

Morgana Giusti

Nuovi modelli di business per le cure di domani



Le terapie avanzate rappresentano la frontiera più avanzata biofarmaceutica ma per sostenere gli elevati costi di sviluppo e somministrazione dei nuovi farmaci, sarà necessario individuare forme innovative di collaborazione tra tutti gli attori coinvolti

L'Italia ha storicamente svolto un ruolo di primo piano nella ricerca di frontiera nel campo delle terapie avanzate, settore che include le terapie cellulari, geniche e i prodotti di ingegneria dei tessuti. Questo ruolo è confermato dal fatto che ben tre dei sei advanced therapy medicinal products (Atmp) attualmente autorizzati nell'Unione Europea sono frutto della ricerca e sviluppo 'made in Italy' (vedi tabella a pagina 90). Trentasei progetti della pipeline biotech italiana sono nell'area delle terapie avanzate, di cui ventidue in fase preclinica, otto in clinica e tre in fase 3, sviluppati secondo la normativa dei trapianti (dati Assobiotec, BioItaly report 2018). Le aree terapeutiche più interessate sono l'oncologia (circa 30% dei progetti), seguita dall'area muscolo-scheletrica (19%) e dermatologica (17%). La messa a punto di terapie geniche si avvale soprattutto di tecnologie basate sull'utilizzo di oligonucleotidi (30%) e di piattaforme che permettono di ottenere i vettori virali usati per correggere i difetti genetici all'origine delle patologie (13%). Non meno importante è il settore delle biotecnologie applicato alla diagnostica, visto il ruolo sempre più importante dei biomarcatori nell'indirizzare gli interventi di medicina personalizzata, e quello delle cosiddette Gpta (genomica, proteomica e tecnologie abilitanti, come l'analisi dei big data).



Il forte dinamismo del settore è confermato sia a livello di ricerca all'interno delle università e centri di ricerca del Belpaese (che primeggiano per numero di pubblicazioni nel campo delle malattie rare, secondo i dati Assobiotech), sia a livello industriale, dove si assiste a una fase di consolidamento dell'impresa nazionale (vedi box "Il comparto biotech in Italia"). Particolarmente attiva, da questo punto di vista, è la fitta rete di piccole e medie imprese focalizzate sulle attività di ricerca e sviluppo, che richiedono un elevatissimo grado di specializzazione. Non può che destare motivi di riflessione il fatto che, a fronte del successo finora dimostrato delle Atmp italiane giunte al traguardo dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i dati dell'ultimo rapporto Assobiotech indicano che l'Italia è ancora fanalino di coda in Europa per investimenti in attività di ricerca e sviluppo. A livello di fondi europei per la ricerca, solo il 2% dei fondi della prima call dello strumento SME 2018-2020 sono andati a imprese italiane, e nessun progetto ERC sarà svolto presso una struttura di ricerca italiana, riporta il documento dell'associazione delle aziende biotecnologiche. «Oggi le terapie avanzate corrispondono a ciò che negli anni '50-'60 rappresentavano i primi antibiotici: farmaci assolutamente rivoluzionari e, come tali, che necessitano di trovare sistemi sempre più efficienti di produzione e controllo», sottolinea **Maria Luisa Nolli**, pioniera del settore in Italia (nel 1999 ha fondato Areta International, una società di biotecnologie nel settore delle colture cellulari) e attualmente a guida della società di trasferimento tecnologico industriale NCNBio, da lei stessa fondata.

Il problema è la sostenibilità

«Occorre trovare un sistema sostenibile per le terapie avanzate. Oggi, per esempio, i test di controllo qualità richiesti a volte superano come costo quello della produzione. Da una parte, questo fenomeno è tipico dei farmaci innovativi, poiché non li si conosce ancora bene e quindi il legislatore richiede un numero maggiore di test a tutela della sicurezza per i pazienti. Dall'altra parte, però, ciò comporta costi veramente importanti. Bisognerà

cercare di rendere più efficienti i processi di produzione e di arrivare ad avere test di controllo che non siano eccessivi e che si devono inserire in un sistema di qualità robusto. Queste terapie, inoltre, devono essere rese sostenibili anche con sistemi di pagamento differenti da quelli attuali», spiega Maria Luisa Nolli.

