

Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2014



FARMINDUSTRIA

In collaborazione con Assobiotec



EY

Building a better
working world

Indice



Introduzione	2
01 Executive summary	6
02 Ieri, oggi e domani: l'impatto delle biotecnologie nel panorama internazionale	10
03 I farmaci biotecnologici in Italia: il quadro generale	16
04 L'ecosistema biotech: il ruolo sinergico di grandi imprese e PMI	28
05 Ricerca e farmaci in commercio: aspettative e realtà nella cura dei pazienti	34
06 Metodologia	50
Appendice	54



Oggi, forse ancora più che in passato, l'industria farmaceutica rappresenta una concreta speranza per il Paese. Con i suoi farmaci, per un'aspettativa di vita migliore, e con i suoi investimenti, per le opportunità occupazionali e di crescita dei 62 mila addetti del settore e degli oltre 60 mila dell'indotto.

Le biotecnologie sono sulla frontiera dell'innovazione per dare risposte a esigenze di salute ancora non soddisfatte o per rendere più efficaci le terapie. Allo stesso modo gli investimenti biotech sono una delle migliori carte da giocare per lo sviluppo dell'industria e per le partnership pubblico-privato, a cominciare da quelle con le Università e i centri clinici.

Le imprese del farmaco, che del biotech sono il motore, rappresentano quindi un asset fondamentale per l'Italia, che merita la massima attenzione sia per i valori che già oggi esprime, sia per le potenzialità di sviluppo.

Nel nuovo sistema centrato sul network della Ricerca non sono più solo i grandi laboratori a generare innovazione, ma una rete più "immateriale" di competenze e rapporti fra centri clinici, PMI innovative, medio-grandi imprese con visione internazionale.

Affinché il settore possa crescere, sono in primo luogo le imprese che devono fare Ricerca, sviluppare farmaci, vincere la concorrenza internazionale per attrarre sempre nuovi investimenti.

Michael Porter - uno dei più influenti economisti sui fattori di competitività - sostiene che "nel mercato globale la concorrenza non è solo tra imprese ma anche tra nazioni". Un concetto valido soprattutto per la farmaceutica, forse il settore con più vincoli burocratici in assoluto, che necessita di un Sistema Paese efficiente.

La situazione macroeconomica "impone" già un controllo della spesa più rigido che in altri Paesi e le imprese non possono subire ulteriori gap concorrenziali. Ad esempio, per continuare ad essere una eccellenza europea

non devono fare i conti quotidianamente con la burocrazia di 21 "Italie", con sistemi sanitari diversi a livello regionale, che compromettono il diritto alle cure e deprimono gli investimenti.

L'innovazione deve essere un obiettivo strategico: significa qualità del SSN, dell'Università, dell'occupazione e delle risorse.

Con scelte forti e politiche nuove e stabili per i prossimi due anni, le imprese del farmaco sono pronte ad investire 1,5 miliardi di euro e ad assumere 1.500 laureati, per essere ancora più competitive.

Il futuro è in Europa e il nostro Paese ha le capacità per crescere fino a diventare un hub farmaceutico europeo. Per valore assoluto della produzione e aziende innovative siamo secondi solo alla Germania, ma primi per produttività.

Gli investitori stanno osservando il nostro contesto con molta attenzione, per decidere cosa fare in Italia oggi e nell'immediato futuro.

Ecco perché Farindustria chiede in primo luogo un quadro normativo stabile e certezza delle regole.

Anzi, è necessario agire affinché la governance riconosca e favorisca l'impegno delle aziende. A partire dal migliore accesso all'innovazione, da una remunerazione adeguata per i nuovi medicinali, dalla tutela della proprietà intellettuale e dal superamento della frammentazione del SSN.

Tutti elementi a costo zero, grazie ai quali si può vincere la sfida della competitività e non vanificare l'impegno di tutto il Sistema.



Massimo Scaccabarozzi
Presidente Farindustria



Il biotech è realtà non solo futuro!

Nel mondo sono oltre 350 milioni i Pazienti che traggono benefici dai farmaci biotecnologici per trattare e prevenire quotidianamente patologie rilevanti e diffuse, tra cui anemia, diabete, sclerosi multipla, fibrosi cistica, leucemia, epatite, alcune malattie oncologiche o infettive.

E sempre dalle biotecnologie arrivano i maggiori contributi per le malattie rare, in termini sia di nuove terapie sia di migliore qualità di vita, facilitando, ad esempio, la modalità di somministrazione di alcuni farmaci.

A livello mondiale i farmaci biotech rappresentano il 20% di quelli in commercio, il 40% di quelli nuovi autorizzati e il 50% di quelli in sviluppo. In Italia ne risultano disponibili già 110.

Nella partita per la Salute, PMI biotech e imprese farmaceutiche giocano ruoli complementari: la capacità innovativa delle prime incontra infatti le competenze e le risorse per assicurare tutti i passaggi del lungo percorso di Ricerca delle seconde.

E queste ultime confermano di essere le protagoniste del farmaco biotech determinando, rispetto al totale, il 92% del fatturato, l'85% degli investimenti R&S e il 75% dei ricercatori, qualificati e con una forte presenza di giovani e donne.

In termini di addetti e investimenti, hanno un'intensità relativa 4 volte più elevata rispetto ai settori hi-tech e quasi 9 volte della media manifatturiera, posizionando il settore tra i primi per attività di R&S.

Il futuro è nella capacità di fare Ricerca nel network per affrontare la crescente complessità dei programmi di R&S. La scoperta di un farmaco biotech richiede infatti una sempre maggiore specializzazione e divisione del lavoro, uscendo così dai confini aziendali. Un modello riconosciuto anche a livello europeo attraverso lo stanziamento di fondi dedicati alla creazione di reti strategiche in ambito biotecnologico.

Le imprese del farmaco biotech si affiancano quindi ai centri di eccellenza, nei quali vengono svolti gli studi clinici,

che costituiscono non solo un'opportunità di trattamento per i Pazienti con terapie all'avanguardia ma anche un'occasione di crescita professionale per clinici e ricercatori.

Nascono delle sinergie che determinano 67 progetti in fase di discovery e 403 prodotti in sviluppo in Italia, di cui il 42% in oncologia, il 10% sia nelle infiammazioni e malattie autoimmuni sia nelle malattie infettive.

Una pipeline con un elevato numero di prodotti in fase avanzata di sperimentazione clinica, che conferma il potenziale innovativo e la vitalità del settore del farmaco biotech nel nostro Paese.

Anche se meno numerose, non mancano all'appello le terapie avanzate, ultima frontiera della Ricerca biotecnologica. Ad oggi sono 40 i farmaci in sviluppo di cui 19 di terapia genica, 13 di terapia cellulare e 8 di medicina rigenerativa, a dimostrazione del forte interesse da parte delle imprese.

I progressi nelle terapie con farmaci biotech non nascono solo dai grandi "salti" sulla strada dell'innovazione, ma anche da piccoli passi rappresentati dai continui miglioramenti nell'efficacia dei trattamenti, nella riduzione degli effetti collaterali e nella modalità di somministrazione. Un'innovazione che tuttavia in Italia è penalizzata da ritardi per l'accesso aumentati via via nell'ultimo decennio.

Chi ricerca trova. E le imprese fanno la loro parte. Ma da sole non possono vincere la sfida di offrire sempre nuove risposte ai bisogni di Salute non ancora soddisfatti.

Sono infatti fondamentali stabilità del quadro normativo, certezza delle regole e riconoscimento dell'innovazione per valorizzare il biotech farmaceutico come un'opportunità da comprendere e sostenere. Per assicurare un futuro per i Pazienti e per il Paese.



Eugenio Aringhieri
Presidente Gruppo Biotecnologie
Farmindustria

01

Executive summary

COMPLETE

ANALYSIS

SEARCH



Le biotecnologie influenzano da sempre tutti gli ambiti della nostra vita quotidiana: oggi sono uno dei principali settori con maggiori opportunità di crescita e la principale fonte di potenziali risposte ai bisogni di salute ad oggi insoddisfatti.

La terza edizione del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia nasce come strumento informativo su caratteristiche ed evoluzione del settore del Farmaco biotech, ponendo la propria attenzione sui principali trend, sui risultati conseguiti e sulle nuove sfide che si presentano all'orizzonte a seguito di un anno in cui il contesto di riferimento nazionale ha visto mutamenti su più fronti.

A partire dall'impiego dell'insulina, derivante da batteri geneticamente modificati per il trattamento del diabete mellito, sino ad oggi, il settore ha visto una crescita esponenziale. La rilevanza assunta dal settore è dimostrata anche dalla scelta dell'Europa di definire nuove forme di sviluppo, come quelle previste in Horizon 2020 che dedica al Bando "Cura e salute personalizzata" un budget di € 549,3 milioni per il 2014 e di € 537 milioni per il 2015.

In Italia il settore delle biotecnologie si identifica essenzialmente con quello del farmaco: le 176 imprese del Farmaco biotech generano l'84,2% del fatturato (€ 5.939 dei € 7.050 milioni), il 71,3% degli investimenti in R&S (€ 1.082 dei € 1.517 milioni) e danno impiego al 70,3% degli addetti in R&S dell'intero settore biotecnologico in Italia (4.658 dei 6.626). Sebbene anche nel Rapporto 2014 il settore del Farmaco biotech evidenzia un contributo positivo alla crescita economica del Paese in termini di fatturato (+0,8% rispetto al 2011) ed investimenti (+2,4%), la riduzione intervenuta nel numero di addetti in R&S (-2,7%) rappresenta un primo campanello d'allarme da non ignorare se si vuole garantire la futura crescita del comparto ed i conseguenti benefici per il Paese.

La rilevanza strategica del settore del Farmaco biotech per il Paese si conferma con un trend di crescita degli investimenti in R&S (€ 1.082 milioni rispetto ai precedenti € 1.057) determinato da un lato dal contributo crescente delle imprese del farmaco (+3,5%) e dall'altro dalla riduzione delle altre biotech del farmaco (-3,5%). Seppur con una diminuzione del numero di imprese e degli addetti impiegati in R&S (rispettivamente del -1,1% e del -2,7%), il fatturato

(pari a € 5.939 milioni) è in crescita rispetto al precedente Rapporto (+0,8%).

Le 51 imprese del farmaco rappresentano la parte preponderante del comparto: fatturato pari a € 5.465 milioni (92% del totale), investimenti in R&S pari a € 917 milioni (85% del totale), 3.498 addetti impiegati in R&S (75% del totale). Le 125 altre biotech del farmaco hanno un fatturato attestatosi a € 474 milioni sebbene il numero di addetti in R&S, il numero di imprese e quello di investimenti in R&S siano in calo rispetto all'anno precedente (rispettivamente del -6,5% il primo, del -1,6% il secondo e del -3,5% il terzo).

Il settore del Farmaco biotech contribuisce in larga parte a formare, con il 73% delle imprese, l'89% del fatturato, il 78% degli investimenti in R&S e l'89% degli addetti in R&S, il più ampio settore delle biotecnologie per la Salute (Red biotech) che, grazie al contributo delle imprese del farmaco, ha fatto registrare trend positivi per quanto riguarda il fatturato che si è attestato a € 6.662 milioni (+0,7% rispetto al 2011) e gli investimenti, pari a € 1.382 milioni (+2,3%). Si registra infine una diminuzione del numero di imprese ed una riduzione del numero di addetti in R&S (rispettivamente del -1,2% ovvero 241 e del -2,4% pari a 5.217).

Infine, considerando anche i risultati dell'attività delle imprese che operano nel Green biotech (agroalimentare) e nel White biotech (industriale) in Italia si ottengono i dati sul settore biotecnologico nel suo complesso: le biotecnologie in Italia valgono complessivamente € 7.050 milioni di fatturato nell'anno 2012 (stabile rispetto al 2011), sono rappresentate da 422 imprese (-3%) che pur dovendo affrontare una riduzione degli addetti in R&S (-1,5% pari a 6.626) continuano a credere nella R&S, investendo € 1.517 milioni (+1%).

La pipeline rappresenta l'innovazione e il progresso della R&S in Italia nell'ambito dei farmaci biotecnologici, ma anche la realtà concreta in cui sono riposte le speranze di pazienti, ricercatori e imprese. In una società caratterizzata da pazienti sempre più informati e con sempre maggiori aspettative per nuove cure, l'attenzione si deve focalizzare anche sull'intero ciclo di vita del farmaco a partire dal complesso percorso normativo di autorizzazione, per arrivare ai tempi di accesso ed alle differenti opzioni terapeutiche biotecnologiche o biosimilari.

In Italia esiste una pipeline di 403 prodotti biotech in sviluppo, 44 in più rispetto al precedente Rapporto: il 62% è in Fase II ed in Fase III. Le imprese del farmaco hanno il 61% dei progetti in sviluppo mentre è in capo alle altre biotech del farmaco il restante 39%.

La Fase di preclinica (27% del totale) è l'attività principale di altre biotech del farmaco (87% dei progetti complessivi in tale fase), mentre le imprese del farmaco si concentrano sulle fasi di sviluppo più avanzate (93% in Fase III e 71% in Fase II dei progetti complessivi nelle rispettive fasi). Questa differenziazione dei ruoli nasce dalla consapevolezza da parte di tutti gli attori che l'integrazione di conoscenze e tecnologie, permettendo ad ogni impresa di concentrarsi sulle proprie attività principali, rende più efficiente l'intero processo dalla scoperta di nuove molecole alla disponibilità del farmaco per i pazienti, con notevoli benefici per tutti gli stakeholder.

L'oncologia continua ad essere l'area terapeutica con il maggior numero di progetti di R&S (42%). Analizzando lo stato di avanzamento dei prodotti in pipeline delle aree terapeutiche, gran parte dei prodotti oncologici sono già nelle fasi conclusive di sviluppo. Come nel precedente Rapporto, la maggior parte della pipeline è costituita da anticorpi di tipo monoclonale (29%), prodotti a basso peso molecolare (28%) e proteine ricombinanti (11%)¹.

Dall'analisi è emerso che 10 progetti hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano da EMA, 7 da FDA e 30 da entrambi, per un totale di 47 farmaci orfani designati.

Sono 110 i farmaci biotecnologici disponibili, relativi a 12 aree terapeutiche e commercializzati da 24 imprese.

■ 1. Le definizioni dei tipi di prodotti sono riportate nel capitolo 6 "Metodologia".



L'area più rilevante è l'infettivologia con 35 farmaci, seguita dall'area oncologica (23) e dalle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (21). Si evidenzia una prevalenza di proteine ricombinanti (34) e vaccini (33).

Dei 110 farmaci disponibili, 21 hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano e riguardano prevalentemente patologie connesse a malattie infettive (7) e malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (6).

I risultati emersi confermano sempre di più la rilevanza assunta dalle biotecnologie in Italia e l'importanza delle imprese del farmaco sia come guida e traino dell'intero settore sia come risorsa dal punto di vista industriale e di miglioramento della qualità della vita, ottenuto grazie agli investimenti nell'attività di ricerca in larga parte finanziati dai risultati economici conseguiti. Proprio in virtù delle potenzialità evidenziate anno dopo anno dal settore è necessario prendere in considerazione il primo segnale di allarme, rappresentato dalla riduzione di addetti in R&S, e definire a livello Paese opportune strategie di sviluppo e sostegno.

La sostenibilità del settore del Farmaco biotech si basa su di un ecosistema nel quale grandi imprese e PMI si integrano ed operano sinergicamente nelle diverse fasi di ricerca, massimizzando la trasformazione sia dell'impegno profuso dai propri addetti in R&S sia degli investimenti effettuati in importanti innovazioni terapeutiche. La mancanza di una delle due componenti avrebbe precluso e precluderebbe gli ottimi risultati garantiti dal settore negli ultimi anni.

Il settore del Farmaco biotech si compone sia di grandi imprese che gestiscono tutta la filiera produttiva, prevedendo anche fasi in outsourcing, sia di PMI che nascono proprio con l'intento di svolgere le attività di ricerca fino ad una determinata fase (generalmente quella clinica). Queste ultime operano con la finalità di cedere successivamente le scoperte o i servizi di ricerca ad imprese di più grandi dimensioni, che hanno le competenze per rendere disponibili le terapie completando le fasi di sviluppo. Grazie ad accordi di collaborazione di varia natura, le grandi imprese si integrano quindi con le PMI, creando delle sinergie

che consentono di ottenere importanti risultati in termini di innovazione terapeutica.

Il settore del Farmaco biotech è costituito da 120 micro e piccole realtà, 24 medie imprese e 32 grandi aziende.

Le grandi imprese (32) rappresentano il 74% del totale in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S ed hanno fatto registrare € 715 milioni di investimenti in R&S (+4,5% rispetto al 2011) resi possibili anche da un incremento di fatturato dell'1,5% (€ 5.178 milioni rispetto ai € 5.102 milioni del 2011) sebbene vi sia stata una riduzione del numero di addetti impiegati in R&S (-2,7% rispetto all'anno precedente). La fotografia della loro pipeline, complessivamente composta da 210 progetti, evidenzia la presenza di 97 progetti in Fase III e 67 in Fase II. Di tali imprese il 62% è *pipeline centric* e presenta una certa eterogeneità nelle strategie di accordo variando tra in-licensing, out-licensing e partnership.

Le medie imprese (24, pari al 13% del totale in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S) registrano una riduzione del fatturato del 12,7%, sebbene ci sia stata una ripresa degli investimenti in R&S (€ 155 milioni rispetto a € 145 milioni del 2011). Gli 863 dipendenti occupati in R&S rappresentano il 18,5% del totale del Farmaco biotech. Tali imprese, in prevalenza *pipeline centric* (50%) e *know how centric* (30%), utilizzano rispettivamente soprattutto l'in-licensing e la partnership quali strategie di accordo.

Le 120 micro e piccole imprese (il 13% del totale in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S) hanno fatto registrare un aumento del fatturato complessivo dell'11% (per un totale di € 343 milioni) ottenuto a fronte di una contrazione sia del numero di addetti in R&S sia degli investimenti in R&S (rispettivamente pari nel 2012 a € 623 e € 212 milioni). Metà del campione nasce come start-up, mentre il 23% come spin-off accademico. La strategia di impresa più adottata si conferma essere quella *pipeline centric* e la partnership la forma di accordo preferita.

Localizzando le imprese sul territorio in funzione della loro sede legale, emerge che la Lombardia si riafferma come principale Regione con 69 imprese (14 grandi, 14 medie, 41 piccole e micro) seguita da Lazio (20), Emilia Romagna (17) e Toscana (15).

02

**ieri, oggi e domani:
l'impatto delle biotecnologie
nel panorama internazionale**



Le biotecnologie influenzano da sempre tutti gli ambiti della nostra vita quotidiana: oggi sono uno dei principali settori con maggiori opportunità di crescita e la principale fonte di potenziali risposte ai bisogni di salute ad oggi insoddisfatti.

Le biotecnologie trovano le loro origini nel momento in cui l'uomo iniziò ad impiegare organismi viventi e i loro derivati nella vita di tutti i giorni, per risolvere problemi legati all'alimentazione, alla salute e agli aspetti ambientali. Basti pensare che il semplice formaggio, preparato aggiungendo caglio, un enzima presente nello stomaco dei vitelli, al latte acido, può essere considerato tra i primi prodotti biotech così come il lievito, noto microbo utilizzato da secoli per la produzione di pane, bevande alcoliche e prodotti fermentati.

I prodotti di natura biotecnologica hanno quindi, prima lentamente poi sempre più velocemente, cambiato la nostra società: dai primi trattamenti per le infezioni basati sull'uso di muffe e piante, molto diffusi nella cultura delle più antiche civiltà, alle moderne tecniche del DNA ricombinante, si sono progressivamente evoluti i metodi tradizionali, nati

dall'osservazione dei fenomeni naturali per soddisfare i bisogni primari, per abbracciare e governare la Scienza.

La seconda fase della storia delle biotecnologie ha inizio nel XIX secolo, quando le evidenze scientifiche hanno posto le basi per le prime grandi scoperte. Gregor Mendel è considerato il padre della genetica, cuore della ricerca biotech moderna, per le sue osservazioni risalenti al 1865 sui caratteri ereditari (poi chiamati "geni"), ma tanti altri contributi hanno concorso alle successive scoperte. Friedrich Miesche, che scopre l'esistenza degli acidi nucleici nelle cellule, è considerato insieme a Robert Brown, a cui si deve l'antecedente scoperta del nucleo cellulare, tra gli iniziatori della moderna biologia molecolare, scienza che individua il DNA come transfer delle informazioni genetiche. Louis Pasteur, che dal 1876 ha reso "consapevole" l'utilizzo delle tecnologie biotech, è il precursore della microbiologia: a lui si devono la scoperta della fermentazione, l'introduzione delle vaccinazioni (colera dei polli e rabbia), dei metodi di sterilizzazione e molte altre ancora¹.

Il ventesimo secolo si apre con altri promettenti risultati: Alexander Fleming scopre la penicillina (1928), utilizzabile

■ 1. Biotechnology in the Realm of History, A. S. Verma et al., 2011.

