



FARMINDUSTRIA



ASSOBIOTEC  
FEDERCHIMICA

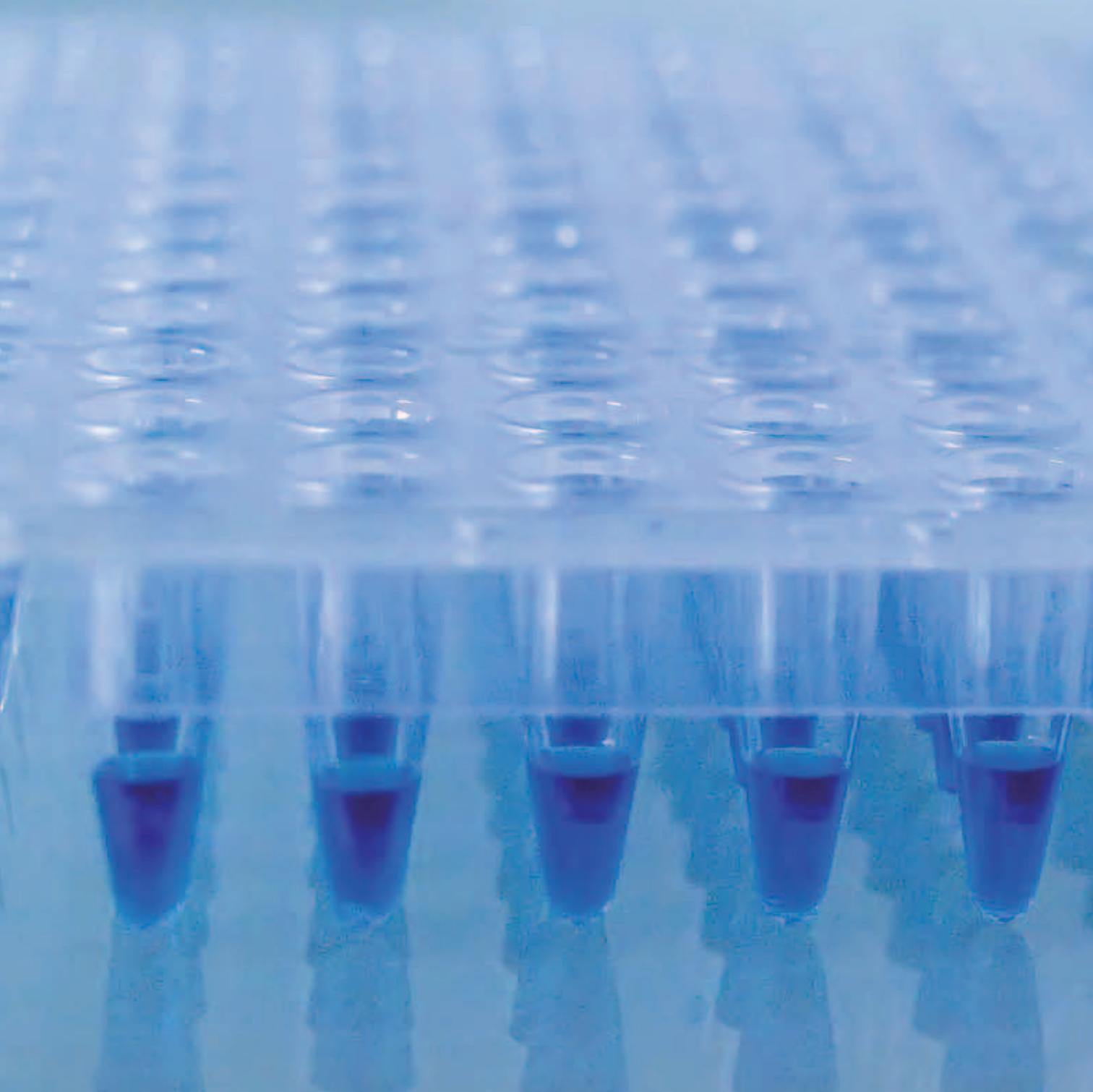
Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie



**Rapporto  
sulle biotecnologie  
del settore farmaceutico  
in Italia 2012**

 **ERNST & YOUNG**  
Quality In Everything We Do

# Indice



|    |  |
|----|--|
| 3  | Introduzione   |
|    | <b>01</b>  |
| 7  | Executive summary  |
|    | <b>02</b>  |
| 11 | Il settore del farmaco biotech   |
|    | <b>03</b>  |
| 16 | Analisi dei farmaci biotech in commercio   |
|    | <b>04</b>  |
| 19 | Analisi della pipeline dei prodotti farmaceutici e focus sulle aree terapeutiche |
|    | <b>05</b>  |
| 27 | Le imprese del settore del farmaco biotech<br>Analisi per dimensione             |
|    | <b>06</b>  |
| 35 | Approfondimenti  |
|    | <b>07</b>  |
| 43 | Metodologia  |
| 45 | Appendice  |

# Introduzione



*I farmaci biotecnologici, oltre a rappresentare il futuro delle terapie, sono già oggi il 20% di quelli in commercio e il 50% di quelli in sviluppo, costituendo in molti casi l'unica possibilità di cura per patologie rilevanti e diffuse come anemia, fibrosi cistica, deficit della crescita corporea, emofilia, leucemia, rigetto dei trapianti e alcune forme di tumore. E tra le principali risposte alle malattie rare, perlopiù di origine genetica.*

*Come emerge dal Rapporto, l'Italia conferma un ruolo da protagonista nelle biotecnologie per la salute con 188 aziende che contribuiscono con 84 progetti discovery e 319 prodotti in sviluppo, il 45% dei quali è per la cura di patologie oncologiche, seguito da quelle metaboliche, epatiche e endocrine e da quelle autoimmuni.*

*Un dato avvalorato dagli studi clinici condotti sui prodotti biotech in questi anni, che - nonostante una lieve flessione nel 2010 in linea con quella generale - mostrano una forte crescita sia in valore (il numero medio del periodo 2006-2010 è quasi cinque volte quello del periodo 2001-2005), sia in percentuale sugli studi totali: quasi il 30%.*

*È cambiato il modo di fare Ricerca sempre più dedicata a terapie mirate e specifiche per le esigenze degli individui. E le biotecnologie fanno da traino.*

*Aumentano gli investimenti richiesti per rendere disponibile un farmaco innovativo, cresce la complessità dei progetti di R&S e diminuisce il numero delle nuove molecole, richiedendo quindi una maggiore specializzazione e divisione del lavoro innovativo. Si moltiplicano e diventano più complesse le conoscenze richieste per sviluppare una nuova terapia.*

*Per questo la scoperta di un farmaco esce dai confini aziendali e si sviluppa in rete, coinvolgendo un numero di soggetti diversi, come università, centri di ricerca pubblici e privati, in grado di ottimizzare ogni fase della Ricerca.*

*Si crea quindi lo spazio per una stretta interazione tra aziende con il core business nelle biotecnologie, concentrate specialmente sulle prime fasi di ricerca e motore del trasferimento tecnologico, e imprese del farmaco, che hanno le risorse e le capacità per proseguire le sperimentazioni e per avviare produzioni biotech di grande valore per il Paese.*

*Positivi i risultati finora raggiunti, ma occorre alimentare il "sistema" per non perdere terreno nella competizione internazionale: R&S generano quell'innovazione che, grazie ai miglioramenti terapeutici apportati, a sua volta favorisce la sostenibilità del sistema liberando risorse da investire nuovamente in R&S.*

*Diverse le strategie su cui puntare: la Ricerca cresce solo con un adeguato sistema di tutela brevettuale in grado di sostenere gli investimenti, a maggior ragione alla luce dell'aumento dei suoi costi.*

*Le eccellenze e il merito presenti sul nostro territorio devono essere valorizzati focalizzando gli incentivi in aree strategiche e su programmi di alto profilo, vincolati al raggiungimento di risultati concreti sulla propria capacità competitiva.*

*D'altro canto l'innovazione e la produzione biotech sono il motore per garantire cure migliori ai pazienti e contribuire alla crescita in un momento particolarmente difficile per l'economia.*

*Per questo è necessario garantire l'accesso all'innovazione a livello regionale e minimizzare i tempi di introduzione di medicinali, eliminando le disparità di cura per i Pazienti, una priorità per il SSN, data la stretta correlazione tra uso di nuovi trattamenti e risultati terapeutici. Occorre anche assicurare il riconoscimento dell'innovazione attraverso la revisione dei suoi criteri di valutazione per sottolinearne l'importanza.*

*Queste condizioni e un quadro stabile e certo di regole sono fondamentali per confermare i molti investimenti del settore in Italia e per attrarne di nuovi.*



**Massimo Scaccabarozzi**  
Presidente Farminindustria

# Introduzione



*Le biotecnologie costituiscono certamente una risposta fondamentale alla crescente domanda di salute della popolazione, tanto che si stima che nei prossimi anni la maggior parte dei farmaci innovativi sarà di origine biotecnologica.*

*Sono passati trent'anni dall'immissione in commercio del primo farmaco biotecnologico, l'insulina umana ricombinante (1982) e, oggi, quella delle biotecnologie della salute è una realtà consolidata: sono infatti 190 i prodotti biotecnologici a disposizione del medico, per la cura di moltissime malattie di grande rilievo clinico ed epidemiologico. Tra le potenziali terapie oggi in sperimentazione clinica, poi, più del 40% sono biotecnologiche - proteine ricombinanti, anticorpi monoclonali, prodotti basati sulla tecnologia degli acidi nucleici - o prodotti per la terapia cellulare, genica o rigenerativa - le cosiddette Terapie Avanzate. E tra qualche anno, più del 50% dei farmaci in commercio saranno biotecnologici.*

*Grazie alle biotecnologie disponiamo, quindi, di soluzioni terapeutiche che hanno aperto una prospettiva radicalmente nuova nella cura dei tumori, delle malattie infiammatorie e autoimmuni, di quelle di origine genetica, comprese alcune gravi Malattie Rare, così come nella terapia del dolore e di molte patologie neurologiche e degenerative. Per non citare il fondamentale contributo di queste stesse metodiche nel rendere più efficiente l'intero processo di identificazione e sviluppo di farmaci non biotecnologici, quali le molecole di sintesi.*

*Anche in Italia, quello della salute è il segmento di punta dell'intero comparto biotecnologico. In esso opera un rilevante numero di imprese, la cui pipeline evidenzia un trend straordinariamente positivo per numero di farmaci innovativi e stadio di sviluppo raggiunto.*

*Queste imprese negli ultimi anni hanno ulteriormente aumentato l'incidenza dei loro investimenti in R&S sul fatturato, raggiungendo una media del 25%, che diventa il 54% nel caso delle imprese pure biotech. C'è però da dire che negli stessi anni molte delle red biotech italiane hanno registrato livelli di fatturato tendenzialmente stabili, se non addirittura in diminuzione; il che, sommandosi ai problemi di finanziamento, ha ulteriormente acuito le difficoltà di sviluppo del settore.*

*Ciò nonostante continuiamo a registrare il dinamismo del settore red biotech, che ha raggiunto livelli di eccellenza in aree quali quelle delle Terapie Avanzate e dei Farmaci Orfani, due importantissimi filoni della ricerca, in cui il connubio biotecnologia e innovazione appare ormai indissolubile.*

*In considerazione del difficile scenario economico-finanziario a livello globale, appare fondamentale guardare alla sostenibilità di sistema, e inserire l'innovazione biotech all'interno del percorso di ottimizzazione dell'efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali. Nell'identificare e definire la migliore allocazione delle limitate risorse disponibili, è indispensabile seguire il "viaggio" della terapia innovativa, che va dalle fasi di R&S al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure.*

*In questo percorso, potenzialmente capace di soddisfare una crescente domanda di salute, in termini sia di efficacia e di personalizzazione, sia di sicurezza d'impiego, il settore biotecnologico necessita di una revisione del quadro di riferimento, ancora oggi gravato da troppe difficoltà, non solo nell'area dei finanziamenti, ma anche in quello delle regole e delle autorizzazioni. La troppa burocrazia rende poco competitivo il nostro Sistema Paese.*

*Mentre è unanimemente riconosciuto alla biotecnologia il valore aggiunto in termini di innovazione terapeutica, il percorso dei farmaci biotech in Italia non è adeguatamente supportato in tutte le fasi del suo sviluppo, fino a dover registrare pesanti restrizioni imposte ai farmaci biotech innovativi, tali da non riconoscerne il valore e metterne in discussione la stessa copertura brevettuale - elemento fondante di ogni attività di R&S - limitandone arbitrariamente la domanda, così come la disponibilità per il paziente.*

*Occorre quindi porsi l'obiettivo di impostare una nuova politica del farmaco, che tuteli e promuova l'innovazione - primo e imprescindibile presupposto per la sostenibilità del nostro sistema sanitario e assistenziale - riconoscendo un equo ritorno dell'investimento delle imprese di biotecnologie e garantendo ai pazienti un accesso omogeneo e tempestivo ai farmaci innovativi, in un contesto di reale razionalizzazione della spesa pubblica.*

*Ovviamente su questi temi siamo pronti a dare il nostro contributo, di concerto con le altre associazioni di categoria e con tutti gli attori - istituzionali e non - del sistema salute in Italia.*



**Alessandro Sidoli**  
Presidente Assobiotech

# 01

## Executive summary



La prima edizione del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia restituisce una fotografia del settore del farmaco biotech e sviluppa alcune tematiche di notevole interesse legate a questo mondo.

Il settore del farmaco biotech rappresenta un comparto in forte crescita, composto da imprese del farmaco e da altre biotech del farmaco, prevalentemente di piccole dimensioni. Le imprese che vi operano hanno una struttura consolidata, tale per cui impiegano oltre 5.000 addetti nelle attività di R&S e riescono efficacemente a portare sul mercato i risultati delle loro attività di ricerca, arrivando a fatturare oltre € 6.000 milioni l'anno. Inoltre, gli attori del settore del farmaco biotech si caratterizzano come imprese che nel tempo hanno imparato a fare della collaborazione il mezzo attraverso il quale sostenere l'innovazione tecnologica italiana. Per quanto detto, tale settore rappresenta un esempio per gli altri comparti biotech che stanno cercando di consolidare i buoni risultati fino ad ora ottenuti.

### **Il settore biotech è un comparto dinamico e promettente, trainato dal red biotech**

Il settore biotech in Italia registra anche quest'anno risultati positivi ed è competitivo a livello internazionale. Sulla base dei campi di applicazione delle biotecnologie si segmenta in red biotech (riguarda le applicazioni in ambito salute umana), green biotech (si riferisce alle applicazioni agro-alimentari), white biotech (concerne le applicazioni industriali) e GPTA (per le applicazioni in ambito genomica, proteomica e terapie abilitanti). In Italia, il red biotech è il settore trainante dell'intero comparto delle biotecnologie: 238 imprese (il 60% delle imprese biotech), fatturato pari a € 6.811 milioni (il 96% del totale biotech), investimenti in R&S pari a € 1.691 milioni (92% del valore totale delle imprese biotech), 5.671 addetti impiegati in R&S (83% dell'intero settore biotech).

### **Il settore dei farmaci biotech è un segmento importante del red biotech**

Il focus del presente Rapporto è sulle imprese che si occupano dei farmaci biotech (ovvero attive nei campi di applicazione prodotti farmaceutici, vaccini, drug delivery e/o drug discovery), il segmento più rilevante del red biotech. Nell'ambito delle biotecnologie della salute, infatti, il settore del farmaco biotech è predominante: rispetto ai valori totali del comparto red biotech, il settore dei farmaci biotech conta 188 imprese (79% del totale), registra un fatturato pari

€ 6.129 milioni (90% del totale), il numero di addetti impiegati in R&S è 5.104 (90% del totale) e gli investimenti in R&S ammontano a € 1.454 milioni (86% del totale).

Le imprese del farmaco rappresentano il 92% del fatturato e il 79% degli investimenti in R&S del settore red biotech.

### **I prodotti farmaceutici, come farmaci biologici, prodotti a basso peso molecolare e terapie avanzate, costituiscono il campo di applicazione più rilevante**

La maggioranza delle imprese che si occupano di farmaci biotech è attiva nel campo di applicazione definito dai prodotti farmaceutici, quali farmaci biologici, prodotti a basso peso molecolare (small molecules) e terapie avanzate (123 imprese); la maggior parte del fatturato delle imprese del settore del farmaco biotech (90%), degli investimenti in R&S (82%) e degli addetti impiegati in R&S (81%) è riconducibile all'ambito di questi prodotti farmaceutici.

Indipendentemente dal campo di applicazione, il modello strategico più adottato dalle imprese che si occupano di farmaci biotech è quello pipeline centric. Ciò significa che le imprese del settore del farmaco biotech adottano una strategia orientata al prodotto; tale modello strategico può condurre a una fonte di fatturato rilevante e incrementare il fatturato da altri prodotti/servizi, per cui è indispensabile investire in un processo di Ricerca e Sviluppo (R&S) robusto.

