



Università
Ca' Foscari
Venezia

Corso di Laurea Magistrale
in Economia e Gestione delle
Aziende

Tesi di Laurea
Magistrale

Le nuove sfide per la Ricerca e Sviluppo dell'industria farmaceutica: il caso dell'ecosistema senese

Relatore

Prof.ssa Anna Moretti

Correlatore

Prof. Salvatore Russo

Laureando

Francesco Saverio Fraccaro

Matricola 861406

Anno Accademico

2020 / 2021

Ringraziamenti

Prima di iniziare questo elaborato, desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno aiutato e supportato durante il percorso.

Ringrazio, innanzitutto, la relatrice Professoressa *Anna Moretti* che durante i sei mesi di redazione della tesi ha saputo orientarmi e indirizzarmi nella fase di ricerca e di stesura dell'elaborato.

Ringrazio per la disponibilità dimostrata l'azienda *Achilles Vaccines* e le persone che hanno contribuito attivamente alla ricerca fatta sull'ecosistema senese: Prof.ssa *Annalisa Santucci*, Dott. *Ernesto di Iorio*, Prof. *Lorenzo Zanni* e Dott. *Lorenzo Pellegrini Quarantotti*.

Ringrazio tutti i compagni di studio conosciuti durante questi anni, e specialmente *Carlotta*, *Michela*, *Mario*, *Francesca*, *Olga* e *Michele*, con i quali ho avuto la possibilità di sviluppare progetti universitari, condividere la tensione preesame, ma anche i momenti più conviviali e gioiosi. È anche grazie a Voi se sono riuscito ad arrivare a questo obiettivo della mia, ancor breve, carriera.

Ringrazio *Giulia* che mi ha supportato incondizionatamente nei momenti più difficili ed è stata al mio fianco in quelli più felici, che ogni giorno mi ha insegnato a non mollare, ad analizzare i miei errori e a trovare il modo per migliorarmi costantemente.

E, infine, un ringraziamento speciale ai miei *genitori* e a mia *zia Tiziana*, loro che mi hanno dato fiducia quando non credevo abbastanza in me stesso e mi hanno sempre sostenuto.

Sommario

Ringraziamenti

Introduzione	1
Capitolo 1 - Il settore farmaceutico e biofarmaceutico	3
1.1 I medicinali e le definizioni di AIFA, Unione Europea e FDA	3
1.2 La Ricerca & Sviluppo nel settore farmaceutico	4
1.3 Il rapporto tra vendite e investimenti nella R&S	6
1.4 Le fasi del processo di scoperta e sviluppo di un farmaco	8
1.4.1 Scoperta e Sviluppo	9
1.4.2 Sperimentazione Preclinica	9
1.4.3 Sperimentazione Clinica	10
1.4.4 Attività Regolatoria o di Autorizzazione all'immissione al Commercio	11
1.4.5 Monitoraggio della Sicurezza e dell'Efficacia post-commercializzazione	11
1.5 Tempistiche, costi, tasso di successo	12
1.5.1 Tempistiche di ricerca, scoperta e sviluppo di un farmaco	12
1.5.2 Tasso di successo delle fasi di sviluppo e nuove approvazioni	13
1.5.3 Costi di ricerca e sviluppo	17
1.6 Dalla Ricerca allo Sviluppo: internalizzazione, esternalizzazione e Contract Research Organization (CRO)	19
1.6.1 Dall'internalizzazione all'esternalizzazione	19
1.6.2 Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO)	24
1.7 Profittabilità e prospettive future	26
Capitolo 2 - La Ricerca e Sviluppo di fronte alle innovazioni metodologiche, tecnologiche e scientifiche	27
2.1 La gestione del progetto di Ricerca e Sviluppo	27
2.1.1 Dal modello Waterfall al modello Agile	27
2.1.2 Il Dynamic System Development Method nella R&S farmaceutica	30
2.2 Da "in vitro" a "in silico": l'avvento dell'Intelligenza Artificiale	32
2.2.1 Dal Design of Experiments (DoE) all'Open Data	32
2.2.2 L'avvento dell'Intelligenza Artificiale	35

2.3	Come la genomica sta cambiando la scienza: due esempi	38
2.3.1	Un esempio di innovazione metodologica: Reverse Vaccinology	40
2.3.2	Un esempio di innovazione tecnologica: mOMVs (modified Outer Membrane Vesicles)	42
Capitolo 3 -	Caso Studio: Toscana, Siena e Achilles Vaccines	43
3.1	Domanda di ricerca e letteratura di riferimento	43
3.2	Il comparto farmaceutico di fronte alla sfida della Sostenibilità	45
3.3	Metodologia e introduzione al caso studio	49
3.3.1	La metodologia	49
3.3.2	Il settore farmaceutico in Italia	52
3.3.3	Il Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita	57
3.3.4	L'ecosistema senese	60
3.4	Achilles Vaccines: networking, Intelligenza Artificiale e SDGs	65
3.4.1	Achilles Vaccines	65
3.4.2	Verso una Ricerca e Sviluppo internazionale e "sostenibile"	68
3.5	Risultati	71
3.5.1	Sviluppo dell'ecosistema	74
3.5.2	Mantenimento del Vantaggio Competitivo	76
3.5.3	Efficienza	77
3.5.4	Transizione	78
3.6	Discussione dei risultati	79
3.6.1	Considerazioni indotte dai risultati	79
3.6.2	Dalla Transizione globale al mantenimento del vantaggio competitivo	80
Conclusioni		82
Bibliografia		86
Sitografia		93
Appendice 1		95

Introduzione

Questo lavoro intende descrivere l'impatto delle più recenti evoluzioni metodologiche, tecnologiche e scientifiche introdotte nell'ambito della Ricerca e Sviluppo (R&S) farmaceutica e più in generale nel settore delle Scienze della Vita o Life Science (LS)¹, e come queste possano essere utilizzate per far fronte alle principali sfide del settore, quali la crescita del costo medio, dei tempi e dei rischi legati al processo di scoperta di un nuovo farmaco, e di quelle poste dall'avvento dello Sviluppo Sostenibile² e dei Sustainable Development Goals³ delle Nazioni Unite.

Questo scenario sarà poi confrontato con quanto avviene all'interno del comprensorio senese del Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita, che si caratterizza già adesso per il suo grado di innovatività e rapida adesione ai principi dell'Industria 4.0 e dello Sviluppo Sostenibile.

L'analisi del caso empirico è iniziata durante la mia esperienza di tirocinio universitario all'interno di Achilles Vaccines, azienda biotech con sede a Siena, che mi ha permesso di entrare in contatto con le dinamiche territoriali, introducendomi direttamente alla complessa rete di attori pubblici e privati che vi operano.

L'obiettivo di questa analisi è, quindi, quello di comprendere le dinamiche interne all'ecosistema senese e come esse stiano mutando al fine di sfruttare la transizione globale per acquisire ancor maggior vantaggio competitivo.

Il presente lavoro di tesi è stato organizzato in modo da inquadrare all'interno del *primo capitolo* il fenomeno della R&S nell'industria farmaceutica e biofarmaceutica, a partire dalle definizioni terminologiche, per poi descrivere il mercato e le sue tendenze, portando avanti un'analisi comparativa degli studi quantitativi condotti negli ultimi trent'anni focalizzati sugli esiti in termini di costi, tempi e successi della scoperta di nuovi farmaci.

Nel *secondo capitolo* si descrive come l'introduzione di nuovi modelli di gestione dei processi interni e di collaborazione, l'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale e la genomica consentano di affrontare le sfide più recenti di questo settore.

¹ Scienze della Vita: si intendono tutte le espressioni applicative delle scienze legate alla biologia e alla chimica. All'interno della tesi, si fa riferimento in particolare all'ambito riferito alla cura della persona umana, tralasciando gli aspetti che riguardano gli utilizzi di quelle scienze in aree quali la veterinaria, l'agricoltura, la trasformazione e conservazione alimentare, ecc.

² Fonte: un.org

³ Ibidem

Introdotta dall'attuale situazione dell'industria farmaceutica italiana e del Distretto Tecnologico Toscano, il *terzo capitolo* è dedicato al caso studio, ovvero un'analisi induttiva dell'ecosistema senese delle Life Science, svolta anche attraverso interviste con i protagonisti di quel cluster, e con particolare attenzione al caso di Achilles Vaccines, una piccola azienda che punta proprio sulle più recenti innovazioni e ha costruito intorno a sé un network di collaborazione nazionale e internazionale per migliorare le proprie performance in un settore competitivo come quello della produzione dei vaccini e degli anticorpi monoclonali.

In chiusura, si identificano le caratteristiche della transizione globale del settore LS e la loro relazione con il profondo mutamento economico indotto dalle politiche indirizzate al raggiungimento degli SDGs.

Capitolo 1 - Il settore farmaceutico e biofarmaceutico

1.1 I medicinali e le definizioni di AIFA, Unione Europea e FDA

Nell'approcciare un tema quale l'innovazione nei processi di R&S nel settore farmaceutico è senz'altro opportuno chiarire la differenza tra medicinali di origine farmaceutica e biofarmaceutica.

Secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)⁴, un farmaco o medicinale è *ogni sostanza o associazione di sostanze, organica o inorganica, che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica*.⁵ Ogni farmaco è composto da un principio attivo, da cui dipende l'azione e l'efficacia, e da cosiddetti eccipienti, ovvero materiali privi di ogni capacità terapeutica.⁶

Rientrano nella cerchia dei medicinali i biofarmaci, ovvero farmaci che contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico.⁷

Un biofarmaco agisce sulla base delle interazioni tra elementi biologici vivi ed è realizzato tramite metodi biotecnologici e non esclusivamente chimici, coinvolgendo organismi e bioprocessi, definiti come la produzione di un materiale a valore aggiunto da una fonte vivente. Il componente chiave del sistema è che l'organismo sorgente è vivo e risponde all'ambiente fisico-chimico circostante (Cossar, 2011). In base a questa definizione sono definiti biofarmaceutici i prodotti derivanti da proteine ricombinanti, anticorpi sia monoclonali che policlonali, raccolte di liquidi cellulari coltivati in vivo, enzimi, immunoglobuline, allergeni e cellule o tessuti coltivati. Sono intesi nel novero di prodotti biofarmaceutici anche sieri e vaccini (Rader, 2005).

Adeguandosi ai contesti scientifici e industriali delle diverse aree, l'Unione Europea e la U.S. Food and Drug Administration (FDA)⁸ utilizzano definizioni puntuali:

- secondo il regolamento dell'Unione Europea n. 2309/93 del 22 luglio 1993 i prodotti biofarmaceutici sono medicinali derivati dai seguenti procedimenti biotecnologici:
 - tecnologie del DNA ricombinante;

⁴ L'Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA - è un ente pubblico che opera sul suolo italiano col fine di garantire l'accesso al farmaco e la tutela del diritto alla salute (art. 32 Costituzione Italiana) attraverso l'unitarietà del sistema farmaceutico, dialogando con il mondo medico-scientifico, Regioni, Agenzie di altri Paesi e imprese. Fonte: aifa.gov.it

⁵ Fonte: salute.gov.it

⁶ Fonte: agenziafarmaco.gov.it

⁷ Fonte: aifa.gov.it

⁸ U.S. Food and Drug Administration: ente regolatore statunitense riguardo a prodotti alimentari e farmaceutici.

- espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi;
 - metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali;
- mentre il codice di regolamentazione federale della FDA classifica la maggior parte dei prodotti biofarmaceutici come “biologics”, la cui definizione data dalla FDA recita (Code of Federal Regulations, 2001):
 - *“Biological product means a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, protein, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings.”*

escludendo dal novero dei biofarmaci la presenza di cellule umane manipolate e coltivate, terapie a base di tessuti e prodotti a terapia genica (Walsh, 2002).

La differenza tra le due espressioni connota un tratto tipico che distingue Agenzia europea per i medicinali (EMA)⁹, ente regolatore dell’Unione Europea, dalla statunitense FDA, laddove la prima si occupa in maniera sostanziale delle tecnologie, oltre che del farmaco, mentre la seconda esercita la propria attività avendo come focus gli esiti e le caratteristiche farmacologiche dei prodotti presi in esame.

1.2 La Ricerca & Sviluppo nel settore farmaceutico

L’attività di Ricerca e Sviluppo è stata definita dall’Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD), all’interno del *Frascati Manual*, come:

Research and experimental development (R&D) comprise creative and systematic work undertaken in order to increase the stock of knowledge – including knowledge of humankind, culture and society – and to devise new applications of available knowledge.

⁹ L’agenzia europea per i medicinali - EMA – è l’ente regolatore che opera sul suolo europeo facilitando lo sviluppo e l’accesso ai medicinali, autorizza l’immissione nel mercato di essi e ne monitora l’efficacia. Fonte: ema.europa.eu

Un'attività di R&S può essere definita tale se è contemporaneamente (Frascati Manual, 2015):

- Nuova, deve cioè avere come obiettivo quello di giungere a nuove scoperte;
- Creativa, ovvero basarsi su concetti e ipotesi originali che migliorano la conoscenza esistente;
- Incerta, quindi essere priva di un risultato finale prevedibile a priori;
- Sistematica, cioè deve essere condotta in modo pianificato e completa di una descrizione del processo usato e dei risultati ottenuti;
- Trasferibile e/o riproducibile, cosicché il metodo di ricerca e gli esperimenti possano essere riprodotti altrove e nelle medesime condizioni, così verificando o falsificando i risultati pubblicati.

L'attività di Ricerca & Sviluppo viene solitamente divisa in ricerca di base, ricerca applicata e sviluppo sperimentale.

La **Ricerca di Base**, anche detta *pura*, consiste in attività sperimentali o teoriche svolte per comprendere meglio un argomento e acquisire nuove conoscenze in un'area scientifica (Schilling & Izzo, 2017).

La **Ricerca Applicata** è un'attività di indagine pianificata e originale svolta per acquisire nuove conoscenze da utilizzare al fine di sviluppare nuovi prodotti da inserire nel mercato.

Lo **Sviluppo Sperimentale** è l'acquisizione, la combinazione, la strutturazione e l'utilizzo delle conoscenze e capacità esistenti di natura scientifica, tecnologica, commerciale e di altro tipo allo scopo di sviluppare prodotti, processi o servizi nuovi o migliorati.¹⁰

La Ricerca & Sviluppo (R&S) quindi comprende le attività che le aziende intraprendono per innovare e introdurre nuovi prodotti e servizi sul mercato.

La Ricerca e sviluppo in ambito farmaceutico non equivale a *innovazione*¹¹, ma è un elemento cardine del processo che conduce alla realizzazione di un medicinale innovativo, cioè caratterizzato dalla cosiddetta "novità di efficacia" (Morgan et al., 2008), ovvero la capacità di rispondere in maniera efficace, sicura a necessità sanitarie nuove o con maggior facilità o flessibilità d'uso rispetto a farmaci già noti. Per questo motivo lo standard di innovazione

¹⁰ Commissione Europea, Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione. 2014/C 198/01. Comunicazione della Commissione 27/06/2014.

¹¹ In questo documento la definizione utilizzata del termine "innovazione" è quella data da European Central Bank: *Innovation describes the development and application of ideas and technologies that improve goods and services or make their production more efficient.* Fonte: ecb.europa.eu

cambia nel tempo e ciò che prima era innovazione perde questa caratteristica quando i risultati del medicinale di riferimento sono superati da altre specialità.

L'innovazione farmaceutica può essere pertanto chiamata incrementale o radicale a seconda che il farmaco vada a rispondere ad un bisogno medico insoddisfatto oppure migliori i risultati del trattamento precedente (efficacia comparativa).

1.3 Il rapporto tra vendite e investimenti nella R&S

I ricavi totali del settore farmaceutico presentano una tendenza in costante crescita fin dall'inizio del secolo e nel 2019 hanno raggiunto i 1250,4 miliardi di dollari statunitensi di ricavi, facendo registrare un +50,5% nell'ultima decade¹². A livello internazionale sono stati investiti 153,8 miliardi di euro in Ricerca & Sviluppo, pari al 12,3% del fatturato totale del settore (Commissione Europea, 2020).

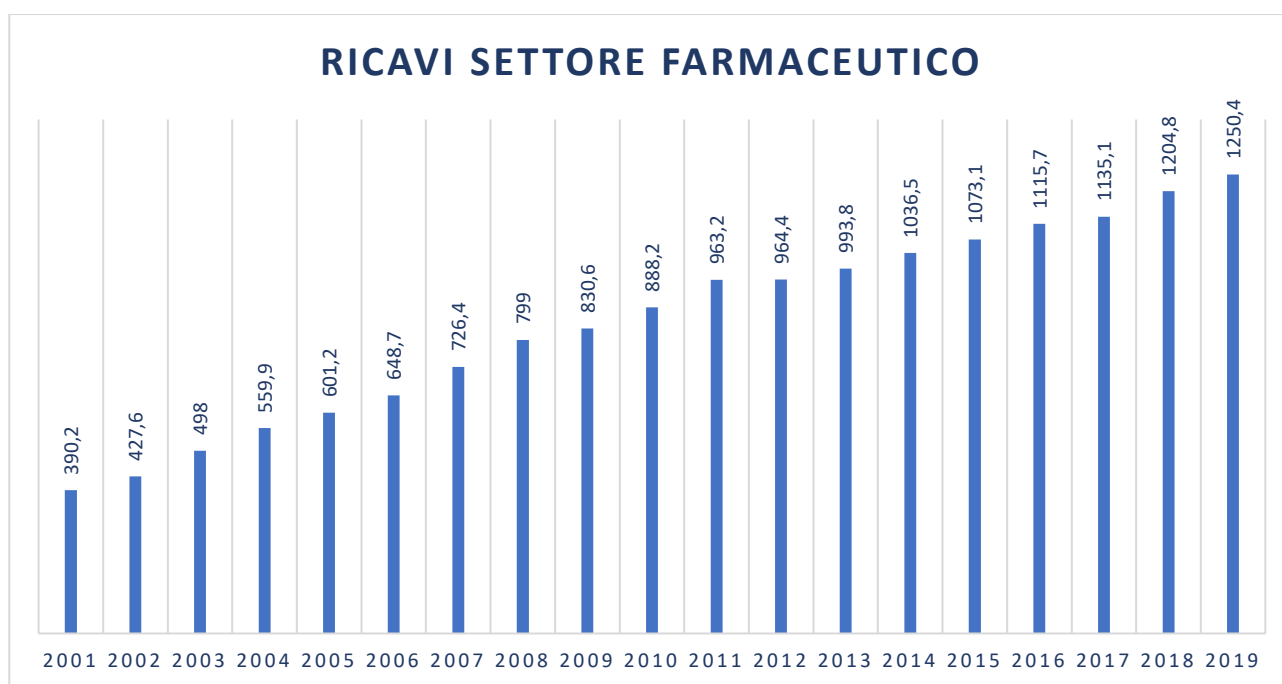


Tabella 1: Ricavi del settore farmaceutico mondiale tra il 2001 e il 2019. Tutti i dati sono in miliardi di dollari statunitensi (USD). Fonte: Statista.com

L'ammontare dei ricavi indicati non deriva solamente dalla vendita di medicinali con o senza prescrizione medica, ma dipende anche dalla commercializzazione di prodotti diagnostici e complementari.

¹² Fonte: statista.com, Global Pharmaceutical Market, Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2019. Tutti i dati sono in miliardi di dollari.

Stando ai dati estratti dal report prodotto da EvaluatePharma¹³, nel 2019 le 10 più importanti società farmaceutiche quanto a vendite di medicinali soggetti a prescrizione (corrispondente italiano di *Rx Sales*) hanno ottenuto ricavi per un totale di circa 386 miliardi di USD, investendo in R&S, nel medesimo periodo, 74.6 miliardi, pari a circa il 19% del totale vendite.¹⁴ Questa percentuale è sostanzialmente stabile negli ultimi tre esercizi considerati¹⁵ anche per le aziende classificate tra l'undicesima e la ventesima posizione di questa classifica, identificando una crescita parallela degli investimenti in valore assoluto e dei fatturati.

Pos.	Azienda	Luogo	Vendite di Medicinali Soggetti a Prescrizione - 2019*	Investimenti in Ricerca e Sviluppo - 2019*	Vendite/ investimenti in R&D
1	Roche	Basilea, Svizzera	48,2	10,3	21%
2	Novartis	Basilea, Svizzera	46,1	8,4	18%
3	Pfizer	New York, USA	43,6	8,0	18%
4	Merck & Co	Kenilworth, USA	40,1	8,7	22%
5	Bristol Myers Squibb	New York, USA	40,1	9,4	23%
6	Johnson & Johnson	New Brunswick, USA	40,1	8,8	22%
7	Sanofi	Parigi, Francia	34,9	6,1	17%
8	AbbVie	North Chicago, USA	32,4	5,0	15%
9	GlaxoSmithKline	Brentford, GB	31,3	5,5	18%
10	Takeda	Osaka, Giappone	29,2	4,4	15%
Totale Top 10			386,0	74,6	19%
11	AstraZeneca	Londra, GB	23,2	5,3	23%
12	Amgen	Thousand Oaks, USA	22,2	4,0	18%
13	Gilead Sciences	Foster City, USA	21,7	4,0	18%
14	Eli Lilly	Indianapolis, USA	20,1	5,6	28%
15	Bayer	Leverkusen, Germania	18,6	3,1	17%
16	Novo Nordisk	Bagvaerd, Danimarca	18,3	2,1	11%
17	Boehringer Ingelheim	Ingelheim, Germania	15,6	3,0	19%
18	Allergan	Irvine, USA	15,2	1,7	11%
19	Astellas Pharma	Tokyo, Giappone	11,4	2,0	18%
20	Biogen	Cambridge, USA	11,0	2,3	21%
Totale posizioni 11-20			177,3	33,1	19%
Totale Cumulato Top 20			563,3	107,7	19%

Tabella 2: Dati 2019 riguardanti le vendite di medicinali soggetti a prescrizione, investimenti in Ricerca & Sviluppo e rapporto tra vendite e investimenti. *Unità di misura: miliardi di dollari statunitensi (USD). Fonte: Evaluate LTD, Evaluate Pharma, May 2020.

¹³ Evaluate LTD, Evaluate Pharma, May 2020.

¹⁴ I dati appena descritti non sono influenzati dalla pandemia di Covid-19, databile al periodo febbraio-marzo 2020.

¹⁵ Gli esercizi considerati sono 2017, 2018 e 2019.

1.4 Le fasi del processo di scoperta e sviluppo di un farmaco

Cifre così significative in percentuale rispetto ai fatturati e valore assoluto sono stanziati per finanziare il lungo processo di creazione che porta alla realizzazione di nuovi medicinali, caratterizzato da fasi di ricerca, scoperta e sviluppo ben definite e normate dagli enti regolatori.

Questa operazione¹⁶ include una attività di ricerca scientifica finalizzata all'individuazione di un principio attivo capace di agire su un predeterminato "target" o "bersaglio farmacologico", cioè il fenomeno biologico su cui intervenire per la cura o la prevenzione di una determinata malattia. Alla fase di ricerca, nel caso in cui si giunga alla scoperta di un compound efficace, segue il cosiddetto "Sviluppo", cioè la realizzazione del farmaco capace di introdurre nel corpo del soggetto il principio attivo identificato.

Convenzionalmente l'intero processo è così suddiviso:

1. Scoperta e Sviluppo;
2. Sperimentazione Preclinica;
3. Sperimentazione Clinica, comprendente Fase 1,2 e 3;
4. Attività regolatoria o di Autorizzazione all'immissione al Commercio;
5. Monitoraggio della Sicurezza e dell'Efficacia post-commercializzazione.