L'insulina e l'avvio di una nuova era

Fino agli inizi del Novecento il diabete rappresentava una malattia fatale per la quale era necessaria una terapia specifica per risparmiare ai pazienti l'agonia che la stessa causava. L'organismo, non essendo in grado di metabolizzare i carboidrati, utilizza le proprie riserve di grasso come fonte di energia con conseguente produzione di sottoprodotti che generano un'alterazione dell'equilibrio chimico del corpo che può condurre alla morte. I tentativi di gestire la malattia esclusivamente con misure dietetiche speciali non risultavano sufficienti. La scoperta che ha segnato la rivoluzione nella terapia è a firma di Frederick Banting e del suo assistente Charles Herbert Best. Nel 1920, sotto la supervisione di John James Rickard Macleod dell'Università di Toronto, riescono ad isolare il secreto delle isole di Langerhans del pancreas, successivamente chiamato insulina, coinvolto nella regolazione del livello di zuccheri nel sangue, la cui somministrazione periodica in cani sottoposti ad asportazione totale del pancreas aveva indotto la normalizzazione dei livelli di glicemia. Nel 1922 inizia la sperimentazione clinica e l'anno

successivo Banting e Macleod ricevono il premio Nobel per la Medicina per la scoperta dell'insulina.

Nel 1958, il premio Nobel per la Chimica è assegnato al biologo molecolare britannico Frederick Sanger per aver determinato la sequenza di aminoacidi dell'insulina. Circa 10 anni dopo, l'insulina è la prima proteina di cui si definisce la struttura tridimensionale mediante tecniche a raggi X, ad opera di Dorothy Crowfoot Hodgkin, già premio Nobel per la Chimica per la determinazione delle strutture di importanti sostanze biochimiche. Nel 1978 l'insulina diventa il primo farmaco ad essere prodotto con le biotecnologie; le tecniche di ingegneria genetica, sviluppate in quegli anni, consentono infatti di produrla uguale a quella umana e in quantità non limitate: non è la cura definitiva del diabete, ma oggi consente la sopravvivenza e una migliore qualità della vita a milioni di persone. Infine è nel 1982 che l'FDA approva la commercializzazione del primo farmaco biotech derivante da batteri geneticamente modificati per il trattamento del diabete mellito: la rivoluzione delle biotecnologie è iniziata a tutti gli effetti.

contro le malattie infettive, secondo il principio che un microrganismo può distruggerne un altro: è il preludio del primo antibiotico, ma occorre aspettare gli anni '40 per la produzione del primo farmaco.

Ma la svolta in ambito biotecnologico è la scoperta del DNA (acido desossiribonucleico) del 1953, a firma del biochimico americano James Watson e del fisico britannico Francis Crick che ne ipotizzano il modello a doppia elica, aprendo l'era moderna della genetica. Essi identificano nella molecola del DNA la sede delle informazioni genetiche per la sintesi proteica. È così che 20 anni dopo, nel 1973, si effettua il primo esperimento usando la tecnologia del DNA ricombinante; una molecola di DNA ibrida è ottenuta immettendo in un'altra molecola di DNA (vettore) il gene della proteina che si intende generare, e la si introduce in cellule "ospiti". Tali cellule diventano, appunto, ricombinanti, ovvero capaci di produrre la proteina. Pochi anni dopo si producono in laboratorio i primi anticorpi monoclonali, derivati da cloni originati da un'unica cellula, strumento estremamente efficace in medicina perché capaci di arrivare selettivamente al bersaglio (come le cellule maligne del cancro), senza portare conseguenze sulle cellule sane.

L'ormone della crescita per il relativo deficit, il vaccino ricombinante HBsAg per l'epatite B, i fattori di coagulazione VII, VIII e IX per l'emofilia, l'eritropoietina per la cura dell'anemia sono tra i principali farmaci biotech degli anni '80. Negli anni successivi, le infezioni post-chemioterapia,

il trapianto di midollo e i trattamenti dell'infertilità sono oggetto di studio in ambito biotech.

La successiva accelerazione della ricerca biotech è legata all'analisi dei dati sul DNA umano ottenuti grazie al Progetto Genoma Umano ed alle sue estensioni agli altri organismi usando tecniche e metodi già impiegati per il DNA umano. Nel giugno del 2000 il presidente degli Stati Uniti Bill Clinton e il premier britannico Tony Blair annunciano il completamento del progetto di ricerca scientifica internazionale HGP - Human Genome Project (Progetto Genoma Umano). Il progetto nato nel 1990 negli Stati Uniti con l'obiettivo di mappare i geni del DNA umano e di sequenziare le paia di basi in esso contenute, si può dire realmente concluso solo nel maggio 2006, quando la sequenza del cromosoma 1, il più lungo e difficile da analizzare, è stata resa pubblica dal National Institute of Health (NIH). Meno della metà dei geni analizzati corrisponde a funzioni riconoscibili in termini di proteine note ed è ancora da capire il ruolo del 95% delle sequenze nucleotidiche, che non hanno funzione genica, al fine di comprendere appieno il significato biologico delle sequenze individuate. Rimangono ancora oggetto di ricerca le differenze genomiche nella stessa specie e tra specie diverse. La conoscenza delle caratteristiche genetiche dei pazienti inizia tuttavia a trovare sempre più reale applicazione nella medicina personalizzata, nella quale la genetica svolge un ruolo importante nella creazione dei nuovi farmaci e quindi nella sicurezza e nell'efficacia della cura.

Horizon 2020: quali sfide ed obiettivi per il settore del Farmaco biotech?

Horizon 2020 è il nuovo Programma di finanziamento integrato destinato alle attività di ricerca e innovazione in Europa, attivo dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2020: fornisce a ricercatori e innovatori degli Stati Membri gli strumenti necessari alla realizzazione di progetti innovativi per consentire all'Unione Europea di affrontare le sfide globali, identificate nella strategia Europa 2020.

Grande rilevanza è posta, all'interno del progetto Horizon 2020, alla medicina personalizzata e innovativa. Il Bando "Cura e salute personalizzata" prevede 549,3 milioni di euro per il 2014 e 537 milioni² di euro per il 2015 e copre,

tra gli altri, i seguenti temi: ricerca clinica sulla medicina rigenerativa, nuove terapie per le malattie rare, strumenti e tecnologie per le terapie avanzate, promozione della medicina personalizzata nei sistemi sanitari e di assistenza. Gli spazi per il settore del Farmaco biotech sono quindi numerosi: l'innovatività delle tecniche biotecnologiche è proprio l'aspetto più rilevante, perché rivolta a quelle malattie per cui non vi sono ancora cure efficaci e orientata verso il futuro della Scienza.

2. HORIZON 2020 - WORK PROGRAMME 2014-2015 Health, demographic change and wellbeing, 2013.

Nuovi strumenti e strategie per favorire il progresso della ricerca nazionale nelle biotecnologie

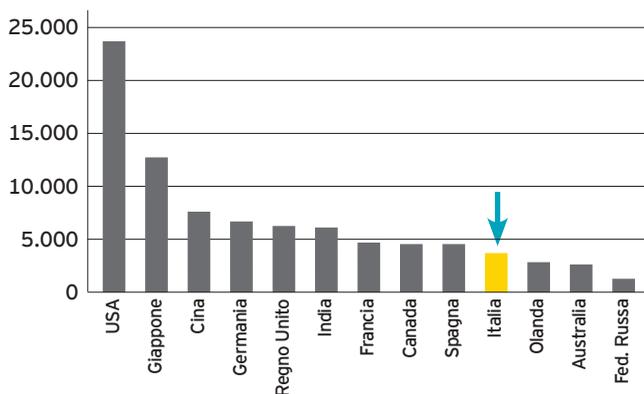
Franco Cuccurullo, Presidente del CNBBSV*

Agnese Damiano, Responsabile dell'ONBB**

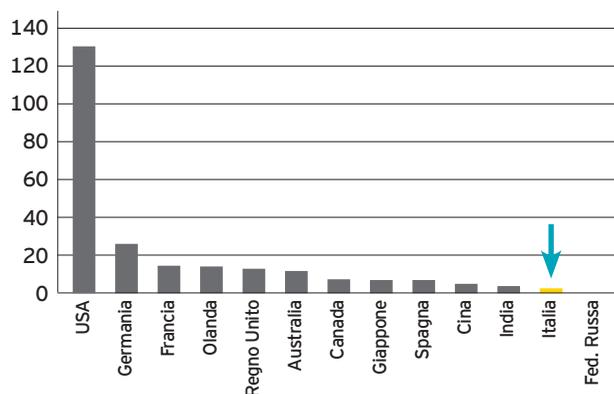
Alberto Zigoni, Research Management Consultant Elsevier B.V.

Nel 2010, il Comitato di Indirizzo della Valutazione della Ricerca (CIVR), ha analizzato la *quantità* e *qualità* della produzione scientifica mondiale, comprese le biotecnologie. Il *range* temporale preso in considerazione andava dal 2001 al 2010.

Benchmarking¹ internazionale 2000-2008: numero totale pubblicazioni



Benchmarking¹ internazionale 2000-2008: articoli con numero di citazioni ≥ US Index



Nel decennio in esame, l'Italia occupava nel settore delle biotecnologie la 10^o posizione, in termini di numero totale di pubblicazioni e la 12^o per qualità della ricerca. Inoltre, i dati riportati dalla Commissione Europea nel Report 2008/2009², dimostravano che le risorse complessive destinate alla ricerca dal nostro Paese, risultavano di gran lunga inferiori a quelle stanziati dai nostri principali competitori europei. In tale scenario, i settori della ricerca più innovativi e ad elevato tenore tecnologico, quali le biotecnologie, risultavano pesantemente colpiti.

Spesa interna lorda in R&S²

	2006 (Mln euro)	EU shares (%)
USA	273.772	-
Giappone	118.295	-
Cina ³	30.002	-
Canada ⁴	23.600	-
Germania	58.848	27,5
Francia	37.844	17,7
Gran Bretagna	34.037	15,9
Italia ⁴	15.599	7,7
Spagna	11.815	5,5
Olanda	8.910	4,2
Altri EU-27	84.596	21,5
EU-27	213.805	100

* Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri.

** Osservatorio Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie.

1. Per ciascuna categoria è stato rilevato il numero degli articoli con Indice H > a quello degli Stati Uniti che rappresentano, a livello mondiale, il riferimento per la qualità della produzione scientifica.

2. Science, Technology and Competitiveness key figures report (STC) 2008/2009.

3. CHINA: 2004; IT:2005.

4. Fonte: Statistic Canada, 2006.

Nel 2012, relativamente alle biotecnologie, il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (CNBBSV) della Presidenza del Consiglio dei Ministri, nel censire attraverso i *database* disponibili la produzione scientifica in ambito biotecnologico, rilevò un altro elemento di criticità, rappresentato da un impiego non corretto di *keywords* di settore da parte dei ricercatori. In altre parole, l'impiego di *keywords* troppo generiche, adottate per etichettare pubblicazioni di taglio oggettivamente *biotech*, finiva per canalizzare le pubblicazioni stesse verso altri settori scientifici tradizionali, contribuendo ad accentuare l'immagine di carenza produttiva nel settore.

Per superare questa difficoltà, nel 2013 è stato ideato, progettato e realizzato un database scientifico citazionale, settato esclusivamente sulle biotecnologie: *SciVal Biotechnology Data Portal* della Elsevier B.V. di Amsterdam. Il database contiene oltre 400.000 pubblicazioni *biotech*, 2.654 riviste di settore, più di 6,8 milioni di citazioni, riferite a tutti i Paesi del mondo e oltre 4.600 Istituzioni.

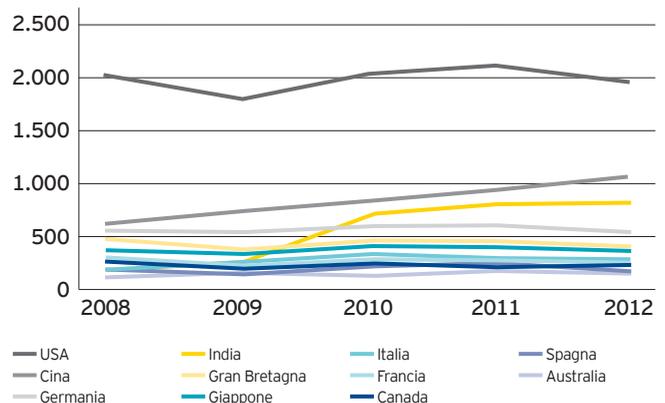
Le pubblicazioni censite in *SciVal Biotech* sono state "filtrate" prendendo a riferimento le 7 categorie della classificazione delle biotecnologie fornita dall'OECD.

La seguente analisi prende in considerazione circa 100.000 pubblicazioni scientifiche che rientrano nella definizione OECD di *Red Biotechnologies*, nonché i 10 Paesi più rappresentativi da un punto di vista di produzione scientifica complessiva. Il *range* temporale va dal 2008 al 2012.

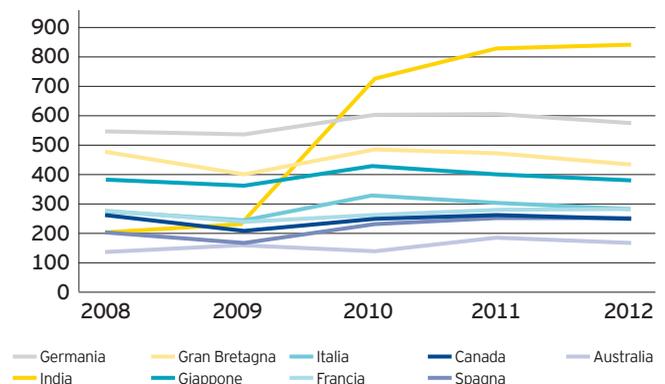
I primi due grafici rilevano il numero di pubblicazioni per ciascun Paese, nell'ambito delle biotecnologie mediche, dove la seconda è uno *zoom* della prima, che non comprende Stati Uniti e Cina. La terza analizza l'impatto scientifico, ovvero la percentuale di pubblicazioni che rientrano nel Top 10% delle più citate.

Gli istogrammi che superano la linea tratteggiata del Top 10%, rappresentano i Paesi a maggior impatto qualitativo, mentre quelli che si posizionano al di sotto presentano una percentuale di pubblicazioni ad elevato impatto inferiore al valore atteso.

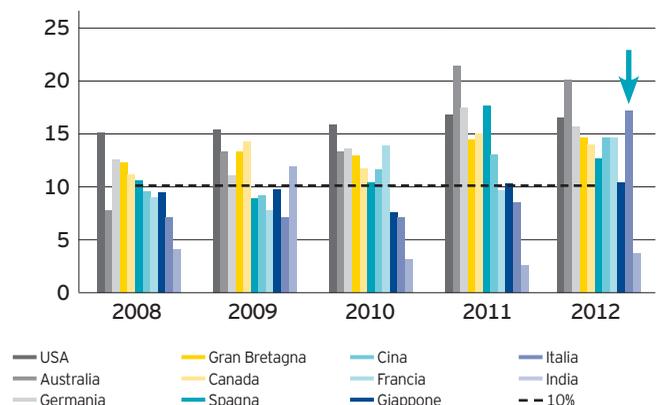
Pubblicazioni



Pubblicazioni escluse USA e Cina



Percentuale pubblicazioni: top 10% per citazioni



03

Business activity of company and subdivisions

Data and prognosis of activity

I farmaci biotecnologici in Italia: il quadro generale



In Italia il settore delle biotecnologie si identifica essenzialmente con quello del Farmaco biotech: le 176 imprese del farmaco biotech generano l'84,2% del fatturato (€ 5.939 dei € 7.050 milioni), il 71,3% degli investimenti in R&S (€ 1.082 dei € 1.517 milioni) e danno impiego al 70,3% degli addetti in R&S dell'intero settore biotecnologico in Italia (4.658 dei 6.626 addetti). Sebbene anche nel Rapporto 2014 il settore del Farmaco biotech evidenzia un contributo positivo alla crescita economica del Paese in termini di fatturato (+0,8%) ed investimenti (+2,4%), la riduzione intervenuta nel numero di addetti in R&S (-2,7%) rappresenta un primo campanello d'allarme da non ignorare se si vuole garantire la futura crescita del comparto ed i conseguenti benefici per il Paese.

Il settore del Farmaco biotech in Italia rappresenta il principale ambito di sviluppo biotecnologico ed è composto da imprese maggiormente orientate al prodotto finale (drug delivery) e/o a fornire servizi correlati all'ottenimento del prodotto finale (drug discovery)¹. Si conferma anche per il 2012 la rilevanza strategica di tale settore per il Paese, sia per le opportunità che offre da un punto di vista economico, sia per il contributo in termini di R&S come di seguito evidenziato. 176 imprese costituiscono questo comparto (-1,1% rispetto alle 178 dell'anno precedente), con un ruolo positivo per la crescita economica dell'Italia, in termini di fatturato pari a € 5.939 milioni (+0,8% rispetto ai € 5.890 milioni nel 2011) ed investimenti in R&S pari a € 1.082 milioni (+2,4% rispetto a € 1.057 milioni nel 2011) che si traducono in un significativo sviluppo dei progetti in pipeline. La riduzione intervenuta nel numero di addetti in R&S, passati da 4.786 nel 2011 a 4.658 nel 2012 (-2,7%), rappresenta tuttavia un segnale da non trascurare (Tabella 3.1).

Il settore del Farmaco biotech contribuisce in larga parte a formare, con il 73% delle imprese, l'89% del fatturato, il 78% degli investimenti in R&S e l'89% degli addetti in R&S, il più ampio settore Red biotech nel quale operano le imprese che svolgono attività inerenti la salute dell'uomo. Le 241 imprese del comparto del Red biotech, numericamente meno rispetto allo scorso anno (-1,2%), hanno fatto registrare nel 2012 € 6.662 milioni di fatturato, € 1.382 milioni di investimenti in R&S e 5.217 addetti in R&S.

Risultati che confermano la rilevanza del settore Red biotech, e quindi di quello delle imprese del farmaco biotech, nel panorama biotecnologico italiano. Alle biotecnologie per la salute è infatti riconducibile il 94% del fatturato, il 91% degli investimenti in R&S e il 79% degli addetti in R&S, rispetto ai relativi totali del settore biotecnologico nel suo complesso (Tabella 3.2). E dunque i trend del Red biotech, fortemente condizionati da quelli del settore del Farmaco biotech, influenzano l'andamento dell'intero settore biotech: stabilità del fatturato (+0,7%), crescita degli investimenti in R&S (+2,3%) e diminuzione degli addetti in R&S (-2,4%).

Infine, considerando anche i risultati dell'attività delle imprese che operano nel Green biotech (agroalimentare) e nel White biotech (industriale) in Italia si ottengono i dati sul settore biotecnologico nel suo complesso: le biotecnologie in Italia valgono complessivamente € 7.050 milioni di fatturato nell'anno 2012, sono rappresentate da 422 imprese che continuano a credere nella R&S, investendo € 1.517 milioni. Stabile il fatturato, in lieve aumento gli investimenti in R&S

■ 1. Le relative definizioni sono indicate nel capitolo 6 "Metodologia".

Tabella 3.1 - Dimensioni del settore del Farmaco biotech rispetto al settore Red biotech

	Rapporto 2013			Rapporto 2014		
	Red biotech (A)	Farmaco biotech (B)	% (B/A)	Red biotech (C)	Farmaco biotech (D)	% (D/C)
Numero imprese	244	178	73%	241	176	73%
Fatturato (mln di €)	6.618	5.890	89%	6.662	5.939	89%
Investimenti in R&S (mln di €)	1.351	1.057	78%	1.382	1.082	78%
Addetti in R&S	5.345	4.786	90%	5.217	4.658	89%

I dati del Rapporto 2013 sono relativi all'anno 2011 e quelli del Rapporto 2014 all'anno 2012.

(+1,0%), nonostante un calo del 3% del numero complessivo di imprese. Anche gli addetti in R&S in Italia (6.626) sono inferiori al 2011, da un lato a causa dell'uscita dal settore di 13 imprese e, dall'altro, della riduzione del personale da parte di alcune, con una contrazione generale nell'ordine dell'1,5%. Risultati economici confermati sostanzialmente positivi, ma anche primi segnali di difficoltà che invitano alla riflessione.

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

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

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

I dati di fatturato, investimenti e addetti in R&S confermano l'assoluta preponderanza delle imprese del farmaco, che rappresentano rispettivamente il 92%, l'85% e il 75% del totale. 51 sono le imprese del farmaco che costituiscono il campione 2012, 125 le altre biotech del farmaco; le prime

2. Ad oggi non risultano mappate all'interno del campione altre biotech estere.

3. In questa categoria rientrano ad esempio le Contract Research Organization (CRO) e le Contract Manufacturing Organization (CMO).

Tabella 3.2 - Dimensioni del settore Red biotech (salute) rispetto all'intero settore delle biotecnologie

	Rapporto 2013			Rapporto 2014		
	Totale settore biotech (A)	Red biotech (B)	% (B/A)	Totale settore biotech (C)	Red biotech (D)	% (D/C)
Numero imprese	435	244	56%	422	241	57%
Fatturato (mln di €)	7.050	6.618	94%	7.050	6.662	94%
Investimenti in R&S (mln di €)	1.502	1.351	90%	1.517	1.382	91%
Addetti in R&S	6.726	5.345	79%	6.626	5.217	79%

I dati del Rapporto 2013 sono relativi all'anno 2011 e quelli del Rapporto 2014 all'anno 2012.

