

**MODULO DI VALORIZZAZIONE
DELLA PROPRIETA' INTELLETTUALE**



Università degli Studi di Ferrara

Lezione 2
**LE FASI
DELLA R&S**

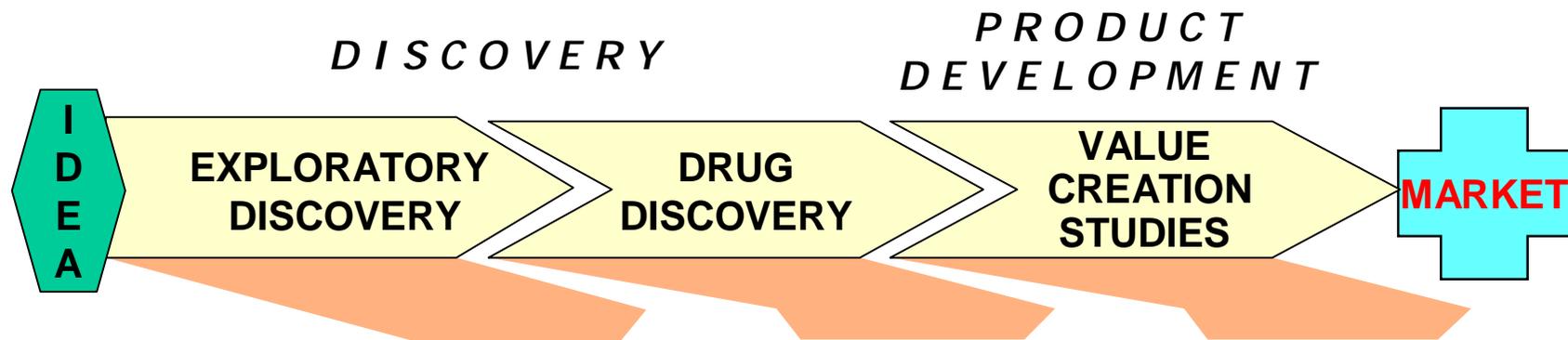


Università degli Studi di Ferrara

Importanza della R&S

- Processo di sviluppo di un nuovo farmaco è un aspetto critico, e le imprese farmaceutiche spendono in questa attività la maggior parte delle proprie risorse sia umane che economiche
- Si distinguono diverse fasi di R&S