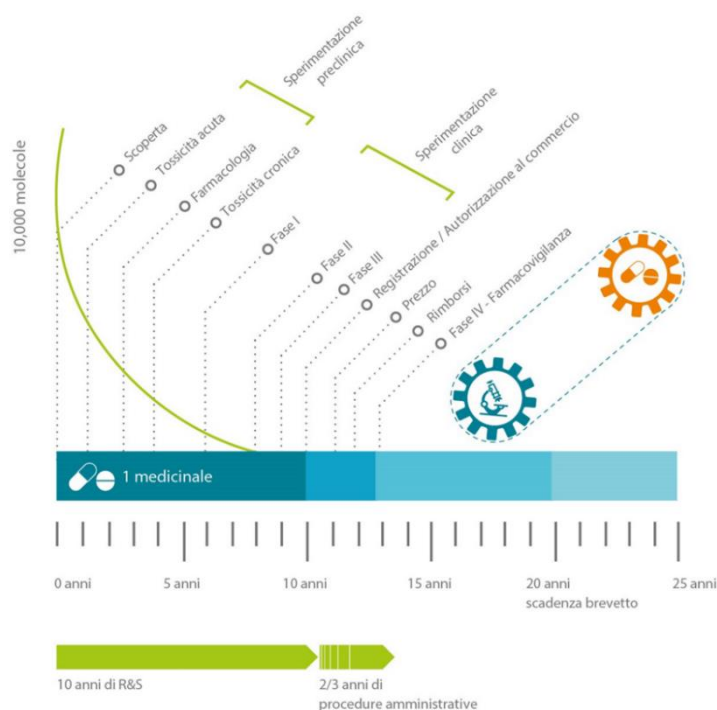


Figura 1: Dalla sperimentazione al mercato. Rielaborazione da EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures, 2019.

¹⁶ I primi quattro stadi elencati sono descritti nel sito pubblico di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-nasce-un-farmaco>

La quinta fase invece è estratta direttamente dal sito pubblico della U.S. Food and Drug Administration, ente regolatore statunitense riguardo a prodotti alimentari e farmaceutici.

<https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-5-fda-post-market-drug-safety-monitoring>

1.4.1 Scoperta e Sviluppo

La ricerca del farmaco inizia in laboratorio, dove i ricercatori studiano e analizzano i comportamenti e le capacità delle molecole di interagire con il target. I potenziali candidati si collocano all'interno di quello che è chiamato *spazio chimico* che si stima sia nell'ordine di 10^{60} molecole (Mak & Pichika, 2018; Segler et al., 2018).

Durante questa prima fase del processo di sviluppo di un farmaco i composti selezionati sono inizialmente migliaia. Tra questi ve ne sono anche di noti, precedentemente studiati e talvolta già utilizzati in altri farmaci.

Autorizzazioni, proprietà intellettuali e brevetti creano una fitta rete di diritti talvolta sovrapponibili (definita come *patent thicket*¹⁷), che possono ridurre sensibilmente la cosiddetta *Freedom to Operate*¹⁸, rendendo tortuosi i percorsi di R&S.

In questo ambito iniziale ricerca di base e applicata si possono avvicinare tanto da essere indistinguibili, e talvolta condotte da enti di diversa natura quali aziende, università e organismi di ricerca.

1.4.2 Sperimentazione Preclinica

In base agli esiti delle sperimentazioni condotte ed escludendo quelli aventi comprovata pericolosità tossicologica, per i compound identificati come più promettenti iniziano gli studi riguardanti la farmacocinetica, cioè l'assorbimento, la distribuzione, la metabolizzazione e l'escrezione del composto all'interno di un organismo.

Inoltre, in questa fase, vengono fatti studi sugli effetti collaterali, metodi di somministrazione, dosaggio, interazione con altri farmaci ed efficacia rispetto ai prodotti competitor già presenti nel mercato.

L'obiettivo di questo step è valutare l'efficacia delle proprietà terapeutiche attribuite al composto, per modificare eventualmente la molecola stessa al fine di aumentarne le capacità e valutare la tossicità del compound.

Nel corso di questo stadio la ricerca viene compiuta inizialmente *in vitro* (letteralmente "nel vetro"), cioè su scala cellulare, per poi passare alla sperimentazione *ex vivo*, cioè su tessuti

¹⁷ Patent thicket = fitta rete di diritti di proprietà individuale, parzialmente sovrapponibili, che creano un tortuoso percorso di sviluppo per i nuovi progetti di innovazione.

¹⁸ Freedom to Operate (FTO): Generally, the ability to use or commercialize a product or process without infringing another party's valid intellectual property (IP) rights, usually patents.

oppure organi, infine *in vivo*, cioè eseguendo test su animali vivi, seguendo le regolamentazioni e normative emanate dalle autorità preposte (protocolli, sistemi di controllo di garanzia). Gli studi preclinici sono condotti in osservanza di un particolare codice disciplinare detto *Good Laboratory Practice* (GLP), che poi è sostituito dal *Good Clinical Practice* (GCP) nelle fasi successive.

1.4.3 *Sperimentazione Clinica*

Conclusi gli studi *in vivo* è possibile iniziare lo studio degli effetti del principio attivo sul corpo umano.

La sperimentazione clinica è composta da tre step: Fase 1, Fase 2 (fase terapeutico-esplorativa) e Fase 3 (fase terapeutica-confermatoria). Recentemente è stata aggiunta anche una fase precedente alla Fase 1, detta Fase 0 che prevede studi su umani tramite microdosi. Queste fasi sono caratterizzate da test condotti su gruppi sempre più estesi di persone e da un progressivo allungamento della loro durata, e dunque di costo e complessità gestionale.

Fase 1: l'obiettivo della prima fase di sperimentazione è valutare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco all'interno del corpo umano, analizzandone gli effetti collaterali¹⁹. In questa fase viene somministrato il medicinale a un ridotto numero di volontari sani, un campione nell'ordine delle decine di persone (sia maschi che femmine) di cui è nota l'anamnesi e il profilo clinico.

Con questa attività si intende stabilire la sicurezza del compound, cioè la mancanza di effetti avversi su una persona sana, e la dose in cui esso provoca effetti.

Fase 2: l'obiettivo della seconda fase è confermare l'efficacia degli effetti curativi desiderati dal farmaco in soggetti affetti dalla patologia. È infatti a questo punto che il farmaco viene testato su un campione composto di persone che già soffrono della patologia target. Tranne che per malattie rare, questo gruppo di pazienti è formato da diverse centinaia di individui, selezionati in base a parametri quali età, sesso, stili di vita, stadio della malattia. Inoltre, in questa fase viene decisa la dose ottimale per le fasi successive di sperimentazione e vengono compresi eventuali effetti particolari del farmaco in relazione a patologie pregresse o altre variabili.

Fase 3: l'obiettivo della terza fase è valutare l'efficacia del farmaco interessato e i suoi benefici, sia in assoluto sia a confronto con quelli già presenti nel mercato. Durante questa fase i pazienti

¹⁹ I possibili effetti negativi che si possono verificare anche con il normale uso di un medicinale.

sono normalmente nell'ordine delle migliaia e si porta a termine il cosiddetto "Studio clinico controllato randomizzato", confrontando attraverso la metodologia detta "a doppio cieco" gruppi di persone a cui è distribuito o il farmaco o un placebo, in maniera non conosciuta né dai pazienti né dagli esaminatori, così evitando ogni possibile indirizzamento della lettura dei dati in un senso o nell'altro (bias di conferma²⁰). Un campione tanto grande, composto da persone con condizioni di vita e caratteristiche fisiche molto diverse e svolto su scala globale, permette anche di evidenziare effetti collaterali eventualmente sfuggiti nelle fasi precedenti, come pure di scoprire sensibilità differenti in gruppi umani con caratteristiche specifiche, potendo inoltre definire al meglio la posologia del farmaco anche in relazioni ai diversi stadi della patologia.

1.4.4 Attività Regolatoria o di Autorizzazione all'immissione al Commercio

Una volta che è stata completata la sperimentazione preclinica e clinica e il farmaco si è dimostrato sicuro, efficace e con un profilo rischi/benefici consono, viene redatto il dossier finale che è poi inviato all'ente competente in grado di autorizzare e registrare il farmaco.

Conclusa positivamente questa procedura, il prodotto potrà essere commercializzato all'interno del territorio su cui ha giurisdizione l'ente che ne ha autorizzato l'utilizzo e la distribuzione, ad esempio FDA negli Stati Uniti oppure European Medicines Agency (EMA) per l'Unione Europea.

1.4.5 Monitoraggio della Sicurezza e dell'Efficacia post-commercializzazione

Studi preclinici e clinici forniscono informazione su efficacia e sicurezza necessarie a consentire la valutazione del farmaco, mentre gli studi di farmacovigilanza successivi alla commercializzazione consentono di analizzarne le caratteristiche nel tempo, così consentendone il miglioramento.

Questo stadio finale prende il nome di *Monitoraggio della Sicurezza e dell'Efficacia post-commercializzazione*, secondo la FDA²¹, oppure di *Fase 4 o studio di farmacovigilanza e supporto tecnico-scientifico*, secondo la denominazione EMA. Questo tipo di studi è attivato anche in Italia dal 2 settembre del 2002 tramite la circolare n.6 emanata dal Ministero della Salute²².

²⁰ Fenomeno cognitivo umano per il quale le persone tendono a muoversi entro un ambito delimitato dalle loro convinzioni acquisite.

²¹ Fonte: fda.gov, Step 5: FDA Post-Market Drug Safety Monitoring.

²² Ministero della Salute, Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002.

1.5 Tempistiche, costi, tasso di successo

1.5.1 Tempistiche di ricerca, scoperta e sviluppo di un farmaco

La somma della durata delle diverse fasi (ricerca, individuazione della molecola, sperimentazione sia preclinica che clinica e attività regolatorio-amministrativa) costituisce il tempo complessivo dell'intero processo di R&S.

Tali attività sono normalmente sequenziali per due principali motivi:

- Vincoli operativi, ovvero derivanti dall'esito negativo o insufficiente dello stadio precedente. Si pensi, ad esempio, al rischio derivante da un'analisi tossicologica incompleta, la quale potrebbe indurre a patologie e controindicazioni durante Sperimentazione Preclinica e Clinica.
- Costi, poiché lo svolgimento di ogni fase prevede esborsi man mano crescenti (cfr. sezione 1.5.3), risulta fondamentale completare le operazioni cronologicamente precedenti per assicurarsi che il valore atteso del progetto non diventi negativo.

In alcuni casi è possibile svolgere un percorso parzialmente parallelo (anche detto simultaneo), il quale prevede la sovrapposizione temporale di due o più fasi del medesimo processo, così diminuendo la durata complessiva, contemporaneamente aumentando il rischio di insuccesso. È questo il caso di utilizzo di particolari tipi di autorizzazione che permettono di abbreviare il processo di R&S sia per necessità sanitarie che per la difficoltà di trovare un campione congruo allo studio clinico. Un esempio è l'Emergency Use Authorization (EUA)²³, particolare tipologia di autorizzazione all'uso sviluppata dalla FDA con l'obiettivo di rafforzare la protezione della salute pubblica durante le emergenze sanitarie, utilizzata per combattere i virus Ebola, Zika, Sars-Cov-2 e altri. L'intero processo, dalla scoperta fino all'autorizzazione, generalmente richiede tra i 10 e i 15 anni (Ciacola et al., 2014) ²⁴.

Per quanto riguarda la fase di scoperta e preclinica le tempistiche si attestano mediamente intorno ai 5 anni (Ciacola et al, 2014), mentre la fase clinica è quella più lunga poiché richiede in media dai 6 agli 8 anni. Una volta conclusa quest'ultima, è necessario richiedere la revisione e l'approvazione dell'organo regolatore (nel caso degli studi analizzati è la FDA) per la quale occorre circa un anno e mezzo (DiMasi et al., 2016; Abranes-Metz et al., 2004).

²³ FDA, Emergency Use Authorization.

²⁴ Nella sezione 1.5 ci si riferisce principalmente a studi e dati basati su informazioni fornite da FDA e da aziende che operano sul mercato statunitense. In questo contesto gli studi scientifici sono completi, approfonditi e forniscono un maggior numero di dati.

Studio (anno)	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Totale Fase 1 - Fase 3
DiMasi et al. (1991)	16,2	22,5	29,9	68,6
DiMasi et al. (2003)	21,6	25,7	30,5	77,8
Abranes-Metz et al. (2004)	22,1	34,0	41,4	97,5
Adams and Brantner (2006)	19,0	30,0	30,0	79,0
Adams and Brantner (2010)	16,6	30,7	30,0	77,3
Paul et al. (2010)	18,0	30,0	30,0	78,0
DiMasi et al. (2016)	19,8	30,3	30,7	80,8
Media	19,0	29,0	31,8	79,9

Tabella 3: Confronto tra studi scientifici riguardanti la durata delle fasi cliniche di sviluppo di un farmaco. Unità di misura: mese. Fonte: propria rielaborazione.

1.5.2 Tasso di successo delle fasi di sviluppo e nuove approvazioni

Fondamentale per la comprensione della R&S farmaceutica è il tasso di superamento delle fasi del processo di ricerca e sviluppo: in media solo il 12,5%²⁵ dei composti che accedono alla Fase 1 arrivano al mercato.

Per questo motivo il processo di innovazione, nell'accezione del raggiungimento di un nuovo medicinale da commercializzare, viene immaginato come un imbuto, il cosiddetto "imbuto dell'innovazione nell'industria farmaceutica", poiché si inizia la ricerca da migliaia di composti fino ad arrivare ad un solo medicinale approvato e inserito nel mercato (Schilling & Izzo, 2017).

Il più recente studio scientifico in merito (Wong et al., 2019) ha rilevato che solo il 13,8%²⁶ dei farmaci che affrontano Fase 1 supera poi il vaglio della FDA. La diretta conseguenza di tale aspetto è l'alto tasso di fallimento (86.2%) del processo di sviluppo.

Lo studio Takebe et al. (2016), che si concentra solamente su composti sviluppati da aziende farmaceutiche in collaborazione con università statunitensi e basato su un campione di 798 progetti di sviluppo farmaceutico, ha evidenziato un tasso di successo durante le fasi 1 e 2 di sperimentazione clinica maggiore rispetto agli studi confrontati nelle Tabella 4.

²⁵ Media derivante dagli studi riportati nelle Tabelle 4 e 5.

²⁶ Quando si analizzano gli studi su tempistiche e tassi di successo nel settore farmaceutico e biofarmaceutico bisogna considerare un lag temporale di almeno anni tra il periodo di inizio della sperimentazione clinica e l'approvazione da parte della FDA. L'esito degli studi riportati è quindi riferito a sperimentazioni che si sono svolte cinque-dieci anni fa. Nel caso di specie, lo studio è stato pubblicato nel 2019, ma gli esiti riportati si riferiscono a ricerche farmaceutiche condotte circa cinque anni fa.

Studio	Wong et al. (2019)	Thomas et al. (2016)	Hay et al. (2014)	Takebe et al. (2016)
Fase 1	7,25	10,42	9,62	5,14
Fase 2	2,85	3,23	6,17	3,85
Fase 3	1,69	1,72	2,00	1,93
Registrazione FDA	1,20	1,18	1,20	1,14
Approvazione FDA	1,00	1,00	1,00	1,00
↓ Tasso di successo da ** ad Approvazione				
Studio	Wong et al. (2019)	Thomas et al. (2016)	Hay et al. (2014)	Takebe et al. (2016)
Fase 1	13,8%	9,6%	10,4%	19,5%
Fase 2	35,1%	31,0%	16,2%	26,0%
Fase 3	59,0%	58,0%	50,0%	52,0%
Registrazione FDA	83,2%	85,0%	83,2%	88%
Approvazione FDA	100%	100%	100%	100%

Tabella 4: Comparazione del numero di composti sottoposti alle diverse Fasi Cliniche in proporzione ad ogni singola approvazione FDA, secondo quattro studi: Wong et al. 2019, Thomas et al. 2016, Hay et al. 2014, Takebe et al. 2016. Fonte: propria rielaborazione. Tasso di successo dalla fase clinica o di registrazione all'approvazione finale. Fonte: propria rielaborazione.

Studio (anno di riferimento dati)	Anno di pubblicazione	Probabilità per un composto in Fase 1 di completare Fase 3 in percentuale
DiMasi et al.	1991	21,1
Gilbert et al. (1995 - 2000)	2003	25,1
Gilbert et al. (2000 - 2002)	2003	15,5
DiMasi et al.	2003	21,5
Kola & Landis	2004	12,5
Abrantes-Metz et al.	2005	26,8
Adams and Brantner	2006	34,0
Paul et al.	2010	12,9
Adams and Brantner	2010	25,6
DiMasi et al.	2010	16,8
Hay et al.	2014	15,3
Thomas et al.	2016	11,3
Takebe et al.	2016	22,0
Wong et al.	2019	29,7
Media		20,7

Tabella 5. Probabilità percentuale per un composto in Fase 1 di completare Fase 3, secondo diversi studi. Fonte: propria rielaborazione.:

Secondo gli studi sopra riportati, circa l'86% dei farmaci che superano fase 3 viene successivamente approvato dalla FDA e diviene dunque commerciabile.

Nella decade tra il 2001 e il 2010 la Food and Drug Administration statunitense ha approvato 209 nuovi composti tra prodotti farmaceutici e biofarmaceutici.

Nel successivo decennio 2011 – 2020 il numero di approvazioni è cresciuto del 95% raggiungendo la cifra di 409²⁷ (Darrow et al., 2020). La tendenza generale di nuovi medicinali approvati indica una crescita anno per anno (Figura 2). Nel 2019 il numero di prodotti farmaceutici e biofarmaceutici approvati si è attestato a 48 e nel 2020 a 53, confermando il trend sottolineato precedentemente.

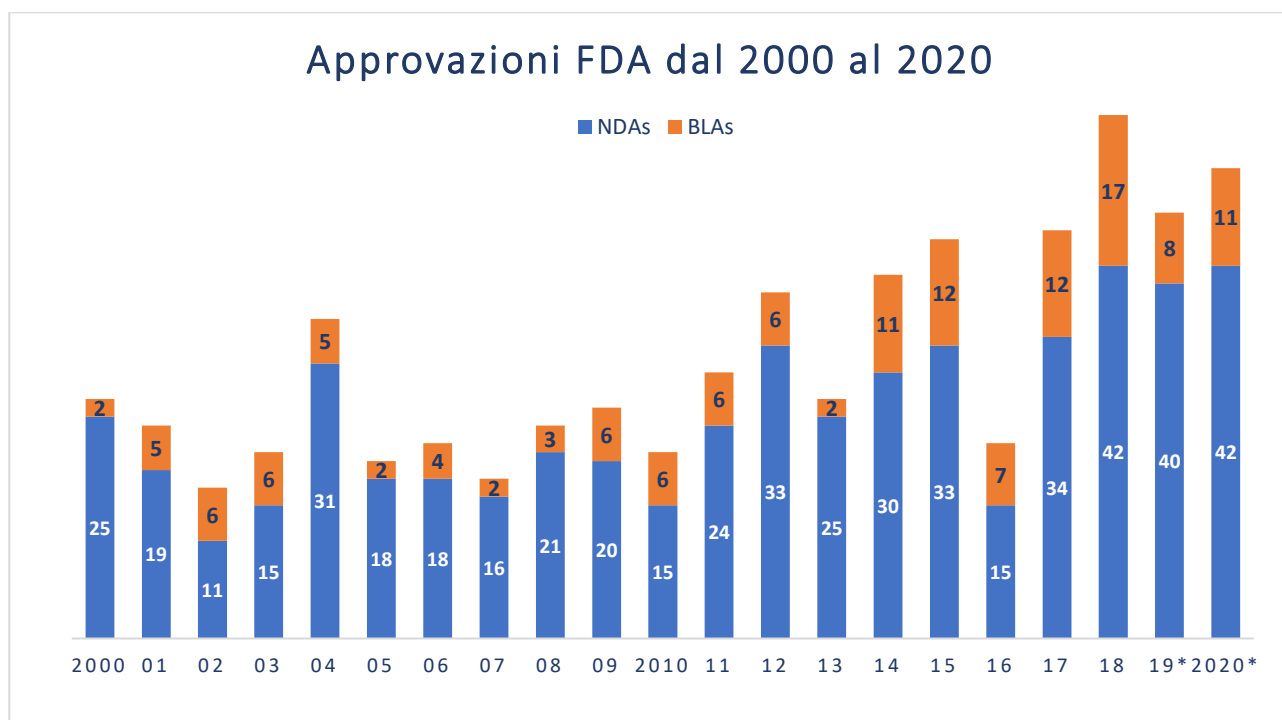


Figura 2: Approvazioni FDA dal 2000 al 2020, divise tra farmaci e biofarmaci (NDAs = New Drug Approvals) e biofarmaci (BLAs = Biologic License Applications). *L'esatto numero di farmaci e biofarmaci per l'anno 2019 e 2020 non è ancora ufficiale. Fonte: FDA.

I costi totali mediamente aumentano (si veda la sezione 1.5.3) e contemporaneamente i tempi per la Ricerca & Sviluppo si allungano, specialmente qualora sia necessaria una sperimentazione completa di tutte le fasi precedentemente esposte nel paragrafo 1.4 e seguenti.

Il crescere del numero di nuovi approvazioni della FDA e la contemporanea stabilità percentuale del rapporto tra farmaci registrati e approvati potrebbe indurre alla semplificazione per cui è in costante aumento il numero di nuove richieste di approvazione presentate alla FDA per l'approvazione. In realtà il fenomeno è più complesso: valutando i dati

²⁷ US Food & Drug Administration, dati estratti dai report "New Drug Therapy ****" dal 2000 al 2020, FDA's Center for drug Evaluation and Research e da US Food and Drug Administration (FDA), Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the Present.

pubblici della FDA, nel periodo 2015-2020, circa il 49% (134 su 273²⁸) dei nuovi farmaci e biofarmaci approvati è destinato alla cura di Orphan Diseases²⁹ (Tabella 7). All'interno del già citato studio Wong et al. (2019) risulta che solamente il 6.2% dei composti per curare malattie rare introdotti nella Sperimentazione Clinica giunge al mercato. Pur essendo basso il tasso di successo stimato, il numero di approvazioni è alto e questo fatto è attribuibile ad una fase clinica che prevede studi su un campione ridotto, in quanto i malati sono pochi rispetto a malattie più diffuse.

	2020 (n = 53)	
	N.	%
Test clinici: <100 volontari	10	19%
Test clinici: tra 101 e 499 vol.	22	41%
Test clinici: tra 500 e 999 vol.	10	19%
Test clinici: >1000 volontari	11	21%

Tabella 6: Numero di volontari necessario ad eseguire i test clinici dei farmaci e biofarmaci approvati nel 2020 dalla FDA. n = numero di approvazioni. Fonte: FDA.

Inoltre, analizzando i dati 2020 è possibile cogliere una correlazione diretta tra i medicinali legati a malattie rare e le tipologie di accelerazione della fase clinica (Fast Track, Breakthrough Therapy, Priority Review e Accelerated Approvals³⁰), infatti 29 delle 31 approvazioni di farmaci per malattie rare ha potuto usufruire di particolari agevolazioni durante la fase clinica (Tabella 1, Appendice A).

Si nota, anche, come una gran parte dei farmaci approvati in questo periodo abbiano usufruito di percorsi accelerati di valutazione, 36 su 53 ovvero il 68%, numero che si mantiene costante nei sei anni analizzati. (Tabella 7)

Se ne ricava che l'aumento dei medicinali approvati annualmente dalla FDA deriva dall'interazione tra Orphan Diseases e studi clinici condotti su campioni più ristretti, anche utilizzando le diverse modalità di accelerazione (Tabella 1, Appendice 1).