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

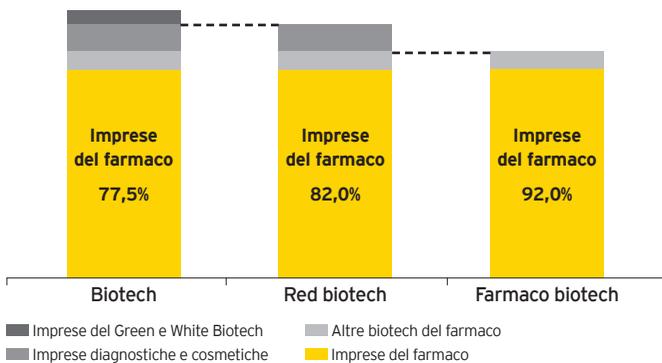
	Rapporto 2013		Rapporto 2014		Rapporto 2014 vs Rapporto 2013	
	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco	Imprese del farmaco	Altre biotech del farmaco
	Totale	Totale	Totale	Totale	Variazione %	Variazione %
Numero imprese	51	127	51	125	0%	-1,6%
Fatturato (mln di €)	5.439	451	5.465	474	+0,5%	+5,1%
Investimenti in R&S (mln di €)	886	171	917	165	+3,5%	-3,5%
Addetti in R&S	3.545	1.241	3.498	1.160	-1,3%	-6,5%

I dati del Rapporto 2013 sono relativi all'anno 2011 e quelli del Rapporto 2014 all'anno 2012.

sono per numerosità pari allo scorso anno, le seconde in lieve diminuzione (-1,6%). Confermati i contributi a fatturato, investimenti in R&S e addetti in R&S degli anni passati, il settore del Farmaco biotech risulta essere trainato dalle performance delle imprese del farmaco. Con un fatturato in lieve crescita (+0,5%) di € 5.465 milioni (vs. € 5.439 milioni), le imprese del farmaco rappresentano infatti il 92% del totale del Farmaco biotech; in relazione agli investimenti in R&S rappresentano invece l'85% del totale del Farmaco biotech ed hanno fatto registrare una crescita del 3,5% per un importo complessivo di € 917 milioni (vs. € 886 milioni dell'anno precedente). Più contenuti, ma ugualmente significativi per il contributo all'innovazione e al sistema socio-economico, i risultati delle altre biotech del farmaco: fatturato attestatosi

a € 474 milioni (vs. € 451 milioni dell'anno precedente), investimenti in R&S per € 165 milioni (vs. € 171 milioni), ovvero un trend in crescita del 5,1% per il fatturato, in diminuzione per gli investimenti in R&S (-3,5%). Come anticipato dai valori aggregati del settore, gli addetti in R&S si registrano in calo per entrambe le tipologie di impresa, rispettivamente dell'1,3% per le imprese del farmaco e del 6,5% per le altre biotech del farmaco, sintomo di un cambiamento in atto che trascende ogni divisione per cluster e a cui occorre dare la giusta rilevanza. Si contano infatti un centinaio di posti di lavoro in meno in ambito R&S, risultato congiunto della contrazione del personale delle imprese del farmaco (3.498 nel 2012 vs. 3.545 nel 2011) e delle altre biotech del farmaco (1.160 nel 2012 vs. 1.241 nel 2011).

Figura 3.1 - Fatturato: composizione dei settori Biotech totale, Red biotech e Farmaco biotech e peso % delle imprese del farmaco rispetto ai tre settori



Le Figure 3.1, 3.2 e 3.3 evidenziano la composizione del settore Biotech, del settore Red biotech e del settore del Farmaco biotech e il peso percentuale delle imprese del farmaco sul settore Biotech rispettivamente in termini di fatturato, investimenti in R&S e addetti R&S.

Figura 3.2 - Investimenti in R&S: composizione dei settori Biotech totale, Red biotech e Farmaco biotech e peso % delle imprese del farmaco rispetto ai tre settori

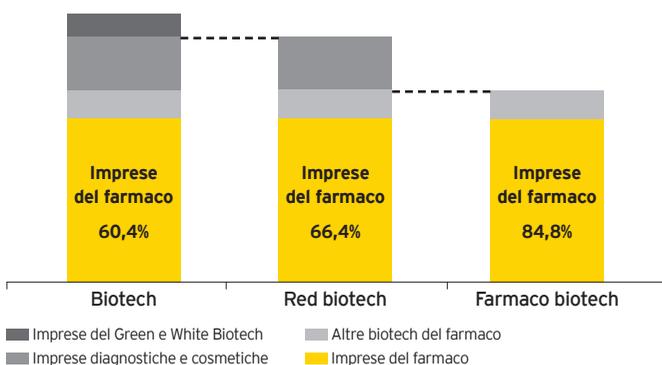


Figura 3.3 - Addetti R&S: composizione dei settori Biotech totale, Red biotech e Farmaco biotech e peso % delle imprese del farmaco rispetto ai tre settori

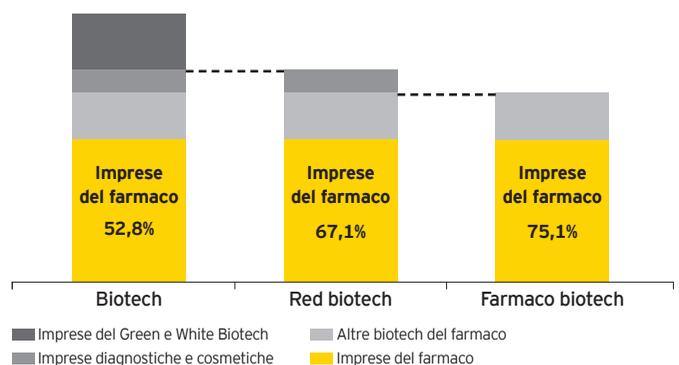
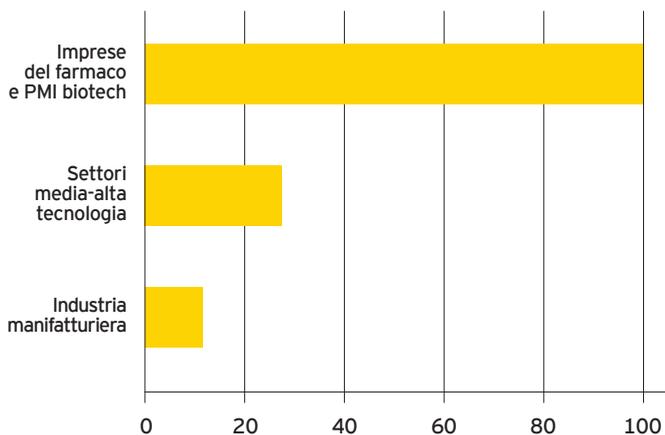


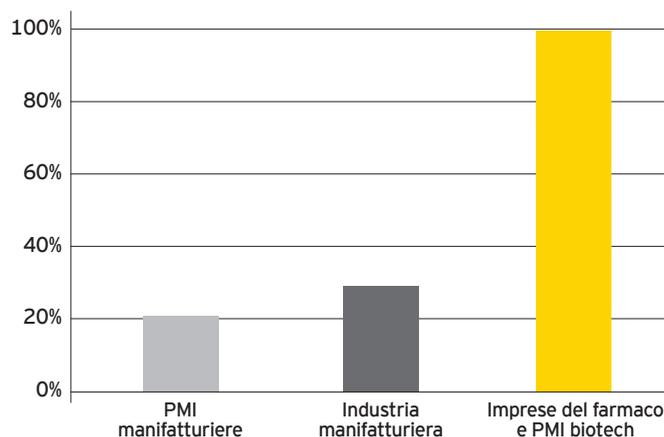
Figura 3.4 - Intensità dell'attività R&S per settore* - Indice Imprese del farmaco e PMI biotech=100



Fonte: elaborazioni su dati Farindustria ed Istat.

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

Figura 3.5 - Investimenti in R&S per addetto - Indice Imprese del farmaco e PMI biotech=100



Fonte: elaborazioni su dati Farindustria ed Istat.

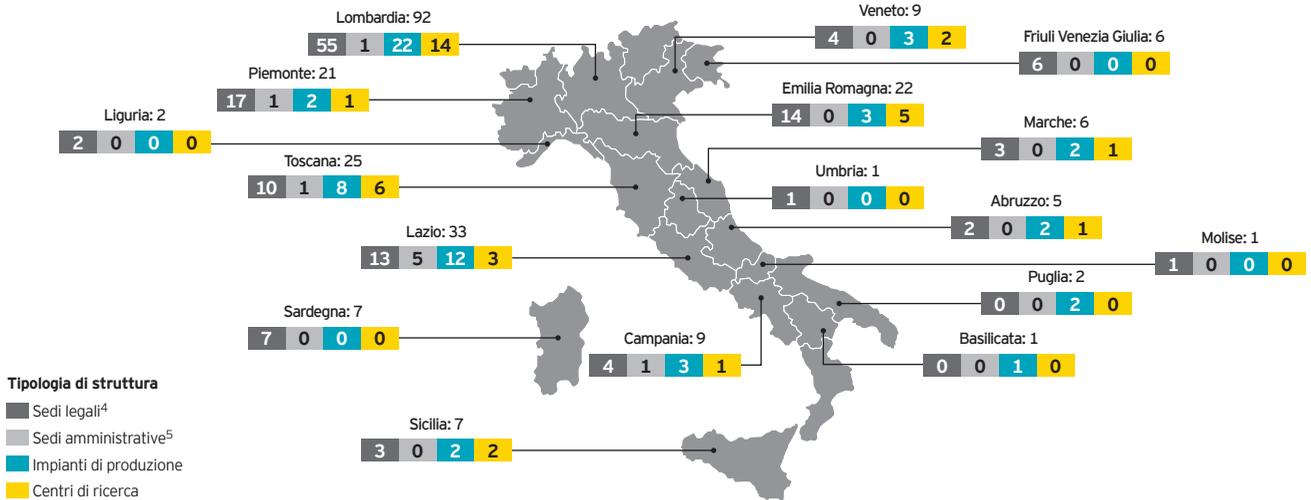


La rilevanza dell'industria del Farmaco biotech nel promuovere la R&S è confermata dall'analisi comparativa con gli altri settori industriali del Paese. Quello del Farmaco biotech rappresenta infatti uno dei primi settori per attività di Ricerca in Italia, con un'intensità relativa - in termini di addetti e investimenti - circa 4 volte superiore rispetto ai settori a media-alta tecnologia e circa 9 volte quella media manifatturiera (Figura 3.4). Come anticipato, in Italia nel 2012 nel settore del Farmaco biotech sono stati impiegati 4.658 Ricercatori e registrati investimenti pari a € 1.082 milioni.

Quelle del Farmaco biotech sono infatti imprese che svolgono attività con un forte contenuto di investimenti in R&S (per ogni addetto oltre 3 volte quello della media manifatturiera e circa 5 rispetto a quella delle PMI manifatturiere), che determinano livelli di valore aggiunto superiore alla media dell'industria manifatturiera (Figura 3.5).

Passando ad un'analisi di tipo geografico delle imprese del settore del Farmaco biotech che considera tutte le strutture impiegate

Figura 3.6 - Analisi per localizzazione geografica, numero di strutture delle imprese settore Farmaco biotech

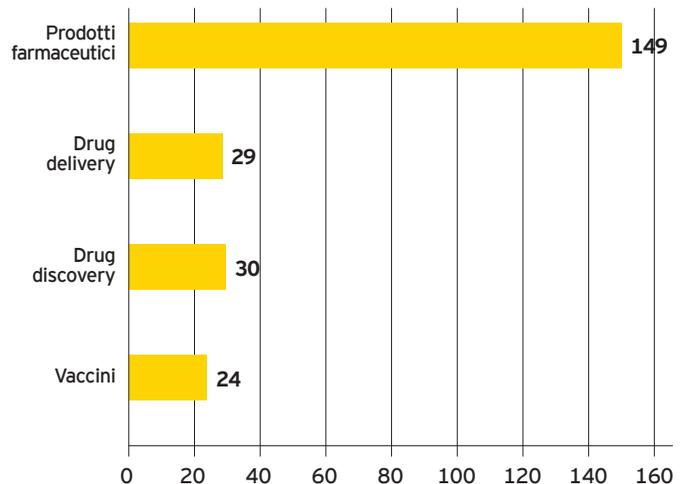


Fonte: elaborazioni su dati Farmindustria e reperiti da questionari pervenuti.

(sedi legali⁴, sedi amministrative⁵, impianti di produzione e centri di ricerca), la Lombardia si classifica come prima Regione (92 strutture), seguita a distanza da Lazio (33), Toscana (25), Emilia Romagna (22) e Piemonte (21) (Figura 3.6).

Quanto ai campi di applicazione, le imprese attive in R&S, produzione e/o vendita nel settore del Farmaco biotech dedicano le proprie attività in maniera preponderante ai prodotti farmaceutici (in 149 casi), oltre ai vaccini (24), al drug delivery (29) e al drug discovery (30), come mostra la Figura 3.7. Ne risulta una fotografia del settore per campo di applicazione fortemente indirizzata ai prodotti farmaceutici per tutte le dimensioni rilevanti: l'88,8% del fatturato è ad essi riconducibile (€ 5.272 milioni, +0,3%), così come l'81,8% degli investimenti in R&S (€ 886 milioni, +7,1%) e l'82,8% degli addetti impiegati in R&S (3.856, -3,2%).

Figura 3.7 - Analisi imprese impiegate in R&S, produzione e/o vendita. Campo di applicazione e numero imprese* del settore del Farmaco biotech



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

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

Figura 3.8 - Analisi fatturato per campo di applicazione

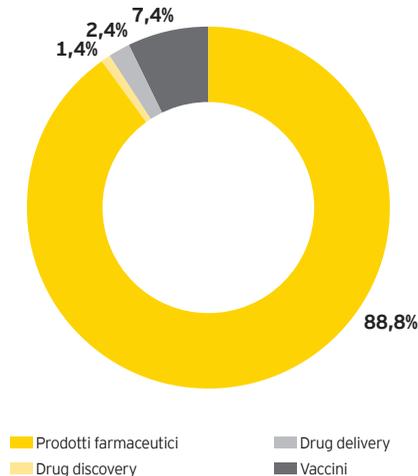
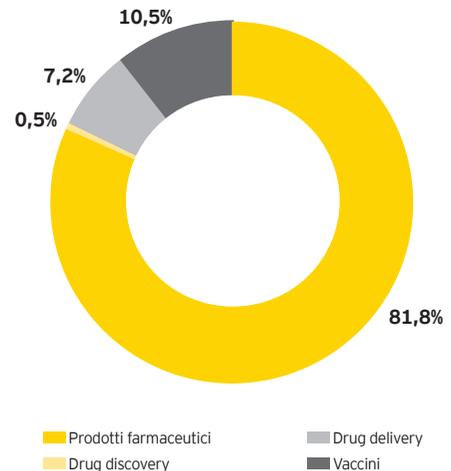


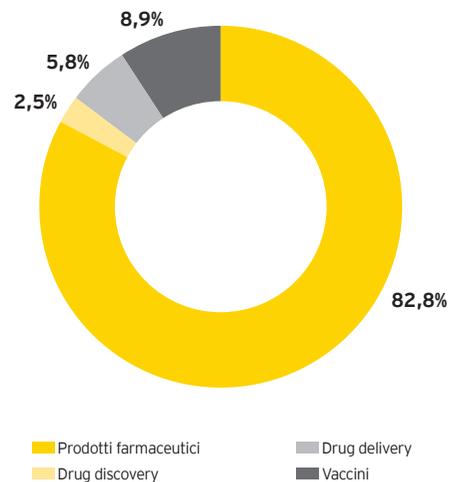
Figura 3.9 - Analisi investimenti in R&S per campo di applicazione



La Figura 3.8 mostra lo spaccato del fatturato per campo di applicazione: i vaccini contribuiscono con € 442 milioni, drug delivery con € 140 milioni e drug discovery con € 85 milioni. La Figura 3.9 e la Figura 3.10 propongono invece la medesima suddivisione degli investimenti in R&S e degli addetti in R&S, da cui si nota ancora una volta la prevalenza del campo di applicazione dei prodotti farmaceutici, seguiti a distanza dai vaccini.

Le diverse performance per campo di applicazione possono essere legate ai diversi modelli organizzativi adottati⁶. Quest'anno le risposte delle imprese ai questionari mettono in luce una maggiore differenziazione per campo di applicazione rispetto a quanto osservato negli anni passati. Come lo scorso anno, le imprese che svolgono attività incentrate sui prodotti farmaceutici dichiarano di

Figura 3.10 - Analisi addetti in R&S per campo di applicazione



■ 6. Le definizioni dei modelli organizzativi sono riportate nel capitolo 6 "Metodologia".

essere nel 51% dei casi *pipeline centric*, ovvero di operare con un portafoglio prodotti in ricerca che richiede sviluppi lunghi e costosi e sono orientate a rendere disponibili i prodotti completando le fasi di studio clinico. La quota di *pipeline centric* scende per quelle basate su vaccini (23%), drug delivery (31%) e drug discovery (15%). Per gli altri campi di applicazione il modello organizzativo più adottato è il *know how centric*, fondato sullo sfruttamento delle proprie competenze di ricerca, sviluppo, regolamentazione, produzione e/o commercializzazione per offrire servizi ad altre imprese, ed è pari al 50% dei casi per drug discovery, al 46% per vaccini e al 38% per drug delivery (Figura 3.11).

Terapie Avanzate⁷

Il focus sulle terapie avanzate evidenzia la presenza di 37 imprese del Farmaco biotech operanti nel settore, di cui 12 imprese del farmaco e 25 altre biotech del farmaco (Figura 3.12), con un fatturato complessivo di € 1.019 milioni, investimenti in R&S di € 356 milioni e 1.678 addetti in R&S. Se le imprese del farmaco sono nel 75% dei casi di grande dimensione, quasi la totalità delle altre biotech del farmaco (88%) è composto da imprese piccole e micro.

Figura 3.11 - Analisi campo di applicazione per modello organizzativo, imprese del settore del Farmaco biotech

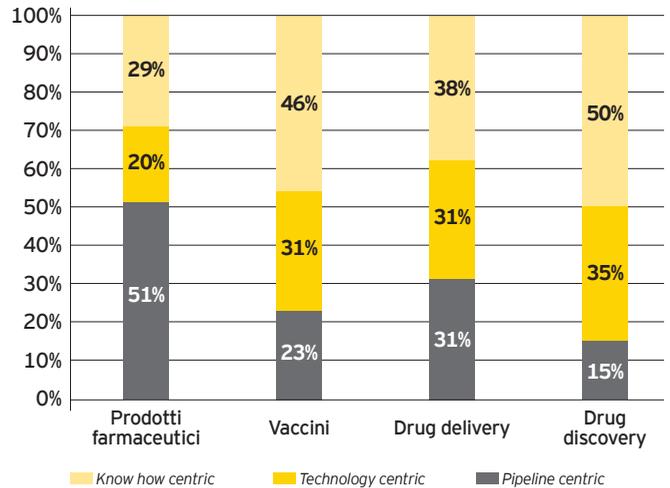
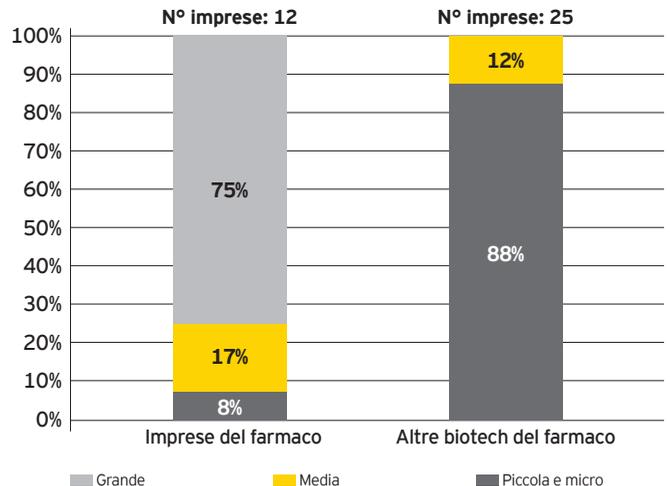
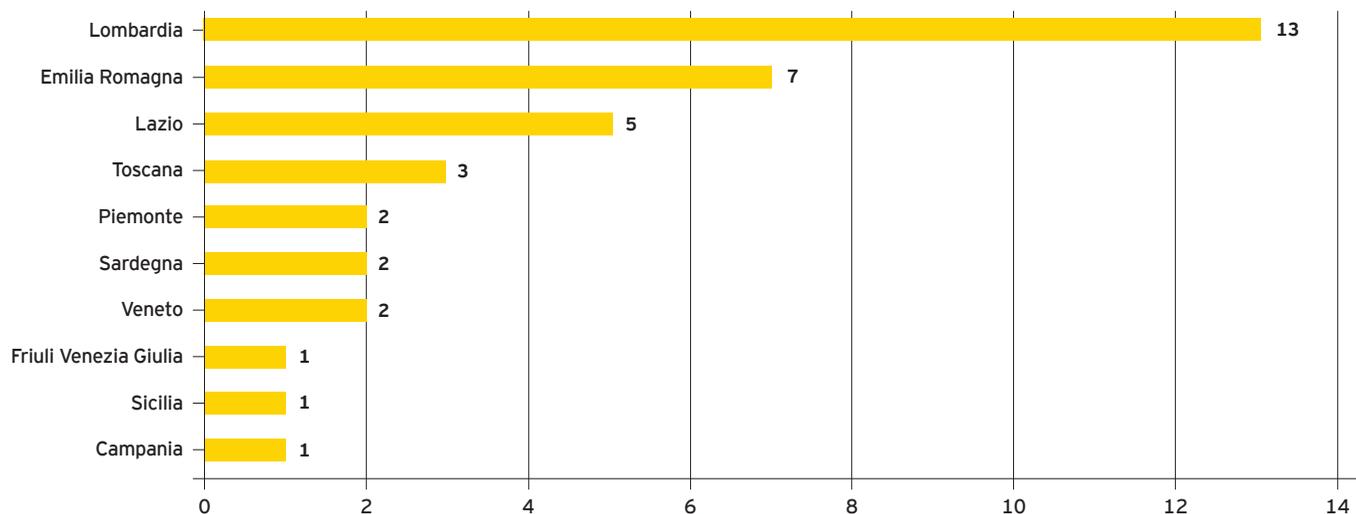


Figura 3.12 - Terapie avanzate: analisi delle imprese per tipologia e dimensione



7. I farmaci che ricadono sotto la normativa delle terapie avanzate sono una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti, che si sono dimostrati efficaci nella cura di diverse patologie. Questi farmaci presentano caratteristiche del tutto particolari e proprio per la loro peculiarità è stato redatto uno specifico Regolamento europeo (Regulation - EC - n° 1394/2007), che impone che la loro produzione, sperimentazione ed Autorizzazione all'Immissione in Commercio sia strettamente regolata dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA). I prodotti che afferiscono alle Terapie Avanzate si dividono in farmaci di terapia genica, di terapia cellulare somatica e di medicina rigenerativa.