Ricordiamo che il processo di R&S di un farmaco biotech, ovvero la pipeline lungo la quale il prodotto è condotto dalla ricerca fino all'autorizzazione all'immissione in commercio, si suddivide in due fasi: nella prima fase, quella di discovery, si scoprono le molecole candidate, mentre nella fase di sviluppo si compiono i test sperimentali. Nello specifico, la fase di sviluppo prevede una fase preclinica per gli studi "in vitro" e, in seguito, "in vivo" sugli animali, e più fasi cliniche successive per le sperimentazioni "in vivo" sull'uomo, ovvero la Fase I, la Fase II e la Fase III. Le fasi di sperimentazione clinica coinvolgono un numero sempre maggiore di soggetti volontari, siano essi affetti dalla patologia che dovrebbe essere curata con il farmaco biotech testato o sani.

Un processo così lungo e strutturato ha elevati costi e rendimenti differiti nel tempo e spesso si assiste al fallimento delle sperimentazioni; le risorse finanziarie ed il know how sono limitati, per cui occorrono opportune strategie aziendali, capaci di superare le sfide proprie del settore.

## L'importanza del farmaco biotech

Il farmaco biotech si caratterizza per processi produttivi poco standardizzabili e riproducibili, che incidono in termini di tempi e di costi. Per contro, questi producono ritorni rilevanti in termini di risposta a bisogni di salute oggi non soddisfatti. I farmaci biotech in commercio rilevati dall'indagine sono destinati principalmente (35%) alla cura di malattie metaboliche, epatiche ed endocrine.

### Una pipeline di prodotti farmaceutici ricca e in fase di sviluppo avanzato

La pipeline in Italia dei prodotti in sviluppo e sperimentazione, ovvero il numero dei farmaci biotech per i quali è stato avviato il processo di R&S, è costituita da un numero sempre maggiore di progetti: ad oggi si contano 319 prodotti in fase di R&S, la maggior parte dei quali ha raggiunto la Fase II e la Fase III (61%), ma il numero elevato di prodotti in fase di preclinica è promettente (25%). Più della metà dei prodotti è portato avanti lungo la pipeline da imprese del farmaco (che includono farmaceutiche italiane e multinazionali con sede in Italia). L'oncologia è l'area terapeutica in cui si concentra il maggior numero di progetti di R&S (45% del totale), la maggior parte dei quali è in fase di sviluppo avanzata. Quanto alla tipologia di prodotto, le small molecules applicate in prevalenza all'oncologia rappresentano i prodotti più rilevanti.

### Oncologia, neurologia e infettivologia sono aree terapeutiche di notevole interesse

Vista l'importanza di queste aree terapeutiche, ad esse è stato dedicato un focus di approfondimento.

In oncologia i farmaci biotech hanno l'obiettivo di identificare le cellule cancerose e operare selettivamente, concentrandosi sui processi di sviluppo di tali cellule. Pertanto, tra le patologie oncologiche, sono prioritarie per il biotech quelle dall'evoluzione più rapida e dai tassi di mortalità più elevati (come pancreas, polmone, fegato, cervello, ecc.), poiché sono meno coperte da terapie di sintesi. Con 255.000 nuovi casi l'anno è senza ombra di dubbio un'area terapeutica di notevole impatto sociale.

In ambito neurologico le bioterapie possono intervenire a livello di ricostruzione dei tessuti lesionati, sia a causa di patologie neurodegenerative sia di traumi, come nel caso del midollo spinale. L'incidenza in caso di demenza è 120.000

casi/anno, per la sclerosi multipla 1.800 casi/anno e per la sclerosi laterale amiotrofica 1.095 casi/anno: si tratta di patologie rilevanti, con un elevato impatto in termini di qualità della vita e con elevati costi sanitari e sociosanitari correlati.

Il biotech è inoltre attivo su numerose patologie che rientrano nell'area terapeutica delle malattie infettive, sia come vaccini sia come prodotti terapeutici. HIV ed epatite B sono tra le malattie infettive più interessanti in chiave biotech, sia per i dati epidemiologici d'impatto sulla popolazione sia per la presenza di bisogni coperti in modo non completamente efficace dai farmaci di sintesi.

## La diversità e l'integrazione tra le imprese del settore dei farmaci biotech

Il Rapporto 2012 ha voluto, in questa prima edizione, arricchire l'analisi con il punto di vista di chi opera nel settore. Sono state quindi effettuate delle interviste con alcune imprese, diverse tra loro per dimensioni, per affrontare i temi che abbiamo approfondito in questo primo rapporto, quali peculiarità delle imprese, modelli strategici adottati, modalità di finanziamento e modelli di collaborazione.

### Le micro e piccole imprese rivestono un ruolo di rilievo nelle prime fasi del processo di R&S

È emerso che le micro e piccole imprese (con addetti totali inferiori alle 50 unità) sono il 68% delle imprese attive nell'ambito dei farmaci biotech. Esse nascono come start up o spin-off accademici e operano principalmente in prossimità di Parchi Scientifici e Tecnologici. Alle imprese micro e piccole è riconducibile il 5% del fatturato delle imprese dei farmaci biotech, il 21% degli investimenti in R&S e il 14% degli addetti in R&S. Per sostenere le proprie attività e investire in R&S esse ricorrono ai finanziamenti pubblici e ai fondi di venture capital e private equity come principale fonte di finanziamento. La maggioranza dichiara di essere pipeline centric, cioè orientata al prodotto (50%), ma una percentuale significativa si registra anche per gli altri modelli: il 23% delle imprese dichiara, infatti, di adottare il modello technology centric perché ha una tecnologia consolidata, applicata per sviluppare un ampio range di prodotti/servizi e velocizzare la ricerca di base e le fasi iniziali di sviluppo clinico, mentre il 27% si definisce know how centric perché sfrutta competenze proprie di ricerca, sviluppo, regolamentazione, produzione

e/o commercializzazione per offrire servizi a terzi. In tutti i casi, la partnership è l'accordo prevalente, mentre le fonti di finanziamento sono molteplici. Le micro e piccole imprese sono un soggetto indispensabile nella catena del valore del farmaco biotech perché si registra una tendenza alla loro specializzazione nelle prime fasi di R&S, ovvero sulla fase di discovery e sullo sviluppo preclinico, per poi trasferire la proprietà intellettuale a un'altra azienda in grado di terminare la ricerca, produrre e commercializzare il farmaco biotech.

#### ■ Le medie imprese tendono all'integrazione orizzontale

Le imprese di media dimensione (addetti totali tra le 50 e le 250 unità) sono il 15% del totale: ad esse è riconducibile il 5% del fatturato delle imprese del settore del farmaco biotech, il 15% degli investimenti in R&S e il 18% degli addetti impiegati in R&S. Le medie imprese hanno prodotti in pipeline in fase di ricerca avanzata (65%) e sono in prevalenza focalizzate sullo sviluppo di una pipeline robusta (il 50%, infatti, è pipeline centric, mentre il 33% è know how centric e il 17% è technology centric). Indipendentemente dal modello strategico adottato, la principale forma di collaborazione scelta da oltre la metà delle imprese di media dimensione è la partnership e la principale fonte di finanziamento è costituita dai finanziamenti pubblici. Le medie imprese dichiarano un modello strategico volto all'integrazione orizzontale con altre imprese; in alcuni casi, addirittura, l'impresa si dedica al project management e affida in outsourcing tutte le attività.

#### ■ Le grandi imprese sono fondamentali per lo sviluppo clinico dei medicinali

Le 33 grandi imprese attive nell'ambito dei farmaci biotech, principalmente multinazionali con sede in Italia e farmaceutiche italiane, contribuiscono al 90% del fatturato del settore, al 64% degli investimenti in R&S e al 68% degli addetti impiegati in R&S. Per sostenere le proprie attività lungo la pipeline (138 progetti in attivo), le grandi imprese ricorrono all'indebitamento (50%) o si autofinanziano (38%). Esse sono in prevalenza pipeline centric (85%) e il modello organizzativo più tradizionale per le imprese di grandi dimensioni è quello verticalmente integrato, dalla discovery fino all'immissione in commercio del farmaco biotech, ma si registrano casi in cui c'è una tendenza sempre più marcata alla collaborazione in diverse fasi della filiera, tanto che gli accordi di partnership sono sempre più importanti.



# 02

**Il settore del farmaco  
biotech**



Il settore biotech italiano, in continuità con il Rapporto sulle biotecnologie in Italia realizzato da Assobiotech in collaborazione con Farindustria e ICE, è generalmente classificato in base all'applicazione delle biotecnologie in:

- **Red biotech**, per le applicazioni in ambito salute umana
- **Green biotech**, per le applicazioni agro-alimentari
- **White biotech**, per le applicazioni industriali
- **GPTA**, per applicazioni in ambito genomica, proteomica e terapie abilitanti.

**Nel settore red biotech opera il 60% delle imprese biotech ed è riconducibile il 96% del fatturato, il 92% degli investimenti in R&S e l'83% degli addetti in R&S dell'intero settore biotech.**

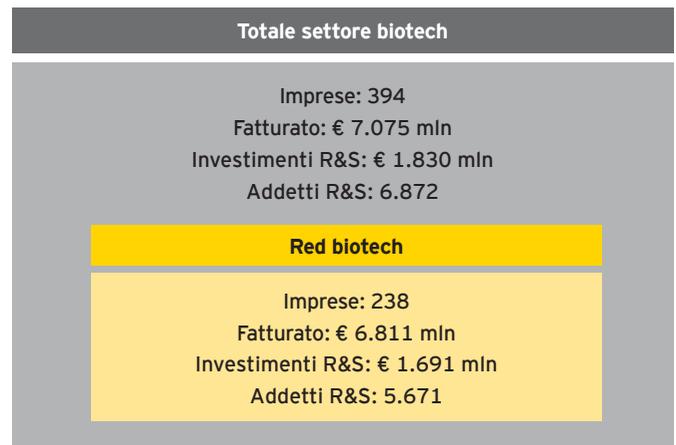
Tra i vari settori di applicazione delle biotecnologie, quello riferito alle biotecnologie della salute (red biotech) risulta di primaria importanza. Le imprese che sono attive in quest'ambito, infatti, rappresentano il 60% del totale (238 vs. 394 imprese), incidono per il 96% sul fatturato complessivo dell'intero settore biotech (€ 6.811 milioni vs. € 7.075 milioni), impiegano l'83% del totale addetti in R&S (5.671 vs. 6.872) e rappresentano la quota più significativa, pari al 92%, di investimenti in R&S all'interno del settore biotech (€ 1.691 milioni vs. € 1.830 milioni) (Figura 2.1).

Il settore red biotech è costituito da imprese che svolgono attività di R&S, produzione e vendita in due aree, quella dei farmaci biotech (oggetto del presente Rapporto) e quella di diagnostici e cosmetici.

Considerando la classificazione per settore e per campo di applicazione, le imprese red biotech sono raggruppate per tipologia di azienda. In particolare, si distinguono tra:

- **imprese del farmaco**: farmaceutiche italiane e imprese multinazionali con sede in Italia che si occupano di farmaci biotech
- **altre biotech del farmaco**: pure biotech italiane e altre biotech italiane (ovvero le società che non rientrano nei cluster precedenti come, ad esempio CRO - Contract Research Organization - e altre imprese con attività marginale nel biotech) che si occupano di farmaci biotech
- **imprese diagnostici e cosmetici**: tutte le imprese del settore della salute che non si occupano di farmaci biotech.

**Figura - 2.1 Dimensioni del settore red biotech rispetto all'intero settore delle biotecnologie** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



**Il focus del presente Rapporto è sulle imprese che si occupano dei farmaci biotech, cioè imprese del farmaco e altre biotech del farmaco, il segmento più rilevante del red biotech.**

Il settore del farmaco biotech è costituito da quelle imprese che svolgono attività legate a prodotti farmaceutici, drug delivery, tecnologie e servizi per drug discovery e vaccini (Tabella 2.1).

Il resto del red biotech comprende, oltre ai cosmetici, l'area dei diagnostici, composta da imprese impegnate principalmente nella produzione di dispositivi medico-diagnostici in vitro (IVD), test e metodi basati su DNA/RNA per la diagnosi, la prognosi e la predizione di specifiche patologie. In termini di prodotti/servizi, l'area dei diagnostici si caratterizza per:

- prodotti: strumenti, materiali di controllo, kit e reagenti per la diagnostica
- servizi: diagnostica in vitro, affitto di piattaforme e tecnologie proprietarie per attività di ricerca.

**Nell'ambito del red biotech il settore del farmaco biotech è predominante, in termini di numero imprese (79%), fatturato (90%), addetti R&S (90%) ed investimenti (86%).**

La Figura 2.2 dà evidenza della rilevanza di tale settore all'interno del red biotech. Guardando alla tipologia di azienda, le imprese del farmaco contribuiscono in larga parte al fatturato (92%), addetti in R&S (73%) e investimenti (79%) del settore del farmaco biotech.

Il campione di imprese operanti nello sviluppo e vendita di farmaci biotech è molto rappresentativo del panorama italiano delle biotecnologie della salute perché il numero di imprese che si occupano di farmaci biotech rappresenta una quota significativa dell'intero settore (79%). Rispetto alle 238 imprese impiegate nel settore red biotech, infatti, 188 imprese si dedicano ad attività inerenti ai farmaci biotech, mentre il restante 21% si occupa di diagnostici e/o cosmetici.

**Tabella 2.1 - Campi di applicazione - settore del farmaco biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

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

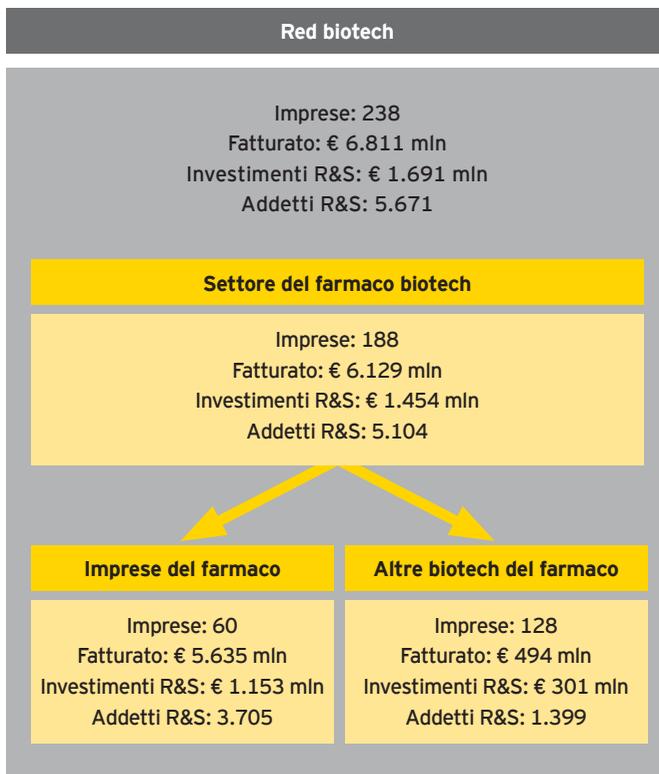
In termini di fatturato, le imprese del settore dei farmaci biotecnologici valgono complessivamente € 6.129 milioni, ovvero il 90% dell'intero settore red biotech.

Il numero di addetti impiegati in R&S di imprese che svolgono attività legate ai farmaci biotech, che complessivamente è stimato 5.104 unità, rappresenta il 90% circa del numero di impiegati in R&S delle imprese del settore red biotech.

Il totale degli investimenti sostenuti dalle imprese che operano nel settore dei farmaci biotech è pari a € 1.454 milioni, ovvero l'86% del totale investimenti in R&S del settore red biotech. Le imprese del farmaco investono molte risorse in R&S, come si vedrà in seguito, principalmente derivanti dalla commercializzazione dei prodotti in portafoglio (ricorso all'autofinanziamento).

Di seguito, l'analisi viene focalizzata sulle imprese del settore del farmaco biotech, oggetto del presente Rapporto.

**Figura 2.2 - Dimensioni del settore del farmaco biotech rispetto al settore red biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

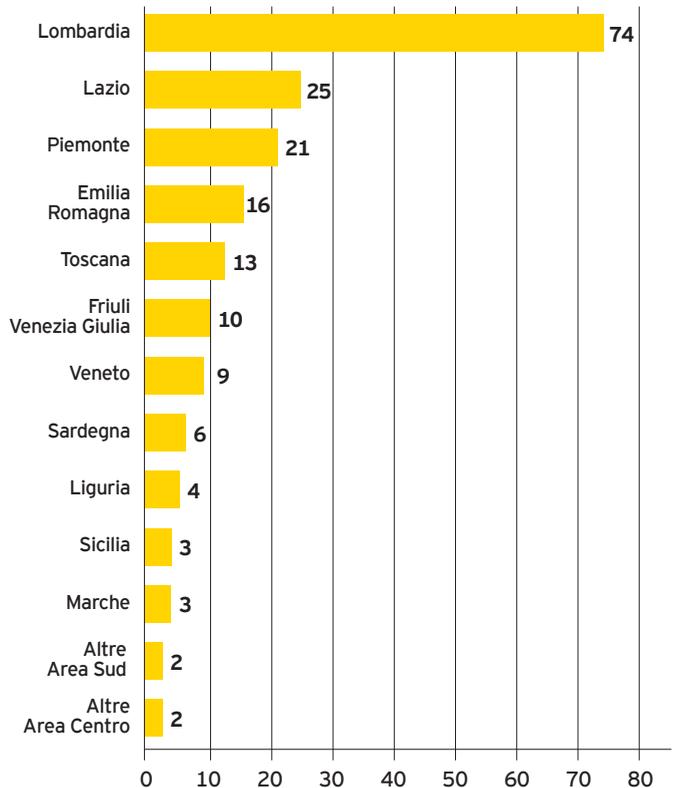


Analizzando il campione dal punto di vista della localizzazione geografica, le regioni del nord e del centro sono quelle in cui si concentra il maggior numero di imprese che operano nell'ambito dei farmaci biotech, rispettivamente il 63% e il 31% del totale. La Lombardia è la regione italiana con il numero più alto di imprese attive nell'ambito dei farmaci biotech (74), seguita da Lazio (25), Piemonte (21) ed Emilia Romagna (16) (Figura 2.3).

