



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

Roma, 20 aprile 2015



## INDICE

1.	I nuovi farmaci: valore ed emergenza	1
1.1.	Successi e speranze	1
1.2.	Innovazione e sostenibilità	5
1.3.	Innovatività: come definirla	13
1.4.	Accesso dei pazienti, compartecipazione alla spesa, compliance	17
1.5.	I problemi da affrontare	22
2.	Le linee di sviluppo della ricerca biomedica	29
2.1.	I fabbisogni individuati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità	29
2.2.	Quale ricerca per quali malattie	31
2.2.1.	La lotta contro il cancro: una sfida globale	31
2.2.2.	Malattie rare: la palestra dell'innovazione nella ricerca farmacologica	36
2.2.3.	Difficoltà e nuove prospettive di ricerca per alcune patologie oggi non adeguatamente trattate	39
2.3.	L'evoluzione tecnologica e metodologica	42
2.4.	La ricerca traslazionale	44
3.	Industria farmaceutica e ricerca e sviluppo (R&S) in Italia	46
3.1.	Il ruolo dell'industria	46
3.2.	Chi fa ricerca biomedica di base	51
3.3.	La sperimentazione clinica del farmaco	54
4.	Principali strumenti a supporto della ricerca scientifica e biomedica in Europa e Italia	60
4.1.	Programmi europei di ricerca	60
4.2.	Programmi italiani di ricerca	64
4.3.	<i>Payment by results</i> e gestione dell'innovazione terapeutica d'avanguardia	68
5.	Alcune esperienze in ambito internazionale	72
5.1.	Alcuni spunti dall'Europa	72
5.2.	I paesi asiatici come nuova frontiera del biotech	76

## **1. I NUOVI FARMACI: VALORE ED EMERGENZA**

### **1.1. Successi e speranze**

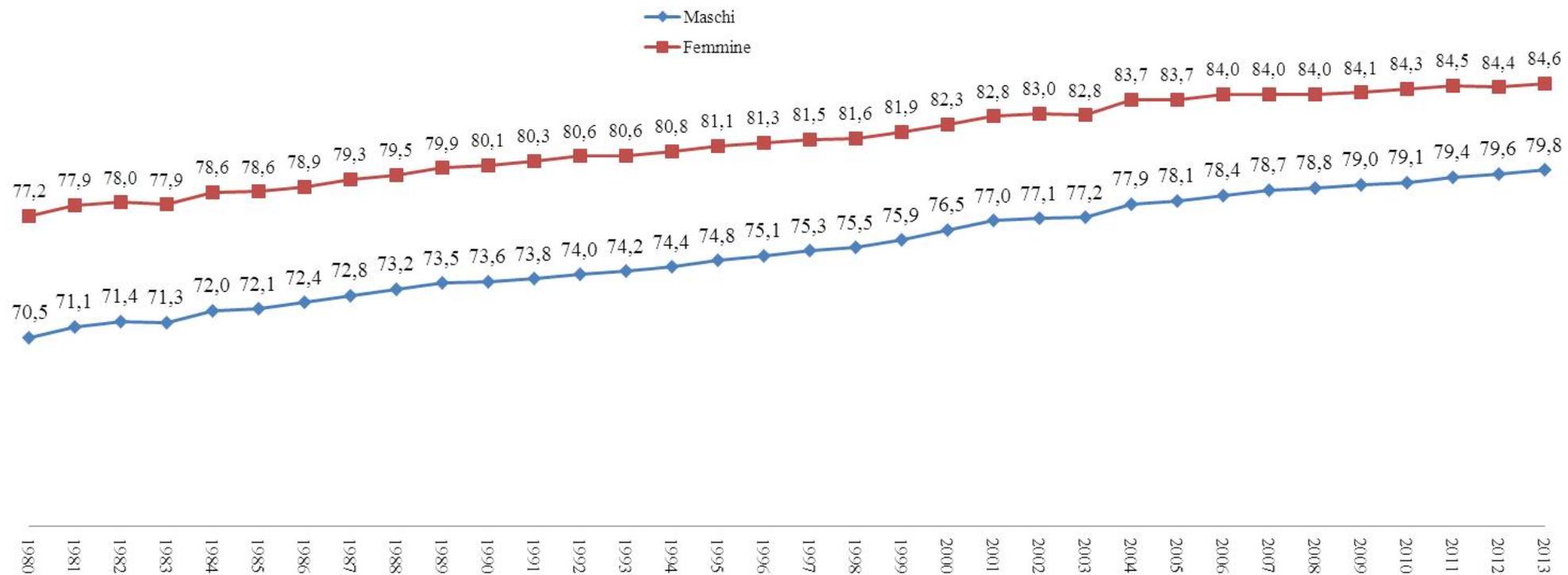
Negli ultimi 30 anni la speranza media di vita alla nascita è aumentata di 6,5 anni per le donne e di 8 per gli uomini (fig. 1), e la sopravvivenza a molte patologie, sia acute che croniche, è migliorata significativamente. Oltre che allo stile di vita, il successo va ascritto ai risultati ottenuti in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

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

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

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

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



Fonte: Istat

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

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

Fonte: Airtum (Associazione Italiana Registri Tumore), 2015

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

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

Fonte: Eurocare 5 – Istituto Nazionale dei Tumori, 2013

La realtà italiana si distingue rispetto alle medie europee per un numero maggiore di adulti che sopravvivono almeno 5 anni dalla diagnosi di tumore.

A fronte di simili successi, la domanda di cure sempre più efficaci, e di una copertura degli assistiti senza lacune ed eccezioni, come peraltro dovrebbe essere in un contesto di sanità universalistica, continua a crescere, ed i traguardi mano a mano raggiunti allargano sempre più la sfera delle attese sociali diffuse. La lunga storia di monitoraggio, condotta dal Forum per la ricerca biomedica e dal Censis sui bisogni, la domanda e le aspettative dei cittadini, conferma questa tendenza, sia rispetto alle aspettative che ai timori dei cittadini.

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

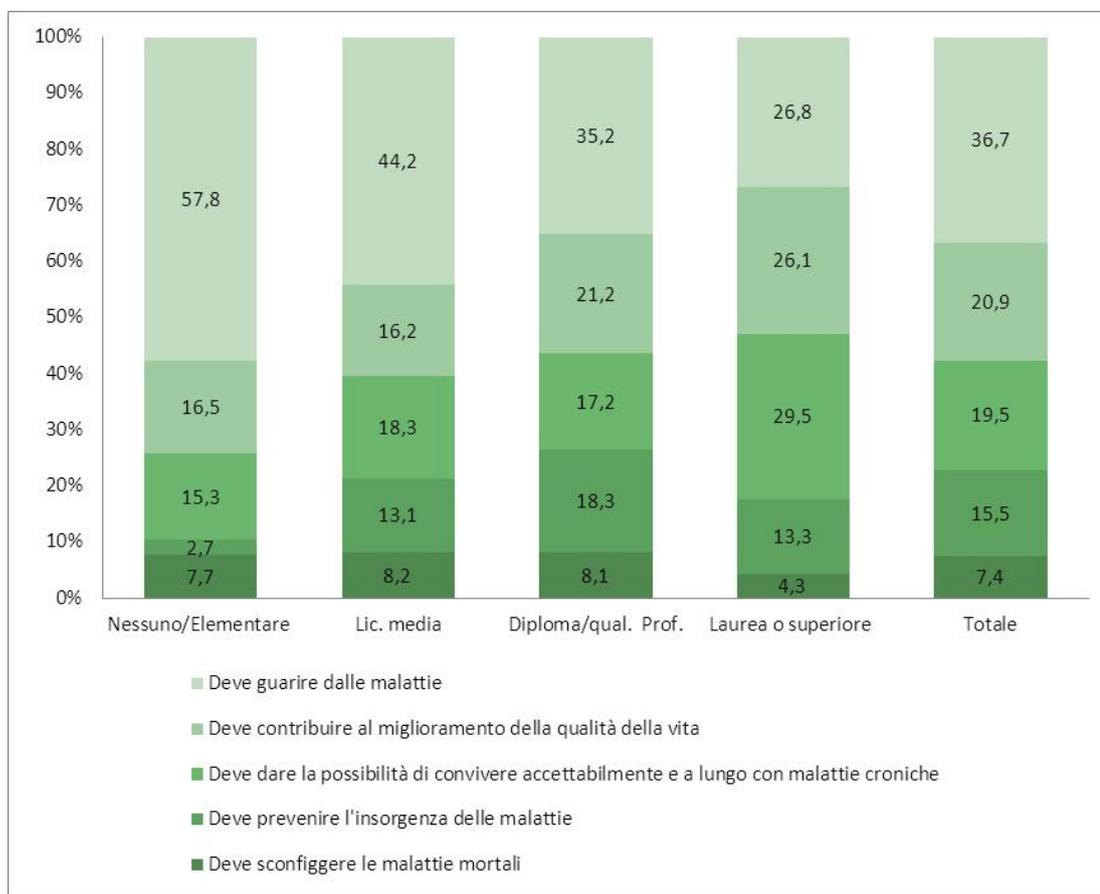
**Tab. 3 - Quali tra le seguenti patologie teme di più per la sua vita futura? (val. %)**

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

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

Fonte: indagine Monitor Biomedico Censis- Fbm 2014

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

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

Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

## 1.2. Innovazione e sostenibilità

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

A marzo 2013 le molecole incluse dall'Aifa nel novero dei farmaci innovativi erano un numero abbastanza limitato: 24 in tutto, 19 delle quali indicate come potenzialmente innovative, e 5 caratterizzate da una innovatività importante (tab. 4).

**Tab. 4 – Farmaci innovativi al 27/03/2013 secondo Aifa**

N	ATC	Principio Attivo	Classe	Innovatività
1	A06AH01	metilnaltrexone	A	Potenziale
2	A10BD07	sitagliptin / metformina	A	Potenziale
3	A10BD08	vildagliptin / metformina	A	Potenziale
4	A10BH01	sitagliptin	A	Potenziale
5	A10BH02	vildagliptin	A	Potenziale
6	A10BH03	saxagliptin	A	Potenziale
7	A10BX04	exenatide	A	Potenziale
8	A10BX07	liraglutide	A	Potenziale
9	B01AC22	prasugrel	A	Potenziale
10	C01EB17	ivrabradina	A	Potenziale
11	G03XC02	bazedoxifene	A	Potenziale
12	L04AA27	fingolimod	A	Potenziale
13	N03AX18	lacosamide	A	Potenziale
14	S01EE05	tafluprost	A	Potenziale
15	L02BX03	abiraterone acetato	H	Potenziale
16	B01AE03	argatroban	H	Potenziale
17	J02AX05	micafungin	H	Potenziale
18	J05AX08	raltegravir	H	Importante
19	J05AX09	maraviroc	H	Importante
20	L01XC11	ipilimumab	H	Importante
21	L03AX16	plerixafor	H	Potenziale
22	M09AB02	collagenasi di clostridium histolyticum	H	Potenziale
23	S01LA04	ranibizumab	H	Importante
24	S01XA17	pegaptanib	H	Importante

Fonte: Aifa

Al luglio 2014, a seguito delle procedure di revisione allo scadere dei 36 mesi previsti dalla legge per la permanenza nel novero dei farmaci innovativi, la lista dei farmaci innovativi risulta essere ulteriormente ridotta, riguardando 7 principi attivi, di cui solo 2 caratterizzati da una innovatività importante (tab. 5).

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

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

Fonte: Aifa

Ma notevole è lo sforzo in corso per lo sviluppo di nuove piste di ricerca e di nuovi prodotti, come descritto nel secondo capitolo del presente rapporto. E notevoli sono i risultati positivi attesi nell'arco dei prossimi anni.

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

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

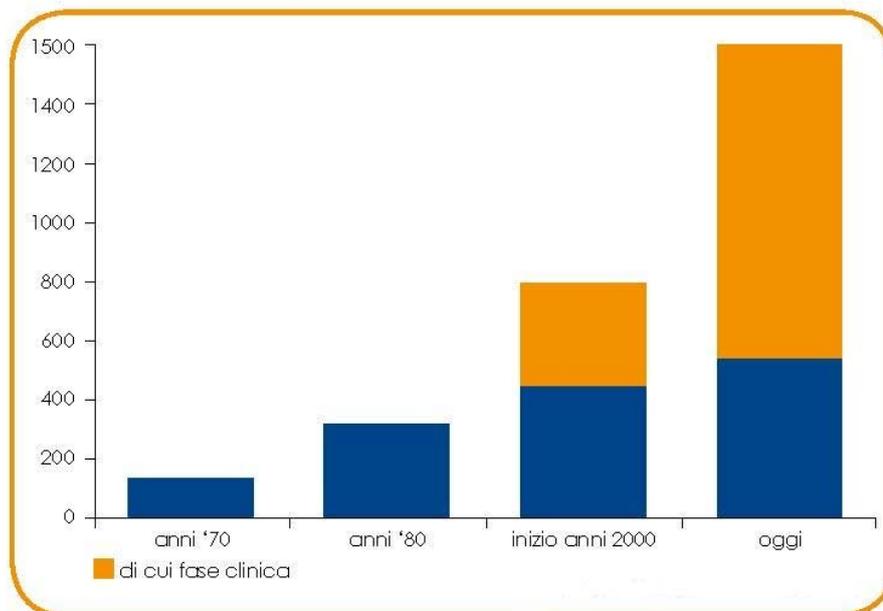
In termini di sostenibilità, va detto che pesano certamente, e in maniera inevitabile, sullo sviluppo della ricerca le previsioni di tipo economico, per chi deve accollarsi l'onere dei costi particolarmente elevati, ed in continua crescita, della scoperta e della sperimentazione (fig. 3).

