo o dell'eliminazione di almeno 10 delle 17 malattie neglette entro il 2020.

Con la dichiarazione di Londra del 2012, le maggiori aziende farmaceutiche si sono impegnate ad aumentare progressivamente la donazione di farmaci per rispondere ai bisogni di salute ancora insoddisfatti dei Paesi endemici.

Grazie all'impegno costante e anche alle donazioni di medicinali da parte delle imprese del farmaco, è stato possibile superare la mancanza di risorse e potenziare significativamente i programmi di trattamento e profilassi per le malattie neglette:

- continuerà il programma di donazione della terapia per la leishmaniosi viscerale, avviato nel 2011, e l'azienda

produttrice si è impegnata a ridurre i costi del farmaco nei Paesi con risorse limitate;

- prosegue la donazione di 600 milioni di compresse l'anno del medicinale per la prevenzione della trasmissione della filariosi linfatica. Ad oggi sono state già messe a disposizione gratuitamente più di due miliardi di dosi;
- continuerà la donazione illimitata di medicinali per combattere la oncocercosi e la filariosi linfatica;
- sarà estesa la fornitura di specifici farmaci a tutti i pazienti colpiti da lebbra nel mondo;
- sarà garantita fino al 2020 la donazione del farmaco per il tracoma sia per il trattamento sia per la conduzione di studi per ridurre la mortalità nei bambini;
- estesa fino al 2020 la donazione del medicinale per la malattia di Chagas e il relativo supporto logistico per assicurare la fornitura gratuita del farmaco ai pazienti nei centri di cura.

Secondo l'OMS le vaccinazioni sono uno degli strumenti più efficaci per l'eliminazione completa di malattie endemiche nei Paesi in via di sviluppo e le imprese del farmaco collaborano attivamente anche nella Ricerca e sviluppo di nuovi vaccini.

Il primo vaccino contro la forma più letale di malaria umana (causata dal *Plasmodium falciparum*) ha raggiunto la Fase III di sviluppo. È da considerarsi un risultato importante poiché il parassita della malaria ha un ciclo di vita molto complesso e negli anni ha sviluppato una forte resistenza alle difese del sistema immunitario.

Sono in corso numerose sperimentazioni per un vaccino contro la febbre dengue. Il candidato vaccino tetravalente vivo attenuato è nella fase più avanzata di sviluppo (Fase III).

Anche se gli strumenti esistenti continuano ad essere un'importante opportunità per milioni di persone, sono ancora molte le patologie che richiedono cure innovative, sia sotto il profilo terapeutico sia della prevenzione e proprio per questo le aziende farmaceutiche continuano a investire in Ricerca e Sviluppo.

²¹ United States Agency for International Development.



Infiammazione e malattie autoimmuni

Sono 33 i progetti nell'area dell'infiammazione e delle malattie autoimmuni, ripartiti lungo tutte le fasi di ricerca (Figura 2.9): 15,2% in *discovery*, 9,1% in Fase di preclinica, 3% in Fase I, 36,3% in Fase II e 36,4% in Fase III. Gli anticorpi monoclonali (16) e i prodotti a basso peso molecolare (5) risultano essere i prodotti più utilizzati. Le imprese del farmaco forniscono il maggior contributo alla ricerca sia per numero di progetti (69,6% dei progetti dell'area) sia per stato di avanzamento degli stessi (63,6% sono in Fase II o Fase III).

Le altre biotech del farmaco, al contrario, guardano verso nuove soluzioni da sviluppare (18,3% dei progetti tra *discovery* e Fase di preclinica).

La sfida del biotech nella lotta al virus Ebola

Nel secolo scorso si sono alternate numerose pandemie, tra cui, ad esempio, la terza grande pandemia di peste nel periodo 1894-1906, quella di influenza spagnola tra il 1918 e il 1920 o, ancora, le più recenti dell'influenza aviaria del 1996 e di quella suina del 2009.

Il 2014 è stato l'anno del virus Ebola, un'epidemia ben superiore a tutte le precedenti, che ha ucciso migliaia di persone in Africa, raggiungendo con un numero di casi limitato anche Europa e Stati Uniti.

Si tratta di una malattia mortale causata da un'infezione che di solito inizia come una sindrome improvvisa simil-influenzale che progredisce rapidamente verso insufficienze multiorgano e verso anomalie della coagulazione che si manifestano come emorragie interne ed esterne.

Le biotecnologie sono state chiamate immediatamente in prima linea, nella sfida per lo sviluppo sia di un vaccino sia di cure.

I vaccini sono prodotti biologici che prevengono le malattie infettive, assicurando un beneficio nel lungo periodo, stimolando una risposta immunitaria e proteggendo così l'organismo da queste patologie. Sono un importante strumento che ha consentito di ridurre il tasso di mortalità per poliomielite, tetano e difterite e di far scomparire il vaiolo. Il vaccino tradizionale spinge l'organismo a riconoscere il virus

o il batterio patogeno, attraverso la produzione di anticorpi, cioè di molecole che lo attaccano.

Ma alcuni virus, batteri o parassiti hanno sviluppato strategie sofisticate per sfuggire agli anticorpi e richiedono strumenti di prevenzione più complessi.

In questi casi risulta fondamentale stimolare l'organismo a reagire anche in modo diverso attraverso la produzione dei linfociti T-killer che hanno la capacità di uccidere la cellula infettata da un agente patogeno quando la incontrano. Attivando i linfociti T-killer all'inizio dell'infezione, è possibile distruggere la produzione dei nuovi virus che causano la malattia.

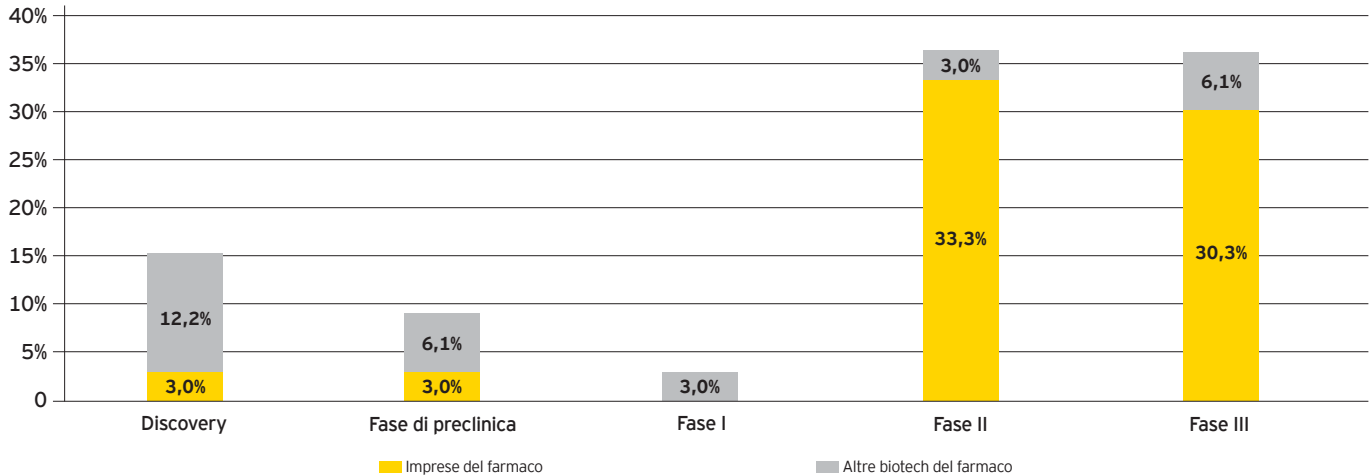
C'è in atto una gara tra ricercatori e governi per trovare una soluzione.

Merck e NewLink Genetics Corporation stanno lavorando a un vaccino, progetto avviato dal governo canadese, che sarà sperimentato inizialmente in un *trial* in soggetti sani per valutarne *safety* e immunogenicità.

Johnson & Johnson, in collaborazione con l'azienda biotech danese Bavarian Nordics A/S, ha annunciato la nascita di consorzi tramite i quali istituti di ricerca internazionali e organizzazioni non-governative collaboreranno con Janssen per accelerare lo sviluppo del vaccino contro Ebola.

Il più avanzato degli attuali vaccini sperimentali contro Ebola è quello attualmente in fase di sviluppo clinico da parte di GSK,

Figura 2.9 - Progetti in sviluppo nell'area infiammazione e malattie autoimmuni per tipologia di impresa e Fase



che ha acquistato nel 2013 Okairos, l'azienda biotecnologica con laboratori in Italia che lo aveva portato fino allo sviluppo pre-clinico in collaborazione con il *National Institutes of Health's Vaccine Research Center (VRC) USA*.

GSK e il *National Institutes of Health (NIH)* possiedono ciascuno i diritti di proprietà intellettuale del vaccino.

Il prodotto, che ha la capacità di attivare due livelli di protezione (gli anticorpi e i linfociti T-killer) si basa su un adenovirus da scimpanzé, incapace di replicarsi nell'uomo e quindi innocuo, che viene ingegnerizzato per contenere una proteina del virus dell'Ebola, consentendo di creare delle cellule vettore in grado di essere riconosciute dai linfociti T-killer.

I risultati degli studi clinici di Fase I e II hanno dimostrato un adeguato profilo di sicurezza a diversi dosaggi anche in soggetti dell'Africa occidentale (dove si è riscontrata la più recente epidemia).

Sulla base di tali dati immunologici e di sicurezza, GSK ha avviato la fase finale dello sviluppo del nuovo vaccino - Fase III - in Liberia (e potenzialmente negli altri Paesi africani colpiti dall'epidemia); lo studio, sponsorizzato dai NIH, coinvolgerà circa 30.000 persone, inclusi operatori sanitari, un terzo delle quali riceverà il vaccino sperimentale.

Grazie al biotech si sta lavorando intensamente anche sul fronte delle cure.

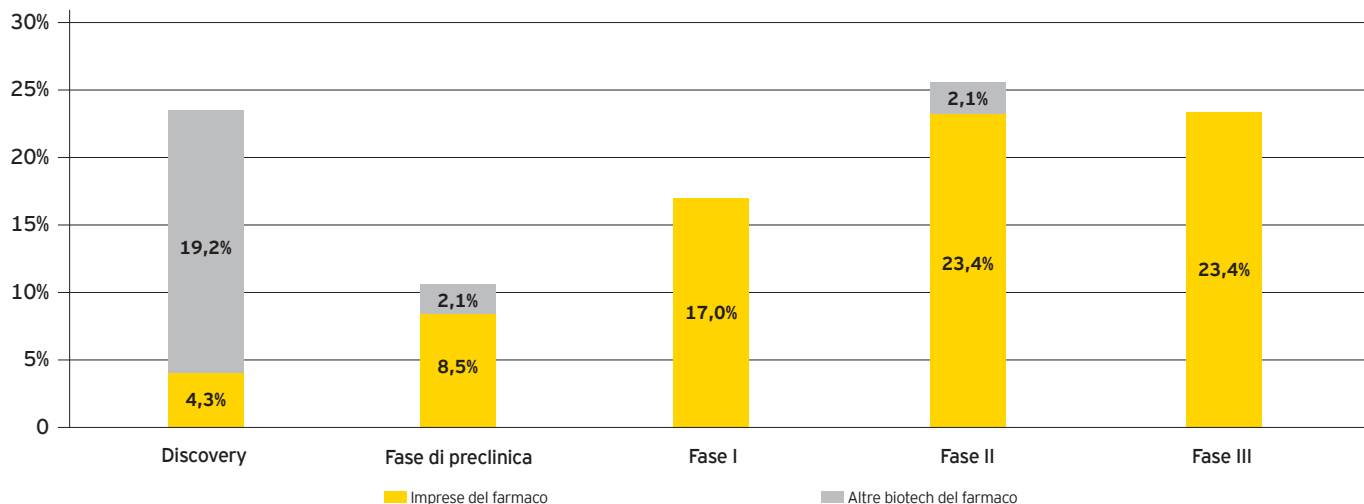
Un farmaco antivirale già usato come trattamento influenzale lo scorso anno in Giappone sta mostrando di dimezzare la mortalità nei pazienti con bassi o moderati livelli di virus Ebola in circolo, suggerendo un possibile utilizzo nelle fasi iniziali della malattia. Si tratta di un medicinale che agisce inibendo la replicazione del virus e interferendo con la duplicazione del suo genoma.

In presenza di un elevato carico virale si sta pensando di associare questo farmaco ad altri tipi di trattamenti, quali la somministrazione di plasma proveniente da pazienti guariti, in modo da rinforzare anche le difese immunitarie del paziente. O ancora un farmaco a base di 3 diversi tipi di anticorpi monoclonali che si legano a proteine presenti sulla superficie del virus Ebola, fornendo una risposta immunitaria contro l'agente patogeno, che si sta rivelando efficace entro 48 ore dal contagio. Alcuni di questi farmaci in sperimentazione hanno ottenuto risultati incoraggianti in laboratorio o nei test sugli animali e sono in sperimentazione nell'uomo.

L'epidemia di Ebola sembrerebbe sotto controllo ma non si deve abbassare la guardia fino a quando non saranno disponibili vaccini approvati per la protezione dal virus o farmaci per la cura della malattia.

Le aziende hanno accolto la sfida sia investendo in Ricerca e Sviluppo sia collaborando con l'Organizzazione Mondiale della Sanità e le autorità regolatorie a livello mondiale.

Figura 2.10 - Progetti in sviluppo nell'area neurologia per tipologia di impresa e Fase



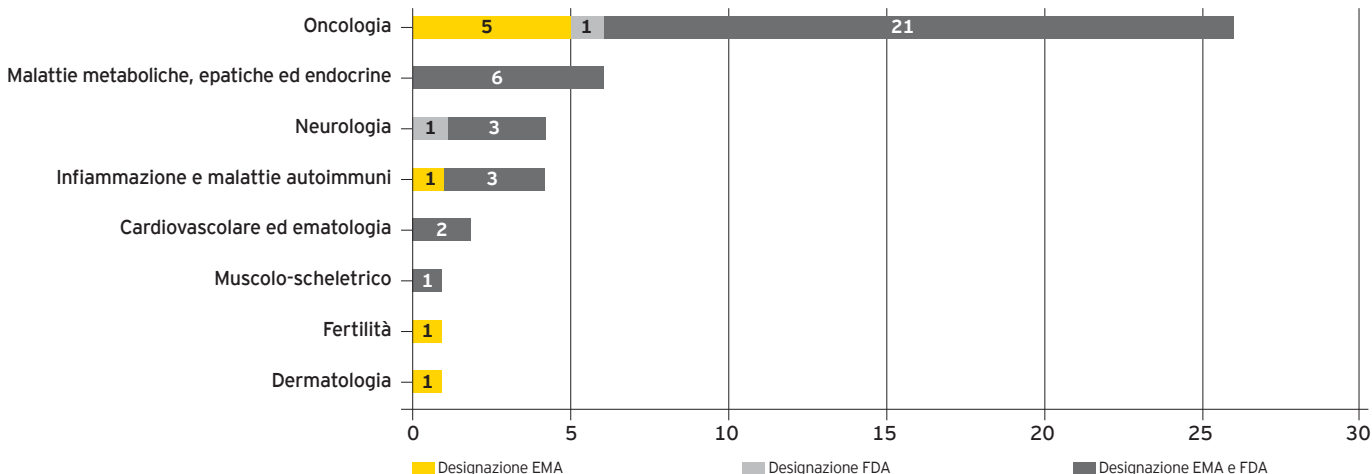
Neurologia

11 progetti sono in *discovery*, 5 in Fase di preclinica, 8 in Fase I, 12 in Fase II e 11 in Fase III. L'analisi per tipologia di prodotto mostra che i principali sono prodotti a basso peso molecolare (21 progetti), anticorpi monoclonali (13) e proteine ricombinanti (8). Una nuova pipeline che potrebbe presto portare a ulteriori innovazioni terapeutiche riguarda le malattie neuro-degenerative. Anche qui esiste una netta distinzione di ruoli tra imprese del farmaco (attive nelle fasi avanzate di ricerca) e altre biotech (che operano prettamente su progetti in *discovery*) (Figura 2.10).

Analisi della pipeline *drug discovery* e *drug delivery*

71 sono le imprese del Farmaco biotech che si occupano esclusivamente o parzialmente di *drug delivery* (ovvero lo sviluppo di tecnologie per veicolare i farmaci a un sito specifico) e/o *drug discovery* (cioè la fornitura di servizi correlati all'ottenimento del prodotto finale). I progetti quest'anno identificati tra le imprese rispondenti sono 80, il 43% ha come oggetto l'oncologia e il 21% la neurologia.

Figura 2.11 - Progetti in sviluppo che hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano²² per area terapeutica e tipologia di designazione



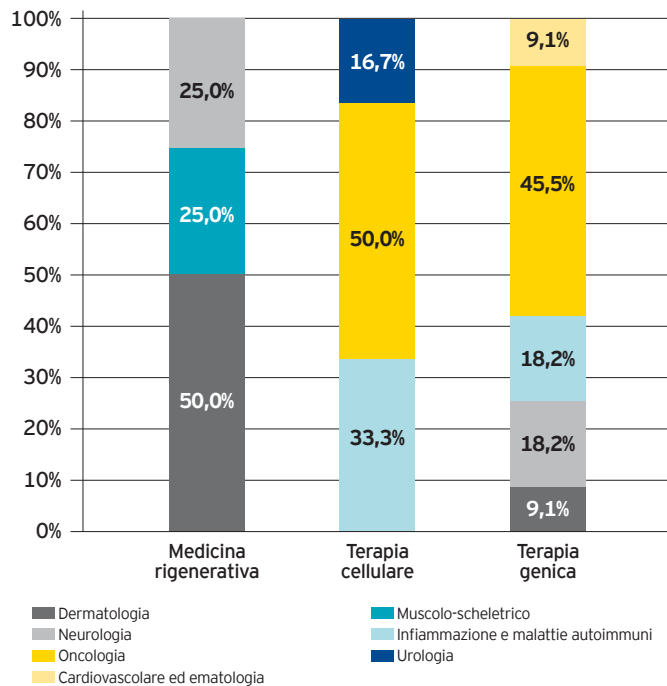
Orphan Drug Designation

46 sono i progetti in sviluppo che hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano: 27 relativi all'oncologia e 6 alle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (Figura 2.11). Inoltre, 8 prodotti in pipeline hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano da EMA, 2 da FDA e 36 da entrambe. Infine, 35 progetti sono stati sviluppati dalle imprese del farmaco e 11 dalle altre biotech del farmaco.

Terapie avanzate

Le terapie avanzate²² sono l'ultima frontiera dell'innovazione farmaceutica e ad esse sono affidate molte delle speranze per la cura di patologie fino ad oggi considerate incurabili o altamente invalidanti. In pipeline sono presenti 21 progetti: di questi 11 riguardano la terapia genica, 6 la terapia cellulare e 4 la medicina rigenerativa. Se i progetti di terapia genica e di terapia cellulare si indirizzano soprattutto in ambito oncologico, la medicina rigenerativa è più orientata verso la dermatologia (Figura 2.12).

Figura 2.12 - Terapie avanzate: progetti in sviluppo per area terapeutica e tipologia di terapia avanzata



²². 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).

Fotografia sulle malattie rare: il punto di vista di Bruno Dallapiccola

Che cosa sono le malattie orfane e quante sono?

Le malattie orfane sono un particolare gruppo di malattie rare, spesso ultra-rare e senza nome, prive di una diagnosi clinica o di conoscenze sulle loro cause. Sono probabilmente alcune migliaia, ma non lo sappiamo con esattezza. Considerando che per quasi il 50% dei malati rari non riusciamo ancora a fare una diagnosi, potremmo definire tutti questi casi come patologie orfane. Si tratta di condizioni oggetto di grande interesse per la Ricerca, che mira ad identificarne le basi biologiche, premessa ad un miglioramento della presa in carico e, sperabilmente, dello sviluppo di terapie mirate.

Che cosa si può fare oggi per diagnosticarle?

Le malattie orfane vengono in primo luogo approcciate a livello clinico e strumentale. Si tratta di iniziare con il sospetto che si possa essere in presenza di una condizione rara o rarissima, che necessita di un inquadramento. Poi si deve cercare di individuare la sua base biologica con una delle moderne tecniche di sequenziamento di seconda generazione che, grazie a nuovi strumenti, rispetto a 15 anni fa, ha abbattuto di circa 100 mila volte i tempi e i costi della decodificazione del genoma.

Che cosa si sta facendo in Italia e nel mondo per queste malattie?

Esistono progetti negli Stati Uniti, in Canada e in Europa, ma anche l'Italia da tempo è attiva in questo settore. Ad esempio, all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) siamo stati dapprima i partner di un progetto europeo, DYSCERNE, che aveva l'obiettivo di mettere virtualmente, attorno ad un tavolo, circa 25 esperti per condividere casi clinici non diagnosticati e cercare di trovare insieme una soluzione. Questo progetto è terminato da due anni, consentendo di raggiungere un consenso sulla diagnosi, e perciò di risolvere, circa il 25% dei casi.

Nel Lazio abbiamo realizzato un modello simile per aiutare i neonatologi nella diagnosi dei difetti congeniti, nell'ambito del progetto RDDR, terminato lo scorso anno e che ha permesso

di ottenere risultati analoghi a quelli di DYSCERNE, con un inquadramento di oltre il 20% dei neonati "orfani".

Sono attive altre iniziative: un progetto di Ricerca finalizzata del Ministero della Salute, UNRARENet, avviato nel 2013 e che si concluderà il prossimo anno, che prevede la costruzione di un grande database dei pazienti senza diagnosi, che coinvolge oltre all'OPBG, la Regione Veneto e strutture della Lombardia, della Liguria, del Lazio e della Campania. Mi auguro che questo progetto possa continuare negli anni futuri, per diventare il contenitore nazionale dei dati relativi ai pazienti orfani. Questo auspicio è in teoria possibile, in quanto il database di UNRARENet potrebbe essere utilizzato da un nuovo progetto finanziato da Telethon, che sta per iniziare, e che coinvolgerà tre poli (uno in Lombardia, uno nel Lazio - l'OPBG - ed uno in Campania), con l'obiettivo di identificare le basi biologiche di un gruppo di malati orfani, utilizzando due piattaforme per le analisi esomiche (l'esoma corrisponde a circa l'1% del genoma dove si localizzano i geni codificanti). In base all'esperienza internazionale e personale, queste tecniche consentono di identificare il 25-40% dei geni responsabili delle malattie rare/ultra-rare. È quindi atteso che questo progetto potrà fornire risposte concrete ad alcune centinaia delle persone che qualcuno identifica come "pazienti invisibili", e che sono alla ricerca di un nome e di un cognome da dare alla loro malattia.

Perché affrontare questo tema?

