

# Aziende biofarmaceutiche in Italia

## Quale modello di sviluppo?

di Walter Cabri

*La sfida che nei prossimi anni l'Italia deve affrontare per potere competere in campo farmaceutico è quella di riuscire a diventare un Paese di punta nel campo della drug discovery. In questo articolo sono discussi alcuni degli elementi chiave per potere creare non un'azienda nel campo biotech, ma le condizioni per favorire la creazione di cluster di aziende, bacini che permettano un salto di qualità in un settore chiave per l'economia nazionale.*



Con la vendita di Farmitalia Carlo Erba da parte di Montedison, all'inizio degli anni Novanta, a Kabi Pharmacia (ora parte di Pfizer), si è persa l'unica grande realtà farmaceutica del nostro Paese. Farmitalia Carlo Erba negli anni Settanta aveva sviluppato con successo una nuova classe di molecole antitumorali, le antracicline, ma soprattutto aveva generato mentalità nella ricerca industriale in campo chimico-farmaceutico. Recentemente, a causa della crisi Fiat, crisi finanziaria determinata anche dal passo falso dell'acquisizione di Montedison, sono state spese parole di ogni tipo descrivendo come uno scandalo la possibile uscita dell'Italia dalla produzione automobilistica perché: "tutti i grandi Paesi industriali hanno un grande produttore di automobili".

Politici ed economisti hanno dimenticato che dall'inizio degli anni Novanta il nostro Paese è praticamente fuori dal mercato farmaceutico, pur essendo un settore altamente strategico nella nostra economia. Siamo un Paese che produce prodotti per la chimica-farmaceutica e che compete con Coreani, Cinesi e Indiani, ma che è praticamente escluso dalla ricerca per la scoperta di nuovi farmaci dove i competitori sono Usa, Giappone e resto dell'Europa.

Il paradosso è che negli anni Ottanta, Schimberni - Presidente della Montedison - usava gli utili di Farmitalia Carlo Erba per fare le scalate in Borsa (Bi-Invest, Fondiaria) dimenticandosi della vocazione industriale del conglomerato che guidava; mentre oggi il marchio Montedison

non esiste più e la realtà industriale che rappresentava si è dissolta a causa di un'improvvida scalata che il gruppo ha subito da parte di una cordata guidata da Fiat. Le aziende italiane che si occupano dell'identificazione di Nce (New Chemical Entities) sono pochissime, generalmente senza massa critica da un punto di vista finanziario, determinando la necessità di partnership per arrivare al mercato, e sicuramente non inserite in un ambiente (legislativo-finanziario-scientifico) in grado di sostenerle e favorirle. Alcune di queste hanno senz'altro ottenuto, malgrado il nostro sistema Paese, dei buoni risultati: degna di nota è la trasformazione

ne della struttura di ricerca della Sigma Tau. La realtà che, purtroppo, dobbiamo registrare è che il nostro Paese è fuori dal "grande gioco" della farmaceutica. Pensiamo a molecole come il Lipitor o all'Epo in grado di generare in un anno fatturati superiori ai 6 miliardi di euro.

### Italia: dove sono i problemi

Nella Tabella viene descritto il bilancio import/export del segmento farmaceutico. È interessante notare come non solo i grandi Paesi europei (Germania, Francia, Svizzera, UK) o Paesi con regimi fiscali "particolari", quale l'Irlanda, ci surclassano, ma anche Danimarca, Belgio, Austria e Svezia, Paesi con un numero di abitanti e risorse finanziarie largamente inferiori alle nostre.

Il problema non risiede nella diversa vocazione dell'Italia rispetto agli altri Paesi d'Europa, infatti la distribuzione delle risorse fra agricoltura, industria e servizi non si discosta da quella della Francia o della Germania, con un 30% del Pil derivante dall'industria.