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

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

Fonte: Aifa (Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica)

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



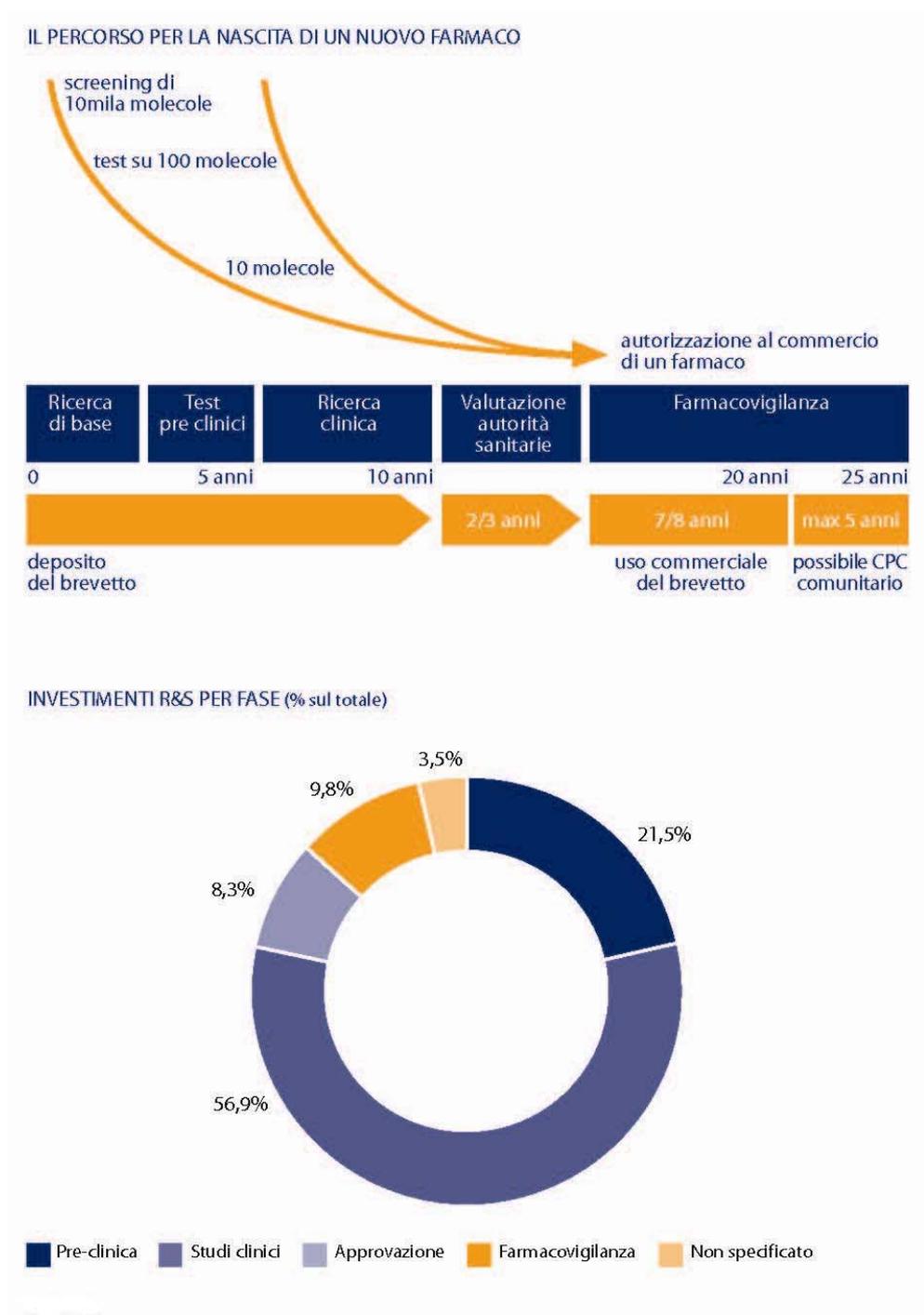
Fonte: elaborazione Farindustria su dati PhRMA

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

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

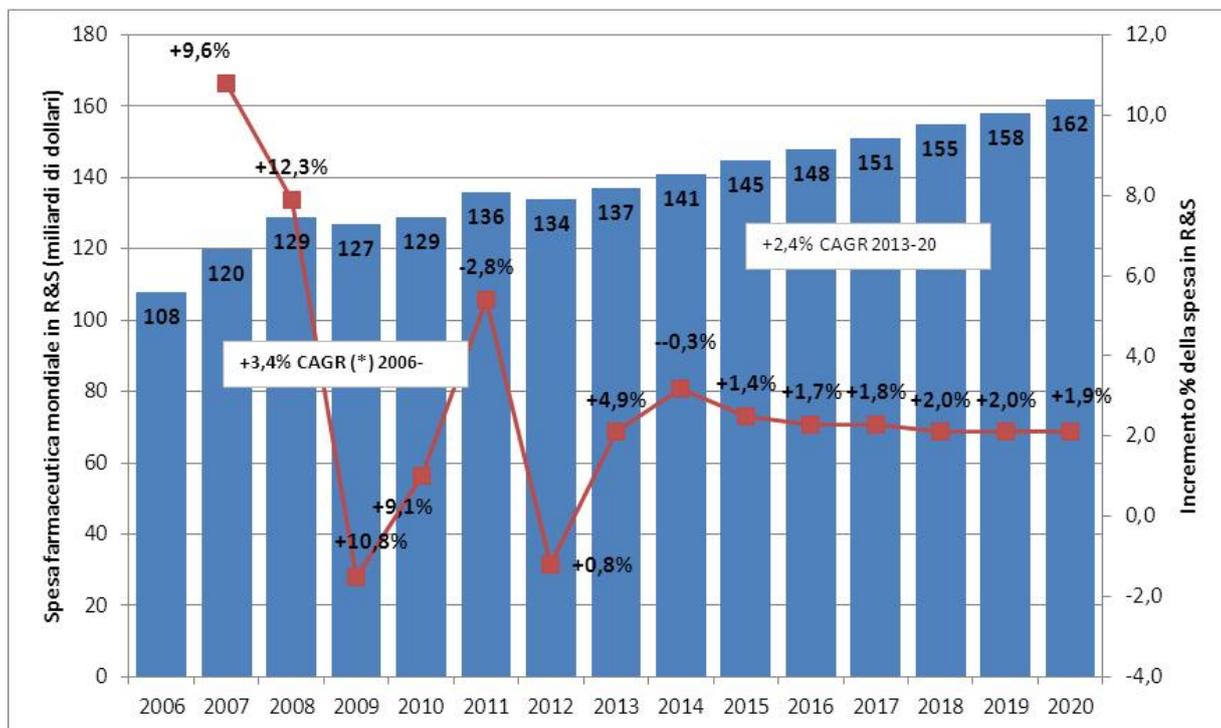
Altrettanto rilevante in tema di sostenibilità è il costo che il Servizio sanitario deve affrontare nel momento in cui un farmaco innovativo appare sulla scena, soprattutto se la platea dei destinatari è ampia, ed il valore elevato.

Fig. 4 – Tempi e costi degli studi clinici



Fonte: elaborazione Farindustria su dati Efpa

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



(\*) tasso di crescita annuale composto

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

Il recente caso del farmaco anti epatite C (sofosbuvir) è emblematico da questo punto di vista. Il costo di un ciclo terapeutico, per le strutture pubbliche, è pari a 37.000 euro, mentre lo stanziamento aggiuntivo del governo per questa terapia è stato finora di circa un miliardo di euro per due anni, che si ritiene permetterà di coinvolgere circa 50.000 malati, rispetto a una platea complessiva stimata in circa 1,5 milioni di persone che hanno contratto il virus e a un numero di malati con diagnosi di epatite C superiore a 300.000<sup>1</sup>.

La questione è particolarmente critica nella fase attuale, nella quale la crisi economica, la scadenza di numerosi brevetti e l'andamento crescente della

<sup>1</sup> Il Sofosbuvir è uno dei principi attivi innovativi per la cura dell'epatite C, ma con le più alte probabilità di eradicazione totale della malattia.

spesa farmaceutica ospedaliera, rischiano di avere effetti negativi sulla quantità e qualità degli investimenti in ricerca biomedica.

La scadenza di brevetto dei farmaci immessi in commercio negli ultimi decenni raggiunge nel 2012 il proprio picco, con vendite a rischio pari a 67 miliardi di US\$ per la scadenza brevettuale di numerosi farmaci “blockbuster” (fig. 6).

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



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

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

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

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

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

Per quanto riguarda i Prontuari terapeutici ospedalieri regionali (Ptor) nel cap. 4 al par. 4.3 sono riportati alcuni dati ufficiali relativi ai tempi ed alle procedure dell’inserimento nei Ptor dei farmaci innovativi (fino a 3 mesi). Fonti non ufficiali (clinici e malati) riferiscono in realtà di tempi molto più dilatati, soprattutto in alcune regioni<sup>2</sup>.

Ugualmente risulta che in Italia il consumo di nuovi farmaci sia nettamente inferiore rispetto alla media dei 5 più grandi paesi Ue, fino al 70% in meno per alcune categorie secondo BCG, e tra 45% e 7% in meno secondo Ims<sup>3</sup>.

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

### **1.3. Innovatività: come definirla**

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

---

<sup>2</sup> Si veda Favo, Censis, Aiom, et alii, 7° Rapporto sulla condizione del malato oncologico, Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malato oncologici, Roma 2015, in corso di pubblicazione

<sup>3</sup> Si veda BCG (*Boston Consulting Group*), *Life science nel futuro*, Roma ottobre 2014.

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

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

Ne consegue che i meccanismi di definizione e valorizzazione dell'innovazione, specie per le malattie più gravi, costituiscono un'area particolarmente critica e delicata, all'ordine del giorno dal punto di vista delle implicazioni sociali, ma anche denso di implicazioni tecniche, cliniche e nuovamente economiche di non poco conto.

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

Ma quali sono i meccanismi di attribuzione di innovatività più capaci di individuare i reali progressi clinici? Quali i margini per un miglioramento dei sistemi di valorizzazione dell'innovatività e come valorizzare efficacemente l'innovazione incrementale?

La prima questione riguarda le priorità della ricerca biomedica e la loro individuazione. Sebbene il tema sembri scontato, la situazione appare alquanto incerta, con l'intreccio di svariati fattori che condizionano la individuazione delle piste di ricerca cui dare priorità. Si tratta solitamente di scelte effettuate sulla base della "promessa di successo" variamente intesa.

Pesano sulle scelte le indicazioni degli organismi internazionali, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms), descritte in questo testo nel cap. 2.1. Pesano anche indubbiamente le indicazioni provenienti dalla esperienza clinica e dall'opinione pubblica, in merito alle esigenze più

pressanti in campo epidemiologico e terapeutico. A titolo di esempio, può essere interessante riportare qui gli esiti di una ricerca del Forum per la Ricerca Biomedica del Censis del 2012 sulle richieste provenienti dalla società in merito ai bersagli della ricerca biomedica (fig. 7).

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



Fonte: Indagine Censis-Fbm 2012

L'esperienza recente ha dimostrato, inoltre, ad esempio nel caso specifico delle malattie rare, le potenzialità di un sistema articolato di incentivazione nello stimolare la ricerca e nel supportare l'intera filiera del processo fino alla commercializzazione delle nuove terapie.

Quello delle malattie rare è, infatti, un settore nel quale sussistono particolari difficoltà per le industrie a sostenere investimenti, ed il fatto che nel corso dello scorso decennio si sia assistito ad un flusso continuo di nuovi farmaci per queste patologie mette in luce come l'adozione di strategie mirate e di partnership specifiche possa avere un impatto significativo sugli orizzonti terapeutici e sul loro sviluppo.

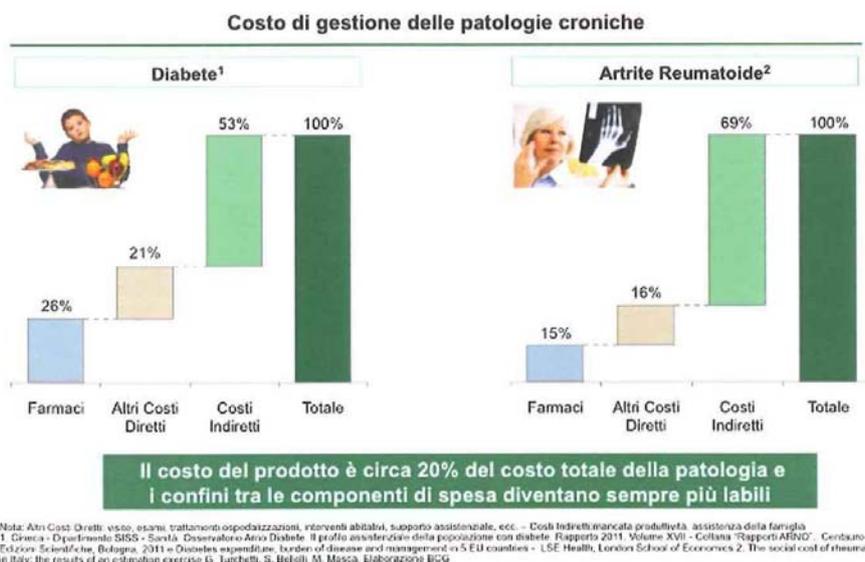
La definizione di nuove strategie di cura complessive, influenzata sempre più dalle politiche sanitarie e dalla situazione economica, denota punti di criticità relativi:

- ai soggetti coinvolti nell'introduzione sul mercato dei nuovi farmaci e all'evoluzione dei processi regolatori;
- all'individuazione degli *endpoint* terapeutici, non solo per le singole molecole, ma anche per l'intera strategia di cura;
- agli orientamenti da dare alla ricerca di base e applicata e alle piste di lavoro prioritarie;
- allo studio di modalità adeguate di remunerazione dell'innovazione in fase di ricerca e in fase di immissione sul mercato;
- al controllo dell'accesso da parte dei pazienti alle terapie innovative di oggi e di domani ed ai relativi criteri di valutazione.

Nella riflessione sui farmaci innovativi, quindi, gli aspetti tecnici rappresentano il cuore del problema, ma nello stesso tempo appare necessario allargare lo sguardo sul ruolo del farmaco nella sanità del futuro, ad esempio sulle potenzialità che esso ha di generare margini di recupero di spesa sia sanitaria che socio-assistenziale.

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

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



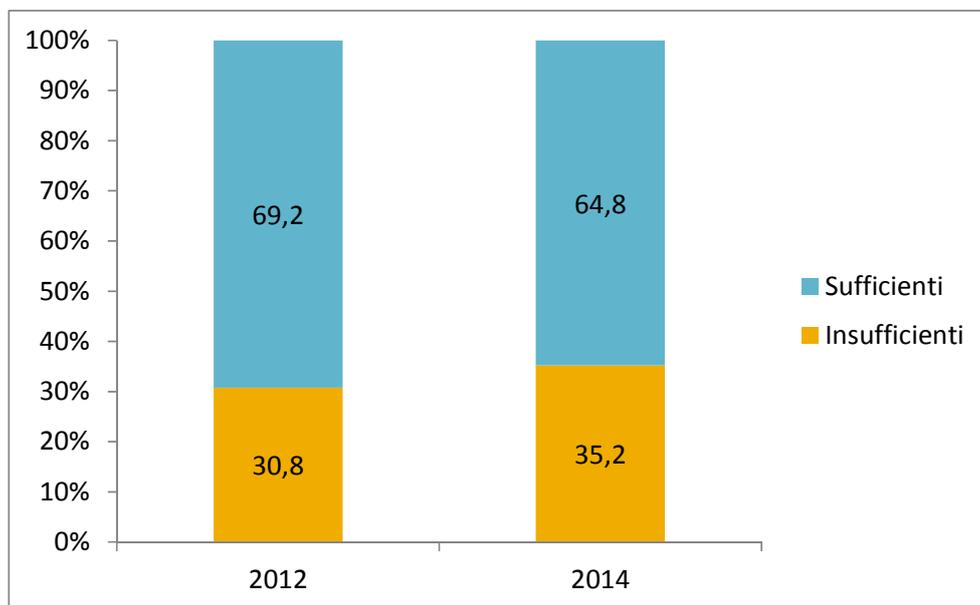
Fonte: BCG, *Life Science nel futuro: innovazione e valore*, The Boston Consulting Group, 2014