Perché nonostante siano rare hanno dimensioni sociali rilevanti. Quando diciamo che circa il 50% dei malati rari sono senza diagnosi o comunque non conosciamo le basi biologiche della loro malattia (questo accade per circa 4.000 delle malattie rare oggi note) affermiamo indirettamente che tutto ciò genera una forte domanda di Ricerca. Se è vero che i malati rari molto spesso avvertono un senso di isolamento, la solitudine è tanto più profonda in chi non sa letteralmente nulla della propria condizione, né il nome della malattia, né perché e come sia insorta, né la sua storia naturale, né le possibilità di trattamento e neppure le implicazioni per i propri familiari.

Questo problema è fortemente avvertito in un Paese come il nostro, dove il tema delle malattie rare è blindato in un elenco di malattie, per definizione non esaustivo, che per 14 anni non è stato aggiornato, a differenza di quanto aveva previsto il legislatore, e che ignora un concetto basilare: il malato senza diagnosi è per definizione un malato raro.

La Ricerca è destinata a dare visibilità a molte patologie che ancora non sono nell'elenco, contribuirà a ridurre l'isolamento di molte persone e, auspicabilmente, aiuterà i medici a fare meglio il loro lavoro, in quanto la conoscenza è il fondamento della presa in carico e della prevenzione.

Quello delle malattie rare/ultra-rare/orfane è certamente uno degli ambiti della professione medica nella quale meglio si realizza il concetto di "medicina come arte", in quanto l'indisponibilità di riferimenti, confronti, linee-guida costringono il medico o l'equipe che segue queste persone ad inventare percorsi, protocolli, follow-up in maniera empirica guidati dalla sensibilità personale, l'intuito e l'occhio clinico. È questo un settore della nostra professione tra i più stimolanti e gratificanti.

Ci vuole fare qualche altro esempio della situazione?

Integrando la nostra vocazione clinica nei confronti dei malati rari con le straordinarie potenzialità dei sequenziamenti di seconda generazione, negli ultimi anni abbiamo contribuito ad identificare i geni responsabili di una cinquantina di malattie orfane. Mi limito a qualche esempio recente.

Il primo riguarda una rarissima osteocondrodisplasia, la **sindrome di Ellis Van Creveld**. Anni fa avevamo identificato il primo gene-malattia, ma sapevamo che non tutti i pazienti presentavano una mutazione in quel gene. Anche dopo la scoperta del secondo gene, alcuni soggetti restavano "orfani". Oggi abbiamo identificato il terzo gene, a conferma di una discreta eterogeneità genetica di questa malattia.

Il secondo esempio riguarda la **sindrome di Adam-Oliver**, una condizione caratterizzata essenzialmente da difetti cutanei e degli arti. Negli anni sono stati identificati alcuni geni correlati alla malattia. Abbiamo studiato un sottogruppo di pazienti che

al quadro clinico tradizionale associano cardiopatie congenite. Oggi abbiamo capito che in questi casi è coinvolto un gene diverso e pertanto siamo in grado di stabilire più precise correlazioni genotipo-fenotipo.

Il terzo esempio riguarda una condizione clinica rara, orfana del gene-malattia, la **sindrome di Zimmermann-Labande**, che associa *facies* con lineamenti grossolani, ipertricosi, alterazioni delle mani, deficit cognitivo. Le analisi esomiche nell'ambito di un progetto internazionale ha permesso di identificare ben due geni-malattia.

L'ultimo esempio riguarda una malattia nuova, **una forma di blefarofimosi** con deficit cognitivo, da noi identificata qualche anno fa e della quale abbiamo poi individuato il gene malattia, confrontando il genoma dei primi pazienti reclutati a livello mondiale, che attualmente sono diventati oltre una quindicina. È del tutto evidente che queste tecniche, altamente efficienti ed oggi alla portata di diversi laboratori, stanno radicalmente modificando le strategie con le quali i centri dedicati dovranno prendere in carico i malati rari che cercano una diagnosi. Si tratta di tecniche che stanno uscendo dal dominio della Ricerca, per diventare strumenti di diagnosi fruibili da molti laboratori specializzati. Questo perché è ampiamente dimostrato che gli attuali costi delle analisi genomiche, che si contrarranno ulteriormente nei prossimi anni, sono destinati a fare abbandonare le più costose indagini laboratoristiche e strumentali spesso del tutto inefficienti nel raggiungere l'obiettivo di un inquadramento dei pazienti, in quanto dotate di rese ben inferiori. Si tratta di un eloquente modello di Ricerca traslazionale, che esce dal laboratorio per allargare la fruibilità da parte dei pazienti, e va nella direzione di uno degli obiettivi principali che si è dato l'IRDIRC, il consorzio internazionale per la ricerca sulle malattie rare, che prevede entro il 2020 di identificare le basi biologiche della maggior parte delle malattie rare. Un obiettivo del tutto realistico!

Intervista a Bruno Dallapiccola, Genetista e Direttore Scientifico Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

03

**Il settore del Farmaco biotech
in Italia: un network tra grandi
imprese e PMI**



Il Farmaco biotech è un settore in cui grandi imprese e PMI hanno saputo creare sinergie nelle diverse fasi di ricerca, realizzando una collaborazione decisiva sia per lo sviluppo di soluzioni sempre più innovative ed efficaci per i pazienti, sia per la crescita del comparto.

Lo dimostra il fatturato complessivo delle 199 aziende del Farmaco biotech, aumentato del 4,3% nel 2013 (7.302 milioni di euro rispetto ai 7.004 milioni del 2012). Una crescita che ha dato impulso agli investimenti in R&S, passati dai 545 milioni di euro del 2012 ai 563 milioni del 2013 (+ 3,3%) e ha consentito un lieve incremento del numero di addetti alla ricerca (+ 0,4% rispetto al 2012), in un contesto nazionale in controtendenza.

Con questi risultati il settore del Farmaco biotech conferma la sua importanza strategica per l'Italia sia dal punto di vista economico e occupazionale, sia in termini di innovazione.

Composizione del settore

Nel nostro Paese sono state individuate 66 imprese del farmaco¹ (-1,5% rispetto al 2012) e 133 altre biotech del farmaco (+1,5%). Nonostante la differenza numerica, non sorprende che le prime, uniche per definizione ad avere già ottenuto l'AIC almeno per un proprio farmaco, contribuiscano in maniera preponderante al fatturato del settore e agli ingenti investimenti in R&S: per ogni addetto l'investimento in ricerca è quasi 3 volte quello delle altre biotech del farmaco e 1,2 volte quello del totale del Farmaco biotech (Figura 3.1).

Tabella 3.1 - Composizione del settore del Farmaco biotech per tipologia di impresa

	Rapporto 2014		Rapporto 2015		Rapporto 2015 vs Rapporto 2014	
	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco
	Totale	Totale	Totale	Totale	Variazione %*	Variazione %*
Numero imprese	67	131	66	133	-1,5%	1,5%
Fatturato (mln di €)**	6.822	182	7.121	181	4,4%	-0,6%
Investimenti in R&S (mln di €)	481	64	497	66	3,3%	3,1%
Addetti in R&S	2.779	1.102	2.850	1.048	2,6%	-4,9%

I dati del Rapporto 2014 sono relativi all'anno 2012 e quelli del Rapporto 2015 all'anno 2013.

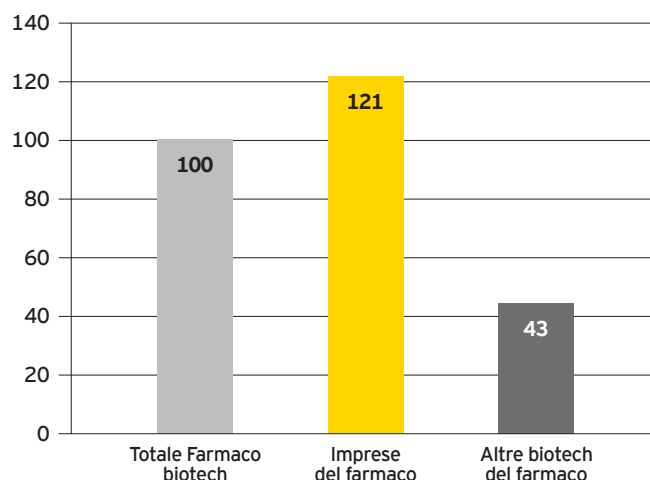
* Le percentuali potrebbero sembrare inconsistenti a causa degli arrotondamenti dei valori assoluti.

** Dati comprensivi dell'export.

Gli indicatori relativi alle imprese del farmaco confermano il trend positivo del settore: fatturato in crescita del 4,4% (da 6.822 milioni di euro a 7.121 milioni), aumento del 3,3% degli investimenti in R&S biotech (da 481 milioni di euro a 497 milioni), incremento del 2,6% degli addetti in R&S biotech (da 2.779 a 2.850). Al contrario, le altre biotech del farmaco fanno registrare una situazione di sostanziale stabilità in termini di fatturato (181 milioni di euro), una crescita degli investimenti in R&S biotech (66 milioni di euro), mentre il numero degli addetti in R&S biotech è sceso (1.048) (Tabella 3.1).

1. Le definizioni delle tipologie di imprese sono indicate nel capitolo 1.

**Figura 3.1 - Investimenti in Ricerca per addetti R&S
Indice Farmaco Biotech = 100**

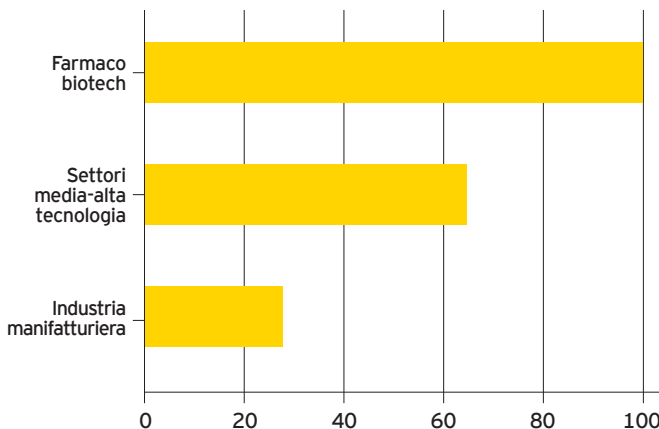


Investimenti in R&S

L'analisi comparativa con gli altri settori industriali del Paese in merito alla promozione dell'attività di R&S sottolinea ulteriormente l'importanza che il Farmaco biotech si è ritagliato negli anni in Italia. Esso rappresenta infatti uno dei primi comparti per attività di ricerca, con un'intensità relativa - in termini di addetti e investimenti - circa 1,5 volte superiore rispetto ai settori a media-alta tecnologia e circa 3,5 volte alla media dell'industria manifatturiera (Figura 3.2).

Le imprese del Farmaco biotech svolgono infatti un'attività ad alto valore aggiunto con un forte contenuto innovativo, che richiede rilevanti investimenti in R&S: per ogni addetto l'investimento è oltre 1,5 volte quello del settore manifatturiero.

Figura 3.2 - Intensità dell'attività R&S per settore*
Indice farmaceutica e biotech per la Salute = 100

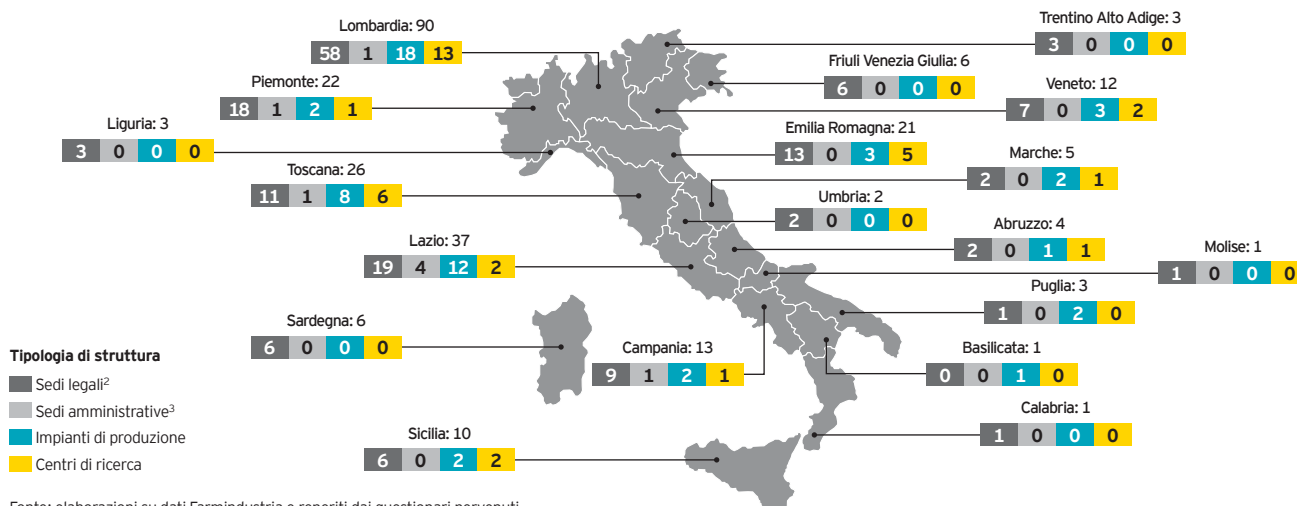


Fonte: elaborazioni su dati Istat.

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



Figura 3.3 - Analisi per localizzazione geografica, numero di strutture delle imprese settore Farmaco biotech



Distribuzione geografica

Considerando le sedi legali², le sedi amministrative³, gli impianti di produzione e i centri di ricerca, la Lombardia è la Regione che conta sul proprio territorio il maggior numero di strutture del settore del Farmaco biotech (90), seguita da Lazio (37) e Toscana (26) (Figura 3.3).

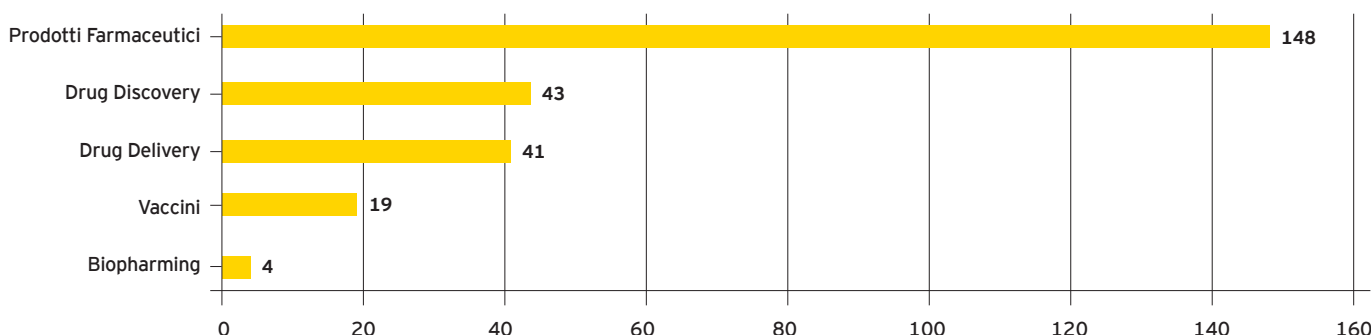
Campi di applicazione

La maggior parte delle aziende del Farmaco biotech (148) sono attive nel campo dei prodotti farmaceutici (Figura 3.4), che generano l'83,8% del fatturato (Figura 3.5), assorbono il 79%

degli investimenti in R&S (Figura 3.6) con il 75,9% degli addetti in R&S (Figura 3.7). Anche i vaccini, su cui sono impegnate 19 aziende e 509 addetti, rappresentano un campo di applicazione significativo in termini sia di fatturato (652 milioni di euro) sia di investimenti in ricerca (74 milioni di euro). Seguono la fornitura di servizi correlati all'ottenimento del prodotto finale (*drug discovery*), lo sviluppo di tecnologie per veicolare i farmaci ad un sito specifico (*drug delivery*) e la produzione attraverso tecniche biotecnologiche di principi attivi di origine vegetale per la farmaceutica (*biopharming*).

2. Non sono state conteggiate le sedi legali in cui nella medesima struttura fosse presente anche un impianto di produzione e/o un centro di ricerca.
3. Non sono state conteggiate le sedi amministrative in cui nella medesima struttura fosse presente anche la sede legale e/o un impianto di produzione e/o un centro di ricerca.

Figura 3.4 - Analisi imprese del settore del Farmaco biotech impegnate in R&S, produzione e/o vendita
Campo di applicazione e numero imprese*



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

Figura 3.5 - Analisi fatturato biotech per campo di applicazione*

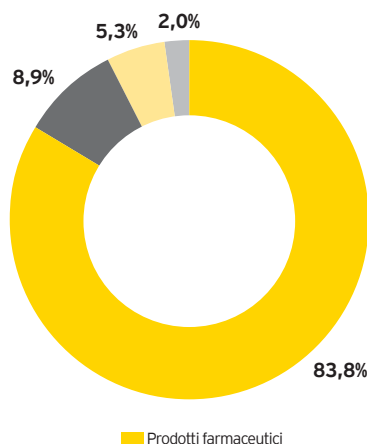


Figura 3.6 - Analisi investimenti in R&S biotech per campo di applicazione

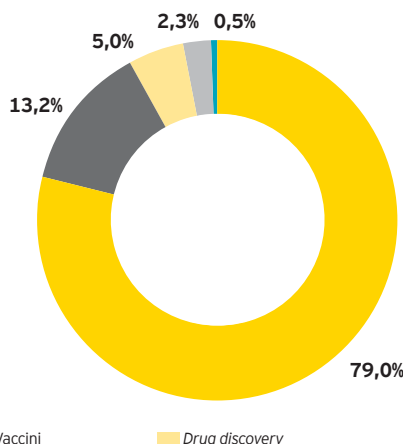
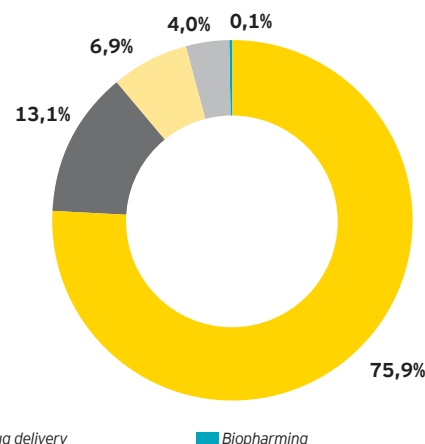


Figura 3.7 - Analisi addetti in R&S biotech per campo di applicazione



* Il biopharming non risulta evidenziato contribuendo in termini di fatturato con una percentuale inferiore allo 0,1%.

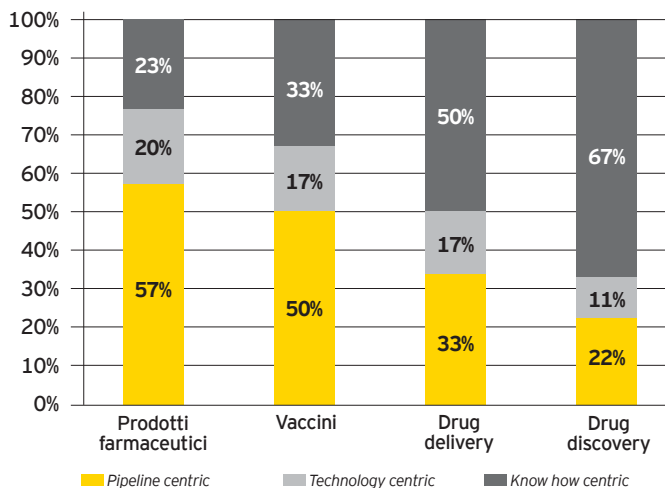
Modelli organizzativi

Quanto ai modelli organizzativi⁴ adottati dalle aziende del settore, emerge un quadro piuttosto eterogeneo, in cui si possono identificare due modalità prevalenti: le imprese che svolgono attività incentrate sui prodotti farmaceutici e sui vaccini adottano in oltre il 50% dei casi un modello *pipeline centric*, cioè operano con un portafoglio prodotti in ricerca

che richiede sviluppi lunghi e costosi e sono orientate a completare le fasi di studio clinico e a rendere i prodotti disponibili (Figura 3.8).

Le aziende che operano nell'ambito del *drug delivery* e del *drug discovery*, invece, sono in prevalenza orientate verso un modello organizzativo *know-how centric* che prevede l'utilizzo delle proprie conoscenze e la propria piattaforma operativa per offrire servizi ad aziende terze.

Figura 3.8 - Analisi dei principali campi di applicazione per modello organizzativo, imprese del settore del Farmaco biotech



Terapie avanzate

Il numero delle aziende del campione attive nelle terapie avanzate è piuttosto ridotto (23, di cui 11 imprese del farmaco e 12 altre biotech del farmaco). Tuttavia queste poche aziende hanno generato nel 2013 un fatturato, comprensivo dell'export, di 1.449 milioni di euro, hanno investito in R&S in Italia 62 milioni di euro e dedicato 365 addetti in R&S biotech. Sebbene le grandi imprese rappresentino solo il 30% per numerosità, contribuiscono all'84% degli investimenti in R&S nel settore delle terapie avanzate (Figura 3.9).

Da un punto di vista geografico (Figura 3.10), considerando la dislocazione delle sedi legali, le imprese che operano nel campo delle terapie avanzate si concentrano essenzialmente in tre Regioni: Lombardia (8), Emilia Romagna (5) e Lazio (5).

⁴ Le definizioni dei diversi modelli organizzativi sono indicati nel capitolo "Metodologia".