Il boom borsistico degli anni scorsi è stato determinato in Italia da prospettive di rapidi guadagni legati ad esempio alle web-company. Pochissime aziende quotate sul Nuovo Mercato si occupavano di *drug discovery* e derivavano sempre da spin-off di grandi

### Andamento del bilancio farmaceutico negli Stati europei

EFPIA	1999 scambi commerciali nel campo farmaceutico	Abitanti 2001 (milioni)	2001 Pil procapite (migliaia di euro)
Austria	-566	8,1	26.793
Belgio	1.355	10,2	26.872
Danimarca	1.887	5,3	27.258
Finlandia	-445	5,2	23.247
Francia	3.005	59,4	24.818
Germania	5.928	82,0	26.333
Grecia	-881	11,0	16.860
Irlanda	3.708	3,6	23.454
Italia	-615	57,6	23.556
Norvegia	-470	4,5	38.082
Paesi Bassi	29	16	23.556
Portogallo	-724	10,3	16.653
Regno Unito	3.124	58,1	23.556
Spagna	-1.475	41,0	18.689
Svezia	2.414	8,9	23.850
Svizzera	7.705	7,2	38.579

Fonte: Eurostat

W. Cabri, Antibioticos - Rodano (MI).  
WCabri@antibioticos.it

Fonte: bankinvest Biomedical Venture



Figura 1 - Densità di aziende e servizi in campo biomedico in Europa

aziende (Biosearch, Novuspharma). Erano però anni in cui bastava parlare di "biotech" e le azioni, sull'onda di quanto avveniva sul Nasdaq, venivano rapidamente vendute il loro valore "gonfiato".

Queste aspettative, del tutto ingiustificate, erano di tipo speculativo e non basate su una valutazione corretta del progetto industriale, perché, l'investimento in aziende di questo tipo non può che essere di medio periodo. In realtà il comparto chimico-farmaceutico non è mai stato considerato un segmento economico strategico, meritevole di investimenti a medio termine e le brutte esperienze degli anni passati hanno reso gli investitori diffidenti. È un vero peccato che, in questa congiuntura, dove fenomeni di consolidamento di grandi aziende farmaceutiche generano opportunità per piccole aziende di drug discovery, non ci siano in Italia le risorse finanziarie per po-

terne approfittare. La densità di aziende in campo biomedico in Europa descritta nella Figura 1 è autoesplicativa.

**Il mercato farmaceutico**

Scoprire una nuova molecola e portarla sul mercato è un lavoro lungo, difficile e costoso, dagli ultimi dati sono necessari 802 milioni di \$ (Figura 2). Stiamo parlando di risorse finanziarie enormi in un business ad alto rischio. Le grandi aziende farmaceutiche affrontano le sfide del mercato con strutture di ricerca gigantesche che determinano un elevato dispendio di risorse, problemi organizzativi e cultura imprenditoriale (Figura 3). Da una rapida visione delle statistiche riguardanti il lancio di nuove molecole (Figura 4), con le sole risorse interne le grandi multinazionali non sono in grado di soddisfare le aspettative del mercato

("double digit growth" in fatturato e profitti ogni anno). Il contesto entro cui si muove il ricercatore deve essere motivante e stimolante: dietro la scoperta di una molecola infatti, c'è sempre un'intuizione, un salto logico (spesso favorito dal contesto), talvolta fortuna. Difficile ottenere questi risultati in vere e proprie "città" di migliaia di persone, dove prendere una decisione ed assumere dei rischi è difficile, in quanto molti manager sono ingessati, hanno scarsa capacità imprenditoriale e le decisioni possono sempre essere rimandate ad un comitato. A questa involuzione culturale e psicologica contribuiscono anche incentivi molto diffusi presso le grandi aziende multinazionali come le "stock options". Questi meccanismi di incentivazione hanno un impatto totalmente negativo per manager della ricerca, spostando la prospettiva temporale dell'uomo di R&D da medio-lungo termine a giornaliera: seguire ogni giorno il valore del proprio pacchetto di azioni, determinando un'involuzione prospettica. Le strutture di ricerca delle grandi multinazionali sono impegnate su progetti a breve, medio e lungo termine:

- a) Nce. Progetti innovativi basati sull'identificazione di nuovi meccanismi di azione;
- b) Fast Followers. Progetti che sfruttino le conoscenze generate da altre aziende, sviluppando rapidamente analoghi e determinando una diminuzione del periodo di esclusività sul mercato dell'azienda che per prima aveva sviluppato la Nce (Figura 5). Ad esempio, visto l'imponente segmento di mercato tutte le aziende farmaceutiche hanno delle statine o degli antinfiammatori non steroidei di ultima generazione;
- c) Life cycle management. Prolungamento della copertura brevettuale di

Fonte: Tufts CSDD, 2001

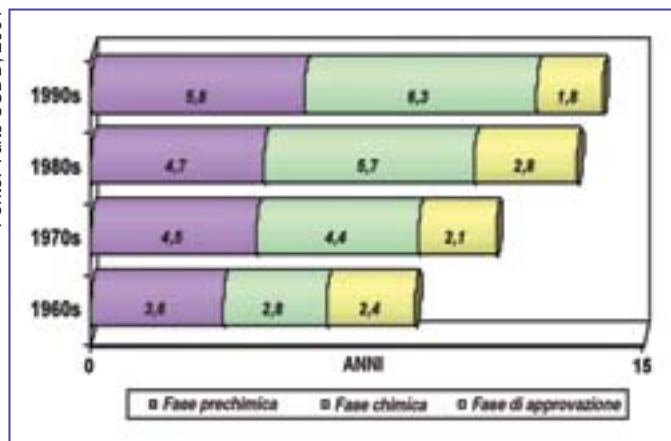


Figura 2 - Tempo necessario per sviluppare un nuovo farmaco: dai test preclinici all'approvazione, 1963-1999

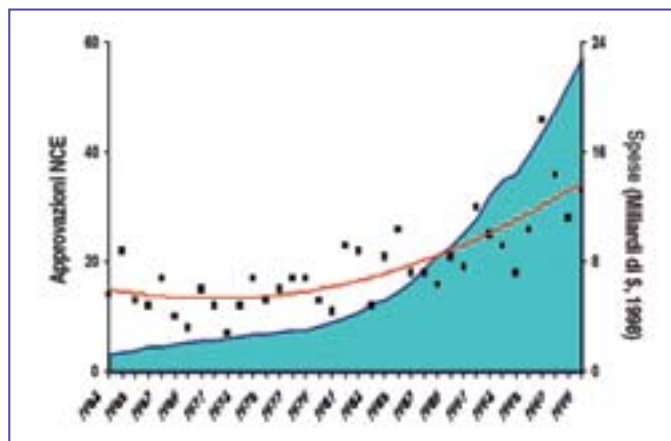


Figura 3 - Declino della produttività: le spese di R&D sono corrette secondo l'inflazione

Fonte: Tufts CSDD Approved Nce Database, PhRMA

un prodotto o miglioramento delle caratteristiche farmacocinetiche con, ad esempio, nuove formulazioni;

- d) Licencing di nuove molecole da piccole aziende biotech. Preferibilmente molecole che abbiano superato la fase clinica IIa e quindi abbiano delle elevate probabilità di successo;
- e) Outsourcing di attività di ricerca nella fase di discovery e sviluppo allo scopo di diminuire i costi e l'impegno del personale interno.

Sia il licencing sia l'outsourcing rappresentano opportunità notevoli per piccole aziende biotech.

#### Licencing

La scoperta di nuove molecole è sempre più difficile specialmente nelle grandi aziende farmaceutiche e lo si evince dall'elevata percentuale di molecole portate sul mercato ma scoperte in altre aziende (Figura 4). Sempre più critico diventerà per le grandi aziende essere in grado di "sviluppare", mentre le scoperte più innovative Nce arriveranno dalle piccole e flessibili aziende biotech. Quello che verrà però richiesto saranno molecole che abbiano superato la fase clinica IIa.

