

Il contributo dei farmaci all'aumento dell'aspettativa di vita: ricerca, crescita e sostenibilità

The contribution of medicines to the increase of life expectancy: research, growth and sustainability

MASSIMO SCACCABAROZZI

Presidente Farmindustria

La farmaceutica vive nel futuro, perché la R&S è un processo lungo e oggi nascono le terapie che useremo tra 10 anni. E perché è il settore dell'innovazione globale, che anticipa le novità che nascono in tutto il mondo.

È successo anni fa con la *open innovation*. E oggi l'80% della R&S viene fatta in maniera multidisciplinare, in *partnership* con strutture pubbliche, università, start up, enti no-profit. Solo 10 anni fa era il 20%. Un cambio di paradigma che ha consentito di superare con successo una "crisi" della produttività della R&S e portare oggi al record storico di prodotti in sviluppo.

E sta succedendo di nuovo, con la rivoluzione di Industria 4.0, delle tecnologie digitali, della robotica, dei Big Data, in particolare per utilizzare a pieno le potenzialità della medicina di precisione.

In questo contesto l'Italia ha più carte da giocare: lo dimostra il ruolo affermato di *hub* manifatturiero e la crescita degli investimenti in R&S, con una specializzazione in ambiti quali biotecnologie, vaccini, farmaci orfani e la *leadership* mondiale sulle terapie avanzate.

Un impegno che può trovare un impulso fondamentale nella nuova capacità di fare Sistema del nostro Paese, a partire dall'impegno del governo per migliorare l'accesso all'innovazione farmaceutica.

Parole chiave: Farmaceutica, innovazione, multidisciplinarietà, big data, medicina di precisione, codice sulla trasparenza

Pharma industry is the sector of the future, because R&D implies a long process where today new therapies start to be developed and will be used in ten years. Even because it is the sector of global innovation, capable of anticipating any forthcoming news arising worldwide.

This is what happened with the open innovation a few years ago. Nowadays 80% of R&D is carried out by using a multidisciplinary approach, through partnership with public structures, universities, start-ups, non-profit foundations. A percentage that only ten years ago amounted to 20%. A paradigm change that made it possible to overcome the "crisis" of R&D and to bring to the historical number record of products under development today.

This is what is happening again with the revolution of Industry 4.0, of digital technologies, robotics, Big Data, mainly to better exploit all potentialities of precision medicine.

In this context Italy has more cards to play: this is shown by its successful role as manufacturing hub and the growing R&D investments with a specialization in sectors like biotechnology, vaccines, orphan drugs and the worldwide leadership on advanced therapies.

A commitment that may find a fundamental impulse in our country's new capability of adopting a system approach, starting from the Government's commitment to improve access to pharmaceutical innovation.

Key words: *Pharmaceuticals, innovation, multidisciplinarity, big data, precision medicine, transparency code*

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Massimo Scaccabarozzi
Farmindustria
largo del Nazareno 3/8, 00186 Roma
e-mail: scaccabarozzi@farmindustria.it

Introduzione

Farmaci e vaccini ogni giorno contribuiscono al benessere, alla salute e alla qualità della vita. Un risultato ben visibile nelle piccole e grandi storie di quanti, nonostante la malattia, possono continuare a progettare il proprio futuro. E che nasce dal grande impegno delle imprese: più del 90% della ricerca sui medicinali, infatti, è finanziato dall'industria.

La farmaceutica è un'industria che nasce dalla scienza, quindi la sua evoluzione è scandita dalle molte scoperte che negli anni hanno reso disponibili terapie sempre più efficaci. Sono molte le innovazioni che hanno segnato la storia della farmacologia, tuttavia c'è forse un dato che più di altri sintetizza con immediatezza il contributo dei farmaci al progresso della vita di milioni di persone in tutto il Mondo: l'incremento dell'aspettativa di vita.

Un progresso che, dal secondo dopoguerra in poi, ha consentito in Italia di guadagnare 1 mese di aspettativa di vita in più ogni 4, un fenomeno condiviso da tutte le economie avanzate, al quale si stima che i nuovi farmaci abbiano contribuito per oltre il 70% (Lichtenberg, 2013).

E l'incremento della vita media coinvolge sempre di più anche i paesi in via di sviluppo, come mostrano i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2016).

Solo per fare alcuni esempi dagli anni '80 la mortalità in Italia è scesa del 35% e per le patologie croniche ancora di più (-45%) (OECD, 2016). Negli ultimi 30 anni la sopravvivenza a 5 anni da neoplasie è cresciuta dal 39% al 57% per gli uomini e dal 53% al 63% per le donne (AIOM-AIRTUM, 2015). E la mortalità da HIV si è ridotta di oltre il 90%, tanto che oggi un ragazzo di 20 anni con questa malattia ha un'aspettativa di vita di 70 anni (PhrMA, 2016).

Negli ultimi 10 anni la quota di malati che possono essere curati da epatite C è salita dal 43% al 96% (EFPIA, 2015; PhrMA, 2014; 2015). E nel tempo molte malattie infettive hanno visto una riduzione dei casi – se non l'eradicazione – grazie alle vaccinazioni.

La ricerca farmaceutica ha reso disponibili numerose terapie, sempre più precise ed efficaci, che oggi sono in grado di guarire malattie prima incurabili. Ne è prova il numero di farmaci orfani autorizzati in Europa – per il trattamento delle malattie rare – che dal 2003 a oggi è più che triplicato e sfiora i 200.