**La maggioranza delle imprese che si occupano di farmaci biotech è attiva nel campo di applicazione dei prodotti farmaceutici.**

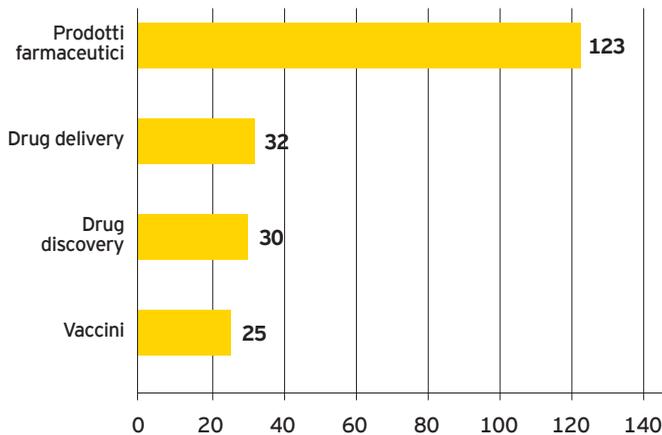
Riprendendo i campi di applicazione che caratterizzano il settore dei farmaci biotech, si osserva che la maggioranza delle imprese opera nell'ambito dei prodotti farmaceutici, che ricordiamo comprende farmaci biologici, small molecules e/o terapie avanzate.

**Figura 2.3 - Analisi per localizzazione geografica, numero imprese farmaci biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



**Figura 2.4 - Analisi imprese impiegate in R&S, produzione e vendita, numero imprese farmaci biotech**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



In particolare, dalla Figura 2.4, si osserva che le imprese del settore dei farmaci biotecnologici si occupano di almeno un'attività tra R&S, produzione e vendita in vari campi di applicazione nei seguenti settori: prodotti farmaceutici (123), drug delivery (32), drug discovery (30) e vaccini (25)<sup>1</sup>.

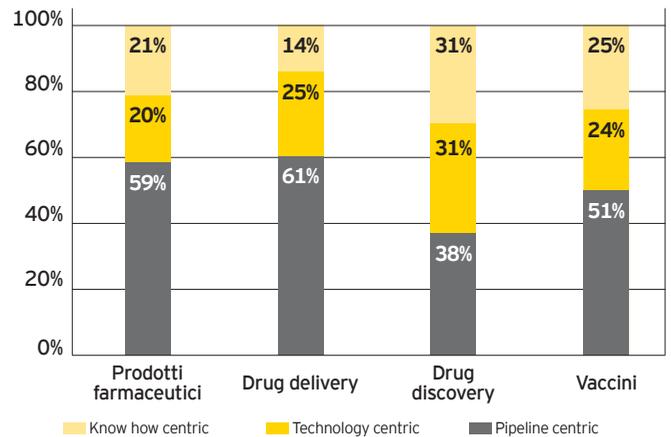
**Il modello di organizzazione più adottato dalle imprese che si occupano di farmaci biotech è quello pipeline centric.**

Tra le imprese che si occupano di farmaci biotech, il modello **pipeline centric** è il più adottato in ogni campo di applicazione (Figura 2.5): il 59% delle imprese che si occupano di prodotti farmaceutici sceglie, infatti, una strategia orientata al prodotto, ma una percentuale elevata si registra anche tra le imprese che si occupano di drug delivery (61%) e di vaccini (51%). È evidente, per questi settori che hanno prodotti che possono costituire una fonte di fatturato rilevante ed incrementare il fatturato da altri prodotti/servizi, l'importanza di investire su una pipeline robusta.

Il modello **technology centric** è una scelta che interessa principalmente le imprese che si occupano di drug discovery e di drug delivery, che adottano questo modello rispettivamente nel 31% e nel 25% dei casi. Infatti, le imprese che adottano modelli

**Figura 2.5 - Analisi campo di applicazione per modello di business, imprese farmaci biotech**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



technology centric dispongono di una tecnologia consolidata, applicata per sviluppare un ampio range di prodotti/servizi e velocizzare la ricerca di base e le fasi iniziali di sviluppo clinico.

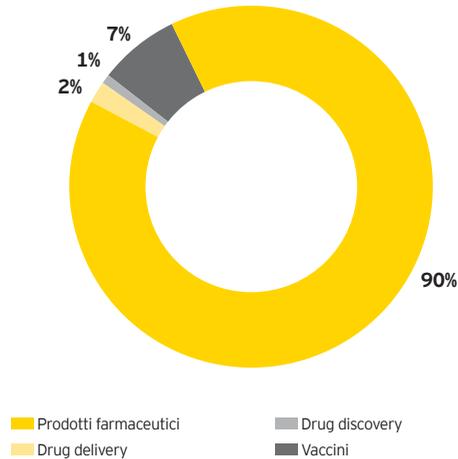
Il modello **know how centric** è soprattutto presente presso le imprese che operano nel settore del drug discovery (31%). Questo è coerente con la tipologia di attività di queste imprese, che hanno la necessità di interfacciarsi con altre imprese per la natura stessa della strategia adottata, quindi sia il team di R&S che il network sono di fondamentale importanza.

Sulla base dei dati raccolti attraverso i questionari e le interviste, è stata fatta una stima del fatturato, degli investimenti e degli addetti R&S per i diversi campi di applicazione che caratterizzano il settore dei farmaci biotech.

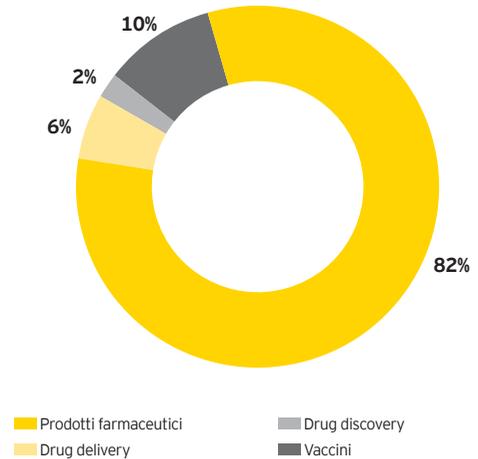
**La maggioranza del fatturato delle imprese del settore del farmaco biotech, così come gli investimenti e gli addetti impiegati in R&S, sono riconducibili all'ambito dei prodotti farmaceutici.**

<sup>1</sup> Un'impresa attiva in più campi di applicazione è contata più volte, pertanto la Figura 2.4, che riporta il numero di imprese per campo di applicazione, non restituisce come totale imprese il campione delle imprese del settore dei farmaci biotech (188).

**Figura 2.6 - Analisi fatturato per campo di applicazione, imprese farmaci biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

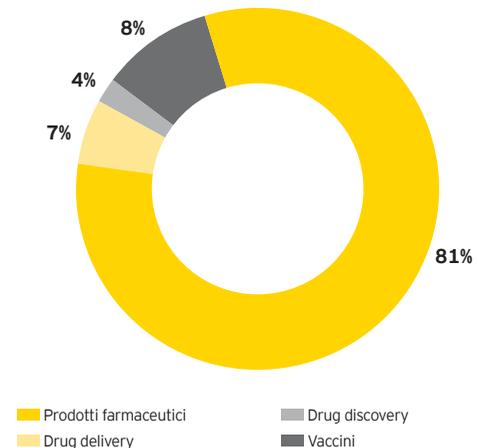


**Figura 2.7 - Analisi investimenti in R&S per campo di applicazione, imprese farmaci biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



Relativamente al fatturato (Figura 2.6), dall'analisi è emerso che il 90% dei ricavi totali delle imprese del settore del farmaco biotech (che ricordiamo essere pari a € 6.129 milioni) è riconducibile ai prodotti farmaceutici (€ 5.511 milioni). Il restante fatturato è legato per il 7% ai vaccini (€ 393 milioni), per il 2% al drug delivery (€ 137 milioni) e per l'1% al drug discovery (€ 88 milioni).

**Figura 2.8 - Analisi addetti R&S per campo di applicazione, imprese farmaci biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



Il campo di applicazione in cui sono presenti i maggiori investimenti delle imprese del settore del farmaco biotech è quello dei prodotti farmaceutici (82%, pari a € 1.196 milioni), seguito dai vaccini (10%, pari a € 147 milioni), dal drug delivery (6%, pari a € 90 milioni) ed, infine, dal drug discovery (2%, pari a € 22 milioni) (Figura 2.7).

Anche dal punto di vista degli addetti in R&S, le imprese del settore del farmaco biotech impiegano maggiormente personale nel segmento dei prodotti farmaceutici (81%, pari a 4.129 addetti), seguito dai vaccini (8%, pari a 433 addetti), dal drug delivery (7%, pari a 335 addetti) e, infine, dal drug discovery (4%, pari a 207 addetti) (Figura 2.8).

# 03

## Analisi dei farmaci biotech in commercio

### Le peculiarità del farmaco biotech

Il farmaco biotech si caratterizza per processi produttivi poco standardizzabili e riproducibili, che incidono in termini di tempi e di costi. Per contro, questi producono ritorni rilevanti in termini di risposta a bisogni di salute oggi non soddisfatti.

La scelta dell'opportuno modello di ricerca, più o meno integrato, può fare la differenza nel settore dei farmaci biotech caratterizzato da:

- ▶ **Processo di R&S:** i tempi delle fasi iniziali del processo di R&S (identificazione della molecola responsabile di una patologia e determinazione della sequenza genica) sono lunghi, anche se lo screening sulle molecole target nella fase di discovery è piuttosto standard. Le successive fasi di sperimentazione e di elaborazione di un processo produttivo stabile e riproducibile sono più critiche, tanto che le possibilità di insuccesso sono piuttosto alte. I test di qualità sono frequenti (fino a 5 volte

più numerosi di quelli necessari per un processo di sintesi), a causa della complessità del processo che richiede un monitoraggio continuo dei risultati intermedi. Le tecniche di produzione sono più difficili da gestire, perché le molecole naturali sono meno stabili di quelle sintetiche: le apparecchiature e gli ambienti devono essere dedicati, il sistema in cui si lavora la molecola deve essere a regime controllato.

- ▶ **Variabilità dei tempi di produzione:** la particolarità del processo produttivo è riconducibile alla variabilità legata ai tempi di produzione. I farmaci biotech infatti sono legati a meccanismi biologici che per loro stessa natura non sono prevedibili con esattezza. Questa caratteristica ha fatto sì che nel mondo biotech si sviluppassero nuove tecniche di programmazione della produzione come ad esempio quelle statistiche.
- ▶ **Costi:** il processo di produzione di un farmaco biotech è costoso, tanto che in ambito biotech le spese in R&S toccano il 25% del fatturato. Le motivazioni sono da ricercarsi nel fatto che

L'analisi dei prodotti in commercio riguarda la valutazione delle informazioni delle 18 imprese del campione che hanno risposto al questionario relativamente a questa sezione.

**I farmaci biotech da noi identificati in commercio sono 44 e sono destinati principalmente alla cura di malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (35%).**

Dalle risposte ricevute, emerge che vi sono in commercio 44 prodotti che rientrano nella classificazione di farmaci biotech.

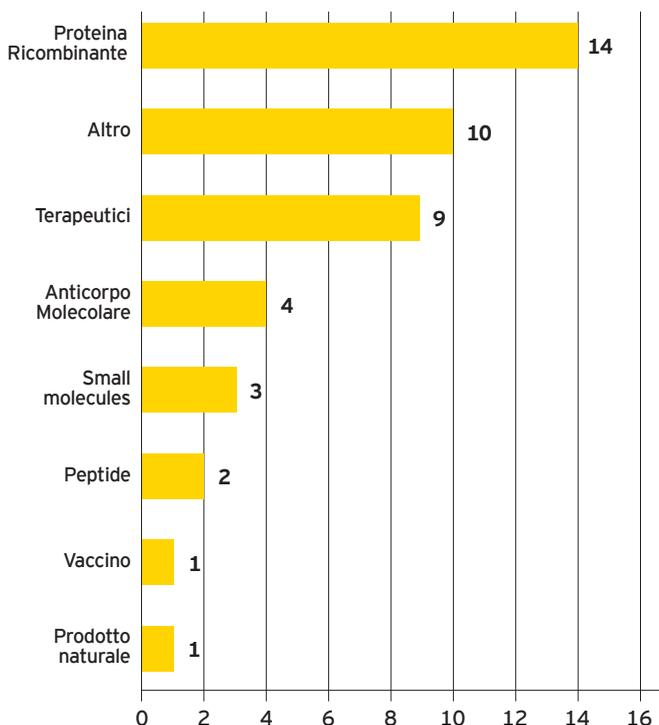
La Figura 3.1 mostra il numero di prodotti in commercio per tipo di prodotto.

La maggior parte dei prodotti biotech in commercio (35%) è per la cura di malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (in prevalenza proteine ricombinanti), mentre il 23% è costituito da farmaci antitumorali (small molecules, anticorpi monoclonali e proteine ricombinanti), oggetto di un processo di R&S che è molto attivo e promettente, come si vedrà in seguito.

I prodotti relativi all'ambito cardiovascolare e dell'ematologia sono il 18%, soprattutto proteine ricombinanti (Figura 3.2). Sul totale dei 44 prodotti in commercio identificati, il 72% è in-patent, mentre il restante 28% è off-patent.

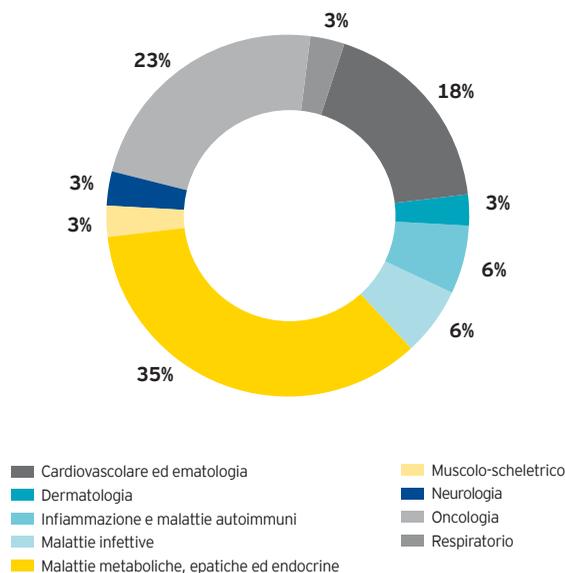
**Figura 3.1 - Numero prodotti in commercio per tipo di prodotto**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



**Figura 3.2 - Numero prodotti in commercio per area terapeutica**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



nello sviluppo e nella produzione di farmaci biotecnologici si riscontrano criticità legate alla natura della tecnologia, che si traducono inesorabilmente in maggiori costi.

- **Impianti produttivi:** in numerosi casi i costi aumentano ulteriormente perché i farmaci biotech devono essere somministrati per iniezione o infusione, per cui è necessario che abbiano caratteristiche di elevata purezza e sterilità. La necessità di produrre un farmaco con tali caratteristiche fa sì che le imprese biotech debbano utilizzare delle strutture e laboratori di elevato livello qualitativo e che permettano di isolare completamente il processo produttivo dall'esterno.
- **Ritorno dell'investimento:** il settore dei farmaci biotech è un mercato più piccolo e con importanti barriere all'entrata, ma che produce grande valore aggiunto per medici e pazienti, che possono beneficiare di risposte terapeutiche mirate per patologie molto serie. Questo rende il settore altamente attrattivo anche in termini di ritorno dell'investimento.

# 04

**Analisi della pipeline  
dei prodotti farmaceutici  
e focus sulle aree terapeutiche**



## Analisi per fasi di sviluppo

Del campione composto da 188 imprese che si occupano di attività inerenti ai farmaci biotecnologici, esaminato nel capitolo 2, è stato possibile analizzare le informazioni raccolte relative alla pipeline per 88 aziende che hanno risposto al questionario inviato.