#### Outsourcing

In misura sempre maggiore le aziende farmaceutiche sfruttano piccole aziende con piattaforme tecnologiche e specializzazioni nei campi più svariati allo scopo di mantenere un elevato livello scientifico e di prestazioni, contenendo al contempo i costi. Negli anni scorsi l'outsourcing era legato principalmente alla produzione e le aziende italiane che producono "bulk"

hanno sfruttato largamente questa possibilità di sviluppo. Purtroppo, l'eccesso di capacità produttiva generato dal consolidamento delle grandi aziende farmaceutiche sta determinando un restringimento di questo mercato per i prossimi anni. Le maggiori opportunità di outsourcing sono oggi presenti in segmenti legati alla "discovery" e non alla produzione. In particolare: tossicologia, clinica, combichem, formulazioni ecc. con percentuali ormai vicine al 20% della spesa globale di R&D.

#### È possibile costruire una consistente realtà "biotech" in Italia? Quali sono i modelli in Europa?

Non sempre occorre inventare modelli di sviluppo, talvolta basta apprendere da realtà che si sono dimostrate vincenti. Uno dei migliori esempi è quello della Medicon Valley ([www.mediconvalley.com](http://www.mediconvalley.com)) a cavallo fra Danimarca e Svezia. I numeri di questa realtà sono impressionanti: 75-80 aziende farma/biotech, 26 ospedali, 12 università, 21 finanziarie, 61 aziende di servizi (ricerca, clinica, tossicologica, formulazioni ecc.), 30 mila posti di lavoro, 140 mila studenti. La Medicon Valley è seconda solo alle zone attorno a Londra e Parigi per quanto riguarda la ricerca biomedica. Una realtà attiva sia nel campo dell'outsourcing sia nel licencing

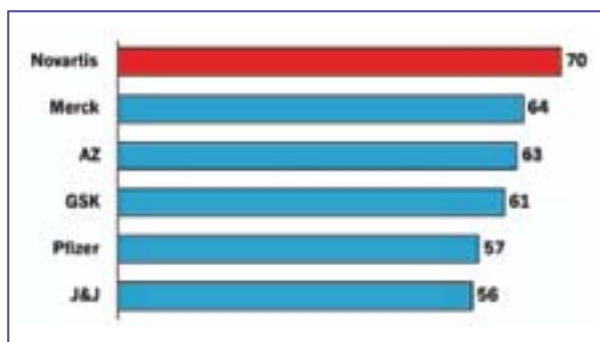


Figura 4 - Percentuale di progetti aziendali che dalla fase preclinica sono passati alla registrazione

(Fonte: IMS Helath, Lifecycle Cd Rom, March 2002)

(Figura 6). Ma quali sono gli elementi fondamentali di successo di questa realtà che solo dal 1996 viene promossa a livello internazionale? Possono essere sfruttati anche nel nostro Paese?

Tutto passa dalla chiara identificazione del target di mercato, vale a dire, le grandi aziende farmaceutiche. In maniera molto schematica, partendo dal presupposto che non ci sia una grande differenza nel patrimonio genetico dei ricercatori italiani, danesi o svedesi, possiamo elencare i principali fattori di successo per cluster di aziende biotech:

- 1) Sono necessarie idee innovative che permettano in un tempo compreso fra i 3 e i 7 anni di puntare a diventare una *public company* definendo un piano industriale. Nei punti successivi saranno discussi anche i criteri che vengono utilizzati da investitori finanziari nel campo biotech (ad esempio [www.bankinvest.com](http://www.bankinvest.com)).
- 2) Diluizione del rischio. Ovviamente l'analisi del rischio è fondamentale per creare condizioni per poter attrarre investimenti. Una diluizione del rischio è basata su modelli con portfolio progetti a breve-medio-lungo termine, una miscela di Nme e *fast followers*. Evitare aziende monoprodotto, perché se questo salta durante la sperimentazione clinica l'azienda fallisce anch'essa. Questa ultima avvertenza è banale, ma ci sono esempi recenti che dimostrano come talvolta, travolti dall'enfasi, si cada in queste trappole.
- 3) Disponibilità di personale di elevato profilo tecnico scientifico. In questo contesto l'università gioca un ruolo primario. La possibilità di accedere alle strutture di ricerca universitarie avendo un rapido interscambio non solo culturale ma anche di personale è la base di una struttura moderna. Molte piccole aziende biotech sono generate da spin-off universitari e d'altra parte molti professori universitari hanno avuto o hanno una carriera nell'industria. Un esempio in campo farmaceutico

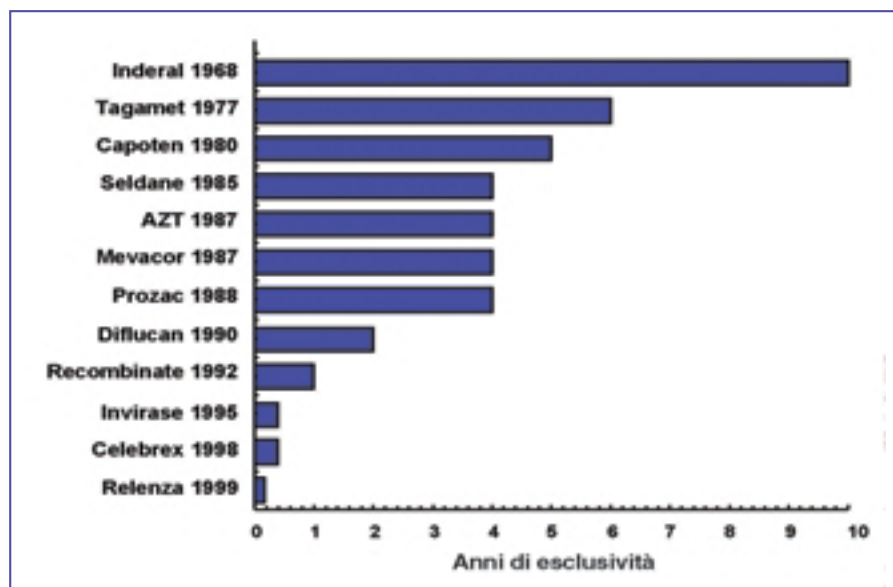


Figura 5 - Aumento della competitività terapeutica

tico che vale la pena citare è quello di Holton che nel 1994 pubblicò in contemporanea a Nicolaou la sintesi del Tassolo. Holton fece anche una serie di brevetti sulla semisintesi del prodotto e per alcuni anni Bristol Myers Squibb ([www.bms.com](http://www.bms.com)) pagò profumatissime *royalties* per potere utilizzare una procedura di attacco della catena laterale rivendicata nei brevetti di Holton e descritta anche nella pubblicazione che riportava la sintesi totale della molecola. Con quel denaro egli fondò una azienda dal nome indicativo, Taxolog ([www.taxolog.com](http://www.taxolog.com)), che recentemente ha firmato un accordo con Wyeth ([www.wyeth.com](http://www.wyeth.com)) per lo sviluppo di nuovi tassoidi. Stiamo parlando di un perfetto connubio fra ricerca di base e ricerca applicata con notevoli risultati scientifici e industriali. La ricerca italiana,