#### **1.4. Accesso dei pazienti, compartecipazione alla spesa, compliance**

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

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

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

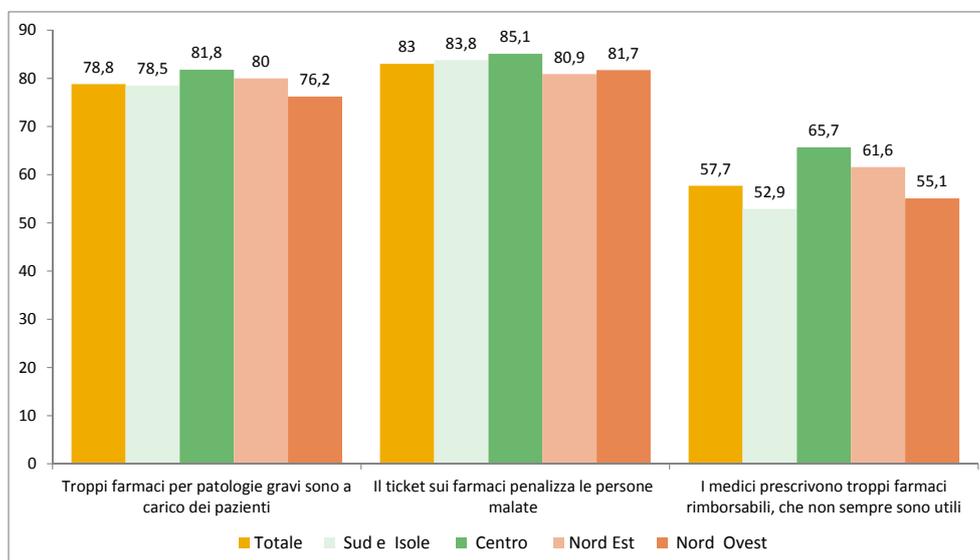


Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

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

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

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

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

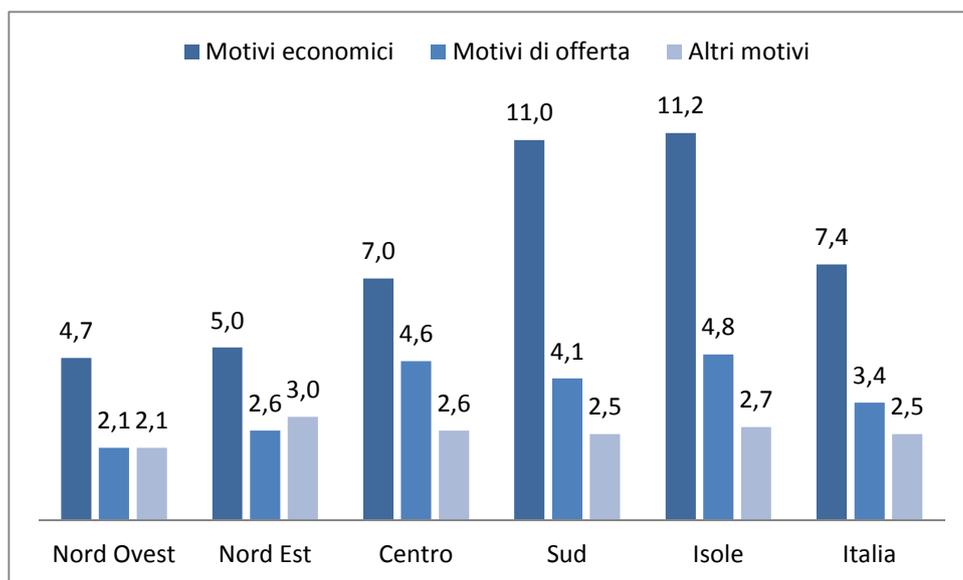
Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

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

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

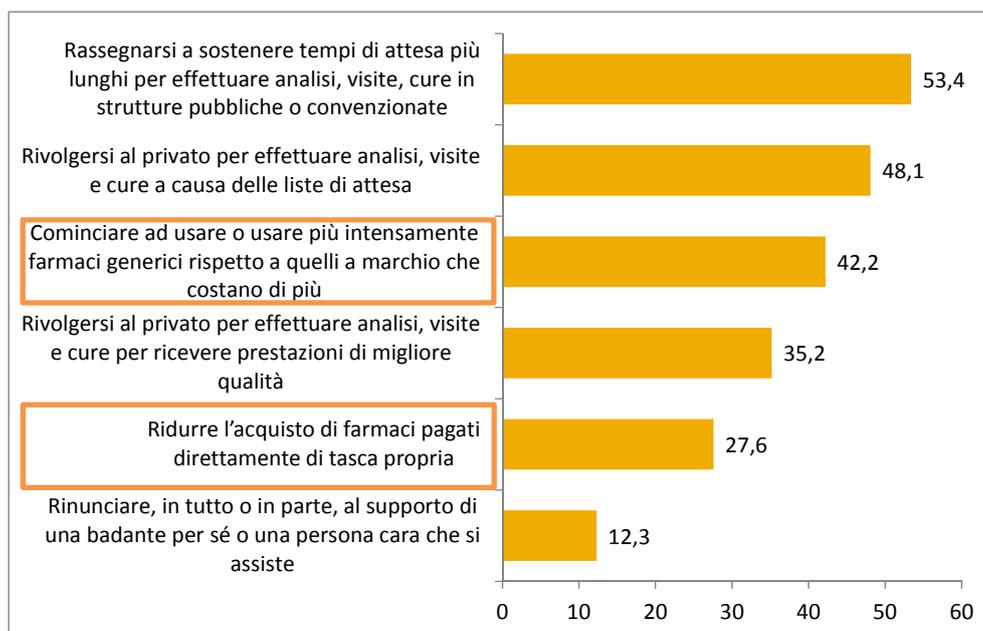
Anche le indagini periodicamente condotte dal Censis su specifiche patologie (cancro, alzheimer, sclerosi multipla, parkinson, down, autismo, ecc.) ci rimandano ogni volta un quadro caratterizzato da grandi aspettative nei confronti dei farmaci, ma al tempo stesso di preoccupazione per le disparità territoriali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

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



Fonte: Istat, Indagine sulla salute, 2014

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



Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

Il contributo più importante da questo punto di vista è stato dato negli ultimi anni dall'Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici e dal relativo Rapporto pubblicato ogni anno in occasione della Giornata del malato oncologico<sup>4</sup>. Soprattutto nelle ultime due edizioni del Rapporto, la quinta e la sesta, vengono riportati importanti elementi conoscitivi sul non uniforme inserimento in tutti i Prontuari terapeutici regionali (Ptr) dei farmaci antitumorali ad alto costo autorizzati dall'Agenzia nazionale (Aifa).

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

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

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

---

<sup>4</sup> Favo, Censis, Aiom, et alii, Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici (edizioni da 1° a 6°).

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

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

Fonte: Indagine Monitor biomedico, Censis-Fbm, 2014

## 1.5. I problemi da affrontare

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

- il paziente ha progressivamente acquisito maggior consapevolezza sul proprio ruolo nell'orientare le decisioni relative alla ricerca;
- i progressi tecnologici consentono di analizzare grandi quantità di dati (Big Data) sia su prestazioni sanitarie che su giudizi e valutazioni

espressi dai pazienti nei confronti delle proprie malattie e terapia nei social network;

- i sistemi sanitari ed assicurativi hanno maturato consapevolezza sulla possibilità di verificare il valore dei farmaci nelle reali condizioni di utilizzo;
- il mondo scientifico sta cercando nuove opportunità di sviluppo, sia in termini conoscitivi che economici.

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

Alla luce di tutte le sfide del contesto, una serie di questioni si presenta all'attenzione e richiede che si proceda nella direzione di una loro rapida maturazione.

Tre sono le questioni principali all'ordine del giorno secondo l'analisi effettuata.

#### **a) Le priorità**

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

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

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

#### **b) I metodi**

Dopo la definizione delle priorità, il secondo aspetto da prendere seriamente in considerazione è quello relativo ai metodi ed alle modalità concrete di

conduzione della ricerca e della sperimentazione nel campo della salute. A questo aspetto sono dedicati in particolare i capitoli 2.3 e 2.4 del presente testo, da cui si evince una notevole ricchezza di approcci e di tentativi di innovazione, anche procedurale, messi in campo per raggiungere obiettivi validi e consolidati attraverso percorsi non necessariamente sempre simili a se stessi.

Rimane comunque ancora aperta la questione di come ottenere risultati significativi per quanto riguarda i costi della ricerca biomedica, i tempi di accesso, la sicurezza delle sperimentazioni, e la loro articolazione per età e sesso, con particolare attenzione per l'ambito dei farmaci rivolti a target specifici, quali donne, bambini ed anziani.

Il paragrafo 2.4. si sofferma sulle potenzialità della ricerca cosiddetta traslazionale<sup>5</sup>.

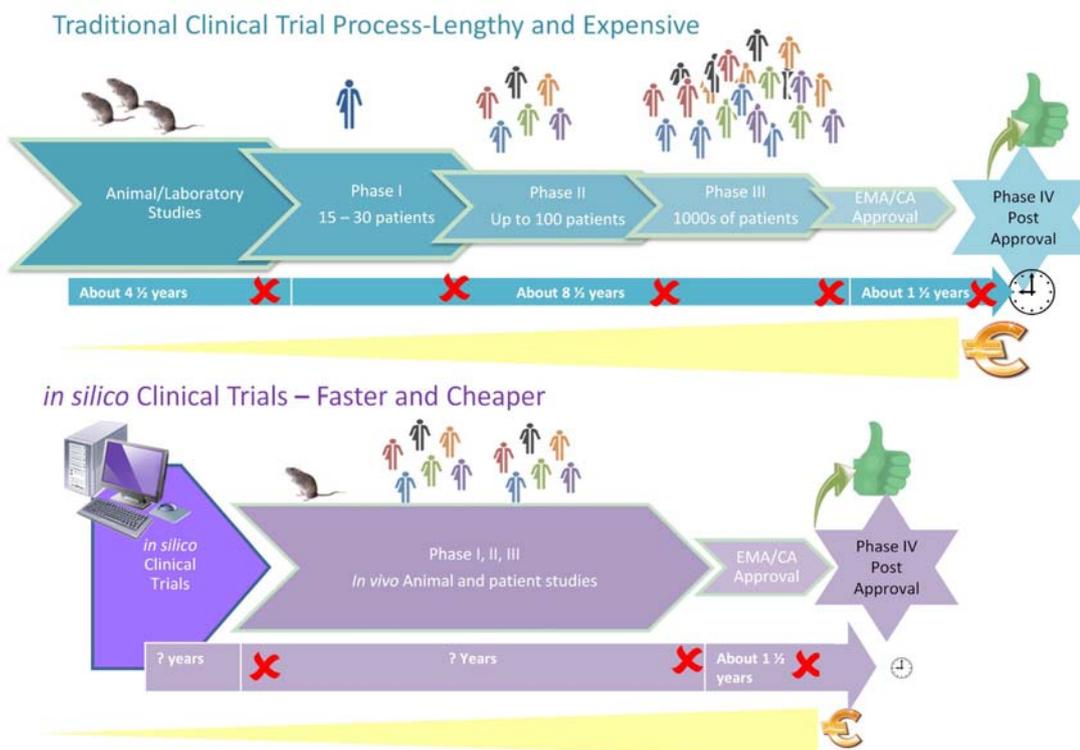
Di particolare rilievo sono poi le riflessioni in corso di sviluppo nell'ambito della cosiddetta sperimentazione *in silico*, già in uso per alcuni *devices* medici, ed in evoluzione per quanto riguarda i farmaci, con evidenti possibili importanti miglioramenti rispetto a tutte le variabili considerate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

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

---

<sup>5</sup> Vedi Forum per la Ricerca Biomedica, *La ricerca traslazionale: l'esperienza italiana*, Consulta istituzionale n. 8, Censis 2007.

Tav. 1 –



Fonte: Avicenna, *A strategy for in silico clinical trials*, [www.Avicenna-isct.org](http://www.Avicenna-isct.org)

Rispetto all'ambito delle metodologie, emerge dunque la proposta di approfondire le questioni inerenti:

- la *ricerca traslazionale*;
- la *ricerca in silico*.

### c) Politiche di settore e risorse disponibili

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

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

rimborso. Secondo queste proposte, note agli addetti ai lavori, un saggio *delisting* dei farmaci a basso costo, la revisione dei prezzi di riferimento per alcune patologie, l'unificazione del tetto per la spesa farmaceutica territoriale con quello per la spesa farmaceutica ospedaliera, la rinegoziazione dei farmaci biotech a brevetto scaduto e l'introduzione di procedure *price/volume*, vale a dire di rimborso proporzionale ai volumi di vendita, al posto dell'attuale *pay-back*, se adeguatamente e tempestivamente applicate, potrebbero portare a risultati interessanti e a risparmi nell'ordine di diverse centinaia di milioni di euro.

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

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

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

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

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

- la *collaborazione tra pubblico e privato*, tema antico, rispetto al quale notevoli passi avanti sono stati fatti nel tempo anche in paesi come l'Italia, tradizionalmente poco inclini a simili collaborazioni. Ma molto

ancora resta da fare, rispetto all'ampio possibile panorama delle collaborazioni e alleanze tra industria e accademia in modo particolare<sup>6</sup>;

- la *collaborazione precompetitiva* tra aziende, favorita da programmi nazionali ed internazionali, come nel caso dell'Imi, di cui al cap. 4.1 e 4.2 del presente testo;
- la *definizione di innovatività* nel campo specifico della ricerca biomedica e le modalità della sua misurazione e remunerazione (vedi cap. 4.3.).

#### **d) Valutazione e partecipazione**

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

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

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

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

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

---

<sup>6</sup> Si veda ad esempio lo schema dei modelli per il finanziamento tra Accademia e industria in: *CP Milne, A Malins. Academic – Industry Partnership for Biopharmaceuticals Research & Development : Advancing Medical Science in the US. Tuft Center for the Study of Drug Development, 2012*, come riportato in: Roberta Bodini, Marco Ercolani, Barbara Grassi, Giuseppe Recchia, Eduardo Stragliotto, *Quale ricerca farmaceutica negli anni della Grande Glaciazione?*, GlaxoSmithKline, Verona.

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

## **2. LE LINEE DI SVILUPPO DELLA RICERCA BIOMEDICA**

### **2.1. I fabbisogni individuati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità**

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

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

Le malattie o fattori di rischio individuati sono stati raggruppati in base alla natura del “gap farmaceutico” esistente<sup>7</sup>. In particolare, il rapporto distingue tra (tav. 2):

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

---

<sup>7</sup> Alcune patologie, come il cancro sono associabili a diverse tipologie di gap. Per informazioni sulla metodologia utilizzata cfr *WHO, Priority medicines for Europe and the world, 2013 update*

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

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

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

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

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

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

## **2.2. Quale ricerca per quali malattie**

### **2.2.1. La lotta contro il cancro: una sfida globale**

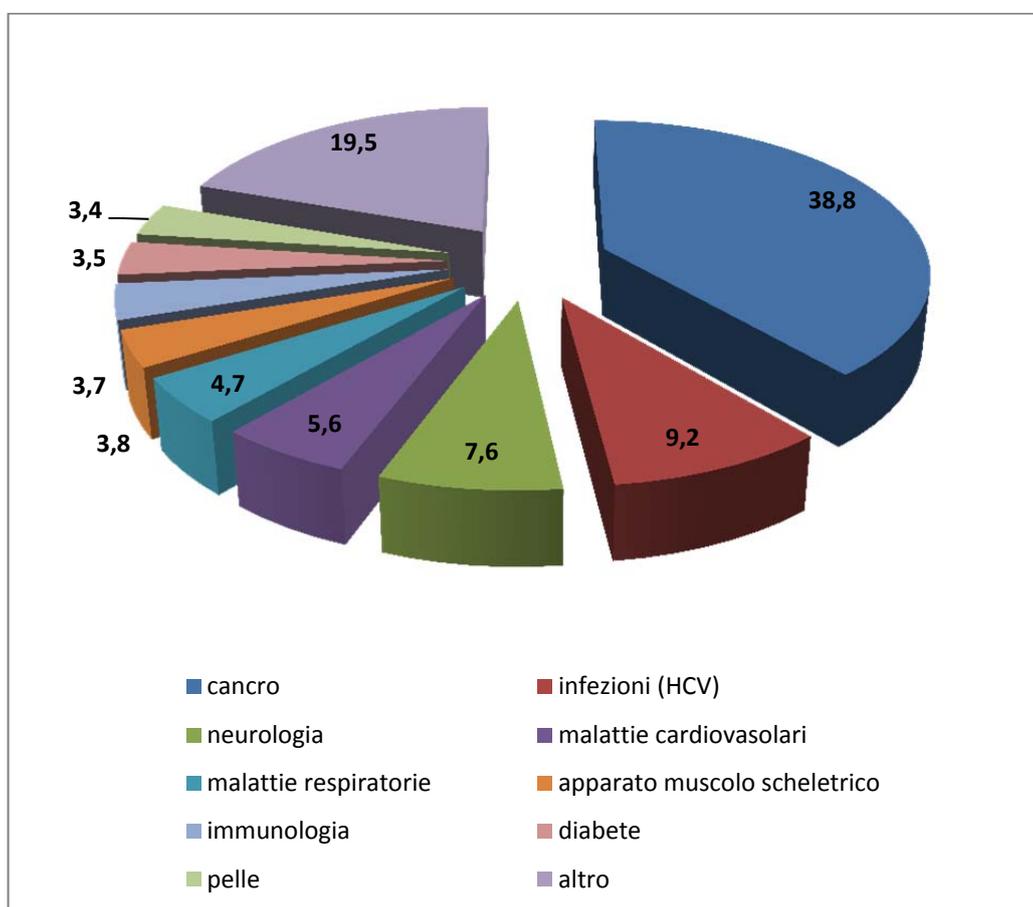
Gli elementi contenuti nel rapporto dell'Oms costituiscono un riferimento importante per le politiche di incentivazione e per gli investimenti pubblici e privati nel campo della ricerca farmacologica, dal punto di vista delle esigenze di salute pubblica e di miglioramento delle condizioni di vita.