**La pipeline in Italia dei prodotti in sviluppo e sperimentazione è sempre più ricca (319): la maggior parte dei prodotti ha raggiunto la Fase II e la Fase III (61%), ma il numero elevato di prodotti in fase preclinica è promettente (25%). Più della metà dei prodotti è nella pipeline di imprese del farmaco (che includono farmaceutiche italiane e multinazionali con sede in Italia).**

Dall'analisi del campione è emerso che la pipeline in Italia dei prodotti farmaceutici in fase di R&S registra 319 prodotti, di cui il 54% da imprese del farmaco, il 46% da altre biotech del farmaco (Tabella 4.1).

Più della metà dei prodotti in pipeline è in fase avanzata di sviluppo clinico e ciò fa ben sperare nella futura immissione in commercio di prodotti biotech nati dalla R&S in Italia. Nella nostra analisi, infatti, abbiamo escluso gli studi in R&S che sono stati prevalentemente condotti all'estero, anche per le imprese a capitale estero come le multinazionali con sede in Italia, al fine di identificare il potere innovativo della

realtà italiana. I prodotti in Fase II e in Fase III sono ben il 61% del totale, a dimostrazione del fatto che i progetti italiani stanno progredendo e raggiungendo risultati positivi. È da sottolineare che un numero piuttosto alto (25%) dei prodotti in pipeline si trova nella fase preclinica e ciò indica la promessa del nostro Paese di un futuro orientato alla ricerca e allo sviluppo di farmaci biotech.

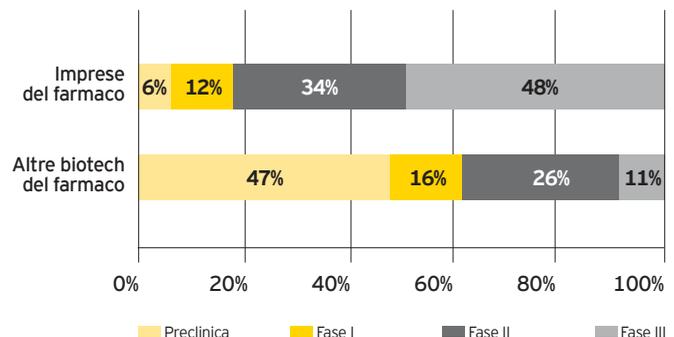
La fase di preclinica è tra le attività principali di altre biotech del farmaco (47%), mentre le imprese del farmaco si concentrano sulle fasi di sviluppo più avanzate (48% in Fase III, 34% in Fase II) (Figura 4.1). Questa evidenza conferma la tendenza delle imprese biotech a posizionarsi in una fase specifica del processo di ricerca e sviluppo e l'integrazione delle attività dei diversi attori del settore, imprese del farmaco e altre biotech del farmaco.

Il ruolo delle altre biotech del farmaco nelle prime fasi della ricerca e sviluppo di un farmaco biotech appare ancora più evidente se si analizzano i prodotti in pipeline in fase di discovery: su 84 progetti segnalati, l'85% di essi è riconducibile alle altre biotech del farmaco, imprese che fanno della specializzazione tecnologica la caratteristica distintiva, nell'ottica di cedere poi i risultati delle proprie attività ad altri soggetti. Questo dato è anche coerente con quanto visto nelle modalità di finanziamento delle imprese, dove è emerso che le altre biotech del farmaco fanno molto ricorso all'autofinanziamento, che attinge risorse dai ricavi generati dalla cessione di prodotti di ricerca.

**Tabella 4.1 - Numero di prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

|               | Imprese del farmaco | Altre biotech del farmaco | Totale     |
|---------------|---------------------|---------------------------|------------|
| Preclinica    | 11                  | 69                        | 80         |
| Fase I        | 20                  | 23                        | 43         |
| Fase II       | 59                  | 39                        | 98         |
| Fase III      | 82                  | 16                        | 98         |
| <b>Totale</b> | <b>172</b>          | <b>147</b>                | <b>319</b> |

**Figura 4.1 - Prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa - incidenza percentuale** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



## Analisi per area terapeutica

**L'oncologia è l'area terapeutica in cui si concentra il maggior numero di progetti di R&S (45%), la maggior parte dei quali è in fase di sviluppo avanzata.**

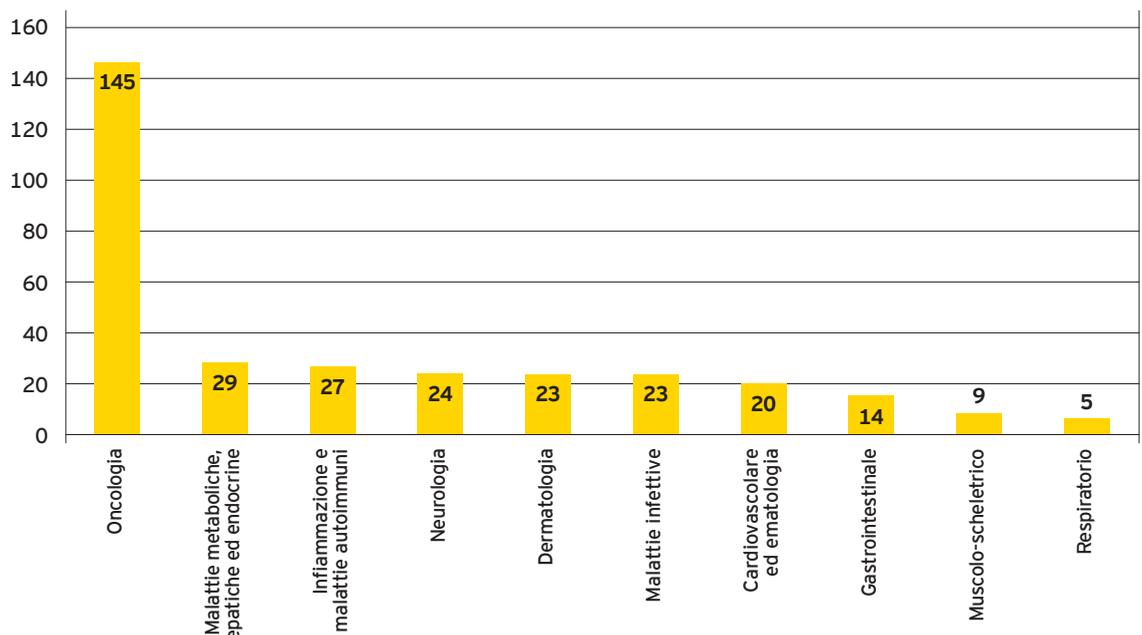
Come già registrato per l'anno 2010, la pipeline in Italia fotografata nel 2011 rivela che le attività di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci riguardano in maggioranza prodotti orientati all'oncologia. Tale dato è rilevato sia per la fase di discovery (in cui il 26% dei progetti è stato avviato in ambito oncologico) che nelle successive fasi di sviluppo. Infatti, 145 progetti sono dedicati ai farmaci antitumorali, mentre quelli attivi in altri ambiti sono in numero nettamente inferiore: citando i più numerosi, 29 riguardano le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine, 27 le infiammazioni e le malattie autoimmuni, 24 la neurologia (che registra una percentuale importante - 25% - per i prodotti in fase di discovery), 23 la dermatologia e 23 le malattie infettive (Figura 4.2).

Quanto all'analisi per area terapeutica condotta per tipologia aziendale, in alcuni casi sembra esserci una tendenza alla specializzazione delle imprese nei vari ambiti.

**L'analisi delle aree terapeutiche per fasi di sviluppo mostra che ci sono differenze nell'avanzamento dei progetti.**

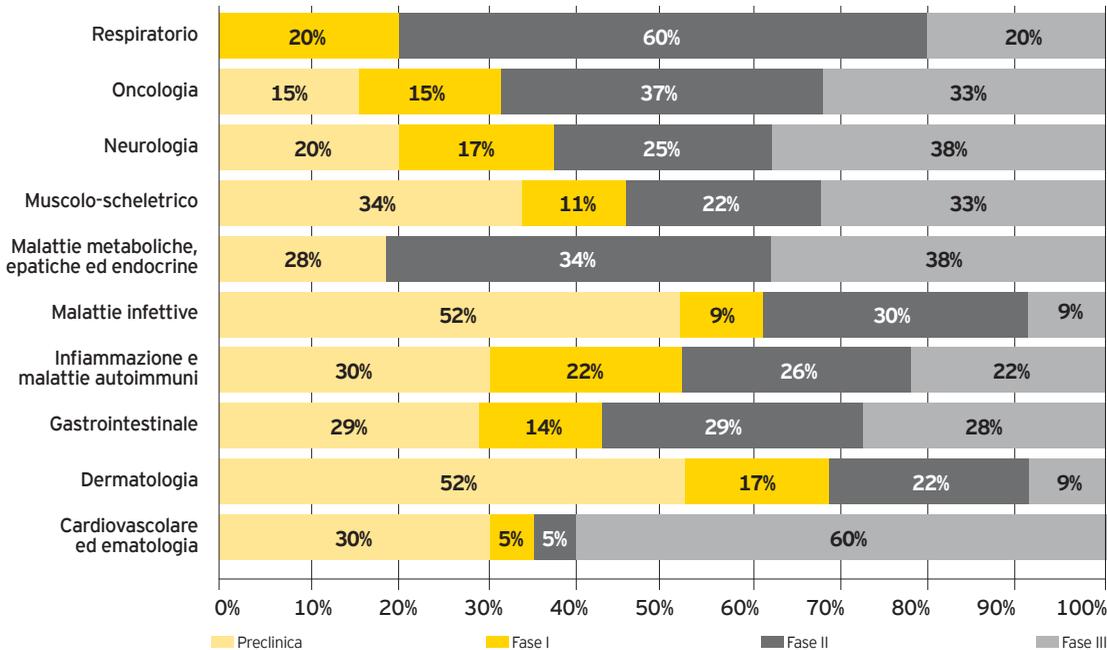
La Figura 4.3 mostra lo stato di avanzamento dei prodotti in pipeline delle aree terapeutiche. La maggior parte dei prodotti oncologici è in Fase II (37%), ma ben il 33% è in Fase III: in termini assoluti, l'oncologia (con 48 prodotti) si afferma il settore terapeutico che ha il maggior numero di prodotti in fase molto avanzata del processo di R&S. Dermatologia e malattie infettive, che entrambe registrano il valore del 52% per le fasi preclinica, sono le aree terapeutiche in cui sono più attive le altre biotech del farmaco e, di conseguenza, si mostra ancora una volta la correlazione tra la tipologia d'azienda, la specializzazione per area terapeutica e la tendenza ad operare su specifiche fasi del percorso di ricerca.

**Figura 4.2 - Numero di prodotti per area terapeutica** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



**Figura 4.3 - Prodotti per area terapeutica, incidenza percentuale del numero di prodotti per fase**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



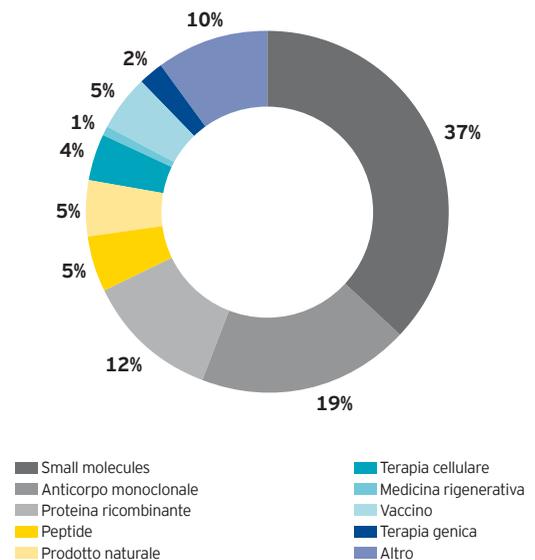
## Analisi per tipo di prodotto

La maggior parte della pipeline è costituita da **small molecules (37%), applicate in prevalenza all'oncologia (31%).**

La Figura 4.4 mostra che i 319 prodotti in pipeline, selezionati sulla base del campione delle 188 imprese che si occupano di farmaci biotech, sono in prevalenza small molecules (37%), identificate e testate con il metodo di screening biotecnologico, che trovano principale applicazione in area oncologica (31%), neurologica (25%) e nel campo delle malattie infettive (13%). Anche gli anticorpi monoclonali (19%) e le proteine ricombinanti (12%) trovano principale applicazione in ambito oncologico, a conferma del fatto che, in prevalenza, gli studi di R&S condotti in Italia riguardano tale area terapeutica. Da notare come i vaccini, a cui viene dedicato in seguito un approfondimento, rappresentino il 5% del totale e la medicina rigenerativa, la terapia genica e la terapia cellulare, oggetto di un'ulteriore analisi dedicata alle terapie avanzate, siano nel complesso il 7% del totale.

**Figura 4.4 - Prodotti per tipologia**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



## Analisi pipeline drug discovery e drug delivery

Oltre alla categoria dei prodotti farmaceutici, per selezionare il campione di analisi del presente Rapporto, relativo alle imprese che si occupano di farmaci biotech, sono state considerate le aziende che svolgono attività nell'ambito della drug discovery e della drug delivery.

Dalle informazioni raccolte attraverso i questionari, è stata analizzata la pipeline di 14 imprese attive in questi ambiti.

Dei 39 prodotti identificati sotto le categorie drug discovery e drug delivery, il 36% dei quali in pipeline riguarda l'area terapeutica oncologica, il 29% la dermatologia ed il 14% le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine.

## Focus sulle aree terapeutiche

**Dall'analisi della pipeline dei progetti per area terapeutica, emerge che il 45% di essi riguarda l'ambito oncologico. Tra le aree terapeutiche per cui negli ultimi anni è cresciuto l'interesse vi sono neurologia e infettivologia.**

L'oncologia è l'area terapeutica in cui si concentra il maggior numero di progetti di R&S per via del fatto che molte patologie non hanno ancora trovato una efficace soluzione terapeutica e rappresenta il segmento del settore farmaceutico che negli ultimi anni è cresciuto maggiormente.

Un altro settore in forte crescita è quello delle neuroscienze, poiché molte malattie neurologiche e degenerative che caratterizzano la nostra società sono strettamente connesse all'aumento delle aspettative di vita e al crescente numero di soggetti interessati da queste malattie, soprattutto anziani. Si tratta di patologie rilevanti, con un elevato impatto in termini di qualità della vita e con elevati costi sanitari e sociosanitari correlati (si pensi alla numerosità dei ricoveri in lungodegenza per soggetti con demenza in fase avanzata, non più gestibili a domicilio).

Infine, la crescente diffusione di malattie infettive, come AIDS ed epatite B, spinge le aziende a investire in questo campo, con l'obiettivo di sviluppare vaccini efficaci contro queste patologie.

Dato il notevole interesse nei confronti di queste aree terapeutiche in termini d'impatto sulla popolazione e, conseguentemente, sull'attività di R&S delle imprese biotech, in questa prima edizione del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico si è scelto di concentrare l'attenzione sulla rilevanza del biotech negli ambiti dell'oncologia, della neurologia e delle malattie infettive.

È importante comunque ricordare che il biotech, oltre ad operare su aree terapeutiche ad alto impatto in termini epidemiologici e di valore del mercato di riferimento, ha una forte attività di R&S in alcune "nicchie", costituite da patologie che non trovano risposta nei farmaci di sintesi. Queste sono, ad esempio, malattie rare quali fibrosi cistica, malattia di Huntington, mieloma multiplo. Un ulteriore settore su cui si stanno concentrando diverse imprese è quello della riparazione di danni a tessuti e organi (per esempio ustioni, necrosi, ecc.).

**Vista l'importanza di oncologia, neurologia e malattie infettive a queste aree terapeutiche è dedicato un focus di approfondimento.**



## ONCOLOGIA

### Impatto della patologia

(Fonte: il portale dell'epidemiologia oncologica - collaborazione tra Istituto Nazionale Tumori e Istituto Superiore di Sanità)

- ▶ I nuovi casi di tumore (incidenza dei tumori) sono in continuo aumento, passando dai 235.000 stimati tra 0 e 84 anni nel 2000 ai 255.000 stimati nel 2010, di cui 481,4 ogni 100.000 abitanti per gli uomini e 440,5 ogni 100.000 abitanti per le donne.
- ▶ Il numero stimato di persone che al 2006 hanno avuto una diagnosi di tumore nel corso della loro vita (prevalenza dei tumori), ossia tutte quelle persone che si sono ammalate di tumore in passato, recente o lontano, ivi compresi coloro che sono guariti, coloro che sono in trattamento per tumori diagnosticati di recente, coloro che sono in terapia per ricaduta ed i malati terminali, è di 2,3 milioni di unità complessive, secondo le ultime stime AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori).
- ▶ Analizzando le tipologie di tumore, si osserva che il tumore alla mammella è il più diffuso tra le donne, con 1.869 casi ogni 100.000 abitanti (pari a 522.235 casi in totale) e 38.000 i nuovi casi. Per gli uomini il più frequente è il tumore

della prostata, con 216.000 casi diagnosticati al 1° gennaio 2006 (prevalenza) e 36.500 nuovi casi all'anno (incidenza). Se invece guardiamo i due sessi, il tumore del colon retto registra il maggior numero di casi diagnosticati in un anno, con 48.900 nuovi casi all'anno.