Fasi della R&S



Necessità
dei
pazienti



Identificare
il target
biologico
e la molecola

Stabilire le
potenzialità
terapeutiche

Costruire
il prodotto

Il
nuovo
farmaco



Numeri della R&S

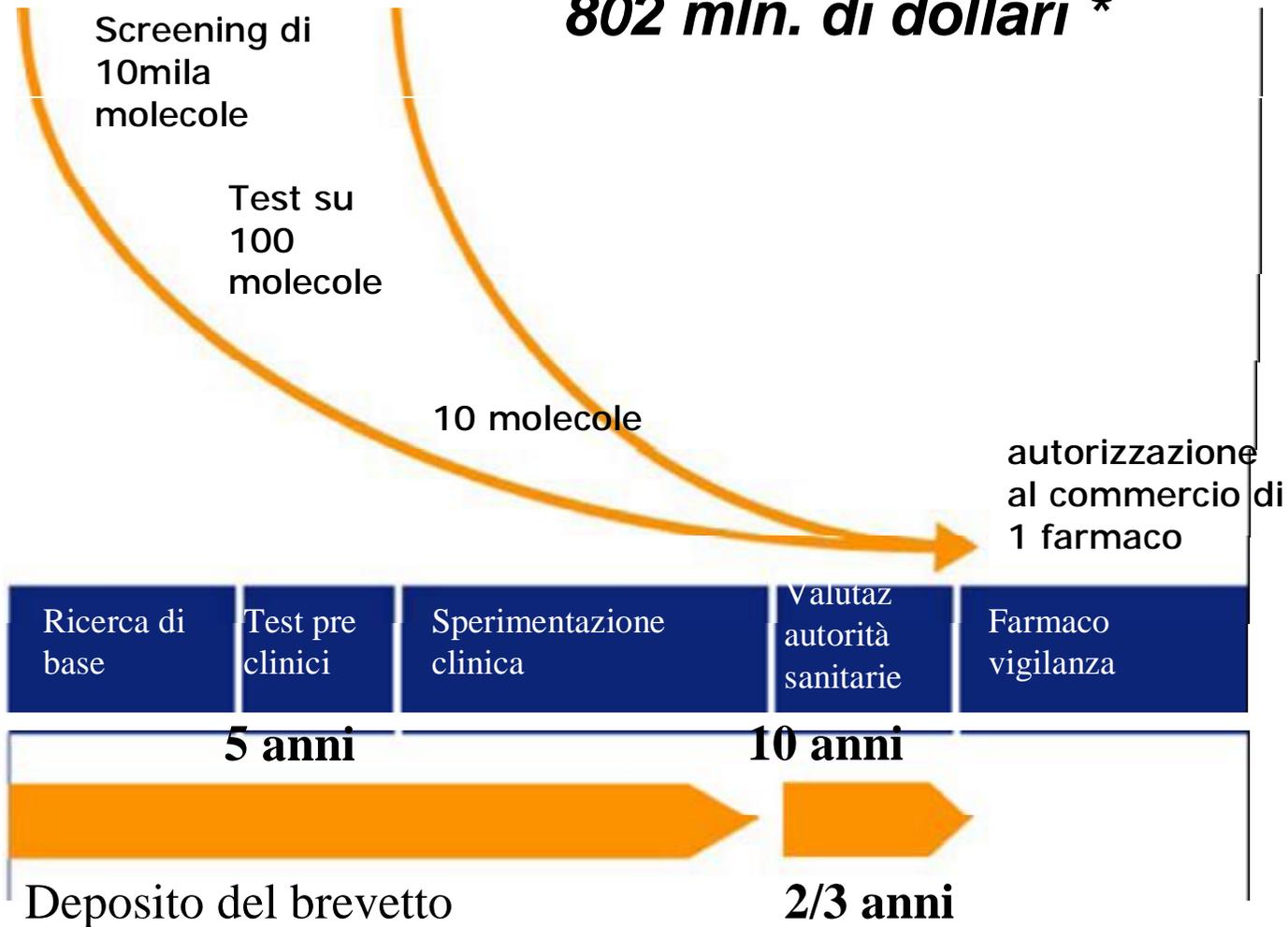
CARATTERISTICHE ATTUALI

- **Durata del processo:** 10-15 anni
- **Costi:** circa 802 milioni \$
- **Costo medio annuo per progetto R&S:** oltre 14 milioni \$
- **Probabilità di commercializzazione:** 1: 5.-10.
- **Successo commerciale:** 3:10
- **Numero di pazienti per NDA:** oltre 4
- **Pagine di documentazione per NDA:** circa 100.
- **Investimenti in R&S aziende farmaceutiche:** circa 20% delle vendite
- **Periodo di esclusività sul mercato:** diminuzione costante



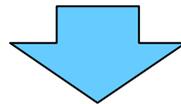
Numeri della R&S sulle diverse fasi

Costo della R&S
802 mln. di dollari *



Analisi di mercato

- R&S inizia con analisi di mercato che cercano di determinare il potenziale economico di un eventuale progetto, includendo anche una valutazione della diffusione della condizione che dovrebbe essere trattata con questo nuovo farmaco

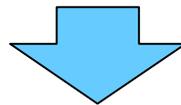


Divisione marketing



NME

- Superata la prima valutazione di mercato, inizia la cosiddetta ricerca di base che cerca di determinare le cause delle condizioni in questione. Il fine di questa ricerca è quello di definire una *New Molecular Entity* (*NME*) in grado di trattare la condizione
- Scoperta la NME, iniziano i test con l'assistenza di software avanzati di analisi e la coltura di cellule in laboratorio



Divisione Medica



Drug Development

Processo di *Drug Development* si compone di due fasi principali:

1. *Drug Discovery*, volto a scoprire una nuova molecola,
2. *Development*, o sviluppo, che ha il fine di verificare l'efficacia della scoperta



Drug Discovery

- Include le attività pre-cliniche fino all'identificazione di una nuova molecola che possieda un livello desiderabile di attività biologica e fino alla decisione di iniziare ulteriori studi su animali al fine di assicurarne la sicurezza
- Test di sicurezza sugli animali includono test tossicologici e farmacologici, il cui numero dipende dalle necessità di ricerca per determinare quale “*lead compound*” tra quelli considerati, è adatto a passare alla fase successiva
- Non sempre si può individuare quando termina la fase di *Discovery* e quando inizia quella di *Drug Development*. In genere quest'ultima inizia quando le attività passano dalla ricerca di un agente con il profilo biologico desiderato alla valutazione focalizzata su una specifica molecola



Drug Development

- Include la valutazione clinica delle molecole candidate su esseri umani,
- Generalmente viene suddiviso in quattro fasi o categorie progressive indicanti il livello di sviluppo della molecola, i cui confini anche in questo caso non sono ben definiti e spesso si sovrappongono



Nota Bene

- La disponibilità di un nuovo medicinale è il frutto di un processo che richiede 10-15 anni di ricerche e diverse fasi di studio, tutte regolate da specifiche norme e linee guida internazionali che garantiscono l'attendibilità dei dati, la tutela dei diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti che partecipano agli studi
- Mediamente solo 1 su 5-10 mila molecole arriva con successo alla fine del processo, con costi che crescono rapidamente nel tempo e possono anche arrivare a superare il miliardo di euro



...