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

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

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

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



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

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

Se si prendono in considerazione anche i progetti di ricerca e sperimentazione pre-clinica, i progetti sperimentali relativi alle patologie tumorali incidono per il 32,1% del totale, valore che supera il 40% per le sperimentazioni di fase 1 e 2 (tab. 8).

**Tab. 8 - Sperimentazione di nuovi farmaci anti tumorali, per fase di sperimentazione negli Usa - dati al 31 dicembre 2011**

	cancro	% sul totale delle sperimentazioni
progetti di ricerca o sperimentazione preclinica	2.400	26,4
fase 1	1.265	41,8
fase 2	1.507	40,0
fase 3	288	26,2
approvati negli USA ma non ancora sul mercato	13	13,8
totale progetti (*)	5.473	32,1
di cui potenzialmente <i>First in class</i> (*)	4.348	34,1
totale prodotti (1)	3.436	28,7

(\*) con il termine prodotti ci si riferisce alla sperimentazione di nuove entità molecolari (*new molecular entities - NMEs*); con il termine progetti a nuove combinazioni o nuovi utilizzi di molecole. Il conteggio per fasi di sperimentazione può essere sovrastimato a causa di co-promozione o co-sviluppo di prodotti; I farmaci *first in class* sono farmaci "pionieri", primi in una determinata classe farmacologica

Fonte: elaborazione Censis su dati "*Innovation in biopharmaceutical pipeline. A multidimensional view*", 2013

Per quanto riguarda le priorità della ricerca, tra gli 11.305 composti della Pipeline farmaceutica globale del 2014, oltre 7500 hanno indicazione oncologica o per malattie rare.

Anche in Italia, la sperimentazione clinica relativa alle patologie neoplastiche costituisce il principale ambito di ricerca. Come evidenziato nella tabella 9, tra il 2006 e il 2011 sono stati condotti 3.783 sperimentazioni cliniche con area terapeutica specificata, tra le quali le neoplasie rappresentano l'area nella quale è stato condotto il numero più elevato (1.083 sperimentazioni pari al 28,6% del totale), cui seguono le malattie dei sistemi nervoso e cardiovascolare (con rispettivamente 361 e 348 casi pari al 9,5% e al 9,2% del totale).

**Tab. 9 - Sperimentazioni cliniche per area terapeutica condotte in Italia. Anni 2006-2011 (v.a. e val. %)**

	V.a	%
Neoplasie	1.083	28,6
Malattie del sistema nervoso	361	9,5
Malattie del sistema cardiovascolare	348	9,2
Malattie del sistema ematico e linfatico	304	8,0
Malattie virali	222	5,9
Malattie del sistema immunitario	178	4,7
Malattie dell'apparato digerente	175	4,6
Malattie del sistema endocrino	174	4,6
Malattie delle vie respiratorie	165	4,4
Malattie dell'occhio	107	2,8
Malattie del sistema muscoloscheletrico	103	2,7
Anestesia e analgesia	85	2,2
Malattie della pelle e del tessuto connettivo	78	2,1
Disturbi mentali	62	1,6
Malattie del metabolismo e della nutrizione	53	1,4
Altro	285	7,5
Totale	3.783	100,0

Fonte: elaborazione Censis su dati Farindustria - Indicatori farmaceutici, 2013

Nel 2013, sulle neoplasie si concentra addirittura il 35,0% delle sperimentazioni cliniche italiane, mentre, a parte l'area delle malattie cardiovascolari (8,6%), nessuna delle altre aree terapeutiche supera la soglia dell'8% (tab. 10).

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

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

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

Le sperimentazioni cliniche con farmaci per il trattamento di malattie rare è salito dal 2,7% del 2004 al 20,1% del 2013 ed una quota maggiore dei farmaci approvati nel 2014 da EMA e FDA è indicata nel trattamento di queste condizioni.

All'importanza prevalente della ricerca farmacologica sul cancro, sul complesso delle attività di ricerca, si accompagna un'evoluzione della terapia farmacologica. Nel passato essa era basata prevalentemente sui farmaci citostatici, che cercavano di bloccare la proliferazione delle cellule tumorali. Oggi lo sviluppo di questo tipo di farmaci non sembra avere un grande futuro, anche se esiste un filone interessante di ricerca sull'utilizzo di "vettori", per far giungere i farmaci citostatici in maniera selettiva alle sole cellule tumorali, riducendone la tossicità per l'organismo umano.

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

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

Come abbiamo visto, un altro importante campo di interesse, benché recente, della ricerca farmacologica è quello delle malattie rare (MR), menzionate anche tra le priorità dell'Oms.

Negli Stati Uniti si definisce "rara" una malattia che riguarda meno di 200.000 persone. Rientrano inoltre nel novero delle malattie rare anche quelle malattie che, pur avendo una maggiore incidenza sulla popolazione, hanno scarse possibilità di essere contrastate a causa dei costi elevati della relativa ricerca, non recuperabili con la semplice commercializzazione dei nuovi farmaci.

L'Unione Europea, invece, definisce come patologie rare le malattie mortali con incidenza pari o inferiore a 5 casi su 10.000 individui residenti in Europa.

I dati disponibili segnalano un relativo maggiore investimento da parte delle imprese farmaceutiche nella ricerca sulle patologie cosiddette rare, che può essere ricondotto a differenti fattori:

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

- una forte spinta alla ricerca in quest'ambito deriva poi dalle politiche di incentivazione messe in atto da molte istituzioni<sup>8</sup>, anche in funzione del rafforzamento della cooperazione internazionale, ed in relazione alla produzione dei cosiddetti “farmaci orfani”, definiti come farmaci per i quali manca l'interesse da parte delle industrie farmaceutiche a investire in ricerca e sviluppo, in quanto destinati a pochi pazienti; In ambito europeo, le politiche di incentivazione hanno ad esempio prodotto un incremento significativo di atti di immissione in commercio di farmaci con indicazioni terapeutiche per malattie rare, siano essi con designazione orfana o meno (fig. 14);
- infine, di rilevante influenza per le scelte delle aziende farmaceutiche, è sicuramente l'avvio di procedure per forme di particolare riconoscimento economico dei nuovi farmaci, basate sul loro grado di innovatività terapeutica e sulla copertura di bisogni non soddisfatti dai farmaci esistenti.

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

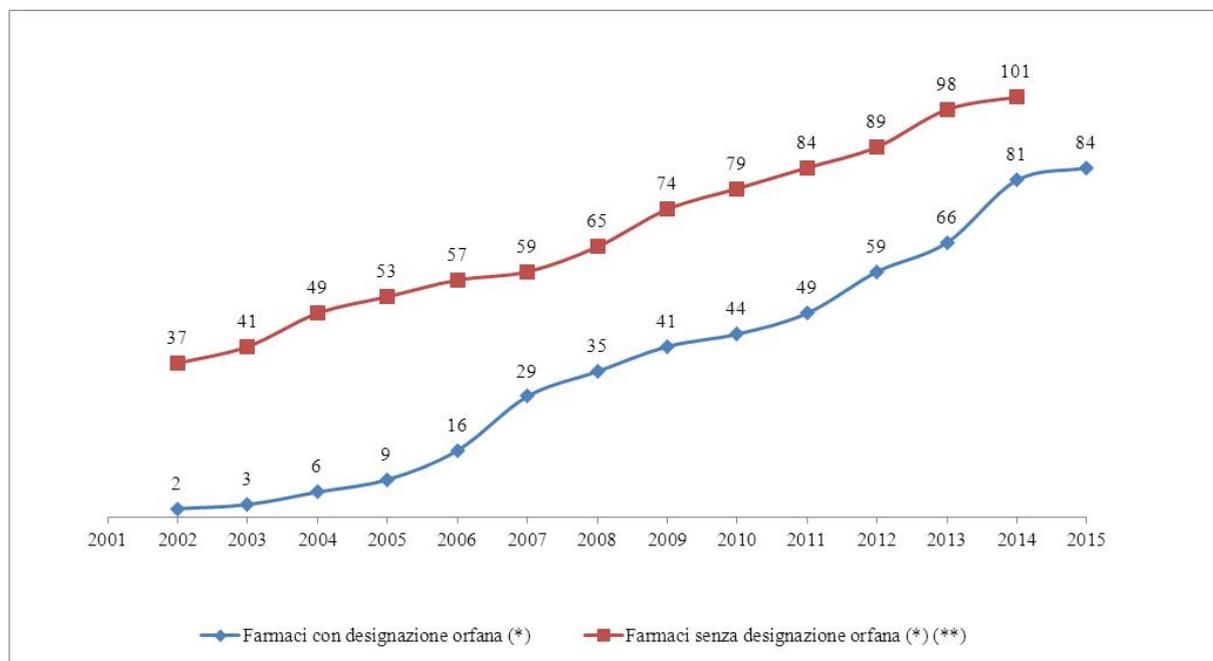
Purtuttavia, nonostante gli innegabili progressi ottenuti nello sviluppo dei cosiddetti farmaci orfani, numerose e complesse appaiono ancora essere le problematiche sottese allo sviluppo della ricerca di base e clinica in tale ambito.

Secondo quanto ribadito nel Piano nazionale malattie rare 2013-2016, approvato il 16 ottobre 2014, la ricerca sulle malattie rare è rappresentata “a macchia di leopardo” in Europa ed “il volume delle ricerche complessivamente considerato, resta basso, in rapporto all'elevato numero delle malattie ed alla loro eterogeneità. Per questo, è necessario attivare iniziative in grado di attrarre l'interesse dei ricercatori e dell'industria verso la ricerca sulle MR”.

---

<sup>8</sup> Negli Stati Uniti, risale al 1983 l'emanazione dell'“*Orphan drugs Act*” che prevede diverse tipologie di incentivi per lo sviluppo di farmaci orfani (esclusiva di mercato, credito d'imposta pari al 50% delle spese sostenute per la sperimentazione clinica, ecc.) In Europa l'*Orphan-Medicinal-Product Regulation* è stato introdotto 12 anni fa per incentivare lo sviluppo di farmaci per le malattie rare.

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



(\*) La Designazione Orfana è una procedura legale che permette la designazione di una sostanza medicinale con un potenziale terapeutico per una specifica malattia rara, precedentemente al suo primo utilizzo negli esseri umani o durante il suo sviluppo clinico. L'esatta indicazione terapeutica è definita in seguito quando il farmaco ottiene l'autorizzazione all'immissione in commercio. Questa procedura è stata stabilita in Europa dal Regolamento (EC) N. 141/2000.

(\*\*) Hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) europea per una o più indicazioni terapeutiche per una malattia rara, ma non hanno ottenuto una designazione orfana europea o la designazione è stata ritirata.

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

Il suddetto Piano individua a tale proposito alcuni “colli di bottiglia” che ostacolano un più ampio sviluppo della ricerca sulle malattie rare, ma al contempo esalta il ruolo della ricerca italiana, in grado di produrre risultati scientifici competitivi anche in un contesto non favorevole.

Per quanto riguarda il primo aspetto, quello dei “colli di bottiglia”, si segnalano i seguenti aspetti.

a) Problematicità di carattere generale, comuni a tutto l'ambito degli studi sulle malattie rare, quali:

- la scarsa numerosità dei pazienti, che richiede la promozione di studi collaborativi, di respiro nazionale ed internazionale, e la necessità di sviluppare disegni sperimentali clinici alternativi, applicabili a pochi pazienti;
- la limitata disponibilità di piattaforme altamente tecnologiche e la necessità di investire continuamente nell'innovazione;
- i limiti posti dalla peculiarità clinica delle MR, di solito eterogenee, spesso non adeguatamente documentate a livello fenotipico, la cui storia naturale, in molti casi, è poco o affatto nota, e, più in generale, lo scarso interesse nei confronti della ricerca clinica.

b) Criticità peculiari del nostro paese, vale a dire:

- l'inadeguatezza degli strumenti di monitoraggio e valutazione dei risultati ottenuti, problematica che si ritiene comunque in fase di superamento;
- le modalità di erogazione delle risorse pubbliche destinate a questo filone di ricerca, spesso caratterizzate da discontinuità e non correlate ai risultati.

In relazione al secondo aspetto, viene evidenziato che la capacità dei ricercatori italiani di produrre risultati scientifici competitivi sul tema delle MR è attestata dal numero delle pubblicazioni e dai valori forniti dagli indicatori bibliometrici. Questo risultato appare tanto più significativo, se correlato alla limitata disponibilità di fondi dedicati. Secondo uno studio del Cerm (2009) l'Italia contribuirebbe a oltre il 10% di tutte le pubblicazioni scientifiche in materia. Esiste pertanto nel nostro Paese una buona attitudine e tradizione alla ricerca sulle MR, che ha uno specifico punto di forza nella capacità, consolidata nel tempo, di fare rete a livello nazionale e internazionale.

### **2.2.3. Difficoltà e nuove prospettive di ricerca per alcune patologie oggi non adeguatamente trattate**

Come sottolineato anche dal rapporto dell'Oms, vi sono molte altre patologie o condizioni di rischio per le quali, nonostante la presenza di investimenti anche significativi in ricerca e sperimentazione farmacologica, i trattamenti disponibili sono ancora inadeguati e vi è il rischio che in

assenza di nuovi risultati innovativi provenienti dall'ambito della ricerca di base non si otterranno risultati validi nel breve-medio periodo.

### ***Alzheimer***

Un esempio ritenuto emblematico, e di interesse strategico per il mondo occidentale avanzato e per l'Italia, è quello dell'Alzheimer, la cui diffusione è particolarmente evidente nei paesi con forte presenza di popolazione anziana.