Figura 3.9 - Terapie avanzate: numero di imprese e investimenti in R&S per dimensione

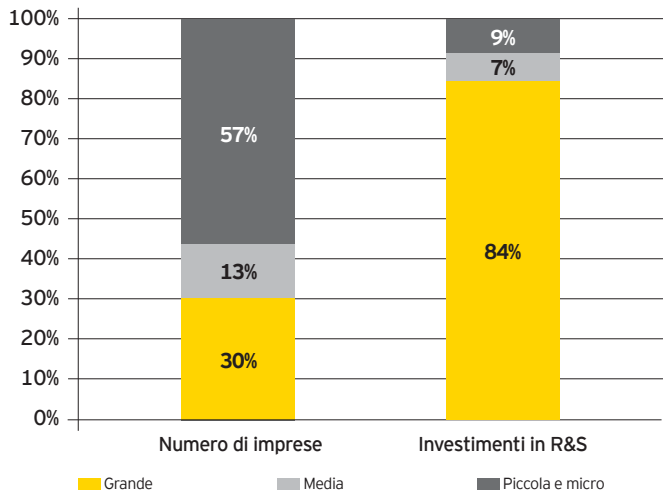


Figura 3.10 - Terapie avanzate: analisi delle imprese per dislocazione geografica

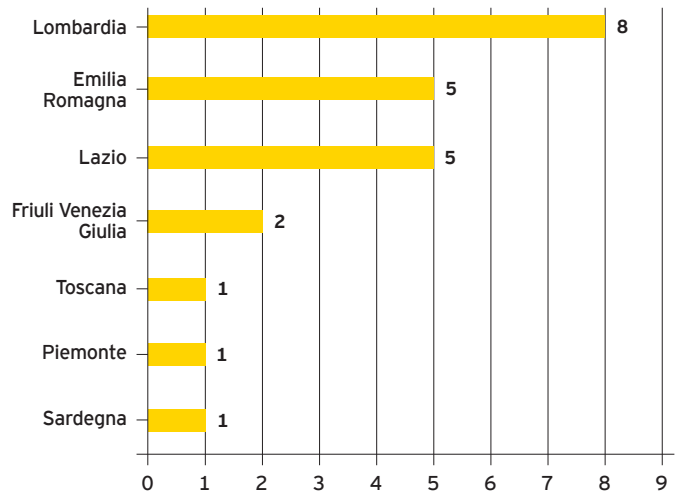


Tabella 3.2 - Elenco officine farmaceutiche autorizzate alla produzione di medicinali per terapie avanzate

N.	Ditta	Città
1	A.O. «San Gerardo»	Monza
2	Areta International	Gerenzano (VA)
3	Istituto Neurologico «Carlo Besta» UPCT	Milano
4	O. S. Maria di Terni Cell Factory	Terni
5	Istituti Ortopedici Rizzoli	Bologna
6	Ospedale Maggiore Policlinico di Milano «Cell Factory»	Milano
7	Molmed S.p.a.	Milano
8	Fidia Advanced Biopolymers Srl	Abano Terme (PD)
9	Ospedali Riuniti di Bergamo A. O. Lab. Terapia Cellulare Genica	Bergamo
10	Holostem	Modena
11	FabioCell - ISS	Roma
12	Centro di rif. regionale per la coltura di epidermide umana in vitro e banca per la crioconservazione dei tessuti A. O. Niguarda Cà Granda	Milano
13	Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST)	Meldola (FC)

Fonte: AIFA.

Figura 3.11 - Terapie avanzate: dislocazione geografica delle officine farmaceutiche autorizzate alla produzione di medicinali per terapie avanzate

Fonte: elaborazione Farindustria su dati AIFA.

I risultati ottenuti nel settore si avvalgono anche della presenza di 13 officine farmaceutiche autorizzate da AIFA alla produzione di medicinali per terapie avanzate (Tabella 3.2 e Figura 3.11): sofisticate strutture di ricerca e di servizio costituite da laboratori dove, in condizioni di microclima stabile, attraverso particolari metodologie, è possibile lavorare virus, cellule e tessuti. Questi enti si trovano in Lombardia (7), Veneto (1), Emilia Romagna (3), Umbria (1), Lazio (1).

Dimensioni aziendali

Il settore del Farmaco biotech è organizzato come un ecosistema nel quale grandi e medie/piccole aziende si integrano (Figura 3.12) e operano sinergicamente nelle diverse fasi di ricerca, trasformando l'impegno dei propri addetti in R&S e gli investimenti effettuati in importanti innovazioni terapeutiche.

In un comparto in cui le disponibilità finanziarie sono essenziali per tradurre le idee innovative in realtà, l'attività sinergica di grandi e medie/piccole imprese garantisce vantaggi competitivi ed economie di scala insostituibili. Ed è fondamentale per

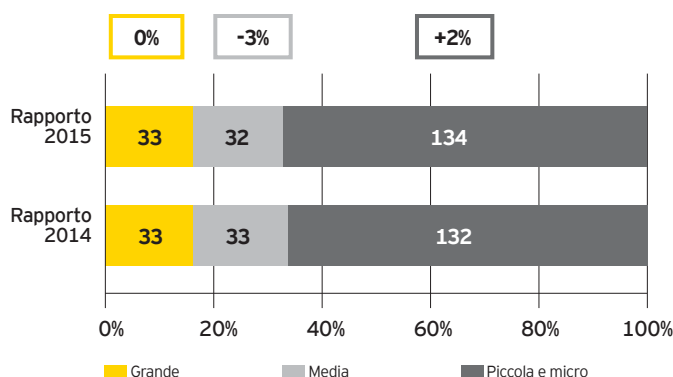
raggiungere risultati significativi e assicurare la sostenibilità del comparto nel tempo. Il settore del Farmaco biotech si compone sia di imprese che gestiscono tutta la filiera produttiva, prevedendo anche fasi in *outsourcing*, sia di realtà che nascono con l'intento di svolgere le attività di ricerca solo fino ad una determinata fase (generalmente quella clinica). Queste ultime cedono successivamente le proprie scoperte o i propri servizi di ricerca a imprese farmaceutiche o altre biotech di più grandi dimensioni, che hanno le competenze e i mezzi necessari a completare i successivi stadi della ricerca e rendere disponibili le terapie.

GRANDI IMPRESE

Le 33 grandi imprese del settore sono essenzialmente imprese del farmaco (97%), che non solo portano avanti pipeline di ricerca concentrate sulle fasi avanzate ma che hanno già garantito ai pazienti la possibilità di accesso a nuove cure. Queste aziende hanno generato nel 2013 un fatturato biotech pari a 5.964 milioni di euro, cioè l'82% del fatturato totale del settore, hanno investito in R&S 367 milioni di euro (il 65% degli investimenti complessivi) impegnando 2.179 addetti (56 %) in R&S biotech. Inoltre hanno contribuito sensibilmente al trend di crescita fatto registrare dal settore del Farmaco biotech tra il 2012 e il 2013: fatturato, investimenti e addetti in R&S biotech sono cresciuti rispettivamente del 3,4%, del 3,2% e del 3%.

Con 180 progetti, la pipeline delle grandi imprese si conferma la più numerosa, rappresentando il 59% di tutti i progetti di R&S in corso nel settore del Farmaco biotech a livello nazionale. La composizione della pipeline è focalizzata sulle fasi finali del lungo e complesso percorso di ricerca di un nuovo farmaco: l'80% di questi progetti è in Fase II e in Fase III (rispettivamente 60 e 84 progetti). L'impegno dei ricercatori si indirizza soprattutto nella ricerca di nuove cure in campo oncologico (68 progetti in pipeline), neurologico (27) e nel campo dell'infiammazione e delle malattie autoimmuni (20). Analizzando infine la pipeline per tipo di prodotto⁵, emerge

Figura 3.12 - Campione Rapporto 2015 per dimensione



I dati del Rapporto 2015 sono relativi all'anno 2013 e quelli del Rapporto 2014 all'anno 2012.

5. Le definizioni dei prodotti sono indicate nel capitolo "Metodologia".

6. Le percentuali sono calcolate tenendo in considerazione le aziende che hanno fornito risposte nella relativa sezione del questionario inviato.

Tabella 3.3 - Modello organizzativo, strategie di collaborazione e priorità strategiche - Grandi imprese

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di collaborazione più frequenti (% di casi) ⁶	Priorità strategiche più frequenti (% di casi) ⁶
<i>Pipeline centric</i>	67%	In-licensing (25%) Out-licensing (25%) Partnership (25%)	Conoscenza dei bisogni dei pazienti (31%) Efficienza operativa (23%)
<i>Technology centric</i>	20%	Out-licensing (29%) Acquisizioni di prodotti/tecnologie (29%) Partnership (29%)	Raccolta di nuovi capitali (33%) Conoscenza dei bisogni dei pazienti (25%) Efficienza operativa (25%)
<i>Know-how centric</i>	13%	Partnership (28%) In-licensing (24%) Out-licensing (24%)	Conoscenza dei bisogni dei pazienti (21%) Efficienza operativa (21%) Alleanze strategiche con altre aziende (21%) Costruzione di offerte integrate prodotto e servizi/soluzioni a valore aggiunto (21%)

che il 78% dei progetti è costituito da anticorpi monoclonali, il 40% da prodotti a basso peso molecolare e il 18% da proteine ricombinanti.

Il 67% delle grandi imprese adottano un modello organizzativo orientato al prodotto finale (*pipeline centric*). Quanto alle strategie di collaborazione, anche quest'anno si evidenzia una certa eterogeneità con il 75% dei casi ripartito tra: *in-licensing* (cioè stringono accordi con altre imprese per lo sviluppo congiunto, ed eventualmente la distribuzione, di un nuovo farmaco a fronte di una successiva suddivisione dei possibili profitti), *out-licensing* (ovvero accordi di cessione della proprietà intellettuale della ricerca ad una società terza) e *partnership*. Aldilà del modello organizzativo adottato, tutte le grandi imprese ritengono che il miglioramento delle proprie conoscenze dei bisogni dei pazienti e l'aumento dell'efficienza operativa rappresentino priorità strategiche (Tabella 3.3).

MEDIE IMPRESE

Con 32 aziende complessive le medie imprese rappresentano il 16% del campione in termini di fatturato, sostengono il 13% degli investimenti complessivi in R&S biotech e impiegano il 30% degli addetti in R&S biotech del settore.

Nonostante la riduzione del numero di imprese complessivo, nel 2013 le medie imprese hanno registrato un aumento del fatturato generato, attestatosi a 1.175 milioni di euro (+8,3% rispetto al 2012) e a mantenere sostanzialmente invariati gli

investimenti (80 milioni di euro, +0,4%) con una diminuzione del 5,6% del numero degli addetti in R&S.

La pipeline delle medie imprese conta 74 progetti (24% del totale), distribuiti nelle varie fasi di sviluppo: 21 in *discovery* o in Fase preclinica, 8 in Fase I, 23 in Fase II e 22 in Fase III. Come per le grandi imprese, l'oncologia (55% dei progetti in pipeline) e la neurologia (23%) sono le aree terapeutiche su cui si concentra l'attività di ricerca delle medie imprese. Quanto alle tipologie di prodotto⁷, il 47% dei progetti in pipeline riguarda prodotti a basso peso molecolare, il 23% anticorpi monoclonali e il 20% proteine ricombinanti.

Le medie imprese adottano in prevalenza un modello di business *know-how centric* (43%) e *pipeline centric* (36%) (Tabella 3.4). Le imprese *pipeline centric* seguono esclusivamente strategie di *in-licensing* (100%), con l'obiettivo di migliorare sempre più le proprie conoscenze dei bisogni dei pazienti (30%) e di condividere quanto più possibile il valore dei propri prodotti con i payer (30%). Le imprese *know how centric* sono invece maggiormente interessate a *partnership* (33%) e *out-licensing* (33%) e perseguono un miglioramento delle proprie performance attraverso una maggiore efficienza operativa (24%). Le imprese che infine adottano il modello *technology centric*, ovvero

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

8. Le percentuali sono calcolate tenendo in considerazione le aziende che hanno fornito risposte nella relativa sezione del questionario inviato.

Tabella 3.4 - Modello organizzativo, strategie di collaborazione e priorità strategiche - Medie imprese

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di collaborazione più frequenti (% di casi) ⁸	Priorità strategiche più frequenti (% di casi) ⁸
<i>Pipeline centric</i>	36%	In-licensing (100%)	Conoscenza dei bisogni dei pazienti (30%) Condividere esperienze specifiche del valore dei propri prodotti con i Payer (30%)
<i>Technology centric</i>	21%	Partnership (40%)	Raccolta di nuovi capitali (27%) Efficienza operativa (23%) Costruzione di offerte integrate prodotto e servizi/soluzioni a valore aggiunto (23%)
<i>Know-how centric</i>	43%	Out-licensing (33%) Partnership (33%)	Efficienza operativa (24%) Alleanze strategiche con altre aziende (21%) Costruzione di offerte integrate prodotto e servizi/soluzioni a valore aggiunto (21%)

focalizzate sullo sviluppo di un'ampia gamma di prodotti e servizi basati su una tecnologia consolidata, stringono accordi di partnership (40%) e, da un punto di vista strategico, ritengono importante soprattutto la ricerca di nuovi capitali (27%).

PICCOLE E MICRO IMPRESE

Le 134 imprese piccole e micro rappresentano il 2% del campione in termini di fatturato biotech, il 21% degli investimenti in R&S e danno occupazione al 14% degli addetti in R&S biotech. Questa tipologia di imprese, il cui numero è aumentato tra il 2012 e il 2013 dell'1,5%, è specializzata in ricerca di base e nella Fase di preclinica, fondamentali punti di partenza della pipeline dei farmaci biotecnologici. Il 46% dei progetti di *discovery* (19) sono infatti ad esse riconducibili.

L'analisi della pipeline delle piccole e micro imprese individua 49 progetti, ovvero il 16% del totale. Di questi, come anticipato, la maggior parte sono in *discovery* o in Fase di preclinica (33); inoltre, si contano 8 progetti in Fase I, 5 in Fase II e 3 in Fase III. La principale area terapeutica sulla quale si concentra la ricerca di micro e piccole imprese è l'oncologia (21 progetti), seguita da infiammazione e malattie autoimmuni (7) e muscolo-scheletrico (7). Tra i tipi di prodotto, quelli a basso peso molecolare (9) e le terapie geniche (7) rappresentano la parte più rilevante della pipeline.

In termini economici, il fatturato complessivo delle imprese micro e piccole è cresciuto nel 2013 del 6,3%, attestandosi a

163 milioni di euro, contro i 153 milioni dell'anno precedente. Anche gli investimenti in R&S biotech registrano un incremento del 4,5% arrivando a 116 milioni di euro contro i 111 milioni del 2012. In crescita del 4,1% anche gli addetti in R&S, pari a 559, incremento dovuto sia all'aumento del numero di imprese complessivo, sia all'importanza che la ricerca ricopre per queste aziende.

Le piccole e micro imprese adottano in prevalenza un modello di business *pipeline centric* (44%) e *know-how centric* (41%). Le imprese *pipeline centric* seguono essenzialmente strategie di *out-licensing* (40%) e di acquisizione di prodotti e tecnologie (40%). Al pari di quanto osservato per le medie imprese, la priorità strategica è rappresentata dal miglioramento delle proprie conoscenze dei bisogni dei pazienti (35%). Le imprese *know how centric* hanno modelli di business eterogenei che vanno dalle partnership (25%) all'*out-licensing* (25%), dall'*in-licensing* (25%) all'acquisizione di prodotti e tecnologie (25%).

Tra le priorità strategiche prevalgono le alleanze con altre aziende (24%) e la raccolta di nuovi capitali (22%).

Infine, le imprese che adottano il modello *technology centric*, fanno *in-licensing* (100%) e, da un punto di vista strategico, ritengono importante soprattutto l'aumento dell'efficienza operativa (22%) (Tabella 3.5).

9. Le percentuali sono calcolate tenendo in considerazione le aziende che hanno fornito risposte nella relativa sezione del questionario inviato.

Tabella 3.5 - Modello organizzativo, strategie di collaborazione e priorità strategiche - Piccole e micro imprese

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di collaborazione più frequenti (% di casi) ⁹	Priorità strategiche più frequenti (% di casi) ⁹
<i>Pipeline centric</i>	44%	Out-licensing (40%) Acquisizioni di prodotti/tecnologie (40%)	Conoscenza dei bisogni dei pazienti (35%)
<i>Technology centric</i>	15%	In-licensing (100%)	Efficienza operativa (22%) Alleanze strategiche con altre aziende (17%) Conoscenza dei bisogni dei pazienti (17%) Condividere esperienze specifiche del valore dei propri prodotti con i Payer (17%)
<i>Know-how centric</i>	41%	In-licensing (25%) Out-licensing (25%) Acquisizioni di prodotti/tecnologie (25%) Partnership (25%)	Alleanze strategiche con altre aziende (24%) Raccolta di nuovi capitali (22%)

04

**Il biotech come
specializzazione dell'industria
farmaceutica in Italia**



I dati presentati nel Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico confermano il consolidarsi in Italia del concetto di impresa biofarmaceutica. L'attività delle imprese del farmaco, con i loro investimenti e il loro know-how, si concentra nel segmento biotech, incrementando il contenuto tecnologico/innovativo dei prodotti e della struttura industriale nel Paese.

È interessante mettere in relazione i valori delle imprese del farmaco comprese nell'indagine del presente Rapporto rispetto al totale dei valori dell'industria farmaceutica. Esse rappresentano il 26% della produzione e il 44% dell'attività di R&S¹, a fronte di una quota del Farmaco biotech pari a circa il 21% della spesa a ricavo industria (Figura 4.1).

Valori che mettono in evidenza il ruolo di tali aziende configurandole come un comparto di specializzazione dell'industria farmaceutica che porta un contributo rilevante alla crescita del settore in Italia.

La rilevanza della presenza industriale di imprese che costituiscono il core del settore del Farmaco biotech (oltre l'85% delle grandezze riportate nel Rapporto è riconducibile alle imprese del farmaco), trova conferma anche in una recente indagine che mostra come negli ultimi cinque anni

la crescita della produzione farmaceutica sul territorio nazionale sia dipesa per il:

- 32% da attività già realizzate in Italia;
- 47% dall'attrazione in Italia di produzioni prima effettuate in altri Paesi;
- 21% da produzione di nuovi farmaci, una quota molto rilevante anche quantitativamente poiché equivale a circa 1 miliardo di euro.

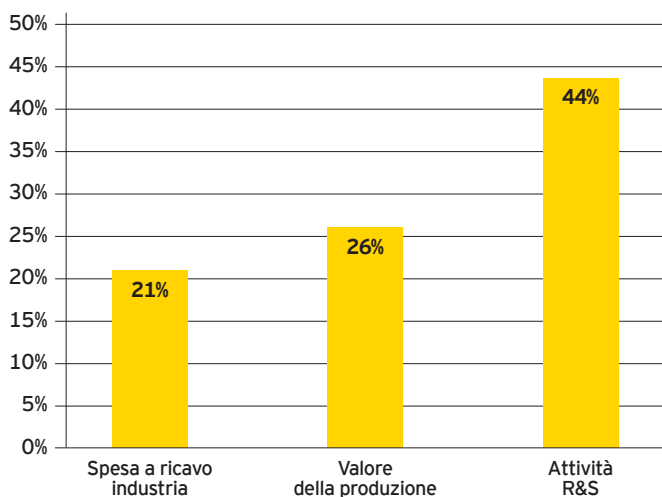
Evidenze fondamentali per spiegare la *leadership* mondiale del nostro Paese per la crescita del valore esportato di farmaci e vaccini dal 2010 al 2014 (Figura 4.2).

Sono cresciuti sia le quantità esportate, sia il loro valore medio, aumentato più del doppio del totale UE (+29,7% rispetto a +12,5%). Nel 2014 il valore medio dei farmaci esportati dall'Italia è stato superiore a quello degli altri grandi Paesi UE (+4%) - mentre nel 2010 era inferiore del 27% - e anche della Germania.

Un fenomeno di miglioramento che testimonia il contributo dei nuovi medicinali prodotti ed evidenzia il ruolo specifico delle imprese del farmaco. Ruolo decisamente importante per l'attività manifatturiera in Italia e centrale per quella di ricerca, per la quale l'industria farmaceutica ha una posizione di primo piano nel nostro Paese.

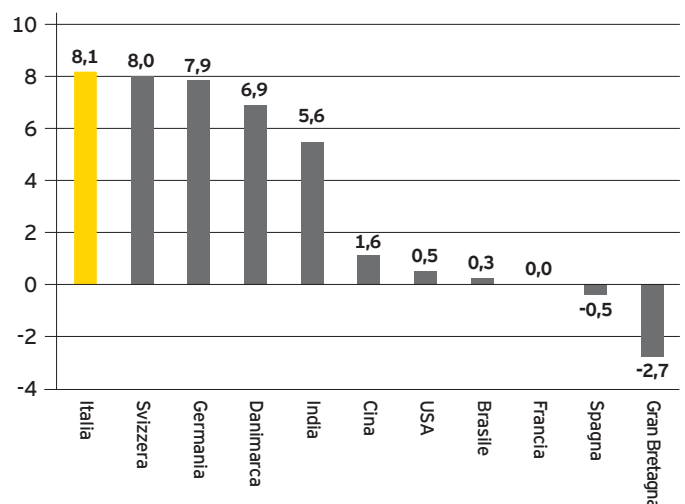
¹ 1. Calcolato come media delle incidenze di addetti R&S e investimenti R&S.

Figura 4.1 - Imprese del Farmaco biotech: ruolo sul totale dell'industria farmaceutica (% sul totale)



Fonte: Farminindustria, EY.

Figura 4.2 - Farmaci e vaccini: crescita 2010-2014 del valore dell'export (dati in miliardi di dollari USA)



Fonte: Fondazione Edison.

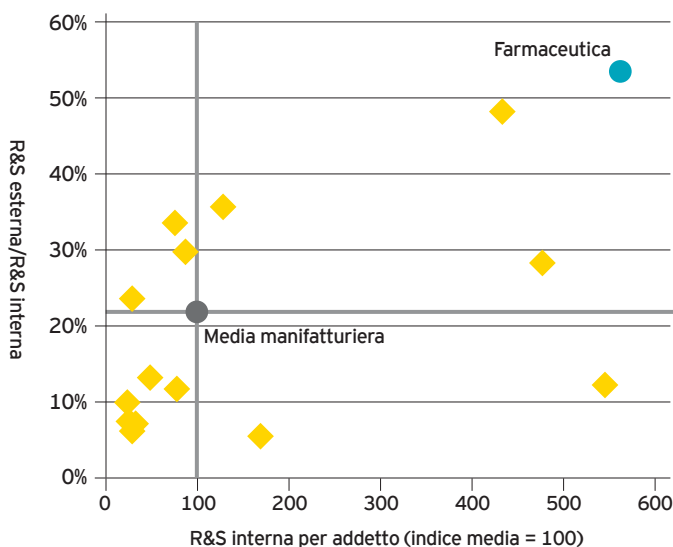
Nel settore manifatturiero, con 1,3 miliardi investiti nel 2014 e 6 mila addetti, di cui oltre il 50% donne, il comparto farmaceutico (Figura 4.3):

- ▶ è terzo per valore degli investimenti in R&S, dopo mezzi di trasporto e meccanica, e primo in rapporto agli addetti;
- ▶ ha la più alta incidenza della R&S svolta esternamente, con ampie ricadute positive sul sistema nazionale della ricerca.

Come per il totale dell'economia, anche per la farmaceutica l'Italia ha un'intensità di R&S inferiore a quella dei principali Paesi europei e questo rappresenta una delle sfide per la crescita del settore.