Figura 3.13 - Terapie avanzate: analisi delle imprese per dislocazione geografica**Tabella 3.4 - Elenco officine farmaceutiche autorizzate alla produzione di medicinali per terapie avanzate**

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

Fonte: AIFA.



L'analisi delle imprese attive nelle terapie avanzate (Figura 3.13) mette in luce che il 76% di queste sia dislocato, a livello di sede legale, in 4 Regioni (Lombardia con 13, Emilia Romagna con 7, Lazio con 5 e Toscana con 3).

I risultati ottenuti nel settore si avvalgono anche della presenza, in 5 Regioni italiane, di 13 officine farmaceutiche autorizzate da AIFA alla produzione di medicinali per terapie avanzate (Tabella 3.4 e Figura 3.14), sofisticate strutture di ricerca e di servizio costituite da laboratori dove, in condizioni di microclima stabile, attraverso particolari metodologie, è possibile isolare, trattare e conservare cellule di ogni organo.

Figura 3.14 - Terapie avanzate: dislocazione geografica delle officine farmaceutiche autorizzate alla produzione di medicinali per terapie avanzate



Fonte: elaborazione Farindustria su dati AIFA.

Gli aspetti regolatori delle terapie avanzate

Luca Pani,

Direttore Generale Agenzia Italiana del Farmaco

Negli ultimi anni il mondo scientifico ha posto particolare attenzione verso la ricerca e lo sviluppo di una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti potenzialmente efficaci nel trattamento di diverse patologie. Si tratta dei medicinali per le cosiddette "terapie avanzate" (AT) che comprendono, come stabilito dal primo Regolamento europeo¹ introdotto nel 2007, tutti quegli interventi terapeutici di nuova generazione definiti come medicinali di terapia genica, medicinali di terapia cellulare e prodotti di ingegneria tissutale.

I farmaci per questo tipo di terapie presentano caratteristiche del tutto particolari e, proprio in virtù di tali peculiarità, la loro produzione e sperimentazione è strettamente regolata a livello internazionale. Tale regolamentazione impone criteri specifici e selettivi atti a garantire, in primo luogo, la sicurezza del prodotto destinato alla somministrazione a pazienti.

I medicinali per le terapie avanzate devono essere prodotti secondo le stesse regole GMP (*Good Manufacturing Practices*) già utilizzate nella valutazione dei farmaci "classici".

Le GMP costituiscono una misura di salvaguardia della qualità farmaceutica e un pre-requisito indispensabile per la sicurezza e l'efficacia di un medicinale. Questo vale ancor di più per le terapie avanzate caratterizzate da rischi rilevanti per la salute pubblica e la cui consistenza risiede nel processo produttivo.

La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio prevede un'unica valutazione della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del prodotto, effettuata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ed è valida in tutti i Paesi dell'Unione Europea (procedura centralizzata).

Nonostante gli avanzamenti tecnico-scientifici siano continui e alimentino sempre più grandi e ragionevoli speranze per la cura di patologie finora non curabili o fortemente invalidanti, si contano ad oggi quattro sole autorizzazioni all'immissione in commercio (ATMPs) in Europa per le terapie avanzate².

Diversi sono, invece, i prodotti utilizzati nell'ambito delle sperimentazioni cliniche nei centri autorizzati.

Secondo uno studio pubblicato di recente su *The Journal of Gene Medicine*, si contano in tutto il mondo più di 1800 studi

(completati, tuttora in corso o approvati). Sebbene prevalgano gli studi statunitensi e inglesi, tra gli altri Paesi, figura anche l'Italia con 21 trial clinici, pari all'1,1% sul totale degli studi³. Va evidenziato che il ruolo marginale dell'Italia, nell'ambito delle sperimentazioni di prodotti destinati alle terapie avanzate, non dipende dalla popolazione da arruolare o dalle capacità dei nostri clinici, quanto piuttosto dalle politiche e dalle strategie della ricerca clinica avanzata, che probabilmente necessitano di una revisione sistematica e di un'implementazione differente.

La terapia genica, ad esempio, nonostante il successo della sperimentazione in alcuni modelli animali, stenta a produrre chiare evidenze sperimentali di efficacia e sicurezza nell'uomo a causa della complessità dell'approccio terapeutico e della rarità delle patologie studiate. Tuttavia, si tratta di un'importante opportunità culturale da cogliere e, a questo proposito, le Agenzie regolatorie sono chiamate oggi a svolgere un ruolo proattivo, al fine di favorire lo sviluppo delle vere terapie avanzate e garantirne l'accesso ai pazienti.

In questo senso il percorso che ha portato all'approvazione di Glybera, la prima terapia genica approvata in Europa e sviluppata da una piccola *company* olandese, nata da uno spin-off universitario, ha rappresentato un esempio emblematico e una vera e propria "pietra miliare" nelle scienze regolatorie.

Glybera è indicato per il trattamento dei pazienti con deficit ereditario di lipoprotein-lipasi, un enzima coinvolto nella rimozione dei trigliceridi dal sangue. Si tratta di una malattia molto rara (1 paziente per ogni 1,5 milioni di abitanti circa) e fino a qualche tempo fa priva di cure. Il trattamento con Glybera ha lo scopo di correggere il deficit genetico introducendo una copia del gene difettoso nell'organismo.

Glybera, in quanto medicinale di terapia avanzata, è stato valutato in collaborazione dal Comitato per le terapie avanzate (CAT) e dal Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA. L'iter dell'approvazione

di Glybera è stato lungo e complesso (circa 3 anni) a causa della rarità e variabilità intrinseca della malattia, della stessa terapia e della diversità delle manifestazioni cliniche nei singoli pazienti.

L'iniziale procedura di autorizzazione all'immissione in commercio era stata avviata nel 2010 e si è conclusa nel Giugno 2011 con un parere negativo di entrambi i Comitati sulla base di una non sufficiente dimostrazione di efficacia nei 27 pazienti trattati dall'azienda⁴.

I rappresentanti italiani al CHMP, come previsto dalla normativa europea, in quella occasione hanno redatto una *divergent position* rispetto all'opinione espressa dai due Comitati, esprimendosi con forti motivazioni tecnico-scientifiche in opposizione al parere negativo. Il nostro Paese ha quindi partecipato in maniera importante al processo di riesame, fornendo un'ulteriore analisi elaborata dall'Ufficio di Assessment Europeo dell'AIFA dei dati presentati nel dossier iniziale, che ha contribuito a rafforzare le evidenze in favore dell'efficacia del Glybera. Il complesso processo di rivalutazione dell'efficacia e della sicurezza del Glybera si è concluso con l'individuazione di un positivo rapporto beneficio-rischio del farmaco in una ristretta popolazione di pazienti con gravi o ricorrenti episodi di pancreatite.

Il CHMP ha quindi raccomandato un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata ad uno stretto monitoraggio di tutti i pazienti trattati, allo scopo di permettere l'accesso alla terapia genica e di assicurare allo stesso tempo stringenti misure di valutazione dell'efficacia e della sicurezza del farmaco nel singolo paziente.

L'autorizzazione di Glybera rappresenta il risultato di un ventennio di sperimentazione nel campo della terapia genica. Tale ventennio è stato caratterizzato da un continuo alternarsi di successi e fallimenti che, se da una parte hanno dato nuova spinta alla ricerca accademica, dall'altra hanno allontanato i grandi investitori, i quali hanno sempre guardato con scetticismo alle possibilità offerte da questa. I quasi 3 anni necessari per riuscire ad ottenere un'autorizzazione costituiscono un evidente deterrente per gli interessi delle *company* ad investire in questo filone di ricerca.

Glybera non è solo il primo prodotto di terapia genica approvato in Europa ma anche un esempio di *conditional approval and adaptive licensing*, una nuova tipologia di approccio nella valutazione dei farmaci auspicato da molti pazienti, dai prescrittori, dalle Agenzie regolatorie e dalle stesse industrie del farmaco. La storia dell'approvazione di Glybera ha dimostrato che, per riuscire ad adattarci ad un mondo in rapida evoluzione, occorrono approcci innovativi, flessibili e integrati da parte delle Agenzie regolatorie per lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali adatti alle terapie avanzate, laddove scientificamente appropriato. Gli approcci tradizionali, basati su decisioni binarie per terapie completamente controllate, sicure e efficaci, dovranno, in un futuro ormai prossimo, essere superati, a favore di un nuovo modello di valutazione basato sull'apprendimento graduale in condizioni di incertezza riconosciuta, con fasi iterative di raccolta dati e di flessibilità nelle valutazioni regolatorie.

Naturalmente a fronte di queste necessità, per continuare a difendere il nostro SSN, solidaristico e universale, qualsiasi terapia deve essere valutata secondo i parametri riconosciuti da tutto il mondo anche nella consapevolezza che non sempre è possibile disporre di dati esaustivi. Ed è proprio questa la missione - o meglio la responsabilità - di un'Agenzia regolatoria: quella di discernere secondo "scienza e coscienza" le differenti situazioni. Occorrono iniziative proattive, nei confronti di tutti gli *stakeholder* allo scopo di favorire lo sviluppo delle terapie avanzate e di soddisfare i bisogni di salute della popolazione.

L'impegno dell'AIFA continuerà ad essere quello di rendere disponibili ai pazienti il prima possibile le terapie realmente avanzate sottoposte ad un attento processo di valutazione regolatorio e prodotte secondo i criteri di massima sicurezza.

1. Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004.
2. ChondroCelect (2009); MACI (2013); Glybera (2012); e Provenge (2013).
3. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update. The Journal of Gene Medicine J Gene Med 2013; 15: 65-77.
4. Ndr: il database disponibile con la maggiore numerosità di pazienti affetti da deficit ereditario di lipoprotein lipasi.

04

**L'ecosistema biotech:
il ruolo sinergico di grandi
imprese e PMI**



La sostenibilità del settore del Farmaco biotech si basa su di un ecosistema nel quale grandi imprese e PMI si integrano ed operano sinergicamente nelle diverse fasi di ricerca, massimizzando la trasformazione sia dell'impegno profuso dai propri addetti in R&S sia degli investimenti effettuati in importanti innovazioni terapeutiche. La mancanza di una delle due componenti avrebbe precluso e precluderebbe gli ottimi risultati garantiti dal settore negli ultimi anni.

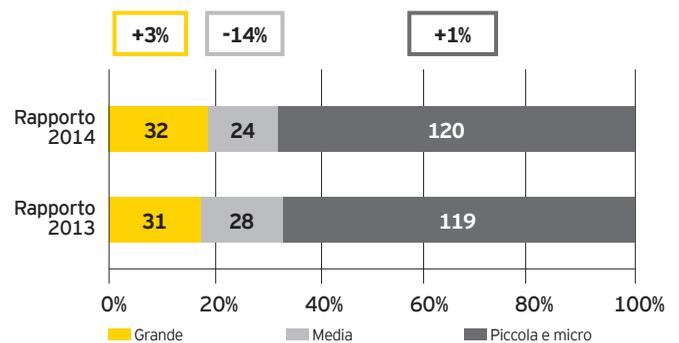
Seppur con caratteristiche diverse, per storia, tipologia e dimensione, le 176 imprese operanti nell'ambito dello sviluppo, produzione e vendita di farmaci biotech agiscono in modo complementare. In un settore che vede la presenza di molti attori come quello della salute umana, dove non solo le idee innovative ma anche le disponibilità finanziarie per metterle in pratica sono un tassello fondamentale del processo di R&S, le sinergie tra imprese sono strumenti necessari. Il settore del Farmaco biotech si compone quindi sia di imprese che gestiscono tutta la filiera produttiva, prevedendo anche fasi in outsourcing, sia di altre che nascono proprio con l'intento di svolgere le attività di ricerca fino ad una determinata fase (generalmente quella clinica). Queste ultime operano con la finalità di cedere successivamente le scoperte o i servizi di ricerca ad imprese farmaceutiche o altre biotech di più grandi dimensioni, con le competenze necessarie a completare i successivi stadi della ricerca e a rendere disponibili le terapie. Grazie ad accordi di collaborazione di varia natura, le grandi imprese si integrano quindi con le PMI, creando delle sinergie

che consentono di ottenere importanti risultati in termini di innovazione terapeutica.

Proprio per questi motivi, assume maggiore rilevanza l'analisi del settore dal punto di vista dimensionale. Il campione del Rapporto 2014 vede alcuni cambiamenti nella sua composizione per dimensione (Figura 4.1): essendo la classificazione definita in relazione al numero di addetti, risente della variazione degli stessi e pertanto si registra un numero superiore di grandi imprese (32) e di piccole e micro imprese (120) a fronte di una riduzione delle medie imprese (24).

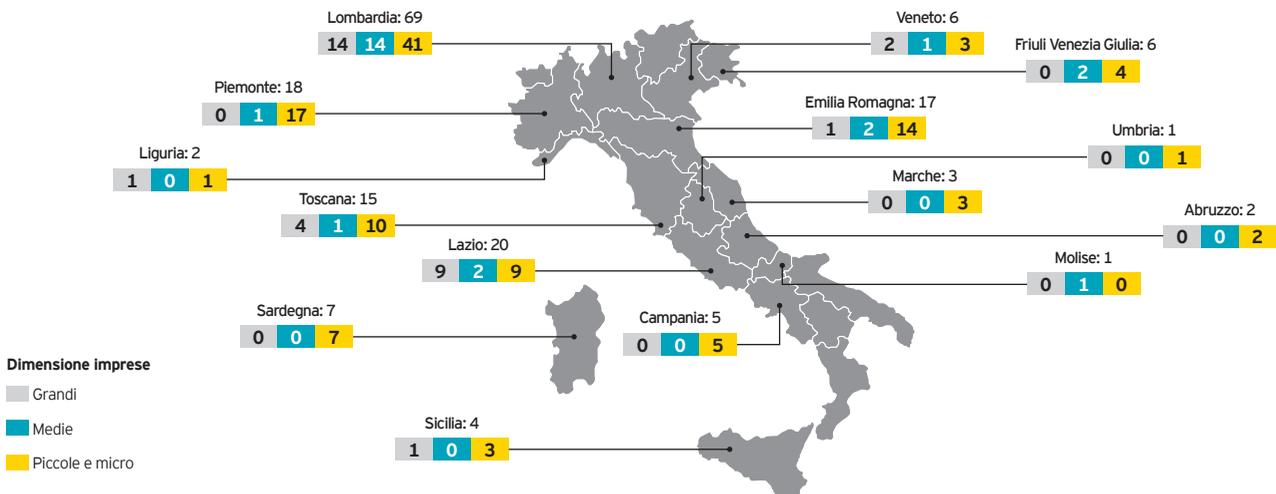
Localizzando le imprese sul territorio in funzione della loro sede legale (Figura 4.2), emerge che la Lombardia si riafferma

Figura 4.1 - Confronto composizione campione Rapporto 2013 e Rapporto 2014 per dimensione



I dati del Rapporto 2013 sono relativi all'anno 2011 e quelli del Rapporto 2014 all'anno 2012.

Figura 4.2 - Localizzazione geografica delle sedi legali delle imprese del settore del Farmaco biotech segmentate per dimensione



come principale Regione, sia in termini totali sia per categoria dimensionale: 14 grandi imprese, 14 medie, 41 tra piccole e micro. Focalizzando l'attenzione sulle imprese di grandi dimensioni la Lombardia è seguita da Lazio (9) e Toscana (4); quanto alle medie imprese, in ognuna tra Emilia Romagna, Lazio e Friuli Venezia Giulia hanno sede 2 imprese. Il Piemonte con 17 imprese e l'Emilia Romagna con 14 imprese seguono invece la Lombardia nell'ambito delle imprese piccole e micro.

Grandi imprese

In termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S, le imprese di grandi dimensioni pesano per il 74% sul totale. Si tratta principalmente di filiali di multinazionali estere (59%) o farmaceutiche italiane (22%) che in totale sono 32 e hanno una rilevanza tale da influenzare i principali indicatori del settore. Il fatturato generato è pari a € 5.178 milioni (+1,5% rispetto all'anno precedente pari a € 5.102 milioni, ovvero l'87,2% del totale), gli investimenti in R&S ammontano a € 715 milioni (+4,5%, pari al 66% del totale) e impiegano 3.172 addetti in R&S (-2,7%, il 68% del totale). Numeri rilevanti, frutto delle attività di imprese ben radicate nel settore.

La pipeline delle grandi imprese del settore del Farmaco biotech conta ben 210 progetti (52% del totale) di cui la maggior parte nelle fasi finali della ricerca clinica: 97 progetti sono infatti in Fase III e 67 in Fase II. Tali progetti si concentrano in prevalenza nelle aree terapeutiche oncologia (103), infiammazioni e malattie autoimmuni (24), malattie metaboliche epatiche ed endocrine (17) e neurologia (17).

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

Analizzandoli per tipo di prodotto¹, 97 sono classificati come anticorpo monoclonale, 50 come prodotto a basso peso molecolare, 19 come proteina ricombinante e 8 come peptide.

Le grandi imprese (Tabella 4.1) sono orientate al prodotto finale (*pipeline centric*) nel 62% dei casi. Quanto alle strategie di collaborazione più frequenti, c'è una certa eterogeneità: in-licensing, out-licensing (ovvero accordi di cessione della proprietà intellettuale della ricerca ad una società terza) e partnership sono tra le principali strategie di collaborazione (22%), a dimostrare l'ampio ventaglio di possibili collaborazioni messe in atto con le altre imprese del settore. Forti basi finanziarie consentono alle grandi imprese *pipeline centric* di ricorrere al debito per finanziare le proprie attività. Tra le grandi che dichiarano una strategia di business *know how centric* (24%), l'in-licensing è la scelta principale; tra le fonti di finanziamento ricorrono in egual numero ad autofinanziamento, debito e finanziamento pubblico.

Medie imprese

Con 24 attori, le medie imprese rappresentano il 13% del campione in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S e il loro numero è calato del 14,3% rispetto all'anno precedente. Anche il trend in crescita che era stato registrato per il fatturato nel Rapporto 2013 ha invertito la tendenza: con € 418 milioni, le medie imprese registrano una contrazione del 12,7% rispetto ai € 479 milioni fatti registrare nel precedente Rapporto. Sono in ripresa, invece, gli investimenti in R&S che passano da € 145 milioni a € 155 milioni (+10,7%), mentre gli addetti in R&S sono sostanzialmente stabili (da 858 a 863, +0,5%).

Tabella 4.1 - Modello organizzativo e strategie di collaborazione, imprese del settore del Farmaco biotech grande dimensione

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di collaborazione più frequenti (% di casi)
<i>Pipeline centric</i>	62%	In-licensing (22%) Out-licensing (22%) Partnership (22%)
<i>Technology centric</i>	14%	In-licensing (25%) Out-licensing (25%) Acquisizioni di prodotti/tecnologie (25%) Partnership (25%)
<i>Know how centric</i>	24%	In-licensing (40%)

La pipeline dei prodotti in sviluppo conta 58 progetti (14% del totale): 2 in Fase di preclinica, 11 in Fase I, 28 in Fase II e 17 in Fase III. L'oncologia, con il 47% dei progetti in pipeline, è l'area terapeutica di maggiore interesse delle attività di ricerca delle medie imprese. Per quanto riguarda le tipologie di prodotto², si contano principalmente prodotti a basso peso molecolare (38%) e prodotti ricombinanti (22%).

Anche nel Rapporto 2014 non mancano start-up (21%), spin-off o spin-out industriali (16%), ma l'origine delle medie imprese è principalmente legata alle multinazionali che hanno deciso di aprire una sede in Italia, essendo il 42% del campione una filiale di multinazionale. Il 63% ha sede autonoma. La maggioranza delle medie imprese ha quindi alle spalle una grande impresa estera che vede nel Paese un'area ad alto potenziale e nei ricercatori che vi operano le eccellenze di cui hanno bisogno. Sono partner strategici per le imprese del settore del Farmaco biotech in Italia che cercano competenza e flessibilità.