²⁸ Dati ricavabili dalla Figura 2.

²⁹ Orphan Diseases (traducibile come malattie rare): rare disease or condition, which is one that affects less than 200,000 persons in the US or meets cost recovery provisions of the act. Fonte: FDA.

³⁰ Definizioni in Appendice A.

		2015 (n = 45)		2016 (n = 22)		2017 (n = 46)		2018 (n = 59)		2019 (n = 48)		2020 (n = 53)	
		N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Types (not-alternative)	First-in-class	16	36%	8	36%	15	33%	19	32%	20	42%	21	40%
	Orphan Diseases	21	47%	9	41%	18	39%	34	58%	21	44%	31	58%
Compliance with the assigned review times (not-alternative)	Met PDUFA Goal Date	43	96%	21	95%	46	100%	59	100%	48	100%	53	100%
	First Cycle Approval	39	87%	21	95%	39	85%	56	95%	43	90%	49	92%
	Approved First in U.S. Before Any Other Country	29	64%	19	86%	36	78%	42	71%	33	69%	40	75%
Types of Expedited Pathway	Fast Track	14	31%	8	36%	18	39%	24	41%	17	35%	17	32%
	Breakthrough Therapy	10	22%	7	32%	17	37%	14	24%	13	27%	22	42%
	Accelerated Approval	6	13%	6	27%	6	13%	4	7%	9	19%	12	23%
	Priority Review	24	53%	15	68%	28	61%	43	73%	28	58%	30	57%
	Used One or More Expedited Pathway	27	60%	16	73%	28	61%	43	73%	29	60%	36	68%

Tabella 7: Confronto tra i report FDA New Drug Therapy Approvals dal 2015 al 2020. Le definizioni facenti parte di questa tabella in Appendice A. n = nuove approvazioni. Fonte: propria rielaborazione.

1.5.3 Costi di ricerca e sviluppo

Il costo medio del processo di Ricerca & Sviluppo di un nuovo prodotto farmaceutico, capitalizzato³¹ e aggiustato all'inflazione, è cresciuto da circa 1,2 miliardi di dollari statunitensi nel 2000 (DiMasi et al, 2003)³² ad una stima di circa 3 miliardi odierni. La Tabella 8 nella pagina successiva riporta i dati in merito così come derivati da molteplici studi condotti nell'arco di circa 35 anni (da Hansen, 1976 a DiMasi & Grabowski, 2016).

Per intuire il perché di questo andamento ci si può aiutare con un esempio derivato dalla storia dell'estrazione delle materie prime. Esattamente come una volta il petrolio era estratto laddove già affiorava in superficie, ma il costante aumento della richiesta ha portato all'esaurimento di quei primi giacimenti costringendo ad applicare sempre nuove conoscenze e strumenti per

³¹ I costi riportati negli studi qui analizzati si dividono in capitalizzati e in "out-of-pocket". I costi out-of-pocket o "sborsati" si riferiscono alle uscite di tasca non capitalizzate. Il processo di capitalizzazione consente di calcolare il valore futuro di un capitale disponibile al tempo presente.

³² Questa cifra è stata ottenuta moltiplicando il costo capitalizzato di 868 milioni con il tasso cumulativo di inflazione dal 2000 al 2020 (50.3%).

scoprirlo ed estrarlo da grandi profondità del sottosuolo, così sta accadendo nella R&S farmaceutica:

1. quanto era più facile da scoprire e da sviluppare è già diventato prodotto, fenomeno definito come *low-hanging fruit* (Cockburn, 2004);
2. per competere con tali prodotti è necessario realizzare farmaci più efficaci e sicuri;
3. ottenere l'approvazione da parte degli organi regolatori richiede livelli di sicurezza del farmaco e della sua produzione molto più elevati che in passato;
4. quanto resta da scoprire è oggi ricercato sulla base di nuove conoscenze acquisite in campo biotecnologico, aventi un livello di complessità maggiore in termini biologici, chimici e farmacologici.

Il processo di Ricerca & Sviluppo, specialmente nello stadio clinico, sta diventando quindi sempre più complesso e richiede una maggiore quantità di risorse (DiMasi & Grabowski, 2007; Getz et al., 2008).

Studio	Anno di pubblicazione	Costo del capitale reale	Totale costo capitalizzato e aggiustato a 2020 USD\$ *
Hansen	1979	8%	228,97
DiMasi et al.	2003	11%	1205,38
Glibert et al (1995-1999)	2003	ND	1626,92
Adams and Brantner	2006	11%	1304,58
DiMasi e Grabowski	2007	12%	1590,24
O'Hagan and Farks	2009	ND	2654,01
Adams and Brantner	2010	11%	1824,60
Vernon et al.	2010	14%	1490,94
Paul et al.	2010	12%	2163,74
Mestre-Ferradiz et al.	2012	11%	1732,78
DiMasi and Grabowski	2016	10%	2841,89

Tabella 8: Costi totali di ricerca e sviluppo di un farmaco capitalizzati e aggiustati all'inflazione 2020, ordinati per anno di pubblicazione dello studio. ND = Non Disponibile. *Unità di misura: milioni di dollari statunitensi (USD) aggiustati al 31 dicembre 2020 tramite US Inflation Calculator. Fonte: propria rielaborazione.

All'interno degli studi scientifici analizzati risulta chiaro come la maggior parte dei costi di R&S derivi proprio dalla fase di Sperimentazione Clinica³³, stimata valere il 57% del costo totale (DiMasi et al, 2016).

³³ PhRMA, Annual Membership Survey, 2018.

Secondo l'analisi dei fattori chiave di costo dello sviluppo clinico in campo farmaceutico redatto da Sertkaya et al. (2016), durante la fase clinica l'autore della sperimentazione deve quindi sostenere sia i costi tecnici sia i costi legati ai volontari coinvolti. I primi tre fattori di spesa rispetto al costo clinico complessivo risultano essere infatti:

1. i costi della procedura clinica (15%-22%);
2. i costi del personale amministrativo (11-29%);
3. i costi di monitoraggio (9%-14%).

La tendenza di aumento dei costi complessivi della R&S comporta l'esigenza di grande liquidità da destinare ad una attività ad alto "rischio di sviluppo", intendendo con questa locuzione la probabilità che il processo di sviluppo di un farmaco sia interrotto per motivi di efficacia e sicurezza, come pure finanziari o commerciali.

Questa combinazione spiega il costo al quale è mediamente finanziato il denaro (costo di capitale reale) nell'industria farmaceutica, il cui tasso si aggira intorno all'11% (DiMasi et al., 2016). Verificando i bilanci delle maggiori aziende del settore si comprende come esse, grazie alle vendite e ad una accurata gestione delle risorse, siano state in grado di accumulare liquidità, non necessitando di coprire interamente le spese di R&S con capitale di terzi. Diversamente, l'alto tasso di costo del denaro può essere un aspetto negativo per le aziende con disponibilità minori che devono obbligatoriamente ricercare finanziatori terzi.

Per questo motivo, le startup e aziende innovative ricercano finanziamenti privati e pubblici, sia ad interesse che a fondo perduto, oppure stringono legami di collaborazione con aziende top del settore in grado di fornire la liquidità necessaria a completare le fasi dei progetti.

1.6 Dalla Ricerca allo Sviluppo: internalizzazione, esternalizzazione e Contract Research Organization (CRO)

1.6.1 Dall'internalizzazione all'esternalizzazione

Secondo gli studiosi della Ricerca e Sviluppo in campo farmaceutico K.A. Getz e K.I. Kaitin (2012), a partire dagli anni '60 fino ai primi anni Duemila la R&S ha progredito lentamente, con processi di sviluppo del farmaco che col tempo sono diventati sempre meno efficienti, più rischiosi, lenti e costosi (Kaitin, 2010). In questo periodo molte aziende di piccole dimensioni sono state acquisite all'interno di aziende più grandi, così favorendo il consolidamento dei principali attori del settore (Cockburn, 2004).

Questi, successivamente dette *Big Pharma*³⁴, hanno adottato gradualmente un modello di impresa integrato verticalmente, internalizzando tutti le attività tipiche del settore (ricerca, sviluppo, produzione, marketing e commercializzazione). Questo fenomeno ha portato alla creazione di barriere all'entrata, determinate sia da fattori finanziari che industriali.

L'integrazione di tutte le fasi dalla ricerca alla commercializzazione ha reso i meccanismi di protezione intellettuale, quali marchi, brevetti e segreto industriale, un ulteriore significativo ostacolo alla penetrazione di nuovi attori sul mercato.

Il cinquantennio definito da Getz e Kaitin può essere suddiviso in periodi caratterizzati da un diverso andamento per le Big Pharma:

1. 1960-1980 – Si tratta del ventennio in cui le principali aziende farmaceutiche consolidarono il proprio vantaggio competitivo nel mercato e stabilizzarono la propria posizione. In questo periodo nascono importanti collaborazioni tra aziende a scopo di lucro e università al fine di scoprire nuove specialità mediche da inserire nella *pipeline* (in campo farmaceutico si intende la linea di prodotti da sviluppare e inserire nel mercato) delle imprese. Questa cooperazione tra enti di ricerca e industria è caratterizzata da un processo detto di “random screening”, ovvero uno screening esteso delle molecole dello spazio chimico finalizzato alla ricerca di base, cioè all'arricchimento della conoscenza umana in campo biologico, indispensabile per estendere la pipeline e sviluppare nuovi medicinali. Tipica di questo periodo è la figura dello scienziato-imprenditore, il ricercatore che registra e brevetta una propria scoperta e su di essa fonda un'azienda.

Questo modello di cooperazione università/industria favorisce negli anni '70 importanti scoperte scientifiche che aprono nuove aree di ricerca di specialità farmaceutiche e biofarmaceutiche. È il caso, ad esempio, dello splicing genico³⁵ e delle prime metodologie di preparazione e produzione di anticorpi monoclonali nel 1975 (Kohler & Milstein, 1975), definite grazie a Niels K. Jerne, Georges Köhler e César Milstein che nel 1984 ricevettero il Premio Nobel per questa invenzione;

³⁴ All'interno della tesi la parola Big Pharma è utilizzata come sinonimo di azienda farmaceutica leader di mercato e non con una connotazione negativa e complottistica (Blaskiewicz, 2013).

³⁵ Meccanismo di rimozione delle sequenze intercalanti (detti introni) dall'RNA messaggero nucleare e la costituzione di un filamento di RNA messaggero costituito esclusivamente da sequenze codificanti (esoni ed elementi di controllo), detto RNA maturo.

2. 1981-2000 - Periodo caratterizzato dalla *Closed Innovation*³⁶, dallo sviluppo delle biotecnologie, tanto che il valore delle vendite provenienti da biofarmaci giungerà ad una copertura del 25-40% delle vendite totali alla fine del secolo (CMR International – EFPIA, 2000) e, infine, dalla comparsa del fenomeno del *low-hanging fruit*. Quest'ultimo sarà tra le principali cause del graduale allungamento dei cicli di R&S del farmaco (da 3-5 anni a 7-10) e dal derivante aumento dei costi, che tende a raddoppiare con una ciclicità di circa cinque anni (Lee, 1998).

Durante gli anni '90 tale aumento è maggiore della crescita dei prezzi dei medicinali, portando a una riduzione dei fondi destinati alla R&S. La coincidenza tra maggiori costi e minori disponibilità favorì un nuovo approccio alla Ricerca e Sviluppo, che ne prevedeva una esternalizzazione parziale (Kumar & Paul, 2019). In questo periodo nacque il concetto di Contract Research Organization (CRO = Organizzazioni di ricerca a contratto), imprese specializzate che da allora supportano la R&S farmaceutica tramite l'outsourcing del processo;

3. 2001-2012 - All'inizio del nuovo millennio le nuove sfide del settore erano principalmente legate a (Kaitin, 2010):

- riduzione dei tempi medi di R&S di un nuovo farmaco, attivando il più possibile processi paralleli (Sewing et al., 2008) così limitando il ricorso ad attività sequenziali. In questo modo non venivano ridotti i costi complessivi, ma solo il tempo totale del singolo progetto di ricerca;
- controllo dei costi di sviluppo, la cui metodologia era considerata eccessivamente approssimativa, non consentendo una corretta previsione economica-finanziaria di rischi e benefici per l'azienda;
- mantenimento della qualità, in quanto le sempre più restrittive richieste in merito da parte degli enti regolatori non combaciavano più con i livelli qualitativi derivanti dai metodi di produzione e controllo allora in uso;
- incremento di produttività ed efficienza dei singoli processi realizzativi, al fine di ridurre rischi, tempi e costi, in particolare per i biofarmaci la cui produzione era cominciata pochi anni prima e poteva ora essere ottimizzata;

³⁶ Innovazione centralizzata interna all'impresa.

- necessità di creare nuovi farmaci in grado di affrontare malattie più complesse è per le quali non fossero ancora presenti medicinali, impegno generato dall'aver colto negli anni precedenti i risultati più vicini alle conoscenze scientifiche già acquisite (*low-hanging fruit*).

Per affrontarle le aziende Big Pharma continuarono il graduale iter di allontanamento dall'integrazione verticale dei processi per riuscire ad essere più competitive e meno legate ad inerzie interne, introducendo successivamente nuovi modelli di R&S e cercando di ottimizzare e implementare concetti provenienti da esperienze manageriali di successo già utilizzati in altri settori, principalmente automobilistico e informatico, dove R&S risultano cruciali per stare al passo dei cicli di sviluppo sempre più accelerati. Il periodo tra il 2009 e il 2012 è stato caratterizzato inoltre dalla scadenza di brevetti protettivi di medicinali ad alta rendita che generavano circa il 12% degli incassi totali di tutto il settore (112 miliardi di dollari statunitensi), causando una potenziale perdita a cui alcune aziende risposero attraverso fusioni e acquisizioni (Kaitin, 2010).

Le difficoltà nello sviluppo di nuovi farmaci, la cessazione di brevetti, i processi di approvazione sempre più stringenti, l'alto tasso di abbandono nella fase di sviluppo, le poche specialità farmaceutiche innovative e un modello di R&S che oramai pareva superato portò ad una generale perdita di interesse da parte degli investitori che si rifletté sulla capitalizzazione di mercato di importanti aziende *Big Pharma*, tanto che nel 2010-2011 esse toccarono i minimi dall'avvento del nuovo Millennio. Questa tendenza terminò nella decade successiva in coincidenza con il passaggio a modelli industriali di R&S nuovi per il settore, così determinando lo sviluppo e l'approvazione di nuovi farmaci (riferimento alla sezione 1.5.2) da cui derivò la crescita di capitalizzazione delle aziende Big Pharma ancora in corso (Figura 3).

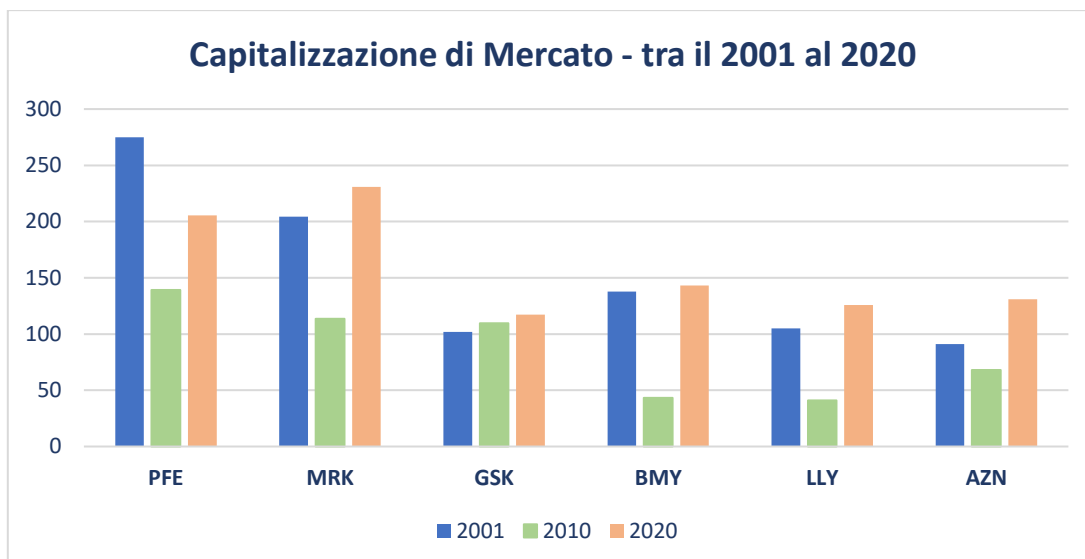


Figura 3: Confronto della capitalizzazione di mercato di importanti aziende farmaceutiche tra il primo gennaio 2001, 2010 e 2020. PFE = Pfizer; MRK = Merck; GSK = GlaxoSmithKline; BMY = Bristol-Meyers Squibb; LLY = Eli Lilly; AZN = Astrazeneca. Unità di misura: miliardi di dollari statunitensi (USD). Fonte dati: YCharts.com

Nello stesso periodo e a tutt'oggi sono in aumento le collaborazioni con enti esterni, in particolare con start up innovative, piccole aziende farmaceutiche, centri di ricerca, università e le già citate CRO. Lo studio Takebe et al. (2016) mostra come la cooperazione tra università e aziende farmaceutiche conduca a una miglior efficacia per quanto riguarda i tassi di successo di sperimentazione, specialmente in fase 1 clinica (si veda sezione 1.5.2).

Ulteriori esempi di questo processo di esternalizzazione e collaborazione sono:

- l'accordo tra l'azienda Big Pharma statunitense Pfizer Inc e l'azienda tedesca BioNTech al fine di sviluppare vaccini antinfluenzali a RNA e il vaccino contro Covid-19 chiamato BNT162b2³⁷. BioNTech nel 2019 ha fatturato circa 121,5 milioni di dollari statunitensi e nel medesimo periodo Pfizer ha fatturato 426 volte tanto, ovvero 51,75 miliardi;
- la ricerca e lo sviluppo di un vaccino a base di DNA ricombinante³⁸ contro il virus Ebola (Virus della stomatite vescicolare ricombinante - Zaire ebolavirus (rVSV-ZEBOV), venduto con il nome commerciale di Ervebo) creato in laboratorio dalla Public Health Agency of Canada (PHAC) (Grady, 2014), inizialmente ceduto in licenza a NewLinkGenetics per le prime fasi di sviluppo e infine concesso a Merck per le fasi finali di sviluppo e commercializzazione³⁹;

³⁷ Fonte: pfizer.com

³⁸ Il vaccino è stato ottenuto artificialmente combinando materiale genetico di origini differenti.

³⁹ Merck & Co. Licenses NewLink's Ebola Vaccine Candidate, in Genetic Engineering & Biotechnology News, 24 novembre 2014.

- l'investimento azionario da 250 milioni di dollari effettuato dalla GlaxoSmithKline⁴⁰ plc in Vir Biotechnology Inc al fine di sviluppare anticorpi monoclonali per curare le persone affette da SARS-CoV-2;
- l'accordo tra il Jenner Institute dell'università di Oxford e l'azienda Big Pharma inglese AstraZeneca per sviluppare un vaccino contro Covid-19⁴¹;
- l'accordo di collaborazione bilaterale, siglato a settembre 2016, tra la multinazionale americana AbbVie e l'azienda svedese di ricerca-intensiva biofarmaceutica BioArctic al fine di sviluppare anticorpi in grado di arrestare la progressione del debilitante morbo di Parkinson, malattia neurodegenerativa le cui cause sono ancora sconosciute (Twombly et al., 2020).

1.6.2 Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO)

La Contract Research Organization, anche denominate Clinical Research Organization (CRO), sono definibili come:

*...a service organization that provides support to the pharmaceutical and biotechnology industries in the form of outsourced pharmaceutical research services (for both drugs and medical devices). CROs range from large, international full-service organizations to small, niche specialty groups and can offer their clients the experience of moving a new drug or device from its conception to FDA marketing approval without the drug sponsor having to maintain a staff for these services.*⁴²

Questo tipo di organizzazioni forniscono supporto alle aziende farmaceutiche e biofarmaceutiche durante la fase di R&S, occupandosi di⁴³:

- studi di fattibilità dello sviluppo farmaceutico;
- gestione della sperimentazione preclinica e clinica, tra cui reclutamento, controllo medico e mantenimento dei pazienti;
- analisi statistica ed elaborazione dati provenienti dalla sperimentazione;
- gestione della farmacovigilanza;
- supporto durante l'attività regolatoria e nei rapporti con gli enti regolatori preposti.

⁴⁰ Fonte: gsk.com

⁴¹ Fonte: ilsole24ore.com

⁴² Fonte: pharma-iq.com

⁴³ La selezione dei servizi offerti da CRO deriva dalla consultazione del sito internet di alcune aziende del settore: iqvia.com, parexel.com, syneoshealth.com, covance.com, iconplc.com, prahs.com, ppd.com & croalliance.com.

Una CRO solitamente si lega ad una azienda farmaceutica o biofarmaceutica attraverso un contratto, tramite il quale vengono delegate determinate operazioni dell'iter di R&S. Essenzialmente le tipologie di cliente/promotore/sponsor di una CRO sono tre (Hayes, 2017):

1. aziende farmaceutiche o biofarmaceutiche che non possiedono laboratorio oppure non possiedono internamente le conoscenze necessarie per gestire determinati processi;
2. grandi aziende che utilizzano l'outsourcing per gestire e rispettare le tempistiche e le scadenze aziendali. In questo caso la CRO diviene un'estensione del laboratorio di casa madre ed è necessaria una comunicazione dettagliata e continua tra le parti al fine di raggiungere i risultati richiesti;
3. aziende che preferiscono esternalizzare una particolare fase del processo, non per mancanza di spazi interni o di personale, ma per sfruttare capacità, specializzazione ed efficienza della CRO.

Le caratteristiche in base a cui sono valutate le CRO sono molteplici, a partire dal livello di specializzazione scientifica sull'oggetto della R&S del committente, elemento che include la presenza di ricercatori capaci e di strumenti di laboratorio specifici, spese fisse che l'esternalizzante evita così di sostenere. La capacità di gestire direttamente i rapporti con gli enti regolatori per le fasi ad essa delegate, così come un percorso storico di successo sono altri due parametri che incidono nella selezione della CRO di riferimento.

Nel processo di selezione della CRO si attivano talvolta prove di prequalifica per valutare, ad esempio, la corretta applicazione dei metodi operativi (le già citate Good Laboratory Practice - GLP e Good Clinical Practice - GCP), le capacità di rispettare le tempistiche date e fornire adeguata documentazione scientifica.

I vantaggi derivati alla committente dall'affidamento alla CRO di determinati passaggi della R&S si possono così riassumere:

- miglior controllo della spesa (Kumar & Paul, 2019);
- risparmio su costi fissi di personale e strumenti;
- focalizzazione e rispetto delle tempistiche (Wolf et al., 2017), in quanto il personale interno dell'azienda esternalizzante potrebbe essere coinvolto in più progetti, la priorità dei quali può comportare ritardi e difficoltà gestionali di persone e laboratorio, mentre la CRO si impegna a portare a termine il progetto come definito da contratto;
- maggior efficacia ed efficienza della CRO in quanto specializzata sull'oggetto della ricerca, caratteristica talvolta mancante nell'azienda delegante (Hayes, 2017).

Nel rapporto tra committente e CRO è poi fondamentale la suddivisione del controllo dell'intero progetto, tenendo conto che esso deve rimanere alla casa madre ma che la CRO deve comunque essere in grado di dialogare direttamente con altri partner della filiera e, soprattutto, con gli enti regolatori (Kumar & Paul, 2019), affinché non si creino colli di bottiglia nella comunicazione che possono comportare malintesi e ritardi.