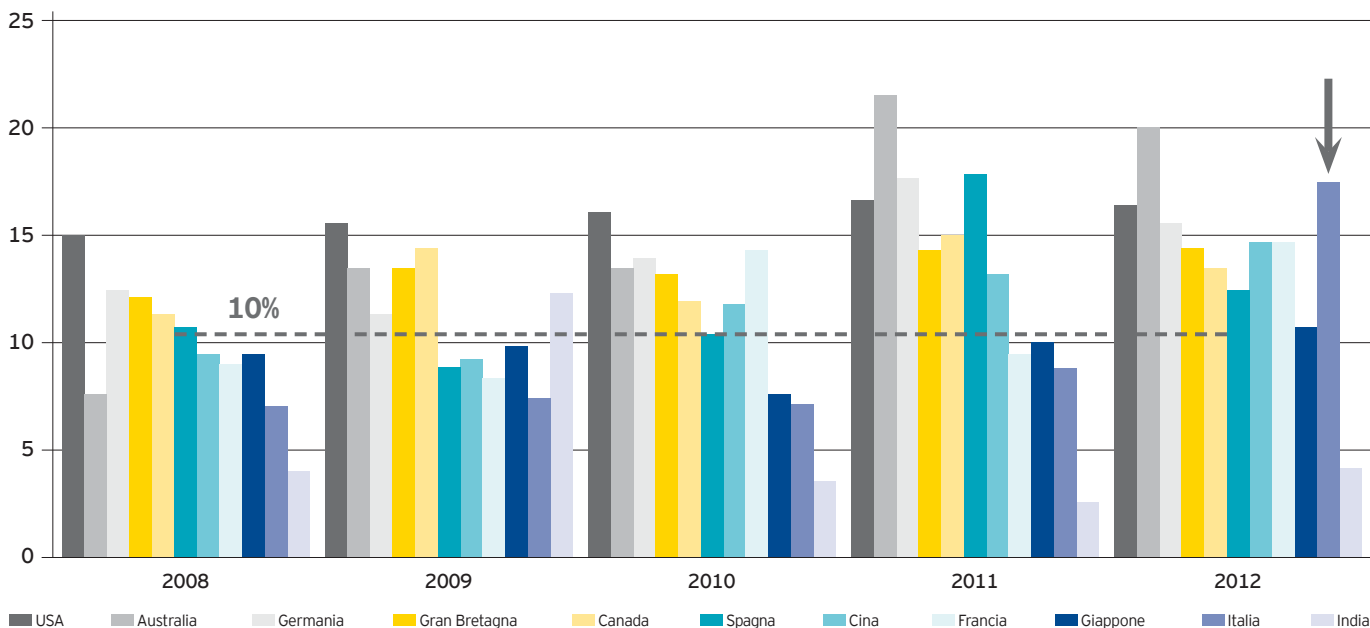
Nonostante ciò, l'Italia ha comunque una produzione scientifica di grande valore ed è sede di importanti centri di eccellenza (ad esempio per l'oncologia, le malattie rare, la terapia genica, i vaccini, le biotecnologie), che la collocano tra i Paesi a maggiore impatto sulla comunità scientifica (Figura 4.4).

Figura 4.3 - Caratteristiche della R&S nei settori manifatturieri



Fonte: elaborazioni Farindustria su dati Istat.

Figura 4.4 - Pubblicazioni sul biotech nella top-10 per citazioni



Fonte: CNBBSV, ONBB, Elsevier B.V.

Il contributo delle imprese del farmaco può alimentarsi però solo in un clima favorevole per gli investimenti e per l'innovazione, in particolare per il biotech. I risultati dei benchmark internazionali indicano infatti alcuni punti critici per lo sviluppo.

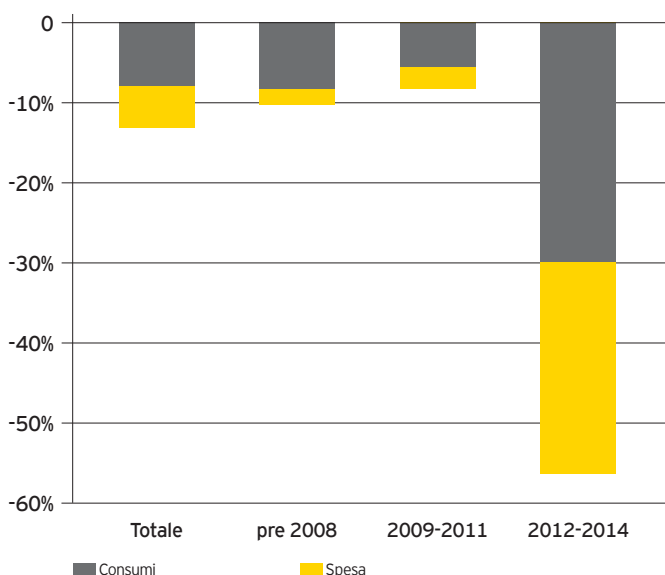
A partire dalle risorse che, come per il totale del settore, sono inferiori a quelle degli altri Big UE.

I dati riferiti ai farmaci biotech in commercio in Italia mostrano che in termini pro-capite i consumi e la spesa sono inferiori rispetto ai nostri principali partner per il totale del comparto e in particolare per i prodotti che hanno avuto accesso più recentemente.

In particolare il grafico (Figura 4.5) evidenzia che:

- la differenza riferita alla spesa è più marcata di quella, già ampia per i consumi, perché i prezzi sono inferiori in Italia rispetto agli altri Paesi;

Figura 4.5 - Consumi e spesa procapite dei farmaci biotech commercializzati in Italia: differenza Italia/Big Ue
(scostamento percentuale per anno di autorizzazione in Italia)

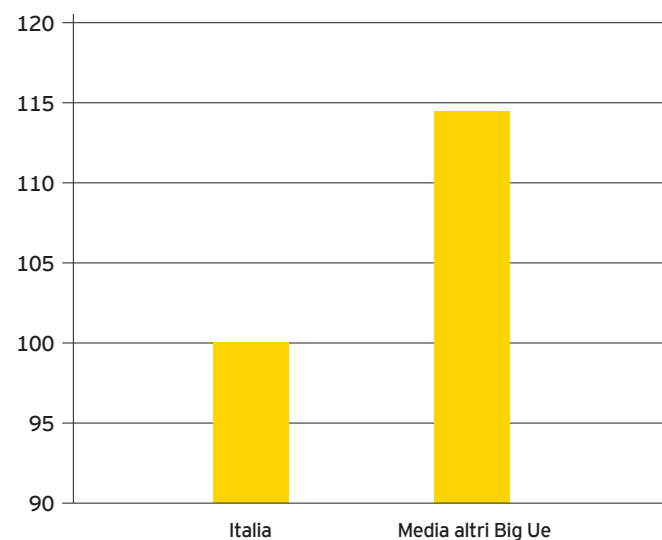


Fonte: elaborazioni Farminindustria su dati IMS.

- gli ultimi farmaci lanciati hanno un *gap* superiore alla media, risultato del ritardo nell'accesso e nella rimborsabilità dei nuovi farmaci.

Lo scostamento del grafico non coglie il primo aspetto, poiché dipende dal diverso mix dei consumi. Per cogliere più precisamente le differenze dei prezzi è necessario fare il confronto a parità di composizione di mercato (medicinali disponibili e struttura dei consumi). In questo modo emerge che nel totale dei prodotti considerati l'Italia ha un *gap* di circa il 15% rispetto alla media dei grandi Paesi europei (Figura 4.6).

Figura 4.6 - Indice dei prezzi dei farmaci biotech in Italia e negli altri Big UE (indice di Laspeyres, Italia=100)



Fonte: elaborazioni Farminindustria su dati IMS.

I cittadini e l'accesso ai farmaci innovativi, in particolare quelli biotecnologici

Il percorso di accesso ai farmaci, in particolar modo ai farmaci innovativi, è per i cittadini spesso un percorso ad ostacoli segnato da problemi economici e burocratici. I dati dell'ultimo Rapporto nazionale sulle politiche della cronicità di Cittadinanzattiva evidenziano, infatti, che per il 36,7% delle Associazioni si sono verificate nell'ultimo anno sospensioni di terapie, per la maggior parte (71,4%) proprio a causa di limitazioni di budget.

Il nostro Paese, come d'altronde il resto del mondo, continua a vivere una crisi economico-finanziaria importante. La spesa sanitaria pubblica si attesta al di sotto della media europea e continua a diminuire, nel periodo che va dal 2009 al 2011, del 4,1% a fronte di una contrazione media dei Paesi OCSE dello 0,9%. L'assistenza farmaceutica rappresenta l'ambito sul quale sono stati realizzati i maggiori risparmi. I tetti di spesa dimostrano, inoltre, di essere inadeguati al reale fabbisogno, in particolare per quanto riguarda l'assistenza farmaceutica ospedaliera, dove lo sfioramento ha raggiunto nel 2013 il 20,5%.

In questo scenario di sfida per il Servizio Sanitario e per il suo universalismo, si inseriscono i farmaci biotecnologici e biosimilari. La stima è che nei prossimi anni su 100 farmaci almeno 48 saranno biologici con una percentuale che passerà dal 30 al 70%. Dal 1982 anno dell'immissione in commercio del primo farmaco biotecnologico, passando per il 2006 anno di approvazione da parte dell'EMA dei primi due farmaci biosimilari, molte cose sono cambiate. Dalla "Indagine civica sull'esperienza dei pazienti rispetto all'uso dei farmaci, con focus su biologici e biosimilari", condotta da Cittadinanzattiva fra agosto ed ottobre 2014 e che ha coinvolto 619 pazienti affetti da patologie croniche, è emerso che i pazienti

conoscono abbastanza bene i farmaci biotecnologici e sanno molto poco dei farmaci biosimilari: solo il 9% degli intervistati è infatti a conoscenza della differenza tra farmaci biotecnologici e biosimilari. Quasi la metà (41,61%) non sa cosa sia un farmaco biosimilare ed il 38,6% non sa se lo sta assumendo o meno. A prescindere, comunque, che la terapia prescritta sia un farmaco biotecnologico o un farmaco biosimilare, senza nessun pregiudizio verso l'uno o l'altro, il paziente chiede di essere informato circa il profilo di sicurezza e di efficacia, i possibili effetti collaterali, il nome e il modo di somministrazione dello stesso. Qualora, inoltre, venisse deciso dal medico di sostituire il farmaco biotecnologico con il farmaco biosimilare e viceversa, vorrebbero essere innanzitutto informati del motivo della scelta che per i pazienti deve sempre rimanere affidata esclusivamente al clinico. I pazienti chiedono quindi di essere maggiormente informati sulle terapie che vengono loro somministrate, di essere rassicurati se ciò che assumono è sicuro e non presenti più effetti collaterali che benefici.

È necessario, quindi, favorire una corretta informazione del paziente, al fine di migliorare anche l'aderenza terapeutica, ed agire su tutto ciò che ostacola l'accesso alle terapie: i costi diretti (in particolare i ticket ed i farmaci e parafarmaci in fascia C) e indiretti (permessi di lavoro, spostamenti, ecc.) che sostengono i cittadini; la burocrazia per prescrizione ed erogazione del farmaco; l'indisponibilità del farmaco, in farmacia ospedaliera e territoriale; l'imputazione dei budget tra i diversi professionisti e strutture.

*Maria Teresa Bressi, Responsabile networking
Coordinamento nazionale delle Associazioni
dei Malati Cronici di Cittadinanzattiva*

I farmaci biotech condividono le tendenze generali anche in termini di tempi di accesso e limiti alla prescrizione dei nuovi farmaci.

Analizzando i dati sulle vendite dei farmaci autorizzati EMA negli ultimi 5 anni si può vedere che in Italia sono stati necessari circa due anni per l'accesso nazionale e regionale, dopo il quale una serie di vincoli ne ha limitato l'uso in terapia (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 - Consumi 2014: differenza Italia/Big UE per i prodotti autorizzati EMA 2009-2014
(in standard units/pro-capite, per anno autorizzazione EMA)

	Δ Ita-Big UE*
2014	-91,2%
2013	-81,6%
2012	-66,7%
2009-2011	-16,5%

* Mediana delle differenze in %

Fonte: elaborazioni Farmindustria su dati IMS.



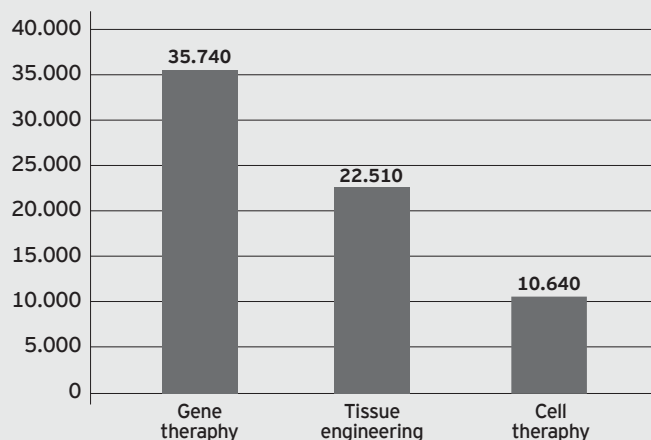
L'interesse scientifico sui farmaci per terapie avanzate in Italia

I progressi nel campo delle biotecnologie hanno consentito lo sviluppo di nuovi farmaci a base di cellule, di materiale genetico modificato e di tessuti ingegnerizzati.

La promessa di questa nuova classe di prodotti biologici, chiamati nel loro insieme *medicinali per terapie avanzate*, è quella di combattere malattie oggi senza cura con le terapie tradizionali.

I farmaci per terapie avanzate hanno sempre suscitato grande interesse da parte di vari settori, primo tra tutti quello biomedico. Per rendersene conto, è sufficiente guardare il numero di articoli scientifici pubblicati in questo ambito a livello mondiale, contenuti nel più grande e più utilizzato database in questo settore, la *U.S. National Library of Medicine (National Center for Biotechnology Information)*. Eseguito, infatti, una ricerca limitatamente al titolo e all'*abstract*, utilizzando le parole chiave *gene therapy*, *tissue engineering* e *cell therapy* si trovano pubblicati sulla terapia genica 35.740 lavori scientifici, sull'ingegneria tissutale 22.519 e 10.646 studi riguardano le terapie a base di cellule. Volendo fare una classifica dei Paesi più "interessati" a condurre ricerche su questi medicinali, notiamo che l'Italia è tra i primi dieci Paesi al mondo, in quanto a numero di pubblicazioni prodotte in questo contesto.

Numero di pubblicazioni scientifiche prodotte nel mondo sulle terapie avanzate (1970-2014)¹



Fonte: PubMed.

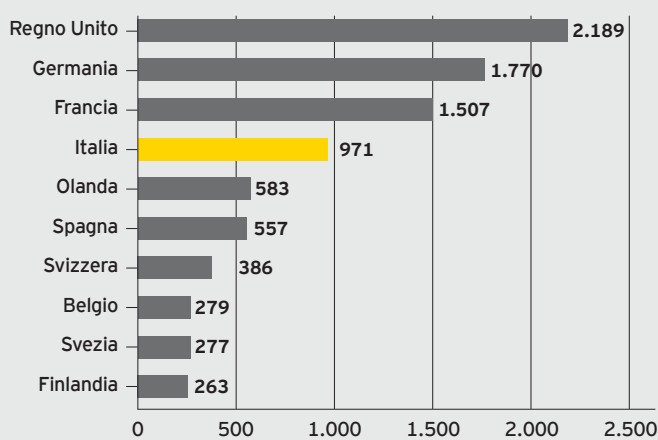
Ranking dei primi 10 Paesi al mondo per numero di pubblicazioni sulle terapie avanzate (1970-2014)¹

Gene therapy 1970-2015 (aprile)		Cell therapy 1970-2015 (aprile)		Tissue engineering 1984-2015 (aprile)	
Usa	13.530	Usa	2.855	Usa	6.829
Cina	3.818	Cina	711	Cina	3.061
Giappone	2.783	Giappone	667	Germania	1.531
Regno Unito	2.189	Germania	640	Regno Unito	1.242
Germania	1.770	Francia	595	Giappone	1.218
Francia	1.507	Regno Unito	562	Italia	850
Italia	971	Italia	527	Canada	734
Canada	925	Corea del Sud	429	Olanda	549
Olanda	583	Spagna	317	Francia	458
Corea del Sud	579	Canada	281	India	451

Fonte: PubMed.

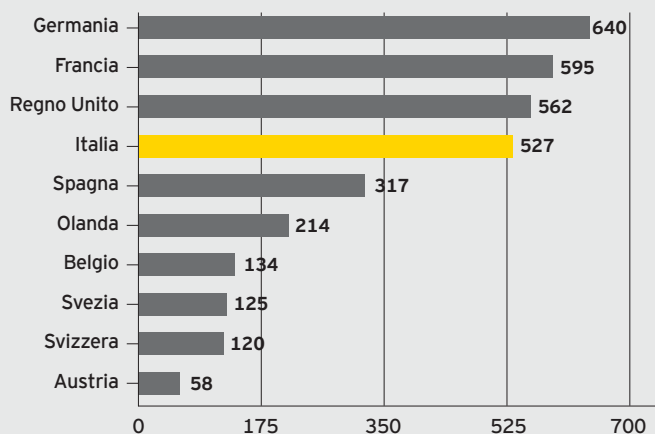
E volendo guardare alla produzione scientifica in Europa, l'Italia figura tra i primi quattro, per ciascun tipo di terapia esaminata.

Ranking dei primi 10 Paesi in Europa per numero di pubblicazioni su *gene therapy* (1970-aprile 2015)¹



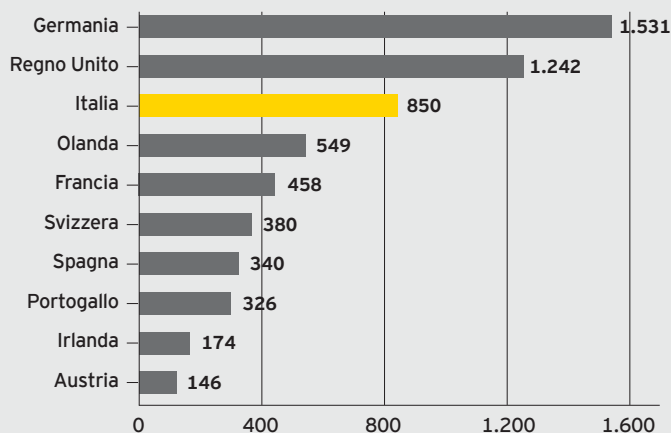
Fonte: PubMed.

Ranking dei primi 10 Paesi in Europa per numero di pubblicazioni su *cell therapy* (1970-aprile 2015)¹



Fonte: PubMed.

Ranking dei primi 10 Paesi in Europa per numero di pubblicazioni su *tissue engineering* (1984-aprile 2015)¹

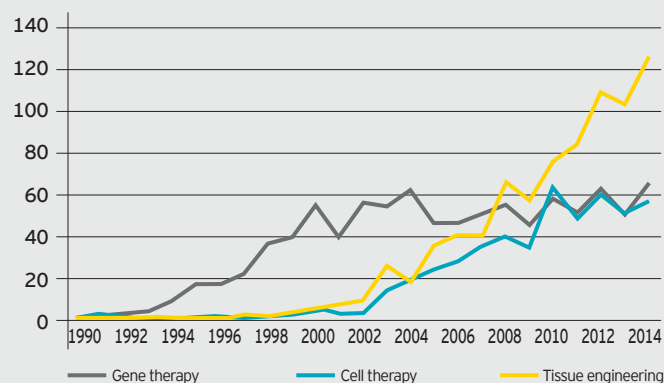


Fonte: PubMed.

Analizzando la produzione scientifica del nostro Paese per anno di pubblicazione, emerge che l'interesse verso queste terapie è aumentato progressivamente nel tempo. Per quanto riguarda la *gene therapy*, si può notare come il numero degli articoli sia aumentato in modo significativo già a partire dalla prima metà degli anni '90 per poi

mantenersi più o meno stabile fino ad oggi. Al contrario, per la *cell therapy* e la *tissue engineering*, tale incremento si è osservato solo dopo i primi anni del 2000, e come evidenziato dal grafico, oggi la produzione scientifica inerente l'ingegneria tissutale ha superato di gran lunga quella delle altre due tipologie di terapia: 126 pubblicazioni contro 57 e 65 rispettivamente.

Andamento del numero di pubblicazioni scientifiche in Italia dal 1990 al 2014 nel campo delle terapie avanzate¹



Fonte: PubMed.

La Tabella mostra il numero dei diversi tipi di pubblicazione su terapia genica, terapia cellulare e ingegneria tissutale: in tutti i casi vi è una predominanza degli articoli scientifici.

Tipo di pubblicazione per terapia avanzata

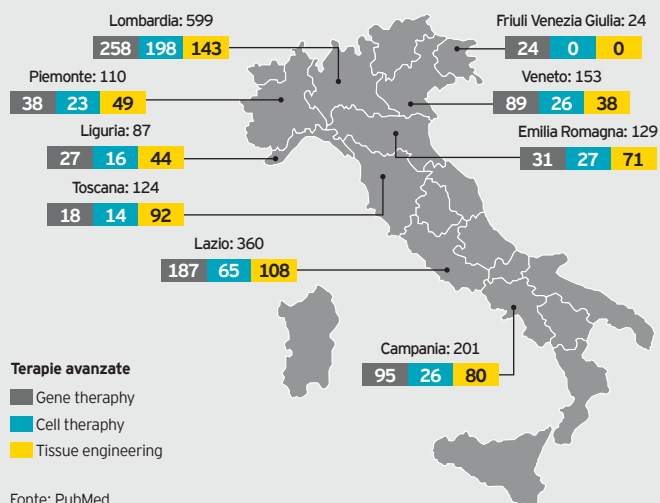
	Gene therapy	Cell therapy	Tissue engineering
Review	326	177	153
Pubblicazioni relative a studi clinici	22	15	11
Articoli	623	335	686
Totale pubblicazioni	971	527	850

Fonte: PubMed.

¹ 1. Ricerca effettuata il 18-05-2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

Rappresentando su una mappa l'interesse scientifico per queste terapie innovative, si nota che la maggior produzione scientifica si è registrata nelle Regioni del centro-nord e le città di Milano e Roma sono quelle con il più alto numero di pubblicazioni.

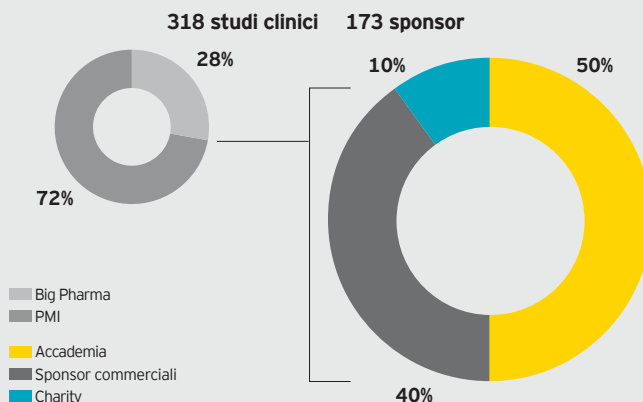
Distribuzione geografica delle pubblicazioni scientifiche nel campo delle terapie avanzate²



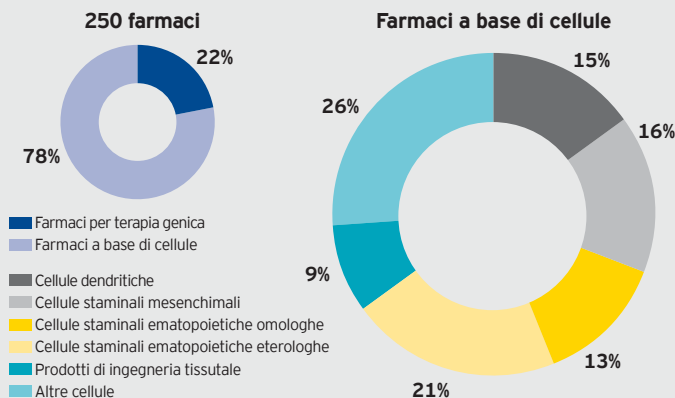
Per quanto riguarda lo sviluppo clinico dei prodotti medicinali per terapia avanzata è da notare che, a fronte dell'interesse mostrato dalla comunità scientifica internazionale e nonostante l'elevato numero di ricerche di base effettuate, le informazioni oggi disponibili sulla loro sicurezza ed efficacia nell'uomo, sono ancora molto limitate. Un recente articolo pubblicato da alcuni membri del comitato sulle terapie avanzate dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)³, ha mostrato che dal 2004 al 2010 sono state condotte in Europa 318 sperimentazioni cliniche, la maggior parte delle quali finanziate da istituzioni accademiche (50%) e la restante parte sponsorizzata da enti commerciali (40%).