- Il farmaco all'inizio della sua sperimentazione deve superare una serie di prove condotte in laboratorio e sugli animali, obbligatorie per legge e fondamentali per avere una conoscenza adeguata della sicurezza e delle proprietà del composto in studio
- Si passa poi alla verifica sull'uomo, ovvero alla sperimentazione clinica, condotta all'interno delle università, degli ospedali, di istituti di Ricerca pubblici e/o privati accreditati ed autorizzati, e vincolata al "consenso informato" e alla volontarietà, in ogni fase, di tutti coloro che vi si sottopongono. La distribuzione degli investimenti per fase mostra che gli studi clinici rappresentano una parte rilevante del totale in R&S (il 43,1% del totale)



Test clinici (*Clinical Trial*)

Fase I - Farmacologia clinica e tossicologia

Fase II - Investigazioni cliniche sull'efficacia terapeutica

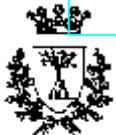
Fase III - Valutazione a 360 gradi del farmaco

Fase IV - Vigilanza post-marketing per rilevare effetti collaterali rari o non comuni



Fase I - Farmacologia clinica e tossicologia

- valutazione della sicurezza in volontari umani, attraverso l'utilizzo di paradigmi di dosaggio, oltre che metabolismo e biodisponibilità del farmaco.
- In genere si chiude una volta che i principali effetti collaterali sono studiati sui volontari, e sia stata stimata la dose minima tollerabile.
- In questa fase sono necessari, a seconda degli studi, dai 20 ai 100 volontari



Fase II - Investigazioni cliniche sull'efficacia terapeutica

- Test precoci generalmente consistono in studi su pazienti con dosi singole o multiple.
- Si valutano l'efficacia e la sicurezza e si individuano test basati sull'utilizzo di placebo o principi attivi controllati e predisposti in modo da ottenere convincenti prove dell'efficacia.
- Gli obiettivi di questa fase sono definizione di:
 - ü gamma di dosaggio terapeutico
 - ü appropriato regime di dosaggio da utilizzarsi in futuro sui trial su larga scala.



Fase III - Valutazione a 360 gradi del farmaco

- Farmaci candidati che raggiungono questa fase, sono normalmente stati somministrati a diverse centinaia di pazienti e soggetti sani.
- Scopo di questo stadio dovrebbe essere quello di individuare: dimostrazioni preliminari dell'efficacia, un profilo dei più comuni effetti collaterali e la gamma del dosaggio terapeutico.
- Trial, in genere, sono controllati e coinvolgono un numero di pazienti che spazia da diverse centinaia a un migliaio.
- Programma dovrebbe essere impostato in modo da produrre sufficienti dati sull'efficacia e la sicurezza tali da consentire la registrazione del farmaco stesso



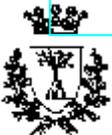
Fase IV - Vigilanza post-marketing per rilevare effetti collaterali rari o non comuni

- Si intraprende una vigilanza di lungo termine sotto forma di raccolta di dati in modo controllato o più di frequente empirico (“monitoraggio dell’esperienza clinica”)



Tempi e successo della R&S

- Questi studi possono portare via dai sei ai dieci anni a seconda dell'area terapeutica e del contesto sociale: a partire dagli anni Sessanta ad oggi la durata media dello sviluppo clinico negli USA si è allargata notevolmente a partire da 6,5 a 13,9 anni, fino ad arrivare a 14,8-16 anni
- Le attività di R&S possono essere rivolte alla scoperta e allo sviluppo di farmaci candidati promettenti, ed è sempre più frequente un divario tra gli obiettivi propri della Ricerca e quelli dello Sviluppo



Ricerca vs Sviluppo

- mentre la “massa critica” nella Ricerca potrebbe essere intesa come “intelligenza del ricercatore”, coinvolto nell’attività della ricerca, lo Sviluppo è dipendente dal numero di persone che compongono il team di sviluppo o da quanto il team di progetto sia focalizzato e strutturato
- costi di investimento, a loro volta, sono molto più alti in sviluppo, ed i tempi sono maggiormente prevedibili nella fase di Sviluppo, mentre sono completamente imprevedibili nella Ricerca
- grado con cui un’attività può essere formalizzata/regolamentata nello Sviluppo è molto alto, mentre è molto basso nella Ricerca



Successo della R&S

L'innovazione dell'industria farmaceutica dipende da diversi fattori:

- conoscenza scientifica,
- investimenti in R&S,
- profittabilità e ritorni attesi dagli investimenti in ricerca



R&S e organizzazione

- La tipica organizzazione di R&S della grande impresa farmaceutica oggi è caratterizzata da molti livelli di management attraverso *business unit* funzionali e geografiche



• • •

- Unità organizzativa di base di R&S è il “*Project team*”, trasversale alle varie funzioni e strutture interessate, prevede un equilibrio tra collaborazione e responsabilità di progetto, fondendo efficienza gestionale e motivazione delle risorse. La forma matriciale dell’organizzazione si rende indispensabile al fine di facilitare le decisioni e l’allocazione delle risorse
- Non esiste regola nell’organizzazione dell’impresa: ciascuna sceglie quella ottimale sulla base della cultura organizzativa che permea la stessa e della strategia globale che conduce all’allocazione delle risorse