Per gestire questo tipo di relazione è rilevante la possibilità di inserire contrattualmente audit periodici, cosicché la delegante abbia costantemente evidenza della qualità del lavoro eseguito dalla CRO, la coerenza di esso con i principi e le modalità proprie e con quanto richiesto dagli organi regolatori e dalle normative.

1.7 Profittabilità e prospettive future

In uno studio di comparazione tra 35 grandi aziende farmaceutiche e 357 grandi aziende non farmaceutiche facenti parte dell'indice S&P500 emerge come le prime riescano a raggiungere utili lordi e marginalità superiori ad aziende di grandi dimensioni che operano in altri mercati (Ledley et al. 2020).

	Pharmaceutical companies	Other Large Companies
Number of Companies Compared	35	357
Net Income⁴⁴ - Every Company (average)*	17,3	19,2
Net Income Margin	13,80%	7,70%
Gross Profit⁴⁵ - Every Company (average)	12,9	6,2
Gross Profit Margin*	76,5%	37,4%

Tabella 9: Confronto tra aziende farmaceutiche e aziende non farmaceutiche in base al "Guadagno Netto" e all'"Utile Lordo".
*Unità di misura: miliardi di dollari statunitensi (USD). Fonte: propria rielaborazione da dati Ledley et al., 2020.

L'industria farmaceutica è quindi caratterizzata da un'alta profittabilità, da un alto rischio di sviluppo e da ingenti costi di R&S. A partire da queste specificità è opportuno chiedersi se l'adozione di nuove strategie, di nuovi modelli di R&S e di innovazioni tecnologiche possa contribuire a ridurre il rischio di sviluppo e i costi dei processi scientifici e realizzativi.

⁴⁴ Net Income (= margine di profitto): la differenza tra tutti i ricavi e tutte le spese aziendali. Net income margin (= margine di profitto operativo netto) si riferisce alla percentuale di margine di profitto operativo.

⁴⁵ Gross Profit (= utile lordo): la differenza tra i ricavi e i costi dei prodotti venduti. Gross profit margin (= margine di utile lordo) si riferisce alla percentuale di utile lordo rispetto ai ricavi.

Capitolo 2 -La Ricerca e Sviluppo di fronte alle innovazioni metodologiche, tecnologiche e scientifiche

2.1 La gestione del progetto di Ricerca e Sviluppo

2.1.1 Dal modello Waterfall al modello Agile

L'industria farmaceutica e l'industria informatica sono caratterizzate da una forte e costante spinta all'innovazione, incrementale o radicale che sia, senza la quale le aziende del settore perderebbero quota di mercato e posizionamento. Diverse sono invece le ragioni per cui tale spinta è così rilevante: nell'ICT (Information and Communications Technology, in italiano Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione) essa è causata dalla continua crescita della potenza elaborativa, la quale può essere sfruttata solo adeguando la programmazione, mentre nel settore del farmaco l'innovazione è spinta dallo sviluppo delle conoscenze nelle Scienze della Vita e dal già citato fenomeno noto come *low-hanging fruit*, ovvero la difficoltà di trovare soluzione a problemi sempre più complessi giacché i più semplici, quelli collocati sui rami più bassi dell'albero della scienza biologica, sono già stati risolti.

Dal punto di vista della gestione dei progetti di R&S, un ulteriore esempio di questa similitudine è dato dal modello dell'approccio detto *Quality by Design* (QbD)⁴⁶ (Rathore, 2007), ugualmente utilizzato nei due settori e basato sulla possibilità di evitare determinate tipologie di problemi eliminandone le cause sin dalle fasi iniziali di progettazione del prodotto. Questo, ad esempio, accade nel software con la gestione della Privacy delle informazioni personali (*Privacy by Design*⁴⁷) e, nel farmaco, con quella della prevenzione di determinate reazioni avverse.

Dal punto di vista cronologico, abbandonato un primo periodo della ricerca farmaceutica in cui la sperimentazione era estesa e non focalizzata in quanto non si avevano informazioni di base sufficienti a meglio orientarla, si è successivamente passati a modelli di R&S cosiddetti *a cascata*, ispirandosi a quanto accaduto nello sviluppo del software quando si passò dall'"artigianalità" e dall'approccio "per errori" ad un processo industriale strutturato, basato sulla sequenza delle fasi (Alaedini & Akdemir, 2014).

⁴⁶ Quality by design (QbD) is a systematic approach to pharmaceutical development that begins with predefined objectives. It emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management. This systematic approach can enhance achieving the desired quality of the product and help the Agency to better understand the sponsor's manufacturing strategy.

Fonte: FDA, New Drug Quality, FDA/CDER Small Business, Chronicles September 2012.

⁴⁷ Riferimento ad articolo 25 del Regolamento generale per la protezione dei dati personali 2016/679 (General Data Protection Regulation o GDPR).

Questo avvenne negli anni '70 del secolo scorso, quando il settore informatico (specialmente quello del software) adottò un approccio allo sviluppo di tipo *a cascata* (Waterfall Model o Waterfall Life-Cycle), ovvero un modello composto da fasi sequenziali e predeterminate (Royce, 1970).

Il Waterfall model per lo sviluppo di software si articola nelle seguenti fasi:

1. la **definizione del progetto**, durante la quale si sviluppa un'analisi tecnica ed economica del progetto, un vero e proprio *studio di fattibilità*;
2. l'**analisi**, durante la quale vengono individuate le esigenze del cliente o del mercato e viene definito il prodotto da sviluppare;
3. la **progettazione**, ovvero lo sviluppo di tutte le componenti utili al processo di creazione del prodotto;
4. la **codifica**, la vera e propria fase di sviluppo durante la quale il prodotto finale viene costruito;
5. il **test** o **collaudo**, durante cui il prodotto ormai completato viene collaudato evidenziandone pregi e difetti da correggere;
6. l'**implementazione**, il prodotto testa e certificato viene inserito nel mercato e consegnato ai clienti;
7. la **manutenzione**, ovvero un insieme di servizi utile a mantenere il funzionamento il prodotto venduto o a correggere eventuali errori.

Gli aspetti fondamentali di questo modello sono la sequenzialità delle fasi (ciò che è output della fase precedente è input della fase successiva) e la necessità che ognuna di esse sia documentata, così da poter tornare ad uno stato precedente del progetto qualora ve ne sia bisogno. Dalla successiva applicazione di questo modello alla R&S farmaceutica nasce il processo di sviluppo di un farmaco composto da una successione di fasi sequenziali dalle quali gli output di una fase, in questo caso una o più molecole, sono l'input della fase successiva (si veda la sezione 1.4 del capitolo precedente).

Intanto che questo modello prendeva piede nel comparto farmaceutico, esso cominciava il proprio declino nell'area software quando, negli anni '80, ne vennero evidenziate le emergenti criticità, quali la perdita del controllo dei tempi, dei costi e delle risorse impiegate (problema simile a quello evidenziato nel capitolo 1 per la R&S nel settore farmaceutico), l'incapacità di documentare adeguatamente e preventivamente tutte le fasi del processo di sviluppo e, infine, un'eccessiva burocratizzazione dei passaggi.

A partire dal 1986 furono quindi sviluppati nuovi modelli caratterizzati da maggiore flessibilità, quali il modello *a spirale* nel 1986 (Boehm, 1986) e, intorno agli anni Duemila, le cosiddette *metodologie Agile* (agile software development) (Beck et al, 2001) e *Lean Six Sigma* (George & Vincent, 2002).

La richiesta del mercato di dinamismo, creatività e rapidità di risposta non coincideva più con metodologie di sviluppo di software diventati ormai pesanti e inefficienti a causa dell'eccesso di formalismi e rigidità e così, nel febbraio 2001, fu pubblicato il *Manifesto for Agile Software Development* (Beck et al, 2001), tentativo di sistematizzare una serie di approcci, metodi e indicazioni operative attraverso cui si erano superati i limiti delle metodologie Waterfall, includendoli in framework autonomi dedicati alle diverse tipologie progettuali. Il *Manifesto* riportava dodici principi guida su cui basare lo sviluppo software al fine di consegnare al cliente soluzioni adatte e in tempi rapidi, anche attraverso ripetuti rilasci che si succedano con brevi intervalli.

Tra gli autori che stilano il *Manifesto* vi erano rappresentanti di diversi metodi nati alla fine del Novecento, tra cui *Extreme Programming*, *SCRUM*, *Adaptive Software Development*, *Crystal*, *Feature-Driven Development*, *Pragmatic Programming*, *DSDM*.

I principi di quest'ultimo, il *Dynamic System Development Method* (DSDM), furono poi variamente integrati nelle modalità di R&S del settore farmaceutico (Alaedini & Akdemir, 2014).

Esso era nato a sua volta come miglioramento del *Rapid Application Development* (RAD), modello di sviluppo di software sviluppato negli anni Ottanta dall'informatico inglese James Martin e che prevedeva quattro fasi: la definizione dei requisiti richiesti dal cliente, lo sviluppo di un prototipo, la ricezione di feedback rapidi sul prototipo per correggere eventuali errori o malfunzionamenti direttamente sul prototipo fino a quando le esigenze del cliente sono soddisfatte e, infine, la consegna finale del software con tutte le caratteristiche e le interfacce richieste dal cliente (James Martin, 1991). Diversamente dal *Waterfall*, questa metodologia consentiva di modificare i requisiti del cliente in qualsiasi momento, incoraggiava feedback e suggerimenti, permettendo rapide revisioni. Tutto ciò si basava su una stretta e continua collaborazione e comunicazione tra le parti, risultando adatta per progetti di rapida durata e concepiti attraverso sistemi modulari⁴⁸, ma non facile da ottenere in gruppi di larghe

⁴⁸ Per modularità si intende il grado di scomponibilità e di ricombinazione dei componenti di un sistema. Fonte: Schilling, 2000.

dimensioni. Per ovviare a questa limitazione, si pensò quindi ad un nuovo framework che riuscisse ad integrare gli aspetti positivi superando i difetti del RAD: era il 1994 e nacque il DSDM⁴⁹.

2.1.2 *Il Dynamic System Development Method nella R&S farmaceutica*

Il *Dynamic System Development Method* (DSDM) fu ideato a partire dalla capacità di focalizzare le necessità del cliente tipiche di RAD e superandone i limiti quanto a supportabilità, gestione della qualità e scalabilità delle soluzioni.

L'efficienza tipica di DSDM nella gestione di team allargati che includono partner esterni e la valutazione da parte degli stakeholder si sono rivelati utili in contesti regolati e questo spiega il suo utilizzo nella R&S nell'ambiente farmaceutico, in cui lo sviluppo di alleanze è un aspetto cruciale per il raggiungimento dei risultati auspicati (Kiron, 2017) ma richiede lo sviluppo di un ambiente di lavoro che abbia come principali caratteristiche la fiducia, la trasparenza e il rispetto tra le parti (Twombly & Shuman, 2010).

L'integrazione del DSDM nel processo di sviluppo di un'azienda farmaceutica permette di ridurre il rischio di impresa e sviluppare prodotti farmaceutici in maniera più rapida e generalmente meno costosa grazie a diversi aspetti:

- **know-how di processo condiviso** tra tutte le aziende (trasversale) e operatività nel rispetto della specializzazione del singolo partner;
- **Project Management Agile**, ovvero una gestione dei progetti che sia flessibile e aperta alla creatività delle persone coinvolte;
- attenzione alla **Gestione del Rischio**. Come precedentemente spiegato, tempi, costi e rischio sono tre variabili fondamentali della gestione dei progetti di R&S in campo biofarmaceutico e riuscire a controllare attivamente l'ultimo elemento permette di sviluppare progetti caratterizzati da una ridotta incertezza economica e finanziaria;
- collaborazione con gli **enti regolatori** attraverso una **comunicazione diretta**, in modo da ridurre il rischio di non approvazione del farmaco una volta completato l'iter di sviluppo;
- solido **supporto legale**, utile a proteggere gli interessi e le proprietà intellettuali degli enti coinvolti nel network (università, enti di ricerca, CRO, start up, aziende e altri organismi coinvolti).

⁴⁹ Fonte: agilebusiness.org

Tutto questo spiega perché tale approccio alla gestione della R&S in campo farmaceutico e biofarmaceutico sia sempre più utilizzato, tanto più che i progetti di collaborazione non coinvolgono solo imprese, ma attivano rapporti anche con università, enti di ricerca e altri attori del processo.

Queste alleanze strategiche sono uno strumento per accedere a risorse e competenze complementari critiche (Hamel & Prahalad, 1989) di cui l'azienda non dispone o dispone parzialmente e che le sono indispensabili per rafforzare posizione e competitività all'interno del mercato.

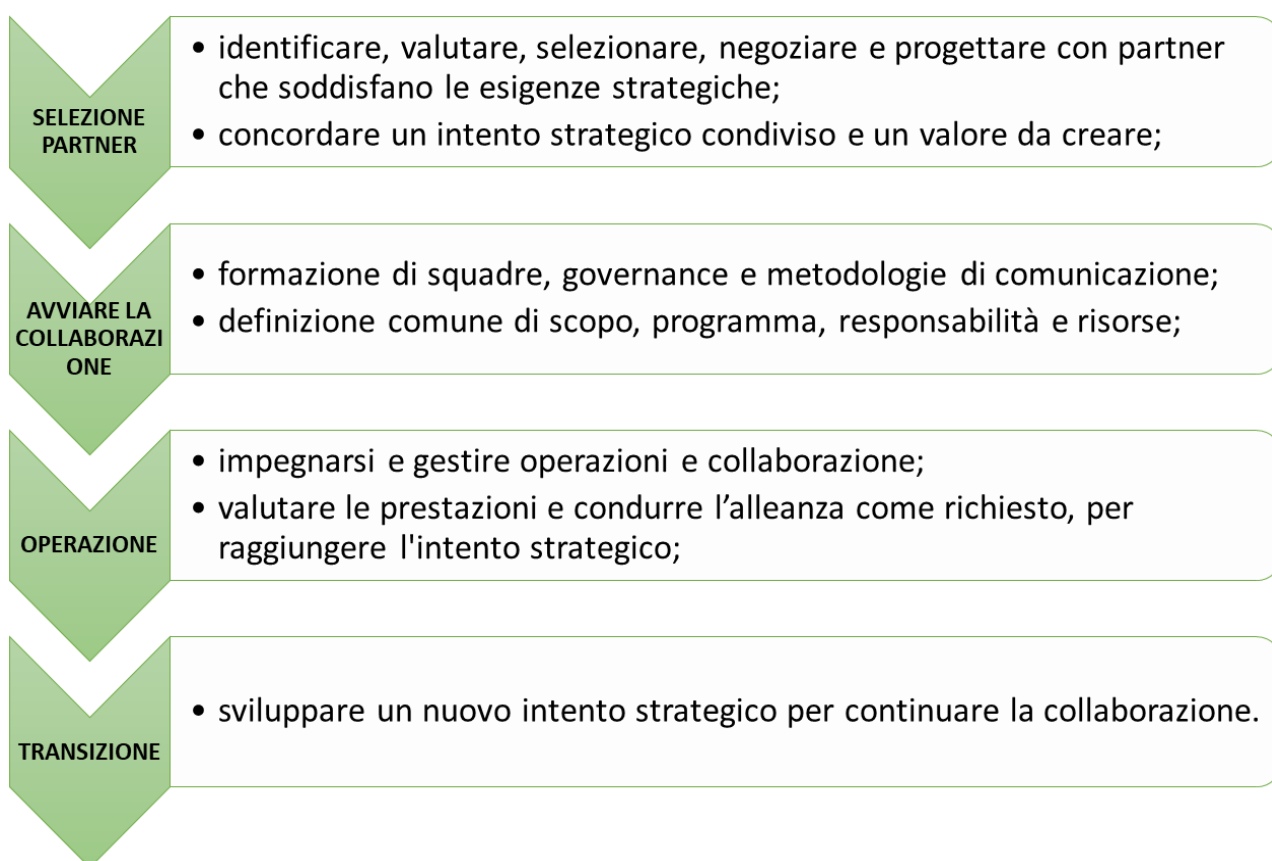


Figura 4: Esempificazione del rapporto di collaborazione tra partner, estendibile al contesto farmaceutico. Fonte: rielaborazione propria.

2.2 Da “in vitro” a “in silico”: l’avvento dell’Intelligenza Artificiale

2.2.1 Dal Design of Experiments (DoE) all’Open Data

I processi chimici e biochimici utilizzati nell’industria farmaceutica sono influenzati da una moltitudine di variabili chiamate *Critical Process Parameters* (CPP), che rendono difficile l’individuazione delle condizioni che permettono di ottenere il prodotto desiderato. Per definire i corretti valori dei CCP è possibile adottare il metodo *per tentativi* modificando un solo parametro alla volta (OFAT, One-factor-at-a-time). L’applicazione del OFAT e del modello *trial-and-error* rende però inefficiente, lungo e laborioso il processo di ricerca e sperimentazione.

Per ovviare a tali conseguenze è possibile utilizzare una via alternativa, cioè la cosiddetta *progettazione degli esperimenti*, anche definita *Design of Experiments* (DoE)⁵⁰, che consiste nell’applicazione di metodi statistici ai test al fine di capire il loro impatto combinato sul processo (Box, 2012), così da aumentare il numero di variabili mutabili contemporaneamente (approccio multivariato) nell’esperimento.

Tramite questo approccio è possibile quindi determinare le relazioni tra i fattori che influenzano i processi chimici (Georgakis, 2013), così da individuarne i valori corretti per ottenere l’output finale desiderato.

La condizione necessaria affinché questi esperimenti possano essere condotti è la presenza di un quadro di sintesi costantemente controllato dagli scienziati, che permetta di riprodurre le condizioni, i requisiti, la modalità di svolgimento dell’esperimento e l’esecuzione di esso.

Utilizzando il DoE è possibile descrivere nuovi modelli e costruire graficamente diagrammi in grado di mostrare ordinatamente le relazioni tra i parametri modificati durante l’esperimento (Figura 5).

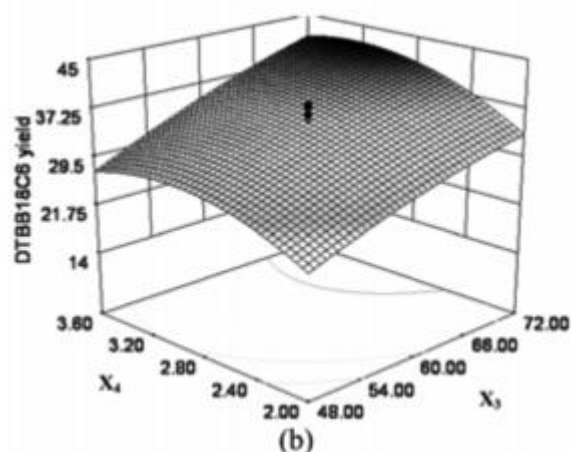


Figura 5: Esempio di modello con 4 variabili estratto da un esperimento che utilizza DoE. Fonte: Weissman & Anderson, 2014.

⁵⁰ La metodologia è stata esposta per la prima volta dal matematico e biologo britannico Ronald Fisher in *The Arrangement of Field Experiments* (1926) e successivamente riproposta in *The Design of Experiments* (1935).

Il DoE è composto da sei fasi sequenziali (Guo & Mettas, 2010):

1. la **pianificazione delle fasi di sperimentazione e la determinazione degli obiettivi** durante la quale vengono descritti gli obiettivi di ricerca, i metodi di misurazione dei risultati;
2. la **selezione degli attributi critici** (*Critical Quality Attributes, CQAs*), ovvero i parametri fondamentali che durante l'esperimento verranno modificati e avranno potenzialmente un effetto sull'esito;
3. la **selezione dei fattori dei loro livelli**. I fattori sono esaminati determinando la loro importanza e il loro effetto sul risultato finale.
4. la **determinazione del modello statistico-matematico ipotetico** di relazione tra le variabili chiave del sistema, il vero e proprio disegno;
5. **l'esecuzione dell'esperimento**;
6. la **raccolta, il riordino e l'analisi dei dati** provenienti dall'esperimento in specifiche tabelle individuando le relazioni tra le variabili da inserire nel modello e l'**adattamento al modello ipotizzato**;
7. le **conclusioni**;
8. la **formulazione di nuove ipotesi** su quanto ottenuto dall'esperimento.

Questo approccio matematico-statistico, nato negli anni '20, è utilizzato in ambito farmaceutico sin dal 1967 (Marlowe and Shangraw, 1967) e sempre più frequentemente per ottimizzare le fasi di ricerca e sperimentazione (Dhoot et al., 2019). Inoltre, è stato inserito anche all'interno della concezione manageriale Lean Six Sigma al fine di limitare gli sprechi di costi e tempi.



Figura 6: Sfide nell'implementazione del Quality by Design. Fonte: bioprocessintl.com

L'utilizzo del DoE in campo farmaceutico è stato poi seguito dal crescente interesse per il già definito *Quality by Design* (QbD), spesso spinto dagli stessi organi regolatori. Tramite il QbD è possibile migliorare e facilitare sia la progettazione sia il processo di sviluppo e produzione del farmaco, massimizzandone efficacia, profilo di sicurezza e producibilità (FDA, New Drug Quality, 2012).

Oggi, benché le conoscenze biologiche non abbiano sempre una diretta rappresentazione matematica, la situazione sta cambiando poiché le masse di dati derivanti dalle attività di laboratorio sono sempre più disponibili pubblicamente. Infatti, è ora possibile accedere a banche dati biologiche fruibili liberamente e contenenti i dati necessari per sviluppare uno studio: questa tipologia di condivisione scientifica del dato è definita come *Open Data* o dati aperti.

Questa enorme disponibilità di dati permette un'analisi molto più approfondita che può condurre, ad esempio, a scoprire correlazioni sconosciute tra parametri biologici apparentemente non interagenti. Questo porta anche alcuni problemi logici quali le cosiddette "correlazioni spurie", errori logico-matematici sostanzialmente derivanti da masse di dati così grandi che ogni possibile relazione può esservi ritrovata, quando pure sia palesemente falsificabile secondo il metodo scientifico (Claude & Longo, 2016). L'esempio delle correlazioni spurie evidenzia la necessità di un intervento umano ancora indispensabile per fruire nella maniera migliore dell'*Intelligenza Artificiale* (IA), che resta uno strumento di indagine e non un "rivelatore di verità".

L'utilizzo di tecnologie matematico-digitali può servire quindi ad orientare la fase di ricerca, ad esempio riducendo il numero di molecole da cui parte lo sviluppo di un nuovo medicinale sulla base di determinate caratteristiche che il composto deve avere, un lavoro di "sgrossatura", intesa come riduzione e segmentazione, ovvero suddivisione di un insieme per una o più caratteristiche, e di scelte tra poche molecole su base probabilistiche.

Durante la fase di ricerca è possibile integrare l'utilizzo di DoE all'analisi dei dati tramite l'IA riuscendo così a produrre modelli matematici in cui molte variabili siano modificabili contemporaneamente (Thakkar et al., 2020), riproducendo su più vasta scala il beneficio che il modello matematico del DoE (che risale al 1922) ha apportato nelle metodologie di ricerca, tanto in quelle Waterfall che in quelle successive.

2.2.2 L'avvento dell'Intelligenza Artificiale

Secondo l'Independent High-Level Expert Group on Artificial Intelligence della Commissione Europea, i sistemi di Intelligenza Artificiale (IA) sono definibili come:

(...) software (and possibly also hardware) systems designed by humans that, given a complex goal, act in the physical or digital dimension by perceiving their environment through data acquisition, interpreting the collected structured or unstructured data, reasoning on the knowledge, or processing the information, derived from this data and deciding the best action(s) to take to achieve the given goal. AI systems can either use symbolic rules or learn a numeric model, and they can also adapt their behaviour by analysing how the environment is affected by their previous actions.