2. Sommatoria delle prime dieci province italiane per numero di pubblicazioni per terapia avanzata. Ricerca effettuata il 18-05-2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
3. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L and Christian K Schneider. Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive. Molecular Therapy vol. 20 no. 3 march 2012.

Analisi degli studi clinici per tipologia di sponsor in Europa (2004-2010)

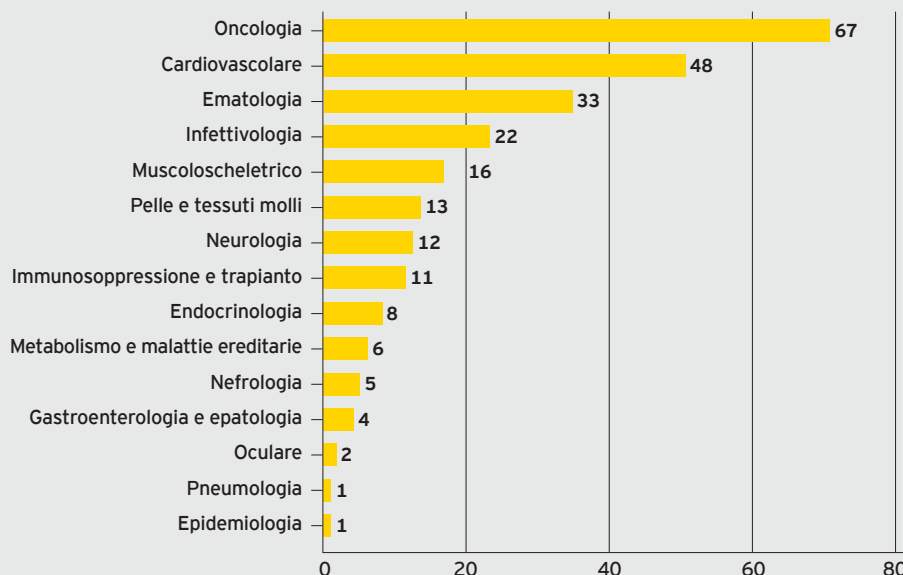


Analisi degli studi clinici per tipologia di prodotto in Europa (2004-2010)

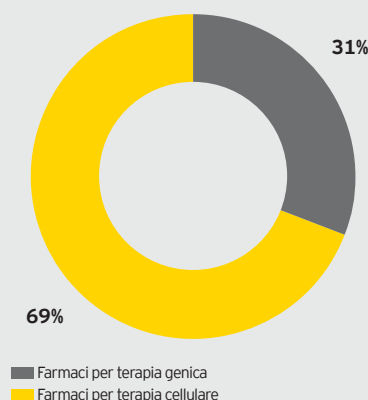


Nel nostro Paese, solamente uno studio è stato promosso dall'industria, mentre 11 studi provengono dal mondo accademico o da *charity*. Un altro dato interessante è che il 78% dei medicinali in sperimentazione riguarda prodotti per terapia cellulare, inclusa quella somatica e l'ingegneria tissutale, mentre la restante parte (22%) è rappresentata da farmaci per terapia genica. Guardando nel dettaglio i farmaci per terapia cellulare, si possono trovare prodotti a base di cellule dendritiche, cellule staminali mesenchimali, cellule staminali per uso omologo o eterologo manipolate in

Numero di studi clinici condotti in Europa per area terapeutica (2004-2010)



Studi clinici condotti in Italia
sulle terapie avanzate⁴



Fonte: EU Clinical Trial Register.

modo sostanziale, sia di origine ematopoietica sia derivate da midollo osseo.

Sempre nello stesso articolo emerge che in Europa l'indicazione terapeutica dominante è quella oncologica e, il melanoma, il tumore più studiato con una prevalenza di sperimentazioni a base di terapie cellulari somatiche e di cellule dendritiche. Al secondo e terzo posto ci sono le aree cardiovascolare ed ematologia (inclusi i tumori del sangue).

Eseguendo una ricerca nel registro europeo delle sperimentazioni cliniche (*EU clinical trial register*), si trovano solamente 16 studi condotti in Italia su 4.398 registrati. Di questi, 11 riguardano le terapie cellulari e i restanti 5 sono di terapia genica.

In Appendice è presente un approfondimento sulle sperimentazioni cliniche a base di prodotti medicinali per terapie avanzate registrate in Italia.

La carenza di studi clinici che utilizzano prodotti per terapie avanzate è probabilmente legata alla complessità di questi medicinali. Ad esempio, la variabilità dei materiali di

partenza, le dimensioni ridotte dei lotti e la loro instabilità, possono rendere impraticabile una sperimentazione clinica. Un'altra difficoltà è rappresentata dalla mancanza di controlli sperimentali, ad esempio per la somministrazione dei prodotti per ingegneria tissutale è richiesto un intervento chirurgico, oppure nel caso della terapia cellulare, è necessario somministrare delle cellule "non terapeutiche" come controllo. Un altro aspetto importante è rappresentato dal fatto che la maggior parte degli sviluppatori, provenendo dal mondo accademico, generalmente non dispone di adeguate sovvenzioni economiche e di sufficienti competenze in ambito regolatorio. Soprattutto queste ultime sono indispensabili per districarsi attraverso le complesse procedure necessarie per l'immissione in commercio di un farmaco. In questo contesto è chiaro che, per ridurre tempi e costi, è indispensabile creare nuovi modelli di sviluppo, specifici per queste terapie innovative, anche rendendo più efficiente l'interazione tra Istituzioni, industria e mondo accademico.

4. Nella ricerca sono stati inclusi anche gli studi multicentrici internazionali, completati in Italia, ma ancora in corso in altri Paesi. Tra le terapie cellulari figura anche uno studio di ingegneria tissutale e uno di terapia cellulare somatica combinata con un dispositivo medico. Ricerca effettuata il 18-05-2015. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

05

**Non solo
Horizon 2020:
strumenti per
la Ricerca biotech**



A. Finanziamenti pubblici per ricerca e innovazione

Il sostegno alla ricerca e all'innovazione (R&I) è una delle attività prioritarie dell'Unione Europea (UE) e, benché nel corso degli ultimi anni siano stati registrati dei progressi, esistono ancora delle differenze significative tra i diversi Stati membri.

Per rispondere a questo divario e rendere l'Europa più competitiva, la Commissione Europea (CE) ha creato degli strumenti finanziari adatti a stimolare l'intera catena dell'innovazione che parte dalla ricerca di base e - attraverso lo sviluppo tecnologico, la divulgazione e la valorizzazione dei risultati - si conclude con l'integrazione di questi ultimi nel mercato. L'obiettivo finale è quello di allineare la ricerca europea su sfide comuni e portare gli investimenti in R&I al 3% del PIL UE entro il 2020.

A.1. Horizon 2020

Tra questi strumenti, il più importante è sicuramente l'ottavo programma quadro per ricerca e innovazione (*Horizon 2020*) che, con un budget di circa 80 miliardi di euro, rappresenta per l'Unione Europea il terzo investimento finanziario per dimensione dopo i fondi dedicati alla coesione e all'agricoltura.

Tale programma quadro propone numerose tipologie di bandi (*call for proposal*), articolate su tre pilastri fondamentali (*main pillar*): eccellenza scientifica, leadership industriale e sfide per la società. In ognuno di questi, è possibile trovare bandi di finanziamento per il settore delle biotecnologie farmaceutiche. Di seguito alcuni bandi di potenziale interesse per il settore disponibili al 31/05/2015.

A.1.1. SME BOOSTING BIOTECHNOLOGY-BASED INDUSTRIAL PROCESSES DRIVING COMPETITIVENESS AND SUSTAINABILITY (Figura 5.1 e 5.2)

Sfida specifica: aumentare la competitività e la sostenibilità dei processi industriali basati sulle biotecnologie per superare la cosiddetta "*valley of death*" esistente tra la ricerca *early phase* e il mercato.

Impatto previsto: migliorare le performance di redditività e crescita delle PMI mediante la combinazione e il trasferimento della conoscenza, esistente e nuova, in soluzioni innovative, dirompenti e competitive per cogliere le opportunità di business europei e mondiali. Aumentare gli investimenti privati in innovazione. Favorire l'occupazione.

Tipo di azione: *SME Instrument* (70% funding).

La prima fase si configura all'interno del pilastro *Societal*

Figura 5.1 - SME boosting biotechnology-based industrial processes driving competitiveness and sustainability: bando relativo alla prima fase¹

Horizon 2020 dedicated SME Instrument Phase 1 and 2, 2014-2015			
H2020-SMEINST-1-2015			
Opening Date	18-12-2014	Deadline Date	25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	11-12-2013	Total Call Budget	€26,557,000
		Cut-off date(s)	18-03-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-06-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-09-2015 17:00:00 (Brussels local time) 25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Programme Status	Horizon 2020 	Main Pillar	Societal Challenges
		OJ reference	OJ C361/9 of 11 December 2013
Topic: SME boosting biotechnology-based industrial processes driving competitiveness and sustainability			BIOTEC-5b-2015-1

1. <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/2556-biotec-5b-2015-1.html>

Figura 5.2 - SME boosting biotechnology-based industrial processes driving competitiveness and sustainability: bando relativo alla seconda fase²

Horizon 2020 dedicated SME Instrument Phase 1 and 2, 2014-2015			
H2020-SMEINST-2-2015			
Opening Date	18-12-2014	Deadline Date	25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	11-12-2013	Total Call Budget	€233,701,600
		Cut-off date(s)	18-03-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-06-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-09-2015 17:00:00 (Brussels local time) 25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Programme	Horizon 2020	Main Pillar	Industrial Leadership
Status	Open	OJ reference	OJ C361/9 of 11 December 2013
Topic: SME boosting biotechnology-based industrial processes driving competitiveness and sustainability		BIOTEC-5b-2015	

2. <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/2573-biotec-5b-2015.html>

Challenges e prevede un finanziamento *lump sum* di 50.000 euro, mentre la fase 2 si configura all'interno del pilastro *Industrial leadership* e prevede un rimborso pari al 70%. La CE ritiene che per il conseguimento degli obiettivi della fase 2, le proposte debbano richiedere un contributo compreso tra 0,5 e 2,5 milioni di euro. I progetti di fase 1 dovrebbero durare circa 6 mesi mentre quelli di fase 2 tra i 12 e i 24 mesi. Le due fasi corrispondono a due bandi indipendenti. Non è necessario aver partecipato al bando fase 1 per poter partecipare al bando fase 2.

A.1.2. FAST TRACK TO INNOVATION PILOT (FTI) (Figura 5.3)

Sfida specifica: questo bando mira ad accelerare il processo di commercializzazione, fornendo opportunità di finanziamento prolungate, attraverso un sistema agile e aperto, alimentando idee *bottom-up* provenienti da soggetti europei coinvolti nell'innovazione.

Impatto previsto: sviluppare e rendere disponibili rapidamente e/o diffondere ampiamente soluzioni innovative e sostenibili (prodotti, processi, servizi, modelli di business, ecc) in *Key Enabling Technologies (KET)* per affrontare le sfide sociali. Incrementare la partecipazione dell'industria,

includere le PMI, a *Horizon 2020*. Fare leva su investimenti privati per ricerca e innovazione. Favorire l'occupazione.

Tipo di azione: *Innovation Actions*.

Il contributo non può superare i 3 milioni di euro per progetto. Le proposte dovranno ricadere all'interno degli obiettivi specifici di Leadership in *Enabling and Industrial Technologies (LEIT)* e/o all'interno degli obiettivi del pilastro *Societal Challenges*. I progetti proposti potranno essere interdisciplinari e dovranno essere almeno al *Technology Readiness Level 6 (TRL6)*. L'immissione in commercio dovrà avvenire non oltre 3 anni dall'inizio del progetto.

A.1.3. FET-OPEN - NOVEL IDEAS FOR RADICALLY NEW TECHNOLOGIES (Figura 5.4)

Sfida specifica: è necessario sostenere idee nuove e radicali da porre come base per lo sviluppo di future tecnologie. Le *Future and Emerging Technologies (FET)* supportano progetti di ricerca collaborativa *early phase* ad alto rischio, per esplorare scienze e tecnologie "visionarie". Inoltre, riconosce il ruolo di nuovi soggetti nel settore ricerca e innovazione (donne, giovani ricercatori, PMI *high tech*), capaci di diventare futuri leader scientifici e industriali.

Impatto previsto: fissare “*proof-of-principle*” per creare una nuova base scientifica necessaria a disegnare linee tecnologiche totalmente nuove. Generare un ecosistema di soggetti capaci di realizzare innovazione tecnologica.

Tipo di azione: *Research and Innovation Actions*.

Il bando è dedicato alla ricerca *early phase* su ogni nuova possibilità tecnologica. La CE ritiene che per il conseguimento degli obiettivi le proposte debbano richiedere un contributo compreso tra 2 e 4 milioni di euro.

Figura 5.3 - *Fast track to innovation pilot (FTI): bando*³

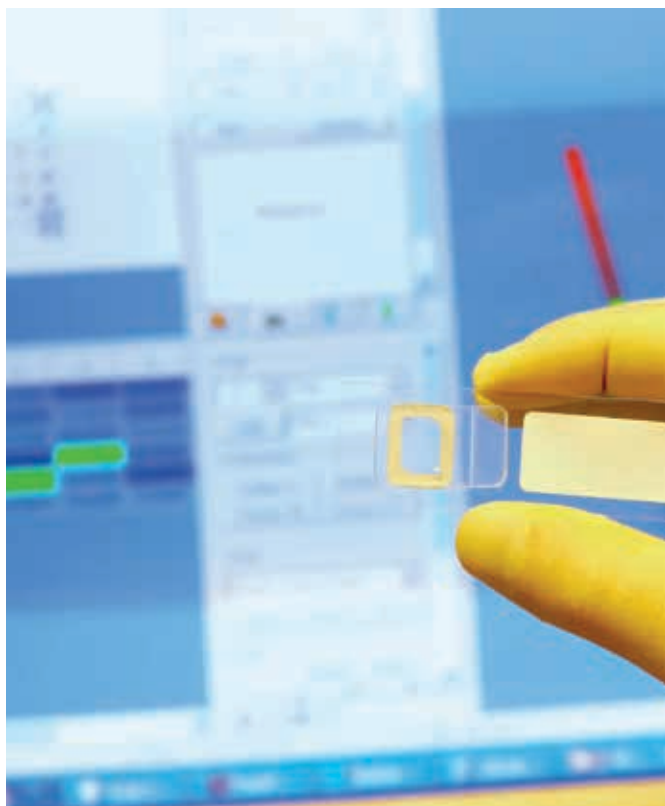
Fast Track to Innovation Pilot			
H2020-FTIPilot-2015-1			
Opening Date	06-01-2015	Deadline Date	01-12-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	23-07-2014	Total Call Budget	€100,000,000
		Cut-off date(s)	29-04-2015 17:00:00 (Brussels local time) 01-09-2015 17:00:00 (Brussels local time) 01-12-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Programme	Horizon 2020		
Status	Open	Main Pillar	Industrial Leadership
Topic: Fast Track to Innovation Pilot			FTIPilot-1-2015

3. <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/9096-ftipilot-1-2015.html>

Figura 5.4 - *FET-Open - novel ideas for radically new technologies: bando*⁴

FET-Open-novel ideas for radically new technologies			
H2020-FETOPEN-2014-2015-RIA			
Opening Date	11-12-2013	Deadline Date	29-09-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	11-12-2013	Total Call Budget	€154,000,000
		Cut-off date(s)	30-09-2014 17:00:00 (Brussels local time) 31-03-2015 17:00:00 (Brussels local time) 29-09-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Programme	Horizon 2020		
Status	Open	Main Pillar	Excellent Science
		OJ reference	OJ C 361 of 11 December 2013
Topic: FET-Open research projects			FETOPEN-RIA-2014-2015

4. <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/11052-fetopen-ria-2014-2015.html>



A.1.4. CLINICAL RESEARCH FOR THE VALIDATION OF BIOMARKERS AND/OR DIAGNOSTIC MEDICAL DEVICES (Figura 5.5 e 5.6)

Sfida specifica: nonostante numerosi biomarcatori vengano proposti ogni anno, solo alcuni di questi sono validati per uso clinico. La validazione sarà sempre più importante per lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e quindi per migliorare le decisioni nella pratica clinica.

Impatto previsto: aumentare la disponibilità clinica e lo sfruttamento dei biomarcatori a beneficio dei pazienti. Creare nuovi dispositivi diagnostici; semplificare l'accesso alla diagnostica clinica e al mercato.

Tipo di azione: *SME Instrument (100% funding).*

La fase 1 si configura all'interno del pilastro *Societal Challenges* e prevede un finanziamento *lump sum* di 50.000 euro, mentre la fase 2 si configura all'interno del pilastro *Industrial leadership* e prevede un rimborso pari al 100%. La CE ritiene che per il conseguimento degli obiettivi della fase 2, le proposte debbano richiedere un contributo compreso tra 1 e 5 milioni di euro. La durata dei progetti di fase 1 dovrebbe essere circa 6 mesi. Non è indicata una durata specifica per i progetti di fase 2.

Le due fasi corrispondono a due bandi indipendenti. Non è necessario aver partecipato alla fase 1 per poter partecipare alla fase 2.

Figura 5.5 - *Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices: bando relativo alla prima fase*⁵

Horizon 2020 dedicated SME Instrument Phase 1 and 2, 2014-2015

H2020-SMEINST-1-2015

Opening Date	18-12-2014	Deadline Date	25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	11-12-2013	Total Call Budget	€26,557,000
		Cut-off date(s)	18-03-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-06-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-09-2015 17:00:00 (Brussels local time) 25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Programme Status	Horizon 2020 Open	Main Pillar	Societal Challenges
		OJ reference	OJ C361/9 of 11 December 2013

Topic: Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices

PHC-12-2015-1

⁵ <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/2558-phc-12-2015-1.html>

Figura 5.6 - Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices: bando relativo alla seconda fase⁶

Horizon 2020 dedicated SME Instrument Phase 1 and 2, 2014-2015

H2020-SMEINST-2-2015

Opening Date	18-12-2014	Deadline Date	25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	11-12-2013	Total Call Budget	€233,701,600
		Cut-off date(s)	18-03-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-06-2015 17:00:00 (Brussels local time) 17-09-2015 17:00:00 (Brussels local time) 25-11-2015 17:00:00 (Brussels local time)
Programme	Horizon 2020	Main Pillar	Industrial Leadership
Status	Open	OJ reference	OJ C361/9 of 11 December 2013

Topic: Clinical research for the validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices

PHC-12-2015

6. <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/2571-phc-12-2015>

A.1.5. HORIZON PRIZE - BETTER USE OF ANTIBIOTICS (Figura 5.7)

Il Premio *Horizon* per migliorare l'uso di antibiotici, di importo pari a un milione di euro, sarà assegnato alla persona o al team che sarà in grado di rispondere più efficacemente alla seguente sfida: sviluppare un test rapido capace di identificare, nel *point-of-care*, infezioni del tratto respiratorio

superiore (includere faringiti, sinusiti, otiti e bronchiti) che presentino caratteristiche tali da essere gestite in modo sicuro senza l'uso di antibiotici.

Gli obiettivi principali di questo premio sono: ridurre la prescrizione di antibiotici in modo sicuro, ridurre i costi e gli effetti collaterali legati al loro utilizzo e ritardare la comparsa di fenomeni di antibiotico resistenza.

Figura 5.7 - Horizon Prize - Better use of antibiotics: bando⁷

Horizon Prize - Better use of Antibiotics

H2020-HOA-01-2015

Opening Date	10-03-2015	Deadline Date	17-08-2016 17:00:00 (Brussels local time)
Publication date	26-02-2015	Total Call Budget	€1,000,000
Programme	Horizon 2020	Main Pillar	Societal Challenges
Status	Open		

Topic: Horizon Prize - Better use of Antibiotics

HOA-01-2015

7. <http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/topics/14060-hoa-01-2015.html#tab1>

A.2. Altri finanziamenti pubblici per ricerca e innovazione

Oltre ai bandi *Horizon 2020*, esistono anche altre iniziative destinate a promuovere e sostenere l'innovazione attraverso finanziamenti comunitari, nazionali e regionali. Di particolare interesse per l'industria biotecnologica, troviamo:

- ▶ *EuroTransBio*⁸, nato in ambito europeo nel 2004 e sviluppato nel contesto dello schema ERA-NET (*European Research Area Network*), che ha già pubblicato dieci bandi transnazionali sulle biotecnologie, con un investimento complessivo fino al 2013 di circa 233 milioni di euro;
- ▶ il *Fondo per la Crescita Sostenibile*, nato nel 2012 dalla conversione del Fondo Nazionale per l'Innovazione Tecnologica (FIT) e gestito dal Ministero dello Sviluppo economico.

A.2.1. EUROTRANSBIO

Con il coinvolgimento di Ministeri e Agenzie governative di diversi Paesi e Regioni europei (l'Italia partecipa attraverso il Ministero dello Sviluppo Economico), *EuroTransBio* intende coordinare i programmi di finanziamento a sostegno dei progetti di ricerca e sviluppo nell'ambito delle biotecnologie delle piccole e medie imprese.

I finanziamenti sono destinati a progetti di sviluppo sperimentale e ricerca industriale in tutti i campi applicativi delle biotecnologie, presentati da almeno due imprese di nazionalità diversa. Ai progetti possono partecipare anche organismi di ricerca, purché sia coinvolta un'impresa italiana. Il prossimo bando (undicesimo) è previsto per ottobre 2015 e verrà pubblicato con un Decreto Ministeriale.