Le medie imprese (Tabella 4.2) adottano in prevalenza un modello di business *pipeline centric* (50%) e *know how centric* (30%), meno interesse è rivolto al modello *technology centric*. Le imprese *pipeline centric* usufruiscono di finanziamenti pubblici e seguono strategie di in-licensing (38%), ovvero di accordi con altre imprese per lo sviluppo congiunto, ed eventualmente la distribuzione, di un nuovo farmaco a fronte di una successiva suddivisione dei possibili profitti. Le imprese *know how centric* sono interessate a partnership (38%) e sostengono le proprie attività anche

con finanziamenti pubblici. Le imprese infine che adottano il modello *technology centric* fanno prevalentemente partnership (40%) e si finanziano sia con l'indebitamento, sia con finanziamenti pubblici.

Micro e piccole imprese

Le 120 imprese piccole e micro rappresentano il 13% del campione in termini di fatturato, investimenti e addetti in R&S. Questa tipologia di imprese è specializzata in ricerca di base e nella Fase di preclinica, fondamentali punti di partenza della pipeline dei farmaci biotecnologici. 36 dei 67 progetti di discovery sono infatti ad esse riconducibili.

L'analisi della pipeline delle piccole e micro imprese individua 135 progetti, ovvero il 34% del totale. Di questi, come anticipato, la maggior parte sono in Fase di preclinica (82) e rappresentano il 73% del totale dei progetti in questa fase; inoltre, si contano 13 progetti in Fase I, 31 in Fase II e 9 in Fase III. La principale area terapeutica sulla quale si concentra la ricerca di micro e piccole imprese è l'oncologia (39 progetti), seguita da malattie infettive (28) e muscolo-scheletrico (15). Tra i tipi di prodotto³, quelli a basso peso molecolare sono la parte più rilevante della pipeline (41).

In termini economici, il fatturato complessivo delle imprese micro e piccole sale dell'11% e si attesta a € 343 milioni, rispetto ai € 309 milioni dell'anno precedente, mentre sono significativamente in calo gli investimenti in R&S (-6,9%), che passano da € 228 milioni del 2011 a € 212 milioni.

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

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

Tabella 4.2 - Modello organizzativo e strategie di collaborazione, imprese del settore del Farmaco biotech media dimensione

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di collaborazione più frequenti (% di casi)
<i>Pipeline centric</i>	50%	In-licensing (38%)
<i>Technology centric</i>	20%	Partnership (40%)
<i>Know how centric</i>	30%	Partnership (38%)

Tabella 4.3 - Modello organizzativo e strategie di collaborazione, imprese del settore del Farmaco biotech micro e piccola dimensione

Modello	Percentuale imprese che adottano il modello	Strategie di collaborazione più frequenti (% di casi)
<i>Pipeline centric</i>	42%	Partnership (26%)
<i>Technology centric</i>	24%	Partnership (39%)
<i>Know how centric</i>	34%	Partnership (38%)

Principali operazioni di M&A che hanno coinvolto il settore biotech in Europa

Nel 2012, le operazioni di M&A che hanno interessato i Paesi europei in ambito biotech hanno raggiunto il valore di circa € 3 miliardi. Tra le principali operazioni in ambito salute umana, due hanno coinvolto almeno una controparte in Italia. Facendo seguito a un primo accordo di licenza e co-sviluppo siglato nel 2011, con il quale deteneva il 49% di Anabasis,

pure biotech italiana specializzata in R&S per patologie oculari, e i diritti brevettuali relativi all'uso di NGF nel trattamento della cheratite neurotrofica, Dompé Farmaceutici, farmaceutica italiana, ha completato l'acquisizione di Anabasis nel 2012 per un valore potenziale di € 177,2 milioni (5,9% delle operazioni in Europa).

Tabella 4.4 - Principali operazioni di M&A che hanno coinvolto imprese biotech in Europa nel 2012 e valore potenziale totale

Impresa	Paese	Impresa oggetto di acquisizione o fusione	Paese	Valore potenziale totale (€ milioni)
Cinven	Regno Unito	Mercury Pharma Group	Regno Unito	573,2
Jazz Pharmaceuticals	Irlanda	EUSA Pharma	Regno Unito	567,8
Upsher-Smith Laboratories	Stati Uniti	Proximagen Group	Regno Unito	439,8
Amgen	Stati Uniti	deCODE genetics (filiale di deCODE)	Islanda	322,8
Shire	Regno Unito	FerroKin BioSciences	Stati Uniti	248,5
Dompé Farmaceutici	Italia	Anabasis	Italia	177,2
Johnson & Johnson	Stati Uniti	Corimmun	Germania	155,5
Shire	Regno Unito	Pervasis Therapeutics	Stati Uniti	133,8
Kedrion	Italia	Ramo d'azienda di Ocd	Stati Uniti	103,4
Novozymes	Danimarca	Beta Renewables	Italia	90,0
GlaxoSmithKline (GSK)	Regno Unito	Cellzome	Germania	75,2
Meda	Svezia	Jazz Pharmaceuticals	Irlanda	73,9
Bio-Rad Laboratories	Stati Uniti	MorphoSys / AbD Serotec (parte di Morphosys dal 01/2006)	Germania	53,0
XTL Biopharmaceuticals	Israele	Kitov Pharmaceuticals	Israele	51,3
D-Pharm	Israele	Thrombotech Technologies	Israele	43,7
Bioton	Polonia	BIOLEK (acquisita da Bioton nel 09/2011)	Polonia	31,5

Fonte: elaborazioni EY su dati Capital IQ, Medtrack e informazioni aziendali.

In diminuzione anche gli addetti in R&S, pari a 623 (vs. 667), segnale di una situazione da gestire attentamente per evitare ulteriori riduzioni.

Metà del campione nasce come start-up, mentre il 23% come spin-off accademico, a dimostrazione del fatto che le piccole e micro imprese nascono dall'idea innovativa e dalla scelta imprenditoriale di un singolo o di un gruppo ristretto di ricercatori, spesso legati alla ricerca universitaria. Il 49% delle micro e piccole imprese, inoltre, fa parte di un Parco Scientifico e Tecnologico per essere parte attiva di network

d'eccellenza con tutti i relativi benefici correlati.

La partnership è infatti la strategia di collaborazione più rilevante per le imprese micro e piccole, indipendentemente dal modello di business adottato (Tabella 4.3) che è una scelta piuttosto eterogenea tra le imprese del segmento: il 42% delle imprese dichiara di essere *pipeline centric*, il 24% *technology centric* e il 34% *know how centric*. I finanziamenti pubblici sono la fonte di finanziamento più frequente per tutte le imprese, con una prevalenza per le imprese *technology centric*.

Kedrion, realtà attiva nel settore dei plasmaderivati, ha acquisito dal Gruppo americano OCD, per circa € 103,4 milioni, il ramo d'azienda dedicato alla produzione di immunoglobulina umana anti-D, prodotto per la cura della malattia emolitica del neonato. Nel 2013, il valore delle operazioni di M&A è esponenzialmente aumentato (€ 15 miliardi) sebbene anche in questo caso

solo una abbia riguardato un'impresa in Italia. L'impresa Jazz Pharmaceuticals ha acquisito l'italiana Gentium, pure biotech attiva nell'ambito salute umana con un'operazione da € 752,9 milioni (5% del totale delle operazioni in Europa) per estendere la propria attività al trattamento di una malattia epatica rara.

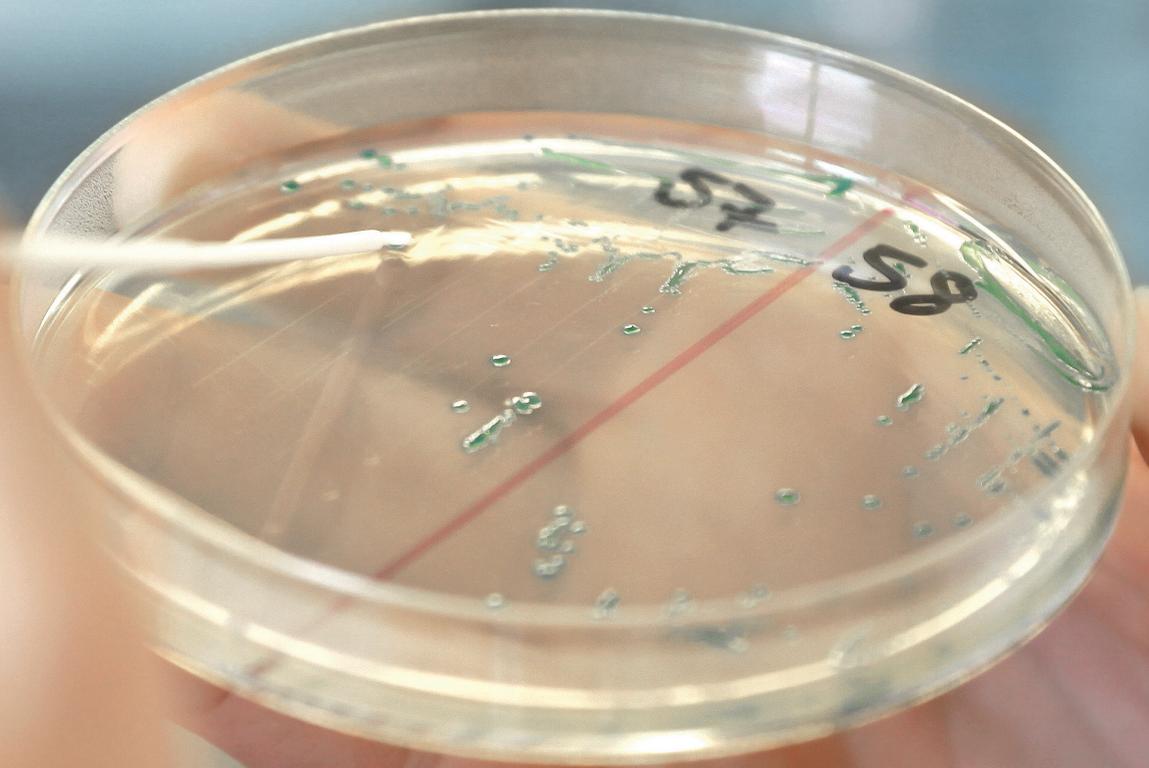
Tabella 4.5 - Principali operazioni di M&A che hanno coinvolto imprese biotech in Europa nel 2013 e valore potenziale totale

Impresa	Paese	Impresa oggetto di acquisizione o fusione	Paese	Valore potenziale totale (€ milioni)
Perrigo Company	Irlanda	Elan Corporation	Irlanda	6.474,6
Shire	Regno Unito	ViroPharma	Stati Uniti	3.162,0
Bayer	Germania	Algeta	Norvegia	2.253,1
Jazz Pharmaceuticals	Irlanda	Gentium	Italia	752,9
Elan Corporation	Irlanda	AOP Orphan Pharmaceuticals	Austria	533,5
Opko Health	Stati Uniti	Prolor Biotech	Israele	361,4
MedImmune (divisione biologici di AstraZeneca dal 2007)	Stati Uniti	Spirogen	Regno Unito	331,3
GlaxoSmithKline (GSK)	Regno Unito	Okairos	Svizzera	253,2
Actelion	Svizzera	Ceptaris Therapeutics	Stati Uniti	188,2
The Medicines Company	Stati Uniti	ProFibrix	Paesi Bassi	180,7
Ipsen	Francia	Syntaxin	Regno Unito	158,0
Meda	Svezia	Acton Pharmaceuticals	Stati Uniti	150,6
BTG	Regno Unito	Nordion (fka MDS)	Canada	150,6
BTG	Regno Unito	Ekos	Stati Uniti	141,3
Investitore anonimo		Elan Corporation / Alkermes (fusa con Elan Drug Technologies nel 09/2011)	Irlanda	127,8

Fonte: elaborazioni EY su dati Capital IQ, Medtrack e informazioni aziendali.

05

Ricerca e farmaci in commercio:
aspettative e realtà nella cura dei pazienti



La pipeline rappresenta l'innovazione e il progresso della R&S in Italia nell'ambito dei farmaci biotecnologici, ma anche la realtà concreta in cui sono riposte le speranze di pazienti, ricercatori e imprese. In una società caratterizzata da pazienti sempre più informati e con maggiori aspettative per nuove cure, l'attenzione si deve focalizzare anche sull'intero ciclo di vita del farmaco a partire dal complesso percorso normativo di autorizzazione, per arrivare ai tempi di accesso e alla disponibilità di differenti opzioni terapeutiche biotecnologiche o biosimilari.

Analisi della pipeline per fasi di sviluppo

149 sono le imprese che svolgono attività nell'ambito dei prodotti farmaceutici, come emerso nel Capitolo 3, pari all'85% del campione del Farmaco biotech.

L'analisi dei progetti in sviluppo in Italia tiene conto degli studi condotti nel nostro Paese dalle imprese del farmaco biotech comprese nel campione.

La pipeline di prodotti in sviluppo e sperimentazione in Italia conta 403 progetti, 44 in più rispetto allo scorso anno. Tra questi, è stato possibile analizzare l'avanzamento dei progetti in pipeline di 86 imprese. Ben più della metà (62%) dei progetti è in fase avanzata di sviluppo, ovvero in Fase II e Fase III, e più di un quarto dei progetti (27%) è in Fase di preclinica (Tabella 5.1). La complementarietà delle imprese che agiscono nel settore del Farmaco biotech appare ancora più evidente

Tabella 5.1 - Analisi dei prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa

	Imprese del farmaco		Altre biotech del farmaco		Totale (C)
	N° (A)	% A/C	N° (B)	% B/C	
Preclinica	14	13%	94	87%	108
Fase I	28	61%	18	39%	46
Fase II	89	71%	37	29%	126
Fase III	115	93%	8	7%	123
Totale	246	61%	157	39%	403

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

osservando la pipeline dei progetti in sviluppo. Le altre biotech del farmaco sono principalmente dedicate alla Fase di preclinica (87% di tutti i prodotti in tale fase), e se guardiamo anche alla ricerca di base svolgono la quasi totalità dei progetti di discovery (59 su 67). Le imprese del farmaco, invece, prevalgono sulle altre in tutte le fasi cliniche, in particolare sono focalizzate sulla Fase III (93% di tutti i prodotti in tale fase) e sulla Fase II (71%), a dimostrazione della fitta rete di sinergie che caratterizza il settore del Farmaco biotech. Questa differenziazione dei ruoli nasce dalla consapevolezza, da parte di tutti gli attori, che l'integrazione di conoscenze e tecnologie permette ad ogni impresa di concentrarsi sulle proprie attività principali, rendendo più efficiente l'intero processo, dalla scoperta di nuove molecole alla disponibilità del farmaco per i pazienti, con notevoli benefici per tutti gli stakeholder.

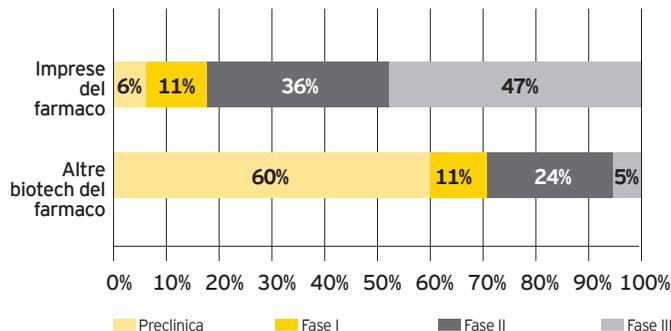
Analisi della pipeline per area terapeutica

Il 42% dei progetti in pipeline hanno come oggetto di ricerca l'oncologia: la sconfitta del cancro è infatti l'obiettivo di molti ricercatori e di molte imprese, viste le forti aspettative di migliaia di pazienti di trattamenti innovativi.

La Ricerca in ambito oncologico è in continua evoluzione, come dimostra il 15% dei progetti in discovery e la forte presenza di tale ambito terapeutico in ogni altra fase di sviluppo, per un totale di 169 progetti.

In crescita anche i progetti nati e sviluppati come futura risposta alle patologie di altri ambiti terapeutici: 41 sono

Figura 5.1 - Analisi dei prodotti per fase di sviluppo e tipologia di impresa

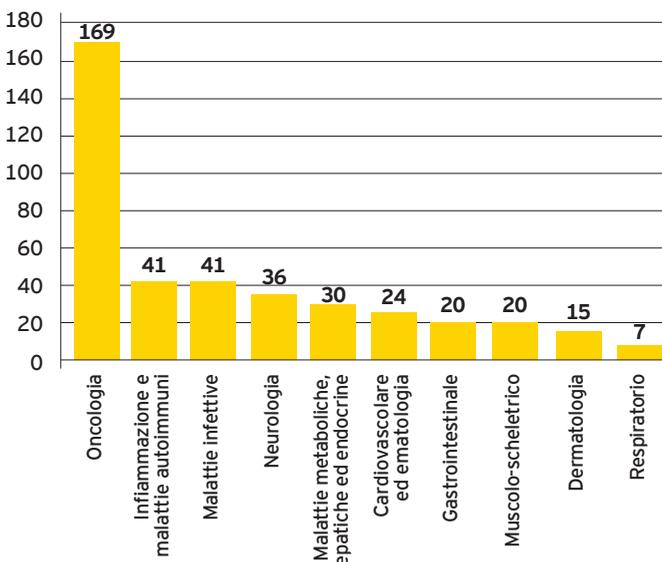


Fonte: elaborazioni Assobiotech su dati reperiti da questionari pervenuti, interviste telefoniche e siti internet aziendali.

dedicati alle infiammazioni e alle malattie autoimmuni, 41 alle malattie infettive, 36 alla neurologia e 30 alle malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (Figura 5.2).

Come nei precedenti Rapporti, è stato effettuato lo studio delle aree terapeutiche per fase di sviluppo che mostra i progressi della ricerca e le nuove frontiere della medicina (Figura 5.3).

Figura 5.2 - Numero di prodotti in sviluppo per area terapeutica



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

In ambito oncologico, la pipeline è fortemente focalizzata sulla Fase II (59 progetti, ovvero il 35%) e sulla Fase III (50 progetti, ovvero il 30%), per un totale di 109 progetti potenzialmente disponibili per i pazienti in un futuro non troppo distante.

Considerando la fase di sviluppo più avanzata il maggior numero di progetti in ricerca riguarda le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (50%), il sistema respiratorio (42%) e l'area cardiovascolare ed ematologia (38%).

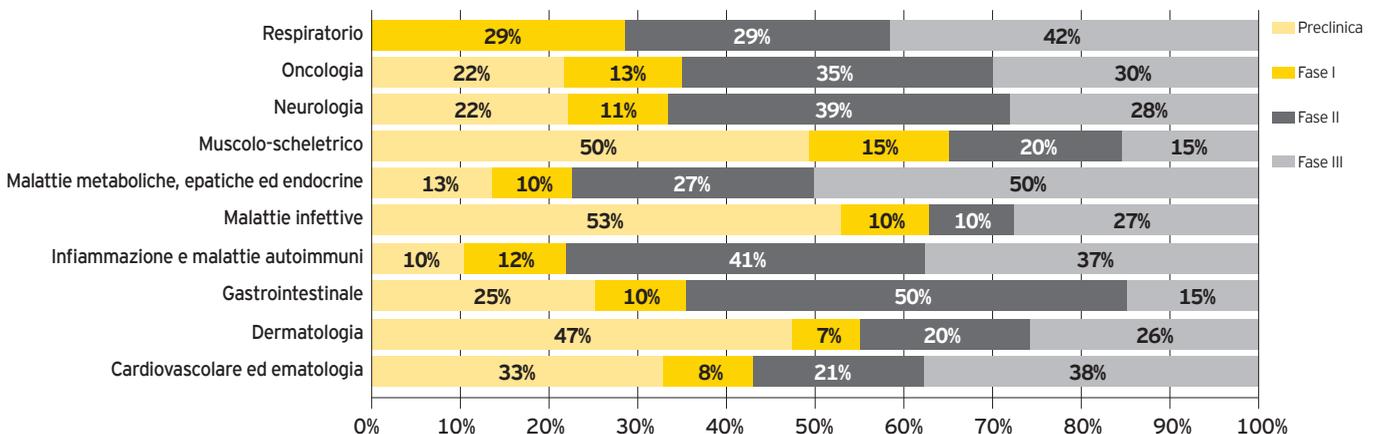
Le altre biotech del farmaco sono protagoniste dei progetti in ambito dermatologico, muscolo-scheletrico e malattie infettive, aree terapeutiche le cui attività di R&S sono piuttosto "giovani" perché inerenti la Fase di preclinica nella maggioranza dei casi.

Analisi della pipeline per tipo di prodotto¹

Dei 403 progetti in pipeline, il 29% sono anticorpi monoclonali e il 28% prodotti a basso peso molecolare. Entrambi trovano principale applicazione in oncologia (49% i primi, 45% i secondi). Particolare rilevanza hanno gli anticorpi monoclonali nell'area delle infiammazioni e delle malattie autoimmuni (17%) ed in quella neurologica (11%). Il resto dei progetti sono proteine ricombinanti (11%), terapie avanzate² (10%), prodotti naturali (5%), peptidi (4%) e vaccini (3%) (Figura 5.4).