Nonostante si tratti in prospettiva di un mercato interessante anche dal punto di vista economico e di un'area terapeutica sensibile dal punto di vista sociale ed istituzionale, la percezione diffusa è che non si sia ancora riusciti a trovare una chiave di approccio, ovvero un punto della patologia che possa essere aggredito dai farmaci<sup>9</sup>.

### ***Obesità***

Tra le criticità che riguardano il nostro paese, e più in generale i paesi ricchi, è emersa dagli esperti consultati anche l'aera della obesità, che come indicato anche nel rapporto Oms è un altro aspetto per il quale ancora non si è riusciti ad individuare l'approccio giusto per aggredire il problema.

### ***Resistenza batterica agli antibiotici***

Un ulteriore settore ancora parzialmente scoperto è quello delle malattie infettive, soprattutto a causa del rapido affermarsi di fenomeni di resistenza batterica ai medicinali attualmente esistenti, le cui cause principali sono

---

<sup>9</sup> Tra il 2011 ed il 2012 alcune grandi aziende farmaceutiche (Novartis, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sanofi) hanno annunciato un riposizionamento dei loro obiettivi di ricerca nel campo delle patologie neurologiche, con la chiusura dei propri centri di ricerca. Secondo un articolo apparso su Nature nel dicembre 2011 (*"Novartis to shut brain research facility. Drug giant redirects psychiatric efforts to genetics"*). Nonostante la forte domanda di farmaci, il mercato ha già a disposizione farmaci che agiscono sui bersagli conosciuti, per lo più recettori per i neurotrasmettitori, ma gli approcci standard per lo sviluppo di farmaci in questo settore non hanno portato a benefici significativi ed appare necessaria una più stretta collaborazione con la ricerca di base per cercare nuovi approcci. In particolare si punta molto sull'analisi genetica. Gli scienziati sperano che la comprensione della funzione biologica di alcuni geni di rischio potrebbe fornire nuovi indizi su come prevenire o curare tali malattie. Le aziende hanno la speranza che essi saranno in grado di trovare biomarcatori genetici - una particolare sequenza di Dna o di variazione, per esempio - che permetteranno loro di identificare le persone che sono in grado di rispondere a un particolare farmaco.

individuare nell'uso scorretto o addirittura nell'abuso degli antibiotici, o nella loro inconsapevole assunzione tramite il cibo di derivazione animale.

Per molti anni i nuovi farmaci antibiotici immessi sul mercato sono stati poco numerosi, e secondo alcuni esperti le attività di ricerca in questo campo non sono state sufficientemente sviluppate ed approfondite. Si tratta di una posizione che non trova unanime consenso, anche se per quanto riguarda l'Italia, nel 2011 l'Aifa ha lanciato un appello affinché le industrie farmaceutiche si interessino maggiormente a quest'ambito di ricerca, visto anche che nel 2010 vi erano appena 10 sperimentazioni in questo campo.

In ogni caso, tutti i principali Organismi regolatori ed Istituzioni internazionali e nazionali sono concordi nell'affermare che vi è la necessità di un maggiore investimento e di un maggiore coinvolgimento delle strutture di ricerca pubbliche e private nella individuazione di prodotti antibiotici nuovi. Oltre all'allarme lanciato dall'Organizzazione mondiale della sanità, sia negli Stati Uniti sia in Europa il tema del contrasto alla resistenza antibiotica è stato oggetto frequente di documenti programmatici e di iniziative di incentivazione<sup>10</sup>, sia sul versante della sensibilizzazione della popolazione e degli operatori, sia su quello della ricerca farmacologica.

Occorre a questo proposito sottolineare come, dal punto di vista economico, i costi della ricerca e della produzione di nuovi antibiotici sono difficilmente sostenibili in assenza di incentivi a causa della durata breve della eventuale terapia.

### ***Malattie neglette***

Una costante dei prossimi anni potrebbe essere anche lo sviluppo di farmaci per le cosiddette "malattie neglette", proprie dei paesi non sviluppati. Ad esempio, guardando alle *pipeline* delle maggiori aziende farmaceutiche, si potrà verificare che la malaria è già oggi quasi sempre presente e che molte industrie hanno cominciato a incrementare le linee di ricerca sulle malattie non presenti nei paesi occidentali, sia per motivi di tipo "reputazionale", che per un potenziale ritorno economico.

---

<sup>10</sup> Si veda ad esempio il Piano d'azione 2011 della Commissione Europea volto a prevenire l'ulteriore propagazione della resistenza antimicrobica

### 2.3. L'evoluzione tecnologica e metodologica

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

In questo ambito le biotecnologie hanno visto la luce all'inizio degli anni '80, e solo in questo decennio sono stati messi in commercio i primi prodotti farmacologici frutto di questo percorso di ricerca.

Ad esempio la terapia genica farmacologica, che solo negli ultimi due anni ha visto la commercializzazione di alcuni prodotti in Europa, vedrà il suo pieno sviluppo solo negli anni 20.

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

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

Lo scenario descritto dai testimoni privilegiati intervistati nell'ambito di questo studio è coerente con quanto emerge da una recente indagine realizzata nel gennaio 2013 da *Analysis Group, Inc*, con il supporto della *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*<sup>11</sup>, in relazione ai farmaci innovativi in fase di sperimentazione clinica negli Stati Uniti, basati su nuove molecole o nuove combinazioni di molecole.

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

A titolo di esempio vengono citati:

- gli anticorpi monoclonali, anticorpi che si legano ad entità che causano specifiche malattie, divenute una possibile opzione terapeutica a seguito di innovazioni scientifiche della meta degli anni '70 e dei primi anni '80.

---

<sup>11</sup> *Innovation in biopharmaceutical pipeline. A multidimensional view.*

La *Food and Drug administration* (Fda) ha finora approvato circa 30 farmaci per il trattamento di malattie immunologiche e di vari tipi di cancro;

- i vaccini terapeutici per il cancro, altro settore che ha assistito a significativi progressi scientifici negli ultimi anni. A differenza dei vaccini tradizionali, i vaccini terapeutici sfruttano il sistema immunitario per combattere la malattia, invece che per prevenirla, sfruttando dunque le difese naturali del corpo<sup>12</sup>.

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

- *la Antisense RNA interference (RNAi) therapy*, che agisce sulle cellule per “mettere a tacere” l'espressione genica (silenziamento genico)<sup>13</sup>. Secondo la suddetta indagine, due terapie RNAi hanno ricevuto l'approvazione del Fda, e 127 progetti in fase di ricerca clinica stanno utilizzando questo approccio;
- *la terapia cellulare*, un tipo di medicina rigenerativa, basata sull'introduzione di nuove cellule in un tessuto per trattare una malattia. Le strategie in fase di sviluppo in questo campo riguardano sia

<sup>12</sup> Nell'aprile del 2010 il Sipuleucel-T è divenuto il primo esempio di un vaccino contro il cancro approvato dall'Fda. È indicato per il trattamento del cancro avanzato della prostata asintomatico o minimamente sintomatico che resiste al trattamento ormonale standard. Il cancro alla prostata è il secondo tipo di cancro più comune tra gli uomini negli USA, dopo il cancro della pelle, con all'incirca 240.000 nuove diagnosi nel 2011.

<sup>13</sup> Il dsRNA (molecola di RNA a doppio filamento) che avvia la RNAi può essere utilizzato come farmaco. La prima applicazione in questo senso a raggiungere i trial clinici è stata quella per il trattamento per la degenerazione maculare. La RNAi è anche stata dimostrata essere molto efficace nella reversione del danno epatico in modelli animali murini. Un altro utilizzo possibile di questi farmaci potrebbe essere quello di repressori di geni essenziali di numerosi patogeni (batterici o virali). In questo modo, come avviene del resto già per la maggior parte dei farmaci in commercio, il patogeno non sarebbe in grado di sopravvivere. La RNAi, ad esempio, si è dimostrata efficace nel silenziamento dei geni di HIV in un modello della malattia in topo. Dal momento che la RNAi interferisce solo con molecole di acido nucleico già trascritte (e non direttamente con il DNA), essa potrebbe avere un interessante sviluppo nel campo della terapia genica. I sostenitori delle terapie a base di RNAi, infatti, ricordano che queste non solleverebbero tutti i dubbi etici che attualmente un qualsiasi intervento sul DNA sembra comportare: i farmaci ad RNA, infatti, sarebbero considerati dall'opinione pubblica alla stregua dei farmaci attualmente in uso. Per questo motivo, la RNAi e le terapie basate sulla RNAi stanno attraendo un numero sempre maggiore di industrie farmaceutiche e biotecnologiche.

l'introduzione di cellule che rilasciano elementi che combattono la malattia, sia di cellule staminali che sostituiscono i tessuti danneggiati;

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

## 2.4. La ricerca traslazionale

Nell'ultimo decennio si è registrata anche in Italia una forte attenzione da parte della comunità scientifica e delle istituzioni alla promozione della cosiddetta ricerca traslazionale, volta a permettere un efficiente e più veloce trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino<sup>14</sup>.

L'obiettivo della ricerca traslazionale è l'accelerazione del travaso di conoscenze dalla ricerca alla pratica clinica, minimizzando i "tempi di attesa". In altre parole, si realizza ricerca traslazionale laddove le ipotesi teoriche possono trovare un'immediata possibilità di sperimentazione pratica e dove l'esperienza clinica fornisce indicazioni e supporto continuo alla ricerca<sup>15</sup>.

Alla base di questo approccio vi sono dunque l'integrazione bidirezionale tra laboratorio e clinica, un'omogeneizzazione delle competenze del ricercatore e del clinico, un approccio collaborativo e interdisciplinare, finalizzati a rimuovere gli ostacoli che impediscono la tempestiva scoperta e diffusione di nuove terapie.

---

<sup>14</sup> Cfr Iss, *Le infrastrutture per la ricerca traslazionale per la salute*. Un'opportunità per lo sviluppo del paese, 2012.

<sup>15</sup> Cfr Forum per la ricerca biomedica. *La ricerca traslazionale: l'esperienza italiana*, Consulta istituzionale, 2007.

Un primo gruppo di problematiche che l'approccio traslazionale intende aggredire è rappresentato dai fattori che rallentano ed ostacolano la traduzione delle scoperte scientifiche in nuovi strumenti terapeutici e diagnostici (es. difficoltà di reclutamento dei pazienti e luoghi di cura negli studi, norme regolatorie, frammentazione delle infrastrutture, incompatibilità dei sistemi informativi, mancanza di database comuni, qualificazione dei ricercatori).

Un secondo gruppo riguarda il trasferimento dei risultati della ricerca clinica alla pratica e politica assistenziale (es. difficoltà di condurre la ricerca nel contesto della pratica, mancanza di incentivi di carriera, alti costi della ricerca e mancanza di fondi)

La *Road map* europea per l'infrastruttura di ricerca del 2006 ha sottolineato la forte necessità di infrastrutture per le scienze biomediche, indicandone alcune per la ricerca traslazionale, la cui costituzione è stata in seguito finanziata tramite il settimo programma quadro.

Nel 2009 inoltre è stato creato il consorzio ERIC, *European Research Infrastructure Consortium*, infrastruttura di ricerca europea rispetto al quale gli stati membri aderenti sono chiamati a sostenere economicamente le attività di coordinamento sia del Nodo Nazionale istituito in ogni singolo Paese che di quello centrale europeo.

Tre sono le strutture correlate ad un approccio di ricerca traslazionale avviate in Europa, che trovano in Italia il loro corrispettivo in reti nazionali<sup>16</sup>:

- *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (Eatris), entrata nel 2013 nella rete Eric.
- *European Clinical Research Infrastructures Network* (Ecrin);
- *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (Bbmri).

---

<sup>16</sup> Le reti nazionali sono coordinati dall'Iss, su incarico del Ministero della Salute, in accordo con il Miur.

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

#### **3.1. Il ruolo dell'industria**

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

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

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

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

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

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

(\*) dati 2012

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

Infatti, i dati diffusi da Farminindustria per il settore farmaceutico e *biotech* evidenziano come il contributo di questi settori industriali al totale degli investimenti in R&S sia significativo: nel 2012 gli investimenti promossi dal settore nel complesso sono stati pari a 9,3% rispetto al totale degli equivalenti investimenti promossi da tutte le imprese e, per le sole imprese farmaceutiche, all'8,2%. Tali percentuali salgono rispettivamente al 12,2% e al 10,8%, allorché si restringa il totale degli investimenti in R&S alle sole imprese manifatturiere (tab. 13).

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

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

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

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

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

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

Con specifico riguardo al *Red biotech*, il settore delle biotecnologie che si occupa dei processi biomedici e farmaceutici, stando agli ultimi dati disponibili<sup>17</sup>, tale settore in Italia si compone di 241 aziende, di cui 176 specializzate nella ricerca e produzione di farmaci biotech.

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

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

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

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

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

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

<sup>17</sup> *Rapporto sulle biotecnologie in Italia, Ernst&Young, Farindustria, 2014*

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

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

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

(2) Dato al 2012 provvisorio

Fonte: Eurostat

### 3.2. Chi fa ricerca biomedica di base

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

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

Un caso emblematico è il recente piano di rinnovamento della struttura di ricerca della Merck, che prevede la creazione di centri mondiali di innovazione (“*hub*”), nel tentativo di catturare all'esterno dell'azienda le idee più valide, per poi trasformarle in farmaci di successo<sup>18</sup>. Precedentemente anche altre grandi aziende come Pfizer, Gsk, ecc. avevano istituito poli d'innovazione, laddove fossero presenti “focolai di ricerca”.

La ricerca di base dunque sembra sempre più basarsi sul lavoro delle strutture universitarie e di ricerca, o su realtà economiche da queste scaturite, per cui diventa fondamentale l'equilibrio tra investimenti pubblici e privati.

Da questo punto di vista, la differenza tra realtà come quella statunitense, tuttora il più grande mercato farmaceutico, e realtà come l'Italia è significativamente marcata. Negli Stati Uniti, così come in altri paesi dove si pone maggiore attenzione all'importanza strategica della ricerca farmacologica sia dal punto di vista industriale sia sotto l'ottica del miglioramento della salute pubblica, l'investimento pubblico nella ricerca di base è elevato, e a questo si aggiunge quello delle *charities*. Ciò permette di

---

<sup>18</sup> Al momento, la Merck istituirà 4 *hub* a Boston, nell'area di San Francisco, a Londra e a Shangai, dove vi è una presenza di istituzioni accademiche e centri di ricerca privata che permette di fare “massa critica”.

sviluppare “prodotti intermedi”, ad esempio nuove molecole cui il mercato farmaceutico fa riferimento per lo sviluppo di nuovi farmaci.

Anche in Italia, comunque, specie negli ultimi 10 anni, si è sviluppato il fenomeno degli *Spin-off* di universitari e di enti pubblici di ricerca. Secondo i dati del rapporto Netval 2014, al 31 dicembre 2013 gli *spin off* della ricerca pubblica<sup>19</sup> erano 1.102, di cui l’87,4% costituito nell’ultimo decennio. In relazione ai settori di attività, dalla figura 8 emerge che nel settore biomedicale è attivo l’8,0% degli *spin-off*, pari a 88 imprese, mentre quello delle scienze della vita consta di 174 *spin-off* (15,8%).