A questo riguardo, il dibattito sui possibili modelli utilizzabili (come quello basato sul valore o quello integrato) è molto attivo non solo in Italia, dove da anni si attende la nuova governance della farmaceutica. Un passo deciso verso la cosiddetta "outcome-based healthcare" è stato recentemente preso da Efpia, la federazione europea dell'industria farmaceutica, in un'intervista del suo direttore esecutivo Strategy and Healthcare Systems, Thomas Allvin, alla rivista online Health Europa.

Ma la sostenibilità non passa solo dal piano economico: altrettanto importante è la sostenibilità in termini di risorse umane disponibili per un settore in forte crescita come quello delle biotecnologie, risorse che devono possedere una serie di competenze ancora poco diffuse nei percorsi formativi tradizionali. Per Maria Luisa Nolli è necessario investire in una formazione che tocchi tutti i livelli: «bisogna infondere già ai ragazzi giovani concetti che siano completamente diversi. Questa formazione deve toccare non solo il giovane ricercatore che si appresta a entrare nel mondo del lavoro, ma anche l'economista che deve valutare i processi, o chi si occupa dei brevetti». Da questo punto di vista, per l'esperta non è un problema il fatto che sempre più giovani, una volta formati in Italia secondo gli alti standard tipici della scuola secondaria e del sistema universitario del nostro Paese, si trasferiscano poi a lavorare all'esterno, privando così il paese di preziose risorse a fronte dei costi formativi sostenuti. «Ben venga che vadano fuori se c'è un sistema flessibile di andata e ritorno - sottolinea Nolli -. Qualcuno può tornare, qualcun altro rimane all'estero e può cooptare altri ricercatori esteri per costruire un network. Se si affronta il problema in modo differente, allora diventa una risorsa l'aver lo studente italiano negli Stati Uniti o in Giappone».

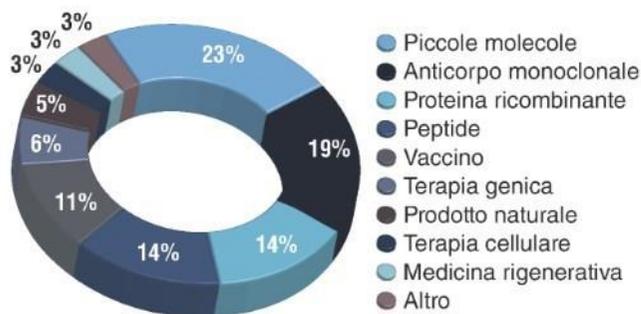


Figura 1 - La piattaforma tecnologica italiana delle biotech per la salute

(fonte: Assobiotech, BiolnItaly report 2018)

Nuove terapie per gruppi ristretti

La prospettiva da cui bisogna guardare alle terapie avanzate è completamente diversa da quella tipica che delineava lo sviluppo di un farmaco tradizionale: il modello, infatti, non è più quello dello sviluppo massivo di farmaci destinati a grandi popolazioni, ma piuttosto quello tipico della medicina personalizzata, che vede farmaci "paziente specifici" o per nicchie di pazienti. «Questa è l'altra grande rivoluzione, e la domanda da porsi è se il mondo farmaceutico, ma anche lo stesso mondo biotech, sono preparati per sviluppare questi tipi di terapie», si chiede Nolli. Il problema di fondo è come gestire dal punto di vista del modello di business le complesse interazioni tra i numerosi partner del processo, molti dei quali sono partner "non convenzionali" (come ospedali e centri universitari) se visti nell'ottica dell'industria tradizionale. Sono spesso proprio questi centri a detenere il know-how necessario a gestire - in caso di terapia autologa - il flusso di materiale biologico dal paziente al centro incaricato delle modifiche geniche, e indietro al paziente stesso. Non meno complesse sono le terapie allogeniche, dove i costrutti cellulari o genetici vengono prodotti e conservati in apposite cell factories per poter poi essere somministrati a coorti molto ristrette e selezionate di pazienti. «L'ospedale ha un ruolo fondamentale: non è un caso che in Italia ci siano officine farmaceutiche autorizzate, per la produzione delle terapie avanzate che sono contigue agli ospedali», aggiunge la fondatrice di NCNBio. Esempi di eccellenza al riguardo li

troviamo all'ospedale Bambino Gesù di Roma, al San Gerardo di Monza, al San Raffaele di Milano. Officine farmaceutiche che erano in numero di quindici alla fine di settembre 2016 (ultimi dati Aifa disponibili sul sito dell'Agenzia), e nella grande maggioranza dei casi sono diretta emanazione degli ospedali stessi.