Altre terapie consentono di bloccare la progressione della malattia o di aiutare a prevenire complicanze, permettendo ai pazienti di vivere di più e meglio: gli anziani in buona salute in Italia sono passati dal 18% del totale nel 2004 al 31% nel 2014, un progresso equivalente a 2 milioni di persone in più (Eurostat, 2016).

E potrebbero essere citati tanti altri esempi di progressi legati all'innovazione farmaceutica, sia attraverso i grandi salti nelle cure sia con il continuo sviluppo di quelle già disponibili.

E ciò è possibile sempre di più grazie alle conoscenze sul genoma umano e alla medicina di precisione che sta conducendo a un cambio di paradigma nella cura delle malattie. La qualità di vita è cresciuta e molte speranze di cura diventano realtà per centinaia di milioni di pazienti.

Evoluzione del modello di innovazione farmaceutica

Scoprire un nuovo farmaco richiede l'impegno di molte persone, idee, anni e investimenti ingenti:

- sono necessari circa 10-15 anni di studi e sperimentazioni;
- gli investimenti possono superare 2,5 miliardi di euro;
- 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.

La durata del brevetto è di 20 anni, ma nella farmaceutica non coincide con il suo uso commerciale, poiché le nuove molecole vengono brevettate sin dalla loro nascita, mentre l'immissione sul mercato avviene solo alla fine del lungo processo di ricerca e sviluppo.

La durata effettiva della copertura del brevetto è spesso di 7-8 anni, con punte che non superano i 15 nel caso di applicazione del certificato di protezione complementare comunitario, stabilito in ambito europeo per ridurre gli svantaggi di una situazione tipica del settore farmaceutico.

I progressi delle cure dipendono in maniera determinante dal modo di generare innovazione, che in tutto il mondo è cambiato radicalmente.

Da un lato la necessità di rispondere sempre più efficacemente a bisogni di salute non ancora adeguatamente soddisfatti, dall'altro le moderne tecnologie e i continui progressi nel campo della biologia molecolare hanno modificato profondamente il modo di progettare un nuovo farmaco, di identificarlo tra i molti composti allo studio e di indirizzarlo efficacemente contro un target preciso, grazie alla medicina personalizzata.

Progetti più complessi e difficili da sviluppare, ma anche più efficaci nel combattere le malattie. La maggiore complessità dei progetti di R&S ne aumenta il costo totale e le conoscenze richieste per sviluppare una nuova terapia.

Il modello di ricerca è profondamente cambiato: oggi l'80% della R&S viene fatta in partnership con strutture pubbliche, università, start up, enti no-profit, solo 10 anni fa era il 20%. E questo proprio perché i processi innovativi richiedono molte competenze diverse, che devono essere sempre di eccellenza per potere completare per primi il lungo e complesso processo di ricerca e sviluppo.

Un cambiamento che determina una maggiore specializzazione e divisione del lavoro innovativo, perché è meno frequente che una sola impresa abbia al suo interno le risorse per svolgere nel modo più competitivo tutti i passaggi del lungo processo di ricerca e sviluppo.

La scoperta di un farmaco esce quindi dai confini aziendali e si sviluppa in rete, rendendo decisiva la competitività del network, in cui all'impegno dei grandi gruppi si affianca la capacità innovativa delle PMI, centri pubblici e privati, sia nella ricerca di base, sia nella fase clinica.

Nel nuovo paradigma, è determinante la capacità di entrare nel network di eccellenza internazionale, con positive sinergie di crescita tra settori affini, poiché l'uso di farmaci mirati può rendere più intenso il ricorso a strumenti diagnostici più sofisticati.

Un trend che determina l'articolazione della struttura di ricerca delle imprese in unità flessibili e specializzate, rafforzando un lavoro di talent scout per scoprire idee innovative, anche in ambiti esterni (*Research hunting*), da sviluppare grazie al know-how e alle risorse che solo grandi aziende sono in grado di mettere in campo.

Il modello della ricerca farmaceutica ha conosciuto una trasformazione radicale, passando dalla R&S chiusa all'innovazione generata all'interno dei network internazionali, veri e propri laboratori globali, che uniscono competenze ed eccellenze apparentemente distanti tra loro.

Una rete che vede nelle imprese il cuore di una passione senza confini, con un modello vincente che genera innovazione, che va ovunque ci sia da migliorare le terapie o colmare "vuoti" nelle cure. Dalle patologie più diffuse fino a quelle rare.

Dalla network innovation un Rinascimento per la ricerca farmaceutica

Nel 2015 in Europa sono stati approvati 70 nuovi farmaci, dieci anni fa erano 20, raggiungendo un record storico e ribaltando in pochi anni un trend che aveva fatto temere per la capacità della ricerca farmaceutica di continuare a essere produttiva (European Medicines Agency, 2016).

Un dato che mostra come la ricerca abbia attraversato con successo un profondo cambiamento paradigmatico, avviato ormai oltre un decennio fa con la decodifica del genoma umano. Oggi si colgono i frutti di studi che, su scala globale, si sono concentrati su malattie che erano ancora prive di adeguate risposte terapeutiche.