A.2.2. FONDO PER LA CRESCITA SOSTENIBILE (MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO)

Si tratta di un fondo rotativo, destinato al finanziamento di programmi e interventi con un impatto significativo sulla competitività del sistema produttivo nazionale, avente le seguenti finalità:

- ▶ promuovere progetti di ricerca, sviluppo e innovazione di rilevanza strategica per il rilancio del settore produttivo, anche tramite il consolidamento dei centri/strutture di ricerca e sviluppo delle imprese;
- ▶ rafforzare la struttura produttiva, tramite il riutilizzo di impianti e il rilancio di aree che versano in situazioni di crisi complessa di rilevanza nazionale tramite la sottoscrizione di accordi di programma;

- ▶ promuovere la presenza internazionale delle imprese e attrarre investimenti dall'estero, anche in raccordo con le azioni che saranno attivate dall'ICE (Agenzia per la promozione all'estero e l'internazionalizzazione delle imprese italiane).

Attualmente sono previsti due bandi distinti⁹:

- ▶ **ICT-Agenda Digitale** (Decreto ministeriale 15 ottobre 2014, pubblicato su G. U. n. 282 del 4 dicembre 2014). Questo bando vuole sostenere progetti in grado di esercitare un significativo impatto sullo sviluppo del sistema produttivo e dell'economia del Paese, grazie a un mercato digitale unico basato su internet veloce e superveloce e su applicazioni interoperabili e sviluppando specifiche tecnologie abilitanti, nell'ambito di quelle definite dal Programma *Horizon 2020* con adeguate e concrete ricadute su determinati settori applicativi. La dotazione finanziaria per questo bando è di 150 milioni di euro. I progetti di ricerca e sviluppo devono prevedere spese ammissibili comprese tra i 5 e i 40 milioni di euro.
- ▶ **Industria Sostenibile** (Decreto ministeriale 10 ottobre 2014, pubblicato su G. U. n. 282 del 4 dicembre 2014). Questo bando riguarda progetti finalizzati a perseguire un obiettivo di crescita sostenibile, per promuovere un'economia efficiente sotto il profilo delle risorse, più verde e più competitiva. Tale obiettivo dovrà essere raggiunto utilizzando le *Key Enabling Technologies (KET)* tra cui le biotecnologie industriali, nell'ambito di specifiche tematiche rilevanti, caratterizzate da maggiore contenuto tecnologico, più rapido impatto sulla competitività e più immediate applicazioni industriali. La dotazione finanziaria per questo bando è di 250 milioni di euro. I progetti di ricerca e sviluppo devono prevedere spese ammissibili comprese tra i 5 e i 40 milioni di euro.

Le procedure di compilazione guidata sono state rese disponibili nel sito internet del soggetto gestore per entrambi i bandi a partire dalle ore 10.00 del 22 giugno 2015.

L'istanza preliminare può essere presentata dalle ore 10.00 alle ore 19.00 di tutti i giorni lavorativi, dal lunedì al venerdì, a partire dal 30 giugno 2015.

8. <http://www.sviluppoeconomico.gov.it/index.php/it/incentivi/impresa/eurotrans-bio> e <https://www.eurotransbio.eu/>

9. Gli schemi delle istanze preliminari di accesso alle agevolazioni, le comunicazioni sulle modalità di applicazione dei criteri di valutazione indicati nei bandi e i termini per la presentazione delle istanze stesse, sono disponibili al seguente indirizzo: <http://www.sviluppoeconomico.gov.it/index.php/it/per+media/notizie/2031907-fondo-crescita-bandi-per-progetti-di-r-s-settore-ict-e-industria-sostenibile>.

B. Strumenti a sostegno delle collaborazioni pubblico privato

Oggi la ricerca assume sempre più carattere transnazionale, interdisciplinare e collaborativo; diventa indispensabile quindi promuovere partnership virtuose, fortemente interconnesse anche con il mondo dell'industria, per aiutare non solo il Paese a essere competitivo in Europa, ma a creare occupazione nel settore biofarmaceutico. In quest'ottica, Farmindustria ha voluto sostenere due importanti progetti destinati alla creazione di collaborazioni pubblico-privato.

B.1. Reti strategiche per lo sviluppo delle biotecnologie in Italia - *Strategic Networks for Italian Biotech Advancement (SNIBA)*

SNIBA è un progetto realizzato dal Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita della Presidenza del Consiglio dei Ministri ed è destinato alla promozione dello sviluppo delle biotecnologie in Italia. Attraverso una mappatura delle competenze e dei centri di ricerca, esso si prefigge di promuovere collaborazioni virtuose nel settore *biotech*, cercando di raccordare le strutture di ricerca in *network* definiti, che prevedano anche il coinvolgimento diretto dell'industria.

Sul portale web dedicato¹⁰ è possibile avere informazioni dettagliate su centri, dipartimenti, istituti e le loro unità operative, quali ad esempio ubicazione, descrizione dei laboratori (strutture per lo svolgimento di attività cliniche, stabulari, biobanche) e della strumentazione disponibile. Inoltre, sono fruibili schede riguardanti i ricercatori con i loro contatti, curriculum vitae, produzione scientifica, compresi i brevetti, link diretti alle pubblicazioni, collaborazioni internazionali e partecipazione a progetti finanziati.

Grazie a queste informazioni le aziende farmaceutiche possono:

- entrare in contatto con strutture di adeguata competenza per condurre sperimentazioni cliniche;
- identificare i ricercatori e i centri migliori per creare *network* di eccellenza, finalizzati all'ottenimento di fondi o per sviluppare prodotti in *outsourcing*;
- creare gruppi di scopo per specifiche aree di ricerca farmaceutica.

A oggi, attraverso l'aggregazione di strutture pubbliche di comprovata esperienza e selezionate sulla base di criteri oggettivi (produzione scientifica, numero di ricercatori, strumentazione disponibile), sono state identificate quattro reti: Medicina Predittiva (Oncologia, Neurodegenerazione, Cardiovascolare), Medicina Rigenerativa, Nanomedicina e Robotica, Biotecnologie vegetali e bioenergetiche. Una descrizione dettagliata di tali reti è disponibile sul portale web dedicato.

B.2. *InnovationFlow*: il portale sulla ricerca di Farmindustria e SIF

InnovationFlow è un progetto nato dalla collaborazione tra Farmindustria e la Società Italiana di Farmacologia (SIF), per favorire le interazioni tra i ricercatori di base e le imprese del farmaco, allo scopo di promuovere il trasferimento tecnologico tra accademia e aziende farmaceutiche, nonché la partecipazione ai bandi di ricerca (nazionali e comunitari) che prevedono una *partnership* pubblico-privato.

A tale fine è stato realizzato il portale¹¹, che ha l'obiettivo di raccogliere in un unico sito web, le idee innovative (protette o meno da brevetto) frutto della ricerca accademica italiana e ritenute di potenziale interesse per il settore industriale. Nel portale sono presenti due aree, una riservata ai ricercatori (ricercatori pubblici associati alla Società Italiana di Farmacologia e altre società scientifiche, uffici di trasferimento tecnologico universitari, centri di ricerca pubblici) e una alle imprese: ad entrambe è possibile accedere in forma gratuita, previa registrazione.

Il portale offre alle aziende l'opportunità di:

- visualizzare tutte le schede dei progetti di ricerca presenti;
- effettuare ricerche mirate dei progetti, ad esempio per parola chiave o per area terapeutica;
- conoscere i contatti dell'autore del progetto di interesse per stabilire, in modo diretto, le modalità più idonee per approfondirne i contenuti ai fini di un'eventuale collaborazione.

¹⁰. www.sniba.it

¹¹. www.innovationflow.it

06

Metodologia



Informazioni generali

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

L'obiettivo che si propone è fornire un quadro completo del comparto del Farmaco biotech in Italia, partendo dalla sua composizione ed arrivando a temi specifici di interesse per gli stakeholder, siano essi Istituzioni, imprese o pazienti.

Anche quest'anno la redazione ha visto la collaborazione con Farmindustria.

La struttura del questionario inviato e la metodologia di stima sono state aggiornate per aumentare sia il contenuto che la valenza informativa delle analisi.

I miglioramenti introdotti e i dati emersi dalla loro applicazione sono stati oggetto di verifica e validazione da parte del Prof. Vincenzo Atella del CEIS Tor Vergata che ha partecipato attivamente alla revisione della metodologia e alla verifica della sua corretta applicazione.

Fonti dati

Come nelle precedenti edizioni, si fa riferimento ai bilanci 2013 (i più recenti a disposizione in sede di raccolta e analisi dei dati) per i dati economico-finanziari¹ e all'anno 2014 per le informazioni di carattere generale (organizzazione, modelli strategici, priorità strategiche, ecc).

Il questionario inviato da EY alle imprese del settore (ottimizzato grazie alla richiesta di fatturati ed investimenti in R&S puntuali rispetto alla selezione del range di valori di appartenenza) e i bilanci recuperati dalle banche dati e dai siti internet delle singole aziende sono state le principali fonti informative. Le società, per le quali tali strumenti non hanno fornito valori economico/occupazionali puntuali, sono

state invece oggetto di stima. Alle singole aziende che hanno partecipato alla rilevazione sono stati inoltre richiesti dati relativi ad attività svolte, priorità strategiche, possibili sviluppi futuri del settore, pipeline italiana e farmaci in commercio.

Criteri di inclusione

In continuità con i precedenti Rapporti sono state incluse nel campione di analisi le imprese per le quali sono stati verificati (tramite loro risposte dirette o verifica di altre fonti informative) i seguenti criteri:

1. svolgimento di attività di R&S sul territorio nazionale;
2. uso di almeno una delle tecniche biologiche moderne per sviluppare prodotti o servizi per la cura della salute umana.

Stante i criteri sopra evidenziati, le aziende incluse sono risultate operative in uno o più dei seguenti ambiti: "prodotti farmaceutici, vaccini, *drug delivery*, *drug discovery* e *biopharming*" (cfr. "Campi di applicazione").

Sono state escluse aziende che, pur lavorando nel più ampio settore delle biotecnologie per la salute operano esclusivamente in ambito diagnostico, cosmetico e veterinario.

Definizioni

Si riporta di seguito la descrizione delle principali definizioni adottate all'interno del Rapporto 2015 e in particolare:

1. tipologia di impresa (Tabella 6.1);
2. campi di applicazione (Tabella 6.2);
3. modelli di business (Tabella 6.3);
4. tipologie di prodotti (Tabella 6.4).

¹ Salvo specifica indicazione, tutti i dati economico-finanziari riportati nel Rapporto sono espressi in Euro.

Tabella 6.1 - Tipologia di impresa

Tipologia di impresa	Descrizione
Impresa del farmaco	Imprese che svolgono attività di R&S biotech sul territorio nazionale e hanno già ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (A.I.C.) per almeno un farmaco biotech o di sintesi ovvero imprese contoterziste specializzate nella produzione di farmaci biotech per il proprio committente, che solitamente fornisce anche le materie prime di origine biologica.
Altra biotech del farmaco	Aziende impegnate in attività di R&S biotech sul territorio nazionale che non hanno ancora completato l'iter di ricerca e non hanno quindi immesso in commercio un proprio farmaco.

Tabella 6.2 - Campi di applicazione

Campi di applicazione	Descrizione
Prodotti farmaceutici	Farmaci o altri approcci terapeutici, come le terapie basate su geni o cellule, inclusi: ▸ biologici (<i>biologicals</i>): proteine ricombinanti, anticorpi monoclonali, prodotti basati sulle tecnologie degli acidi nucleici ▸ prodotti a basso peso molecolare (<i>small molecules</i>): farmaci sviluppati, testati o individuati mediante metodiche di screening biotech ▸ terapie avanzate: farmaci biologici sviluppati attraverso la terapia cellulare somatica, la terapia genica o l'ingegneria tissutale, utilizzati soprattutto per il trattamento di malattie genetiche e degenerative.
Vaccini	Vengono utilizzati per la prevenzione e la terapia. Sono vaccini prodotti con biotecnologie 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 <i>drug candidate</i> , sviluppo di saggi, attività di screening e validazione sui farmaci. Si tratta di un campo di applicazione che prevede soprattutto la vendita di servizi: ▸ 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).
Biopharming	Produzione attraverso tecniche biotecnologiche di principi attivi di origine vegetale per la farmaceutica.

Tabella 6.3 - Modelli di business e principali caratteristiche

	<i>Pipeline centric</i>	<i>Technology centric</i>	<i>Know-how centric</i>
Descrizione	Pipeline di sviluppo lunga e costosa. Prodotti che possono: ▸ costituire una fonte di fatturato rilevante; ▸ incrementare il fatturato da altri prodotti/servizi in maniera rilevante.	Una tecnologia consolidata, applicata per: ▸ sviluppare un ampio range di prodotti/servizi; ▸ velocizzare la ricerca di base e le fasi iniziali di sviluppo clinico.	Sfruttamento di competenze proprie di ricerca e sviluppo, regolamentazione, produzione e/o commercializzazione per offrire servizi a terzi. Accordi di <i>licensing</i> , alleanze strategiche o <i>outsourcing</i> .
Esempi di prodotti/servizi	Farmaci terapeutici biotech.	Tecnologie di <i>drug delivery</i> .	Servizi di CRO. <i>Drug discovery</i> .
Opzioni di gestione proprietà intellettuale	Gestione propria da ricerca di base a commercializzazione. Cessione in licenza dopo ricerca di base e/o studi preclinici.	Gestione propria della tecnologia da ricerca di base a commercializzazione. Cessione in licenza dopo ricerca di base e/o studi preclinici.	Co-development, soprattutto dalla fase di ricerca di base. Alleanze per produzione e commercializzazione. Acquisizione in licenza di prodotti e/o tecnologie.

Tabella 6.4 - Tipologia di prodotto

Tipologia di Prodotto	Definizione
Anticorpo monoclonale	Molecola biologica a 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	Prodotti 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 < 500 MW, 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	Prodotto medicinale costituito da cellule sottoposte a particolari trattamenti (selezione cellulare, espansione in vitro, generazione di cloni antinfettivi o antineoplastici).
Terapia genica	Prodotto per il trattamento delle malattie a componente genetica realizzato attraverso una tecnologia 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 un'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.



Metodologia di stima

Si delineano di seguito le modalità operative adottate per individuare i dati economici, finanziari e occupazionali delle aziende oggetto di stima, differenziando quelle impiegate per le imprese che utilizzano almeno una tecnica biologica moderna per sviluppare prodotti o servizi per la cura della salute umana (Tabella 6.5), da quelle adoperate per le aziende che si avvalgono esclusivamente di tali tecniche (Tabella 6.6).

La ripartizione dei dati economici, finanziari e occupazionali sui diversi campi di applicazione, laddove le aziende

non abbiamo fornito tale indicazione, è stata realizzata analizzando i dati delle società rispondenti per ogni singola dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro) ed applicando ai dati stimati delle non rispondenti la medesima ripartizione percentuale in funzione della loro dimensione. Infine, si sottolinea che sono stati utilizzati solo i dati pervenuti dalle rispondenti nelle analisi di:

1. modelli organizzativi adottati;
2. strategie di collaborazione più frequenti;
3. priorità strategiche più frequenti;
4. progetti in pipeline;
5. farmaci in commercio.

Tabella 6.5 - Principali metodologie di stima delle aziende non rispondenti che utilizzano almeno una delle tecniche biologiche moderne per sviluppare prodotti o servizi per la cura della salute umana

Tipologia di dato	Tipologie di dati e medie impiegate nella stima		Metodologia di stima*
	Dati reperiti sulle aziende da stimare da fonti pubbliche	Medie calcolate sui dati ottenuti dalle aziende rispondenti	
Fatturato biotech	Fatturato complessivo Italia 2013.	Fatturato biotech 2013/Fatturato totale 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa).	Il fatturato biotech delle aziende non rispondenti è stato calcolato moltiplicando la media dei rapporti Fatturato biotech 2013/ Fatturato totale 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, per il fatturato complessivo della stessa registrato nel 2013 .
Addetti in R&S biotech	Addetti totali Italia 2013.	Addetti in R&S biotech 2013/ Addetti totali 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa).	Gli addetti in R&S biotech delle aziende non rispondenti sono stati calcolati moltiplicando la media dei rapporti Addetti in R&S 2013/Addetti totali 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, per il numero di addetti totali della stessa registrato nel 2013 .
Investimenti in R&S biotech	Fatturato complessivo Italia 2013. Addetti totali Italia 2013.	Investimenti in R&S biotech 2013/Fatturato totale 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa). Investimenti in R&S biotech 2013/Addetti totali 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa).	Gli investimenti in R&S biotech delle aziende non rispondenti sono stati calcolati utilizzando una media ponderata costruita tenendo in considerazione: ▸ l'80% del prodotto tra la media dei rapporti Investimenti in R&S 2013/Fatturato totale 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, e il fatturato complessivo della stessa registrato nel 2013; ▸ il 20% del prodotto tra la media dei rapporti Investimenti in R&S 2013/Addetti totali 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, e il numero di addetti complessivo della stessa registrato nel 2013.

* Sono evidenziate in grassetto le variabili disponibili su cui si è basata la stima.

Tabella 6.6 - Principali metodologie di stima delle aziende non rispondenti che utilizzano esclusivamente tecniche biologiche moderne per sviluppare prodotti o servizi per la cura della salute umana

Tipologia di dato	Tipologie di dati e medie impiegate nella stima		Metodologia di stima*
	Dati reperiti sulle aziende da stimare da fonti pubbliche	Medie calcolate sui dati ottenuti dalle aziende rispondenti	
Fatturato biotech	Fatturato complessivo Italia 2013.	-	Il fatturato biotech delle aziende non rispondenti è stato assunto pari al fatturato totale essendo l'azienda completamente incentrata sulle attività biotecnologiche.
Addetti in R&S biotech	Addetti totali Italia 2013.	Addetti in R&S biotech 2013/ Addetti totali 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa).	Gli addetti in R&S biotech delle aziende non rispondenti sono stati calcolati moltiplicando la media dei rapporti Addetti in R&S biotech 2013/Addetti totali 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, per il numero di addetti totali della stessa registrato nel 2013 .
Investimenti in R&S biotech	Fatturato complessivo Italia 2013. Addetti totali Italia 2013.	Investimenti in R&S biotech 2013/Fatturato totale 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa). Investimenti in R&S biotech 2013/Addetti totali 2013 per ciascuna dimensione di impresa (grande, media, piccola e micro impresa).	Gli investimenti in R&S biotech delle aziende non rispondenti sono stati calcolati utilizzando una media ponderata costruita tenendo in considerazione: ▶ l'80% del prodotto tra la media dei rapporti Investimenti in R&S 2013/Fatturato totale 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, e il fatturato complessivo della stessa registrato nel 2013 ; ▶ il 20% del prodotto tra la media dei rapporti Investimenti in R&S 2013/Addetti totali 2013, selezionata in funzione della dimensione dell'impresa da stimare, e il numero di addetti complessivo della stessa registrato nel 2013 .

* Sono evidenziate in grassetto le variabili disponibili su cui si è basata la stima.

Campione confrontabile

Al fine di garantire l'assenza di distorsione, dovuta a differenze nel campione, in fase di confronto il campione 2012 e i relativi dati di settore sono stati rivisti:

- ▶ integrando le aziende già attive nel 2012 ma identificate, attraverso lo screening del settore, solo in sede di costruzione del campione 2013;
- ▶ eliminando dal campione le realtà aziendali che erroneamente erano state incluse nel 2012 per mancato rispetto di uno o più dei parametri di inclusione stabiliti.

Appendice



1. Dalla Ricerca alla cura dei pazienti: principali aspetti normativi dell'iter regolatorio di un farmaco biotech in Italia

Nel corso degli ultimi anni si è potuta osservare un'accelerazione normativa che ha determinato modifiche anche dell'iter regolatorio cui è soggetto un farmaco biotech in Italia. Di seguito si riportano le principali norme in materia.

1. Revisione del Prontuario farmaceutico nazionale

L'articolo 1, comma 585 della Legge n. 190/2014 (Legge Stabilità 2015) modifica l'articolo 11, comma 1, primo periodo del D.L. 13/09/12 n. 158 (convertito con modificazioni dalla Legge n. 189/2012) e dispone che entro il 31 dicembre 2015 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sulla base delle valutazioni della Commissione Tecnico-Scientifica e del Comitato Prezzi e Rimborso, provveda alla revisione straordinaria del Prontuario farmaceutico nazionale, sulla base del criterio costo/beneficio ed efficacia terapeutica.

2. Health Technology Assessment

L'articolo 1, comma 588 della Legge n. 190/2014 (Legge Stabilità 2015) stabilisce, al fine di assicurare un equo e omogeneo accesso dei pazienti a tutti i medicinali, e in particolare a quelli innovativi o di eccezionale rilevanza terapeutica, che l'AIFA predisponga, a supporto del Ministero della Salute e delle Regioni, valutazioni nazionali di *Health Technology Assessment* che individuino percorsi farmaco-terapeutici in grado di garantire l'impiego efficiente e costo-efficace delle risorse disponibili.

Il provvedimento assegna ad AIFA, in collaborazione con le Regioni, il compito di coordinare le valutazioni dei diversi percorsi diagnostico-terapeutici localmente sviluppati. Le valutazioni HTA, anche integrate da dati di utilizzo e spesa e di quelli provenienti dai registri di monitoraggio AIFA, sono utilizzate nelle procedure di rivalutazione di prezzo o di rimborsabilità.

3. Procedure di autorizzazione e di prezzo e rimborsabilità

L'articolo 12, comma 3 del D.L. 158/2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con Legge n. 189/2012 introduce la possibilità per un'azienda di presentare la domanda di classificazione riguardante farmaci orfani o altri farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale o medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili anteriormente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Aifa valuta, ai fini della classificazione e della rimborsabilità, tali domande in via prioritaria e comunica all'azienda interessata le proprie determinazioni entro 100 giorni dal ricevimento della domanda (art. 12, comma 5-bis Decreto Balduzzi).

4. Negoziazione automatica generici e biosimilari

Il Decreto del Ministero della Salute 4 aprile 2013 recante "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari" è stato emanato in applicazione di quanto previsto dall'art. 12, comma 6, del Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189.

Il provvedimento individua la tabella che definisce in base al livello di spesa sostenuto dal SSN differenti valori di sconto ritenuti di evidente convenienza, a seconda se la confezione è classificata in A (sconto calcolato sul prezzo al pubblico del medicinale di riferimento) o H (sconto calcolato sul prezzo *ex-factory*).

Qualora il prezzo proposto dall'azienda nella domanda sia superiore rispetto a quello ritenuto di "evidente convenienza per il SSN", si rientra nella procedura ordinaria di negoziazione del prezzo prevista dalla delibera Cipe n. 3 del 1 febbraio 2001.

Il TAR Lazio Sezione III Quater con sentenza n. 3803/2014 ha annullato sia il DM del 4 aprile 2013, recante “Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari”, nella parte che identifica come criterio di calcolo della riduzione di prezzo il valore medio della spesa sostenuta dal SSN per il medicinale coperto da tutela brevettuale senza fare distinzione tra le specifiche confezioni del farmaco, sia i relativi provvedimenti applicativi dell'Aifa.