realità scientifica e tecnica a supporto della Medicon Valley è attiva in tutti i campi critici: chimica, biologia, medicina, informatica, brevetti, aspetti di qualità e regolatori, produzioni cGMP per la clinica ecc., ed ovviamente le grandi aziende farmaceutiche cercano l'eccellenza in tutte le discipline sopraelencate. È impossibile, a meno di non generare aziende con costi fissi insostenibili per una start-up, sviluppare tutte le competenze specialistiche al proprio interno. Il modo migliore per risolvere il problema è quello di utilizzare network basati su centri di eccellenza. 5) Ospedali. Nello sviluppo di un farmaco la fase più dispendiosa in termini di tempo e denaro è la sperimentazione clinica. Le grandi aziende farmaceutiche e le Cro (Clinical Research Organisation) si rivolgono a strutture ospedaliere di alto livello

ficienza e sono bloccati da un elevato livello burocratico. Talvolta questi intoppi si superano se una molecola o una possibile cura raggiungono gli onori della stampa. Il problema peggiorerà nel breve periodo a causa del fatto che non solo dovremo recuperare competitività rispetto a UK, Olanda ecc. ma anche rispetto agli ex-Paesi dell'Est che si stanno affacciando a questo mercato con costi competitivi. 6) Le Istituzioni. Come per la Medicon Valley, le istituzioni locali debbono occuparsi dell'attività promozionale e della riqualificazione di aree urbane mantenendo la loro vocazione "industriale". Mentre a livello centrale è necessaria la creazione di agevolazioni fiscali che permettano ad aziende molto piccole (1-15 Meuro) di avviare le loro attività.

7) Il mercato del lavoro in aziende che sono inserite in business ad alto rischio non può che essere legato a meccanismi di flessibilità, salvaguardando un elevato livello scientifico del personale. Su 100 aziende biotech meno del 10% sopravvive e riesce a diventare un'azienda capace di generare utili. Di conseguenza, se da una parte è necessario disporre di un mercato del lavoro flessibile diventa un imperativo categorico avere cluster di aziende, aree di eccellenza, non singole iniziative.

8) Da un punto di vista finanziario questo tipo di aziende richiede investitori di medio periodo. Infatti, nei migliori casi sono necessari almeno 5-7 anni per arrivare alla fase clinica IIa superando così le fasi più critiche dello sviluppo clinico e potere essere licenziata ad una grande azienda multinazionale generando utili.

9) I manager devono essere credibili ed in grado di assicurare il rispetto delle milestones dei progetti. In Italia? Deve essere costruita una classe di manager adatti alla gestione di realtà imprenditoriali nuove con un connubio scientifico-gestionale così elevato. Uno dei fondamentali deve essere l'etica, nei confronti degli shareholders e dell'azienda. Due pessimi esempi caratterizzati da una scorretta gestione dei dati clinici e da fenomeni di insider trading arrivano dal mondo anglosassone: Imclone negli Stati Uniti e British Biotech ([www.britishbiotech.com](http://www.britishbiotech.com)) nel Regno Unito. British Biotech (BB) arrivò ad avere 300-400 persone ed un valore di 2 miliardi di sterline riportando dati clinici estremamente positivi da 1995 al 1997 su un inibitore di metalloproteasi il Marimastat. Prima che venissero pubblicati dati clinici negativi nel 1999 i manager dell'azienda si "pagaro-



Figura 6 - Distribuzione delle aziende nella Medicon Valley

registra da una parte una drastica diminuzione delle risorse pubbliche e, malgrado questo, soffre ancora di scarsa flessibilità culturale, considerando ancora la ricerca applicata una "contaminazione". Non esiste scienza applicata contrapposta a quella di base, esiste solo la scienza di alto e basso livello.