Focus sulle malattie rare

Sono circa 7 mila le malattie rare identificate a livello mondiale, e per le quali i ricercatori stanno cercando delle opzioni di cura. «Patologie che probabilmente esistevano anche in passato, ma che non si era in grado di diagnosticare perché non c'erano gli strumenti adatti. La genomica ha permesso una sofisticazione incredibile della diagnostica, che però non trova ancora un riscontro adeguato nella terapia», spiega Maria Luisa Nolli. Se fino a pochi anni fa le malattie rare erano guardate quanto meno con sospetto dalle aziende del farmaco, a causa dei pochi pazienti a fronte degli alti costi di sviluppo dei prodotti, il panorama odierno ha cambiato drasticamente prospettiva e vede il costante aumento degli investimenti sulla ricerca per le malattie rare. «Le grandi aziende non investono direttamente, lo fanno, ad esempio, attraverso le charities. Basti pensare al modello di Telethon: Gsk, a cui è stato licenziato il prodotto (Strimvelis, NdR), a sua volta lo ha poi affidato alla sua startup Orchard Therapeutics. Il problema rimane quello di segmentare il rischio, si sta studiando solo oggi il modello di sostenibilità per queste terapie. Le terapie avanzate sono anche un modello di outsourcing per le aziende multinazionali, verso cui si stanno espandendo, ad esempio, realtà come Novartis, Gilead, Celgene, Takeda, Sanofi».

Individuare i progetti più promettenti

La letteratura scientifica è ricca di quotidiani annunci di nuovi possibili target terapeutici e di tecnologie che sulla carta si prospettano risolutive per molti e gravi problemi per la salute dei pazienti. Una delle sfide principali per le aziende attive nel campo delle terapie avanzate - sia quelle che investono in ricerca di base e nelle prime fasi di sviluppo, sia quelle più grandi in cerca di progetti più maturi che possano giungere rapidamente al mercato - è proprio quella di identificare i target

più promettenti all'interno di questa pletera d'informazioni. Secondo Nolli, da questo punto di vista uno dei modelli al momento più validi è quello della "target disease", in cui l'obiettivo dell'investimento è la malattia da curare.

«L'investimento nelle malattie rare da parte delle aziende oggi diventa anche un fattore sociale, a cui in passato non veniva data la stessa enfasi», aggiunge l'esperta di biotech. L'uscita delle attività di ricerca diretta da parte delle aziende biofarmaceutiche richiede l'affermarsi di modelli di tipo collaborativo, in cui il dialogo e la collaborazione efficace tra i partner sono elementi chiave di

successo alla stregua della validità scientifica della tecnologia. «Il centro che ha visto emergere la propria ricerca di base magari la licenzia a una piccola biotech, che a sua volta verrà poi contattata dallo sponsor. Oppure il centro di ricerca, che può anche essere interno a un ospedale, viene direttamente finanziato dalla grande azienda. L'obiettivo è, in ogni caso, arrivare alla proof of concept, alla dimostrazione che i dati in vitro e in vivo di preclinica sono convincenti. Allora subentrano le aziende, che finanziano le tappe successive sulla base di un upfront e milestones al raggiungimento dei risultati. A seconda del tipo

IL COMPARTO BIOTECH IN ITALIA

Nel 2017 sul territorio italiano erano presenti 571 aziende biotech, di cui il 57% (323) focalizzate in modo preponderante in attività di ricerca e sviluppo (dati Assobiotech). Gli investimenti complessivi in R&D intra- ed extra-muros del settore ammontavano a 2,15 miliardi di euro, di cui oltre 760 milioni dedicati alla R&S biotech (+22% nel periodo 2014-2016).

Il fatturato totale è cresciuto del 12% nel periodo 2014-2016, fino a un totale di 11,5 miliardi di euro. In parallelo, anche la forza lavoro ha fatto segnare una crescita in doppia cifra (+17%), e ora conta circa 13 mila unità. La Lombardia è la regione leader del settore sia per numero d'impresе che per attività di ricerca, seguita da Piemonte, Emilia-Romagna e Lazio. L'export delle imprese biotech italiane è stato pari a 11,3 miliardi di euro nel 2016, il 2,9% del totale delle imprese in Italia.

I dati dell'associazione di

categoria indicano anche che il comparto sta vivendo una fase di consolidamento e cambiamento strutturale, con concentrazione verso le realtà imprenditoriali più solide e competitive. Ciò a fronte di un tessuto imprenditoriale che non sfugge alla caratteristica tutta italiana di prevalenza delle piccole e medie imprese, che rappresentano ancora il 76% del totale. Particolarmente rilevante (89%) la quota di Pmi focalizzate su attività di R&D biotech.