As a scientific discipline, AI includes several approaches and techniques, such as machine learning (of which deep learning and reinforcement learning are specific examples), machine reasoning (which includes planning, scheduling, knowledge representation and reasoning, search, and optimization), and robotics (which includes control, perception, sensors and actuators, as well as the integration of all other techniques into cyber-physical systems).

La definizione di IA sopra riportata risulta essere estremamente restrittiva e quindi è più opportuno allargare il campo alle tecnologie aziendali intelligenti (che per comodità saranno definite TAI), ovvero IA, Internet of Things (IoT), automatizzazione di processi robotici, apprendimento automatico, analisi e creazione di dati. Intendiamo quindi con TAI l'utilizzo digitale e computerizzato di metodi matematici che consentono di migliorare l'efficienza del processo di ricerca e sviluppo.

L'applicazione di queste tecnologie al Pharma fa sì che l'intero processo di R&S possa essere riconfigurato, innovando varie fasi che per lunghi periodi sono rimaste inalterate (Kaitin, 2019) (esempi in Figura 7).

L'IA è un sottoinsieme di queste tecnologie che consente l'applicazione diretta di metodologie computazionali durante le fasi di ricerca nello spazio chimico, di sviluppo di un farmaco e di monitoraggio precedente e successivo all'immissione nel mercato (Son, 2018).

Oltre a questa fase specifica, l'IA ha dimostrato di essere utile nell'intera sequenza che va dall'individuazione del target alla farmacovigilanza (Son, 2018).

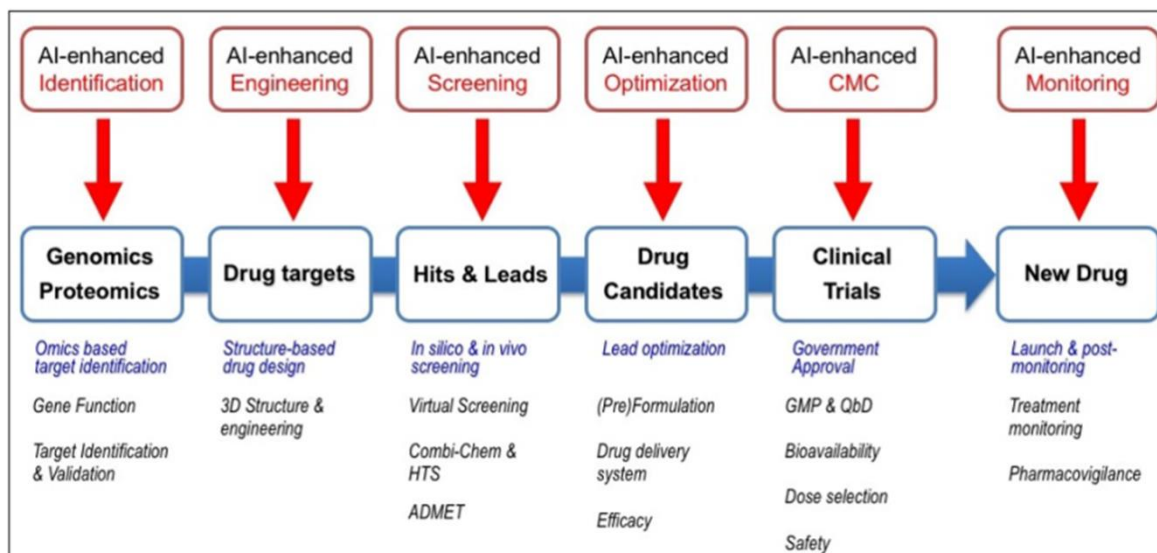


Figura 7: Fasi di R&S di nuovi farmaci e applicazione dell'intelligenza artificiale. Fonte: Son, 2018.

In buona sostanza, l'IA utilizza la capacità elaborativa del computer di analizzare enormi quantità di informazioni e desumere da essi concetti e modelli, i quali possono poi essere utilizzati dall'elaboratore stesso per risolvere autonomamente problemi emergenti dall'analisi effettuata oppure posti da un operatore terzo (una persona o un altro strumento).

La fase di analisi e derivazione concettuale è detta *Learning* e può essere condotta in differenti modi, con un diverso livello di istruzione dato dall'umano alla macchina (Machine Learning, Deep Learning, ecc.).

Per riprodurre o integrare i percorsi logici tipici della mente umana, l'elaborazione può essere affidata alle cosiddette *reti neurali*, all'interno delle quali si svolgono complesse attività logiche condotte in autonomia dalla rete neurale stessa, senza alcun apporto umano.

La capacità di "accumulare esperienza", cioè di elaborare informazioni contenute in masse di dati non affrontabili da una persona (si pensi all'impossibilità di leggere e interpretare l'enorme mole di papers scientifici attualmente disponibili), e quella di porre in relazioni tra esse migliaia o milioni di variabili costituiscono le due caratteristiche che sono sfruttate nell'IA per inferire risultati altrimenti fuori dalla portata della mente umana.

Questa abilità di indicare ai ricercatori nuove interazioni tra variabili può quindi essere successivamente comprovata o falsificata con successivi esperimenti di laboratorio: qualunque ne sia l'esito, questa informazione andrà ad aggiungersi alle conoscenze pregresse, costituendo comunque un passo avanti sul piano scientifico, oltretutto rendendo in forma matematica il nuovo assunto, così utilizzabile da quel momento in poi.

Per queste sue caratteristiche e nel pieno rispetto del metodo scientifico, l'IA è utilizzata in ogni campo della ricerca sia per determinare risultati finali risolutivi sia per orientare l'attività umana in maniera maggiormente efficiente di quanto possibile con le dinamiche classiche, spesso lunghe e ripetitive. Questa capacità permette di facilitare le ricerche all'interno di grandi moli di dati e ciò è applicabile, ad esempio, all'analisi dello spazio chimico costituito da 10^{60} molecole.

Essendo l'IA totalmente fondata sul linguaggio matematico, appare chiaro che le scienze che meglio possono sfruttare questa modalità analitica siano quelle in cui il sapere è perfettamente traducibile in forma numerica, cosa che non si verifica completamente nelle Scienze della Vita, ovvero il substrato di ogni ricerca in campo farmaceutico (Lu et al., 2017).

Il diverso linguaggio proprio dei biologi rispetto a quello dei matematici e degli informatici (diversità che non esiste, ad esempio, se ai biologi si sostituiscono i fisici), limita ancora molto la possibilità di una più rapida e profonda applicazione dell'IA nella R&S biofarmaceutica, tanto che il tema dell'insegnamento del linguaggio matematico alle nuove generazioni di studenti di materie attinenti alle Scienze della Vita è diventato oggetto di attenzione e dibattito (Šorgo, 2010).

Questa condizione culturale non limita però il favore con cui il comparto industriale del Pharma guarda all'IA come ad uno strumento ormai imprescindibile di questo genere di attività di scoperta e realizzazione. Una ricerca condotta da Pharma-iQ nel 2020 mostra come il 94% dei professionisti del settore farmaceutico creda che nei successivi due anni l'adozione di TAI avrà un impatto notevole su tutto il settore, e per il 20% di questi si sta assistendo ad una vera e propria fase di rivoluzione. In un'altra ricerca condotta dal Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD) e dalla Drug Information Association (DIA) (Lamberti et al, 2019), emerge come in un campione di 116 aziende farmaceutiche il 59% stia valutando di aumentare il numero di risorse umane con competenze in IA e tecnologie digitali.

Nell'ultimo quinquennio molte aziende farmaceutiche hanno indirizzato i propri investimenti in IA e tecnologie digitali: ad esempio, l'azienda francese Sanofi, nel maggio 2017, ha firmato un accordo da 250 milioni di euro con Exscientia⁵¹, azienda PharmaTech leader negli studi sull'automatizzazione della scoperta di farmaci, capace di fondere le capacità analitiche dell'IA con la creatività e l'esperienza degli scienziati. Successivamente GlaxoSmithKline, nel luglio

⁵¹ Fonte: genengnews.com

2017, ha firmato un accordo da 43 milioni di dollari con la medesima società britannica di IA⁵². È interessante notare come Exscientia abbia come principali investitori Novo Holdings (holding di proprietà di Novo Nordisk), Evotec, e Bristol Myers Squibb, tutte aziende del campo farmaceutico fortemente focalizzate sull'innovazione nella R&S.

Tuttavia, alcune aziende trovano difficoltà ad introdurre tecnologie avanzate e IA nel proprio ecosistema aziendale, come evidenziato dallo studio di Lamberti et al. (2019) motivando ciò con varie tipologie di fattori tra cui la mancanza di risorse umane capaci, le preoccupazioni legate alla sicurezza, alla regolamentazione e alla conformità, i limiti derivanti da budget aziendali e, talvolta, con la resistenza opposta dalla cultura aziendale.

Per sopperire alla mancanza di personale dotato delle capacità specifiche, segnalato dalle aziende come principale motivo di non implementazione di tecnologie digitali avanzate, diverse università si stanno adoperando per sviluppare corsi *ad hoc* focalizzati su Big Data, IA ed applicazione di metodologie di analisi digitale applicate ai vari settori industriali, tra cui la biologia, l'economia e l'informatica. Ne sono un esempio il Master Universitario in *Bioinformatica e Data Science* e il corso Magistrale *Sustainable Industrial Pharmaceutical Biotechnology* dell'Università di Siena, la Laurea Magistrale in *Data Analytics for Business and Society* dell'Università Cà Foscari di Venezia e altri.

2.3 Come la genomica sta cambiando la scienza: due esempi

A partire dalla fine del Novecento è stato possibile innovare parte dei processi di R&S in campo farmaceutico e biofarmaceutico grazie alla codifica del genoma umano e all'adozione di metodologie e tecnologie innovative quali, ad esempio, la Reverse Vaccinology e le modified Outer Membrane Vesicles (mOMVs).

Un punto di svolta della storia della genetica è lo sviluppo di tecnologie in grado di sequenziare interi genomi di microrganismi. Lo studio e lo sviluppo di questa tecnologia sono stati completati intorno agli anni Duemila da John Craig Venter⁵³ e dai suoi collaboratori che resero

⁵² Fonte: fiercebiotech.com

⁵³ John Craig Venter è un biologo statunitense, noto per aver scoperto nuove tecniche di identificazione dei geni e fondatore di Celera Genomics, istituto di ricerca privato con il quale nel 2000 completò il primo sequenziamento completo del genoma umano

possibile il totale sequenziamento del genoma del batterio procariote⁵⁴ *Haemophilus influenzae* nel 1998 e di *Homo Sapiens* nel 2000 (Broader & Venter, 2000).

La genomica, ovvero la branca della biologia che studia il genoma degli organismi viventi, è una scienza in rapida espansione in termini di conoscenze e di quantità di dati in possesso. Secondo quanto previsto nel celebre studio *Big Data: Astronomical or Genomical?* (Stephens et al., 2015) nel 2025 la genomica produrrà una mole di dati superiore a quella generata dall'astronomia, da YouTube e da Twitter.

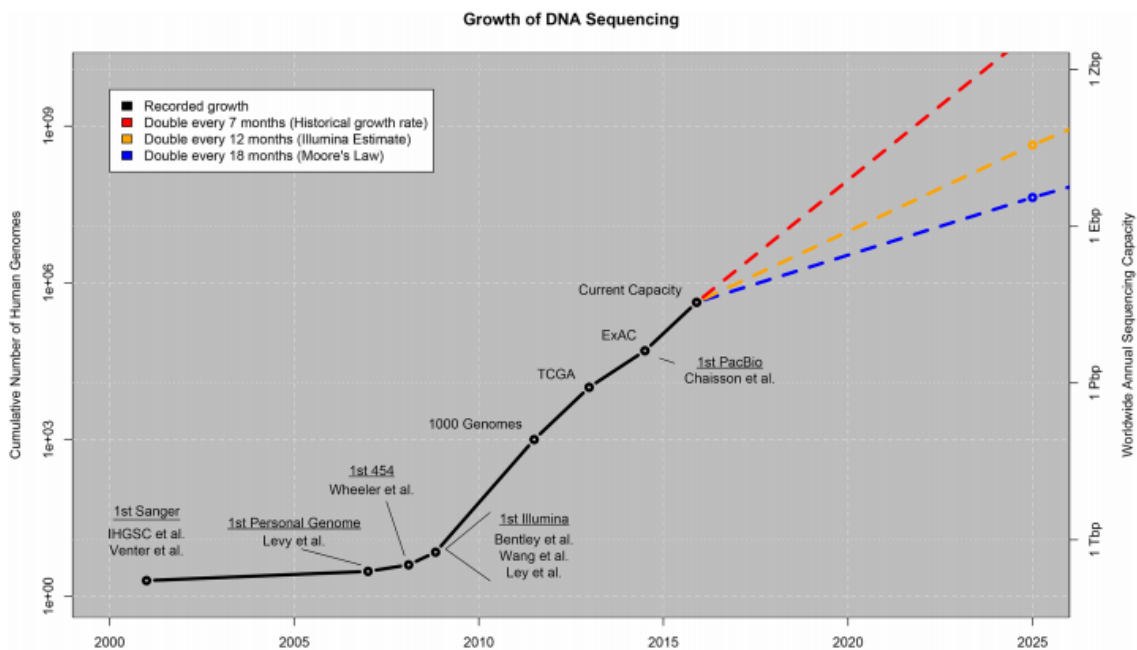


Figura 8: La crescita della quantità di dati provenienti dal DNA sequenziato. Asse sinistro verticale - numero totale di genomi umani sequenziati; asse orizzontale - tempo; asse destro verticale - capacità di sequenziamento annuale mondiale. Fonte: Stephens et al., 2015.

Se da un verso questa crescita avrà un impatto significativo dal punto di vista ICT, essa esprimerà anche lo sviluppo atteso nelle conoscenze del genoma e, dunque, nella possibilità di farne uno dei fattori di innovazione della farmaceutica e della pratica medica.

L'uso dell'IA condotto in maniera opportuna è particolarmente efficace quando si tratta di elaborare dati genetici, che per propria stessa natura sono facilmente esprimibili digitalmente: come raccontò il già citato Rino Rappuoli, nel 2013 si poté identificare un vaccino in un solo giorno grazie a questa metodologia⁵⁵: un nuovo virus influenzale, del sottotipo H7N9,

⁵⁴ La cellula procariote è caratterizzata dall'assenza di nucleo cellulare e contraddistingue i batteri e gli archeobatteri. I procarioti sono organismi unicellulari, la cui membrana cellulare è contornata da una parete cellulare che protegge la cellula. Il genoma dei procarioti è costituito da un unico filamento circolare.

⁵⁵ R. Rappuoli, relazione "Vaccini e Monoclonali per liberarci dal Covid-19", 23 novembre 2020, Accademia dei Fisiocritici, Siena.

potenzialmente estremamente pericoloso per l'uomo, fu sequenziato in un laboratorio cinese, il quale ne condivise pubblicamente su internet il genoma cosicché il laboratorio californiano di J.C. Venter poté immediatamente sintetizzare i geni per la creazione di un vaccino contro il virus.; prodotto il gene sintetizzato esso venne inviato verso Boston e Cambridge, Massachusetts ed entro il giorno successivo si passò allo sviluppo di un nuovo vaccino, operazione che si completò entro una settimana. Fu la prima volta che un vaccino fu realizzato senza aver mai operato direttamente sul virus e basandosi solamente sulla riproduzione digitale della sequenza genomica.

Questo episodio esprime la più generale possibilità tecnica di trovare tramite IA un oggetto farmacologicamente attivo, ma non è detto che tale composto, seppur perfetto per la lotta contro la determinata patologia, possa essere utilizzato per lo sviluppo di un farmaco, ad esempio a causa di effetti collaterali non sostenibili. Tuttavia, l'evidenza digitale dell'esistenza di una simile molecola può indirizzare i ricercatori verso entità simili, oppure all'elaborazione di una molecola di sintesi che ne mantenga le caratteristiche positive riducendo o eliminando quelle negative.

2.3.1 Un esempio di innovazione metodologica: Reverse Vaccinology

La Reverse Vaccinology (RV) è una innovazione introdotta nel 2000 da Rino Rappuoli⁵⁶ al fine di migliorare la metodologia di sviluppo di un vaccino, così da sopperire a due vincoli allora presenti: l'attività di coltivazione e studio in vitro del patogeno attraverso operazioni di laboratorio (operazione comunque possibile solo per alcune tipologie patogene) e il conseguente tempo medio di sviluppo, all'epoca stimato tra i 5 e i 15 anni.

Quando il sistema immunitario individua un elemento difforme da quanto esso è abituato a riconoscere all'interno del corpo umano, lo valuta quale patogeno e reagisce producendo anticorpi che lo aggrediscono, così da impedirne la moltiplicazione e la diffusione. Su questo meccanismo si basa il vaccino, la cui modalità tradizionale di sviluppo consisteva nella attenuazione del patogeno target che, inserito nel corpo umano tramite vaccinazione, provoca tale reazione. In realtà, la risposta immunitaria non è data direttamente dal patogeno o dalla malattia che esso provoca, ma da "segnali" tipici della sua struttura (in particolare proteica)

⁵⁶ Rino Rappuoli è un microbiologo italiano e scopritore del vaccino contro meningococco B e C e quello contro la pertosse. Attualmente ricopre il ruolo di direttore scientifico e responsabile dell'attività di Ricerca & Sviluppo esterna presso GlaxoSmithKline (GSK) Vaccines di Siena.

che, valutate come sconosciute dal sistema immunitario, inducono alla produzione di anticorpi di diversa tipologia, compresi quelli adatti a combattere lo specifico patogeno.

L'approccio rivoluzionario di Rappuoli è consistito nell'esaminare digitalmente il genoma del patogeno in modo da prevedere attraverso quali "segnali" esso sarebbe stato riconosciuto come pericoloso dal sistema immunitario, così scatenando la reazione anticorpale (Rappuoli, 2000).

Questa metodologia si basa quindi sulla possibilità di sequenziare il genoma del patogeno, cioè rendere visibile e digitalmente utilizzabile la sequenza dei nucleotidi che lo compongono (distinti per l'iniziale della base azotata; A, C, G, T, U⁵⁷). A partire da questa sequenza, attraverso la bioinformatica, è a quel punto possibile prevedere quali proteine il patogeno produca ed esibisce dinnanzi al sistema immunitario e quindi per quale combinazione univoca esso sarebbe stato riconosciuto (Mora et al., 2003). Pur con alcuni limiti, la Reverse Vaccinology ha quindi consentito un approccio completamente nuovo alla scoperta e alla realizzazione di vaccini che non si basavano più su forme depotenziate del patogeno ma sulla sola esibizione al sistema immunitario del segnale univoco che ne costituisce, per così dire, la firma. Indotta la creazione degli anticorpi specifici grazie al solo segnale, il sistema immunitario si farà successivamente trovare pronto ad affrontare il patogeno qualora questo si introduca nel corpo.

Questo metodo può così ridurre drasticamente i tempi della ricerca, consentendo di fare *in silico*, cioè attraverso metodi computazionali, un'attività di screening che in laboratorio richiede moltissimi esperimenti, e dunque tempi e costi.

A partire dai risultati digitali, utilizzati come indicatori delle linee di ricerca biologica più promettenti, l'attività di laboratorio viene quindi a ridursi e a concentrarsi sugli aspetti non-digitalizzati dell'analisi e successivamente su quelli di sviluppo, cioè di passaggio dalla molecola definitivamente scelta alla realizzazione del farmaco vero e proprio da inoculare nel corpo umano.

Questo nuovo approccio che sfrutta le tecnologie digitali permette inoltre di scoprire *nuovi meccanismi di intervento immunitario* (Rappuoli, 2000) e trovare vaccini che sfruttando l'approccio tradizionale non sarebbe stato possibile identificare.

Tramite la metodologia della RV si sono potuti identificare gli antigeni del Meningococco di tipo B (MenB) e nel 2014, dopo circa 40 anni di ricerca senza particolari successi, si è potuto

⁵⁷ A = adenina, C = citosina, G = guanina, T = timina e U = uracile.

sviluppare e introdurre nel mercato il primo vaccino contro il batterio. È grazie alla RV che oggi si possono ricercare con maggior efficacia vaccini contro la malaria, la tubercolosi, la sifilide, l'epatite di tipo C e altre malattie.

Proprio lo sviluppo del vaccino contro MenB è stato uno dei primi ambiti di test di un'altra innovazione tecnologica: l'utilizzo di Outer Membrane Vesicles (OMV) per la produzione di antigeni (van der Pol et al., 2015).

2.3.2 Un esempio di innovazione tecnologica: mOMVs (modified Outer Membrane Vesicles)

Le Outer Membrane Vesicles (OMVs), in italiano *vescicole della membrana esterna*, sono vescicole extracellulari dalla struttura sferica che sono rilasciate durante la crescita dei batteri Gram-negativi⁵⁸.

Negli ultimi anni questi tipi di vescicole sono state attentamente studiate al fine di applicarle per lo sviluppo dei vaccini o la somministrazione mirata di farmaci (Wang et al, 2019). Infatti, le OMV opportunamente manipolate (da cui *modified OMV*) hanno dimostrato tre caratteristiche uniche e assai rilevanti⁵⁹:

1. *Built-in adjuvanticity*: poiché la superficie del batterio contiene nativamente sostanze stimolatrici del sistema immunitario, non è necessario introdurre specifici adiuvanti per favorire l'effetto vaccinale;
2. attraverso la manipolazione genetica del batterio, si può indurlo a generare OMV che presentano superficialmente gli antigeni designati;
3. queste due prime caratteristiche consentono di utilizzare le OMV attraverso processi facilmente attuabili a qualsiasi scala.

Sfruttando adeguatamente tutto ciò, le mOMV rappresentano un ottimo strumento di produzione e attivazione di vaccini antibatterici, che non necessitano di adiuvanti e implicitamente sicuri ed efficaci (Kim et al, 2009).

⁵⁸ Batteri che in seguito ad una colorazione di Gram si tingono di rosa e sono caratterizzati da un'alta antibiotico-resistenza (AMR). Gli antibiotici sono uno strumento essenziale per contrastare diversi tipi di infezione, basti pensare che le operazioni chirurgiche, semplici o complesse, non potrebbero essere eseguite senza l'ausilio di questi farmaci. Per questo motivo, un utilizzo eccessivo e inappropriato, che facilita lo sviluppo di batteri "resistenti" ne limita l'efficacia, dando vita a una delle più gravi minacce alla salute che prende il nome di antibiotico resistenza (AMR - Antimicrobial Resistance). Fonte: aifa.gov.it

⁵⁹ G. Grandi, relazione "Synthetic biology of bacterial outer membrane vesicles (OMVs) for the development of vaccines against infectious diseases and cancer", febbraio 2020, ICGEB Trieste.

Capitolo 3 -Caso Studio: Toscana, Siena e Achilles Vaccines

3.1 Domanda di ricerca e letteratura di riferimento

Le innovazioni tecnologiche e scientifiche quali l'introduzione dell'Intelligenza Artificiale nelle fasi di ricerca e sperimentazione e delle mOMV in quelle di sviluppo e produzione sono andate a sommarsi al cambiamento dei modelli organizzativi-metodologici nei primi anni Duemila, contraddistinto dal passaggio dalla totale internalizzazione all'esternalizzazione di parte dei processi di R&S.