• • •

- aziende di media grandezza pongono sempre al centro i *project team* in cui partecipano sia il management di R&S che quello di marketing, di prodotto, di *outcome research* e di pianificazione strategica
- grandi imprese creano rapporti e strutture adatte a collaborare in modo sempre più stretto con piccole e medie imprese farmaceutiche, biotech e università, e quindi spostare le fasi di ricerca all'esterno rispetto all'impresa. Questi nuovi centri hanno un loro autonomo budget e portfolio, nonostante affidino gran parte delle proprie risorse scientifiche all'esterno. Se i costi di *Discovery* sono abbastanza limitati, sono le fasi II e III che attraggono i maggiori investimenti

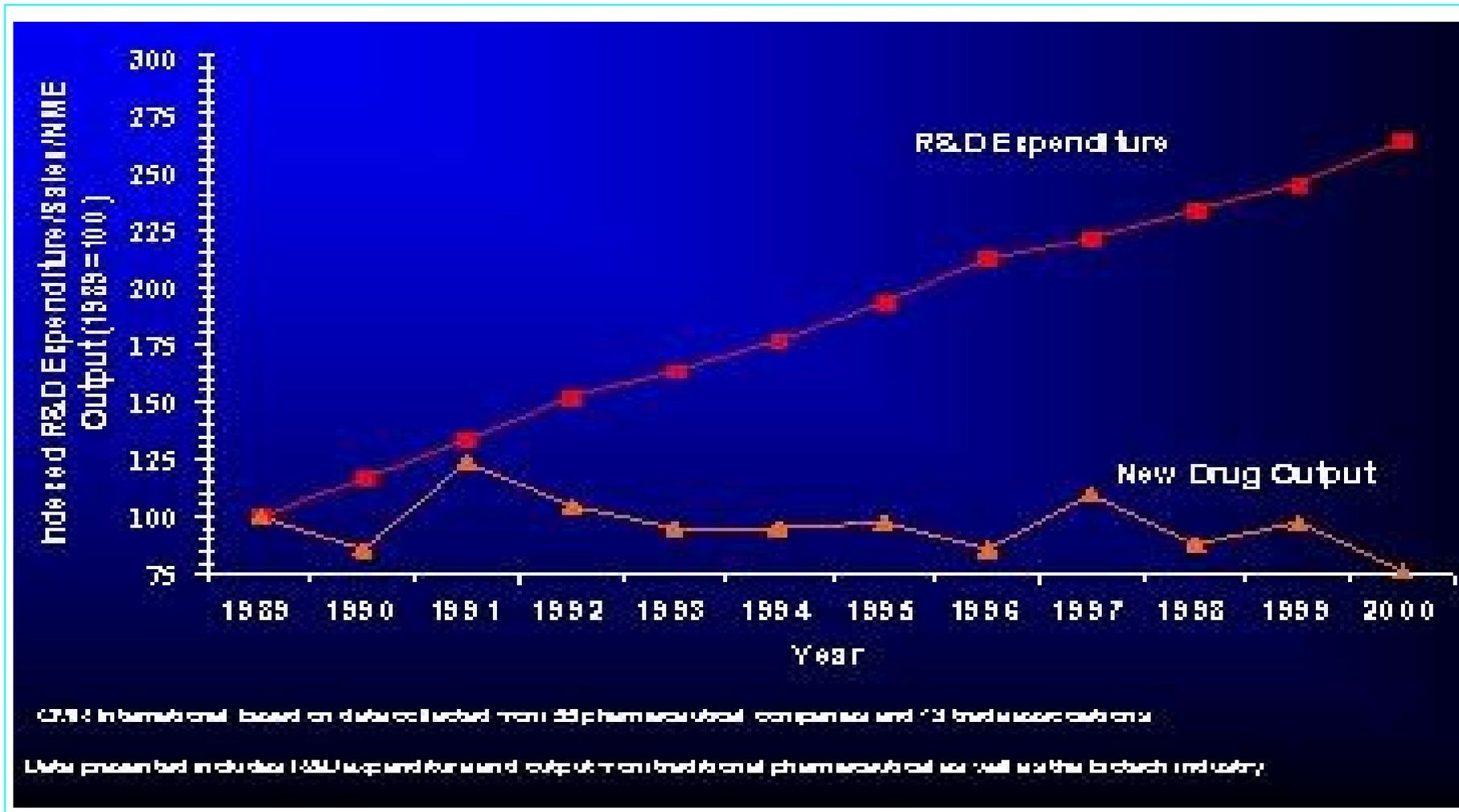


Problematiche legate alla R&S

- Crisi di produttività dalla R&S:
A partire dagli anni Novanta, si sono verificate tensioni nel *business model* dell'impresa farmaceutica a causa della competizione intensificata, della scadenza di numerosi brevetti di prodotti di notevole importanza, delle pressioni sui prezzi da parte degli organi istituzionali e non da ultimo la competizione e lo sviluppo di imprese biofarmaceutiche