Il Comitato Prezzi e Rimborso, pertanto, in attesa della definizione della controversia a seguito dell'appello proposto da Aifa, ha espresso il parere di negoziare i nuovi prezzi di farmaci generici e biosimilari secondo la procedura vigente prima dell'entrata in vigore del DM del 4 aprile 2013, sospendendo l'applicazione della negoziazione automatica.

5. Cure transfrontaliere

L'articolo 12 del Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 38 di attuazione della Direttiva 2011/24/UE concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, nonché della Direttiva 2012/52/UE, prevede che il riconoscimento delle prescrizioni fatte in un altro Stato membro fa salve le norme nazionali che regolano la prescrizione e la fornitura di medicinali, compresa la normativa in materia di sostituzione del medicinale prescritto con medicinali generici o di altro tipo. La norma non pregiudica il diritto del farmacista, ove previsto dalla normativa vigente, di rifiutarsi, per ragioni etiche, di dispensare il medicinale prescritto in un altro Stato membro, dove il farmacista godrebbe dello stesso diritto, qualora la prescrizione sia stata rilasciata nello Stato membro di affiliazione.

6. Produzione di medicinali per terapia avanzata

È stato emanato il Decreto del Ministero della Salute del 16 gennaio 2015 (G. U. n. 56 del 9 marzo 2015) contenente disposizioni in materia di produzione e utilizzazione di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva, entrambe soggette ad autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco. In particolare per quanto attiene l'autorizzazione alla produzione viene previsto l'obbligo - per la struttura che produce il medicinale - di presentare uno

specifico dossier, che verrà valutato da AIFA, a cui compete anche la verifica (con un'eventuale ispezione) della conformità GMP della struttura, dei processi e delle procedure.

Le strutture già autorizzate alla produzione di un medicinale per terapie avanzate sono esentate dal richiedere il rilascio di un'ulteriore autorizzazione, purché il prodotto finale sia ottenuto mediante lo stesso processo produttivo e con analoghi requisiti di qualità.

Il decreto inoltre stabilisce quali sono le strutture in cui i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva possono essere impiegati, su singoli pazienti, in mancanza di valida alternativa terapeutica, nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute; l'impiego viene autorizzato da AIFA, previa presentazione della domanda da parte del legale rappresentante della struttura sanitaria in questione, e per l'utilizzazione di un medicinale con indicazione diversa da quella già autorizzata è necessario il rilascio di una nuova autorizzazione.

Oltre a stabilire gli obblighi del produttore, del medico prescrittore e del medico utilizzatore, il decreto assegna all'Agenzia Italiana del Farmaco e all'Istituto Superiore di Sanità il compito di raccogliere e valutare i dati clinici sull'esito e sugli eventi avversi dei trattamenti effettuati con i medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva (raccolti mediante la prevista specifica scheda di segnalazione). L'AIFA infine verifica, in qualsiasi momento, anche mediante sopralluoghi tecnici, il rispetto delle disposizioni contenute nel decreto.

7. Off-label

L'articolo 3 del Decreto-Legge 20 marzo 2014, n. 36, convertito con modificazioni nella Legge 16 maggio 2015, n. 79, reca modifiche al D.L. n. 536/1996 - Legge di conversione n. 648/1996, prevedendo le disposizioni dirette a favorire l'impiego dei medicinali meno onerosi da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

È previsto, anche in presenza di un'alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, l'uso (e la conseguente erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale) di medicinali per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Tali medicinali devono essere inseriti nell'elenco predisposto da AIFA.

In tal caso, l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni.

8. Equivalenza terapeutica e biosimilarità

8.1. LA SITUAZIONE ATTUALE

L'equivalenza terapeutica tra medicinali contenenti principi attivi diversi rappresenta un argomento di particolare importanza e attualità che negli ultimi tempi è stato affrontato sia da interlocutori istituzionali sia da società scientifiche, con l'intento di fare chiarezza su questa delicata e complessa tematica.

Alcune Regioni, nell'ambito delle procedure di svolgimento di gare/appalti per le forniture di farmaci, hanno messo in concorrenza medicinali a base di principi attivi diversi, innescando numerosi contenziosi che hanno generato una consistente giurisprudenza. Tutto ciò in mancanza di punti di riferimento normativi in ambito nazionale e internazionale.

Infatti, mentre in materia di bioequivalenza (concetto applicabile a medicinali di sintesi contenenti principi attivi uguali) esistono precisi riferimenti regolatori che definiscono in maniera inequivocabile quali sono le prove da eseguire e i parametri da rispettare, sull'equivalenza terapeutica tra farmaci contenenti principi attivi diversi né l'Autorità regolatoria nazionale (AIFA) né quella europea (EMA) hanno emanato disposizioni ad hoc. Proprio per evitare approcci differenziati a livello regionale, che avrebbero come automatica conseguenza una non omogenea disponibilità di farmaci per i pazienti da Regione a Regione, il legislatore con l'art. 15, comma 11-ter, della Legge n. 135/2012 (introdotto dall'articolo 13-bis della Legge n. 221/2012) ha espressamente previsto che "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia Italiana del Farmaco".

Alla luce di tale norma, quindi, le Regioni non possono prendere autonomamente decisioni o indire gare basate sulla "presunta" equivalenza terapeutica, ma - per adottare decisioni in tal senso - devono preliminarmente acquisire il giudizio dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

8.2. LA DETERMINAZIONE AIFA DEL 6 MARZO 2014

AIFA ha pubblicato il 6 marzo 2014 sul proprio sito una Linea Guida riguardante la procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter del Decreto 6 luglio 2012 n. 95, convertito con Legge 7 agosto 2012 n. 135, che come anticipato, attribuisce all'AIFA il ruolo di valutare la possibile equivalenza terapeutica di medicinali contenenti principi attivi diversi.

AIFA esclude dal campo di applicazione della citata norma i biosimilari, in quanto la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico "esercizio di comparabilità" condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in merito alla sovrapponibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento.

8.3. LA SOSTITUIBILITÀ

Il legislatore europeo conferisce alle autorità nazionali autonomia decisionale e legislativa in materia di sostituibilità tra farmaci biologici/biotecnologici e rispettivi biosimilari a base dello stesso principio attivo.

8.3.1. Le Linee Guida di EMA sui biosimilari

EMA ritiene che la valutazione in merito all'intercambiabilità/sostituibilità tra farmaci biologici e biosimilari a base dello stesso principio attivo debba essere affidata alle Autorità regolatorie nazionali.

Tale posizione è "ribadita" nella Linea Guida del 23 ottobre 2014 (CHMP/437/04 Rev1), recante "*Guideline on similar biological medicinal products*".

8.3.2. La normativa nazionale in tema di sostituibilità

La normativa italiana di riferimento per i farmaci biosimilari è rappresentata dal Decreto Legislativo n. 219/2006 che ha recepito il Codice Comunitario sui medicinali ad uso umano di cui alla Direttiva 2001/83/EC.

La sostituibilità tra farmaco biologico e farmaco biosimilare non è sancita dal legislatore italiano.

8.3.3. Il Position Paper di AIFA sui biosimilari del 13 maggio 2013

Il position paper di Aifa contiene i seguenti principi in tema di "sostituibilità":

- (i) "Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia".

- (ii) In linea con le raccomandazioni dell'EMA, è esclusa "la sostituibilità terapeutica automatica"; "la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore".
- (iii) I biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica e, qualora rappresentino un vantaggio economico, la loro prescrizione dovrebbe essere preferita per il trattamento dei soggetti di nuova diagnosi precedentemente non trattati con altri farmaci (*drug naïve*).

Il 6 marzo 2014 Aifa ha riaperto le consultazioni pubbliche sul proprio position paper ribadendo che il principio della non automatica sostituibilità non sarà oggetto di rivedizioni.

8.3.4 Il quadro normativo regionale

Alcune Regioni hanno avuto differenti posizioni sul ricorso ai farmaci biosimilari¹, tra cui a titolo, esemplificativo:

BASILICATA

Per i pazienti naïve è da preferire il biosimilare laddove costituisca un vantaggio economico per la Regione, salvo casi di inadeguata risposta clinica o scelta differente del medico (da motivare alla Direzione Sanitaria). Viene garantita la continuità terapeutica (da motivare). Le Direzioni Sanitarie dovranno produrre report trimestrali da inviare alla Regione. Le farmacie ospedaliere e servizi farmaceutici ASL sono incaricate dei controlli. (Delibera n. 492/2014)

CALABRIA

Il biosimilare deve essere usato nei pazienti naïve sia in ospedale sia in dimissione, salvo casi di comprovata e documentata incompatibilità e intolleranza. (Decreto n. 37//2014)

CAMPANIA

Ai pazienti naïve devono essere prescritti biosimilari a costo più basso. È possibile una sostituzione di terapia secondo le raccomandazioni di AIFA ed EMA. Eventuali deroghe devono essere motivate con apposita modulistica. L'obiettivo è ottenere un tasso di uso dei biosimilari pari almeno all'incidenza dei pazienti naïve. (Decreto n. 27/2013)

EMILIA ROMAGNA

Il Documento di posizione numero 152/2011 della

Commissione Regionale del Farmaco definisce le modalità di inserimento nel PTOR e raccomandazioni d'uso.

LOMBARDIA

La promozione dei biosimilari presso ASL e strutture ospedaliere rappresenta un obiettivo prioritario. (Delibera n. 2989/2014)

MARCHE

La Regione intende incrementare l'uso dei biosimilari (*originator* o biosimilari a minor costo) nei pazienti naïve. È prevista la possibilità di deroga motivata e la continuità terapeutica. (Delibera n. 974/2014)

La DGR n. 528/2012 contiene le Linee di attuazione del Piano Sanitario Regionale 2012-2014: risparmio atteso 3 milioni di euro. Con la DGR n. 1152/2011 si prevede per i pazienti naïve l'utilizzo del farmaco più economico.

MOLISE

È previsto l'uso dei farmaci biosimilari per i pazienti naïve, salvo deroghe da motivare; per quanto riguarda la prosecuzione della terapia, deve essere garantito l'uso dei biosimilari, se disponibili a un prezzo d'acquisto più vantaggioso, salvo diverso giudizio clinico. (Decreti nn. 5 e 81/2010)

PIEMONTE

Vengono fornite indicazioni sull'uso delle Epoietine nei pazienti con anemia secondaria all'insufficienza renale cronica. (Delibera n. 51-1622/2011)

La Regione fornisce indicazioni sull'uso di Epoietine e Filgrastim nei pazienti oncologi e oncoematologici. (Delibera n. 49-1620/2011)

Si deve indicare il solo principio attivo sulla composizione dei lotti da mettere in gara per Epoietine e Filgrastim e si raccomanda l'utilizzo delle Epoietine biosimilari. (DGR n. 49/2007 e DGR n. 51/2007)

PUGLIA

Nei pazienti naïve è da preferire il farmaco biosimilare laddove costituisca un reale vantaggio economico rispetto all'*originator*. La scelta è affidata al medico che può derogare anche a causa

¹ 1. Aggiornato al 31/05/2015.

di: una risposta terapeutica inadeguata, intolleranza o nel caso in cui il prezzo dell'*originator* sia uguale o inferiore a quello del suo biosimilare. Le deroghe dovranno essere motivate con una scheda da inserire nel Piano terapeutico. I controlli saranno effettuati dai servizi farmaceutici delle ASL che produrranno report trimestrali da inviare al Servizio farmaceutico della Regione. L'implementazione dell'uso dei biosimilari costituisce un obiettivo prioritario per i Direttori Generali delle Aziende sanitarie. Il medico dovrà rimborsare le prescrizioni ritenute inappropriate. (Delibera n. 49/2014)

Si consiglia di preferire il farmaco biosimilare per i pazienti naïve laddove costituisca un reale vantaggio economico rispetto all'*originator*. Questi pazienti potranno essere trattati con l'*originator* solo in caso di inadeguata risposta terapeutica o di intolleranza (entrambe note e documentate) del biosimilare oppure se il prezzo dell'*originator* fosse uguale o inferiore a quello del suo biosimilare. La scelta spetta al medico. In caso di prescrizione dell'*originator* nel paziente naïve, malgrado il biosimilare abbia costo minore, il medico dovrà motivare la scelta compilando una scheda in aggiunta al Piano terapeutico che dovrà essere controllato dalle farmacie ospedaliere, in caso di ricovero in regime ordinario, day hospital o visite ambulatoriali di pazienti naïve. I servizi farmaceutici della ASL dovranno produrre un report trimestrale sulle prescrizioni ai pazienti naïve da inviare al servizio farmaceutico della Regione. I Direttori Generali delle Aziende sanitarie saranno valutati sull'attuazione di queste misure che costituiscono obiettivi prioritari, ai quali è subordinata la conferma dell'incarico. I medici che non si atterranno a queste disposizioni saranno chiamati al rimborso delle prescrizioni inappropriate. (DGR n. 216/2010)

SARDEGNA

La DGR n. 20-5/2011 dà direttive alle Aziende Sanitarie per l'espletamento delle gare per l'approvvigionamento di farmaci ed emoderivati. Relativamente ai farmaci biosimilari prevede un lotto unico.

SICILIA

Per i pazienti naïve deve essere usato il medicinale con prezzo più basso salvo casi di risposta clinica inadeguata o scelta differente (da motivare con apposita scheda). Viene garantita la continuità terapeutica. I clinici dovranno produrre un report per la propria Direzione Sanitaria che dovranno a loro volta inoltrarla al Servizio Farmaceutico dell'Assessorato regionale.

Quest'ultimo potrà comminare una sanzione ai clinici inadempienti. (Decreto n. 540/2014)

Viene istituito un nucleo tecnico per la verifica delle schede con cui si documenta la scelta di prescrivere un *originator* o biosimilare che non sia a minor costo. Del nucleo tecnico vengono indicati i nominativi dei componenti, gli incarichi e la composizione della segreteria scientifica. (Decreto del 12/10/2014)

I pazienti naïve da trattare con Epoietine e Filgrastim devono iniziare il trattamento con il farmaco biosimilare. (Documento della Commissione Terapeutica Regionale n. 30449/2013)

TOSCANA

La centrale regionale di acquisto (ESTAR) dovrà erogare la specialità aggiudicate nella procedura di acquisto. La richiesta di specialità diverse dovrà essere motivata dai clinici tramite una relazione supportata da adeguati riferimenti scientifici. (Delibera n. 450/2015)

Le Aziende Sanitarie ed ESTAV nelle procedure pubbliche di acquisto devono indicare esclusivamente la composizione, la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi. Salvo diversa indicazione del medico, non è ammessa in nessun caso la sostituzione della specialità medicinale. L'eventuale passaggio, in corso di trattamento, da un farmaco ad un altro dovrà essere accompagnato da una specifica relazione del medico curante alla Direzione Sanitaria della Azienda di appartenenza. Per i pazienti naïve il medico è tenuto a prescrivere i farmaci aggiudicati in gara. Nel caso in cui ritenga di utilizzare un medicinale diverso da quello aggiudicato, è tenuto a produrre specifica relazione con le motivazioni della scelta. Spetta ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie l'eventuale recupero dei costi derivanti dalla mancata applicazione, da parte dei medici, delle indicazioni. (DGR n. 592/2010)

UMBRIA

La DGR n. 799/2013 introduce misure per aumentare la prescrizione dei farmaci a brevetto scaduto, con l'obiettivo di conseguire un tasso di utilizzo almeno pari all'incidenza dei naïve sul totale dei pazienti trattati, qualora i biosimilari abbiano costo minore rispetto all'*originator*.

2. Le sperimentazioni cliniche a base di prodotti per terapie avanzate registrate in Italia

Da una ricerca effettuata a maggio 2015 nel *database* europeo EudraCT, utilizzando parole chiave tali da includere tutte le

sperimentazioni cliniche a base di prodotti medicinali per terapie avanzate, emergono 16 studi *ongoing* registrati in Italia.

Sperimentazioni cliniche *gene therapy*

Figura 1.1 - A research study of a new investigational medicinal product for the treatment of Duchenne Muscular Dystrophy patients¹

EudraCT Number: 2014-002008-25		Sponsor Protocol Number: 4053-101		Start Date * : 2014-09-10	
Sponsor Name: Sarepta Therapeutics, Inc.					
Full Title: A 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Titration, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study (Part 1) Followed by an Open-Label Efficacy and Safety Evaluation (Part 2) o...					
Medical condition: Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	18.0	10010331 - Congenital, familial and genetic disorders	10013801	Duchenne muscular dystrophy	PT
Population Age: Children, Adolescents, Under 18			Gender: Male		
Trial protocol: GB (Ongoing) IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

1. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002008-25>

Figura 1.2 - Studio di terapia genica con cellule staminali ematopoietiche autologhe²

EudraCT Number: 2014-004860-39		Sponsor Protocol Number: TIGET-BTHAL		Start Date [*] : 2015-03-04	
Sponsor Name: OSPEDALE SAN RAFFAELE					
Full Title: A phase I/II study evaluating safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cells genetically modified with GLOBE lentiviral vector encoding for the human beta-globin gene for the treatment ...					
Medical condition: Beta talassemia trasfusione dipendente					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	17.1	10010331 - Congenital, familial and genetic disorders	10043391	Thalassaemia beta	PT
Population Age: Children, Adolescents, Under 18, Adults			Gender: Male, Female		
Trial protocol: IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

2. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004860-39>

Figura 1.3 - A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy³

EudraCT Number: 2009-017349-77		Sponsor Protocol Number: TIGET-MLD		Start Date [*] : 2010-03-15	
Sponsor Name: FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR					
Full Title: A Phase I/II clinical trial of hematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of Metachromatic Leukodystrophy					
Medical condition: metachromatic leukodystrophy					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10024381		PT
Population Age: Infants and toddlers, Children, Under 18			Gender: Male, Female		
Trial protocol: IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

3. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017349-77>

Figura 1.4 - TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia⁴

EudraCT Number: 2009-012973-37		Sponsor Protocol Number: IPR/21		Start Date * : 2009-12-03	
Sponsor Name: MOLMED					
Full Title: TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia					
Medical condition: Patients with high risk acute leukemia					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	12.1		10060930	Acute leukaemia in remission	LLT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Trial protocol: IT (Ongoing) DE (Ongoing) ES (Ongoing) GR (Ongoing) NL (Prematurely Ended) BE (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

4. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012973-37>

Figura 1.5 - A Phase I/II clinical trial of haematopoietic stem cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome⁵

EudraCT Number: 2009-017346-32		Sponsor Protocol Number: TIGET-WAS		Start Date * : 2010-03-15	
Sponsor Name: FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR					
Full Title: A PHASE I/II CLINICAL TRIAL OF HAEMATOPOIETIC STEM CELL GENE THERAPY FOR THE WISKOTT-ALDRICH SYNDROME					
Medical condition: Wiskott-Aldrich Syndrome					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10061598		PT
Population Age: Infants and toddlers, Children, Adolescents, Under 18, Adults			Gender: Male		
Trial protocol: IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

5. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017346-32>

Sperimentazioni cliniche *cell therapy*

Figura 2.1 - Sequential Infusion of Unmanipulated Donor Lymphocytes and Cytokine Induced Killer (CIK) cells after allogeneic stem cell transplantation⁶

EudraCT Number: 2008-003185-26		Sponsor Protocol Number: CIK 2		Start Date * : 2009-04-14	
Sponsor Name: AZIENDA OSPEDALIERA "OSPEDALI RIUNITI DI BERGAMO" (A.O. DI RILIEVO NAZIONALE)					
Full Title: Sequential Infusion of Unmanipulated Donor Lymphocytes and Cytokine Induced Killer (CIK) cells after allogeneic stem cell transplantation					
Medical condition:  Patients with haematologic malignancies (excluding CML)					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10005329	Blood and lymphatic system disorders	SOC
Population Age: Children, Adolescents, Under 18, Adults, Elderly				Gender: Male, Female	
Trial protocol:  (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

⁶ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003185-26&country=it&status=ongoing>

Figura 2.2 - Cell Therapy Of Duchenne Muscular Dystrophy by intra-arterial delivery of HLA-identical allogeneic mesoangioblasts⁷

EudraCT Number: 2011-000176-33						Sponsor Protocol Number: DMD03						Start Date * : 2011-02-14					
Sponsor Name: FONDAZIONE CENTRO S. RAFFAELE DEL MONTE TABOR																	
Full Title: Cell Therapy Of Duchenne Muscular Dystrophy by intra-arterial delivery of HLA-identical allogeneic mesoangioblasts																	
Medical condition: Duchenne Muscular Dystrophy																	
Disease:			Version			SOC Term			Classification Code			Term			Level		
			9.1						10013801						PT		
Population Age: Children, Adolescents, Under 18									Gender: Male								
Trial protocol: IT (Ongoing)																	
Trial results: (No results available)																	

⁷ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000176-33&country=it&status=ongoing>

Figura 2.3 - Phase II study evaluating Ovasave, a cell therapy, in patient with active Crohn's Disease⁸

EudraCT Number: 2014-001295-65		Sponsor Protocol Number: TXC-CD-002-2011		Start Date * : 2014-11-28	
Sponsor Name: TxCell					
Full Title: A phase IIb, multicentre, randomised, double-blinded (DB), placebo-controlled, multi-dose and multi-injection, parallel groups study to evaluate the efficacy and the safety of Ovasave (ovalbumin-sp...					
Medical condition: Moderately to severely active Crohn's Disease					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	17.1	10017947 - Gastrointestinal disorders	10011401	Crohn's disease	PT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Trial protocol: BE (Ongoing) DE (Ongoing) IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

8. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001295-65&country=it&status=ongoing>

Figura 2.4 - A phase I/II trial for evaluating both safety and preliminary efficacy of one cycle of Promethera Hepastem in Urea Cycle Disorders and Crigler-Najjar Syndrome patients⁹

EudraCT Number: 2011-004074-28		Sponsor Protocol Number: UKHEP001		Start Date * : 2012-07-20	
Sponsor Name: Promethera Biosciences					
Full Title: A prospective, open label, multicenter, randomized, safety and preliminary efficacy study of one cycle of Promethera HepaStem® in Urea Cycle Disorders and Crigler-Najjar Syndrome patients					
Medical condition: Crigler-Najjar syndrome is associated with a complete or partial hepatic deficit of bilirubin glucuronosyltransferase activity and is apparent during the neonatal period by intense jaundice. The ur...					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	17.0	100000004850	10021601	Inborn error of metabolism NOS	LLT
Population Age: Infants and toddlers, Children, Adolescents, Under 18				Gender: Male, Female	
Trial protocol: GB (Ongoing) BE (Ongoing) IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

9. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004074-28&country=it&status=ongoing>

Figura 2.5 - The aim of this clinical study is to show efficacy and safety of cells in patients suffering from stress urinary incontinence and to show superiority of cells in female patients with stress urinary incontinence over placebo¹⁰