Un andamento che, secondo Assobiotech, riflette l'ormai consolidata divisione della catena dei valori tipica della catena di sviluppo biofarmaceutico, in cui le grandi imprese ricercano, in realtà più piccole e specializzate posizionate in forte prossimità degli ambienti accademici a più alta intensità di ricerca, le competenze di frontiera necessarie per lo sviluppo di queste nuove tipologie di

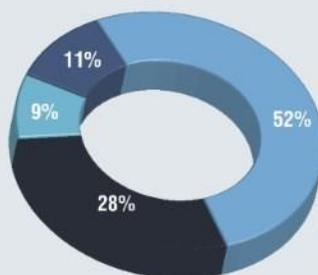


Figura 2 - Le specializzazioni dell'industria biotech italiana
(Fonte: Assobiotech, BioInItaly report 2018)

interventi terapeutici. Andando a guardare più specificatamente i numeri delle imprese biotech del settore salute, esse rappresentano poco più della metà del totale (52%, 295 imprese) (figura 2); di queste, la maggior parte (183 pari al 62%) sono aziende dedicate alla ricerca. Significativamente, ben l'88% di tali aziende (161) sono a capitale italiano. Il comparto salute presenta anche la quota maggiore di addetti R&D (76%) e la quota maggiore d'investimenti (91%), e genera oltre 8 miliardi e mezzo di fatturato (74% del totale). Nel 2017 la pipeline italiana dei prodotti biotech in sviluppo contava 90

candidati farmaci in sviluppo clinico, 145 progetti in fase preclinica e 80 allo stadio di discovery. Focus principale dell'interesse dei ricercatori italiani sono l'oncologia e, più in generale, le aree di maggiore bisogno clinico, come le malattie neurologiche e degenerative, le malattie infettive e lo sviluppo di vaccini. Un settore emergente ma di fondamentale importanza è quello delle tecnologie Gpta (genomica, proteomica e tecnologie abilitanti), che contava, nel 2017, 65 imprese (11% del totale) impegnate soprattutto in ricerca di base.

Fonte: Assobiotech, BioInItaly Report 2018



di contratto, poi, la proprietà intellettuale rimane al centro di ricerche che ha concepito la tecnologia, oppure passa all'azienda, o viene condivisa», spiega Maria Luisa Nolli.

Le sfide produttive e dei costi

Una delle sfide principali nello "scaling up" della produzione delle terapie avanzate è quello della rispondenza ai criteri di good manufacturing practices, che da novembre 2017 sono disponibili anche in una versione dedicata specificamente alle Atpm messa a punto da Ema. La peculiarità delle terapie avanzate nel rivolgersi al singolo paziente o a nicchie di pazienti sta anche rivoluzionando il mondo della produzione, con un trend che vede sempre di più la costruzione di impianti produttivi concepiti con criteri appropriati per la produzione di lotti dedicati, con bioreattori monouso e ad alta superficie rispetto al volume. Impianti produttivi che sembrano più laboratori sofisticati se confrontati con quelli tradizionali. Anche il percorso di sviluppo clinico viene spesso affrontato sfruttando procedure ad hoc, ad esempio lo schema Prime di Ema, rivolto in modo particolare ai nuovi farmaci per bisogni clinici orfani. Nei suoi primi due anni di applicazione l'Agenzia europea dei medicinali ha valutato 177 domande di eleggibilità al programma, accogliendone 36. Oltre un terzo delle domande (39%) erano riferite a prodotti Atpm, mentre l'area terapeutica che ha visto il maggior numero di

richieste di accessibilità è stata l'oncologia, seguita dalla neurologia. «Le fasi 3 per questo tipo di prodotti differiscono spesso dai disegni tradizionali degli studi clinici in quanto, non essendoci spesso altre cure per queste malattie, la fase 3 non può essere un confronto della terapia avanzata rispetto ad altri farmaci già in uso», sottolinea Nolli. Non meno sfidante è l'aspetto del pricing dei nuovi trattamenti e della conseguente possibilità dei pazienti di accedervi, e dei payer di mettere a punto le politiche di rimborso. Glybera, il primo farmaco di terapia genica registrato nel 2012 da uniQure, è stato discontinuato in Europa a ottobre 2017. Il prodotto era venduto a 1 milione di dollari a trattamento per una deficienza ereditaria della lipoproteina lipasi (una malattia ultra-rara che colpisce una persona su un milione).