Il caso dell'epatite C è un esempio molto rilevante, ma ci sono altri importanti farmaci innovativi in arrivo. Nel 2015 l'agenzia regolatoria statunitense (FDA) ha approvato 16 farmaci *first-in-class*, ossia capostipiti di nuove terapie, 21 per malattie rare e 27 approvati con *fast track*, una procedura per accelerare l'accesso ai medicinali destinati a esigenze mediche non soddisfatte (US Food and Drug Administration, 2016).

Secondo dati dell'Associazione delle imprese biofarmaceutiche negli USA (PhRMA), sono 7.000 i nuovi farmaci in sviluppo in molte aree terapeutiche, che in molti casi promettono di rivoluzionare il modo in cui vengono trattate

le patologie, tanto è vero che il 70% ha le potenzialità per essere classificato come *first-in-class* (PhRMA, 2016).

Il gruppo più numeroso è quello dei farmaci contro le neoplasie (1.813), le malattie neurologiche (1.329) e le malattie infettive (1.256); ma con un numero molto elevato anche di terapie per le malattie immunitarie (1.120), cardiovascolari (599), i disturbi psichiatrici (511), il diabete (475) e l'HIV (159) (PhRMA, 2016).

Speranze che si concretizzeranno già nel breve periodo. Nel prossimo futuro infatti "oltre ad altre terapie per l'epatite C, verrà chiesta la registrazione di anticorpi monoclonali per combattere l'Alzheimer e le demenze in genere, i tumori (ad es. carcinoma mammario, polmone, colon-retto, pancreas, rene e melanoma), il colesterolo LDL, l'asma e alcune tossine batteriche. Poi ci saranno nuovi antiretrovirali" (Pani, 2016).

Sono prospettive aperte soprattutto dai farmaci biotech, che oggi rappresentano il 20% di quelli in commercio, il 40% dei nuovi autorizzati e il 50% di quelli in sviluppo. Le biotecnologie sono il presente della ricerca farmaceutica e saranno ancora più importanti in futuro, ad esempio per dare risposte alle malattie rare, per le quali costituiscono spesso l'unica possibilità di cura (Farindustria-EY, 2016a).

A partire dall'insulina umana ricombinante, che è stato il primo farmaco biotecnologico a raggiungere milioni di pazienti, gli ambiti clinici che hanno goduto dei maggiori benefici dei trend della R&S biotech sono stati la reumatologia, l'oncologia, le malattie rare, l'oncoematologia, l'infettivologia e tanti altri.

In Italia sono sempre di più i farmaci biotech tra i quali le terapie geniche per la cura di malattie rare e ultra-rare, nuove immunoterapie ad "ampio spettro" per la cura di patologie oncologiche e nuove strategie terapeutiche biotecnologiche (RNA anti-senso interferenti (RNAi) e anticorpi monoclonali per la cura delle dislipidemie più gravi). Esempi che stanno determinando uno shift del paradigma di cura che muta profondamente e repentinamente l'aspettativa di vita dei pazienti, migliorandone anche la qualità.

Cresce poi l'attenzione verso la medicina di genere, un'innovativa branca della ricerca biomedica che indaga sulle relazioni tra l'appartenenza al genere maschile o femminile e l'efficacia delle terapie nel trattamento di determinate patologie.

L'analisi delle relazioni tra genere ed efficacia delle cure rappresenta una grande prospettiva per il benessere dell'uomo e della donna. In questo ambito cresce l'attenzione alla salute femminile: sono 850 i farmaci in sviluppo nel mondo per le malattie che colpiscono le donne, dal diabete ai tumori, da quelle muscolo-scheletriche a quelle autoimmuni.

La medicina di precisione è il futuro per tutto il mondo della salute

La medicina di precisione rappresenta una frontiera dell'innovazione, con un approccio per la prevenzione e il trattamento delle malattie che tiene conto per ogni persona della variabilità genetica, dell'ambiente e dello stile di vita e che potrà ridisegnare il modo in cui verranno sviluppate le terapie.

Prospettive di cura che stanno già dimostrando le loro grandi potenzialità. Ad esempio in oncologia, dove nel caso dell'adenocarcinoma, la scoperta di un numero crescente di biomarcatori (da 0 nel 1980 a 12 nel 2012) ha consentito di curare la malattia in modo molto più efficace, come mostra la riduzione della mortalità di circa il 40% (Pharma, 2016; Pao e Hutchinson, 2012).

La ricerca farmaceutica oggi è fortemente focalizzata sulla medicina di precisione: le terapie personalizzate rappresentano più del 25% delle nuove molecole approvate dall'FDA nel 2015 e quasi il 45% dei prodotti in sviluppo, con una punta del 73% per l'oncologia, che ne rappresenta una delle principali aree di specializzazione, insieme ad esempio a studio del cervello, medicina di genere, mappatura del genoma (PhRMA, 2016).

Discipline per le quali, tra l'altro, l'Italia ha diverse eccellenze internazionali.

Combinando dati genetici, clinici, su stili di vita e condizioni di salute si può migliorare la prevenzione, ottenere diagnosi più precise, offrire terapie più efficaci e con minori effetti collaterali. Un approccio multidisciplinare che supera la medicina tradizionale, con la collaborazione fra medici, matematici, bioinformatici, per aumentare la conoscenza dei legami tra DNA, stili di vita, ambiente e malattie.