- ▶ La mortalità per tumore rimane comunque significativa. In Italia sono 220,5 i decessi per tumore per 100.000 abitanti stimati al 2010.
- ▶ Riguardo alla sopravvivenza, negli ultimi venti anni la sopravvivenza a 5 anni dei malati di tumore è aumentata sia negli uomini che nelle donne, con attenuazione delle differenze tra i due generi.

**Tabella 4.2 - Dati epidemiologici patologie oncologiche - anno 2010** (Fonte: portale dell'epidemiologia oncologica)

| Dati epidemiologici patologie oncologiche |                              |
|---|------------------------------|
| Incidenza                                 | 255.000 nuovi casi/anno      |
| Prevalenza                                | 2.244.000 casi diagnosticati |
| Mortalità                                 | 122.000 decessi/anno         |



### Cosa fa il biotech:

- ▶ I farmaci biotech hanno l'obiettivo di identificare le cellule cancerose e operare selettivamente, concentrandosi sui processi di sviluppo di tali cellule. Pertanto, tra le patologie oncologiche, sono prioritarie per il biotech quelle dall'evoluzione più rapida e dai tassi di mortalità più elevati (come pancreas, polmone, fegato, cervello, ecc.), poiché sono meno coperte da terapie di sintesi.
- ▶ Il numero di prodotti in pipeline relativi all'ambito oncologico è 145, di cui 22 in preclinica, 22 in Fase I, 53 in Fase II e 48 Fase III. Si nota come questo ambito sia caratterizzato da un ampio numero di progetti, molti dei quali (70%) sono già in fase avanzata di sviluppo clinico. Di questi studi, l'analisi per tipo di prodotto rivela che il 38% riguarda anticorpi monoclonali e il 31% small molecules.
- ▶ Dei prodotti in commercio oggetto di rilevazione (44), 23% di essi riguarda l'ambito oncologico, di cui il 37% sono small molecules e il 25% anticorpi monoclonali.

## NEUROLOGIA

### Impatto della patologia

In questa sezione viene fatto riferimento alle principali patologie neurologiche d'interesse in chiave biotech, ovvero patologie neurodegenerative del Sistema Nervoso Centrale (SNC) che causano la perdita progressiva di struttura e funzioni neuronali, come:

- demenze
- sclerosi multipla (SM)
- sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Demenze (fonte: Associazione Alzheimer)

In Italia oggi si stimano quasi 800 mila persone affette da demenza, circa 120 mila l'anno sono i nuovi casi: il 3,2% degli anziani tra i 70 ed i 79 anni e quasi l'11% degli ultra ottantenni.

Sclerosi multipla (fonte: Associazione Italiana Sclerosi Multipla)

Nel mondo, si contano circa 2,5-3 milioni di persone con SM, di cui 400.000 in Europa e circa 63.000 in Italia. La SM può esordire a ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni e nelle donne, che risultano colpite in numero doppio rispetto agli uomini. Per frequenza, nel giovane adulto è la seconda malattia neurologica e la prima di tipo infiammatorio cronico.

Sclerosi laterale amiotrofica

(fonte: Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica)

Generalmente si ammalano di SLA individui adulti di età superiore ai 20 anni, di entrambi i sessi, con maggiore frequenza dopo i 50 anni. In Italia si manifestano in media tre nuovi casi di SLA al giorno e si contano circa sei ammalati ogni 100.000 abitanti.

**Tabella 4.3 - Dati epidemiologici patologie neurologiche - anno 2010**

| Dati epidemiologici patologie neurologiche |            |                            | Fonte                  |
|--|------------|----------------------------|------------------------|
| Demenze                                    | Incidenza  | 120.000 nuovi casi/anno    | Associazione Alzheimer |
|  | Prevalenza | 800.000 casi diagnosticati |                        |
| Sclerosi multipla                          | Incidenza  | 1.800 nuovi casi/anno      | Epicentro ISS          |
|  | Prevalenza | 63.000 casi diagnosticati  | AISM                   |
| Sclerosi laterale amiotrofica              | Incidenza  | 1.095 nuovi casi/anno      | AISM                   |
|  | Prevalenza | 3.660 casi diagnosticati   |                        |

### Cosa fa il biotech:

- Le bioterapie possono intervenire a livello di ricostruzione dei tessuti lesionati, sia a causa di patologie neurodegenerative sia di traumi, come nel caso del midollo spinale.
- I prodotti in pipeline relativi all'am-

bito neurologico sono 24: 5 in fase preclinica, 4 in Fase I, 6 in Fase II e 9 in Fase III. Oltre il 60% dei progetti è in fase di sviluppo avanzata, ma è doveroso sottolineare che i progetti neurologici in fase di discovery sono 21, secondi solo ai progetti in ambito oncologico, pari al 25%

del totale. Questi dati denotano il forte interesse nelle patologie neurologiche e il potenziale di sviluppo della pipeline.

- Il 3% dei prodotti in commercio identificati è classificabile come farmaco per la cura delle patologie neurologiche.

## MALATTIE INFETTIVE

### Impatto della patologia

Il biotech è attivo su numerose patologie che rientrano nell'area terapeutica delle malattie infettive, sia come vaccini sia come prodotti farmaceutici.

In questa sede, sembra importante soffermarci soprattutto su due patologie particolarmente interessanti in chiave biotech, ovvero l'HIV e l'epatite B, sia per i dati epidemiologici d'impatto sulla popolazione sia per la presenza di bisogni non coperti in modo completamente efficace dai farmaci di sintesi.

#### HIV

Il Ministero della Salute, con il DM del 31 marzo 2008 ha istituito il sistema di sorveglianza nazionale delle nuove

diagnosi di infezione da HIV. I dati riportati da questo sistema di sorveglianza indicano che nel 2010 sono stati diagnosticati 5,5 nuovi casi di HIV positivi ogni 100.000 residenti.

Le stime effettuate, usando il metodo proposto dall'Unaid, indicano che il numero delle persone viventi con infezione da HIV (compresi i casi con AIDS e le persone che ignorano di essere infette) è aumentato passando da 135.000 casi nel 2000 a 157.000 casi nel 2010.

#### Epatite B

In Italia, dai dati del Ministero della Salute, emerge che ci sono stati nel 2009 quasi 800 nuovi casi. Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità sono 900 mila gli italiani, soprattutto adulti, con epatite B cronica in Italia, ma solo 20 mila sono in cura, appena il 2%.

**Tabella 4.4 - Dati epidemiologici malattie infettive - anno 2010**

| Dati epidemiologici malattie infettive |            |                            | Fonte                  |
|--|------------|----------------------------|------------------------|
| HIV                                    | Incidenza  | 3.355 nuovi casi/anno      | Ministero della Salute |
|  | Prevalenza | 157.000 casi diagnosticati |                        |
| Epatite B                              | Incidenza  | 800 nuovi casi/anno        | Ministero della Salute |
|  | Prevalenza | 20.000 casi diagnosticati  |                        |

### Cosa fa il biotech:

- ▶ HIV: la terapia HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy - è una terapia consistente nella combinazione di 3 o più farmaci da assumere regolarmente e frequentemente) crea problemi di aderenza terapeutica del paziente, di complessità nel formulare la combinazione e di effetti collaterali. I farmaci biotech hanno l'obiettivo di favorire la compliance e quindi l'efficacia terapeutica, per-

mettendo l'adozione di piani terapeutici che includono un solo farmaco.

- ▶ Epatite B: esiste un nuovo tipo di vaccini, elaborati utilizzando il DNA ricombinato, che non contiene derivati del sangue.
- ▶ Dall'analisi della pipeline e dei prodotti in commercio, emerge comunque che l'area terapeutica delle malattie infettive in chiave biotech, oltre ad HIV ed Epatite B, comprende numerose patologie, quali tuber-

colosi, malaria, influenza, epatite C.

- ▶ Per quanto riguarda in generale i progetti in pipeline volti a sviluppare farmaci per contrastare le malattie infettive, essi sono 23: 12 sono in fase di preclinica (52%), 2 in Fase I, 7 in Fase II e 2 in Fase III. Quanto all'analisi per tipologia, si nota che il 48% dei prodotti in sviluppo sono small molecules e il 40% vaccini.
- ▶ Il 6% dei prodotti in commercio sono farmaci per la cura di malattie infettive.

# 05

## Le imprese del settore del farmaco biotech

Analisi per dimensione



**Come già detto in precedenza, il campione di riferimento su cui è svolta l'analisi è composto da 188 imprese operanti nello sviluppo, nella produzione e nella vendita di farmaci biotech, che nel complesso fatturano € 6.129 milioni e investono in R&S € 1.454 milioni.**

La successiva analisi viene condotta differenziando il campione sulla base delle dimensioni: micro e piccole imprese (cioè le imprese con un numero di addetti totale inferiore alle 50 unità), medie imprese (numero di addetti compreso tra 50 e 250) e grandi imprese (con più di 250 dipendenti totali).

## Micro e piccole imprese

**Micro e piccole imprese, nate come start-up o spin-off accademici, operano principalmente in prossimità di parchi scientifici e sono il 68% delle imprese attive nell'ambito dei farmaci biotech.**

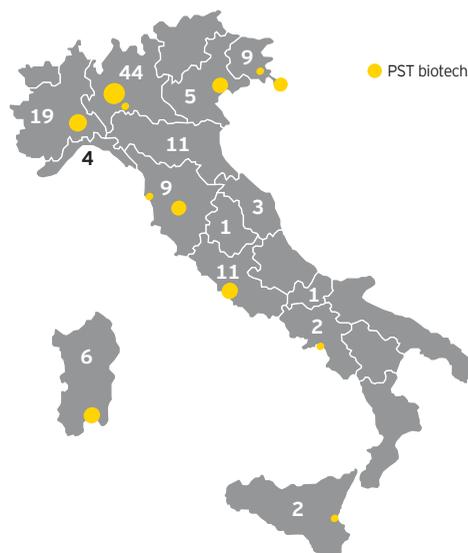
Le micro e piccole imprese che operano nel settore del farmaco biotech sono 127, ovvero il 68% del totale. Sono quindi un numero rilevante e una realtà importante nel settore dei farmaci biotecnologici, anche se in termini di risultati economici sono ancora poco incisive.

Analizzando la loro origine, emerge che la maggior parte delle micro e piccole imprese nasce come start-up (38%) o come spin-off accademico (20%) e che in genere tendono a localizzarsi nei pressi di un Parco Scientifico e Tecnologico - PST (48%). Tale evidenza, osservata per micro e piccole imprese che operano in vari settori biotech, denota come il parco incubatore sia un soggetto di estrema importanza per le imprese che non hanno ancora una dimensione rilevante, in quanto si trovano in fase di avviamento. Fare parte del network del parco, infatti, consente loro di trarre grandi vantaggi dalle sinergie che nascono con chi opera in settori simili o complementari, di condividere strumenti e conoscenze e di entrare più facilmente in contatto con possibili finanziatori.

La Figura 5.1 mostra la distribuzione geografica delle micro e piccole imprese del farmaco biotech e la loro localizzazione nei pressi dei parchi scientifici e tecnologici.

**Figura 5.1 - Localizzazione geografica delle micro e piccole imprese farmaci biotech e dei PST**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



**Alle imprese micro e piccole è riconducibile il 5% del fatturato delle imprese del settore dei farmaci biotech. Per sostenere le proprie attività e investire in R&S esse ricorrono ai finanziamenti pubblici e ai fondi di venture capital e private equity come principali fonti di finanziamento.**

Per le imprese micro e piccole i finanziamenti, così come lo sfruttamento di tecnologie/servizi di terzi, sono di estrema importanza perché il fatturato generato da questa tipologia d'impresa raggiunge il 5% del totale del fatturato delle imprese attive nell'ambito dei farmaci biotech, ovvero € 299 milioni. Tali valori non possono quindi consentire la sostenibilità di lungo periodo di pipeline lunghe e costose senza un supporto esterno, in termini di risorse monetarie e non. Ne consegue che, per finanziare le proprie attività, le imprese micro e piccole ricorrono principalmente ai finanziamenti pubblici (48%) e ai fondi di venture capital/private equity (44%).

Le imprese micro e piccole appaiono comunque molto attive negli investimenti in R&S, reinvestendo una larga parte dei finanziamenti ricevuti, tanto che partecipano con € 307 milioni al totale degli investimenti in R&S delle imprese del farmaco biotech (21%). Il numero di addetti impiegati in R&S, inoltre, è pari a 741 unità (il 14% del totale addetti in R&S delle imprese del settore dei farmaci biotech).

Quanto alla pipeline, le imprese micro e piccole contano 101 prodotti in sviluppo, ovvero il 32% del totale dei progetti in fase di R&S. Più della metà dei prodotti in pipeline è in fase preclinica (55%), a dimostrazione del fatto che le imprese di micro e piccola dimensione si concentrano soprattutto sulle fasi iniziali della pipeline. La restante parte si divide tra la Fase I (17%), la Fase II (19%) e la Fase III (9%). Il 23% dei prodotti in R&S sono relativi all'ambito dell'oncologia, il 16% alla dermatologia, così come il 16% alla neurologia. Guardando alla tipologia di prodotto, in pipeline sono presenti soprattutto small molecules (24%), proteine ricombinanti (11%) e vaccini (11%).

La Tabella 5.1 mette in correlazione la tipologia di organizzazione, le strategie di accordo che le imprese scelgono e le principali fonti di finanziamento per le quali optano.

**La maggioranza dichiara di essere pipeline centric (50%), ma una percentuale significativa si registra anche per i modelli technology centric (23%) e know how centric (27%). In tutti i casi, la partnership è l'accordo prevalente, mentre le fonti di finanziamento sono molteplici.**

Le imprese micro e piccole che risultano essere pipeline centric (50%) hanno dichiarato di ricorrere nel 33% dei casi a partnership e nel 19% ad accordi di in-licensing. Per queste imprese, una quota significativa dei finanziamenti proviene da fondi di venture capital e private equity (35%) che nelle aziende pipeline centric vedono una possibilità di ritorni futuri. Quanto alle technology centric (23% del totale), ancora una volta gli accordi di partnership sono la principale strategia di collaborazione (53%), anche se il 18% ha dichiarato di ricorrere ad accordi di in-licensing e all'acquisizione di prodotti/servizi esterni. Infine, per quanto concerne le imprese che adottano il modello know how centric (27% del totale), le partnership risultano le strategie di accordo più rilevanti (48%) ed i finanziamenti pubblici la principale fonte di finanziamento (32%).

**Tabella 5.1 - Correlazione tra modello organizzativo, strategie di accordo e fonti di finanziamento, imprese farmaci biotech micro e piccole** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

| Modello            | Percentuale imprese che adottano il modello | Principali strategie di accordo  | Principali fonti di finanziamento  |
|--------------------|---|--|--|
| Pipeline centric   | 50%   | Partnership (33%)<br>In-licensing (19%)  | Venture Capital/Private Equity (35%)<br>Autofinanziamento (21%)                |
| Technology centric | 23%   | Partnership (53%)<br>In-licensing (18%)<br>Acquisizione prodotti/servizi (18%) | Finanziamenti pubblici (32%)<br>Autofinanziamento (32%)                        |
| Know how centric   | 27%   | Partnership (48%)<br>In-licensing (19%)<br>Acquisizione prodotti/servizi (19%) | Finanziamenti pubblici (32%)<br>Autofinanziamento (29%)<br>Indebitamento (14%) |

**Le micro e piccole imprese sono indispensabili nella catena del valore del farmaco biotech perché si registra una tendenza alla specializzazione nelle prime fasi di R&S.**

Anche se la maggioranza delle micro e piccole imprese del settore del farmaco biotech dichiara di essere rivolta al mercato, dalle interviste è emerso che, per sostenere le proprie ricerche, il modello di gestione della filiera che prevalentemente viene adottato da questa tipologia di imprese è RIPCO (*Royalty Income Pharmaceutical Companies*). Tale modello prevede che le imprese si concentrino sui primi stadi della catena del valore, ovvero sulla fase di discovery e sullo sviluppo preclinico, per poi trasferire la proprietà intellettuale a un'altra azienda in grado di terminare la ricerca, produrre e commercializzare il farmaco biotech.

Per le fasi finali delle pipeline è infatti previsto un accordo di partnership con imprese generalmente di media o grande dimensione, dotate di competenze e risorse che permettono di portare avanti la sperimentazione fino al mercato, in contropartita a royalties sui ricavi di vendita del prodotto finale. Si tratta generalmente della strategia adottata dalle start-up o altre biotech che si dedicano alla R&S di un nuovo farmaco, i cui ricavi sono quindi legati ai risultati degli studi dei partner che sviluppano le molecole trasferite o agli accordi di vendita delle molecole. Una delle imprese intervistate, ad esempio, acquista molecole in early discovery da centri di ricerca accademici e porta avanti il processo di sviluppo fino alla fase preclinica, in cui è prevista una strategia d'uscita concedendo in out-licensing i risultati dei progetti a imprese di media/grande dimensione.