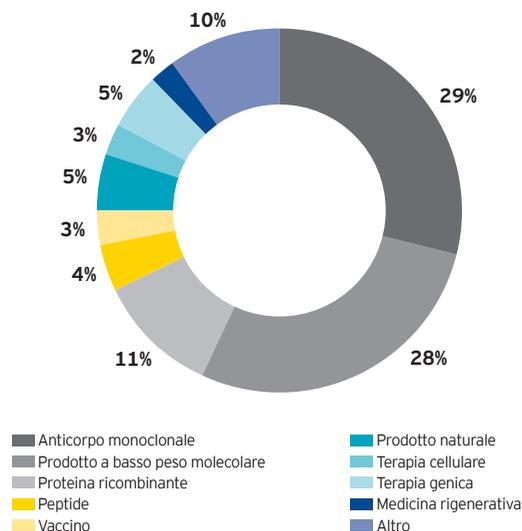
1. Le definizioni delle diverse tipologie di prodotto sono riportate nel capitolo 6 "Metodologia".
2. Le terapie avanzate includono la terapia cellulare (3%), la terapia genica (5%) e la medicina rigenerativa (2%).

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



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

Figura 5.4 - Prodotti in sviluppo per tipologia



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

Focus sulle aree terapeutiche

ONCOLOGIA

Le patologie oncologiche sono divenute negli ultimi anni il principale ambito della R&S nel settore del Farmaco biotech. In questo contesto, la diagnostica ha un ruolo fondamentale, ma non da meno la terapia farmacologica che mira a garantire risposte a specifici tumori ed al tempo stesso ridotti effetti collaterali per il paziente. Punto di forza dei farmaci biotech antitumorali sono infatti la selettività e la sicurezza della loro azione. I 169 progetti in oncologia si suddividono tra le diverse fasi di sviluppo: 38 progetti in preclinica, 22 in Fase I, 59 in Fase II e 50 in Fase III. Essi sono in prevalenza anticorpi monoclonali (57), entrati stabilmente nella prassi clinica contro le patologie tumorali più diffuse, 51 prodotti a basso peso molecolare e 27 proteine ricombinanti.

MALATTIE INFETTIVE

I progetti nell'ambito malattie infettive sono 22 in preclinica, 4 in Fase I, 4 in Fase II e 11 in Fase III, per un totale di 41. 14 sono prodotti a basso peso molecolare, 9 vaccini e 9 prodotti della terapia genica, per citare le principali tipologie di prodotto.

Fino ad alcuni decenni fa l'immunizzazione era un ambito piuttosto fermo, ma con l'avvento della farmacologia moderna e delle biotecnologie si sono compiuti enormi passi in avanti per prevenire alcune gravi malattie virali.

NEUROLOGIA

In neurologia, 8 sono progetti di preclinica, 4 quelli in Fase I, 14 in Fase II e 10 in Fase III. L'analisi per tipologia di prodotto mostra che 15 sono prodotti a basso peso molecolare e 13 anticorpi monoclonali. Una pipeline ancora da sviluppare, ma sono numerosi i contributi dei ricercatori che già nei prossimi anni potrebbero innovare la cura, in particolar modo delle malattie neurodegenerative.

Analisi della pipeline drug discovery e drug delivery

Alcune delle imprese del settore del Farmaco biotech si occupano di drug delivery (29) e drug discovery (30). I progetti quest'anno identificati tra le imprese rispondenti sono 25, 44% dei quali hanno come oggetto l'oncologia.

Orphan Drug Designation

47 farmaci hanno ricevuto la designazione di farmaco orfano³, dei quali 10 solo da EMA, 7 solo da FDA e 30 da entrambe. Le imprese del farmaco hanno ottenuto 32 designazioni, le altre biotech del farmaco 15; in particolare 26 riguardano l'oncologia, 6 le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine, 4 l'area cardiovascolare ed ematologia e 4 l'area infiammazione e malattie autoimmuni.

Terapie Avanzate

I progetti in pipeline sono 40: 13 riguardano la terapia cellulare, 19 la terapia genica e 8 la medicina rigenerativa, compresa la fase di discovery. La metà di essi è in Fase di preclinica. Le Terapie Avanzate, oggetto di approfondimento nel capitolo 3, sono il punto di forza della Ricerca biotech in Italia perché si prevedono importanti sviluppi inerenti, in particolar modo, lo studio delle forme tumorali più gravi.

■ 3. Per la definizione dei farmaci orfani si rimanda al Glossario in "Appendice".

Le risposte del settore del Farmaco biotech alle aspettative dei pazienti: alcuni esempi concreti

Le biotecnologie assumono giorno dopo giorno un ruolo sempre più importante nell'identificare nuove risposte per malattie precedentemente incurabili e nel fornire quindi nuove speranze a chi, in precedenza, non ne aveva.

Tale contributo si sviluppa sia per patologie più diffuse ed a maggiore incidenza sia per patologie rare, in alcuni casi per arrivare alla definizione di una prima terapia di cura, in altri per migliorare ulteriormente trattamenti farmacologici già accessibili.

Carcinoma ovarico

- ▶ Il carcinoma ovarico (OC) è la principale causa di morte per neoplasie ginecologiche nel mondo occidentale, pari a circa il 3% di tutti i tumori nelle donne e più morti di qualsiasi altro cancro del sistema riproduttivo femminile¹.
- ▶ A livello mondiale, si stima un numero totale per anno di 190.000 nuovi casi e di 114.000 decessi².
- ▶ In Italia, si registrano circa 5.000 nuovi casi e 3.000 morti per anno: 1 donna su 70 ha una diagnosi di carcinoma ovarico ed 1 su 100 non riesce a sopravvivere³.
- ▶ È in sviluppo un prodotto medicinale per terapia cellulare allogenica, basato su linfociti T citotossici non MHC-ristretti: le cellule TALL-104. Tali cellule tendono a localizzarsi nella massa tumorale e a discriminare le cellule normali da quelle neoplastiche. L'effetto citotossico è svolto da perforina, granzima ed altri mediatori citotossici e citostatici⁴.
- ▶ L'EMA e l'FDA hanno rilasciato la designazione di farmaco orfano per le TALL-104 nel carcinoma ovarico, rispettivamente nel 2009 e nel 2012⁵.

Cheratite neurotrofica⁶

- ▶ La cheratite neurotrofica è una patologia degenerativa della cornea che colpisce una persona su 10.000

e per la quale attualmente non esiste una terapia ma è in corso un progetto di ricerca in Fase I/II.

- ▶ Tale patologia oculare, causata da ridotta innervazione della cornea, può condurre a ulcerazione e perforazione della cornea stessa con conseguente perdita della capacità visiva.
- ▶ Lo studio clinico tende a verificare l'impiego del Nerve Factor ricombinante umano (rh NGF), scoperto da Rita Levi Montalcini (premio Nobel per questa scoperta) per la cura della patologia.
- ▶ Il trattamento con rh NGF punta a ristabilire l'innervazione dell'area corneale che è stata compromessa dalla malattia e a consentire un recupero della funzione visiva.

Retinite pigmentosa

- ▶ La retinite pigmentosa è una distrofia retinica ereditaria, che insorge con cecità notturna, seguita dalla perdita progressiva della vista diurna, del campo visivo periferico, che può portare a cecità⁷.
- ▶ Si stima che tale patologia colpisca in Italia 1 persona su 15.000. Per i pazienti in stadio avanzato la vita è difficile e la cecità sembrava essere l'unico destino⁷.
- ▶ Ad oggi alcuni studi preliminari hanno indicato la possibilità d'impiego, così come per la Cheratite Neurotrofica, dell'NGF nel trattamento della patologia, che si è rilevato efficace nel ritardare la degenerazione retinica⁸.
- ▶ Sulla base di queste osservazioni, sia EMA sia FDA hanno concesso la Orphan Drug Designation al rh NGF nella terapia della retinite pigmentosa ed è stato avviato nel dicembre 2013 uno studio clinico multicentrico di Fase I/II⁸.

Melanoma

- ▶ Il melanoma cutaneo è un tumore maligno che origina dalle cellule che producono la melanina, dette melanociti⁹.

1. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Committee on Gynecologic Oncology, 2000; Choi JH et al., 2007; Modest SC and Jazaeri AA, 2007; Peng LH et al., 2008.
 2. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008; Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM Int J Cancer. 2010 Dec 15; 127(12):2893-917.
 3. Istituto Superiore di Sanità: Basi Scientifiche per Linee Guida in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche, Melanoma Cutaneo: Epidemiologia e Prevenzione Primaria; www.iss.it/igac/docu/cont.php?id=29.1&lang=1&tipo=32.
 4. TALL-104, www.gallieoresearch.it/en/pipeline/TALL-104.html.
 5. Osservatorio Malattie Rare, www.osservatoriomalattie.it.

6. Cheratite neurotrofica e Nerve Growth Factor, al via la sperimentazione; Osservatorio Malattie Rare, www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare-della-retina/3662-cheratite-neurotrofica-e-nerve-growth-factor-al-via-la-sperimentazione.
 7. Retinite pigmentosa: buoni risultati dai primi impianti del sistema ARGUS II; Osservatorio Malattie Rare, www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare-della-retina/5305-retinite-pigmentosa-buoni-risultati-dai-primi-impianti-del-sistema-argus-ii.
 8. Osservatorio Malattie Rare, www.osservatoriomalattie.it/malattie-rare-della-retina/4599-retinite-pigmentosa-rhngf-nerve-growth-factor-ricombinante-umano-approvato-negli-usa.
 9. www.lamiapelle.salute.gov.it/portale/lamiapelle/paginaInternaPelle.jsp?lingua=italiano&id=1.

- ▶ In Italia si stimano circa 13.000 nuove diagnosi di melanoma all'anno e un numero totale di circa 81.000 casi, di cui circa il 58% donne¹⁰.
- ▶ Nel mondo si registrano 102.000 nuovi casi/anno (26.000 morti/anno) e 98.000 nuovi casi/anno (21.000 morti/anno), rispettivamente negli uomini e nelle donne¹⁰.
- ▶ Per il trattamento del melanoma metastatico la ricerca si è orientata verso la definizione di terapie immunoterapiche innovative che mirano ad inibire i recettori PD-1 e PDL-1 che migliorano la risposta autoimmune dell'organismo¹¹.

Morbo di Crohn

- ▶ La malattia di Crohn è un'inflammatione cronica che può colpire teoricamente tutto il canale alimentare, ma che si localizza prevalentemente nell'ultima parte dell'intestino tenue chiamato ileo¹².
- ▶ Nei tratti intestinali colpiti si hanno infiammazione, gonfiore ed ulcerazioni che interessano tutto lo spessore della parete intestinale¹².
- ▶ Allo stato attuale non esiste un Registro Nazionale. In Italia si calcolano tra i 2,7 ed i 5,8 nuovi casi anno ogni 100.000 abitanti¹³ e si stima un numero di pazienti superiore ai 100.000¹⁴.
- ▶ Sono in ricerca nuovi trattamenti costituiti principalmente da anticorpi monoclonali umanizzati che agiscono con meccanismi d'azione differenti che stanno riscontrando efficacia in pazienti refrattari alla somministrazione di inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)¹⁵.

Sclerosi multipla

- ▶ La sclerosi multipla è una malattia neurodegenerativa demielinizzante, cioè con lesioni a carico del sistema nervoso centrale.
- ▶ Con 68.000 persone affette da sclerosi multipla, l'Italia è il terzo Paese in Europa per numero di malati, preceduto da Germania (130.000) e Gran Bretagna (100.000)¹⁶.

- ▶ Sebbene la sclerosi multipla sia generalmente considerata una malattia autoimmune (in cui il sistema immunitario non riconosce come proprie le cellule sane dell'organismo e le attacca causando danni ai tessuti), i bersagli dell'attacco immunitario non sono ancora stati identificati. È pertanto preferibile considerare la sclerosi multipla come una malattia immuno-mediata¹⁷.
- ▶ Ad oggi sono in fase avanzata di ricerca due nuove molecole sperimentali, Daclizumab in Fase III e Anti-Lingo-1 in Fase II.
- ▶ Il primo è diretto ad inibire selettivamente le cellule T attivate¹⁸, mentre il secondo è un regolatore negativo della mielinizzazione e della crescita neuroassonale, che potrebbe diventare il primo farmaco mai studiato ad arrivare potenzialmente a riparare i neuroni danneggiati dalla malattia¹⁹.

Ipercolesterolemia familiare

- ▶ L'ipercolesterolemia familiare è una malattia molto rara nella quale i soggetti affetti presentano sin dalla nascita elevati livelli di LDL-colesterolo ed una aterosclerosi coronarica può essere responsabile di eventi clinici precoci quali morte improvvisa, infarto e angina²⁰.
- ▶ Nel nostro Paese si stima che colpisca circa 350.000 individui²⁰.
- ▶ Ad oggi sono in fase di ricerca nuove strategie terapeutiche fra le quali il nuovo principio attivo AMG 145, anticorpo monoclonale interamente umano che inibisce la proproteina PCSK9, aumentando la capacità del fegato di rimuovere il colesterolo LDL dal sangue. Tale nuova molecola in Fase III ha fatto registrare riduzioni statisticamente significative, comprese tra il 55 e il 66%, del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL)²¹.

Iperlipidemia

- ▶ L'iperlipidemia è l'aumento significativo di concentrazione nel plasma di sostanze appartenenti alla classe dei lipidi, quali trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi o acidi grassi liberi.

10. Istituto Superiore di Sanità: Basi Scientifiche per Linee Guida in ambito clinico per le diverse patologie oncologiche, Melanoma Cutaneo: Epidemiologia e Prevenzione Primaria; www.iss.it/igac/docu/cont.php?id=29.1&lang=1&tipo=32.

11. New combinations and immunotherapies for melanoma: latest evidence and clinical utility, A.M. Menzies, G.V. Long; *Ther Adv Med Oncol* (2013) 5(5) 278-285.

12. Società Italiana Unitaria Colonproctologia, www.siucp.org/patologie-colon-retto/Malattia-di-Crohn-32.aspx#1.

13. Diogene: alla ricerca di una vita di qualità, www.quotidianosanita.it/allegati/allegato691917.pdf.

14. La Malattia di Crohn, www.amiciitalia.net/index.php/malattia-di-crohn.

15. Osservatorio Malattie Rare, www.osservatoriomalattie.it.

16. Atlas of MS Database, Multiple Sclerosis International Federation, www.atlasofms.org/index.aspx.

17. Sclerosi multipla, www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=177&rea=Malattie_del_sistema_nervoso.

18. Osservatorio Malattie Rare, www.osservatoriomalattie.it.

19. Trattamento precoce e nuove terapie al centro dell'Ectrims 2013, www.aboutpharma.com/news/farmaco/ectrims/.

20. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare, Aversa et al.

21. Evolocumab riduce il colesterolo del 55-65%, www.pharmastar.it/index.html?cat=19&id=14461.

- ▶ Ad oggi in Italia il trattamento con le statine risulta efficace solo per circa il 50% dei pazienti.
- ▶ Sono quindi in fase di ricerca nuove strategie terapeutiche per rispondere alle esigenze di cura di coloro che non rispondono al trattamento con le statine: fra queste, a titolo esemplificativo, è in fase avanzata di ricerca Bococizumab (Fase III), anticorpo monoclonale diretto contro PCSK9.

Leucemia linfoblastica acuta

- ▶ La leucemia linfoblastica acuta rappresenta il 75% di tutti i casi di leucemia infantile²² e si distingue in B e T a seconda del tipo di linfocita che va incontro a una trasformazione tumorale²³.
- ▶ La leucemia linfoblastica acuta viene diagnosticata ogni anno a circa 770 pazienti in Italia²⁴.
- ▶ Ad oggi l'impiego di Inotuzumab ozogamicin, nuova molecola in ricerca, ha permesso di ottenere una risposta in pazienti con leucemia linfoblastica acuta B pluritrattati in più del 50% dei casi. Molti di questi pazienti, probabilmente anche per la minor tossicità del farmaco rispetto ad una chemioterapia standard, sono risultati successivamente eleggibili per un trapianto allogenico²⁵.

Dolore neuropatico da cancro

- ▶ Nel 2013 sono stati stimati in circa 2.800.000 i cittadini italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore²⁶.
- ▶ Il dolore da cancro è nella maggior parte dei casi a fisiopatologia di tipo misto nocicettivo-neuropatico²⁷.
- ▶ La prevalenza di dolore oncologico "misto" è del 53% nei pazienti oncologici²⁷.
- ▶ La percentuale complessiva di dolore "sottotrattato o non controllato" varia tra l'8 e l'83% con un valore medio ponderato del 43%²⁷: per questi pazienti è in sviluppo un anticorpo monoclonale Anti NGF, Tanezumab.



22. Leucemia linfoblastica acuta, Orpha.net, www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=IT&Expert=513.

23. Leucemia linfoblastica acuta, AIRC, www.airc.it/cancro/tumori/leucemia/linfoblastica-acuta/.

24. AIRTUM, I Tumori In Italia - Rapporto 2006, www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore/Leucemia%20linfatica%20acuta.pdf.

25. Ematologia in Progress, www.ematologiainprogress.net/web/?q=it/node/365.

26. AIOM, I numeri del cancro in Italia 2013, [www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\\$/2013_L_numeri_del_cancro.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/2013_L_numeri_del_cancro.pdf).

27. AIOM, Linee guida Terapia del Dolore in Oncologia, Edizione 2013, [www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site\\$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Dolore_v10_8.10.13.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site$/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Dolore_v10_8.10.13.pdf).

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

Nel corso dell'ultimo anno si è potuta osservare un'accelerazione normativa e giurisprudenziale che ha determinato modifiche anche dell'iter regolatorio cui è soggetto un farmaco biotech in Italia. Di seguito si riportano le principali novità intervenute in materia, dando inoltre evidenza di alcune delle questioni che hanno interessato i giudici amministrativi.

Principali modifiche normative e giurisprudenziali

1. Procedure di autorizzazione e di prezzo e rimborsabilità

1.1. L'articolo 12, comma 3 del D.L. 158/2012 ("Decreto Balduzzi"), convertito con L. 189/2012 introduce la possibilità per un'azienda di presentare la domanda di classificazione riguardante farmaci orfani o altri farmaci di eccezionale rilevanza terapeutica e sociale¹ o medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili anteriormente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

1.2. Negoziazione automatica generici e biosimilari

È stato emanato il Decreto del Ministero della Salute 4 aprile 2013 recante "Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari", in applicazione di quanto previsto dall'art. 12, comma 6, del Decreto-Legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito con modificazioni dalla Legge 8 novembre 2012, n. 189. Il provvedimento individua la tabella che definisce in base al livello di spesa sostenuto dal SSN differenti valori di sconto ritenuti di evidente convenienza², a seconda se la confezione sia classificata in A (sconto calcolato sul prezzo al pubblico del medicinale di riferimento) o H (sconto calcolato sul prezzo ex-factory).

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

2. Cure transfrontaliere

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

3. Produzione di medicinali per terapia avanzata

L'articolo 1, comma 1, del Decreto Legislativo 4 marzo 2014, n. 42, che recepisce alcuni articoli della direttiva 2012/26/UE sulla farmacovigilanza, precisa che la produzione di medicinali per terapia avanzata, ai sensi dell'articolo 28 del Regolamento (CE) n. 1394/2007 ("hospital exemption"), è autorizzata da AIFA secondo specifiche tecniche stabilite con decreto del Ministro della Salute, sentita la stessa Agenzia.

4. Off-label

L'articolo 3 del Decreto Legge 20 marzo 2014, n. 36 reca modifiche al D.L. n. 536/1996 - Legge di conversione

1. Tali farmaci sono previsti in una specifica deliberazione di AIFA, adottata su proposta della Commissione consultiva tecnico-scientifica.
2. La norma definisce evidente convenienza per il SSN uno sconto sul prezzo del medicinale di riferimento pari o maggiore di quello individuato con apposito decreto.

648/1996, prevedendo disposizioni dirette a favorire l'impiego dei medicinali meno onerosi da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

È previsto, qualora esista un motivato interesse pubblico, anche in presenza di un'alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, l'uso di medicinali per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Tali medicinali devono essere inseriti, previa valutazione di AIFA, nell'elenco predisposto dalla Commissione unica del farmaco. In tal caso, AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni.

5. Equivalenza terapeutica e biosimilarità

5.1. La situazione attuale

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

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

Infatti, mentre in materia di bioequivalenza (concetto applicabile a medicinali di sintesi contenenti principi attivi uguali) esistono precisi riferimenti regolatori che definiscono in maniera inequivocabile quali sono le prove da eseguire e i parametri da rispettare, sull'equivalenza terapeutica tra farmaci contenenti principi attivi diversi né l'Autorità regolatoria nazionale (AIFA) né quella europea (EMA) hanno emanato disposizioni ad hoc. Proprio per evitare approcci differenziati a livello regionale, che avrebbero come automatica conseguenza una non omogenea disponibilità di farmaci per i pazienti da Regione a Regione, il legislatore con l'art. 15, comma 11-ter,

della Legge n. 135/2012 (introdotto dall'articolo 13-bis della Legge 221/2012) ha espressamente previsto che "nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia Italiana del Farmaco".

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

5.2. La Determinazione AIFA del 6 marzo 2014

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

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

5.3. La sostituibilità

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

5.3.1. Le Linee Guida di EMA sui Biosimilari

La posizione di EMA è che la valutazione in merito all'intercambiabilità/sostituibilità tra farmaci biologici e biosimilari a base dello stesso principio attivo, deve essere affidata alle Autorità regolatorie nazionali.

Tale posizione è "ribadita" nella bozza delle Linee Guida del 22 maggio 2013 (CHMP/437/04 Rev1), recanti "Guidelines on similar biological medicinal products".