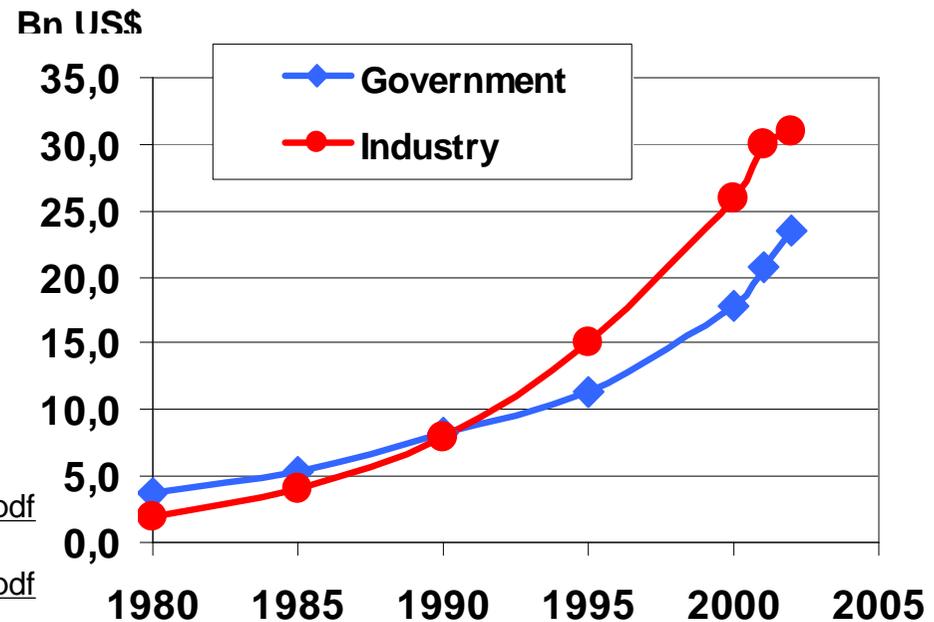
Produttività dell'industria farmaceutica



Investimenti in R&S (mondo)

- Huge increase in global funding for health research from \$30 bn in 1986 to US\$106bn in 2004 (*Global Forum for Health Research, 2004*)

*US-spending on health R&D:
(>2/3rd total)*



Sources:

For government: National Science Foundation 2004,
<http://www.nsf.gov/sbe/srs/nsf04329/pdf/nsf04329.pdf>

For Industry: PhRMA 2004,
<http://www.nsf.gov/sbe/srs/nsf04329/pdf/nsf04329.pdf>



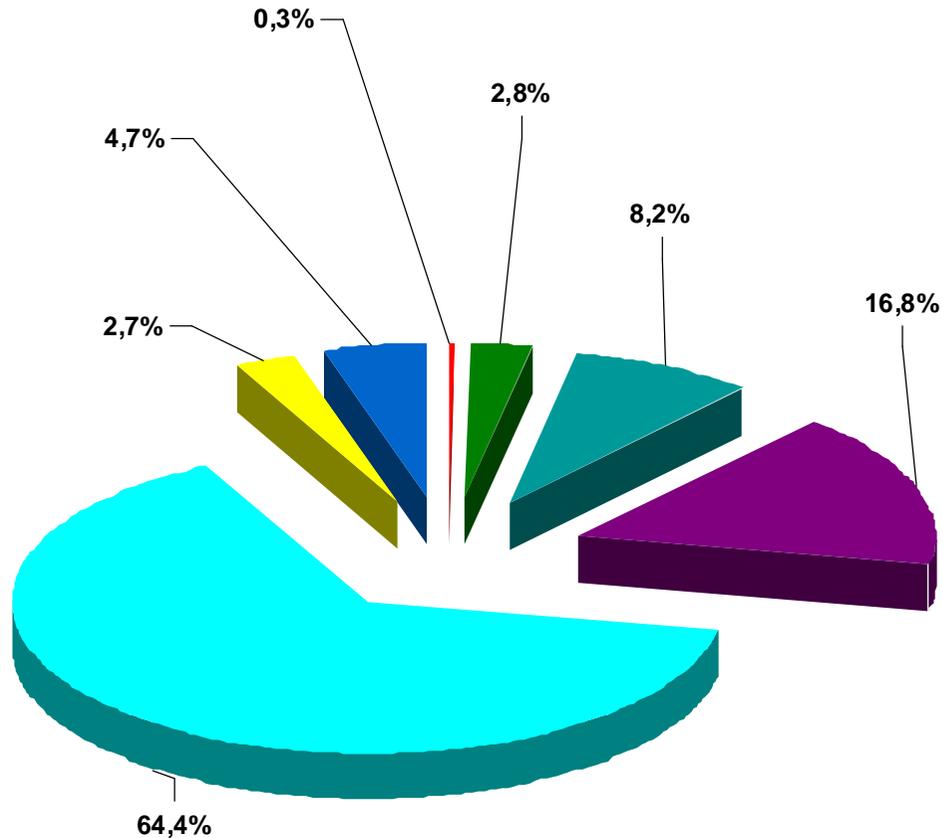
• • •

- spesa globale in R&S negli USA è cresciuta dai 2 miliardi di dollari ai 26 miliardi tra il 1980 e il 2000, mentre gli output sono rimasti più o meno gli stessi (27 New Molecular Entities approvate dalla FDA nel 2000 contro le 20 approvate nel 1980).
- incremento del numero dei farmaci presenti nella fase I e II non ha prodotto un proporzionale aumento nel numero dei farmaci che raggiungono la III e IV fase di sperimentazione clinica, e, dato che quest'ultima è la fase più onerosa, le imprese sono orientate ad avviare all'ultima fase di sviluppo soltanto i candidati più promettenti