## Medie imprese

**Le imprese di media dimensione sono il 15% del totale: ad esse è riconducibile il 5% del fatturato delle imprese del settore del farmaco biotech e il 15% degli investimenti in R&S.**

Al comparto dei farmaci biotecnologici appartengono 28 imprese di media dimensione, ovvero con un numero di addetti totali compreso tra le 50 e le 250 unità. Nel complesso le medie imprese rappresentano il 15% del totale. Quanto alla loro origine, la composizione del campione è

piuttosto variegata: il 29% nasce come start-up, il 25% come filiale di multinazionale, il 21% come spin-off o spin-out industriale, il 17% come spin-off accademico e l'8% da farmaceutiche italiane. Questo tipo di imprese tende ad avere sede autonoma (79% dei casi); il restante 21% si localizza nei pressi di università, centri clinici o istituti di ricerca (17%) o in un parco scientifico o incubatore (4%). La Figura 5.2 mostra la localizzazione geografica delle imprese di media dimensione: si nota come tali imprese si concentrino soprattutto in Lombardia (12) e Lazio (6), mentre non sono ancora presenti nel sud Italia.

**Figura 5.2 - Localizzazione geografica delle medie imprese farmaci biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



Le medie imprese che si occupano di farmaci biotech registrano un fatturato pari a € 289 milioni (5% del totale) ed investimenti in R&S per € 216 milioni (15% del totale). Una quota consistente degli investimenti destinati allo sviluppo delle pipeline è frutto di autofinanziamento.

**Le medie imprese hanno prodotti in pipeline in fase di ricerca avanzata (65%) e sono in prevalenza focalizzate sullo sviluppo di una pipeline robusta (50% pipeline centric).**

Con 910 persone attive nell'ambito della ricerca e sviluppo (18%), le medie imprese portano avanti nella filiera di R&S dei farmaci biotech 80 progetti, ovvero il 25% del totale prodotti delle imprese del settore dei farmaci biotech.

Di questi prodotti, la maggioranza è in Fase II o in Fase III di sviluppo clinico (65%), fasi che riguardano rispettivamente il 40% e il 25% dei progetti. I progetti in fase preclinica sono il 17%, mentre quelli in Fase I sono il 18%.

Quanto alla tipologia di prodotto, la maggior parte dei progetti nella pipeline di imprese di media dimensione sono small molecules (30%), proteine ricombinanti (20%) o anticorpi monoclonali (16%). Il 54% dei prodotti trova applicazione nell'ambito dell'oncologia, mentre aree terapeutiche come quella delle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine, quella delle infiammazioni e delle malattie autoimmuni e quella gastrointestinale risultano interessate da attività di R&S, ciascuna rispettivamente nell'8% dei casi.

Per sostenere le proprie attività, le medie imprese ricorrono soprattutto ai finanziamenti pubblici (39%) e all'indebitamento (33%).

**Indipendentemente dal modello strategico adottato, la principale forma di collaborazione scelta da oltre la metà delle imprese di media dimensione è la partnership e la principale fonte di finanziamento è costituita dai finanziamenti pubblici.**

Il 50% delle medie imprese dichiara di essere pipeline centric, il 33% know how centric, il 17% technology centric. La Tabella 5.2 mostra per ogni modello sopra indicato la strategia più adottata e la principale fonte di finanziamento. Si nota come le imprese di medie dimensioni, indipendentemente dal modello organizzativo adottato, scelgono come principale strategia di collaborazione la partnership. In particolare, nel caso di imprese technology centric, tale strategia risulta scelta nel 50% dei casi, nel caso di imprese know how centric nel 43% e nel caso di imprese pipeline centric nel 33%. Anche l'out-licensing è un accordo molto ricercato (33% per pipeline centric, 29% per know how centric, 25% per technology centric). Quanto alle fonti di finanziamento, ancora una volta non si notano particolari differenze tra i modelli strategici adottati, essendo i finanziamenti pubblici ed il ricorso all'indebitamento le principali scelte per le medie imprese.

**Tabella 5.2 - Correlazione tra modello organizzativo, strategie di accordi e fonti di finanziamento, medie imprese farmaci biotech**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

| Modello            | Percentuale imprese che adottano il modello | Principali strategie di accordo                                | Principali fonti di finanziamento  |
|--------------------|---|--|--|
| Pipeline centric   | 50%   | Partnership (33%)<br>Out-licensing (33%)                       | Finanziamenti pubblici (38%)<br>Autofinanziamento (25%)<br>Indebitamento (25%) |
| Technology centric | 17%   | Partnership (50%)<br>In-licensing (25%)<br>Out-licensing (25%) | Finanziamenti pubblici (50%)<br>Indebitamento (50%)                            |
| Know how centric   | 33%   | Partnership (43%)<br>Out-licensing (29%)                       | Finanziamenti pubblici (40%)<br>Indebitamento (30%)                            |

### Le medie imprese dichiarano un modello strategico volto all'integrazione orizzontale con altre imprese.

Dalle interviste è emerso che il modello di ricerca prevalente nel caso di imprese di media dimensione che non si occupano della ricerca ma che acquistano da altri soggetti prodotti in fasi di sperimentazione più avanzata (preclinica o clinica) è il modello NRDO (*No Research, Development Only*).

Tale modello riguarda solitamente aziende farmaceutiche di media dimensione che prendono in licenza prodotti che sono in fase di test preclinici o clinici. Tali imprese finanziano le proprie attività con i prodotti che riescono a portare sul mercato (anche non biotech) e, spesso, fanno ricorso anche a fonti di finanziamento esterne per sostenere le proprie attività.

Un altro modello che sembra ben rappresentare la realtà delle medie imprese è il VIPCO (*Virtually Integrated Pharma Company*), uno schema di lavoro che prevede il coinvolgimento di più soggetti integrati orizzontalmente. Tipico di imprese con un numero circoscritto di dipendenti che hanno scelto di occuparsi delle attività di project management, si basa sulla costruzione di una rete di collaborazioni orizzontali tra più aziende per la gestione in outsourcing di quasi tutte le attività.

## Grandi imprese

**Le 33 grandi imprese attive nell'ambito dei farmaci biotech, principalmente multinazionali con sede in Italia e farmaceutiche italiane, contribuiscono al 90% del settore e al 64% degli investimenti in R&S.**

Le grandi imprese che operano nel settore dei farmaci biotech sono 33, ovvero il 17% del totale, ma ad esse è riconducibile la maggior parte del fatturato, degli investimenti in R&S e degli addetti impiegati in R&S dell'intero settore dei farmaci biotecnologici.

Le grandi imprese sono soprattutto filiali di multinazionali con sede in Italia (59%) o farmaceutiche italiane (31%). Come è

ragionevole aspettarsi guardando alla loro origine, la quasi totalità delle imprese di grandi dimensioni ha sede autonoma (93%). È bene segnalare che in Italia è cresciuto nell'ultimo periodo l'interesse da parte delle grandi farmaceutiche nei confronti dei parchi scientifici e degli incubatori, realtà che consentono loro di fare investimenti e di entrare in contatto e collaborare con piccole imprese orientate all'eccellenza tecnologica. Come vedremo a breve, le grandi farmaceutiche stanno via via abbracciando modelli di organizzazione integrati orizzontalmente, da cui lo sviluppo di una rete sempre più interconnessa tra realtà che presentano caratteristiche differenti ma con obiettivi di eccellenza comuni.

La Figura 5.3 mostra la localizzazione geografica delle imprese di grandi dimensioni che operano nel settore dei farmaci biotech. Ancora una volta la Lombardia è la regione che conta il maggior numero di imprese (18), seguita dal Lazio (8).

**Figura 5.3 - Localizzazione geografica delle grandi imprese farmaci biotech** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)



Come anticipato, la maggior parte del fatturato delle imprese del farmaco biotech è dovuto alle grandi imprese: il 90%, ovvero € 5.541 milioni, è infatti ad esse riconducibile. Quanto agli investimenti in R&S, le imprese di grandi dimensioni contano per il 64%, con € 930 milioni investiti.

Il numero di addetti impiegati in R&S è rilevante (68% del totale, per 3.452 unità), così come il numero dei progetti in pipeline. Le grandi imprese portano avanti lungo la filiera di creazione del farmaco biotech 138 progetti, il 43% del totale. Tali prodotti sono in fase di sviluppo molto avanzata: il 50% è in Fase III e il 34% è in Fase II e ciò fa ben sperare in una futura immissione in commercio di prodotti farmaceutici biotech frutto della ricerca fatta in Italia. Gli anticorpi monoclonali sono la tipologia di prodotti su cui si concentra la R&S delle grandi imprese (36%), seguiti dalle small molecules (31%). Quanto ai settori di applicazione, il 57% riguarda l'area terapeutica dell'oncologia, a seguire l'11% le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine e l'8% le infiammazioni e malattie autoimmuni. La restante parte si divide tra gli ambiti della neurologia, delle malattie infettive, cardiovascolare e dell'ematologia.

**Per sostenere le proprie attività lungo la pipeline (138 progetti in attivo), le grandi imprese ricorrono all'indebitamento (50%) o si autofinanziano (38%). Esse sono in prevalenza pipeline centric (85%).**

Il 50% delle grandi aziende dichiara di aver fatto ricorso all'indebitamento, ma il 36% afferma di riuscire ad autofinanziare le proprie attività, valore che sale al 38% per le imprese pipeline centric.

Dalla nostra analisi è emerso che l'85% delle imprese del farmaco ha scelto il modello pipeline centric, il 9% il know how centric e il 6% il technology centric. Guardando la Tabella 5.3, appare chiaro che per le imprese pipeline centric, che rappresentano in maniera significativa il gruppo delle imprese del farmaco di grandi dimensioni, scelgono accordi di in-licensing per prodotti da portare avanti nelle fase di ricerca avanzata (62%) o accordi di partnership (15%): queste evidenze denotano la complementarità delle attività delle imprese del settore del farmaco biotech e la tendenza a entrare nella catena del valore in momenti diversi, a seconda della propria specificità e del proprio modello di organizzazione. Per sostenere il proprio operato, vista la necessità di grandi capitali, le imprese pipeline centric ricorrono soprattutto all'indebitamento (46%) e all'autofinanziamento (38%). Quanto alle imprese know how centric e technology centric si nota come facciano ricorso a più tipi di accordi (soprattutto partnership, in-licensing e out-licensing) e che l'indebitamento risulta la principale fonte di finanziamento (dal 50% per le imprese know how centric al 100% per le technology centric).

**Tabella 5.3 - Correlazione tra modello organizzativo, strategie di accordi e fonti di finanziamento, grandi imprese farmaci biotech**

(Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

| Modello            | Percentuale imprese che adottano il modello | Principali strategie di accordo   | Principali fonti di finanziamento                   |
|--------------------|---|---|---|
| Pipeline centric   | 85%   | In-licensing (62%)<br>Partnership (15%)   | Indebitamento (46%)<br>Autofinanziamento (38%)      |
| Technology centric | 6%  | Partnership (25%)<br>In-licensing (25%)<br>Out-licensing (25%)<br>Acquisizione prodotti/servizi (25%) | Indebitamento (100%)                                |
| Know how centric   | 9%  | Partnership (25%)<br>In-licensing (25%)<br>Out-licensing (25%)  | Finanziamenti pubblici (50%)<br>Indebitamento (50%) |



**Il modello organizzativo più tradizionale per le imprese di grandi dimensioni è quello verticalmente integrato, ma si registrano casi in cui c'è una tendenza sempre più marcata alla collaborazione, tanto che gli accordi di partnership sono sempre più importanti.**

Dalle interviste è emerso che il modello più tradizionale delle imprese farmaceutiche di grandi dimensioni è il FIPCO (*Full Integrated Pharmaceuticals Company*), in cui la strategia è quella di costruire una pipeline verticalmente integrata che permetta di bilanciare l'attività lungo l'intera catena del valore. L'azienda che adotta questo modello, infatti, conduce le attività di ricerca, si occupa dello sviluppo del prodotto, dello sviluppo clinico, della produzione, della vendita, del marketing e della distribuzione. Un'estensione di questo modello prevede anche il coinvolgimento dell'impresa nella fase di servizi clinici. Data la grande quantità di risorse necessarie, poche aziende biotech sviluppano questo modello, anche se l'obiettivo finale per molte imprese rimane una

struttura tradizionale di questo tipo, che consente un rendimento a lungo termine. Negli ultimi anni, si è rivelato sempre più difficile abbracciare un modello di questo tipo, a causa dei notevoli costi relativi all'intero iter di sviluppo e commercializzazione.

Il modello più recente e innovativo è il cosiddetto *Fully Integrated Pharmaceutical Network* (FIPNET): in questo caso la società, generalmente una grande impresa del farmaco, si focalizza solo su certe attività ritenute "core" nello sviluppo della molecola e si appoggia ad un network di imprese complementari, generalmente altre biotech del farmaco, in modo da seguire lo sviluppo completo delle molecole. In qualsiasi punto della catena del valore, l'azienda può scegliere di appoggiarsi a terzi, pur mantenendo il controllo del processo di sviluppo del prodotto. È un modello di interazione stretta tra la grande impresa che sostiene tale approccio e le aziende a cui essa commissiona parte delle attività, specializzate nel prodotto o servizio richiesto.

# 06

## Approfondimenti



## 6.a Sperimentazione clinica di prodotti biotech in Italia

**Carlo Tomino, Coordinatore Area Pre-Autorizzazione e Direttore Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco**

Le tabelle sotto riportate, sono state tratte dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC) gestito e coordinato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (<http://ricerca-clinica.agenziafarmaco.it>). I dati riportati si riferiscono al triennio 2008-2010.

È importante sottolineare come, dopo aver raggiunto il picco massimo degli ultimi dieci anni, analogamente a ciò che si è osservato in altri Paesi europei, anche in Italia nel triennio osservato 2008-2010 c'è stata una progressiva contrazione del numero assoluto di studi clinici interventistici (Tabella 6.1). Va anche detto che si è profondamente trasformata negli anni la distribuzione degli studi per fase. Infatti, nel 2010 gli studi di Fase I hanno raggiunto l'8% del totale, le ricerche di Fase II il 37,4%, quelle di Fase III il 42,1% e gli studi di Fase IV l'11,7%.

In funzione della trasformazione strutturale dell'Osservatorio, si è potuta effettuare un'analisi mirata sulle sperimentazioni cliniche riguardanti prodotti biotecnologici, che nel periodo osservato (2008-2010) sono state 665 (Tabella 6.2). È importante evidenziare come ormai circa un terzo del totale degli studi clinici riguardano prodotti biotech.

**Tabella 6.1 - Sperimentazioni cliniche in Italia**

| ANNO          | Numero di sperimentazioni cliniche |
|---------------|------------------------------------|
| 2008          | 878                                |
| 2009          | 752                                |
| 2010          | 660                                |
| <b>Totale</b> | <b>2.290</b>                       |

**Tabella 6.2 - Sperimentazioni cliniche su prodotti biotech in Italia**

| ANNO          | Numero di sperimentazioni cliniche | % sul totale delle sperimentazioni cliniche |
|---------------|------------------------------------|---|
| 2008          | 244                                | 27,8  |
| 2009          | 232                                | 30,8  |
| 2010          | 189                                | 28,6  |
| <b>Totale</b> | <b>665</b>                         | <b>29,0</b>                                 |

Ancora più interessante è il dato della ricerca biotech scorporata per fase (Tabella 6.3). Infatti, nel 2010, la Fase I sui prodotti biotech ha sfiorato il 10% del totale e gli studi di Fase II sono stati il 36,8%. Questo significa un sostanziale aumento della ricerca *early phase* condotta presso le strutture nazionali, a testimonianza dell'elevata eccellenza clinica raggiunta dai ricercatori italiani.