Interazioni che stanno aprendo prospettive di grandissimo interesse. Negli USA è già in corso di valutazione la domanda di registrazione del primo farmaco digitale: un prodotto farmaceutico per il trattamento dei disturbi mentali che unisce una molecola chimica con un sensore a radiofrequenza, più piccolo di un granello di sabbia. Il sensore, una volta ingerito, viene attivato dal pH acido dello stomaco e trasmette informazioni all'esterno, a una ricevente posizionata sul corpo del paziente e da lì verso uno *smartphone* e nel *cloud computing*. In questo modo i medici saranno informati sull'adesione alla terapia e sulla variazione di parametri fisiopatologici.

I ricercatori la definiscono l'evoluzione più recente della farmaceutica. Gli stessi adesso vedono il futuro puntare direttamente verso un'evoluzione delle scienze biologiche e cliniche in discipline multimediali dell'informazione.

Non devono avere tutti i torti se alcune aziende farmaceutiche per affrontare sul campo questa nuova partita hanno stretto partnership con giocatori non "tradizionali" quali IBM, Google e Apple, DuPont, General Electric, Samsung.

Uno degli esempi più noti è quello di Watson, una piattaforma tecnologica sviluppata dall'IBM che analizza dati destrutturati, circa l'80% di tutti i dati esistenti, e li mette in relazione tra loro. È evidente che non si tratta soltanto di un computer ma di un vero e proprio sistema cognitivo che incrocia enormi masse di dati molecolari e clinici, per cercare di simulare possibili effetti collaterali o scoprire con accuratezza meccanismi d'azione di principi attivi vecchi o nuovi sui bersagli biologici (*biomarkers*) per poi disegnare sperimentazioni cliniche sempre più mirate, sempre più veloci ed efficaci.

Oppure, per fare un altro esempio, Google ha smesso da tempo di essere "solo" un motore di ricerca. Insieme a Facebook è probabilmente alimentato dai più sofisticati algoritmi matematici predittivi che siano mai stati sviluppati e che adesso vengono utilizzati in medicina. Qualche mese fa Google ha stretto un'alleanza con un'azienda farmaceutica per sviluppare nuove e più sofisticate metodologie di quelli attuali per raccogliere, analizzare e comprendere i database esistenti sul diabete di tipo 1 e 2.

Queste nuove applicazioni includono, come nel caso del Research Kit Apple, i cosiddetti sensori portabili che spaziano dagli *smartphones* agli *smartwatches* (Pani, 2016).

Lo sviluppo dell'*e-health*, del *mobile-health* e delle nuove tecnologie mediche apre dunque prospettive importanti per quella che viene definita *disruptive innovation*, ovvero un insieme di funzionalità completamente nuove che porteranno a una ridefinizione dei paradigmi di cura e quindi di organizzazione della ricerca farmaceutica (AIFA, 2016).

Una nuova sfida per le imprese del farmaco così come per tutti gli attori del Sistema della Salute, che richiede la capacità di cambiare paradigmi su temi quali processi autorizzativi, *governance* del settore, gestione della malattia, *empowerment* del paziente.

L'Italia nel Rinascimento della ricerca: il contributo alla crescita e alla sostenibilità del SSN

La farmaceutica concorre all'aumento dell'aspettativa di vita direttamente attraverso i suoi prodotti, ma anche generando risorse economiche che il Paese può investire nel sistema sanitario a beneficio di tutta la comunità. Senza crescita non c'è sostenibilità, quindi questo contributo – sia pure meno immediato di quello legato agli effetti delle terapie – riveste una grande importanza.

E tutto questo diventa ancor più importante in una fase di crisi macroeconomica, nella quale le imprese del farmaco sono state capaci di dare un forte contributo allo sviluppo.

Con 30 miliardi di produzione, per il 73% determinata dall'export, l'Italia è il secondo Paese farmaceutico dell'Ue, dopo la Germania e con l'aspirazione a diventare il primo, resa concreta dal fatto che siamo i primi per valore della produzione per addetto.

Un ruolo di hub manifatturiero che si è consolidato in questi anni.

Tra il 2010 e il 2015 la farmaceutica è stato il primo settore in Italia per crescita della produzione (+11% rispetto a -7% della media) e dell'export (+57% rispetto a +23%) per il quale l'Italia è prima tra i Big Ue con un dato quasi doppio rispetto alla media europea (+33%) (Farindustria, 2016).

Inoltre negli ultimi due anni, è cresciuta l'occupazione, specie fra i giovani e le donne, molto presenti nelle imprese del farmaco: 42% del totale degli addetti, rispetto al 23% nella media dell'industria, e addirittura più del 50% tra gli addetti alla ricerca.

Grandezze determinate per il 40% dall'attività di aziende italiane che si sono concentrate nella R&S e nell'internazionalizzazione, aprendosi a mercati in tutto il mondo con acquisizioni e nuovi accordi. E per il 60% dalle imprese multinazionali che operano in Italia, consolidando i propri investimenti in ricerca e produzione (i più alti tra tutti i settori manifatturieri) o attraendone di nuovi.

E cresce anche l'impegno in ricerca, con 1,4 miliardi di investimenti nel 2015 (+16% rispetto al 2013) la farmaceutica vale quasi il 7% del totale della ricerca in Italia. E nel 2015 le domande di brevetto sono cresciute del 54%.