Tipologie di innovazioni farmaceutiche

- Esempio: Innovazione in Francia 1981-2001



■ Major Therapeutic innovation in an area where previously no treatment was available (7)

■ Product is an important therapeutic innovation but has certain limitations (69)

■ Product has some value but does not fundamentally change the present therapeutic practice (203)

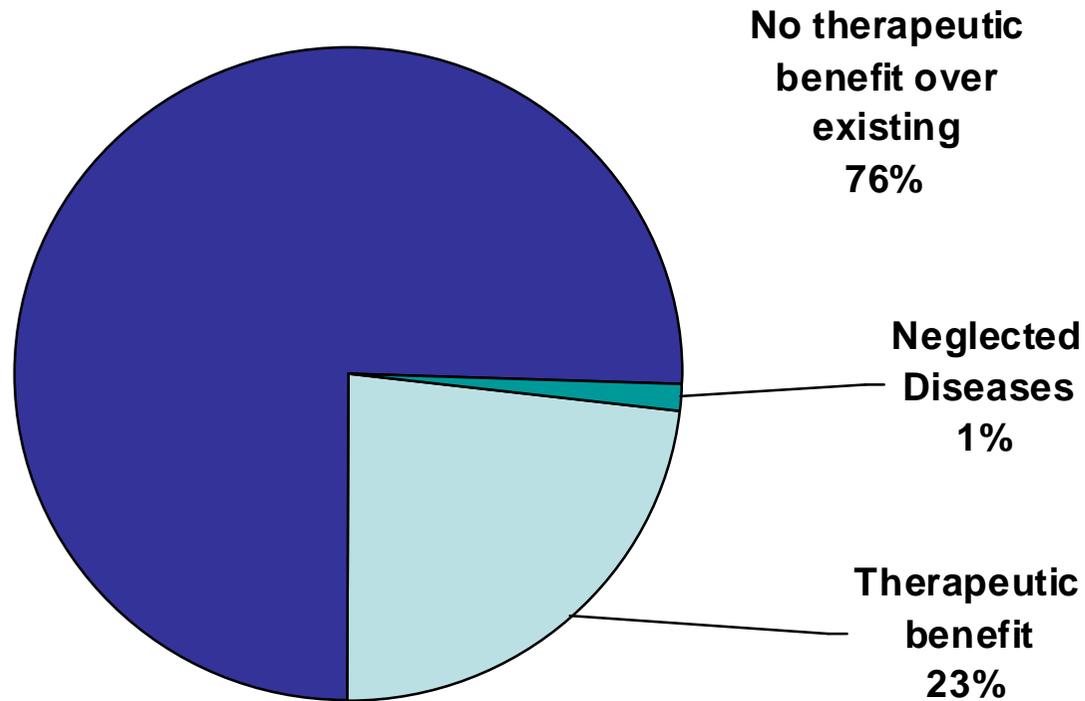
■ Product has minimal additional value, and should not change prescribing habits except in rare circumstances (414)

■ Product may be a new molecule but is superfluous because it does not add to the clinical possibilities offered by previous products available, in most cases it concerns a me-too product (1584)

■ Product without evident benefit but with potential or real disadvantages (67)



1,035 new drugs approved by FDA (1989-2000)



“Changing Patterns for Pharmaceutical Innovation, National Institute for Health Care”
Management Research and Educational Foundation, May 2002, www.nihcm.org



Possibili cause della crisi di produttività della R&S

- Inasprimenti dei requisiti regolatori: il crescente numero e il rigore dei requisiti previsti dalle agenzie regolatorie per gli studi clinici condotti dall'industria hanno causato un ritardo nel processo di sviluppo, che ha contribuito al calo nel numero di domande di registrazione. L'incremento del numero e della complessità dei test, della mole di documentazione necessaria e gestione dei dati possono tradursi in un rallentamento nel numero di domande di registrazione



...

- Aumento della complessità e del numero di trial clinici richiesti dalle autorità regolatorie (numero medio dei trial richiesti per la registrazione di nuovi farmaci è aumentato da 30 a 68 per farmaco e il numero dei soggetti coinvolti nella sperimentazione è più che triplicato, passando da 1321 a 4237 per farmaco; infine, il numero di procedure mediche per soggetto arruolato in un trial clinico è cresciuto da una media di 109 nel 1962 a 161 nel 1997)



• • •

- Aumento dei costi relativi alla conduzione dei trial clinici e dilatazione dei tempi di realizzazione degli studi (Questi ritardi costano anche fino a 800.000 dollari fino a 5,4 milioni al giorno in mancate vendite, a seconda del farmaco),
- Difficoltà di reclutamento dei pazienti
 - trial sono sempre più focalizzati su gruppi di pazienti strettamente definiti per cercare di diversificare i nuovi prodotti medicinali da prodotti concorrenti già sul mercato
 - maggior parte dei pazienti non è al corrente della possibilità di partecipare ai trial, un'elevata percentuale di pazienti esce dal trial prima della fine degli studi



...