La prima terapia approvata a base di cellule Car-T (Kymriah di Novartis, venduta al costo di 373 mila euro per trattamento, allineato con quello del competitor Yescarta di Gilead) ha fatto registrare vendite nel Q1 2018 per un totale di 12 milioni di dollari, al di sotto delle aspettative. In questo caso il prodotto è indicato per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica e nei giovani adulti, ed è stato approvato in un secondo tempo anche per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma a grandi cellule B. In quest'ultimo caso, il prezzo per trattamento sale a 475 mila dollari, che - secondo quanto negoziato negli Usa -

I SEI PRODOTTI ATMP AUTORIZZATI IN EUROPA

PRODOTTO /INN	INDICAZIONE TERAPEUTICA	SVILUPPATORE / LICENZIATARIO	DATA APPROVAZIONE
Alofisel (darvadstrocel)	Fistole perianali in pazienti con malattia di Crohn	TiGenix / Takeda	Marzo 2018
Spherox (sferoidi di condrociti autologhi associati a matrice umana)	Difetti della cartilagine del ginocchio	Co.Don	Maggio 2017
Zalmoxis (Linfociti T allogenici geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso (ΔLNGFR) e la timidina chinasi del virus herpes simplex I (HSV-TK Mut2))	Trattamento aggiuntivo nel trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche (HSCT) in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio	MolMed /Dompé	Giugno 2016
Strimvelis (frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ che contiene cellule CD34+ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana)	Ada-Scid	Telethon, Ospedale San Raffaele (MI)/Gsk, Orchard	Aprile 2016
Imlygic (talimogene laherparepvec)	Melanoma	BioVex / Amgen	Ottobre 2015
Holoclar (cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali)	Ricostruzione della cornea in pazienti adulti affetti da deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave, provocato da ustioni oculari	Holostem, Centro di Medicina Rigenerativa "S.Ferrari" / Chiesi	Marzo 2015

devono essere interamente pagati solo se il paziente risponde al farmaco entro il primo mese dalla somministrazione. Novartis ha anche acquistato per 170 milioni di dollari il diritto a commercializzare in tutti i territori tranne gli Stati Uniti il prodotto Luxturna di Spark Therapeutics, attualmente in attesa di approvazione in Europa, per alcune problematiche degli occhi che portano alla cecità. In questo caso, il costo di trattamento per occhio fissato da Spark negli Usa ammonta a 425 mila dollari. Infine, a marzo 2018, è stata approvata in Europa la prima terapia cellulare allogenica a base di cellule staminali per il trattamento delle fistole perianali in pazienti affetti da morbo di Crohn. Il prodotto (Alofisel-darvadstrocel) è stato sviluppato da TiGenix e dato in licenza a Takeda.

Investire per mantenere la leadership

«Si stanno anche attivando molti nuovi siti di somministrazione, autorizzati a trattare i pazienti con le nuove terapie avanzate. Ma bisogna continuare, non fermarsi qui, vogliamo mantenere alta la ricerca italiana: serve che il sistema Paese sostenga questo tipo di eccellenza nella ricerca

delle terapie avanzate, a tutti i livelli», è l'appello che Maria Luisa Nolli rivolge alle istituzioni. Obiettivo che è condiviso con il gruppo di lavoro Cell & gene therapy di Assobiotec, che Nolli coordina insieme a **Luigi Boano**, general manager di Novartis Oncology Italia.

«L'Agenzia italiana del farmaco è ben attrezzata per gestire questa tipologia di nuovi prodotti, e spesso le posizioni prese dal nostro ente regolatorio fungono da esempio per altri paesi. Detto questo, sarebbe importante, ad esempio, accelerare le tempistiche di autorizzazione, che soffrono di un iter burocratico a volte un po' pesante. Bisognerebbe anche trovare un sistema in grado di sostenere questi farmaci, che ad oggi sono ancora molto costosi. Questo è il lavoro che si sta svolgendo nei gruppi di lavoro delle associazioni di impresa e associazioni scientifiche come Afi», riferisce l'esperta, che sottolinea come nel campo delle terapie avanzate l'Italia abbia fatto da pioniera in quanto a rigore dell'impianto regolatorio per l'autorizzazione dei nuovi prodotti. «Oggi questo rigore è servito a costruirsi una reputazione molto solida, che è un elemento riconosciuto a livello internazionale», chiosa Nolli.