5.3.2. La normativa nazionale in tema di sostituibilità

La normativa italiana di riferimento per i farmaci biosimilari è rappresentata dal Decreto Legislativo 219/2006 che ha recepito il Codice Comunitario sui medicinali ad uso umano di cui alla Direttiva 2001/83/EC. La sostituibilità tra farmaco biologico e farmaco biosimilare non è sancita dal legislatore italiano.

5.3.3. Il Position Paper di AIFA sui Biosimilari del 13 maggio 2013

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

- (i) *"Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia"*.
- (ii) In linea con le raccomandazioni di EMA, è esclusa *"la sostituibilità terapeutica automatica"*; *"la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore"*.
- (iii) I biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica e, qualora rappresentino un vantaggio economico, la loro prescrizione dovrebbe essere preferita per il trattamento dei soggetti di nuova diagnosi precedentemente non trattati con altri farmaci (*drug naïve*).

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

5.3.4. Il quadro normativo regionale

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

Campania

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

Emilia Romagna

Il Documento di posizione numero 152/2011 della Commissione Regionale del Farmaco definisce le modalità di inserimento nel PTOR e raccomandazioni d'uso.

Marche

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

Molise

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

Piemonte

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

Puglia

Si consiglia di preferire il farmaco biosimilare per i pazienti naïve laddove costituisca un reale vantaggio economico rispetto all'originator; tali pazienti potranno essere trattati con l'originator solo in caso di inadeguata risposta terapeutica o di intolleranza (entrambe note e documentate) del biosimilare oppure se il prezzo dell'originator è uguale o inferiore a quello del suo biosimilare. La scelta spetta al medico.

In caso di prescrizione dell'originator nel paziente naïve, malgrado il biosimilare abbia costo minore, il medico dovrà motivare la scelta compilando una scheda in aggiunta al Piano terapeutico che dovrà essere controllato dalle farmacie ospedaliere, in caso di ricovero in regime ordinario, Day Hospital o visite ambulatoriali di pazienti naïve. I servizi farmaceutici della ASL dovranno produrre un report trimestrale sulle prescrizioni ai pazienti naïve da inviare al servizio farmaceutico della Regione. I Direttori Generali delle Aziende sanitarie saranno valutati sull'attuazione di queste misure che costituiscono obiettivi prioritari, ai quali è subordinata la conferma dell'incarico. I medici che non si atterranno a queste disposizioni saranno chiamati al rimborso delle prescrizioni inappropriate (DGR n. 216/2010).

Sardegna

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

Sicilia

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

Toscana

Le Aziende Sanitarie e l'ESTAV nelle procedure pubbliche di acquisto devono indicare esclusivamente la composizione, la via di somministrazione, le indicazioni terapeutiche e gli eventuali dosaggi.

Salvo diversa indicazione del medico, non è ammessa in nessun caso la sostituzione della specialità medicinale. L'eventuale passaggio, in corso di trattamento, da un farmaco ad un altro dovrà essere accompagnato da una specifica relazione del medico curante alla Direzione Sanitaria dell'Azienda di appartenenza.

Per i pazienti naïve il medico è tenuto a prescrivere i farmaci aggiudicati in gara. Nel caso in cui ritenga di utilizzare un medicinale diverso da quello aggiudicato, è tenuto a produrre specifica relazione con le motivazioni della scelta. Spetta ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie l'eventuale recupero dei costi derivanti dalla mancata applicazione, da parte dei medici, delle indicazioni (DGR n. 592/2010).

Umbria

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

Principali pronunce dei giudici amministrativi

1. Lotti di gara

1.1. Legittimità della predisposizione di cd. lotti "unici" per farmaci biotecnologici e farmaci biosimilari a base dello stesso principio attivo.

È stata ritenuta legittima la predisposizione di lotti di gara unici con riferimento a farmaci biotecnologici e prodotti biosimilari e a mezzo del riferimento al solo principio attivo, in quanto tali da consentire ai

titolari di farmaci originatori e di farmaci biosimilari di concorrere in condizione di parità, senza alcun vantaggio preconstituito per il farmaco "originator". Tale legittimità, per il Consiglio di Stato sussiste ove in ogni caso il bando disponga che, qualora ricorrano le condizioni per somministrare un prodotto diverso da quello aggiudicatario (sia esso farmaco biotecnologico o biosimilare), il farmaco occorrente possa essere acquistato presso il titolare al prezzo che esso aveva offerto in gara (Consiglio di Stato, Sez. IIIa 3572/2011).

Nello stesso senso, è stata ritenuta legittima la predisposizione di lotti unici con riferimento all'acquisto di principi attivi biotecnologici, ferma restando la necessità di garantire la fornitura del medicinale non risultato aggiudicatario per una duplice esigenza: assicurare la continuità terapeutica, per i pazienti già in trattamento con farmaco diverso da quello aggiudicatario e per la soddisfazione di esigenze cliniche particolari che rendano comunque preferibile un trattamento con il farmaco non aggiudicatario (TAR Toscana Sez. IIIa quater n. 6702/2010).

1.2. Possibilità di porre in gara in lotti distinti biologici e rispettivi biosimilari a base allo stesso principio attivo nel rispetto del principio della cosiddetta "equivalenza terapeutica ponderata".

La possibilità di porre in gara farmaci biologici e biosimilari a base dello stesso principio attivo ma in lotti separati è stata riconosciuta, nel rispetto del criterio di adeguata proporzionalità tra le quantità richieste che devono essere identificate sulla base di motivate esigenze da parte della stazione appaltante: "... Ciò posto, ritiene il Collegio che, nel caso di specie, la decisione dell'Amministrazione di porre nuovamente in gara i due prodotti in lotti distinti non sia di per sé censurabile, atteso che i profili di reale lesività per la ricorrente debbono essere ricavati non già nella suddivisione dei lotti, ma nelle quantità di ciascun Farmaco richieste" (TAR Lombardia n. 1817/2011). Ugualmente, è stata ritenuta legittima ed insindacabile la scelta di predisporre lotti separati, laddove sia data adeguata e congrua motivazione, in particolare, con riferimento alla percentuale di quota riservata all'originator (TAR Friuli Venezia Giulia n. 205/2012).

2. Osservatorio dei Contratti Pubblici

2.1. Legittimità del provvedimento dell'Osservatorio dei Contratti Pubblici con cui in data 1 luglio 2012 per la parte relativa all'elaborazione di un unico prezzo di riferimento per determinati principi attivi, tenuto conto del prezzo dei corrispondenti biosimilari e conseguente legittimità delle richieste delle aziende sanitarie di rinegoziare i prezzi unitari di medicinali biologici/biotecnologici in presenza di scostamento.

Per comprendere la portata di tale principio, occorre ricordare che, ai sensi dell'art. 17.1 del D.L. n. 98/2011, convertito in Legge n. 111/2011, come modificato dalla cd. *Spending Review* (D.L. n. 95/2012, convertito in Legge n. 135/2012) le aziende sanitarie sono tenute a proporre ai fornitori una rinegoziazione dei prezzi di fornitura con riferimento ai contratti in corso, che abbia l'effetto di ricondurre i prezzi unitari ai prezzi di riferimento, come rilevati appunto dall'Osservatorio dei Contratti Pubblici, in caso di scostamento superiore al 20% dei prezzi aggiudicati rispetto a detti prezzi di riferimento. Il principio che si è recentemente affermato nella giurisprudenza del Consiglio di Stato (Consiglio di Stato, Sez. IIIa nn. 298/2014; 6941/2013; 5496/2013; 1297/2012; 3572/2011; 6809/2011) fa leva sostanzialmente sulle seguenti considerazioni e/o argomentazioni:

(a) I farmaci biologici e i farmaci biosimilari a base dello stesso principio attivo possono essere usati come se fossero equivalenti nella generalità dei casi: *"(...) i vari prodotti ("originator" e similari) basati sullo stesso principio attivo, benché in qualche misura differenti tra loro a motivo della complessità dei rispettivi processi produttivi (e dunque non "equivalenti" in senso stretto), possono essere usati come se fossero equivalenti nella generalità dei casi e salvo eccezioni, sempre che si osservi la cautela, una volta iniziato un trattamento con un prodotto (non importa quale) di proseguirlo sempre con lo stesso prodotto, di nuovo salvo eccezioni"*.

(b) I farmaci biologici ed i farmaci biosimilari non presentano carattere di superiorità qualitativa: *"non risultano elementi da cui si possa desumere la superiorità qualitativa di un prodotto rispetto all'altro, a parte le eccezionali ipotesi nelle quali la particolarità del caso fa preferire un prodotto rispetto all'altro, e ciò vale tanto per l'"originator" quanto per i similari"*.



Analisi dei prodotti in commercio

L'attuale impegno nelle diverse fasi di sviluppo clinico e preclinico da parte dei diversi attori del settore non si traduce subito nella disponibilità di nuovi farmaci per i pazienti, come dimostra l'analisi condotta sulla base delle informazioni fornite dalle imprese del campione che hanno partecipato alla raccolta dei dati, dai quali sono stati identificati 110 farmaci biotecnologici commercializzati da 24 differenti imprese.

I farmaci biotecnologici in commercio risultano impiegati per la cura di patologie in 12 differenti aree terapeutiche.

Le malattie infettive sono, con 35 prodotti in commercio, quelle per cui sono disponibili più farmaci; a seguire, oncologia (23), malattie metaboliche, epatiche ed endocrine (21), cardiovascolare ed ematologia (10) (Figura 5.5).

Guardando alla tipologia di prodotto (Figura 5.6), 34 sono proteine ricombinanti, 33 vaccini e 14 anticorpi monoclonali.

Tra i farmaci biotech in commercio, 21 hanno una designazione di farmaco orfano, 5 solo da EMA e 16 sia da EMA sia da FDA. Tra questi, 7 riguardano le malattie infettive e 6 le malattie metaboliche, epatiche ed endocrine.

Figura 5.5 - Numero farmaci biotech in commercio per area terapeutica

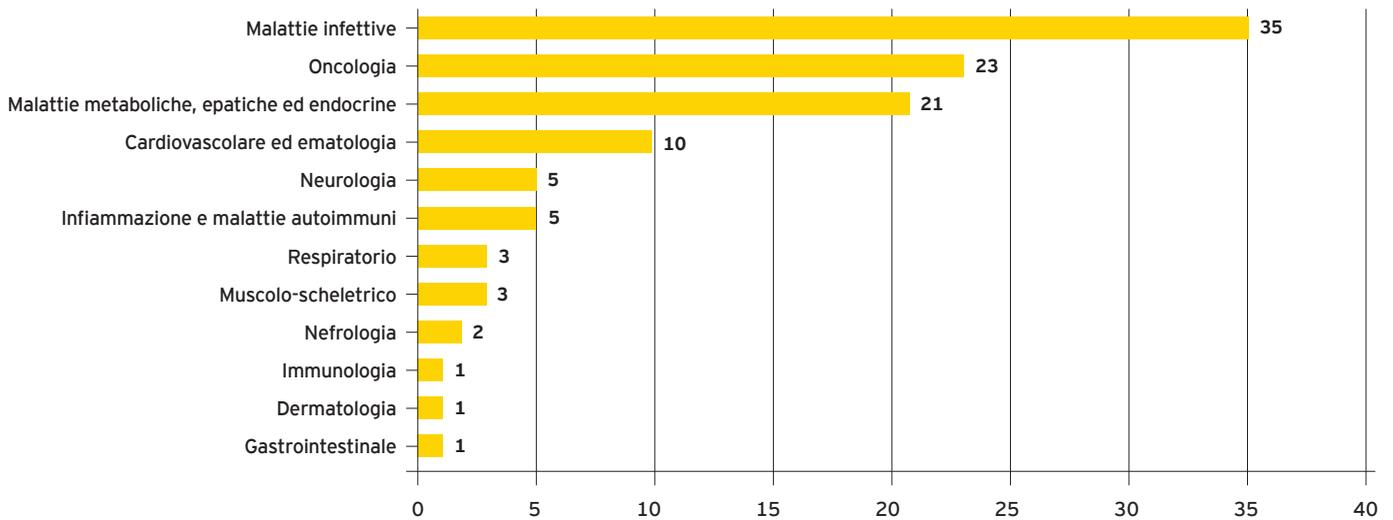
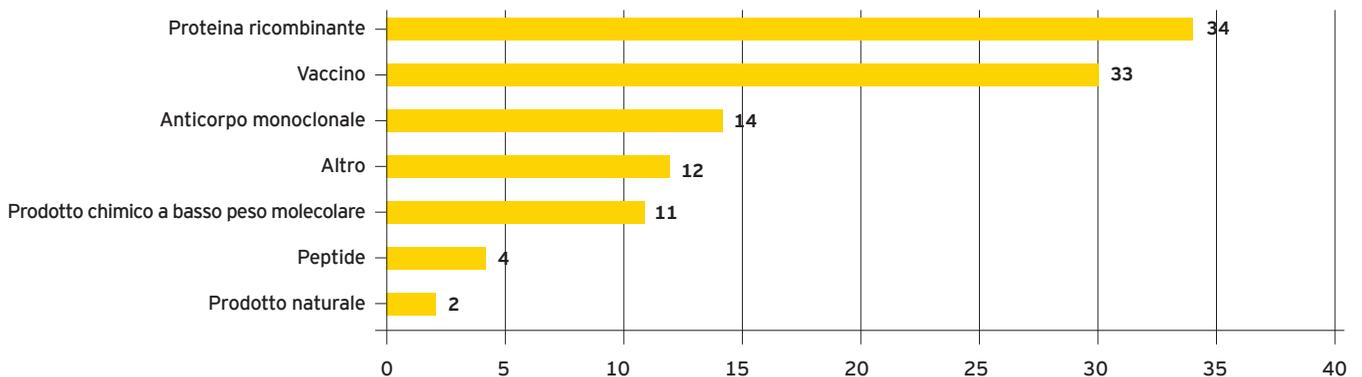


Figura 5.6 - Numero farmaci biotech in commercio per tipo di prodotto



L'accesso ai farmaci biotech in Italia e nei Paesi Big Ue

Le biotecnologie sono sulla frontiera dell'innovazione farmaceutica, quindi è di grande importanza che l'accesso alle nuove terapie sia più rapido possibile, sia perché possano essere messe a disposizione dei Pazienti, sia per rendere più attrattivi gli investimenti nel Paese necessari alla crescita del comparto.

In quest'ottica è stata effettuata una analisi in base ai dati di mercato (fonte IMS) sui prodotti biotech commercializzati in Italia e negli altri grandi Paesi europei dal 2003 al 2013, dalla quale emergono i seguenti risultati:

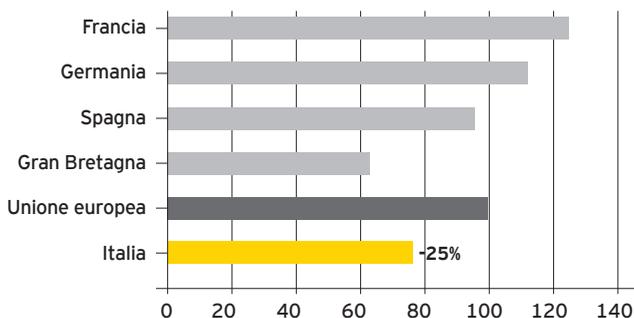
- ▶ in Italia la prima vendita, indicatore utilizzato per identificare l'accesso, si registra in ritardo rispetto a tutti gli altri Paesi considerati, in un range che va da 194 giorni in Francia ai 536 in Germania, con una media di 291 giorni;
- ▶ il dato 2013 di ricavo industria procapite in Italia è del 25% più basso rispetto alla media dei Big Ue, con punte del 35% rispetto a Francia e Germania¹;
- ▶ nel 70% dei casi il ricavo per standard unit è inferiore alla media degli altri Paesi, con un gap medio del 10%².

Può essere utile verificare l'evoluzione decennale del tempo necessario per rendere disponibile i farmaci in Italia rispetto agli altri Paesi. A tale fine è stato preso a riferimento il dato della prima vendita registrata in Italia per ciascuno dei

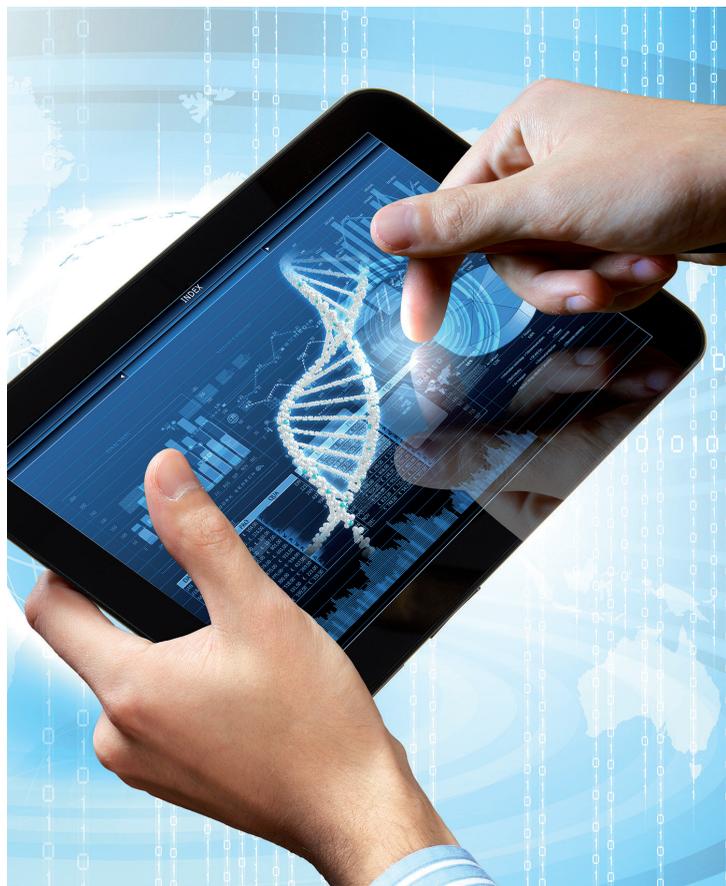
1. Va specificato che i dati sono al lordo dei payback da tetti di spesa di singolo prodotto, di company budget e da payment by results che potrebbero anche aumentare tale gap.
2. Vale anche in questo caso quanto specificato nella nota 1.

Spesa procapite 2013 in Italia e nei Big Ue per prodotti biotech introdotti in Italia tra il 2003 e il 2013

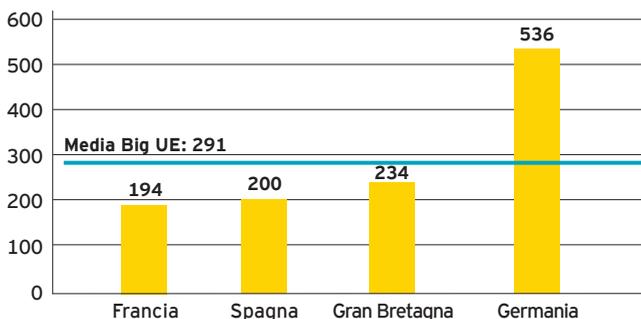
(Indice Paesi Big Ue = 100)



Fonte: elaborazione Farmindustria su dati IMS Health.



Giorni aggiuntivi per l'accesso in Italia rispetto ai Big Ue per prodotti biotech introdotti in Italia tra il 2003 e il 2013



Fonte: elaborazione Farmindustria su dati IMS Health.



prodotti, calcolandone la differenza in giorni rispetto alla media dei medesimi prodotti nei Paesi Big Ue.

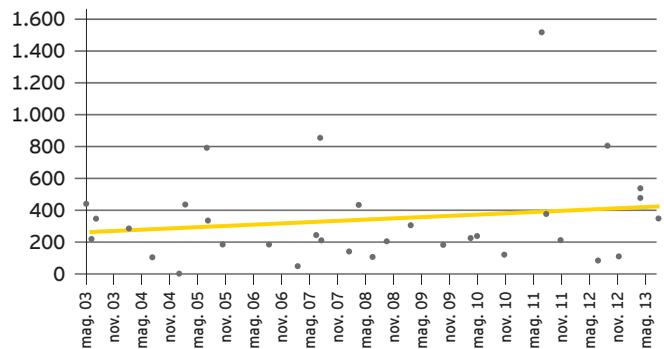
Ponendo i risultati in un grafico, si può notare come nel decennio oggetto di indagine i ritardi per l'accesso in Italia siano andati progressivamente aumentando.

L'analisi è stata infine completata costruendo un indice sintetico che valuta congiuntamente le vendite procapite, i tempi di accesso e i prezzi medi tra i prodotti disponibili in tutti i Paesi.

L'Italia figura quarta per spesa e prezzi e ultima per tempi di accesso, risultati che la collocano in coda nella classifica tra i Paesi, guidata dalla Germania e con al secondo posto la Francia.

Ritardo medio tra il tempo di accesso in Italia e nei Paesi Ue per i prodotti biotech introdotti in Italia tra il 2003 e il 2013

(I punti rappresentano i prodotti e la linea il trend del periodo)



Fonte: elaborazione Farmindustria su dati IMS Health.

Indicatore sintetico di attività per accesso prodotti biotech introdotti tra il 2003 e il 2013

(Posizione tra Paesi specifici indicatori di accesso)

	Germania	Francia	Spagna	Gran Bretagna	Italia
Spesa pro capite	2	1	3	5	4
Prezzo medio prodotti disponibili in tutti i Paesi	2	1	3	5	4
Tempi di accesso	1	4	3	2	5
Totale (posizione media)	1	2	3	4	5

Fonte: elaborazione Farmindustria su dati IMS Health.