Nate per rispondere alla necessità di rapidità ed efficienza, le collaborazioni tra imprese hanno in seguito portato alla costituzione di network organizzati in diverse modalità.

In un settore come quello delle Scienze della Vita, fortemente caratterizzato dalla ricerca e dall'innovazione, è importante tanto lo studio della macro-dinamiche organizzative delle reti di relazioni (network) tra le aziende facenti parte o legate esternamente ad esso (Powell et al., 2005), quanto quello delle micro-dinamiche interne, utili a capire come gli attori presenti all'interno della singola rete si adattino ed evolvano per cercare il proprio posizionamento e vantaggio competitivo in un contesto non statico (Wilkinson & Young, 2005).

Negli anni Duemila, proprio per approfondire le dinamiche macro e micro-organizzative, sono stati condotti numerosi studi che hanno analizzato l'evoluzione dei network focalizzandosi su singoli settori o cluster (Powell et al., 2005) e sulle relazioni createsi tra i relativi attori, come le università (Orsenigo, Pammolli e Riccaboni, 2001) e le imprese, sia PMI che multinazionali (Ahrweiler et al., 2011; Schilling and Phelps, 200; Porter et al., 2005). Inoltre, sono stati approfonditi i legami tra gli attori come, ad esempio, le alleanze di R&S (Siegel et al. 2003), gli spin-off (Smith e Ho 2006; Bolzani & Fini, 2014) e il licensing (Thursby e Kemp 2002).

Il *distretto* è quindi un sistema composto da imprese, stakeholder ed enti pubblici e privati, caratterizzato dalla localizzazione in un'area geografica definita e dalla condivisione di un quadro politico-istituzionale comune. Secondo gli economisti Porter e Ketels (2009), i vantaggi dovuti alla creazione del cluster si traducono in termini di innovazione, lavoro e produttività. In un distretto virtuoso si sviluppa una cultura organizzata, sistematica e diffusa sulle conoscenze tecniche, scientifiche e di processo sia all'interno delle aziende sia nel territorio, come pure si creano occupazione e nuove opportunità di business e attività, migliorando l'efficienza del cluster stesso (Porter & Ketels, 2009).

Quindi, per comprendere quali siano gli attori fondamentali per il successo del processo innovativo, è importante delimitare geograficamente il cluster (Casper, 2007; Moodysson et al.

2008) e approfondire i legami che si creano all'interno di esso. Nel presente capitolo è stato analizzato il caso del cluster senese delle Scienze della Vita, le relazioni tra gli enti pubblici e privati che ne fanno parte, come pure quelle con organizzazioni toscane ed extra-toscane coinvolte, il tutto inserito in una dinamica di transizione globale del settore.

I cambiamenti avvenuti negli ultimi 50 anni e che hanno riguardato le metodologie organizzative e le interazioni tra i molti soggetti che animano il settore della R&S farmaceutica, così come il continuo avanzamento delle conoscenze scientifiche, l'accelerazione tecnologica e l'uso del digitale hanno avuto effetti ad ogni scala geografica e quantitativa, conducendo alla situazione attuale. Nello stesso periodo, la farmaceutica si è resa protagonista dei risultati sociali ed economici mondiali che, attraverso diversi parametri (si veda Figura 9), indicano un progressivo miglioramento dello stato dell'umanità in termini di crescita dell'aspettativa di vita, di diminuzione dei decessi infantili e di aumento del prodotto interno lordo. Tutto ciò ha però avuto un costo altissimo, poiché l'attenzione posta a quella che ora chiamiamo "Sostenibilità"⁶⁰ non era tra i parametri prioritari e, soprattutto, le tecnologie di ogni specie non erano efficienti (nel senso con cui questo termine si usa in fisica, cioè in grado di massimizzare il risultato rispetto all'energia consumata). Ciò ha condotto alla situazione planetaria che conosciamo: il mutamento climatico, l'inquinamento, la complessità gestionale delle grandi metropoli, il consumo di risorse non rinnovabili e così via.

Oggi però la tecnologia e la sua applicazione a tutti i settori (con l'esempio eclatante dell'Intelligenza Artificiale), così come la visione sempre più precisa del futuro che si prepara per la nostra specie se le condizioni ambientali non saranno priorità globale, hanno indotto le leadership politiche ed economiche mondiali a favorire e rendere prioritario un nuovo corso, rappresentato con estrema chiarezza dagli Sustainable Development Goals definiti dall'Assemblea delle Nazioni Unite⁶¹.

Davanti a questa trasformazione storica, ci si è posti l'obiettivo di capire se e come essa stia già influenzando all'interno di un comprensorio locale in cui il settore economico farmaceutico e, per estensione, delle Scienze della Vita è protagonista.

⁶⁰ Fonte: treccani.it (sostenibilità)

⁶¹ Nel settembre 2015 più di 150 leader internazionali si sono incontrati alle Nazioni Unite per contribuire allo sviluppo globale, promuovere il benessere umano e proteggere l'ambiente. La comunità degli Stati ha approvato l'Agenda 2030 per uno sviluppo sostenibile, i cui elementi essenziali sono i 17 obiettivi di sviluppo sostenibile (SDGs, Sustainable Development Goals) e i 169 sotto-obiettivi, i quali mirano a porre fine alla povertà, a lottare contro l'ineguaglianza e allo sviluppo sociale ed economico. Fonte: aics.gov.it

Per cercare una risposta è stato quindi analizzato il caso del Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita, in particolare l'ecosistema formatosi intorno alla città di Siena. Esso possiede un posizionamento riconosciuto a livello internazionale nel campo dei vaccini e, più in generale, nella ricerca farmaceutica, quindi la principale sfida per il territorio è mantenere il vantaggio competitivo e la propria attrattività in un settore che sta vivendo una profonda transizione verso nuovi modelli di impresa e tecnologici.

Pertanto, l'obiettivo della presente ricerca è quello di comprendere:

1. le dinamiche organizzative e i processi aziendali delle imprese che operano nell'ambito dell'innovazione delle Scienze della Vita, in particolare nella Farmaceutica;
2. come le imprese collaborino tra di loro e come la presenza di reti e distretti riconosciuti possa aiutarne la competitività;
3. i rapporti tra enti pubblici, privati e reti d'impresa nel territorio senese;
4. infine, come le reti aiutino le imprese a rispondere all'evoluzione del settore e alle sfide globali, ad esempio quelle riguardanti i temi della Sostenibilità.

3.2 Il comparto farmaceutico di fronte alla sfida della Sostenibilità

Negli ultimi cinquanta anni, dal 1970 al 2019, si sono riscontrati:

- la **crescita della popolazione mondiale**, passata da circa 3,7 miliardi ai 7,7 miliardi di persone⁶² (+ 108%) [in azzurro, Figura 9];
- l'**aumento del PIL mondiale**, passato dai 2.961 agli attuali 87.735 miliardi di dollari americani⁶³ (+ 2.963%) [in giallo, Figura 9];
- l'**aumento dell'aspettativa di vita** media umana sulla Terra, passata dai 56,9 ai 72,6 anni⁶⁴ (+ 27,5%) [in verde, Figura 9];
- la **diminuzione delle morti infantili**⁶⁵ si è ridotta del 55% nel periodo dal 1990 al 2019⁶⁶, passando da 8,7 a 3,9 milioni (-55%) [in rosso, Figura 9].

⁶² Fonte: data.unicef.org (Unicef Data Warehouse – Cross-sector indicator: Total population)

⁶³ Fonte: data.worldbank.org (GDP World)

⁶⁴ Fonte: ourworldindata.org (Life)

⁶⁵ Il dato comprende coloro che sono deceduti tra gli 0 e i 5 anni.

⁶⁶ Fonte: data.unicef.org, (Unicef Data Warehouse – Child Mortality)

A questi dati corrisponde un generale **incremento dell'inquinamento globale**⁶⁷ [in nero, Figura 9], che conduce a una serie di conseguenze negative per la popolazione e il pianeta, tra cui l'aumento delle malattie causate dalle condizioni ambientali, il mutamento climatico, ecc.

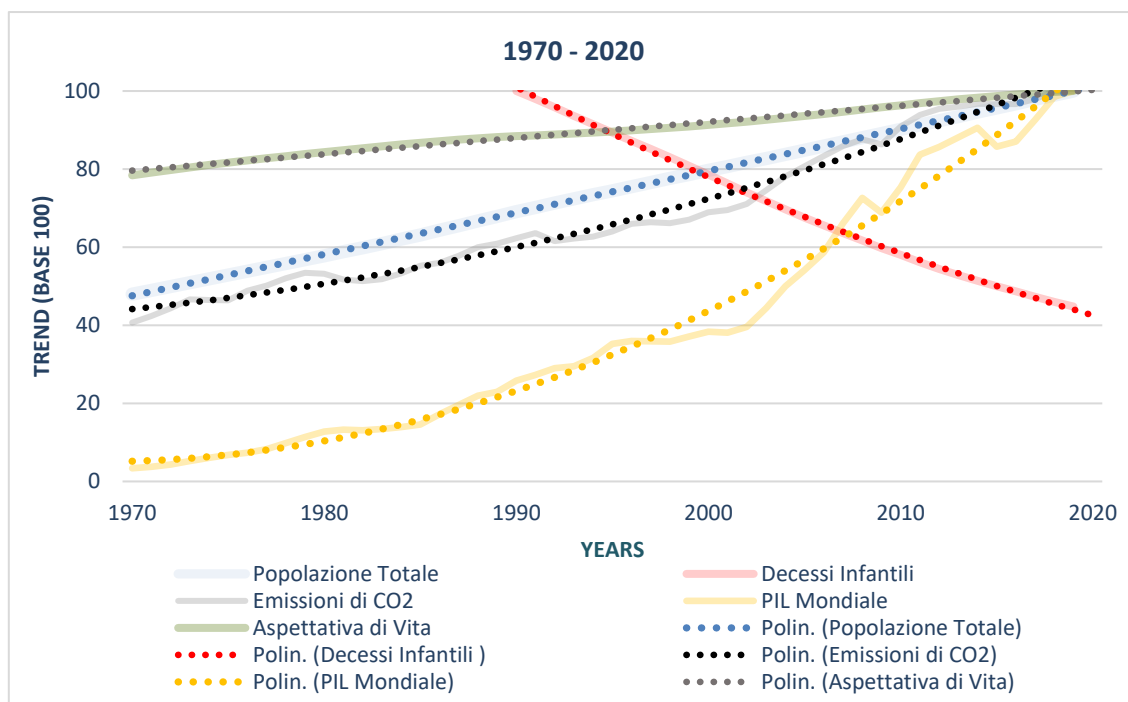


Figura 9: Andamento delle tendenze di popolazione totale mondiale, emissioni totali mondiali di CO², aspettativa di vita media mondiale, decessi infantili totali mondiali, prodotto interno lordo totale mondiale. Per costruire questa tabella a tutti i dati massimi è stato dato il valore di 100 in modo da poter mettere a confronto proporzionalmente tutte le fonti. Le linee tratteggiate sono state disegnate utilizzando funzioni polinomiali di secondo grado. Fonte: propria rielaborazione da dati pubblici.

Gli aspetti negativi dei fenomeni citati sono dovuti in particolar modo alla bassa efficienza delle attività umane, sostanzialmente migliorata con l'evolvere della tecnologia ma ancora non in grado di consumare risorse non rinnovabili senza ledere la possibilità delle prossime generazioni di soddisfare le proprie necessità (Rapporto Bruntland, 1987).

Altri indicatori (quali, ad esempio, quelli riferiti ai Paesi dell'Unione Europea, Figura 10) indicano però un netto cambio di tendenza: aumento dello sfruttamento delle energie rinnovabili, riduzione in termini di CO² dell'inquinamento prodotto, raccolta differenziata e conversione in energia e materiali riciclabili hanno valori persino superiori a quanto previsto dai regolamenti europei solo pochi anni fa.

⁶⁷ Fonte: ourworldindata.org (CO²-emissions)

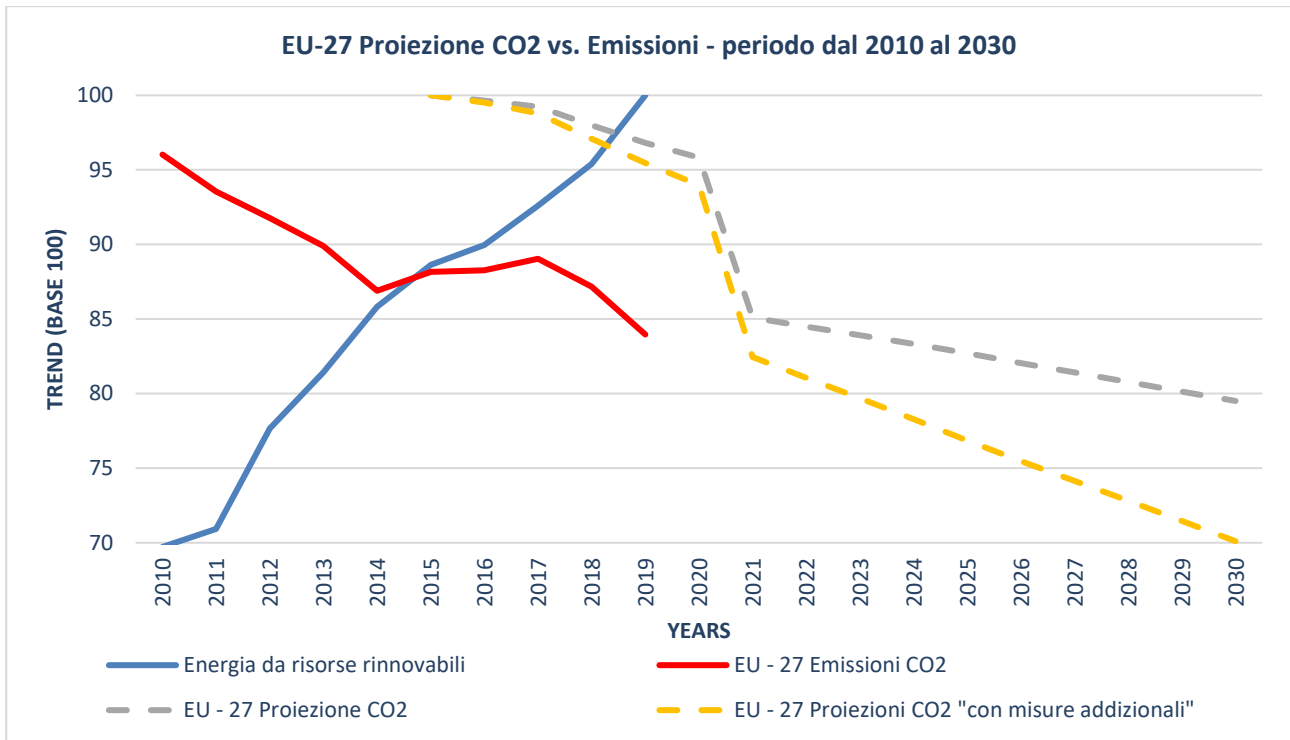


Figura 10: Andamento delle tendenze di emissioni totali per i 27 stati dell’Unione Europea, energia ottenuta da risorse rinnovabili in Europa e proiezione dell’andamento dell’emissioni di CO₂ previste dagli accordi internazionali e dal European Climate Change Programme (ECCP). Per costruire questa tabella a tutti i dati massimi è stato dato il valore di 100 in modo da poterli mettere a confronto proporzionalmente tutte le fonti. Fonte: propria rielaborazione da dati pubblici.

Apporti quali quello dell’Intelligenza Artificiale e dell’Open Data, l’attenzione sociale rivolta ai temi della sicurezza informatica, alimentare e farmacologica, il crescente adeguamento delle industrie alle richieste sociali del mercato hanno portato alla creazione di un clima tale da rendere la creazione degli SDGs un driver fondamentale per l’economia. A propria volta, il mondo finanziario ha preso atto della convenienza ad investire in attività che siano in linea con il “nuovo corso”⁶⁸.

In sostanza, l’innovazione tecnologica e scientifica sviluppata nell’ultimo periodo consente finalmente di salvaguardare e accrescere i benefici ottenuti negli ultimi cinquanta anni e simultaneamente di ridurre le esternalità negative dei sistemi con cui essi saranno mantenuti e migliorati: situazione mai avvenuta prima.

Questa nuova fase, per citare Luciano Floridi⁶⁹, sarà caratterizzata dalla convenienza economica del “fostering” rispetto al “consumerism” (Floridi, 2020), ovvero sarà maggiormente fruttuoso

⁶⁸ Fonte: Investire per un pianeta più sostenibile – Focus sull’Europa (min. da 8 a 12), webcast prodotto da UBS Wealth Management.

⁶⁹ Luciano Floridi è professore ordinario di Filosofia ed Etica dell’Informazione e Direttore del Digital Ethics Lab dell’Oxford Internet Institute, all’Università di Oxford, e Turing Fellow presso l’Alan Turing Institute. Fonte: magazine.unibo.it

per l'intera economia mondiale puntare su prodotti e servizi mirati al miglioramento degli indicatori sociali rispetto al produrre beni di uso contingente, ma implicitamente gravosi per l'ecosistema di cui l'umano fa indissolubilmente parte. "Sostenibilità" acquisisce così un senso più esteso per cui prodotti/servizi sviluppati in futuro non potranno essere considerati *sostenibili* per il solo fatto di richiedere meno energia per la loro produzione e distribuzione, ma saranno tanto più apprezzati dal mercato quanto capaci di incidere positivamente sul benessere dell'ecosistema stesso. Quanto realizzato con ottiche diverse non sarà altrettanto interessante né per i consumatori né per gli investitori: già oggi è sufficiente vedere le pagine dei principali fondi e società di servizi finanziari internazionali per avere una descrizione di questo meccanismo^{70,71}.

Esiste inoltre una capacità sommativa delle diverse ottimizzazioni, riscontrata, ad esempio, nello studio *The role of renewable energy in the global energy transformation* (Gielen et al., 2019). La Figura 11 riporta come la semplice progressione lineare della maggiore efficienza dei sistemi di produzione energetici su base rinnovabile,

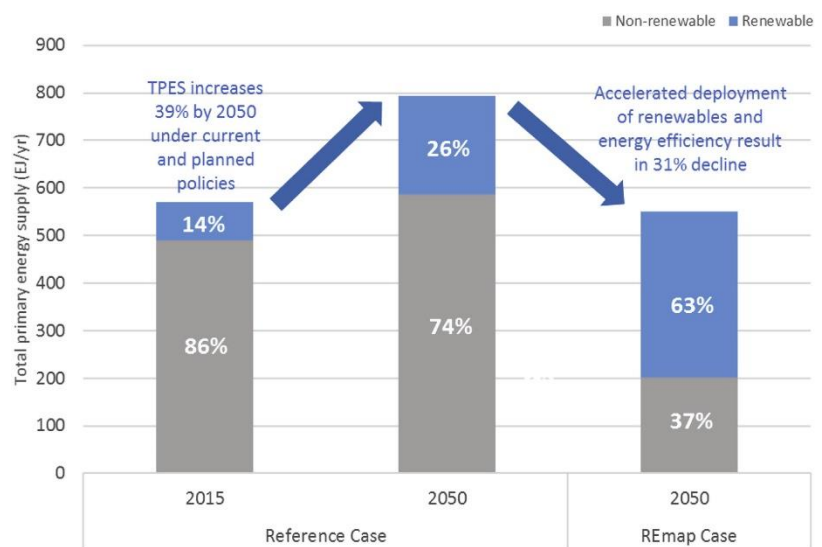


Figura 11: Fornitura globale di energia primaria nel caso di riferimento e REmap tra il 2015 e il 2050. Fonte: Gielen et al., 2019.

mantenendo costante la tendenza di crescita dei consumi, passerebbe dall'incidenza del 14% del 2015 al 24% nel 2050; la colonna di destra esprime invece la capacità sommativa citata: l'ottimizzazione dei processi dovuta all'innovazione tecnico-scientifica riduce il consumo totale e, al contempo, migliora l'efficienza di produzione energetica da fonti rinnovabili per cui l'incidenza di quest'ultima aumenta sino al 63%.

Nei primi due capitoli della tesi è stato mostrato come nella ricerca e nell'industria farmaceutica si sia giunti ai risultati attuali in maniera sempre meno inefficiente (si veda il cambiamento delle tecniche da internalizzazione a esternalizzazione, l'inserimento in azienda dei singoli studiosi universitari a collaborazioni con le università e spin off di ricerca, il problema del *low hanging fruit*, ecc.); adesso le innovazioni tecnologiche e scientifiche per creare farmaci più

⁷⁰ Fonte: ubs.com

⁷¹ Fonte: blackrock.com

sostenibili e meno costosi (si pensi all'IA, alle mOMV, alla genetica) consentono una nuova svolta, rendendo le LS strumento indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi indicati dagli SDGs e dalle politiche planetarie che ne derivano.

3.3 Metodologia e introduzione al caso studio

3.3.1 La metodologia

Per esplorare la domanda di ricerca è stata condotta un'indagine induttiva basata su un approccio qualitativo e interpretativo, basato sulla cosiddetta *Metodologia di Gioia*, coniata dal professore americano Dennis A. Gioia (Gioia et al., 2013; Corley & Gioia, 2004).

L'utilizzo di questa metodologia di analisi ha previsto una serie di interviste ad interlocutori attivi all'interno del Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita e più precisamente nel network senese (Tabella 10). Esse hanno riguardato soprattutto i temi della gestione dei processi di innovazione nel Distretto, con particolare riguardo alle pratiche organizzative e alle relazioni tra le diverse entità (Tabella 11).

Parallelamente alle interviste, sono stati tenuti in considerazione due eventi pubblici all'interno dei quali sono state trattate tematiche affini a quelle della ricerca condotta (Tabella 10 e 11).

Nome Relatore	Ruolo	Num. Int. fatte	Durata	Giorno Int.
Annalisa Santucci	Professore Ordinario presso l'Università di Siena, Direttore del Dipartimento di Eccellenza di Biotecnologie, Chimica e Farmacia dell'Università di Siena, Coordinatore macro-nodo Life Sciences di Siena e del Competence-Center Nazionale Industria 4.0	1	45 minuti	28/04/2021
Lorenzo Zanni	Professore Ordinario e Delegato al trasferimento tecnologico dell'Università di Siena	1	35 minuti	29/04/2021
Lorenzo Pellegrini Quarantotti	Chief Business Officer (CBO) di Achilles Vaccines	1	38 minuti	30/04/2021
Ernesto di Iorio	Presidente Rete SAIHUB e CEO di Quest-IT	1	35 minuti	10/05/2021

Nome Evento	Interventi Interessanti	Ripetiz. Evento	Durata	Giorno Int.
Restart Toscana. Sfide e priorità per il rilancio dell'economia regionale	Riccardo Baccheschi (CEO Achilles Vaccines)	1	2 ore e 34 minuti	16/04/2021

Intelligenza Artificiale e applicazioni 4.0 nel mondo Life Science: nuove frontiere di ricerca e nuove opportunità di business	Annalisa Santucci (vedi sopra); Andrea Paolini (Direttore Generale – Fondazione Toscana Life Sciences); Lorenzo Zanni (vedi sopra); Felice Vitulano (Head of Information Intelligence Office - Exprivia) e altri.	1	1 ora e 55 minuti	10/05/2021
--	---	---	-------------------	------------

Tabella 10: Lista degli interlocutori e degli eventi, durata e giorno delle interviste.