Gli investimenti in ricerca rappresentano il 15% del suo valore aggiunto e possono trainare il Paese verso l'obiettivo di Europa 2020, dato che – come evidenziato da un'indagine di Bain&Company – il 75% delle imprese del farmaco intende aumentare i propri investimenti in ricerca nei prossimi anni e il 20% vuole consolidarli (Bain&Company, 2016).

L'Italia vanta diverse eccellenze internazionali in ambiti quali le biotecnologie, i farmaci orfani, gli emoderivati, i vaccini, le terapie avanzate.

In particolare i dati del recente "Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia 2016" mostrano come nel nostro Paese ci sia una pipeline di 324 progetti, in crescita del 7% rispetto al 2015, che ravviva e aumenta le speranze dei pazienti e delle loro famiglie, in molti casi ancora oggi costretti a combattere con patologie incurabili (Farindustria-EY, 2016b).

L'impegno di ricercatori e imprese nella ricerca garantisce continuità alla pipeline dei farmaci biotech: nuovi progetti ed evoluzioni di progetti in essere contribuiscono alla crescita sia dei progetti nelle prime fasi di ricerca (+2% i nuovi progetti, +23% quelli in fase di sperimentazione preclinica) sia di quelli che hanno raggiunto le fasi più avanzate di sviluppo (+6% i progetti in Fase II, +9% quelli in Fase III).

Inoltre crescono anno dopo anno i campi d'interesse: 12 le aree terapeutiche in cui è attualmente presente almeno un progetto di ricerca e che offrono aspettative di una positiva evoluzione degli attuali standard di trattamento. I primi risultati per i pazienti arriveranno probabilmente in ambito oculistico (67% circa dei progetti in Fase III), respiratorio (57%) e cardiovascolare ed ematologia (50%).

Prosegue la lotta senza sosta per trovare terapie contro il cancro: con 126 progetti per continuare la sfida in oncologia, che rappresenta l'area terapeutica con il massimo numero di molecole in sviluppo. Quasi il 40% degli sforzi di ricercatori e imprese mirano a ottenere la remissione di diversi tipi di tumore o ad allungare il più possibile la vita dei pazienti.

Inoltre oggi sono attivi in Italia 36 progetti destinati alla diagnosi delle malattie rare e alla formulazione dei farmaci orfani impiegati nella loro cura.

Al costante miglioramento della pipeline contribuisce la differenziazione dei ruoli tra imprese del farmaco e PMI di ricerca: se le seconde avviano il processo di ricerca (79% e 61% dei progetti in Discovery e Preclinica), le prime s'impegnano per garantirne l'accesso ai pazienti (85% e 93% dei progetti in Fase II e III). La differenziazione dei ruoli tra imprese del farmaco e PMI nasce dalla consapevolezza che l'integrazione di conoscenze e tecnologie permette a ogni impresa di concentrarsi sulle proprie attività principali, rendendo più efficiente l'intero processo, dalla scoperta di nuove molecole alla disponibilità del farmaco per i pazienti.

La ricerca farmaceutica ha portato allo sviluppo di una nuova categoria di farmaci biologici, basati su materiale genetico, cellule e tessuti, definite terapie avanzate. Esse rappresentano a oggi la massima espressione dei progressi della ricerca e offrono nuove opportunità per il trattamento di patologie fino a oggi considerate incurabili o altamente invalidanti.

E sono un ambito nel quale l'Italia vanta una vera e propria leadership internazionale, dimostrata dal fatto che ben 3 delle 6 terapie avanzate attualmente autorizzate in Europa sono frutto della ricerca in Italia.

Gli studi clinici hanno un ruolo centrale nell'innovazione: in Italia, il 24% di questi è condotto su malattie rare e il 30% su farmaci biotecnologici. Ogni anno nel mondo le imprese v'investono circa 75 miliardi di dollari, un valore destinato a crescere molto nei prossimi anni: una grande opportunità per l'Italia che ha solide competenze scientifiche e vanta eccellenze nell'industria, nelle università e nelle strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Investire in studi clinici significa rendere disponibili terapie innovative per i pazienti; offrire possibilità di crescita professionale a medici e ricercatori, incrementando la nostra competitività scientifica; assicurare al SSN importanti risorse e meno costi, perché le imprese si fanno carico di tutte le spese connesse agli studi, quali ospedalizzazione, farmaci ed esami diagnostici (si stima che per ogni euro ricevuto per studi clinici in oncologia, il sistema sanitario ne risparmi 2,2).

Nel 2018 diventerà operativo il regolamento europeo che disciplina gli studi clinici. Il sistema della ricerca deve saper cambiare passo e adattarsi al nuovo contesto per essere attrattivo. È un obiettivo prioritario condiviso dalle istituzioni, dalle imprese e dalla comunità scientifica.

Le eccellenze della ricerca in Italia e le *partnership* pubblico-privato

Oggi l'innovazione nasce in rete, con il *know-how* delle imprese del farmaco, le capacità delle piccole e medie imprese, le *partnership* pubblico-privato, il *no-profit*, le università. L'industria farmaceutica ha un ruolo strategico, come baricentro del *network*, mettendo a sistema le diverse competenze, come conferma un'indagine svolta da Farindustria con la Fondazione Symbola (Indagine Farindustria-Fondazione Symbola, 2016).

Ne emerge un settore *hi-tech* in piena trasformazione, che innova, modernizza i processi ed è attento all'eccellenza delle risorse umane, all'ambiente, ai rapporti con il territorio.