EudraCT Number: 2010-021871-10		Sponsor Protocol Number: IC-01-01-05-004		Start Date [*] : 2012-04-18	
Sponsor Name: Innovacell Biotechnologie AG - Life Science Center Innsbruck					
Full Title: A multicenter, randomized, double-blinded, parallel-group, placebocontrolled study to assess the efficacy and safety of skeletal muscle-derived cell implantation in female patients with stress urin...					
Medical condition: Stress urinary incontinence (SUI) of moderate severity (Grade 2 and Grade 3) in female patients					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	17.1	10038359 - Renal and urinary disorders	10066218	Stress urinary incontinence	PT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Female		
Trial protocol: DE (Ongoing) BG (Ongoing) AT (Ongoing) IT (Completed) GB (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

10. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021871-10&country=it&status=ongoing>

Figura 2.6 - Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastatic melanoma: a randomized “proof-of-principle” phase II study¹¹

EudraCT Number: 2012-001410-41		Sponsor Protocol Number: IRST172.02		Start Date* : 2013-05-30	
Sponsor Name: ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI					
Full Title: Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastati...					
Medical condition: metastatic melanoma					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	15.1	10029104 - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10025671	Malignant melanoma stage IV	PT
	15.1	10029104 - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10025670	Malignant melanoma stage III	PT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Trial protocol: IT (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

11. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001410-41&country=it&status=ongoing>

Figura 2.7 - Development of a therapy to treat patients with delayed consolidation after fracture of long bones¹²

EudraCT Number: 2011-005441-13						Sponsor Protocol Number: C11-12		Start Date [*] : 2013-01-03			
Sponsor Name: INSERM											
Full Title: Evaluation of efficacy and safety of autologous MSCs combined to biomaterials to enhance bone healing in patients with delayed consolidation after long bone fracture requiring graft apposition or ...											
Medical condition: Closed or open Gustilo I and II humerus, tibial or femur diaphyseal or metaphysodiaphyseal fracture.											
Disease:		Version		SOC Term		Classification Code		Term		Level	
		14.1		10028395 - Musculoskeletal and connective tissue disorders		10017081		Fracture delayed union		PT	
Population Age: Adults						Gender: Male, Female					
Trial protocol: DE (Ongoing) ES (Ongoing) IT (Ongoing)											
Trial results: (No results available)											

12. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005441-13&country=it&status=ongoing>

Figura 2.8 - Study to assess efficacy and safety of stem cells derived from allogeneic adipose tissue for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease¹³

EudraCT Number: 2011-006064-43		Sponsor Protocol Number: Cx601-0302		Start Date [*] : 2012-09-27	
Sponsor Name: TiGenix S.A.U.					
Full Title: A phase III, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, multicentre study to assess efficacy and safety of expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatm...					
Medical condition: Perianal fistulising Crohn's disease					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	17.1	10017947 - Gastrointestinal disorders	10002156	Anal fistula	PT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Trial protocol: DE (Ongoing) BE (Ongoing) ES (Ongoing) IT (Ongoing) AT (Ongoing) NL (Ongoing)					
Trial results: (No results available)					

13. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-006064-43&country=it&status=ongoing>

Figura 2.9 - A Phase III, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Prochymal¹⁴

EudraCT Number: 2006-004420-37		Sponsor Protocol Number: 280		Start Date [*] : 2007-05-29	
Sponsor Name: OSIRIS					
Full Title: EA Phase III, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Prochymal [®] (Ex-vivo Cultured Adult Human Mesenchymal Stem Cells) Infusion for the Treatment o...					
Medical condition: Subjects must have steroid refractory treatment of Grades B-D acute GVHD secondary to allogeneic HSCT (stem cells sources: bone marrow, peripheral blood stem cells, or cord blood cells) or DLI.					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10018651	Graft versus host disease	LLT
Population Age: Infants and toddlers, Children, Adolescents, Under 18, Adults				Gender: Male, Female	
Trial protocol: IT (Completed) GB (Ongoing) ES (Completed)					
Trial results: (No results available)					

14. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-004420-37&country=it&status=ongoing>

Figura 2.10 - Study of safety and effectiveness of human-derived stem cells (multistem, also known as PF-05285401) in the treatment of ulcerative colitis¹⁵

EudraCT Number: 2010-022766-27		Sponsor Protocol Number: B3041001		Start Date [*] : 2012-01-19	
Sponsor Name: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, UK					
Full Title: A PHASE 2 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY AND EFFICACY OF MULTISTEM (PF-05285401) IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCE...					
Medical condition: Ulcerative Colitis					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	14.1	100000004856	10045365	Ulcerative colitis	LLT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Trial protocol: SE (Completed) BE (Ongoing) HU (Completed) IT (Completed)					
Trial results: (No results available)					

15. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022766-27&country=it&status=ongoing>

Figura 2.11 - A Multi-Center, Multi-National, Historical Cohort Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Transplantation of StemEx, Umbilical Cord Blood (UCB) Stem and Progenitor Cells Expanded Ex Vivo, in Subjects with Hematologic Malignancies following Myeloablative Therapy¹⁶

EudraCT Number: 2006-005159-14		Sponsor Protocol Number: GC P#02.01.001		Start Date [*] : 2008-04-15	
Sponsor Name: Gamida Cell-Teva Joint Venture Ltd.					
Full Title: A Multi-Center, Multi-National, Historical Cohort Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Transplantation of StemEx, Umbilical Cord Blood Stem and Progenitor Cells Expanded Ex Vivo, in ...					
Medical condition: High-risk haematological malignancies (including AML, ALL, CML, NHL, HD, and MDS) with an indication for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, to support haematopoietic reconstitutio...					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	9.1		10000886	Acute myeloid leukemia	LLT
	9.1		10009015	Chronic myeloid leukemia	LLT
	9.1		10001690	ALL	LLT
	9.1		10028533	Myelodysplastic syndrome	LLT
	9.1		10020206	Hodgkin's disease	LLT
	9.1		10029547	Non-Hodgkin's lymphoma	LLT
	9.1		10001756	Allogenic bone marrow transplantation therapy	LLT
Population Age: Adolescents, Under 18, Adults				Gender: Male, Female	
Trial protocol: ES (Ongoing) IT (Completed) HU (Completed)					
Trial results: (No results available)					

16. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005159-14&country=it&status=ongoing>

3. Glossario

B

Biosimilare: farmaco biologico (che include anche i farmaci biotecnologici) per il quale l'*originator* di riferimento ha perso la copertura brevettuale ed al quale è stata concessa l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo secondo quanto previsto dalla Direttiva CE 83/2001. Non è tuttavia possibile parlare di farmaco-copia, ma solo di un farmaco simile (non identico) al farmaco biotecnologico *originator* di riferimento.

C

CRO (Contract Research Organization): sono aziende che supportano le industrie farmaceutiche e offrono servizi relativi alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole o nuovi farmaci.

Cure transfrontaliere: cure effettuate dal paziente in un Paese differente da quello di residenza.

D

Deficit congenito di lipoproteina lipasi: malattia ereditaria molto rara a causa della quale i pazienti non riescono a metabolizzare i globuli di grasso presenti nel sangue, determinando l'infiammazione del pancreas (pancreatite).

DNA ricombinante: molecola di DNA modificata con le tecniche dell'ingegneria genetica in modo da contenere una o più sequenze diverse rispetto alla molecola originaria.

Drug candidate: possibile molecola, scoperta con la ricerca, candidata a diventare farmaco.

E

Ematologia: disciplina rivolta allo studio, in condizioni fisiologiche e patologiche, del sangue e degli organi e tessuti che lo generano (sistema emopoietico).

F

Farmaco orfano: il Regolamento (CE) n. 141/2000 art. 3 comma 1 stabilisce che un farmaco è qualificato "orfano" se:

a) "è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'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 un'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".

Fase I: fase iniziale della sperimentazione clinica del prodotto in ricerca in cui sono realizzati gli studi preliminari sulla sicurezza e sulla tollerabilità.

Fase II: in caso di esito positivo della Fase I, in tale fase si procede alla realizzazione degli studi terapeutici pilota.

Fase III: solo a seguito dell'esito positivo degli studi terapeutici pilota di Fase II, in questa ultima fase di sperimentazione clinica si realizzano studi terapeutici su più larga scala.

Fase di Preclinica: fase in cui avviene la prima serie di test del prodotto in ricerca: è effettuata in vitro e, successivamente, in vivo su animali.

Febbre dengue: malattia infettiva tropicale causata dal virus Dengue; è trasmessa da zanzare del genere *Aedes* e si presenta con febbre, cefalea, dolore muscolare e articolare, oltre al caratteristico esantema simile a quello del morbillo. In una piccola percentuale dei casi si sviluppa una febbre emorragica pericolosa per la vita, con trombocitopenia, emorragie e perdita di liquidi, che può evolvere in shock circolatorio e morte.

Filariasi linfatica (o elefantiasi): malattia provocata dalle filarie, che vengono veicolati nell'uomo dalla puntura di zanzare e

fanno da vettori per le larve del parassita. La forma più evidente e deturpante è un imponente rigonfiamento degli arti, a cui si deve il nome di elefantiasi dato alla malattia.

H

Health Technology Assessment: approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.

I

In-licensing: è una forma di cooperazione a lungo termine con cui l'impresa licenziante (titolare di diritto o di fatto di una proprietà industriale - brevetto, *know-how*, ecc.) si accorda con la licenziataria per lo sviluppo congiunto, ed eventualmente la distribuzione, di un nuovo farmaco a fronte di una successiva suddivisione dei possibili profitti.

K

Know-how: patrimonio di conoscenze tecnologiche di tipo sia teorico sia pratico connesse a specifiche aree innovative e di ricerca o a singoli prodotti, processi o settori industriali.

L

Lebbra (o morbo di Hansen): malattia infettiva cronica causata dal *Mycobacterium leprae*; il bacillo provoca lesioni cutanee e danni ai nervi periferici. La modalità di trasmissione è ancora incerta ma l'ipotesi più accreditata è la via respiratoria, attraverso le goccioline emesse con starnuti e tosse dalla persona infetta.

Leishmaniosi viscerale: malattia trasmessa attraverso la puntura di flebotomi (*Phlebotomus* e *Lutzomyia* sp) e sopravvive nell'ospite vertebrato come amastigote intracellulare.

Linfocita T-killer: tipo di leucociti appartenenti alla famiglia dei linfociti, che giocano un ruolo centrale nella immunità cellulo-mediata grazie alla presenza di uno specifico recettore sulla loro superficie.

Liste di trasparenza: liste elaborate raggruppando tra loro le specialità a base del medesimo principio attivo senza copertura brevettuale o della stessa associazione di principi attivi, con identico dosaggio, forma farmaceutica e via di somministrazione pubblicate mensilmente da AIFA.

M

Malaria: malattia provocata, nell'uomo, da quattro tipi di plasmodi; il *Plasmodium falciparum*, è responsabile della malaria maligna e viene trasmesso all'uomo attraverso la puntura delle zanzare *Anopheles*. Si manifesta con sintomatologia variabile: nella maggior parte dei casi essa si presenta con febbre accompagnata da altri sintomi quali brividi, mal di testa, mal di schiena, sudorazione profusa, dolori muscolari, nausea, vomito, diarrea, tosse.

Malattia di Chagas (o malattia del sonno): patologia causata da un parassita, il *Tripanosoma cruzi*, che viene trasmesso all'uomo attraverso la puntura di cimici ematofaghe.

Malattie autoimmuni: sono un vasto gruppo di malattie dovute ad un "errore" del sistema immunitario, il quale dirige le proprie potenzialità offensive contro tessuti propri dell'organismo anziché contro gli agenti infettivi.

Malattie endocrine: le malattie delle ghiandole endocrine sono condizioni patologiche che coinvolgono principalmente, ma non sempre esclusivamente, l'apparato costituito da ghiandole che producono ormoni.

Malattie epatiche: le malattie epatiche sono patologie accumulate dal danneggiamento delle cellule, dei tessuti e/o delle funzioni del fegato.

Malattie neuro-degenerative: patologie caratterizzate dalla perdita lenta e progressiva di una o più funzioni del sistema nervoso.

N

Nanismo: anche chiamato nanosomia o microsomia, condizione clinica caratterizzata da un marcato difetto nell'accrescimento somatico delle strutture anatomiche del corpo; può essere

presente fin dalla nascita (nanismo primordiale) o manifestarsi nella pubertà.

Nefrologia: settore della medicina che studia l'anatomia, la morfologia e la patologia del rene.

O

Off-label: impiego di un farmaco per la cura di un paziente al di fuori delle indicazioni presenti nella relativa scheda tecnica dietro responsabilità del medico.

Oncocercosi (o cecità da fiume): malattia trasmessa da una mosca nera che attraverso la puntura inocula nell'uomo la larva di un verme simile alla filaria. Il parassita si localizza prevalentemente sulla cute della persona infetta ma può migrare nell'occhio, portando alla cecità. Insieme al tracoma, l'oncocercosi rappresenta la causa più frequente di cecità nelle popolazioni africane.

Oncologia: ramo della medicina che studia i tumori dal punto di vista morfologico e clinico. È nata intorno alla metà del 19° sec., grazie alle ricerche di R. Virchow che hanno posto le basi della patologia cellulare.

Originator: farmaco che per il quale l'azienda produttrice ha brevettato il principio attivo.

Out-licensing: è una forma di cooperazione a lungo termine con cui l'impresa licenziante (titolare di diritto o di fatto di una proprietà industriale: ad esempio brevetto o *know-how*) concede alla licenziataria l'utilizzo esclusivo della proprietà intellettuale.

Outsourcing: sistema organizzativo di un'azienda che, nel definire le caratteristiche strutturali del proprio processo produttivo, decide di affidare ad un soggetto terzo, in maniera non episodica, lo svolgimento di un'intera funzione o di singole fasi di essa.

P

Partnership: compartecipazione/collaborazione di più soggetti alla realizzazione di un progetto.

Pipeline: in ambito farmaceutico identifica l'insieme dei prodotti presenti nelle diverse fasi di ricerca dal cui sviluppo potranno originarsi nuovi farmaci autorizzati all'immissione in commercio.

Prezzo al pubblico di un farmaco: valore comprensivo del prezzo ricavo industria (o *ex-factory*), delle quote di spettanza al grossista e al farmacista e dell'I.V.A. per i farmaci di fascia A venduti attraverso le farmacie aperte al pubblico.

Prezzo ex-factory di un farmaco: prezzo che l'industria pratica alla distribuzione per i farmaci di fascia A/H, erogati attraverso le strutture sanitarie pubbliche; è un prezzo negoziato tra l'Agenzia Italiana del Farmaco e l'azienda produttrice.

Principio attivo: componente del farmaco da cui dipende la sua azione terapeutica. Tutti i farmaci sono di norma costituiti da principi attivi e da vari eccipienti.

Prontuario farmaceutico nazionale: comprende tutte le informazioni essenziali sulle specialità medicinali che possono essere prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e raccoglie tutti i provvedimenti riguardanti l'introduzione e la rimborsabilità dei nuovi medicinali.

S

Spin-off: indica l'operazione di costituzione di una nuova impresa a partire dallo scorporo/separazione di un ramo d'azienda di una società già esistente.

T

Tracoma: malattia causata da una clamidia, batterio parassita che invade la congiuntiva portando alla cecità. Si trasmette prevalentemente per contatto; nei Paesi tropicali le mosche contribuiscono alla propagazione dell'infezione.

4. Imprese del settore del Farmaco biotech

- A.A.A. - Advanced Accelerator Application Srl
- AbbVie Srl
- Abiel Srl
- Accelera Srl
- Acs Dobfar SpA
- Actelion Pharmaceuticals Italia Srl
- Adienne Srl
- Alexion Pharma Italy Srl
- Alfa INTES Industria Terapeutica Splendore Srl
- Allergopharma SpA
- Altergon Italia Srl
- Amgen Srl
- Anallergo Srl
- Angelini Francesco A.C.R.A.F. SpA
- APAvadis Biotechnologies Srl
- Aptalis Pharma Srl
- Aptuit Srl
- Ardis Srl
- Areta International Srl
- AstraZeneca SpA
- AXXAM SpA
- Bayer SpA
- BiCT Srl
- Bio-Fab Research Srl
- Bio3 Research Srl
- Biofer SpA
- Biogen Italia Srl
- Biogenera Srl
- Bio-Ker Srl
- BioMarin Europe Ltd
- Biomat Srl
- Biomedical Research Srl
- Bioindustria L.I.M. SpA
- Bioindustry Park Silvano Fumero SpA
- Bionucleon Srl
- Biopharma Srl
- BioPox Srl
- BioRep Srl
- Biosistema Srl
- BiosYnth srl
- Bioteck SpA
- Biouniversa Srl
- Bluegreen Biotech Srl
- Boehringer Ingelheim Italia SpA
- Bristol-Myers Squibb Srl
- BSP Pharmaceuticals Srl
- byFlow Srl
- C4T Scarl
- Ceinge - Biotechnologie Avanzate Scarl
- Celgene Srl
- CellDynamics iSrl
- Chemi SpA
- Chiesi Farmaceutici SpA
- Chorus Srl
- Chrono Benessere Srl
- Congenia Srl
- Cosma SpA
- Creabilis Therapeutics Srl
- CRS4 Bioinformatics Srl
- Cryolab Srl
- Cotech Srl
- DAC Srl
- DI.V.A.L. Srl
- Dompé Farmaceutici SpA
- Elab
- Eli Lilly Italia SpA
- Epi-C Srl
- Epigen Therapeutics Srl
- EPINOVA Biotech Srl
- Epitech Group Srl
- EryDel SpA
- EspiKem Srl
- Etna Biotech Srl
- Eudendron Srl
- EuroClone SpA
- Euticals SpA
- Explora Biotech Srl
- Externautics SpA
- Fase 1 Srl
- Fin-Ceramica Faenza SpA
- Flamma SpA
- FlowMetric Europe Srl
- Franvax Srl
- Galileo Research Srl
- Genomnia Srl
- Genovax Srl
- Gentium SpA
- Genzyme a Sanofi Company
- Gilead Sciences Srl
- Giotto Biotech Srl
- GlaxoSmithKline SpA
- Glyconova Srl
- Gruppo A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite
- Harrison Clinical Research Italia Srl
- HMGBiotech Srl
- Holostem Terapie Avanzate Srl
- IMMAGINA Biotechnology Srl
- In4Tech Srl
- InBios Srl
- Indena SpA
- Integrated Systems Engineering Srl
- Intermune Srl
- IOM Ricerca Srl
- Ipsen SpA
- IRBM Science Park SpA
- Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini SpA
- Istituto di Ricerche Biomediche Antoine Marxer SpA
- Italfarmaco SpA
- Janssen-Cilag SpA
- JV Bio Srl
- Kedrion SpA
- Kither Biotech Srl
- Ktedogen Srl
- Lipinutragen Srl
- Lofarma SpA
- Lundbeck Italia SpA
- Magis Farmaceutici SpA
- Mavi Sud Srl
- Medestea Research & Production SpA
- MediaPharma Srl
- Merck Serono SpA
- Merz Pharma Italia Srl
- Microbion Srl
- Microbiotec Srl
- Micron Research Service Srl
- Mipharm SpA
- Molmed SpA
- Molteni Therapeutics Srl
- MRIT Lab Srl
- MSD Italia Srl
- Naicons Srl
- Nanomed labs Srl
- Nanovector Srl
- NatiMab Therapeutics Srl
- Naxospharma Srl
- NeED Pharmaceuticals Srl
- Nerviano Medical Sciences Srl
- NeuHeart Srl

- NeuroVisual Science Technology Srl
- Neuro-Zone Srl
- Newron Pharmaceuticals SpA
- NexThera Biosciences Srl
- NGB Genetics Srl
- Nicox Research Institute Srl
- Novartis Farma SpA
- Novartis Vaccines and Diagnostics Srl
- Officina Biotechnologica Srl
- Oncoxx Biotech Srl
- Personal Genomics Srl
- Pfizer Italia Srl
- PharmaGo Srl
- Pharmadiagen Srl
- Philogen SpA
- PinCell Srl
- Plantechno Srl
- Primm Srl
- Procos SpA
- Proge Farm Srl
- Prolabin & Tefam Srl
- Proteotech Srl
- Proxenia Srl
- RareSplice Srl
- Recordati SpA
- ReiThera Srl
- RìgeneranD Srl
- Roche SpA
- Rottapharm Biotech Srl
- Research Toxicology Centre SpA
- S.A.F.AN. Bioinformatics Sas
- Sanofi Pasteur MSD SpA
- Sanofi SpA
- Servier Italia SpA
- Setlance Srl
- Shire Italia SpA
- SIFI SpA
- Sigea Srl
- Sigma-Tau
- Industrie Farmaceutiche Riunite SpA
- Sirius biotech Srl
- SiTec Consulting
- Skin Squared Srl
- Spider Biotech Srl
- Stemgen SpA
- Synbiotec Srl
- SYNCHIMIA Srl
- Syntec Srl
- Takeda Italia SpA
- Takis Srl
- Target Heart Biotec Srl
- Tes Pharma Srl
- Teva Italia Srl
- TIB Molbiol Srl
- Tissue and Organ Replacements Udine Srl
- TTFactor Srl
- TYDOCK PHARMA Srl
- UB-CARE Srl
- UCB Pharma SpA
- ViroStatics Srl
- WetWare Concepts Srl
- Ylichron Srl

Autori

Farindustria:

Maria Grazia Chimenti
Agostino Carloni
Carlo Riccini
Maria Adelaide Bottaro
Andrea Melchionna
Mauro Racaniello
Luca Paoles

EY:

Antonio Irione
Veronica Mutti
Fabio Negri
Elisabetta Rudi
Silvia Merlo
Alessio Giuliani
Stefano Macinanti
Simone Zennaro

Si ringrazia il professor Vincenzo Atella
del CEIS Tor Vergata per la sua collaborazione

Con i contributi di:
Massimo Scaccabarozzi
Eugenio Aringhieri
Diego Ardigò
Maria Teresa Bressi
Bruno Dallapiccola

Progetto grafico e impaginazione:

In Pagina sas, Saronno (VA)

Foto:

iStock.com © duncan1890 (copertina),
Fotolia, Shutterstock

Stampa:

Elledue, Milano

Milano, giugno 2015

EY

EY è leader mondiale nei servizi professionali di revisione e organizzazione contabile, assistenza fiscale e legale, transaction e consulenza. La nostra conoscenza e la qualità dei nostri servizi contribuiscono a costruire la fiducia nei mercati finanziari e nelle economie di tutto il mondo. I nostri professionisti si distinguono per la loro capacità di lavorare insieme per assistere i nostri stakeholder al raggiungimento dei loro obiettivi. Così facendo, svolgiamo un ruolo fondamentale nel costruire un mondo professionale migliore per le nostre persone, i nostri clienti e la comunità in cui operiamo.

“EY” 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 maggiori informazioni sulla nostra organizzazione visita ey.com.

© 2015 EY

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 EY 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.