L'interscambio università-industria è limitato a pochissime realtà, mentre in altri Paesi è considerata strategica l'integrazione di realtà diverse. È interessante notare come l'unico premio Nobel della Chimica italiana nel 1963, Giulio Natta, abbia una storia strettamente legata ad un'azienda chimica, la Montecatini, che ne sfruttò appieno i brevetti (circa 500) nel campo del polipropilene, cominciando la produzione industriale nel 1957. 4) Interdisciplinarietà ed eccellenza. La

in grado di generare protocolli sperimentali per applicazioni internazionali a costi contenuti. L'accesso alla sperimentazione clinica deve essere rapido, efficiente e caratterizzato da una rigorosa applicazione dei protocolli scientifici. I danni generati da un incompleto o scorretto sviluppo clinico possono essere devastanti; non è possibile sviluppare una nuova molecola e poi sentirsi dire dagli enti europei (i.e. EMEA, azienda Zeltia ([www.zeltia.com](http://www.zeltia.com)) prodotto Yondelis) e americani (FDA, aziende Imclone System ([www.imclone.com](http://www.imclone.com))-BMS prodotto Erbitux) che i dati a supporto dell'approvazione sono insufficienti, incompleti. Il nostro Paese, a meno di casi particolari, non viene mai considerato dalle grandi aziende multinazionali per la sperimentazione clinica. I Comitati Etici italiani non brillano per rapidità ed ef-

no" un bonus di 350 mila sterline. La BB crollò, il valore ora è attorno ai 100 milioni di sterline, e il personale, dopo essere sceso a circa 50 persone, è ora risalito a 170, grazie a una fusione con un'altra azienda.

10) Capacità di tradurre i progetti finanziati o agevolati dalle istituzioni pubbliche nazionali o in progetti industriali. I soldi del contribuente debbono favorire progetti industriali sulla base però di regole flessibili e non burocratiche.

### **Dove fondare la Medicon Valley italiana?**

È impossibile fondare una nuova Farmitalia Carlo Erba. Ma progettare una realtà come quella della Medicon Valley in Italia, basata su aziende piccole e dinamiche, è fattibile. Realtà regionali come la Lombardia hanno senz'altro i numeri per potere avere successo: vi sono risorse finanziarie, università, ospedali e servizi in grado di supportare tale sviluppo; inoltre vi sono altre realtà di rilievo in Toscana ed Emilia Romagna.

### **Over The Top**

Le motivazioni dei ricercatori sono la base per arrivare al successo. Utilizzando un'espressione dell'ex allenatore della nazionale italiana di pallavolo pluricampione mondiale ed europea, Julio Velasco, alla domanda su quale era la caratteristica principale dei suoi giocatori egli rispose: "Quando i miei giocatori scendono in campo hanno occhi di tigre." Questo è sempre un elemento chiave di successo, ma per una azienda biotech, la "fame" del ricercatore, le spinte personali, il tempo come risorsa preziosa sono elementi fondamentali in un mercato estremamente competitivo e con un livello scientifico elevato come quello biofarmaceutico. Ma un aspetto fondamentale è quello di avere manager credibili in grado di garantire il raggiungimento delle milestones dei progetti (punto 9). Queste aziende debbono competere con le aree attorno a Parigi, Londra, Boston, San Diego/San Francisco, Medicon Valley. Dove non ci sono aziende ma cluster tecnologici, università, ospedali, servizi, ed aziende di prima grandezza.

### **Conclusioni**

In Italia, tenendo conto della situazione attuale, un ruolo fondamentale è quello delle amministrazioni locali e nazionali per avere infrastrutture, accesso alla clinica, legislazione sull'università, legislazione fiscali e del mercato del lavoro adatte a competere con i Paesi tecnologicamente avanzati. Le Istituzioni devono essere una sorta di catalizzatore che favorisca la creazione di nuove aziende e l'interscambio industria-accademia. Non c'è nulla da inventare, basta un preciso censimento del territorio stabilendo le aree di intervento.

Il sistema bancario e finanziario deve però partire dal presupposto che le percentuali di successo sono bassissime, ma i possibili ritorni di quell'unico successo sono astronomici. Stiamo parlando di budget annuali da 1 a 10-15 milioni di Euro a seconda della fase di sviluppo (start up - pre IPO - Public) del target (servizi alla discovery o biomedica), lontani anni luce dalle cifre folli per cui il sistema finanziario e bancario si è esposto nei settori tradizionali dell'economia italiana.