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

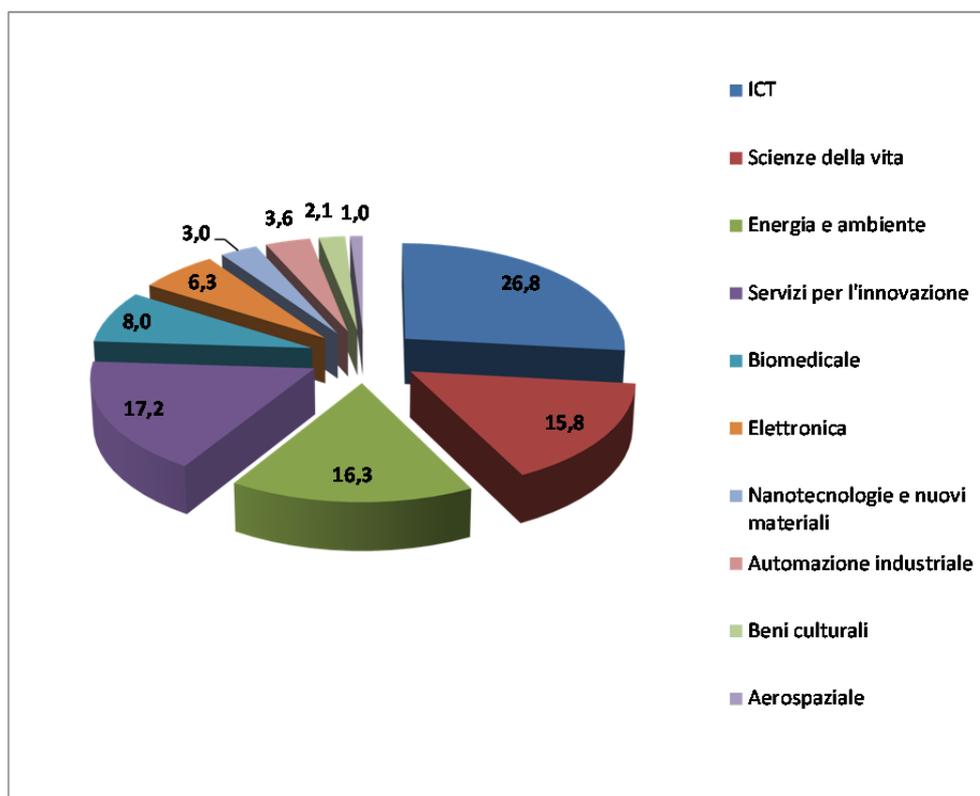
Tra le finalità del Cnr vi è anche quella di supportare la nascita di nuove imprese, per l’utilizzazione imprenditoriale, con lo sviluppo di nuovi prodotti e servizi, dei risultati di ricerca. Dal punto di vista organizzativo, l’attività di promozione e valorizzazione delle tecnologie sviluppate all’interno della rete scientifica del Cnr è svolta soprattutto dai diversi istituti, coordinati dai Dipartimenti, mentre la tutela della proprietà intellettuale è affidata all’Ufficio promozione e sviluppo collaborazioni (Psc) della sede centrale e l’attività di gestione amministrativa degli *spin off* dall’Ufficio Partecipazioni societarie.

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

---

<sup>19</sup> L’analisi Netval considera *spin-off* una “impresa operante in settori *high-tech* costituita da almeno un professore/ricercatore universitario o da un dottorando/contrattista/studente che abbia effettuato attività di ricerca pluriennale su un tema specifico, oggetto di creazione dell’impresa stessa”.

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



Fonte: elaborazione Censis su dati Netval, 2014

In merito ai diritti di proprietà intellettuale (*Ipr-Intellectual property right*), il portafoglio Cnr, a fine 2013, constava di 451 brevetti, di cui 81 afferenti al dipartimento Scienze biomediche (tab. 16).

**Tab. 16 - Portafoglio brevetti del Cnr al 31 dicembre 2013**

Dipartimenti (*)	
CNR	1
DTA	22
DIITET	73
DISBA	48
DSB	81
DSCTM	68
DSFTM	119
DSU	39
Totale	451

(\*) Dta - scienze del sistema terra e tecnologie per l'ambiente; Diitet - Ingegneria, Ict e tecnologie per l'energia e i trasporti; Disba - scienze bio-agroalimentari; Dsb - scienze biomediche; Dsctm - Scienze fisiche e tecnologie della materia; Dsftm - scienze chimiche e tecnologie dei materiali; Dsu - scienze umane e sociali, patrimonio culturale

Fonte: Netval, 2014

### 3.3. La sperimentazione clinica del farmaco

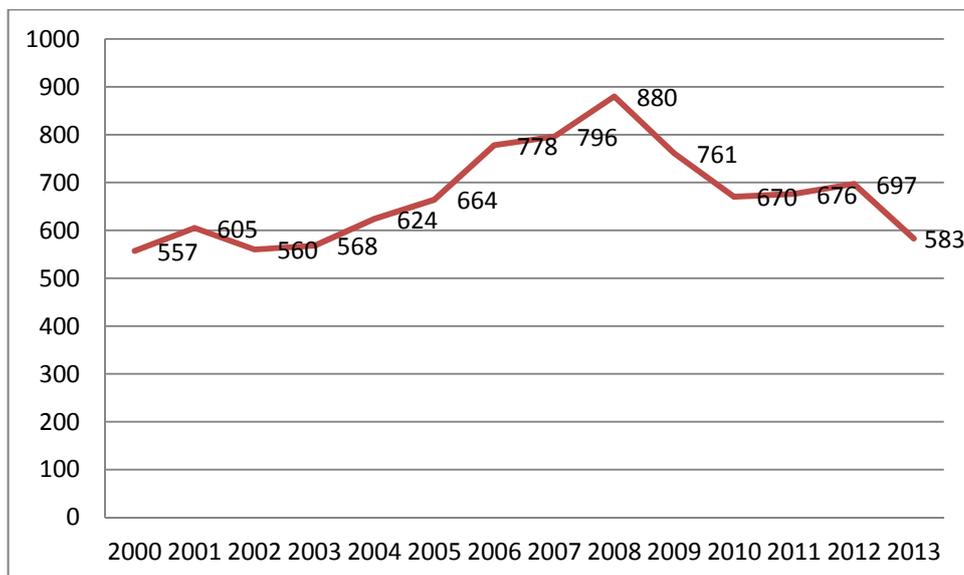
Per complessità e dimensioni economiche, natura delle informazioni generate e numero di ricercatori e pazienti coinvolti, la sperimentazione clinica rappresenta la attività di maggior criticità nello sviluppo del farmaco. Strettamente dipendente dal contesto scientifico, è funzionale sia al miglioramento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

La sperimentazione di un nuovo farmaco sui pazienti rappresenta la fase di maggiore rilevanza del processo di sviluppo di un farmaco, sia per la

delicatezza di tale attività sia per il notevole peso dal punto di vista economico che essa comporta per le imprese farmaceutiche. Secondo i dati elaborati da PhRMA, the *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*<sup>20</sup> gli investimenti negli studi clinici (fasi I, II e III), costituiscono il 56,9% degli investimenti totali in ricerca e sviluppo effettuati dalle imprese farmaceutiche nel mondo.

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

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

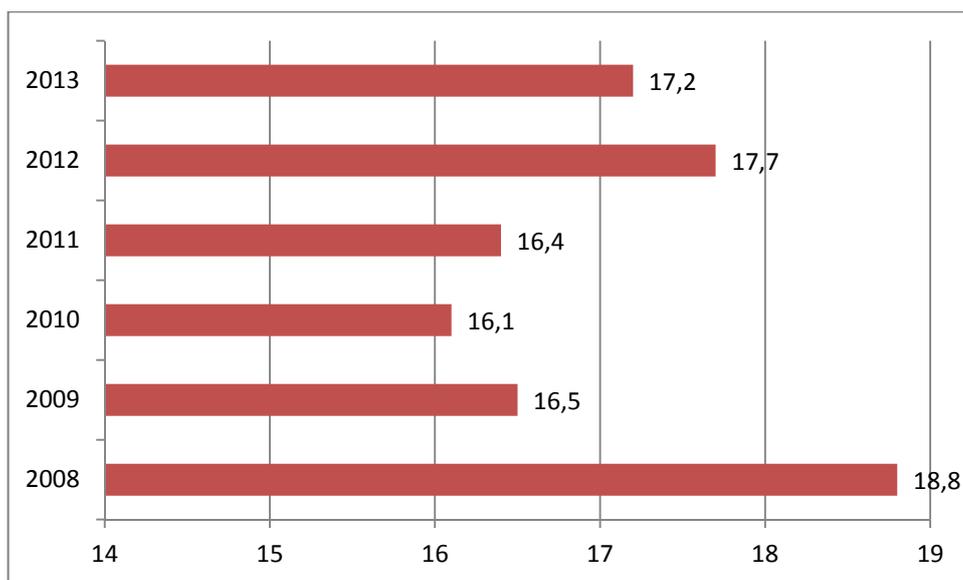


Fonte: elaborazioni Censis su dati Aifa, 13° rapporto sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 2014

<sup>20</sup> PhRma, *Annual memberships survey*, 2013.

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

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



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

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

Meno di un quarto delle sperimentazioni (23,8%) sono promosse da soggetti non profit, con un peso percentuale in costante decremento nel periodo considerato (tab. 17).

**Tab. 17 – Sperimentazioni cliniche in Italia per tipologia di promotore –anni 2008-2013 (val. %)**

anno	profit	non profit	totale
2008	58,6	41,4	100,0
2009	58,2	41,8	100,0
2010	64,3	35,7	100,0
2011	65,2	34,8	100,0
2012	67,7	32,3	100,0
2013	76,2	23,8	100,0

Fonte: Aifa, 13° rapporto sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia, 2014

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

Il confronto internazionale evidenzia infatti come, a livello globale, il nostro paese potrebbe conquistare ulteriori spazi. Nella classifica dei 25 paesi per volume di pazienti coinvolti in sperimentazioni cliniche condotte da imprese farmaceutiche <sup>21</sup>, l’Italia si colloca, in relazione al triennio 2010-2012, al 23° posto, mentre tra i nostri competitor europei, la Germania è al 3° posto (dopo Stati Uniti e Giappone), il regno Unito al 9° posto, la Francia al 12° e la Spagna al 15°. Inoltre, nel confronto con il triennio 2007-2009, si è assistito ad una riduzione del volume dei pazienti coinvolti superiore al 75%. (tab. 18).

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

<sup>21</sup> 2013 *Global Clinical performance metrics programme di Cmr International-Thomson Reuters*.

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

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

Fonte: Thomson Reuters CMR international, 2013

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

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

Per decenni protagonista quasi esclusiva della R&D del farmaco, da alcuni anni l'industria è affiancata in tale processo da nuovi attori – accademia, sanità ed operatori sanitari in generale, fondazioni, charities e pazienti – che stanno acquisendo un ruolo di guida ed indirizzo su diverse fasi del processo di R&D. I nuovi composti sono oggi scoperti in numero e percentuale sempre maggiore in ambito accademico (17% dei farmaci autorizzati da EMA tra 2010 e 2012 sono stati scoperti in università) e sviluppati dalle grandi aziende farmaceutiche attraverso modalità collaborative, secondo il modello *Search & Develop*. La sperimentazione clinica è oggi condotta con il ruolo di sponsor sia di ricercatori che di network di pazienti. La sperimentazione clinica controllata su popolazioni ristrette ed omogenee in condizioni di assistenza definite, per decenni alla base delle decisioni relative ad autorizzazione e rimborso dei farmaci, mantiene la propria esclusività nel solo dominio regolatorio, mentre per le decisioni sul valore del farmaco, sul suo prezzo e sul suo rimborso è affiancata in misura sempre maggiore da studi condotti nelle reali condizioni di uso e nello specifico contesto di assistenza, sia con metodi sperimentali (sperimentazione clinica pragmatica) che osservazionali su database e registri.

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

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

Un'importante direzione presa a livello internazionale nell'ambito della ricerca biomedica per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie si basa sulle sinergie fondate su:

- team di lavoro, prevalentemente virtuali;
- condivisione di risorse e tecnologie.

Il tutto allo scopo della individuazione di obiettivi di ricerca comuni e dell'evitare l'inefficiente fenomeno costituito dai percorsi di ricerca duplicati.

L'elemento ispiratore delle *policy* consiste infatti sempre più nel fare "massa critica", ovvero creare un contesto favorevole alla ricerca e all'innovazione, in cui possano essere superati i problemi connessi con l'eccessiva frammentazione e parcellizzazione dei sistemi istituzionali di regolazione e finanziamento, con la moltiplicazione dei centri decisionali e di spesa e con la conseguente burocratizzazione delle procedure, ed incentivate la multidisciplinarietà e la multiattorialità.

Ciò coerentemente con quanto auspicato in ambito comunitario e recepito anche a livello nazionale, come illustrato nei paragrafi seguenti, che riportano le principali misure di politica a supporto della ricerca e dell'innovazione biomedica e non solo.

### **4.1. Programmi europei di ricerca**

#### **a) *Horizon 2020***

Si tratta del principale programma di ricerca e innovazione dell'Unione europea, che con una dotazione di 80 miliardi di euro per un periodo di sette anni intende contribuire a sostenere l'economia della conoscenza europea e in particolare la ricerca tesa a migliorare in maniera tangibile la qualità della vita.

I finanziamenti dell'Ue nell'ambito della ricerca sono prevalentemente attribuiti in base a inviti a presentare proposte su base concorrenziale. La

dotazione per *Horizon 2020* comprende anche i fondi del Centro comune di ricerca, ossia il servizio scientifico interno della Commissione europea, dell'Istituto europeo per l'innovazione e la tecnologia nonché le ricerche svolte nel quadro del trattato Euratom. Per l'intero periodo 2014-2020 sono stati stanziati 70,2 miliardi di euro.

Da solo *Horizon 2020* garantirà una disponibilità superiore ai 15 miliardi di euro, per il primo biennio, all'interno del quale la Commissione ha indicato le priorità di finanziamento rendendo certa per ricercatori e imprese la direzione della politica della ricerca in ambito comunitario.

I finanziamenti saranno orientati verso i tre pilastri fondamentali all'interno dei quali l'ambito biomedico complessivamente inteso ha un ampio spazio:

- *Eccellenza scientifica*. 3 miliardi di euro nel 2014 per finanziare progetti per la formazione e la mobilità dei ricercatori. In particolare le azioni *Marie Skłodowska-Curie* vogliono assicurare una formazione eccellente e innovativa e interessanti opportunità di carriera e di scambio di conoscenze attraverso la cooperazione transfrontaliera e la mobilità intersettoriale dei ricercatori.
- *Leadership industriale*. Nel 2014 sono messi a disposizione 1,8 miliardi di euro per sostenere la leadership industriale europea in settori come le TIC, le nanotecnologie, la robotica, le biotecnologie e la ricerca spaziale.
- *Sfide della società*. 2,8 miliardi di euro nel 2014 per progetti innovativi realizzati nel quadro delle sette sfide della società: sanità; agricoltura, ricerca marittima e bioeconomia; energia; trasporti; azione per il clima, ambiente, efficienza sotto il profilo delle risorse e materie prime; società riflessive; sicurezza. Relativamente al programma "*Salute, cambiamento demografico e benessere*", attraverso un budget complessivo di 7.472 milioni di Euro, di cui 600 milioni nel 2014, si intende perseguire l'obiettivo di migliorare la salute e il benessere lungo tutto l'arco della vita e di promuovere sistemi sanitari e assistenziali di alta qualità ed economicamente sostenibili, opportunità di nuovi posti di lavoro e di crescita.