- Spostamento del focus del processo di R&S su patologie complesse: dato che il mercato per certe classi di farmaci è saturo le imprese devono puntare a una R&S più innovativa e rischiosa (malattie croniche e degenerative complesse) per creare nuovi mercati, e ciò comporta un aumento di costi e tempi di R&S



Modalità di superamento della crisi di produttività della R&S

- fusioni e acquisizioni,
- *in-licensing*,
- nuove strutture organizzative e decisionali su R&S



Fusioni e acquisizioni

- potrebbero impattare positivamente sulla R&S permettendo alle aziende di espandere la propria *pipeline* di prodotti in un periodo di tempo relativamente breve o di accrescere la base delle competenze strategiche ed operative provenienti dalla diverse culture e storie delle aziende coinvolte nel processo



In-licensing

- processo che riguarda la possibilità di avere prodotti candidati a seconda delle loro varie fasi di sviluppo, consentendo alle aziende di riempire i propri vuoti nella *pipeline* di sviluppo; per il successo dell'operazione la R&S deve possedere le competenze per garantire il successo delle operazioni



Nuove strutture organizzative e decisionali

- Esempio: *outsourcing*: obiettivo di realizzare dall'esterno il modello tradizionale di integrazione verticale delle aziende farmaceutiche
- *Contract Research Organizations (CRO)* sono divenute una componente sostanziale di R&S: partner di outsourcing permettono di bilanciare i rischi, ridurre i costi e di investire e sviluppare solo competenze ritenute fondamentali e strategiche per l'impresa



R&S farmaceutica in Italia

- Nel 2006 le imprese del farmaco hanno investito in Ricerca e Sviluppo Italia un importo stimato di 1.115 milioni di euro, il 4,2% in più rispetto al 2005 e il 6,6% del totale della Ricerca svolta in Italia (Dati Farmindustria).
- Presenza farmaceutica è fortemente concentrata in cinque Regioni (Lombardia, Lazio, Toscana, Emilia Romagna, Veneto) che da sole determinano quasi il 90% dell'occupazione totale.