L'indagine mostra che, rispetto alla situazione attuale, entro il 2020:

- le imprese del farmaco che investono in biotecnologie, terapie personalizzate, terapie avanzate, farmaci orfani, medicina di genere passeranno dal 49% al 61%;
- quelle che investono in innovazione legata a e-health, Internet of Things, Big e Smart Data passeranno dal 44% al 76%;
- quelle che puntano al potenziamento della ricerca con start up, spin off, parchi scientifici e tecnologici passeranno dal 35% al 52%.

In particolare questo ultimo risultato mostra come anche in Italia, sempre di più, la R&S delle imprese del farmaco sia in sinergia con strutture pubbliche, università, *start up*, enti *no-profit*, *charity* PMI innovative. È il modello della *network innovation*, che ha già visto distinguersi l'Italia a livello internazionale (il 71% delle imprese in Italia è presente in network di ricerca globali) e che apre ampi spazi di crescita per la ricerca farmaceutica nel Paese.

Basti pensare che oggi con oltre 700 milioni investiti in studi clinici, la farmaceutica è il settore manifatturiero che investe di più nel sistema nazionale pubblico di ricerca, con prospettive di ulteriore aumento dato che nei prossimi 5 anni le imprese impegnate in *partnership* pubblico-privato saranno il 73% del totale, rispetto all'attuale 48%.

E questo anche grazie a una ricerca pubblica di eccellenza internazionale dato che per farmaceutica, farmacologia e tossicologia, relativamente alla drug discovery, l'Italia è quarta al mondo – dopo USA, UK e Germania – per qualità delle pubblicazioni scientifiche (H index) (SCImago Journal and Country Rank, 2016).

E anche il mondo totalmente nuovo dell'Industria 4.0, che rivoluziona processi, tempi e modalità distributive, è una realtà nelle nostre imprese che crescerà nei prossimi anni, con il 70% delle imprese impegnate nella digitalizzazione della ricerca e delle terapie, grazie ad esempio ai big data (fonte: Indagine Farindustria-Fondazione Symbola).

Una volontà delle imprese che potrà trovare ulteriore impulso dall'operatività di Human Technopole e dal Piano Nazionale Industria 4.0.

SSN efficace e sostenibile con una nuova governance

Secondo l'ultimo rapporto di Bloomberg, l'Italia è al terzo posto al mondo per rapporto qualità/costo del SSN, dopo Hong Kong e Singapore, quindi prima tra i paesi a noi paragonabili.

Oltre agli standard qualitativi che – al di là delle criticità di un grande sistema sanitario come quello italiano – vanno riconosciuti alle strutture sanitarie pubbliche, tale risultato dipende anche da livelli di spesa più bassi rispetto agli altri grandi paesi, del 20% per quanto riguarda il totale della Sanità e di oltre il 30% per la farmaceutica.

In Italia i medicinali costano allo Stato, per ogni cittadino, meno che negli altri grandi paesi (285 euro rispetto a 406). Farmaci e vaccini hanno controlli elevatissimi e tetti di spesa vincolanti, con oneri per le imprese in caso di loro superamento. Oltre a costi *standard*, i prezzi negoziati a livello nazionale con Aifa, più bassi del 15/20% rispetto alla media europea.

Negli ultimi 5 anni la spesa per beni e servizi nella sanità è cresciuta meno che negli altri settori della pubblica amministrazione (+1% rispetto a +7%). E la farmaceutica è diminuita (-0,3%).

Oggi l'innovazione genera prospettive completamente nuove: per questo la sanità e la farmaceutica in Italia hanno bisogno di maggiori risorse, per dare spazio all'innovazione e alle nuove tecnologie e recuperare il *gap* con gli altri paesi europei.

Per questo motivo sono necessari moderni sistemi di *governance*: per assicurare l'accesso alle nuove terapie e la sostenibilità, i sistemi sanitari dovranno valorizzare i risultati complessivi delle cure, piuttosto che i costi delle singole prestazioni, reingegnerizzando il sistema, ottimizzando tutte le prestazioni e migliorando prevenzione e appropriatezza.

Principi base di una nuova *governance* devono essere il finanziamento adeguato alla domanda di salute; risorse *ad hoc* per i farmaci innovativi; il superamento del concetto dei tetti di spesa (a partire da quella ospedaliera), misurando il costo del farmaco all'interno di quello totale per la terapia; l'uniformità delle politiche sanitarie su tutto il territorio, guidate da criteri scientifici e non meramente economici.

La *governance* sanitaria deve porsi l'obiettivo di assicurare a tutti i pazienti un rapido accesso alle nuove terapie. È per questo che le imprese del farmaco lavorano con le istituzioni, per trovare soluzioni che favoriscano l'arrivo dei nuovi farmaci e rendano l'assistenza sanitaria più sostenibile, assicurando al tempo stesso il futuro dell'innovazione.

Farmaci e vaccini evitano costi per il cittadino e il SSN, ad esempio rendendo non necessarie prestazioni più onerose, prevenendo patologie o rallentandone il decorso, come per quelle tipiche dell'invecchiamento. Inoltre pazienti meglio curati possono gestire in molti casi la malattia, lavorando e mantenendo un ruolo attivo nella società.

Si può citare a tal proposito il valore della prevenzione, per cui 1 euro per la vaccinazione fa risparmiare fino a 24 euro di spesa per curare chi si ammala. Inoltre con l'ap-

proprietà delle terapie si possono ridurre i ricoveri (anche del 65%), con forti risparmi, considerando che un giorno in ospedale costa 1.000 euro.