Nell'ambito della *Smart Specialisation Strategy*<sup>22</sup>, è altresì possibile che azioni intraprese sotto il Programma *Horizon 2020* possano usufruire del finanziamento integrato delle Regioni, qualora quest'ultime abbiano previsto nella propria programmazione un co-finanziamento per linee di azioni analoghe. A questo riguardo, si ricorda che l'accordo di partenariato per il ciclo di programmazione 2014-2020 – approvato il 29 ottobre 2014 – stanziava per l'Obiettivo tematico 1 – Ricerca, sviluppo tecnologico e innovazione (Rafforzare la ricerca, lo sviluppo tecnologico e l'innovazione) 3 miliardi 795 milioni.

**b) *Hit 2020 – Horizon 2020 Italia***

Nel marzo 2013 da parte del Miur è stato presentato *Hit 2020 – Horizon 2020 Italia*, documento di programmazione su Ricerca e Innovazione per il periodo 2014-2020. Questo documento si pone come piattaforma per una programmazione settennale su ricerca e innovazione, in linea con *Horizon 2020*. Intento di tale strumento programmatico è anche quello di superare frammentazione e duplicazione nei progetti per un impiego efficace ed efficiente delle risorse. Questo documento è il risultato di una consultazione pubblica condotta dal Miur dall'11 ottobre al 16 novembre 2012 che ha coinvolto circa 6.000 cittadini e rende l'Italia l'unico Paese dotato di una base per un Programma Quadro nazionale su ricerca e innovazione allineato con l'Europa.

Le proposte emerse dalla consultazione pubblica da parte dei cittadini e degli "addetti ai lavori" sono principalmente quattro, collegate tra di loro:

- favorire l'incontro tra la domanda di ricerca e innovazione espressa dai cittadini, con l'offerta da parte di università e imprese;
- mettere a punto un metodo di programmazione che possa incrementare l'efficacia e l'efficienza degli investimenti su ricerca e innovazione;
- aumentare l'attrattività del sistema per una maggiore mobilità dei ricercatori in entrata ed in uscita;
- intercettare quote crescenti di risorse europee.

---

<sup>22</sup> Il concetto di *Smart specialisation* è stato elaborato a livello europeo in vista del prossimo ciclo di programmazione dei Fondi europei con l'obiettivo di indurre le autorità nazionali e regionali a elaborare strategie di ricerca e innovazione in favore di una "specializzazione intelligente" e di consentire un utilizzo degli stessi fondi più efficiente, con un incremento delle sinergie tra le politiche comunitarie, nazionali e regionali.

Nella prospettiva di *Horizon 2020*, la sfida della programmazione congiunta della ricerca presuppone che gli Stati Membri e i territori dell'Unione si dotino di meccanismi di regolazione e finanziamento il più possibile complementari e reciprocamente integrabili.

**c) *Imi e Imi2***

*Innovative Medicines Initiative* (Imi) rappresenta un'iniziativa innovativa promossa dall'Unione Europea. Tale iniziativa è stata lanciata nel 2008 nell'ambito dell'area "Cooperazione" del VII Programma Quadro di azioni comunitarie di ricerca, sviluppo tecnologico e dimostrazione (2007-2013).

Imi è un partenariato pubblico privato - fondato sull'Impegno Congiunto (*Joint Undertaking*) tra Unione Europea e Efpia (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) e finalizzato a sostenere la R&S farmaceutica precompetitiva, al fine di promuovere, rimuovendo le barriere presenti nel processo di sviluppo dei farmaci, lo sviluppo di medicinali sicuri e più efficaci per i pazienti e di potenziare la competitività dell'Europa, in modo che il settore biofarmaceutico europeo permanga dinamico e all'avanguardia.

Beneficiari dell'iniziativa, che nei fatti rappresenta uno dei maggiori sforzi sino a ora compiuti di collaborazione "multi-stakeholder", sono stati più di 40 consorzi, composti da almeno due entità giuridiche indipendenti – organismi di ricerca, università, piccole e medie imprese, organizzazioni di pazienti, qualunque entità giuridica, membro dell'Efpia, che non sia impresa farmaceutica ma che abbia la ricerca come attività prevalente.

Il budget totale assegnato a Imi è stato pari a 2 miliardi di Euro.

Lo scorso luglio 2013 la Commissione Europea ha reso pubblica la sua proposta per Imi 2, avente la finalità di sviluppare vaccini, farmaci e trattamenti di nuova generazione, quali ad esempio i nuovi antibiotici.

In particolare Imi 2 si propone di:

- incrementare del 30% il tasso di successo degli esperimenti clinici di farmaci considerati prioritari dall'Oms;
- disporre di *clinical proof of concept* in soli cinque anni per le patologie immunologiche, respiratorie, neurologiche e neurodegenerative;
- sviluppare nuovi e approvati marker diagnostici per quattro delle summenzionate patologie e almeno due farmaci, che potrebbero essere o nuovi antibiotici o nuove terapie contro l'Alzheimer.

Il budget totale stanziato dalla Commissione è pari a 3,276 miliardi di Euro. L'Unione Europea da parte sua contribuirà con 1,638 miliardi di Euro a valere sul programma *Horizon 2020*. Efpia, da parte sua, concorrerà attraverso contribuzioni in natura per un ammontare pari a 1,425 miliardi. Potranno contribuire per un totale di 213 milioni anche altre imprese operanti nel settore delle scienze della vita, qualora, in qualità di membri o di partner, decidano di partecipare a Imi 2.

## **4.2. Programmi italiani di ricerca**

### **a) Il Pacchetto Innovazione**

Il Dipartimento per l'Impresa e l'Internazionalizzazione del Ministero dello Sviluppo Economico nel maggio del 2013 ha implementato le misure previste del cosiddetto "Pacchetto Innovazione", che, offrendo alle piccole imprese strumenti di incentivazione mirati e accessibili, ha lo scopo di rafforzare la capacità competitiva delle imprese stesse, promuovere processi di diversificazione produttiva; dare impulso all'innovazione e al trasferimento tecnologico; favorire l'introduzione sul mercato di prodotti e servizi innovativi.

Tale pacchetto comprende quattro diverse forme di incentivi:

1. *Fondo Nazionale per l'Innovazione*: dispositivo che deve supportare le Pmi rispetto alle difficoltà ad accedere a finanziamenti bancari ed al capitale di rischio per l'innovazione. Le risorse finanziarie del fondo ammontano a 80 milioni di euro, che derivano dal pagamento delle tasse per il mantenimento in vita dei brevetti, assegnate al Mise con l'obiettivo di rafforzare la capacità competitiva delle Pmi, facendole beneficiare a pieno del sistema di proprietà industriale.
2. *Brevetti*: la misura, offerta da Invitalia per conto del Mise, sostiene lo sviluppo della strategia nazionale in tema di proprietà industriale e brevettuale, attraverso agevolazioni finanziarie per incrementare il numero delle domande di brevetto, tutelare la proprietà industriale, favorire la valorizzazione economica dei brevetti delle micro, piccole e medie imprese (Pmi), favorendo lo sviluppo di una strategia della loro capacità competitiva. Il programma "Brevetti+" si articola in due linee di intervento: premi per la brevettazione e incentivi per la valorizzazione economica dei brevetti.

3. *Disegni*: è un programma di incentivi per il design che il Mise ha affidato alla Fondazione Valore Italia, con l'obiettivo di potenziare la capacità innovativa delle imprese italiane sui mercati nazionale ed internazionali, attraverso la valorizzazione economica dei modelli e disegni industriali e la conseguente tutela dell'innovazione da essi generata. Il programma si articola in due linee d'intervento: premi per il deposito nazionale, comunitario e internazionale di modelli e disegni industriali e incentivi per la valorizzazione economica dei modelli e disegni industriali.
4. *Marchi*: L'Uibm (Ufficio Italiano Brevetti e Marchi) e l'Unioncamere, attraverso questo strumento, intendono supportare le imprese di micro, piccola e media dimensione nella tutela dei marchi all'estero attraverso alcune misure agevolative, che mirano a sostenere la capacità innovativa e competitiva delle imprese. Lo strumento si articola in due misure: la prima riguarda agevolazioni per favorire la registrazione di marchi comunitari presso Uami (Ufficio per l'Armonizzazione nel Mercato Interno) attraverso l'acquisto di servizi specialistici; la seconda è volta a favorire la registrazione di marchi internazionali presso Ompi (Organizzazione Mondiale per la Proprietà Intellettuale) attraverso l'acquisto di servizi specialistici.

**b) Fondo per gli Investimenti nella Ricerca Scientifica e Tecnologica (First)**

Con il decreto ministeriale n. 115 del 19 febbraio 2013 è stata data attuazione agli articoli 60, 61, 62 e 63 del decreto-legge 22 giugno 2012, n. 83, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 134. Tale decreto stabilisce le modalità di utilizzo e gestione del Fondo per gli Investimenti nella Ricerca Scientifica e Tecnologica (First) istituito dall'art. 1, comma 870 della legge 296 del 2006, dove confluiscono tutte le risorse relative ai principali fondi rientranti nella competenza del Miur: Prin, Far, Firb, Fas per quanto di competenza. La programmazione delle risorse avviene in linea con gli obiettivi del PNR, che quindi contribuisce a definire la politica di allocazione delle stesse, individuando le priorità strategiche di interesse del Paese.

Ambiti di applicazione previsti dal suddetto decreto sono la ricerca fondamentale, industriale e lo sviluppo sperimentale, così come definite dalla disciplina comunitaria in materia di aiuti di stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione. Soggetti ammissibili agli interventi sono considerati: le imprese, le università, gli enti e gli organismi di ricerca o

qualsiasi altro soggetto giuridico in possesso dei requisiti minimi previsti dai bandi purché con stabile organizzazione nel territorio nazionale. I fondi stanziati per il 2012 ammontano a 82.215.518 Euro.

**c) Cluster Tecnologici Nazionali**

Con la firma dell'Avviso Prot. n. 257/Ric. del 30 Maggio 2012, il Miur ha destinato allo sviluppo e al potenziamento di Cluster Tecnologici Nazionali 408 Milioni di Euro, di cui 368 Meuro con risorse Far e 40 Meuro con risorse Pon Ricerca e Competitività 2007-2013. Tra le aree scientifico-tecnologiche individuate dal Miur per la nascita e lo sviluppo vi sono anche le scienze della vita, al cui rispettivo cluster, in conformità con quanto stabilito nel decreto direttoriale 257 del 30 maggio 2012, è assegnata in particolare la cura della salute umana attraverso la produzione di nuovi farmaci e terapie assistive, anche a costi contenuti; la realizzazione di approcci diagnostici innovativi per malattie particolarmente critiche, comunque in un'ottica di miglioramento e allungamento della vita attiva delle persone.

**d) I finanziamenti del Ministero della Salute per progetti di Giovani ricercatori**

La emanazione di un bando specifico per giovani ricercatori, di età inferiore ai 40 anni, è stato previsto dalla Legge finanziaria 2007, all'art. 1 comma 814. Tale legge ha destinato per il 2007 una quota non inferiore al 5% delle risorse destinate alla Ricerca sanitaria del Ministero della salute (15 milioni di euro).

L'obiettivo era quello di valorizzare e mettere in grado di fare ricerca i giovani ricercatori impiegati anche a tempo determinato<sup>23</sup> e contrastare la fuga dei cervelli.

Gli ambiti ammissibili erano ispirati a quelli del Settimo Programma Quadro (es. miglioramento delle condizioni di salute dei cittadini, competitività delle industrie della salute, alimentazione, biotecnologie,

---

<sup>23</sup> Presso le Regioni e Province autonome, l'Istituto Superiore di Sanità, l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul lavoro, l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, Gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, gli istituti Zooprofilattici Sperimentali, nonché ai ricercatori che operano presso Università, enti e istituzioni di ricerca pubblici e privati o presso imprese pubbliche e private in possesso di determinati requisiti.

bioeconomie, nanoscienze e nanotecnologie). Da allora sono stati emanati altri 4 bandi specifici.

Con il bando 2007, su 1.250 domande e 40 progetti ritenuti idonei, sono stati ammessi a finanziamento 26 progetti, con una quota maggioritaria di ricerche traslazionali. La Commissione di valutazione era composta da esperti sotto i 40 anni, italiani e stranieri, operanti in istituzioni non italiane.

L'anno successivo sono stati messi a bando 28,8 milioni di euro, ma il dato più rilevante è la novità riguardante il processo di valutazione. Per la prima volta, è stato utilizzato un esteso sistema di peer review, con revisori esclusivamente stranieri, e ogni singolo progetto è stato valutato da almeno tre esperti.

Questa nuova modalità di valutazione è stata resa possibile dalla collaborazione tra il Ministero della salute e il *Center for Scientific Review del National Institute of Health (Nih-Csr)* statunitense.

Su un totale di 997 progetti presentati, sottoposti anche ad ulteriore valutazione da parte di ricercatori under 40 italiani e stranieri, sono stati selezionati 57 progetti.

A partire dal bando 2009, il bando per giovani ricercatori è stato inserito in quello più ampio relativo alla Ricerca Finalizzata, anche se sono state mantenute procedure diverse.

Su un totale di 2.755 progetti, sono stati approvati 128 progetti di giovani ricercatori, per un finanziamento di 41,3 milioni di euro sui circa 100 milioni disponibili. La valutazione è stata effettuata per tutti i progetti anche con la collaborazione del Nih-Csr. Per la prima volta i finanziamenti sono stati assegnati direttamente ai ricercatori e non alle istituzioni sanitarie o di ricerca.

Il bando 2010, ha visto la presentazione di 2.826 progetti, di cui 977 relativi a giovani ricercatori e 356 a "giovani ricercatori all'estero". Anche in questo caso, nel processo di valutazione è stata inserita anche la metodologia della peer review. Al termine di tale processo sono stati finanziati 295 progetti, di cui 39 di collaborazione con giovani ricercatori all'estero e 112 per "giovani ricercatori, per importi rispettivamente pari a 11,2 e 32,3 milioni di euro.

La crescita sostenuta delle domande di finanziamento è proseguita anche con il bando relativo al 2011-2012, con 3.353 progetti presentati ( di cui 79 programmi di rete che sviluppano a loro volta 368 progetti, per un totale complessivo di 3.642 progetti). Ne sono stati selezionati 372 (391 se si

considerano i progetti presentati all'interno di programmi di rete). I progetti di giovani ricercatori finanziati sono 202, cui si aggiungono 28 progetti cui partecipano giovani ricercatori italiani all'estero<sup>24</sup>.

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

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

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

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

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

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

L'industria farmaceutica, da parte sua, se vede accrescersi il rischio di una riduzione della redditività dei propri investimenti scientifici e produttivi, ad un tempo ha la possibilità di praticare sul mercato internazionale prezzi nominali omogenei tra i diversi paesi, sostituendo allo strumento della mera "scontistica", quello dei cosiddetti accordi di *payment by results* o *cost-*

---

<sup>24</sup> Un'ulteriore bando "Ricerca finalizzata 2013" è stato infine emanato nel 2014.

*sharing*, attraverso i quali può essere disciplinata la restituzione dei pagamenti erogati dei servizi sanitari nazionali, tenuto conto dell'efficacia clinica di farmaci oggetto di convenzione.

Nell'ambito delle politiche nazionali volte al contenimento ed al controllo dei costi dei farmaci innovativi, nel nostro paese un ruolo nodale è svolto dai registri di monitoraggio dei farmaci promossi dall'Aifa, attraverso i quali vengono gestiti gli accordi di rimborso condizionato<sup>25</sup>.