**Tabella 6.3 - Sperimentazioni cliniche su prodotti biotech in Italia per anno e fase**

| Fase          | 2008       | 2009       | 2010       | Numero sperimentazioni cliniche | %            |
|---------------|------------|------------|------------|---------------------------------|--------------|
| Fase I        | 21         | 21         | 24         | 66                              | 9,9          |
| Fase II       | 85         | 88         | 72         | 245                             | 36,8         |
| Fase III      | 110        | 98         | 79         | 287                             | 43,2         |
| Fase IV       | 28         | 25         | 13         | 66                              | 9,9          |
| Bioeq./Biod.  | 0          | 0          | 1          | 1                               | 0,2          |
| <b>Totale</b> | <b>244</b> | <b>232</b> | <b>189</b> | <b>665</b>                      | <b>100,0</b> |

Tabella 6.4 - Sperimentazioni cliniche su prodotti biotech in Italia per anno ed area terapeutica

| Area Terapeutica  | 2008       | 2009       | 2010       | Numero sperimentazioni cliniche | %            |
|---|------------|------------|------------|---------------------------------|--------------|
| Neoplasie   | 68         | 79         | 55         | 202                             | 30,4         |
| Malattie del sistema ematico e linfatico                                    | 39         | 37         | 28         | 104                             | 15,6         |
| Malattie del sistema immunitario  | 20         | 24         | 18         | 62                              | 9,3          |
| Malattie dell'apparato digerente  | 20         | 14         | 12         | 46                              | 6,9          |
| Malattie virali   | 18         | 13         | 12         | 43                              | 6,5          |
| Malattie del sistema nervoso  | 11         | 13         | 14         | 38                              | 5,7          |
| Malattie del sistema endocrino  | 12         | 8          | 10         | 30                              | 4,5          |
| Malattie dell'occhio  | 5          | 9          | 11         | 25                              | 3,8          |
| Malattie del sistema cardiovascolare  | 8          | 4          | 8          | 20                              | 3,0          |
| Malattie del sistema muscolo scheletrico                                    | 10         | 6          | 2          | 18                              | 2,7          |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo                               | 11         | 2          | 3          | 16                              | 2,4          |
| Malattie delle vie respiratorie   | 8          | 3          | 3          | 14                              | 2,1          |
| Infezioni batteriche e micotiche  | 3          | 6          | 0          | 9                               | 1,4          |
| Altro   | 0          | 6          | 1          | 7                               | 1,1          |
| Malattie ed anomalie neonatali  | 5          | 2          | 1          | 8                               | 1,2          |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione                                 | 2          | 2          | 2          | 6                               | 0,9          |
| Malattie dell'apparato urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 2          | 2          | 2          | 6                               | 0,9          |
| Fenomeni del sistema immunitario  | 0          | 0          | 3          | 3                               | 0,5          |
| Procedure chirurgiche operative   | 0          | 0          | 2          | 2                               | 0,3          |
| Fisiologia dell'apparato riproduttivo e delle vie urinarie                  | 0          | 0          | 1          | 1                               | 0,2          |
| Anestesia e analgesia   | 1          | 0          | 0          | 1                               | 0,2          |
| Disturbi mentali  | 1          | 0          | 0          | 1                               | 0,2          |
| Segni e sintomi di condizioni patologiche                                   | 0          | 1          | 0          | 1                               | 0,2          |
| Malattie otorinolaringoiatriche   | 0          | 0          | 1          | 1                               | 0,2          |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico                    | 0          | 1          | 0          | 1                               | 0,2          |
| <b>Totale</b>   | <b>244</b> | <b>232</b> | <b>189</b> | <b>665</b>                      | <b>100,0</b> |

Se poi si analizzano le aree terapeutiche maggiormente coinvolte dagli studi clinici con prodotti biotecnologici (Tabella 6.4), queste vedono al primo posto l'oncologia, seguita dall'ematologia, dall'immunologia e dalla gastroenterologia. Infine (Tabella 6.5), si è ritenuto opportuno riportare le

strutture sanitarie con il maggior numero di sperimentazioni cliniche approvate con principio attivo di natura biologica/ biotecnologica che rappresentano ovviamente un campione ristretto del panorama globale che vede l'Italia costantemente coinvolta nei processi di ricerca multicentrici internazionali.

**Tabella 6.5 - Sperimentazioni cliniche su prodotti biotech in Italia per struttura sanitaria**

|    | <b>Strutture</b>   | <b>Numero sperimentazioni cliniche</b> | <b>% su totale (665)</b> |
|----|--|--|--------------------------|
| 1  | A.O. Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna - Bologna (BO)       | 106                                    | 15,9                     |
| 2  | Irccs Fondazione Centro S. Raffaele del Monte Tabor - Milano (MI)                | 99                                     | 14,9                     |
| 3  | Ospedale Ca` Granda-Niguarda - Milano - Milano (MI)                              | 75                                     | 11,3                     |
| 4  | Azienda Ospedaliera di Padova - Padova (PD)                                      | 70                                     | 10,5                     |
| 5  | A.O. Universitaria Careggi di Firenze - Firenze (FI)                             | 66                                     | 9,9                      |
| 6  | A.O. Universitaria S. Martino di Genova - Genova (GE)                            | 62                                     | 9,3                      |
| 7  | Presidio Ospedaliero Spedali Civili Brescia - Brescia (BS)                       | 62                                     | 9,3                      |
| 8  | Irccs Policlinico S. Matteo - Pavia (PV)   | 61                                     | 9,2                      |
| 9  | Irccs Istituto Nazionale dei Tumori (Int) - Milano (MI)                          | 60                                     | 9,0                      |
| 10 | Ospedali Riuniti - Bergamo - Bergamo (BG)  | 52                                     | 7,8                      |
| 11 | A.O. Universitaria Ospedale Consorziato Policlinico di Bari - Bari (BA)          | 51                                     | 7,7                      |
| 12 | A.O. Universitaria Policlinico Giaccone di Palermo - Palermo (PA)                | 51                                     | 7,7                      |
| 13 | Policlinico Umberto I di Roma - Roma (RM)  | 50                                     | 7,5                      |
| 14 | A.O. Universitaria Pisana - Pisa (PI)  | 49                                     | 7,4                      |
| 15 | A.O. Universitaria S. Giovanni Battista - Molinette di Torino - Torino (TO)      | 46                                     | 6,9                      |
| 16 | A.O. Universitaria Ospedali Riuniti - Ospedale Umberto I di Ancona - Ancona (AN) | 45                                     | 6,8                      |
| 17 | A.O. Universitaria Federico II di Napoli - Napoli (NA)                           | 45                                     | 6,8                      |
| 18 | Policlinico Universitario Gemelli di Roma - Roma (RM)                            | 45                                     | 6,8                      |
| 19 | Irccs Istituto Europeo di Oncologia (IEO) - Milano (MI)                          | 43                                     | 6,5                      |
| 20 | Irccs Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)                                  | 43                                     | 6,5                      |

## 6.b Malattie rare e farmaci orfani

*Bruno Dallapiccola, Direttore Scientifico,  
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS*

La ricerca biotecnologica rivolta alle Malattie Rare (MR) è impegnata a vari livelli, anche se il suo volume rimane relativamente piccolo, in rapporto al loro numero complessivo (circa 8.000 malattie); gli esperti sono pochi; sono limitate le risorse dedicate; è contenuta l'attrazione verso queste ricerche, che, individualmente, hanno un basso impatto sociale.

Per l'industria, le MR rappresentano un settore di nicchia. La rarità ha comunque un sostanziale impatto sulla ricerca e sullo sviluppo, che si devono confrontare con una serie di "colli di bottiglia". Ad esempio, la scarsa numerosità dei pazienti richiede la promozione di studi collaborativi nazionali ed internazionali e lo sviluppo di disegni sperimentali clinici alternativi, applicabili a pochi pazienti; la limitata disponibilità di piattaforme altamente tecnologiche esige investimenti continui nell'innovazione; la peculiarità stessa delle MR, che spesso non sono adeguatamente documentate a livello fenotipico e la cui storia naturale non è in molti casi conosciuta, complica le ricerche ad esse dedicate.

Il database Orphanet<sup>1</sup> ha registrato in 27 Paesi europei circa 4.200 progetti di ricerca relativi a 2.130 MR: di questi, 2.750 progetti riguardano la ricerca di base, 331 la ricerca preclinica, 487 la ricerca clinica e 312 la ricerca di biomarcatori e lo sviluppo di test diagnostici. I 650 progetti attivi in Italia interessano, tra l'altro, lo studio di geni-malattia e le loro mutazioni (114), le correlazioni genotipo-fenotipo (71), gli studi funzionali (147) o di fisiopatologia (79), la creazione di biomarcatori (17), lo studio di modelli animali (73), la terapia genica preclinica (40), la terapia cellulare (18), lo sviluppo di farmaci e vaccini (10).

Complessivamente sono in atto in Italia 110 sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci, nuovi protocolli o nuovi vaccini. A supporto della ricerca sono disponibili 83 registri di pazienti o di mutazioni e una rete di biobanche.

Gli investimenti più significativi della ricerca biomedica sulle MR riguardano la comprensione dei loro meccanismi biologici e lo sviluppo di nuovi farmaci.

Relativamente al primo aspetto, le tecnologie maggiormente innovative sono quelle della *next generation sequencing*, che, negli ultimi dieci anni, hanno permesso di abbreviare di circa 50mila volte i tempi delle analisi genomiche, abbattendo i loro costi di oltre 1.700 volte. Una ricaduta immediata di questa

rivoluzione sta investendo le MR mendeliane, che riguardano circa il 15% dei ricoveri pediatrici, e che fa prevedere la possibilità di identificare, prima del 2020, il difetto genetico della maggior parte di queste malattie.

Le conseguenze di questa esplosione di conoscenze si riflettono sulla possibilità di anticipare i tempi della diagnosi, con ovvie ripercussioni socio-psicologiche sul paziente e sulla sua famiglia, e di definire percorsi di presa in carico maggiormente mirati ed efficaci; sulla possibilità di stratificare i pazienti a livello genotipico e di arruolarli in maniera più appropriata nelle sperimentazioni di nuovi farmaci; sul miglioramento o addirittura sulla ridefinizione delle informazioni fornite dalla consulenza genetica; sulla possibilità per i familiari di interagire con altre famiglie, per condividere informazioni sulla storia naturale, la prognosi e gli esiti della malattia.

Relativamente al secondo aspetto, le designazioni orfane occupano un ruolo importante nell'ambito della ricerca e dello sviluppo, come dimostrano i dati raccolti da *RD Platform*<sup>2</sup>, che nel 2011 ha identificato 581 designazioni orfane in grado di trattare potenzialmente 343 malattie, che colpiscono oltre 8 milioni di cittadini europei, e 666 sperimentazioni cliniche, relative a 312 MR. Il mercato dei farmaci riguarda 99 medicine che curano 141 malattie. In Europa, oltre una sessantina di farmaci destinati al trattamento di 82 malattie, sono stati autorizzati alla commercializzazione; altri 44 farmaci, non autorizzati, ma con designazione orfana, sono utilizzati per la cura di 74 malattie. Fino ad oggi ambiti che hanno tratto maggiore beneficio dallo sviluppo dei farmaci orfani sono quelli dei tumori solidi e, in misura minore, quelli neurologico, ematologico, metabolico, dermatologico ed endocrinologico.

<sup>1</sup> [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

<sup>2</sup> "Rare Diseases Research, its determinants in Europe, and the way forward" (January 2011), [http://asso.orpha.net/RDPlatform/upload/file/RDPlatform\\_final\\_report.pdf](http://asso.orpha.net/RDPlatform/upload/file/RDPlatform_final_report.pdf)

## 6.c I vaccini per la società del XXI secolo

Rino Rappuoli, Responsabile Globale per la Ricerca, Novartis Vaccines and Diagnostics

I vaccini sono stati una delle maggiori rivoluzioni nella storia dell'uomo e, nel XX secolo, hanno eliminato la maggior parte delle malattie infantili che causavano milioni di morti, come ad esempio il vaiolo, e hanno diminuito l'insorgenza di varie malattie come la difterite, il tetano, la pertosse, il morbillo, gli orecchioni e la rosolia di oltre il 95%. Più di recente, i vaccini contro l'epatite A, l'epatite B, la *Haemophilus influenzae* di tipo B e lo pneumococco hanno diminuito ulteriormente la mortalità causata da malattie infettive, contribuendo a uno dei successi più grandi della società moderna nei paesi ricchi: l'aumento dell'aspettativa di vita.

Nel XXI secolo i vaccini sono ancora fondamentali nella difesa della salute. Negli ultimi trent'anni, il campo dei vaccini è stato trasformato dalle nuove tecnologie e si prevede ancora un ruolo molto importante in futuro: i vaccini saranno una possibile soluzione alle necessità della società moderna caratterizzata dall'aumento dell'aspettativa di vita, da infezioni emergenti e dalla povertà nei paesi in via di sviluppo.

Una fascia d'età a cui deve essere indirizzato lo sviluppo di nuovi vaccini sono gli anziani, un gruppo demografico con nuovi bisogni sanitari: il sistema immunitario in fase di invecchiamento, infatti, rende gli anziani più vulnerabili a molte infezioni verso le quali erano precedentemente immuni e più predisposti a contrarre infezioni come influenza, meningococco, streptococco di gruppo B, pneumococco, il virus respiratorio sinciziale e il virus varicella-zoster. Sarà necessario prevedere vaccinazioni di richiamo più frequenti, tramite vaccini specifici per stimolare un sistema immunitario in senescenza a rispondere meglio alla vaccinazione. Un altro importante bisogno medico per questa popolazione è l'attuazione di una strategia per la prevenzione del cancro poiché il rischio di contrarre la maggior parte dei tumori aumenta con l'età. Già oggi i tumori causati da agenti infettivi, come alcuni che interessano il fegato, la cervice uterina e lo stomaco, possono essere prevenuti attraverso la vaccinazione ed è inoltre possibile che alcuni tipi di cancro che non sono associati ad agenti infettivi, come quello al seno, al colon rettile e il cancro alla prostata siano prevenibili tramite vaccinazione.

Allo stesso modo, in passato, le donne incinte avevano alti livelli di anticorpi per combattere gli agenti patogeni cui erano esposte e trasferivano questa immunità protettiva al feto, e poi al

neonato, tramite la placenta e con l'allattamento. Oggi, le donne giovani sono meno esposte ad agenti infettivi e l'allattamento è meno frequente e di più breve durata e le madri trasferiscono una quantità minore di anticorpi ai loro figli. I nuovi nati non sono quindi protetti contro vari patogeni e malattie, come, ad esempio, il citomegalovirus, lo streptococco B, epatite B, il meningococco o la pertosse. I successi riportati nella vaccinazione delle donne incinte contro il tetano neonatale o il virus dell'influenza hanno mostrato che la vaccinazione prima della nascita è sicura e garantisce una protezione efficace ai nascituri e alle loro madri contro questi patogeni. La vaccinazione, quindi, può favorire la naturale protezione immunitaria nei nuovi nati e i bambini del XXI secolo saranno ben protetti nei primi mesi di vita se saranno vaccinate le loro madri.

Le malattie infettive, inoltre, possono essere la causa principale di povertà, come mostra ad esempio uno studio pubblicato su *Science* nel 2008: quando nell'Africa sub-Sahariana un caso di meningite meningococcica colpisce una famiglia, la maggior parte del reddito familiare è impiegato per garantire le cure al malato. Questo determina una spirale di povertà da cui la famiglia difficilmente riuscirà a liberarsi. I vaccini sono di gran lunga gli strumenti più efficaci per eliminare rapidamente le malattie infettive nei paesi in via di sviluppo e quindi combattere la povertà. Le tecnologie per sviluppare questi vaccini sono già a nostra disposizione.

Negli ultimi trent'anni, inoltre, sono state identificate più di 30 infezioni emergenti come l'HIV, la SARS, l'influenza aviaria e suina o riemergenti come l'antrace, il colera, il virus Ebola, la tubercolosi e la peste. Inoltre, su diverse malattie infettive con alti tassi di mortalità e morbosità, tipo la malaria e l'HIV, non è stato possibile sviluppare dei vaccini efficaci. L'aumento della popolazione globale, i viaggi internazionali e i cambiamenti nell'ecosistema del nostro pianeta suggeriscono che nuove malattie infettive continueranno ancora a emergere. In molti casi, sarà possibile controllare queste minacce attraverso la vaccinazione; in ogni caso, ciò richiederà un coordinamento di sforzi tra il settore pubblico e privato e le agenzie regolatorie per far sì che le tecnologie appropriate, le capacità di lavorazione e le risorse finanziarie siano disponibili quando ce ne sarà bisogno.

I vaccini continueranno quindi a essere uno strumento importante nel XXI secolo, la più efficiente assicurazione per la vita, contribuendo ad aumentare ulteriormente la durata e la qualità della vita della società moderna.

## 6.d Terapie avanzate

Massimo Costa, Presidente, A.T. Grade Srl

I farmaci che ricadono sotto la normativa delle terapie avanzate sono una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti, che si sono dimostrati efficaci nella cura di diverse patologie.

Questi farmaci presentano caratteristiche del tutto particolari e proprio per la loro peculiarità è stato redatto uno specifico regolamento europeo (Regulation - EC - n° 1394/2007), che impone che la loro produzione, sperimentazione ed autorizzazione all'immissione in commercio sia strettamente regolata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). I prodotti che afferiscono alle Terapie Avanzate si dividono in farmaci di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di ingegneria tissutale.

I prodotti delle terapie avanzate sono realizzati per rispondere alle esigenze della medicina rigenerativa: questo settore della medicina si propone di rigenerare tessuti umani attraverso l'uso combinato di cellule umane con materiali di supporto denominati *scaffold* che possono essere di origine sintetica, animale o umana.

Le sorgenti cellulari possono essere di diversa natura, ad esempio staminali, mesenchimali o adulte: le cellule sono prelevate da diversi tessuti umani e possono essere autologhe (dello stesso paziente a cui verranno reinnestate) o allogeniche (provenienti da donatore vivente o non).

La medicina rigenerativa sta rivoluzionando l'approccio alla terapia di molte malattie gravi e incurabili le quali, spesso, condividono una base degenerativa: in questo caso la terapia è mirata alla rimozione o risoluzione della causa della malattia. E questo fine è perseguito attraverso la rigenerazione di un tessuto o organo. Vi sono diversi esempi a riprova dell'effettiva efficacia di questo approccio tra cui, oltre ai tradizionali interventi terapeutici in ambito onco-ematologico, troviamo i trapianti d'osso, i trapianti di cornea da cellule staminali del limbus, i trapianti di grandi lembi epidermici per la cura delle grandi ustioni, le terapie cellulari per la ricostruzione cartilaginea, del derma e dell'epidermide o il trapianto d'isole pancreatiche per le forme di diabete più severe e resistenti alla terapia farmacologica.