Fonte	Descrizione temi intervista
Annalisa Santucci	Intervista online tenuta il 28 aprile 2021. I temi trattati durante l'intervista sono stati: l'Università di Siena e i suoi corsi universitari in biologia, l'inserimento nel piano curricolare di nuove materie riguardanti la Sostenibilità e l'utilizzo scientifico dell'Intelligenza Artificiale, il dialogo con le aziende del territorio per ottimizzare i processi di formazione e di ricerca, gli spin off dell'Università di Siena, la collaborazione e l'esternalizzazione della ricerca all'interno dell'ecosistema senese e le prospettive dello stesso.
Lorenzo Zanni	Intervista online tenuta il 29 aprile 2021. I temi trattati durante l'intervista sono stati: il ruolo del trasferimento tecnologico all'interno dell'ecosistema senese, il dialogo e le relazioni tra gli attori attivi sul territorio, il coordinamento e l'evoluzione de network dal 2006 ad oggi, i principali progetti condotti e gli spin off creati.
Lorenzo Pellegrini Quarantotti	Intervista online tenuta il 30 aprile 2021. I temi trattati durante l'intervista sono stati: introduzione di innovazioni nel settore biofarmaceutico, creazione del vantaggio competitivo, Achilles Vaccines, finanziamenti alla Ricerca e allo Sviluppo, Sostenibilità applicata alla farmaceutica e futuro del settore LS toscano.
Ernesto di Iorio	Intervista online tenuta il 28 aprile 2021. I temi trattati durante l'intervista sono stati: la Rete di imprese SAIHUB, i suoi scopi e i suoi primi risultati, l'Intelligenza Artificiale applicata al LS, formazione e necessità delle aziende del territorio, fasi di startup, l'utilità di aggregarsi e sviluppare progetti condivisi tra aziende, sostenibilità applicata al mondo delle LS.

Fonte	Descrizione evento
Restart Toscana. Sfide e priorità per il rilancio dell'economia regionale	Evento online tenuto il 16 marzo 2021, durante il quale è intervenuto l'amministratore delegato di Achilles Vaccines sul tema del finanziamento alla Ricerca & Sviluppo delle startup in Italia.
Intelligenza Artificiale e applicazioni 4.0 nel mondo Life Science: nuove frontiere di ricerca e nuove opportunità di business	Evento online tenuto il 10 maggio 2021. Il tema dell'evento era l'Intelligenza Artificiale e le nuove tecnologie 4.0 applicate al settore delle Scienze della Vita, con focus sulle nuove frontiere di ricerca e le principali opportunità di business. Gli interlocutori provenivano sia dal mondo accademico-istituzionale sia dal mondo ricerca e nuove imprenditoriale.

Tabella 11: Fonte e breve descrizione dell'intervista o dell'evento.

Le interviste sono state successivamente analizzate seguendo la procedura prevista dalla metodologia di A. Gioia.

L'analisi è avvenuta prima mediante una riscrittura completa di tutte le interviste e successivamente tramite una procedura di coding che ha previsto l'iniziale suddivisione delle dichiarazioni per tema trattato. Tale ripartizione è stata condotta evidenziando alcune parole chiave o concetti ribaditi da due o più intervistati. Questi concetti sono poi diventati *concetti di primo ordine*, ovvero degli specifici pensieri espressi ripetutamente durante le interviste utili ad evidenziare le peculiarità del caso trattato.

Successivamente, i concetti di primo ordine sono stati raggruppati per *temi di secondo ordine* quando riferibili ad uno specifico filone di letteratura.

A loro volta, questi *temi* hanno condotto alla ricerca della cosiddetta *dimensione aggregata*, ovvero un concetto cardine in grado di racchiudere uno o più temi di secondo ordine in un quadro teorico e definitorio specifico.

Una volta terminata, la procedura di coding è stata riassunta in una prima tabella all'interno della quale sono stati identificati e schematizzati i *concetti di primo tipo*, i *temi di secondo tipo* e le *dimensioni aggregate* (Tabella 13) e, di seguito, in un'altra tabella (Tabella 14), per ogni tema di secondo tipo sono state citate le due dichiarazioni più significative.

Tale procedura ha permesso di giungere alla definizione di un primo modello concettuale utile a cogliere le relazioni tra le quattro *dimensioni aggregate* identificate, e di un secondo modello, evoluzione del primo, che permette di comprendere come l'ecosistema studiato sia stato in grado di rispondere alle principali sfide del settore.

Al fine di comprendere meglio i rapporti e le interazioni tra gli enti presenti all'interno dell'ecosistema senese delle Scienze della Vita, nei successivi tre paragrafi è presentato il settore farmaceutico italiano, il Distretto Tecnologico Toscano e l'ecosistema senese fulcro della ricerca.

Per descrivere visivamente le relazioni tra gli attori e per analizzare le reti sociali è stato utilizzato lo strumento NetDraw, utile a rappresentare ed elaborare graficamente le reti. L'utilizzo di NetDraw per riprodurre il network senese consente di comprendere meglio i collegamenti diretti e indiretti tra gli enti presenti nel territorio ed è utile per costruire le Ego Network dei singoli attori presi in considerazione, ovvero particolari porzioni di rete focalizzate su un unico soggetto.

3.3.2 Il settore farmaceutico in Italia

Il settore farmaceutico italiano ha registrato un valore totale della produzione stimato in 32,2 miliardi di euro nel 2018 (secondo le stime EFPIA, 2019), superando poi i 34 miliardi nel 2019 (una crescita del 5,6% rispetto all'anno precedente; Farminindustria, 2020). Questi dati posizionano l'Italia come secondo paese a livello europeo nel settore.

Nel 2018 il totale delle esportazioni di aziende farmaceutiche italiane si attestava a 25,9 miliardi di euro, salito a 32,6 miliardi nel 2019 (Farminindustria, 2020).

Riguardo l'occupazione in Italia, nel 2019 risultano attive nel settore 66.500 persone, di cui oltre il 50% possiede un titolo universitario superiore (laurea magistrale, specialistica o dottorato), un dato ben superiore a quello rilevato in ogni altro settore economico⁷² (Farminindustria, 2020).

Estendendo i conteggi anche all'indotto, i lavoratori coinvolti salgono ad oltre 252.000 (Farminindustria, 2020).

INDUSTRIA FARMACEUTICA: OCCUPAZIONE DIRETTA, NELL'INDOTTO E NELLA FILIERA DISTRIBUTIVA	
	ADDETTI
Addetti diretti	66.500
Indotto a monte	79.100
Distribuzione intermedia (compreso indotto)	12.300
Farmacie	94.100
TOTALE	252.100

Figura 12: Numero addetti coinvolti nella ricerca farmaceutica. Fonte: Farminindustria, 2020 (elaborazione basata su dati Farminindustria, Istat e ADF).

Tra le società del settore spiccano le cosiddette *Fab13*, tredici aziende aventi proprietà ed headquarter italiani, le quali rappresentano oltre un terzo del fatturato nazionale 2017 (Nomisma, 2019): Dompè, Menarini, Molteni, Zambon, Abiogen Pharma, Angelini, Recordati, Chiesi, Italfarmaco, Alfa Wassermann, Sigma-Tau, Mediolanum, I.B.N. Savio e Kedrion. Queste aziende possiedono delle caratteristiche in comune: sono situate principalmente nel centro-

⁷² Un altro 3,1% possiede un titolo di laurea triennale e un ulteriore 36,3% possiede il diploma. Fonte: Farminindustria, 2020.

nord Italia, hanno origine e proprietà familiare e sono contraddistinte dalla capacità di sovraperformare i mercati in momenti di crisi (aziende a sviluppo anticiclico).

Secondo lo studio EFPIA 2020, nel 2018 le aziende italiane del settore hanno investito in R&S circa 1,65 miliardi di euro, un valore nettamente inferiore ai 7,8 miliardi della Germania, i 4,5 miliardi della Francia e i 3,6 miliardi del Belgio (Figura 13).

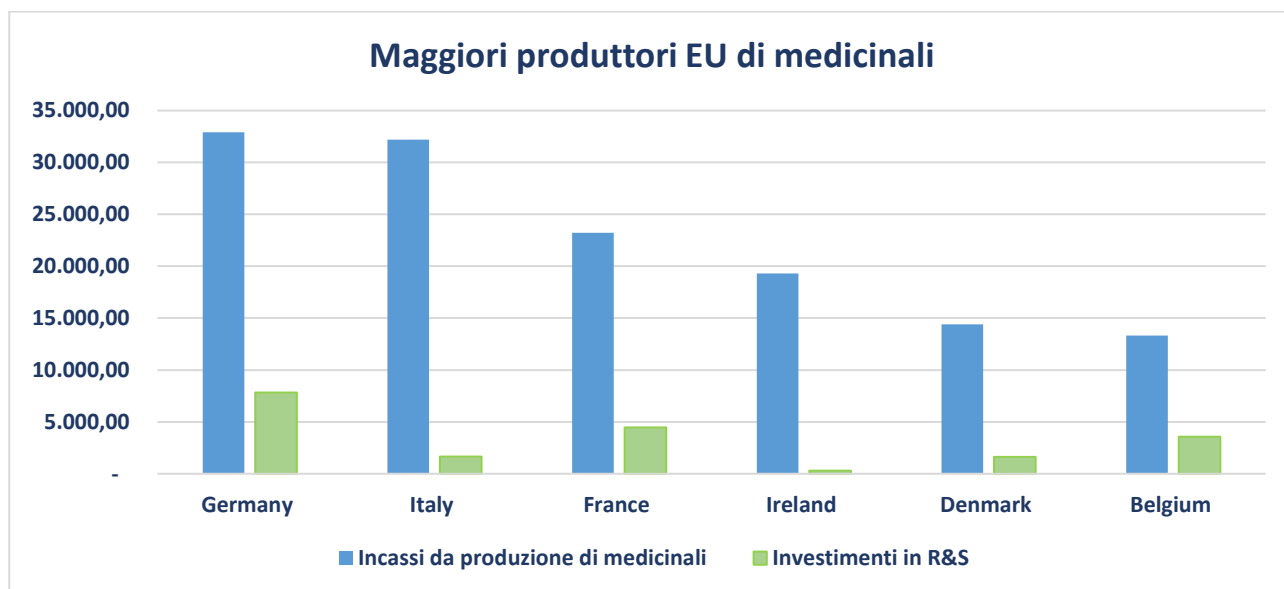


Figura 13: I maggiori produttori europei di medicinali e i relativi investimenti in R&S nel 2018. Unità di misura: milioni di euro. Fonte: EFPIA, 2020.

Si rileva che la cifra riportata da EFPIA non è coerente con quanto riportato in *Le imprese di biotecnologie in Italia* (Assobiotech & ENEA, 2020) che stima in circa 1,9 miliardi di euro il valore degli investimenti in R&S nel solo comparto biotech.

Secondo l'economista Paolo Bonaretti⁷³, uno dei motivi di questa discrepanza numerica potrebbe esser data dal fatto che alcune aziende italiane iscrivono a bilancio gli investimenti in R&S quali voci di costo del conto economico e ciò impatta sfavorevolmente sulle analisi.

Come riportato in un sondaggio compiuto presso le *Fab13* e riportato nel report *Industria 2030* elaborato da Nomisma, la generale tendenza evidenziata dalle risposte degli intervistati è la ricerca della collaborazione e di alleanze strategiche per quanto riguarda i processi di scoperta, R&S, produzione e commercializzazione (Tabella 12).

⁷³ Problema sollevato dall'economista Paolo Bonaretti all'interno della riunione di Federchimica AssoBiotech "Biotech, il futuro migliore", tenuta il 29 marzo 2021.

	Cinque Anni Fa			Oggi			Prossimi Tre Anni		
	Poco	Abbastanza	Molto	Poco	Abbastanza	Molto	Poco	Abbastanza	Molto
Partnership Pubblico - Privato	14	79	8	8	84	8	5	86	8
Start Up innovative, Spin Off e parchi scientifici	41	59	0	9	64	27	6	55	39
Charity, enti no-profit e supporto a ricerca indep.	44	56	0	6	93	1	6	89	6
Presenza in network internazionali di ricerca	38	62	0	4	96	0	1	60	39
Ricerca in outsourcing e scouting dell'innovazione (brevetti)	9	40	51	9	14	77	5	4	90
Imprese ICT	73	27	0	60	40	0	7	85	7
Media	36,5	53,8	9,8	16,0	65,2	18,8	5,0	63,2	31,5

Tabella 12: Diffusione delle forme di collaborazione in R&S nelle aziende farmaceutiche a capitale italiano (Fab13). Tutti i valori sono in percentuale. Fonte: indagini condotte tra 2017 e 2018 da Farindustria e Bain&Co, riportate in Nomisma, 2019.

Si nota in particolare il sempre maggior ricorso alle competenze specifiche delle startup e alla partecipazione delle aziende nei network di ricerca internazionali, a conferma di un trend mondiale (già descritto all'interno delle sezioni 1.6 e 2.1) che segna il passaggio dal periodo precedente agli anni Duemila, caratterizzato dalla *Closed Innovation*, all'attuale, caratterizzato da *Innovation Networks*. Infatti, il settore farmaceutico italiano è il settore industriale con una più alta presenza relativa di imprese con accordi di cooperazione per l'Innovazione con Università e Istituti di Ricerca pubblici, con un valore otto volte superiore alla media dell'industria manifatturiera (Farindustria, 2020).

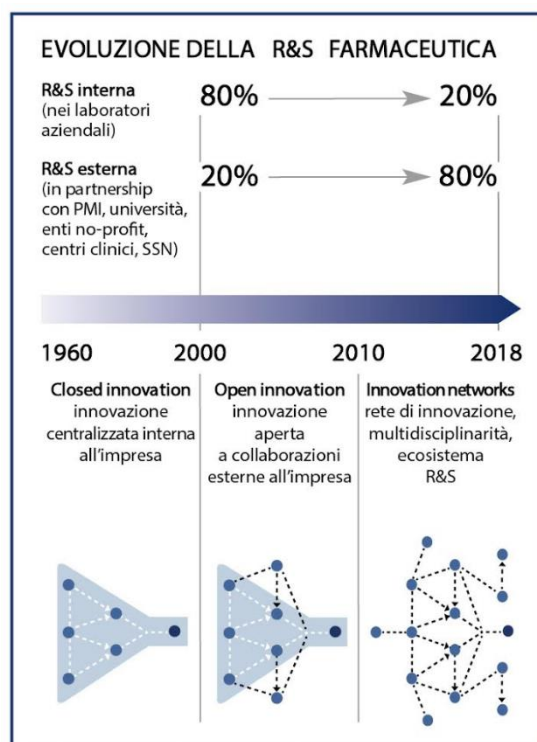


Figura 14: Evoluzione della Ricerca e Sviluppo farmaceutica dal 1960 al 2018. Fonte: Farindustria, 2020 (Rielaborazione da Pharmaproject, European Commission).

Le capacità di innovazione e di competitività del settore farmaceutico italiane sono confermate dalla crescita delle performance di mercato e dell'espansione nei mercati internazionali, tramite la vendita all'estero di farmaci prodotti in Italia e l'apertura di nuove filiali fuori confine. Nel 1997 le Fab13 possedevano 7 stabilimenti e 42 filiali estere, mentre nel 2017 il numero degli stabilimenti è cresciuto a 26 (+371%) e il numero delle filiali a 200 (+476%) con

investimenti diversificati in America Latina, Asia, Oceania, USA, Africa e Medio Oriente (Nomisma, 2019).

Un altro aspetto che contraddistingue il mercato italiano è la presenza di decine di aziende biotech che applicano le proprie innovazioni e le proprie ricerche al mondo farmaceutico e biofarmaceutico.

All'interno del report *The Bioeconomy to 2030 – Designing a Policy Agenda*, redatto nel 2009 da OECD, sono espresse delle previsioni sull'andamento del settore delle biotecnologie applicate alla farmaceutica e alla diagnostica, le quali stimano che nel 2030 l'80% dei prodotti di questi ambiti avranno origine biotech. Inoltre, si prevede che il comparto biotecnologico possa contribuire al 2,7% del Prodotto Interno Lordo negli allora 30 Paesi Membri di OECD⁷⁴ e per una percentuale ancora maggiore nei restanti Paesi.

Secondo la ricerca *Le imprese di biotecnologie in Italia* condotta dal Centro di Studi Assobiotech⁷⁵ e da ENEA⁷⁶ (Servizio Industria e Associazioni Imprenditoriali), rilasciata a maggio 2020, le imprese italiane coinvolte nel settore nel 2019 erano circa 700 e la maggior parte di queste aziende (79,9%) è composta da piccole, microimprese e startup innovative⁷⁷. Il 49,4% del totale è legato alla salute⁷⁸ umana (per la precisione 344), fatturando però il 75% dell'intero mondo biotech nazionale.

Le indicazioni riportate in tale ricerca per il 2018 e riguardanti le sole aziende biotech del comparto salute stimano che:

- il loro fatturato complessivo sia di circa 9 miliardi di euro;
- gli investimenti in R&S raggiungano quasi 1.9 miliardi di euro;
- hanno condotto 375 progetti per nuovi terapeutici (131 in fase di scoperta, 171 in fase di sperimentazione preclinica e 73 in fase clinica) con un particolare interesse verso le soluzioni oncologiche e le malattie infettive;

⁷⁴ Nel 2009 i paesi facenti parte di OECD erano 30. Nel 2021 i Paesi Membri sono cresciuti a 37 con l'aggiunta di Estonia, Israele, Cile, Slovenia, Lettonia, Lituania e Colombia.

⁷⁵ Assobiotech, Associazione nazionale di Federchimica per lo sviluppo di biotecnologie, ad oggi rappresenta 130 tra imprese e parchi tecnologici con lo scopo di incentivare e sostenere l'innovazione biotecnologica per la creazione di valore promuovendo opportunità di crescita economica e occupazione nel territorio italiano, luogo di eccellenza nella ricerca e innovazione biotech. Fonte: assobiotech.federchimica.it

⁷⁶ ENEA (Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile) è un ente pubblico italiano finalizzato alla ricerca, all'innovazione tecnologica e alla prestazione di servizi avanzati alle imprese. Fonte: enea.it

⁷⁷ Micro: 1-9 addetti; Piccole: 10-49 addetti; Medie: 50-249 addetti; Grandi: 250+ addetti.

⁷⁸ Salute: aziende che operano nel settore della salute dell'uomo, utilizzando moderni metodi biotecnologici per la ricerca, lo sviluppo e la produzione di prodotti per la diagnosi, la cura e la prevenzione delle malattie (farmaci, nuove terapie, vaccini, sistemi diagnostici, pharming molecolare). Fonte: Assobiotech & ENEA, 2020.

- esse fanno ampio “utilizzo delle tecnologie «omiche» (genomica, proteomica, trascrittomica, ecc.) e nell’analisi dei Big Data mediate approcci bioinformatici (Assobiotec & ENEA, 2020).

Lo stesso documento indica come il comparto del biotech applicato alla salute sia distribuito territorialmente nella zona centro-settentrionale dell’Italia, suddivisibile in tre macroaree:

- **Nord-ovest:** specializzata in terapeutici e diagnostica molecolare;
- **Nord-est:** specializzata in vaccini e diagnostici per la veterinaria;
- **Centro:** specializzato in *drug discovery*, *drug delivery* e in ricerca di vaccini, Toscana e Lazio in primis. Le due regioni sono caratterizzate dalla presenza del *Distretto delle Bioscienze del Lazio*⁷⁹ e *Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita*⁸⁰.

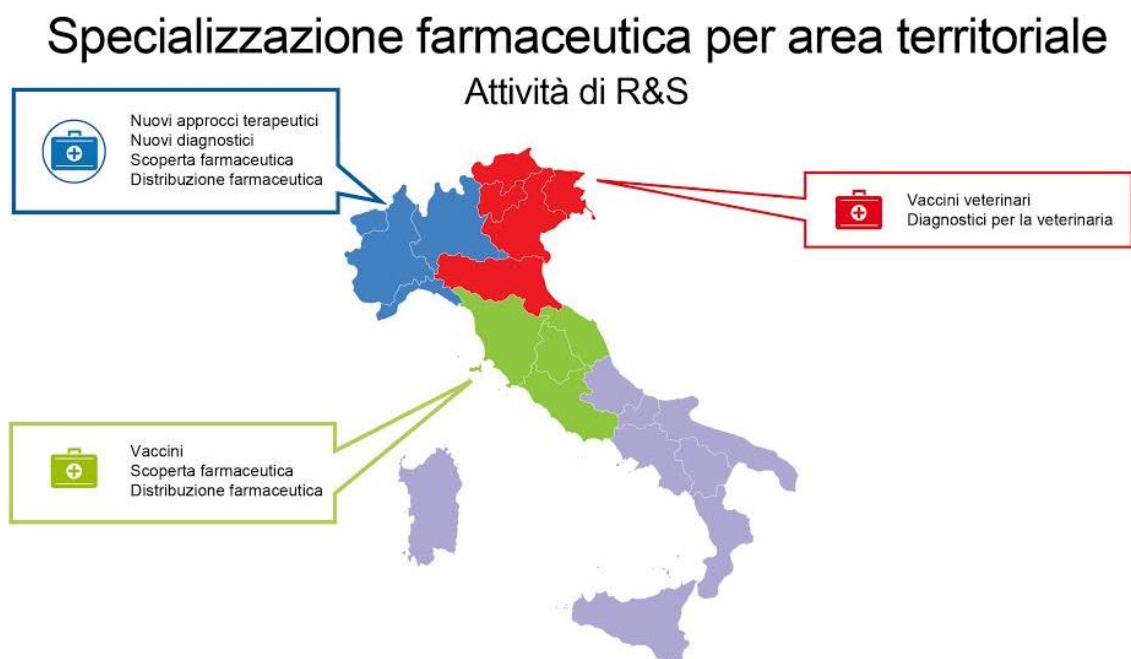


Figura 15: Specializzazione farmaceutica per area territoriale. Fonte: rielaborazione da ENEA & Assobiotec, 2020.

⁷⁹ Fonte: lazioinnova.it.

⁸⁰ Fonte: scienzedellavita.it

3.3.3 Il Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita

La nascita del settore farmaceutico in forma industriale si sviluppa in Toscana all'inizio del XX secolo, in particolare tra Siena e Firenze. Sulla cosiddetta *collina* senese, nel 1904 viene fondato l'*Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano* ad opera del Professor Achille Sclavo, a cui esso sarà intitolato alla sua morte, avvenuta nel 1930; a Firenze, nel 1915 si trasferisce da Napoli il Gruppo Menarini, che da allora ha lì sede e stabilimenti⁸¹: da questi due soggetti si genera la competenza scientifica e tecnologica che successivamente, grazie alle università di Firenze, Pisa e Siena, sarà alla base di un complesso ecosistema ancora oggi in evoluzione.

Nel 2010, tramite la delibera 603, la Regione Toscana crea il Distretto Tecnologico⁸² Toscano di Scienze della Vita, così definendo un tessuto produttivo composto di aziende, incubatori, parchi scientifici, fondazioni attive in ambito bio-farmaceutico e dipartimenti universitari dedicati alle biotecnologie, alla chimica, alla farmaceutica e, più in generale, alle Life Science (LS)⁸³.

Nell'ampio significato in senso industriale dell'espressione *Life Sciences* si intendono tutte le espressioni applicative delle scienze legate alla biologia e alla chimica. In questo contesto, si fa riferimento in particolare all'ambito riferito alla cura della persona umana, tralasciando gli aspetti che riguardano gli utilizzi di quelle scienze in aree quali la veterinaria, l'agricoltura, la trasformazione e conservazione alimentare, ecc.

Secondo Pucci et al. (2018), una ulteriore suddivisione si può introdurre indicando come *LS Ristretto* le biotecnologie, il chimico-farmaceutico e i dispositivi medici (biomedicale), come *LS Allargato* l'insieme che comprende anche cosmeceutica e nutraceutica. Includendo anche tutti i servizi legati all' *LS Allargato* si ha il cosiddetto *Life Sciences Esteso*.