Biosimilari: la situazione in Italia

Antonio Gaudio,
Segretario Generale di Cittadinanzattiva
Tonino Aceti,
Coordinatore Nazionale del Tribunale per i diritti del malato

Nel nostro Paese i farmaci biologici e biosimilari sono un settore dell'assistenza farmaceutica regolato di fatto dai TAR, caratterizzato da normative regionali difformi tra loro, che mettono al centro prevalentemente l'esigenza del contenimento della spesa rispetto al diritto alla continuità terapeutica e alla personalizzazione dei pazienti. Questo quadro emerge chiaramente dal Primo Rapporto Nazionale sui farmaci biologici e biosimilari di Cittadinanzattiva, presentato nell'autunno del 2013, per sistematizzare le tante informazioni esistenti sul tema, favorire il confronto tra i diversi stakeholder (Associazioni dei pazienti, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, Imprese del farmaco). Nonostante AIFA¹ abbia ribadito che il farmaco biosimilare è simile, ma non uguale, al farmaco biologico di riferimento e stabilito che **la scelta prescrittiva del medicinale da utilizzare**, di riferimento piuttosto che biosimilare, **debba essere affidata al medico**, valutando caso per caso, al contrario, **l'indirizzo prevalente delle Regioni è quello di standardizzare di fatto l'assistenza**, ad esempio fornendo precise indicazioni rispetto ai volumi di consumo.

Il principio della continuità terapeutica pur essendo previsto formalmente nelle Delibere regionali, nella realtà viene smentito dalle modalità di costruzione delle gare di acquisto. Nella maggior parte delle **procedure di acquisto** esaminate è stato posto in gara un solo principio attivo, senza differenziare il farmaco originatore, il cui brevetto era scaduto, rispetto al farmaco biosimilare, e quindi prevedendo l'aggiudicazione del lotto in favore del principio attivo biologico che presenta il prezzo più basso, con la previsione che tale farmaco sia prescritto diffusamente ai pazienti naïve.

La **tendenza giurisprudenziale**, pur favorendo l'apertura concorrenziale, richiama alle garanzie di continuità terapeutica e alla necessità di supportare le decisioni di gara con solide basi scientifiche.

Nonostante ciò **l'approccio economicistico è predominante**. In alcuni casi, come per **Friuli Venezia Giulia, Trentino Alto Adige e Veneto**, vengono indicati specifici obiettivi di consumo (in **Veneto** si stabilisce che la percentuale

di confezioni di farmaci biosimilari distribuite deve essere uguale o superiore al 60%). Ancora, in **Campania**, l'obiettivo di **utilizzare sempre** nei pazienti naïve il farmaco biosimilare, per tutte le indicazioni terapeutiche, diventa un criterio per la conferma o chiusura del centro prescrittore. Dalla nostra indagine, è emerso inoltre che **l'86,5%** delle gare si concentra sull'aggregazione dei farmaci e solo il **14%** è stato finalizzato alla centralizzazione di altri beni e servizi, e **la trasparenza delle procedure di gara** è carente. Sussistono infatti difficoltà a reperire, all'interno dei siti regionali e aziendali, tutte le informazioni riguardanti le procedure di gara, nonostante le stringenti prescrizioni normative sulla pubblicazione dei bandi di indizione delle gare e delle notifiche di aggiudicazione. A contrastare questa tendenza ci sono i contenuti della **Legge 33/2013**, che ribadisce l'obbligo della pubblicazione di tutta la documentazione di gara e introduce il meccanismo del riepilogo annuo sulle procedure esperite.

Il quadro descritto mostra la necessità di adottare un provvedimento di carattere nazionale, vincolante su tutto il territorio nazionale, in grado di fare definitivamente chiarezza sulla materia e di tutelare uniformemente i diritti dei cittadini alla personalizzazione e alla sicurezza del trattamento, nonché alla continuità terapeutica. In un momento dove le risorse disponibili sono sempre più limitate è necessario garantire il perfetto equilibrio tra l'esigenza di contenimento della spesa, e in tal senso i farmaci biosimilari rappresentano un'importante opportunità da valorizzare, e la massima tutela dei diritti dei pazienti.

Un segnale che sembra andare in questa direzione, da quanto si è appreso, è la decisione di AIFA di riaprire la consultazione pubblica sul Position Paper sul tema dei Farmaci Biosimilari. È un primo passo per garantire uniformemente in tutte le regioni uno sviluppo del mercato dei biologici e biosimilari competitivo e concorrenziale, mantenendo però ferme le garanzie di sicurezza e qualità per i pazienti. A questo dovrebbe seguire una loro codifica all'interno di un atto (legge o Intesa Stato Regioni), già a partire dal dibattito in atto sul prossimo Patto per la Salute fornendo risposte ai bisogni espressi dai cittadini.

1. AIFA, Position Paper maggio 2013.

06

Metodologia



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

Predisposto da Farindustria, in collaborazione con Assobiotec, questo Rapporto ha l'obiettivo di sviluppare in dettaglio l'analisi fornita da quello più generale sul settore biotech, offrendo da un lato uno spaccato di dettaglio sul mondo delle biotecnologie della salute e affrontando, dall'altro, temi di interesse per gli operatori del settore. La scelta di affidare anche quest'anno a EY la stesura del Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico sottolinea la volontà di assicurare continuità con quello 2013; pertanto mantiene e consolida le definizioni e le metodologie adottate negli anni precedenti.

A riguardo, e di assoluta rilevanza ai fini metodologici, è stata integrata la definizione di imprese pure biotech adottata da EY, nella quale rientrano le imprese che "utilizzano moderne tecniche biologiche per sviluppare prodotti o servizi per la cura dell'uomo o degli animali", con quella dell'OCSE che sostiene che "un'impresa biotech può essere definita come tale se utilizza almeno una tecnica biotecnologica per produrre beni o servizi, e/o per fare ricerca e sviluppo in campo biotech. Alcune di queste società possono essere di dimensioni elevate con una minima parte della loro attività economica attribuibile al biotech".

Nel Rapporto 2014 si fa riferimento ai bilanci 2012 (i più recenti a disposizione) per i dati economico-finanziari¹ e all'anno 2013 per le informazioni di carattere generale (organizzazione, modelli strategici, modalità di finanziamento, ecc).

Le fonti informative principali sono il questionario inviato da Farindustria e Assobiotec alle imprese del settore (che nella versione 2014 non ha subito cambiamenti ed è stato utilizzato nella raccolta di dati utili a valutare gli aspetti economico-finanziari, le attività svolte, i possibili sviluppi futuri del settore, la pipeline italiana ed i farmaci in commercio) ed i bilanci resi disponibili nelle principali banche dati e i siti internet delle singole aziende.

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

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



La metodologia di stima dei totali di settore tiene conto del trend definito confrontando una base dati comune ai due anni a confronto e le variazioni in uscita e in entrata di alcune imprese. Di notevole importanza è quindi la fase di definizione del campione, che ogni anno subisce variazioni per un andamento fisiologico del settore, che viene registrato dall'analisi, e produce un differente campionamento. Per rendere il confronto del tutto privo di distorsioni, alcune aziende, grazie a informazioni raccolte tramite bilanci precedentemente non disponibili o dichiarate successivamente dalle stesse, sono state meglio identificate come non inerenti al settore del Farmaco biotech ed escluse dal campione del Rapporto 2013. Aziende costituite prima del 2012 che, invece, sono state individuate quest'anno per la prima volta come appartenenti al settore, grazie a informazioni raccolte tramite fonti esterne, sono state aggiunte al campione dello scorso anno con l'obiettivo di correggere il dato del precedente Rapporto e renderlo confrontabile con quello attuale.

Il target del presente Rapporto, analogamente allo scorso anno, si concentra sulle imprese che si occupano di farmaci biotech: sono state considerate le sole aziende che, dalle risposte al questionario o dai siti internet aziendali, dichiarano di occuparsi di attività appartenenti agli ambiti "prodotti terapeutici, vaccini, drug delivery e drug discovery" (Tabella 6.1). Sono state escluse le imprese che nell'ambito delle biotecnologie della salute si occupano esclusivamente di diagnostici e/o cosmetici.

L'analisi dei modelli di business è stata fatta sulla base delle risposte delle imprese rispetto alle tre alternative proposte: *pipeline centric*, *technology centric*, *know how centric*. Nella tabella di seguito riportata sono presenti le definizioni e le principali caratteristiche dei tre modelli proposti (Tabella 6.2).

La Tabella 6.3 fornisce invece una definizione delle diverse tipologie di prodotti impiegate per la classificazione all'interno del Rapporto.

Tabella 6.1 - Campi di applicazione - Settore del Farmaco biotech

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

Tabella 6.2 - Definizione modelli di business e principali caratteristiche

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

Tabella 6.3 - Definizione tipologia di prodotto

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

Appendice



A

Acido nucleico: composto costituito da macromolecole, è presente universalmente negli esseri viventi, ove presiede alla conservazione, trasmissione ed espressione dei caratteri genetici. Se ne distinguono due classi strutturalmente e funzionalmente molto diverse, anche se chimicamente affini: gli acidi desossiribonucleici (DNA) e gli acidi ribonucleici (RNA).

Aminoacido (o amminoacido): unità strutturale delle proteine, è un composto organico che presenta nella sua molecola uno o più gruppi carbossilici e uno o più gruppi amminici. Si dividono in essenziali e non essenziali.

Anemia: si definisce anemia il calo dei valori emoglobinici al di sotto dei 13 g/dl nell'uomo e di 12 g/dl nella donna. Il mantenimento di tali valori e della massa eritrocitaria dipende da un complesso equilibrio tra microambiente midollare, normalità del compartimento staminale eritroide, sintesi dell'emoglobina e processo emocateretico (distruzione dei globuli rossi).

B

Biosimilari: farmaci ottenuti facendo riferimento ad un farmaco biotecnologico esistente, per il quale sia scaduto il brevetto ed al quale sia stata a suo tempo concessa l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo secondo quanto previsto dalla Direttiva CE 83/2001. Non è tuttavia possibile parlare di farmaco-copia, ma solo di un farmaco simile (non identico) al farmaco biotecnologico di riferimento.

C

CMO (Contract Manufacturing Organization): sotto il nome CMO vengono racchiuse tutte quelle aziende che prendono parte al processo di produzione non essendo proprietarie del brevetto.

Core business: indica il settore principale in cui opera una determinata azienda di grandi dimensioni: in genere tale settore rappresenta il campo di attività che storicamente ha dato l'avvio allo sviluppo dell'impresa.

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

Cromosoma: nome dato da W. Waldeyer nel 1888 ai piccoli corpi intensamente colorabili, in genere di forma bastoncellare, visibili nel nucleo della cellula durante la mitosi. Secondo la teoria cromosomica, dimostrata da T.H. Morgan con ricerche su *Drosophila melanogaster*, i cromosomi sono le strutture essenziali dell'eredità. La struttura base è costituita da un filamento a doppia elica di DNA avvolto intorno agli istoni (proteine basiche).

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

D

Diabete mellito: gruppo di disturbi metabolici accomunati dal fatto di presentare una persistente instabilità del livello glicemico del sangue, passando da condizioni di iperglicemia, più frequente, a condizioni di ipoglicemia.

DNA (acido desossiribonucleico): presiede alla conservazione, trasmissione ed espressione dei caratteri ereditari, costituendo il materiale genico di tutte le cellule ad esclusione di alcuni virus.

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

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

E

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

Enzima: proteina funzionale dotata di attività catalitica. La funzione di un enzima consiste nella diminuzione dell'energia di attivazione dei reagenti e nel favorire l'orientamento di questi nella direzione più idonea affinché possano reagire, per cui un numero elevato di molecole di reagenti possano trasformarsi nei prodotti.

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

Eritropoietina: è il fattore di crescita emopoietico umano per l'eritropoiesi che stimola la proliferazione e la differenziazione eritroide, interagendo con specifici recettori espressi sui progenitori delle cellule rosse staminali nel midollo osseo.

F

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

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

e

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

Farmaco originator: farmaco per il quale l'azienda produttrice ha brevettato per primo il principio attivo.

Farmacovigilanza: continua valutazione delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci ed allo svolgimento di tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio favorevole per la popolazione.

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

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

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

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

Fattore di coagulazione: proteina presente nel plasma in forma inattiva che interviene nella sequenza di reazioni biochimiche concatenate le quali, nell'insieme, costituiscono il processo della coagulazione.

G

Glicemia: è il contenuto in glucosio del sangue. Normalmente nell'individuo digiuno da circa 12 ore questo risulta compreso tra 70 e 95 mg/100 ml di sangue.

I

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

Isole di Langerhans: strutture endocrine presenti nel pancreas in cui vengono prodotti alcuni ormoni. Sono ammassi globosi di cordoni cellulari e capillari sinusoidali. Il loro diametro varia tra 0,3 e 0,7 mm e numericamente sono tra 200.000 ed 1 milione.

K

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

L

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

M

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

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

Microbiologia: ramo delle scienze biologiche che ha per oggetto lo studio dei microrganismi, esseri viventi con dimensioni inferiori al millimetro, la cui osservazione richiede l'uso del microscopio ottico. I microrganismi possono essere eucarioti (protozoi, funghi microscopici e la maggior parte delle alghe), procarioti (alghe blu-verdi o Cianobatteri e batteri) o virus.

O

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

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

Ormone della crescita: prodotto dall'adenoipofisi (lobo anteriore dell'ipofisi o ghiandola pituitaria) dietro stimolazione del GHRF (Growth hormone releasing factor) creato dall'ipotalamo. Viene anche chiamato somatotropina (STH, Somatotropin hormone) o GH (Growth hormone). Il GH, scoperto nel 1921 da Herbert M. Evans, è stato generato fino al 1986 con un processo di purificazione a partire da ghiandole ipofisarie umane prelevate da cadaveri; dalla fine degli anni Ottanta del secolo scorso è iniziata la produzione con tecniche di ingegneria genetica.

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

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

P

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

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

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

R

Red biotech: biotecnologie applicate alla salute dell'uomo che utilizzano moderni metodi biotecnologici per lo sviluppo di prodotti terapeutici, vaccini, tecnologie di drug delivery, attività di drug discovery, metodiche di diagnostica molecolare e cosmetici.

S

Sintesi proteica: processo biochimico di formazione delle proteine a partire dalle informazioni contenute nei geni. Avviene in fasi distinte e successive e in distretti diversi della cellula. Consiste nella trascrizione del messaggio genetico dal DNA al RNA e nella traduzione di questa informazione in una sequenza di amminoacidi. Il percorso DNA-RNA-proteina, considerato a lungo irreversibile e valido per tutti gli organismi (dogma centrale della biologia molecolare), ha trovato un'eccezione in alcuni virus (detti retrovirus), nei quali il processo di trascrizione può essere invertito.

Spending review: insieme complesso di procedure e politiche atte a migliorare la gestione (e la programmazione) del bilancio pubblico sia dal punto di vista contabile e finanziario, sia per quanto riguarda le modalità di utilizzo delle risorse pubbliche.

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

Start-up: indica neo imprese appena costituite, nelle quali vi sono ancora processi organizzativi in corso, essendo state appena avviate.

V

Vaccino ricombinante HBsAg: è il primo esempio di applicazione della tecnica del DNA ricombinante nel campo dei vaccini ed è rappresentato dal vaccino contro il virus dell'epatite B (HBV), disponibile oramai da più di 20 anni. Questo vaccino è costituito dall'antigene di superficie del virus (HBsAg) prodotto da un lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) e purificato.



- ▶ A.A.A. - Advanced Accelerator Application
- ▶ A.T. Grade
- ▶ Abbvie
- ▶ Abiel
- ▶ Accelera
- ▶ Actelion Pharmaceuticals Italia
- ▶ Adienne
- ▶ Alexion Pharma Italy
- ▶ Alfa Biotech
- ▶ Allergan
- ▶ Amgen
- ▶ Anabasis
- ▶ Anallergo
- ▶ Ananas Nanotech
- ▶ Angelini
- ▶ Apavadis Biotechnologies
- ▶ Aptalis Pharma
- ▶ Aptuit
- ▶ Ardis
- ▶ Areta International
- ▶ Axxam
- ▶ Bayer
- ▶ Bict
- ▶ Bio3 Research
- ▶ Biofer
- ▶ Biogen Idec Italia
- ▶ Biogenera
- ▶ Bio-Ker
- ▶ Biomarin Europe
- ▶ Biomatica
- ▶ Biomedical Research
- ▶ Bionucleon
- ▶ Biopox
- ▶ Bioprogress Biotech
- ▶ Biorep
- ▶ Biorna
- ▶ Biostrands
- ▶ Biosynt
- ▶ Biotech
- ▶ Biotest Italia
- ▶ Bluegreen Biotech
- ▶ Bluesod Lab
- ▶ Boehringer Ingelheim Italia
- ▶ Bouty Healthcare
- ▶ Bristol-Myers Squibb
- ▶ Byflow
- ▶ Cbm Celgene
- ▶ Chiesi Farmaceutici
- ▶ Chorusis
- ▶ Chrono Benessere
- ▶ Congenia
- ▶ Cosmo Pharmaceuticals
- ▶ Creabilis Therapeutics
- ▶ Crucell Italy
- ▶ CSL Behring
- ▶ CTI Life Sciences
- ▶ Cutech
- ▶ Cyanine Technologies
- ▶ Cyathus Exquire Italia
- ▶ Dac
- ▶ Diatheva
- ▶ Dompé Farmaceutici
- ▶ Eli Lilly Italia
- ▶ Eos
- ▶ Ephoran Multi Imaging Solutions
- ▶ Epic
- ▶ Epinova Biotech
- ▶ Epitech
- ▶ Erydel
- ▶ Espikem
- ▶ Euticals
- ▶ Externautics
- ▶ Fase 1
- ▶ Finceramica Faenza
- ▶ Galileo Research
- ▶ Genovax
- ▶ Gentium
- ▶ Genzyme
- ▶ Gexnano
- ▶ Gilead Sciences Italia
- ▶ GlaxoSmithKline
- ▶ Glyconova
- ▶ HMGBiotech
- ▶ Holostem Terapie Avanzate
- ▶ Indena
- ▶ Intercept Italia
- ▶ Intermune
- ▶ Iom Ricerca
- ▶ Ipsen
- ▶ Isogem
- ▶ Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini
- ▶ Istituto Di Ricerche Biomediche Antoine Marxer
- ▶ 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 Pharmaceuticals
- ▶ Nerviano Medical Sciences
- ▶ Neuheart
- ▶ Neuroscienze Pharmaness
- ▶ Neuro-Zone
- ▶ Nexthera
- ▶ Nicox Research Institute
- ▶ Nobil Bio Ricerche
- ▶ Novagit
- ▶ Novartis Farma
- ▶ Novartis Vaccines and Diagnostics
- ▶ Novo Nordisk
- ▶ Noxamet
- ▶ Okairos
- ▶ Oncoxx
- ▶ Pfizer Italia
- ▶ Pharmeste
- ▶ Philogen
- ▶ Pincell
- ▶ Poli Industria Chimica
- ▶ Primm
- ▶ Procelltech
- ▶ Progefarm
- ▶ Raresplice
- ▶ Recordati Industria Chimica & Farmaceutica
- ▶ Relivia
- ▶ Research and Innovation
- ▶ Rigenerand
- ▶ Roche
- ▶ Rottapharm Biotech
- ▶ Sanofi
- ▶ Setlance
- ▶ Shire Italia
- ▶ Siena Biotech
- ▶ Sifi
- ▶ Sigea
- ▶ Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite
- ▶ Sirius-Biotech
- ▶ Sitec Consulting
- ▶ Skin Squared
- ▶ Spider Biotech
- ▶ Stemgen
- ▶ Sulfidris
- ▶ Synbiotec
- ▶ Syntech
- ▶ Takeda Italia
- ▶ Takis
- ▶ Target Heart Biotec
- ▶ Technogenetics
- ▶ Teva Italia
- ▶ Therabor Pharmaceuticals
- ▶ Tissuelab
- ▶ Top
- ▶ Tor
- ▶ Transactiva
- ▶ Tydockpharma
- ▶ Ucb Pharma
- ▶ Virostatics
- ▶ Vismederi
- ▶ Vivabiozell
- ▶ Wezen Biopharmaceuticals

■ 1. Dati al 06 Ottobre 2013.



Autori

Farmindustria:

Maria Grazia Chimenti
Maria Adelaide Bottaro
Carlo Riccini
Andrea Melchionna
Riccardo Pareschi
Luca Paoles
Giovanna Pescatore
Elisabetta Pozzetti
Mauro Racaniello
Alessio Vitullo

EY:

Antonio Irione
Guido Grignaffini
Fabio Negri
Silvia Allodi
Chiara Panetta

In collaborazione con:
Assobiotec

Con i contributi di:

Massimo Scaccabarozzi
Eugenio Aringhieri
Franco Cuccurullo
Agnese Damiano
Alberto Zigoni
Luca Pani
Antonio Gaudioso
Tonino Aceti

Impaginazione:

In Pagina sas, Saronno (VA)

Stampa:

Elledue, Milano

Milano, maggio 2014

EY

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

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

© 2014 EY
All Rights Reserved.

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