La medicina rigenerativa e l'ingegneria tissutale sono ritenute tra i settori chiave per lo sviluppo economico degli Stati Uniti nelle prossime decadi, così come espresso anche dal Presidente Obama nel suo documento programmatico per l'innovazione tecnologica, attraverso lo sviluppo sostenibile e la creazione di posti di lavoro ad alto valore aggiunto (President Barack Obama "Strategy for American Innovation" September 21, 2009).

Per sviluppare i prodotti di ingegneria tissutale è necessario il contributo di diversi settori scientifici ed industriali, che hanno tra loro competenze completamente differenti. Di seguito alcuni esempi:

- ▶ nanotecnologie: realizzazione di *scaffold* sintetici per alloggiare e/o indirizzare le differenziazioni cellulare, nanomateriali innestati su *scaffold* per il rilascio di farmaci e/o fattori di crescita, ecc;
- ▶ biologia cellulare: da cui si ricavano le informazioni dei meccanismi di strutturali e funzionali delle cellule e della loro interazione con i diversi *scaffold*;
- ▶ genomica: sequenziamento completo dei genomi di numerosi organismi;
- ▶ proteomica: la conoscenza di tutte le possibili forme che le proteine possono assumere;
- ▶ clinica e chirurgia: identificazione delle patologie su cui intervenire, definizione dei protocolli clinici applicativi e delle modalità di innesto delle cellule e dei tessuti;
- ▶ fattori di crescita: identificazione e produzione dei fattori di crescita più idonei alla duplicazione cellulare quali FGF, BMP, emoderivati ed emocomponenti, ecc.

Le aziende farmaceutiche possono fornire il loro contributo integrando le conoscenze di base sopra riportate ed eseguendo le loro attività tradizionali quali:

- ▶ studi di preclinica e clinici di fase I (tossicologia, ecc.);
- ▶ presentazione dei dossier per le fasi cliniche successive con la collaborazione delle Clinical Research Organization (CRO);
- ▶ produzione in classe GMP di specialità medicinali, ricordando che sono farmaci biologici, la cui produzione è più affine a quella dei vaccini e degli emoderivati;

- le risorse per sostenere lo sviluppo dei prodotti di ingegneria tissutale che, anche se inferiori a quelle necessarie per lo sviluppo di farmaci di sintesi, rappresentano un ostacolo talvolta insuperabile per le piccole e medie imprese.

Per uno sviluppo importante del settore delle terapie avanzate nel nostro Paese, hanno un ruolo fondamentale le istituzioni pubbliche. Prima di tutto gli enti regolatori nazionali (CNT, ISS e AIFA) devono garantire un rapido recepimento dei regolamenti europei e l'emanazione dei relativi decreti attuativi. Questo in linea con quanto adottato dalle principali nazioni europee per consentire la possibilità di competere per le aziende che operano in Italia a parità di condizioni con i concorrenti europei e americani.

In secondo luogo l'indispensabile collaborazione con le biobanche pubbliche di cellule e tessuti, unica fonte di materiale genetico per l'R&S delle aziende farmaceutiche, che devono garantire che i loro prodotti rispettino le specifiche del regolamento europeo.

Un terzo elemento è il ruolo delle Regioni: una collaborazione virtuosa delle biobanche e delle *cell factories* già presenti sul territorio regionale con le aziende private farmaceutiche può portare alla realizzazione di progetti comuni che unendo le forze e le diverse esperienze siano in grado di mettere a disposizione dei pazienti in tempi rapidi le specialità medicinali, proponendo soluzioni terapeutiche per patologie ad oggi incurabili, creando un patrimonio enorme per il paese in termini economici e di conoscenza.

Le terapie avanzate rappresentano un'importante opportunità per il nostro sistema paese. Fattore chiave per il successo sarà la collaborazione di diversi soggetti secondo un modello che ricorda quello della bottega rinascimentale, in cui si incontravano specializzazioni differenti, in cui maestri e allievi lavoravano insieme inventando, rinnovando, suggerendo, realizzando un'opera in cui, con ruoli diversi, tutti partecipavano responsabilmente.



# 07

## Metodologia



Il Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia è nel 2012 alla sua prima edizione. La scelta di dedicare un rapporto al settore dei farmaci biotech nasce dalla consapevolezza della crescente importanza di tali prodotti e servizi nel settore farmaceutico italiano.

Predisposto da Farindustria, in collaborazione con Assobiotech, questo Rapporto si integra e approfondisce quello generale sul settore biotech, offrendo uno spaccato di dettaglio sul mondo delle biotecnologie della salute, affrontando temi di interesse per gli operatori del settore, quali modelli strategici, organizzazione, pipeline e prodotti in commercio. La scelta di affidare a Ernst & Young la stesura del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico vuole sottolineare come questo studio sia in continuità con il rapporto generale; come tale, esso riprende le definizioni e la metodologia già consolidata negli anni precedenti.

In particolare, coerentemente con il Rapporto 2010 e il Rapporto 2011 sulle biotecnologie, le imprese operanti nel settore biotech fanno riferimento a due definizioni. Le imprese pure biotech “utilizzano moderne tecniche biologiche per sviluppare prodotti o servizi per la cura dell’uomo o degli animali”, secondo la definizione adottata di Ernst & Young già nei precedenti rapporti. La metodologia OCSE sostiene che “un’impresa biotech può essere definita come tale se utilizza almeno una tecnica biotecnologica per produrre beni o servizi e/o per fare ricerca e sviluppo in campo biotech. Alcune di queste società possono essere di dimensioni elevate con una minima parte della loro attività economica attribuibile al biotech”. Tutte le imprese che rispondono a queste due definizioni sono state comprese nel campione di riferimento del Rapporto 2012 sulle biotecnologie del settore farmaceutico.

In questo Rapporto, come per le edizioni passate riguardanti il settore biotech in generale, si fa riferimento ai bilanci 2010 (i più recenti a disposizione) per i dati economico-finanziari e all’anno 2011 per le informazioni di carattere generale (organizzazione, modelli strategici, modalità di finanziamento, ecc).

Le fonti informative principali sono il questionario inviato da Assobiotech e Farindustria alle imprese, l’analisi dei bilanci resi disponibili nelle principali banche dati e i siti internet aziendali. Da sottolineare l’importanza del questionario, perché i dati che vengono forniti direttamente dalle imprese, spesso non reperibili da fonti esterne, sono fondamentali per rappresentare il settore in maniera puntuale e realistica. Le domande poste alle imprese

riguardano le informazioni relative alle attività biotech svolte (focalizzando l’attenzione sulla strategia aziendale, sul settore di applicazione e sulle attività svolte), oltre ai dati economico-finanziari, ai possibili sviluppi futuri del settore, alle pipeline italiana e ai prodotti in commercio.

Al fine di arricchire il Rapporto con il punto di vista di chi opera nel settore, sono state effettuate delle interviste con alcune imprese, diverse tra loro per dimensioni, rispetto ad alcuni temi che abbiamo voluto approfondire in questo primo rapporto, quali modelli strategici adottati, modalità di finanziamento, modelli di collaborazione e peculiarità del processo produttivo dei farmaci biotech.

**Il campione del presente Rapporto è stato selezionato partendo da quello considerato nel Rapporto generale sul biotech, focalizzando in particolare le imprese occupate nel settore del farmaco biotech.**

Per determinare il campione target del presente Rapporto, che si concentra sulle imprese che si occupano di farmaci biotech, sono state considerate le sole aziende che, dalle risposte al questionario o dai siti internet aziendali, dichiarano di occuparsi di attività appartenenti agli ambiti prodotti farmaceutici, drug delivery, drug discovery e vaccini. Sono state escluse, quindi, le imprese che nell’ambito delle biotecnologie della salute si occupano solo di diagnostici e/o cosmetici.

L’analisi dei modelli organizzativi è stata basata proponendo alle imprese che hanno risposto al questionario tre alternative: pipeline centric, technology centric, know how centric. Nella tabella di seguito riportata sono presenti le definizioni e le principali caratteristiche dei tre modelli proposti (Tabella 7.1).

In un settore altamente innovativo come quello delle biotecnologie della salute, i cui risultati sono frutto di un lungo processo di ricerca e sviluppo, per sostenere un’attività di successo occorre una gestione e una pianificazione ancora più accorta che in altri settori industriali. Al fine di ottenere rendimenti adeguati da un’idea innovativa, occorrono opportune strategie aziendali, capaci di superare le sfide proprie del settore: elevati costi e tassi di fallimento delle sperimentazioni, rendimenti differiti nel tempo, risorse finanziarie e know how limitati. Ogni realtà sceglie il modello che più si addice al contesto in cui opera e agli strumenti di cui

dispone: non esiste nel settore delle biotecnologie un modello più appropriato di un altro, ma una serie di risposte alle diverse esigenze dell'azienda e del mercato, in continua evoluzione rispetto alle condizioni esterne ed interne all'impresa.

L'adozione di un modello piuttosto che un altro ha via via portato a una definizione dei ruoli sempre più marcata, nell'ottica di un sistema integrato composto da aziende differenti che tendono

a specializzarsi in un segmento della catena del valore e a collaborare in momenti diversi della filiera, pur mantenendo il proprio obiettivo: la commercializzazione del prodotto finale (nel caso di aziende pipeline centric), l'erogazione di servizi o la cessione di prodotti intermedi sviluppati da una tecnologia consolidata (nel caso d'impresе cosiddette technology centric) o ancora lo sfruttamento di competenze proprie per offrire servizi a terzi (aziende know how centric).

**Tabella 7.1 Definizione modelli organizzativi e principali caratteristiche** (Fonte: elaborazioni Ernst & Young)

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

## Appendice

### Imprese del settore del farmaco biotech

- ▶ A.T. Grade
- ▶ Abbott
- ▶ Accelera
- ▶ Actelion Pharmaceuticals Italia
- ▶ Adienne
- ▶ Adriacell
- ▶ Aequotech
- ▶ Alexion Pharma Italy
- ▶ Alfa Biotech
- ▶ Alfa Wassermann
- ▶ Allergan
- ▶ Amgen Dompé
- ▶ Anabasis
- ▶ Anallergo
- ▶ Ananas Nanotech
- ▶ Angelini
- ▶ Apavadis Biotechnologies
- ▶ Aptalis Pharma
- ▶ Aptuit
- ▶ Areta International
- ▶ Astellas Pharma
- ▶ Astrazeneca
- ▶ Axxam
- ▶ Baxter World Trade Italy
- ▶ Bayer
- ▶ Bict
- ▶ Bint
- ▶ Bio3 Research
- ▶ Bioci
- ▶ Biogenera
- ▶ Bio-Ker
- ▶ Biomarin Europe
- ▶ Biomatica
- ▶ Biomedical Research
- ▶ Bionsil
- ▶ Bioprogress Biotech
- ▶ Biorep
- ▶ Biorna
- ▶ Biosphere
- ▶ Biostrands
- ▶ Biotech
- ▶ Biotest
- ▶ Bluegreen Biotech
- ▶ Blueprint Biotech
- ▶ Boehringer Ingelheim Italia
- ▶ Bouty Healthcare
- ▶ Bracco Imaging
- ▶ Bristol Myers Squibb
- ▶ Byflow
- ▶ Cbm
- ▶ Celgene
- ▶ Centro Biotechnologie Avanzate
- ▶ Cephalon
- ▶ Chiesi Farmaceutici
- ▶ Choris
- ▶ Congenia
- ▶ Cosmo
- ▶ Cosmo Pharmaceuticals
- ▶ Creabilis Therapeutics
- ▶ Crucell Italy
- ▶ Ctg Pharma
- ▶ CTI Life Sciences
- ▶ Cutech
- ▶ Cyanine Technologies
- ▶ Cyathus Exquirere Italia
- ▶ Dac
- ▶ Diatheva
- ▶ Dompé
- ▶ Dompé Biogen
- ▶ Dompé Pharma
- ▶ Eli Lilly Italia
- ▶ Eos
- ▶ Ephoran Multi Imaging Solutions
- ▶ Epic
- ▶ Epinova Biotech
- ▶ Epitech
- ▶ Erydel
- ▶ Espikem
- ▶ Euroclone
- ▶ Externautics
- ▶ Fase 1
- ▶ Finceramica Faenza
- ▶ Galileo Research
- ▶ Genovax
- ▶ Gentium
- ▶ Genzyme
- ▶ Geymonat Biotech
- ▶ Gilead Sciences Italia
- ▶ GlaxoSmithKline
- ▶ Glyconova
- ▶ HMGBiotech
- ▶ Holostem Therapie Avanzate
- ▶ Igea
- ▶ Indena
- ▶ Intercept Italia
- ▶ Interceptin
- ▶ Iom Ricerca
- ▶ Ipsen
- ▶ Isogem
- ▶ Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini
- ▶ Istituto di Ricerche Biomediche Antoine Marxer Rbm
- ▶ Istituto di Ricerche Biotecnologiche
- ▶ Istituto Ganassini
- ▶ Italfarmaco
- ▶ Janssen-Cilag
- ▶ Kedrion
- ▶ Kither Biotech
- ▶ Ktedogen
- ▶ Laboratorio Genoma
- ▶ Lipinutragen
- ▶ Lofarma
- ▶ Mavi Sud
- ▶ Medestea Research & Production
- ▶ Mediapharma
- ▶ Menarini Biotech
- ▶ Merck Serono
- ▶ Micron Research Service
- ▶ Molmed
- ▶ Molteni Therapeutics
- ▶ Murotherapy
- ▶ Naicons
- ▶ Nano4bio
- ▶ Nanomed3d
- ▶ Nanovector
- ▶ Natimab Therapeutics
- ▶ Naxospharma
- ▶ Need Pharma
- ▶ Nerviano Medical Sciences
- ▶ Neuroscienze Pharmaness
- ▶ Neuro-Zone
- ▶ Newron Pharmaceuticals
- ▶ Nexthera
- ▶ Nicox Research Institute
- ▶ Nikem Research
- ▶ Nobil Bio Ricerche
- ▶ Novagit
- ▶ Novartis
- ▶ Novartis Vaccines and Diagnostics
- ▶ Novo Nordisk Farmaceutici
- ▶ Noxamet
- ▶ Nycomed
- ▶ Officina Biotecnologica
- ▶ Okairo
- ▶ Pfizer Italia
- ▶ Pharmeste
- ▶ Philogen
- ▶ Pincell
- ▶ Poli Industria Chimica
- ▶ Primm
- ▶ Procelltech
- ▶ Progefarm
- ▶ Recordati
- ▶ Relivia
- ▶ Research and Innovation
- ▶ Roche
- ▶ Rottapharm Biotec
- ▶ S B Technology
- ▶ Sanofi-Aventis
- ▶ Setlance
- ▶ Shire
- ▶ Shire Human Genetic Therapies
- ▶ Siena Biotech
- ▶ Sifi
- ▶ Sigea
- ▶ Sigma-Tau
- ▶ Sirius-Biotech
- ▶ Skin Squared
- ▶ Smile Biotech
- ▶ Spider Biotech
- ▶ Sprin
- ▶ Stemgen
- ▶ Sulfidris
- ▶ Synbiotec
- ▶ Syntech
- ▶ Takeda Italia Farmaceutici
- ▶ Takis
- ▶ Target Heart Biotec
- ▶ Technogenetics
- ▶ Tissuelab
- ▶ Top
- ▶ Tor
- ▶ Transactiva
- ▶ Transpharma Med
- ▶ Tydockpharma
- ▶ Ucb Pharma
- ▶ Virostatics
- ▶ Vivabiozell
- ▶ Wezen Biopharmaceuticals

#### Autori

##### Farmindustria:

Maria Grazia Chimenti  
Maria Adelaide Bottaro  
Carlo Riccini  
Agostino Carloni

##### Ernst & Young:

Antonio Irione  
Guido Grignaffini  
Elisa Costantini  
Andrea Venturini  
Silvia Allodi

In collaborazione con

##### Assobiotech:

Rita Fucci  
Alessandra Mancina  
Alvise Sagramoso  
Leonardo Vingiani

Con i contributi di:

Massimo Scaccabarozzi  
Alessandro Sidoli  
Carlo Tomino  
Bruno Dallapiccola  
Rino Rappuoli  
Massimo Costa

##### Impaginazione:

In Pagina sas, Saronno (VA)

##### Stampa:

Elledue, Milano

Milano, aprile 2012

Ernst & Young

Assurance | Tax | Transactions | Advisory

#### **Ernst & Young**

Ernst & Young è leader mondiale nei servizi professionali di revisione e organizzazione contabile, fiscalità, transaction e advisory.

Il network Ernst & Young fornisce anche consulenza legale, nei paesi ove è consentito.

In tutto il mondo le nostre 152.000 persone sono unite da valori condivisi e da un saldo impegno costantemente rivolto alla qualità. Facciamo la differenza aiutando le nostre persone, i nostri clienti e la nostra comunità di riferimento ad esprimere pienamente il proprio potenziale.

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

© 2012 Ernst & Young.  
All Rights Reserved.

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