Per quanto riguarda alcuni esempi dei farmaci più innovativi, si può valutare il caso dei farmaci contro l'epatite C: ogni anno il sistema socio-sanitario in Italia spende più di 1 miliardo di euro per trattare i malati. Costi evitabili grazie ai farmaci che li guariscono (Mennini, 2015). Oppure di quelli usati in oncologia: i farmaci rappresentano il 4% dei costi complessivi (spese mediche, assistenza, altro). Possono dare importanti benefici economici riducendo il restante 96% (FAVO-Censis, 2014).

I farmaci rappresentano un valore per la sostenibilità per alcune delle sfide più importanti per il futuro del SSN. Nel caso dell'Alzheimer i farmaci determinano l'1,5% della spesa totale, mentre il costo per l'assistenza dei pazienti vale il 70% e può essere ridotto proprio grazie ai farmaci (Censis, 2007). Per quanto riguarda le cure personalizzate, avendo a disposizione preventivamente il profilo genetico dei pazienti, 1 persona su 3 non sarebbe ospedalizzata in caso di patologie cardiache (ATKearney, 2016). Infine la cura dell'obesità può generare fino a 40 miliardi di costi in meno per il welfare nei prossimi 40 anni (Atella et al., 2015).

Per questo il futuro dei sistemi sanitari si fonda sempre più sulla misurazione complessiva dei risultati delle terapie (approccio *outcome-based*), piuttosto che sul costo delle singole prestazioni.

Si tratta di nuovi modelli di valutazione basati sulla collaborazione tra istituzioni, pazienti, e tutta la comunità medico-scientifica. Le imprese del farmaco partecipano attivamente alla modernizzazione del sistema, investendo molto in studi sui risultati delle terapie: un impegno che merita di trovare al più presto il riconoscimento in nuovi strumenti di *governance* e di accesso al mercato.

Il nostro SSN è considerato a livello internazionale tra i più avanzati, ad esempio per l'uso dei registri di monitoraggio che consentono di rimborsare i farmaci in funzione dei loro risultati. Un modello a cui guardano molti paesi e che andrebbe reso ancora più efficiente.

Responsabilità sociale concreta: il Codice sulla trasparenza

La sostenibilità del SSN richiede comportamenti responsabili nella gestione appropriata delle risorse da parte di tutti di tutti gli attori della salute.

Proprio per questo le imprese del farmaco operano in ottica di una concreta responsabilità sociale, secondo un codice deontologico fra i più rigorosi in Europa, che regola i rapporti tra aziende e tra queste e il mondo scientifico e sanitario.

Dal 2016 prevede, a ulteriore prova di trasparenza, l'applicazione del Codice sulla trasparenza dalla Federazione europea (EFPIA, *European Federation of Pharmaceutical*

Industries and Associations). In base a questo le aziende pubblicano annualmente i dati sulle collaborazioni con i medici e le loro organizzazioni. Un'iniziativa fortemente voluta dalle imprese per rispondere sempre meglio alle crescenti aspettative di trasparenza delle istituzioni e dell'opinione pubblica.

Il Codice è applicato nei 33 paesi europei aderenti a Efpia (Associazioni aderenti a Efpia su www.efpia.eu/about-us/membership) e anche nei paesi che decidono di adottarlo volontariamente. L'area geografica coperta va così dal Portogallo alla Russia, dalla Turchia all'Islanda e dalla Grecia alla Scandinavia.

La collaborazione tra imprese del farmaco e medici, già da tempo molto ben regolata, si articola in diversi ambiti di attività:

- ricerca e sviluppo di nuovi farmaci, attraverso gli studi clinici svolti negli ospedali, nelle università e nelle strutture sanitarie pubbliche e private;
- consulenze scientifiche;
- seminari e convegni scientifici, che offrono informazione e aggiornamento;
- supporto ai congressi e corsi ECM (Educazione Continua in Medicina) organizzati da strutture pubbliche, università, società scientifiche e provider accreditati.

Perché la pubblicazione sia possibile, i professionisti devono dare il loro consenso e, qualora non lo diano, nel rispetto della normativa sulla privacy, i dati vengono pubblicati dalle singole imprese in forma aggregata sul sito aziendale.

Tuttavia va evidenziato come in Italia il consenso alla pubblicazione è stato elevato, pari al 70% dei professionisti, un valore superiore a quello degli altri paesi europei, anche grazie alla positiva collaborazione tra Farindustria, FNOMCeO e le altre associazioni mediche, che insieme hanno concordato una serie di iniziative, per fare emergere e rafforzare la trasparenza che caratterizza l'interazione tra medici e industria del farmaco.

Nella consapevolezza che i rapporti tra aziende e classe medica, oltre a essere disciplinati da norme nazionali e internazionali, si fondano sul rispetto reciproco dei ruoli, in un quadro trasparente di regole deontologiche, che nel caso di Farindustria prevedono controlli rigorosi effettuati secondo precisi iter istruttori da organismi terzi, presieduti da magistrati indicati dal Presidente della Corte di Cassazione.