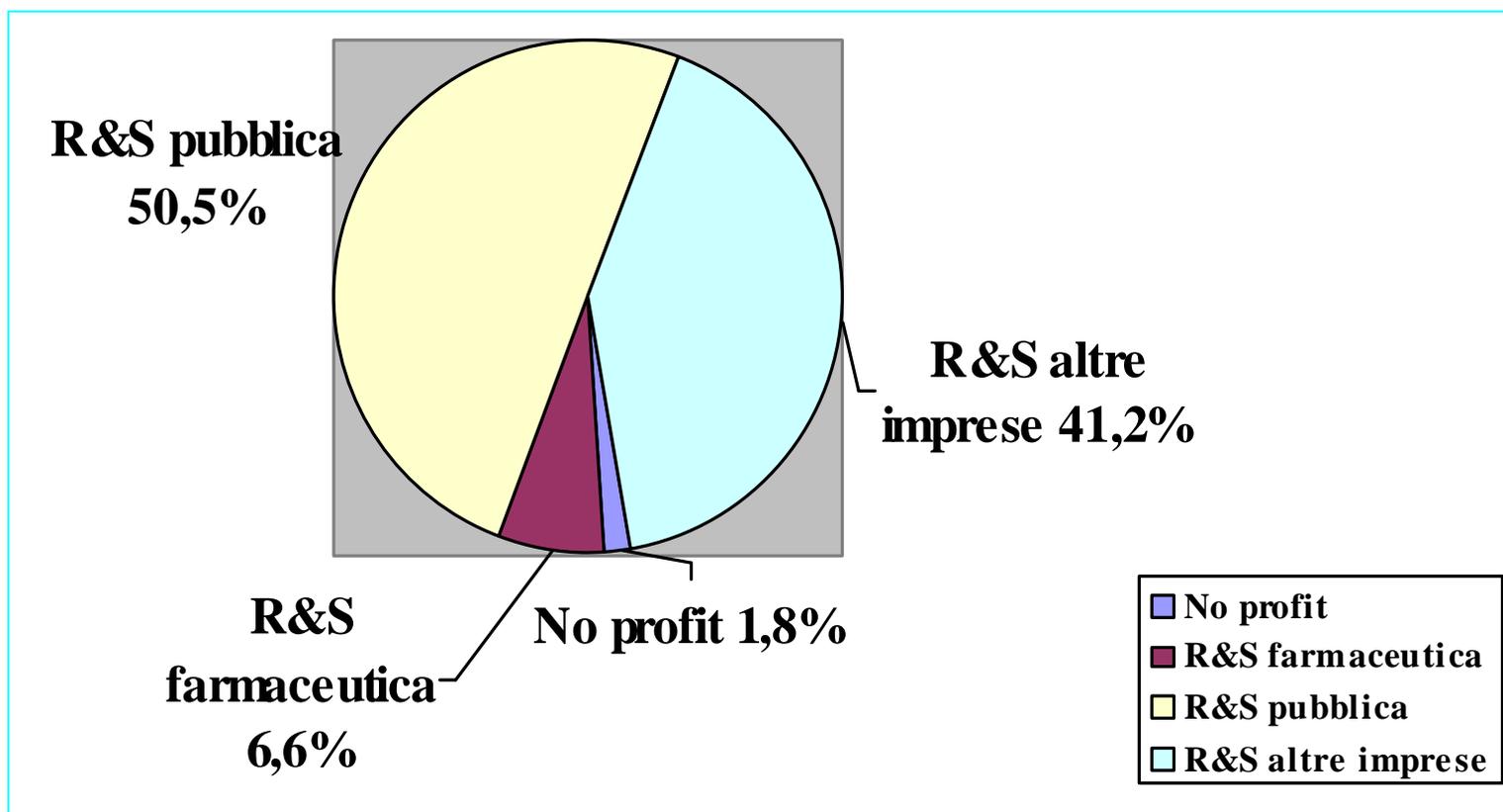


• • •

- Somma dell'occupazione diretta e dell'indotto a monte supera le 128 mila unità (con altri 85 mila addetti circa nella distribuzione).
 - Prima Regione per indotto è la Lombardia e segue l'Emilia Romagna, seguono Piemonte, Veneto e Lazio, sostanzialmente su valori simili.
 - Va considerato che le dimensioni dell'indotto dipendono sia dalla grandezza della Regione, sia dalla sua specializzazione in settori fornitori, mentre non dipendono dalle dimensioni della farmaceutica nella Regione
 - Attività di Ricerca e Sviluppo vede ai primi cinque posti per numerosità degli addetti, nell'ordine, Lombardia, Lazio, Veneto, Toscana ed Emilia Romagna, con Sicilia, Abruzzo che contano più di 100 addetti. Per spese R&S le prime cinque Regioni restano le stesse



Investimenti in R&S in Italia per ente finanziatore



Fonte: Indicatori farmaceutici, giugno 2007, elaborazione di dati Istat

Principali attori della R&S farmaceutica in Italia

- aziende a capitale italiano
- aziende a controllo straniero

Tipologie di società:

- Ø di ricerca, produzione e commercializzazione
- Ø puramente commerciali, o produttive
- Ø di R&S come biotech, oppure aziende connotate da attività di outsourcing lungo il processo di attività delle aziende farmaceutiche



Aziende farmaceutiche a capitale Italiano

- integrate della ricerca alla commercializzazione
- hanno da sempre investito e creato importanti strutture di R&S (Recordati, Zambon, Angelini).
- Nonostante le dimensioni ridotte, sono strutture responsabili delle loro decisioni strategiche e sono caratterizzate da flessibilità e rapidità nel sistema di *networking* della ricerca.
- La maggior parte di queste aziende sta subendo una trasformazione verso l'impresa biofarmaceutica, con un'integrazione delle opportunità farmaceutiche con quelle biotecnologiche
- Tipologie di investimento in R&S: cardiovascolare, oncologico, malattie respiratorie oppure nicchie e studi sulle malattie orfane lasciate libere dalle Big Pharma



Aziende farmaceutiche a capitale Straniero

- scarsità di investimenti, pur costituendo il 70% delle imprese farmaceutiche presenti in Italia: ci sono in effetti solo due centri di ricerca (*Drug Discovery*) di multinazionali che possano competere a livello globale (Chiron a Siena e GlaxoSmithKline a Verona).
- strutture di *Development* sono riferite a strutture di *corporate* internazionali e non nazionali



Valori della produzione in Italia

	Valori (in milioni di euro)			Var. % rispetto al 2005
	2004	2005	2006	
Valore della produzione	19.980	21.579	22.248	3,1%
Esportazioni totali (a)	9.660	11.155	11.768	5,5%
- di cui medicinali	7.462	8.695	9.293	6,9%
Saldo estero totale (a)	-1.842	-1.343	-1.824	
- di cui medicinali	+588	+1.347	+1.285	
Investimenti	943	990	1.034	4,4%
Spese R&S	1.005	1.070	1.115	4,2%
Numero di addetti (unità)	73.266	74.000	73.700	-0,4%
Addetti R&S (unità)	5.798	6.030	6.165	2,2%

(a: medicinali, principi attivi e altri prodotti finiti, quali prodotti veterinari e altre specialità farmaceutiche)

Nota: l'occupazione (73.700 addetti) fa riferimento al valore del I semestre 2007.

Fonte: Farmindustria "Indicatori farmaceutici", giugno 2007, pg 12.