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

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

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

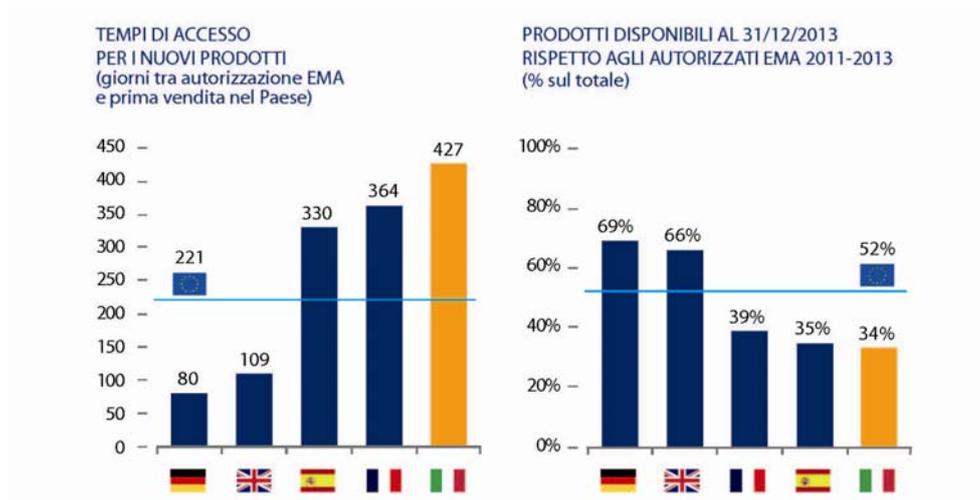
Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, occorre sottolineare che attualmente i tempi di immissione sul mercato dei prodotti nuovi/innovativi, dopo la loro approvazione da parte dell'EMA, sono più lunghi che non negli altri paesi Big UE, arrivando in media a 427 giorni (fig. 18)

---

<sup>25</sup> Criteri per la rimborsabilità condizionata applicati dall'Aifa:

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

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



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

Fonte: elaborazioni Farindustria su dati Ims, Cerm

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

**Tab. 19 - Prontuari Terapeutici Ospedalieri Regionali (Ptor)**

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

Fonte: Farmindustria, Indicatori farmaceutici, luglio 2014

## 5. ALCUNE ESPERIENZE IN AMBITO INTERNAZIONALE

### 5.1. Alcuni spunti dall'Europa

#### **Il cluster biomedico della penisola scandinava**

Per rafforzare la capacità competitiva del settore biomedico, ed più in generale dell'economia europea, la Commissione ha fortemente puntando nell'ultimo decennio sulla creazione di cluster tecnologici, che permettessero di superare la frammentarietà dei progetti di ricerca e di sviluppo di nuovi farmaci.

Tra le esperienze considerate di successo vi è la cosiddetta *Medicon Valley*, situata tra Svezia e Danimarca, la cui idea nasce già negli anni '90 e il cui sviluppo è stato supportato anche dal programma dell'Unione Europea Interreg II.

In quest'area vi è una delle principali concentrazioni del campo biotecnologico-medico-farmaceutico dell'ambito europeo, con oltre 44.000 addetti nel settore privato, circa 200 aziende medtech, 150 aziende biotech e 25 aziende farmaceutiche. Sono inoltre presenti nell'area 12 università, 5 delle quali attive nel settore delle scienze della vita, con circa 4.000 ricercatori e 7 parchi scientifici.

L'attrattività della *Medicon Valley* fa leva sulla presenza di personale altamente qualificato, sulla presenza di una rete di industrie farmaceutiche, medtech e biotech, sui finanziamenti disponibili e sull'interesse degli investitori privati, sulla stretta interrelazione tra industria, università e strutture ospedaliere.

L'obiettivo è stato quello di creare un ambiente attraente per lo sviluppo del settore medicale, soprattutto di quello con forti interessi in ricerca e sviluppo.

La *Medicon Valley* può infatti contare su significativi incentivi alla ricerca, che comprendono vantaggi fiscali e altri benefici per ricercatori stranieri, borse per dottorandi, una fiscalità generale relativamente vantaggiosa per le imprese (26% in Svezia e 25% in Danimarca), la piena deducibilità fiscale delle spese per ricerca e sviluppo.

## **La strategia high tech della Germania**

La Germania, in seguito all'adozione (a partire dalla seconda metà degli anni '90) di un piano di sviluppo del settore biotecnologico su base regionale, denominato “*BioRegio Competition*”, seguendo un approccio orientato al federalismo, ha incentivato sia la competizione che la collaborazione tra le regioni.

La sua “*Strategia High-Tech 2020*” raggruppa gli attori più importanti nel campo delle scienze e dell'economia affinché idee e sapere possano condurre il più velocemente possibile ad ulteriori innovazioni. L'obiettivo dichiarato è quello di risolvere le sfide globali. Le singole tecnologie-chiave e i temi approcciati con metodo trasversale danno un contributo alla soluzione di obiettivi ampi e di generale interesse sociale. Tale strategia punta a promuovere, nell'ambito biomedico, rapporti più stretti tra università e industria, per aumentare la competitività del suo settore farmaceutico. Il programma è incentrato su 10 progetti, dei quali 3 rivolti specificamente al tema della salute:

- 1) la medicina personalizzata per migliorare l'efficacia delle cure: ciò comporta la ricerca di farmaci per malattie correlate all'invecchiamento, così come la ricerca genomica e biologica di base per creare nuove terapie e nuovi test diagnostici;
- 2) migliorare la salute attraverso la prevenzione mirata e una dieta ottimale;
- 3) promuovere soluzioni per vivere una vita indipendente anche in età avanzata.

## **Il Regno Unito, tra rendita di posizione ed incentivi allo sviluppo**

Il Regno Unito, assieme ad Usa e Giappone, rimane uno dei più importanti centri per la ricerca farmaceutica, caratterizzato da una forte interazione fra ricerca, industria e investitori, con la presenza di ingenti supporti alle spin-off, nonostante negli ultimi anni abbia sofferto una certa stagnazione, soprattutto se confrontato con alcune realtà emergenti (Singapore) o che comunque mantengono intatta la loro effervescenza innovativa (Usa). Il governo britannico sta impegnando somme elevate per supportare il settore, che rappresenta una porzione significativa dell'economia. Supporto che negli anni 2000 è via via cresciuto. Oltre a investire miliardi nella salute e nella ricerca biomedica attraverso il *Medical Research Council* e il *National Institute for Health Research*, il Regno Unito sta destinando centinaia di

milioni a un Centro per la Ricerca e l'Innovazione Medica; inoltre, ha istituito un fondo per l'innovazione che dovrebbe andare a supportare nuove start-up tecnologiche con somme significative destinate a opportunità nel campo del biotech. Inoltre occorre ricordare la notevole concentrazione di talenti, risorse, investimenti e tecnologie rappresentata dall'area detta "Golden Triangle", i cui vertici sono costituiti da Londra, Oxford e Cambridge.

Significativa è stata la strada aperta a Londra, nell'ambito del G8 tenutosi lo scorso Dicembre, per combattere quella che è stata definita come una vera e propria crisi globale imposta dal problema delle demenze<sup>26</sup> (con particolare attenzione alla malattia di Alzheimer). Durante il summit è stato trovato un accordo sulle misure da intraprendere ed il Primo Ministro britannico Cameron si è impegnato in prima persona dichiarando quel giorno come punto di partenza della lotta mondiale alla demenza. I membri del G8 si sono impegnati a:

- identificare entro il 2025 una cura o una terapia che modifichi sostanzialmente il decorso della malattia. Questo significa aumentare i fondi per la ricerca e il numero di ricercatori coinvolti;
- creare la nuova figura di Responsabile Mondiale sulla Demenza a sostegno di un approccio innovativo, come per l'Aids e i cambiamenti climatici, che coordini le esperienze e gli sforzi internazionali per trovare nuove fonti di finanziamento, comprese quelle private e filantropiche, a sostegno dell'innovazione;
- sviluppare un piano di azione internazionale per la ricerca, in particolare per identificare e colmare i gap attuali;
- scambiare informazioni e dati degli studi sulla demenza e lavorare insieme per ottenere i migliori risultati;
- garantire libero accesso alle ricerche finanziate dalle istituzioni pubbliche per mettere a disposizione di tutti, il più velocemente possibile, dati e risultati al fine di realizzare ulteriori studi;
- organizzare una serie di forum nel 2014 in collaborazione con Ocse, Oms, Commissione Europea, *il Joint Programme* Europeo sulle malattie neurodegenerative (Jpnd) e la società civile per stringere collaborazioni

---

<sup>26</sup> Attualmente si stima che 44 milioni di persone nel mondo siano affette da demenza e l'Oms ritiene che tale cifra raddoppierà ogni vent'anni.

su: investimenti a impatto sociale; modelli di assistenza e prevenzione, collaborazione Università-Industria;

- invitare l'Oms e l'Ocse a dichiarare la demenza una minaccia per la salute pubblica e sostenere i Paesi a incidere sui loro sistemi sanitari e sociali al fine di migliorare l'assistenza e i servizi a persone con demenza;
- invitare tutti a trattare le persone con demenza con dignità e rispetto e ad aumentare il proprio contributo nella prevenzione, assistenza e cura;
- programmare un incontro negli Stati Uniti nel febbraio 2015 per valutare i progressi fatti.

### **Le recenti misure di politica industriale in Francia**

In Francia vi sono da tempo incentivi fiscali a favore della ricerca biomedica, che ricalcano il tradizionale approccio statalista nelle politiche industriali. È stata incentivata, negli ultimi anni, la creazione di grandi cluster biotecnologici nazionali. Sin dalla fine degli anni '90 si sono costituiti cluster specifici ed istituzioni pubbliche proiettati su specifici ambiti di ricerca e progetti innovativi, i *biopoles*, tra i quali spiccano, nell'ambito del programma *Genomique*, i cosiddetti *genopoles*. Infine, più recentemente, si è giunti alla realizzazione di "poli di competitività", portando avanti una strategia di rilancio dell'innovazione basata su:

- l'identificazione e valorizzazione dei cluster esistenti attraverso una procedura di *labelisation*;
- la valorizzazione delle reti di imprese;
- l'investimento in risorse umane;
- la promozione dei legami tra l'industria e la ricerca;
- l'incentivo alla creazione e sviluppo di imprese innovative;
- lo sviluppo di infrastrutture di supporto ai poli di competitività;

Nel 2008 è stato creato il Fondo Strategico di Investimento allo scopo di supportare le imprese in rapida espansione. Per il periodo 2009-2011 è stato stanziato un investimento di 1,5 miliardi di euro. Da ciò, come nel resto dell'Ue, ne è scaturito un notevole vantaggio anche per le Pmi, per le quali i Cluster fungono da motore trainante. Inoltre la Leem (*French Association of Pharmaceutical Companies*) conduce ogni 2 anni dal 2002 uno studio per

aggiornare l'informazione sul livello di attrattività della Francia per la sperimentazione clinica dei farmaci condotta da imprese farmaceutiche. L'ultimo rapporto, *France's attractiveness for international clinical trials in 2012: Sixth survey assessed by Leem (French Association of Pharmaceutical Companies)* è stato pubblicato a maggio 2013<sup>27</sup>.

## 5.2. I paesi asiatici come nuova frontiera del biotech

Per quanto riguarda i paesi asiatici, le prospettive di investimento sono superiori a quelle europee e nord-americane già dal 2008 e le strutture presentano capacità organizzative e comunicative tali da ridurre al massimo la presenza di ricerche che perseguono la stessa strada. A Singapore si stanno reclutando ricercatori da tutto il mondo, compreso il nostro Paese, col quale è stato raggiunto nel 2011 un importante accordo che ha portato alla realizzazione di un laboratorio oncologico congiunto tra l'Ifom di Milano e A\*Star<sup>28</sup>: si tratta del primo *Joint Research Lab* in ambito oncologico. Scopo di tale sinergia è quello di estendere ed approfondire l'interazione scientifica tra Italia e Singapore per velocizzare l'acquisizione di nuove scoperte e la loro applicazione. Il laboratorio nasce in seno all'Unità di Ricerca Biomedica diretta a Singapore da David Lane, il "padre" del gene mutato P53 che accomuna più del 50% dei tumori, e ha la missione di individuare approcci terapeutici mirati contro il cancro.

Il *Joint Research Lab* è il primo risultato di un più ampio accordo di collaborazione siglato oltre che da A\*Star ed Ifom, dall'Istituto Europeo di Oncologia e dalla Semm, la Scuola Europea di Medicina Molecolare, con l'obiettivo di attivare sinergie su aree strategiche di reciproco interesse scientifico e tecnologico. Uno dei punti fondamentali dell'accordo è l'obiettivo di creare opportunità di formazione transnazionale per i giovani scienziati più meritevoli.

---

<sup>27</sup> Informazioni sugli studi condotti dal 2002 possono essere reperite al sito <http://www.leem.org>

<sup>28</sup> A\*Star è l'Agenzia governativa per la Scienza, la Tecnologia e la Ricerca di Singapore, oggi uno dei maggiori protagonisti a livello mondiale nel settore della ricerca biomedica, riconosciuto come il quarto Polo di Ricerca a livello mondiale, grazie soprattutto ad una strategia politica che ripone proprio nella cooperazione internazionale con i centri di ricerca d'eccellenza mondiali e nel coinvolgimento di esperti da tutto il mondo una delle principali chiavi di successo delle proprie politiche di sostegno alla ricerca.

La città-stato di Singapore è il luogo maggiormente rappresentativo della crescita dell'Asia nel settore della ricerca biomedica e dei percorsi innovativi che si stanno sviluppando a livello internazionale, nonché della volontà di cooperare, che ha portato a “disseminare” mille giovani nei principali centri di eccellenza in Inghilterra e in America per ottenere un dottorato di ricerca.

Anche in India il settore è in espansione e si punta su strategie di internazionalizzazione, come ad esempio l'accordo che vede protagonista nuovamente l'Ifom con inStem (*Institute of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine*) di Bangalore. Si tratta di un memorandum che, nelle parole del Direttore Scientifico di Ifom Marco Foiani “costituisce per Ifom una preziosa opportunità di ricerca in sinergia con la miglior istituzione di un Paese come l'India che rappresenta uno dei più promettenti incubatori per lo sviluppo scientifico e tecnologico a livello mondiale”. Lo scopo per il nostro paese, attraverso questi ed altri accordi “chiave”, è quello di rendere davvero competitiva la ricerca italiana e partecipare al dibattito scientifico a livello globale; concetto ribadito dallo stesso Foiani, sempre a commento del memorandum. Questo ha portato all'attivazione di un programma di ricerca congiunto tra i due Centri riguardante la medicina rigenerativa.

Un altro importante accordo, siglato sempre dall'Ifom, è quello con la giapponese “*Kyoto University medical School*”.

Anche Dubai si sta rendendo sempre più protagonista nel campo della ricerca biomedica, con la realizzazione di un grande centro oncologico e l'annuncio di volersi rendere polo di attrazione per tutta l'area del Medio Oriente. Infatti L'Autorità per la sanità (Dha) dell'emirato ha recentemente annunciato (Maggio 2013) l'espansione e la creazione di nuovi progetti che contribuiranno al consolidamento di Dubai come centro medico d'eccellenza del Medio Oriente, in linea con il programma strategico 2025 (Fonte: Ansa).