Uno scambio di conoscenze fondamentale per avere farmaci sempre più efficaci perché – nell'ambito del rapporto tra imprese e medici – le prime favoriscono la formazione e l'aggiornamento scientifico dei camici bianchi mentre questi ultimi rendono disponibili tutte le informazioni utili a migliorare le terapie a beneficio dei pazienti.

Conclusioni

Le imprese del farmaco hanno sempre offerto un contributo molto importante al miglioramento delle condizioni di

salute e al conseguente aumento della aspettativa di vita. E lo fanno ancora di più in questa fase di “Rinascimento” della ricerca, con speranze di cura dalla medicina di precisione e dall’interazione tra scienze biologiche, cliniche e dell’informazione, basate sulla conoscenza dei legami tra DNA, stili di vita e salute.

La farmaceutica è un settore industriale tra i più affascinanti, perché per il nostro settore il presente è già futuro. Perché la R&S è un processo lungo e oggi nascono i farmaci che verranno utilizzati nei prossimi 10 anni. Inoltre, è anche il settore dell’innovazione globale, che vive prima le novità che nascono in tutto il mondo; è successo anni fa con la open innovation e ora l’80% della R&S viene fatta in partnership con strutture pubbliche, università, start up, enti no-profit. E succede oggi, con l’avvio della rivoluzione di Industria 4.0, che vede le imprese già proiettate nell’era digitale, della robotica, dei Big Data.

La considerazione internazionale verso l’Italia è altissima perché co-protagonista di questa rivoluzione che cambia la vita. Noi che siamo hub produttivo, vogliamo diventarlo anche per la R&S. Possiamo farcela, lo testimonia l’eccellenza in ambiti quali le biotecnologie, le terapie avanzate, i farmaci orfani, gli emoderivati, i vaccini, gli studi clinici.

Un progresso che può avere un grande impulso dal progetto dello Human Technopole, che rappresenta una grande opportunità per portare in Italia competenze di eccellenza sui temi della salute e dell’invecchiamento – dalla genomica alla *big data analysis*, passando per la nutrizione e la medicina.

Per il Sistema Italia è il momento di credere di più nel futuro della nostra industria, nell’innovazione e nella voglia di portarla ai pazienti. La governance deve adottare modelli nuovi, per misurare le terapie in funzione dei risultati e del costo complessivo della cura, non di quello delle singole prestazioni.

È una sfida che l’Italia può cogliere grazie alle capacità scientifiche, industriali e regolatorie che ci vengono riconosciute a livello internazionale. E che giustificano la richiesta che l’EMA (*European medicines agency*) venga trasferita in Italia, dato che il nostro sistema ha tutte le carte in regola per accogliere l’ente regolatorio farmaceutico europeo.

Le scelte dei prossimi mesi delle Istituzioni, delle imprese e di tutti gli *stakeholder* determineranno il decennio che verrà. E di questo futuro vogliamo essere protagonisti.

Bibliografia

- AIFA. *I trend del mondo della medicina del 2016*, febbraio 2016.
- AIOM-AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia*, 2015.
- Atella V, Belotti F, Kopinska J, et al. *Il sistema sanitario alla prova della sostenibilità*. CEIS Tor Vergata: Abbvie 2015.
- ATKearney. *Oltre la ricerca: nuovi modelli di innovazione sostenibile per la salute*, 2016.
- Bain&Company. *Analisi della filiera dell’industria farmaceutica in Italia: focus Ricerca e Sviluppo*, maggio 2016.
- Censis. *I costi sociali ed economici della malattia di Alzheimer*, 2007.
- EFPIA. *Health & Growth Evidence*, 2015.
- European Medicines Agency. *Annual Report 2015*, maggio 2016.
- Eurostat. *Population and social conditions statistics*, 2016.
- Farindustria-EY. *Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia*, 2016a.
- Farindustria-EY. *Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia*, 2016b.
- Farindustria-Fondazione Symbola. *Indagine sulle strategie di investimento delle imprese del farmaco in Italia*, giugno 2016.
- Farindustria. *Indicatori farmaceutici*, 2016.
- Farindustria *Imprese del farmaco e ricerca: l’innovazione che cambia la vita*, 2016.
- FAVO-Censis. *Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici*, 2014.
- Lichtenberg FR. *Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing and high-income countries, 2000-2009*. National Bureau of Economic Research, luglio 2013.
- Mennini FS. *Costi assorbiti dalle patologie HCV-indotte in Italia*, 2015.
- OECD. *Health Statistics*, 2016.
- Pani L. *L’innovazione sostenibile: il farmaco e le sfide per il futuro del nostro Servizio Sanitario Nazionale*. Milano: Edra 2016.
- Pao W, Hutchinson KE. *Chipping away at the lung cancer genome*. Nat Med 2012;18:349-51.
- Pharma su *Health Advances analysis, WHO Mortality Database, My Cancer Genome website – Molecular Profiling of Lung Cancer*, 2016.
- PhRMA da *WHO Mortality Database*, febbraio 2016.
- PhRMA. *Value of personalized medicine*, Spring 2016
- PhRMA. *25 Years of Progress Against Hepatitis C*, 2014.
- PhRMA. *Biopharmaceutical research industry profile*, aprile 2016.
- PhRMA. *Pharma Profile*, 2015.
- SCImago Journal and Country Rank, 2016 (<http://www.scimagojr.com>).
- US Food and Drug Administration. *Novel drug 2015: Summary*, gennaio 2016.
- World Health Organization, *World Health Statistics*, 2016.