⁸¹ Fonte: menarini.it

⁸² Per Distretti Tecnologici si intendono: (...) aggregazioni su base territoriale di imprese, università ed istituzioni di ricerca guidate da uno specifico organo di governo focalizzate su un numero definito e delimitato di aree scientifiche tecnologiche strategiche, idonee a sviluppare e consolidare la competitività dei territori di riferimento e raccordate con insediamenti di eccellenza esistenti in altre aree territoriali del paese. Fonte: Programma nazionale della ricerca 2011-2013 – Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca.

⁸³ Espressione in lingua inglese per indicare le Scienze della Vita.

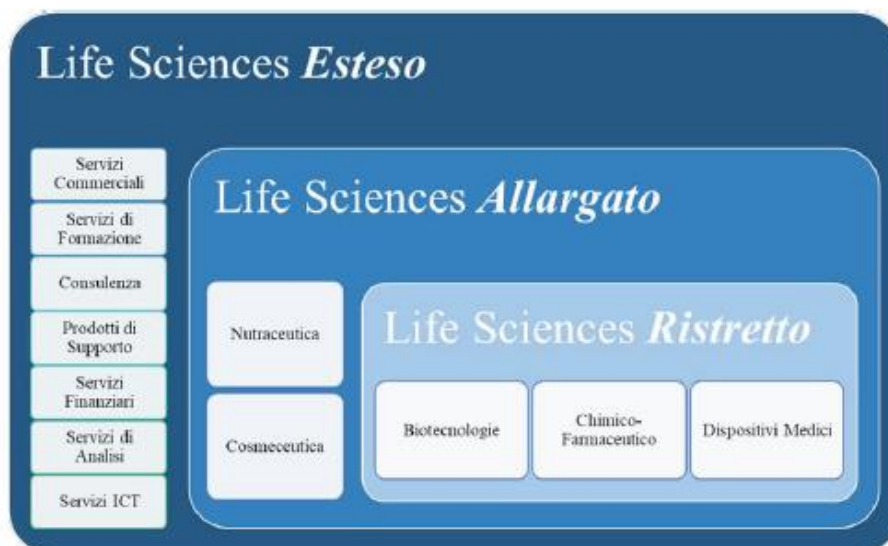


Figura 16: Life Sciences Ristretto, Allargato ed Esteso. Fonte: Pucci et al, 2018.

Secondo l'appena citato studio, nel 2018 il cluster⁸⁴ contava circa 400 aziende, che nel 2016 avevano fatturato circa 8,4 miliardi di euro, suddivise nelle varie province toscane che risultano diversamente caratterizzate: la provincia di Siena esprime una forte vocazione per il biotech (48,65% di tutte le aziende biotech del cluster), mentre quella di Firenze è contraddistinta dal segmento dei dispositivi medici (45,60% di tutte le aziende di dispositivi medici del cluster) e dal chimico-farmaceutico (43,48% di tutte le aziende chimico-farmaceutiche del cluster).

Capofila del Distretto è la *Fondazione Toscana Life Sciences (TLS)*, un ente no profit a prevalente partecipazione pubblica, costituito nel 2004 tramite un accordo tra Regione Toscana, Banca e Fondazione Monte dei Paschi e gli Atenei toscani (le università di Firenze, Pisa e Siena e le Scuole di alta formazione Sant'Anna e Normale di Pisa). Nel 2006 TLS è diventato Bio-incubatore, mettendo a disposizione spazi, competenze e tecnologie con lo scopo di *facilitare il processo di start-up di impresa nel settore delle biotecnologie applicate alla salute dell'uomo, supportare la ricerca nel campo delle malattie orfane, gestire attività di trasferimento tecnologico in campo biomedico e di valorizzazione della ricerca, anche attraverso attività di networking nazionale e internazionale*⁸⁵.

⁸⁴ La parola è utilizzata come sinonimo di distretto.

⁸⁵ Fonte: toscanalifesciences.org



Figura 17: Evoluzione dell'incubatore Toscana Life Sciences e partner strategici. Al centro la successione storica delle aziende incubate all'interno di TLS, mentre all'interno dei cerchi (da sinistra verso destra) sono presenti gli enti e le aziende che collaborano con Toscana Life Sciences: la multinazionale britannica GlaxoSmithKline, alcune aziende biofarmaceutiche senesi, le fondazioni attive e le principali università che collaborano con l'incubatore. Fonte: propria rielaborazione da immagini e loghi pubblici.

TLS sta guidando un piano pluriennale volto a estendere sempre più l'area geografica di influenza del Distretto, anche a livello internazionale. In questo senso, nel 2017 esso è entrato a far parte di ALISEI (Alisei, 2017), il *Cluster Tecnologico Nazionale Scienze della Vita che promuove l'interazione tra il sistema della ricerca multidisciplinare, il tessuto industriale farmaceutico-biomedicale e le*

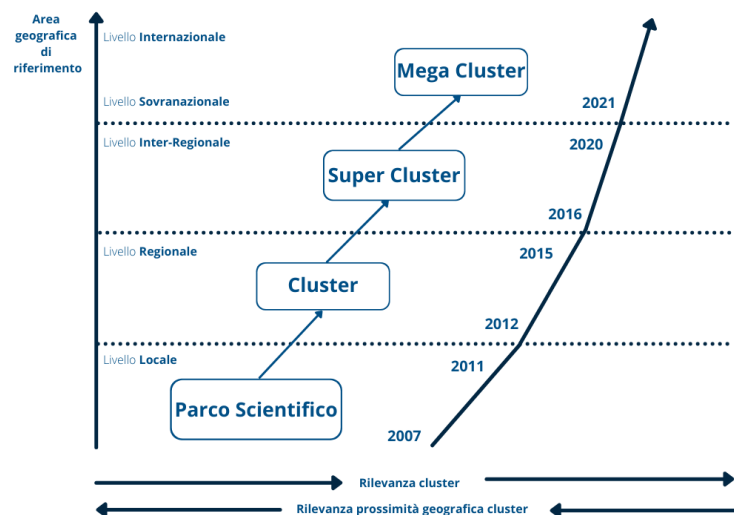


Figura 18: Evoluzione temporale del Distretto tecnologico Toscano di Scienze della Vita. Fonte: propria rielaborazione da Pucci et al., 2018.

istituzioni pubbliche nel settore della salute, per dare un impulso concreto alla ricerca e all'innovazione in Italia. A livello internazionale, TLS è membro del Council of European BioRegions (CEBR)⁸⁶, rete europea di cluster del settore scienze della vita con 37 membri e

⁸⁶ CEBR is a membership-driven network of life science clusters and regional ecosystems across Europe, representing over 40 subscription members and hundreds of cluster partners across the world. Fonte: cebr.net

partner in tutto il mondo, (che) rappresenta da oltre dieci anni migliaia di piccole e medie imprese e oltre duecento fra università e centri di ricerca con l'obiettivo di lavorare insieme per fare massa critica e supportare la pianificazione e la gestione dei cluster attraverso la condivisione di buone pratiche e iniziative comuni tra le regioni europee⁸⁷.

Un ruolo fondamentale per la crescita e lo sviluppo del Distretto è svolto dagli istituti di ricerca, tra cui l'*Istituto Toscano Tumori (ITT)*⁸⁸ e l'*Istituto di Fisiologia Clinica – Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFC CNR)*⁸⁹.

Infine, è da notare la presenza di rete d'impresa regionale denominata *Toscana Pharma Valley*, costituita da Eli Lilly, Molteni, Kedrion e GSK Divisione Vaccini, sottoscritto il 26 marzo 2019 al fine di creare un hub innovativo nel settore farmaceutico toscano utile a migliorare la logistica tramite nuova piattaforma digitalizzata e una filiera che offra servizi all'impresa dal confezionamento alla movimentazione dei farmaci.

3.3.4 L'ecosistema senese

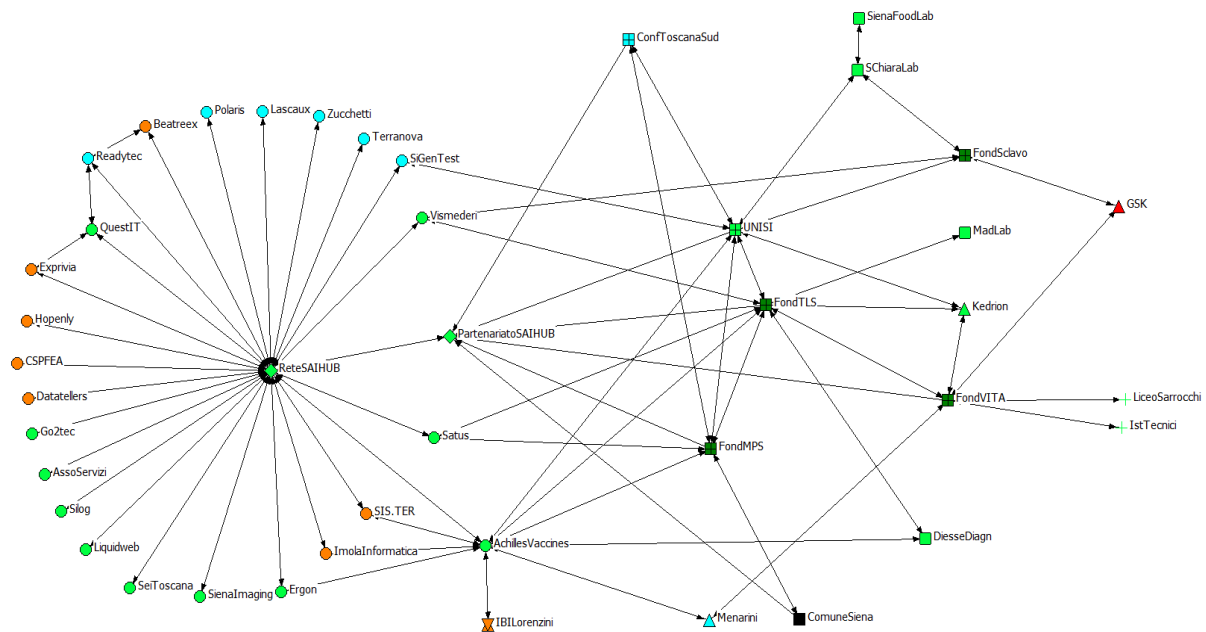


Figura 19: Rappresentazione grafica dell'ecosistema senese delle Scienze della Vita.

Verde = aziende o enti senesi; verde scuro = fondazioni attive sul territorio; azzurro = imprese ed enti toscani, non senesi; arancione = aziende o enti italiani, non toscani; rosso = multinazionali attive nel territorio senese; nero = comune di Siena.

Cerchio = aziende SAIHUB; Quadrato = fondazioni, Università, Comune e Confindustria; triangolo = multinazionali o imprese Fab13; più = istituti superiori; quadrato arrotondato = aziende o enti attive nella città di Siena collegati all'università o a TLS; diamante = rete e partenariato SAIHUB.

Fonte: rielaborazione propria, utilizzando lo strumento NetDraw.

⁸⁷ Fonte: toscanalifesciences.org

⁸⁸ Fonte: ittumori.it

⁸⁹ Fonte: ifc.cnr.it

Siena, la cui vocazione farmaceutica è nata oltre un secolo fa con l'iniziativa industriale di Achille Scavo, rappresenta oggi un ecosistema articolato e pervasivo, composto da sistemi di formazione e ricerca pubblica, fondazioni, aziende private e organizzazioni trasversali che operano per attrarre continuamente nuove risorse finanziarie ed umane, in particolare legate alla R&S.

Il rapporto tra Università e impresa si sostanzia principalmente in ciò che ora è definito come *trasferimento tecnologico*, ma che a Siena esiste sin dagli inizi dell'industrializzazione farmaceutica: Achille Scavo infatti era simultaneamente scienziato, imprenditore e rettore dell'Ateneo cittadino. Questa vicinanza ha facilitato lo sviluppo di una rete formativa riguardante le LS e le tecnologie produttive che ora si sostanzia nell'esistenza di diversi Istituti superiori di secondo grado con percorsi specifici, di ben sette Dipartimenti universitari specializzati e di un Istituto Tecnico Superiore completamente dedicato alle applicazioni industriali delle Scienze della Vita.

Ai temi tipici delle Scienze della Vita fanno riferimento, nel capoluogo toscano, tre diverse scuole superiori di secondo grado: l'*Istituto Tecnico Biotecnologie Monna Agnese* (indirizzo in Chimica, Materiali e Biotecnologie)⁹⁰, l'*Istituto Tecnico Tecnologico e Liceo Scientifico delle Scienze Applicate Sarrocchi* (con indirizzi specifici in Chimica e Materiali, in Informatica, in Elettronica e Robotica, ecc.)⁹¹ e del *Liceo Scientifico Galileo Galilei*.

Un ruolo cruciale nella diffusione delle competenze scientifiche e tecniche richieste dal settore economico delle LS è svolto dall'Università di Siena attraverso Dipartimenti compresi nelle aree delle Scienze Biomediche e Mediche⁹²

- Dipartimento Biotecnologie mediche (Dipartimento di eccellenza nazionale⁹³);
- Dipartimento Medicina molecolare e dello sviluppo;
- Dipartimento Scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze;

e delle Scienze Sperimentali

- Dipartimento Biotecnologie, chimica e farmacia (Dipartimento di eccellenza nazionale);
- Dipartimento Ingegneria dell'informazione e scienze matematiche;

⁹⁰ Fonte: monnagnese.it

⁹¹ Fonte: sarrocchi.edu.it

⁹² Fonte: unisi.it

⁹³ Si tratta di un novero di 180 Dipartimenti che spiccano per la qualità della ricerca prodotta e per la qualità del progetto di sviluppo, ai quali è destinato dal Ministero dell'Università e della Ricerca un budget annuale di 271 milioni di euro.

- Dipartimento Scienze della vita;
- Dipartimento Scienze fisiche, della Terra e dell'ambiente.

È significativo come ai temi inerenti all'Intelligenza Artificiale e alle sue applicazioni nella R&S siano dedicati appositi percorsi magistrali nonché Unis-IA, una rete interna all'Ateneo che ha come finalità quelle di⁹⁴:

- *strutturare un nucleo di competenze di Ateneo a livello interdisciplinare relativo ai temi dell'intelligenza artificiale per promuovere attività didattiche e di ricerca;*
- *individuare e diffondere modelli efficaci di didattica e di ricerca caratterizzati da alta interattività e dall'approccio di ricerca-azione;*
- *favorire la partecipazione dei laboratori, sia congiuntamente come rete sia singolarmente a progetti di ricerca regionali, nazionali ed europei con particolare riferimento ai bandi di finanziamento competitivi;*
- *favorire il trasferimento tecnologico verso i settori industriali;*
- *promuovere la divulgazione scientifica sul territorio per favorire la cultura e l'utilizzo delle tecnologie legate all'IA.*

L'Università di Siena, inoltre, integra anche il Santa Chiara Lab, centro per le attività di Innovazione Interdisciplinare, utile a connettere imprese e mondo accademico, sviluppare progetti innovativi e facilitare la Transizione allo Sviluppo Sostenibile. All'interno del Centro sono presenti il *Siena Food Lab* (SFL) per la ricerca e lo sviluppo di innovazioni in ambito alimentare e il Segretariato italiano di PRIMA (*Partnership for Research and Innovation in the Mediterranean Area*), un'operazione dell'Unione Europea rivolta alla *gestione sostenibile della risorsa idrica, agricoltura sostenibile, cibo e filiera agro-alimentare*⁹⁵, attività comunque connesse all'applicazione economica delle Scienze della Vita.

L'istituzione in città della Fondazione TLS ha portato ad una chiara visione delle necessità delle aziende del settore LS riguardo specifiche figure professionali. Il profilo di esse non coincide sempre con quello derivato dalla formazione superiore o universitaria ed ha spinto alla creazione della *Fondazione VITA* (Istituto Tecnico Superiore per le nuove tecnologie della vita), una scuola ad *alta specializzazione tecnologica, nata in Toscana, per la formazione nel settore farmaceutico, biotecnologico e dei dispositivi medici, con profili suggeriti dalle aziende che sostengono l'iniziativa, partecipano alla vita della Scuola ed ospitano gli studenti in stage*

⁹⁴ Fonte: [unisi.it/ricerca/unisia](https://www.unisi.it/ricerca/unisia)

⁹⁵ Fonte: [primaitaly.it](https://www.primaitaly.it)

*formativi*⁹⁶. L'attività principale della Fondazione consiste nell'organizzazione ed erogazione di corsi professionalizzanti, in genere di durata biennale e finanziati dalla Regione Toscana, rivolti in particolare a giovani diplomati destinati a ricoprire ruoli intermedi nell'ambito sia della R&S che della produzione farmaceutica. Circa il 30% del percorso biennale è svolto in aziende al fine di integrare gli studenti all'interno della filiera produttiva toscana.

La Fondazione VITA è anche a capo del *Polo Tecnico Professionale (PTP) per le nuove tecnologie della vita*, istituito nel 2014 dalla Regione Toscana e recentemente ampliato alle LS. Il Polo costituisce una modalità organizzativa di condivisione di risorse pubbliche e private disponibili attraverso Accordi di Rete formalizzati tra Scuole, Imprese, Agenzie Formative, Enti Locali, Università e Centri di Ricerca⁹⁷.

In questo ecosistema legato alle LS e alla farmaceutica il fulcro è rappresentato dalle imprese presenti nel territorio, tra cui la più importante in termini di fatturato è la multinazionale farmaceutica *GlaxoSmithKline* che possiede due distaccamenti a Siena e a Rosia (comune della provincia di Siena), dove è situata la divisione vaccini e più precisamente le aree di R&S e produzione. Il centro di ricerca è uno dei tre posseduti da GSK nel mondo e dal 2015 al 2019 sono state gestite oltre 457 milioni di euro di investimenti in R&S. In aggiunta, dal 2008 ha sede a Siena il *GSK Vaccines Institute for Global Health srl (GVGH)* con lo scopo di sviluppare *vaccini, efficaci e dal costo sostenibile per malattie infettive ad alto impatto sulla salute nelle comunità più povere del pianeta*⁹⁸. Un'altra importante azienda farmaceutica presente a Siena è *Kedrion Biopharma*⁹⁹, già citata precedentemente all'interno delle *Fab13* e tra i soci fondatori dell'ITS VITA.

Un ruolo primario per quanto concerne la ricerca e lo sviluppo è svolto dal *Bio-incubatore TLS*, all'interno del quale sono incubati ad oggi più di venti imprese e alcuni gruppi di ricerca. A partire dal 2007, all'interno di TLS, sono state brevettate circa 52 nuove invenzioni con applicazione industriale¹⁰⁰ da startup, gruppi di ricerca e imprese. Tra le aziende collocate

⁹⁶ Fonte: itsvita.it

⁹⁷ Fonte: unisi.it

⁹⁸ Fonte: it.gsk.com

⁹⁹ Kedrion è un'azienda internazionale che raccoglie e fraziona il plasma umano al fine di produrre e distribuire prodotti terapeutici plasmaderivati da utilizzare nel trattamento di malattie, patologie e condizioni gravi quali l'emofilia e le immunodeficienze. Fonte: kedrion.it

¹⁰⁰ Il brevetto è un titolo in forza del quale si conferisce al titolare un monopolio temporaneo di sfruttamento di un trovato, per un periodo di tempo limitato, consistente nel diritto esclusivo di realizzarlo, disporne e farne un uso commerciale, vietando tali attività ad altri soggetti non autorizzati. Un brevetto non attribuisce al titolare un'autorizzazione al libero uso dell'invenzione coperta dal brevetto, ma solo il diritto di escludere altri soggetti dall'utilizzo della stessa. Fonte: uibm.mise.gov.it

all'interno dell'incubatore è presente *Vismederi srl*, azienda fondata nel 2009 e che nel 2019 ha fatturato oltre quattro milioni di euro, specializzata nel settore dei vaccini e nello sviluppo delle fasi II, III e IV delle sperimentazioni cliniche¹⁰¹.

Un ulteriore ruolo utile alla crescita dell'ecosistema senese delle Scienze della Vita è ricoperto dalle fondazioni, che fungono da motore per la collaborazione e da collante tra settore pubblico e privato. Oltre alla già citata *Fondazione Monte dei Paschi di Siena*, motore finanziario della città, *Fondazione TLS*, che è stata in grado di generare negli ultimi anni attività e investimenti sul territorio per oltre 211 milioni di euro dal 2007 al 2019, e *Fondazione VITA*, nel territorio senese operano anche innumerevoli altri enti tra cui *Fondazione Sclavo* con la visione di accelerare lo sviluppo di nuovi vaccini, ad oggi negletti, rendendoli disponibili per i paesi poveri a costi sostenibili, con l'obiettivo di lottare contro le malattie infettive e la povertà che queste causano¹⁰².

Inoltre, all'interno di questo complesso ecosistema trova spazio il *Siena Artificial Intelligence Hub* (SAIHUB), un centro dedicato all'applicazione dell'Intelligenza Artificiale alla R&S nel settore delle Scienze della Vita. Esso è costituito da un partenariato e da una rete di imprese.

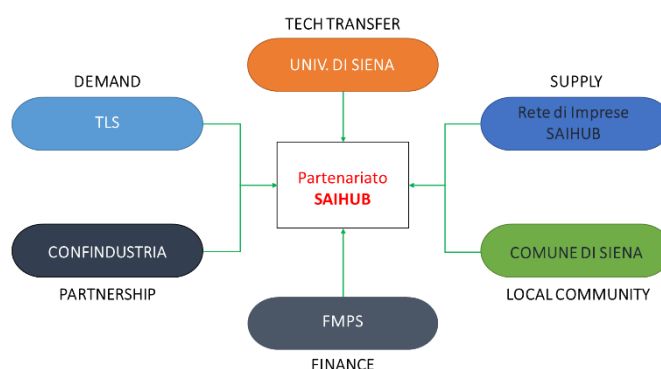


Figura 20: Rapporti tra gli enti legati alla Rete di Imprese SAI HUB. Fonte: Sai Hub.

Il Partenariato¹⁰³ SAIHUB (Siena Artificial Intelligence Hub) è stato costituito il 22

luglio 2020 attraverso un accordo tra Fondazione Monte dei Paschi di Siena, Comune di Siena, Fondazione Toscana Life Sciences, Università di Siena, Confindustria Toscana Sud e Rete di Imprese SAIHUB.

La Rete è legalmente costituita come tale ed è oggi costituita da 25 aziende che condividono tra loro idee e know-how per sviluppare nuovi progetti e crescere insieme, in un'ottica di *open innovation*¹⁰⁴. Ognuna di esse mantiene il proprio profilo singolo, ma esse possono agire

¹⁰¹ Fonte: vismederi.com

¹⁰² Fonte: fondazionesclavo.org

¹⁰³ Azione comune di cooperazione tra due o più enti o imprese per affrontare specifiche tematiche di interesse o per il conseguimento di obiettivi comuni.

¹⁰⁴ Fonte: saihub.org

comunemente tramite la personalità giuridica della Rete, ad esempio partecipando come tale ai bandi di finanziamento alla ricerca nazionali e internazionali.

Affinché gli attori della Rete possano avere un luogo nel quale collaborare costantemente alla realizzazione di nuovi progetti, è stata messa loro a disposizione una struttura fisica condivisa, l'Edificio 7 all'interno del complesso GSK in uso alla Fondazione TLS.

Il Partenariato SAIHUB, invece, si occupa di tutte le attività istituzionali e di avvicinare le risorse del territorio e le singole imprese.

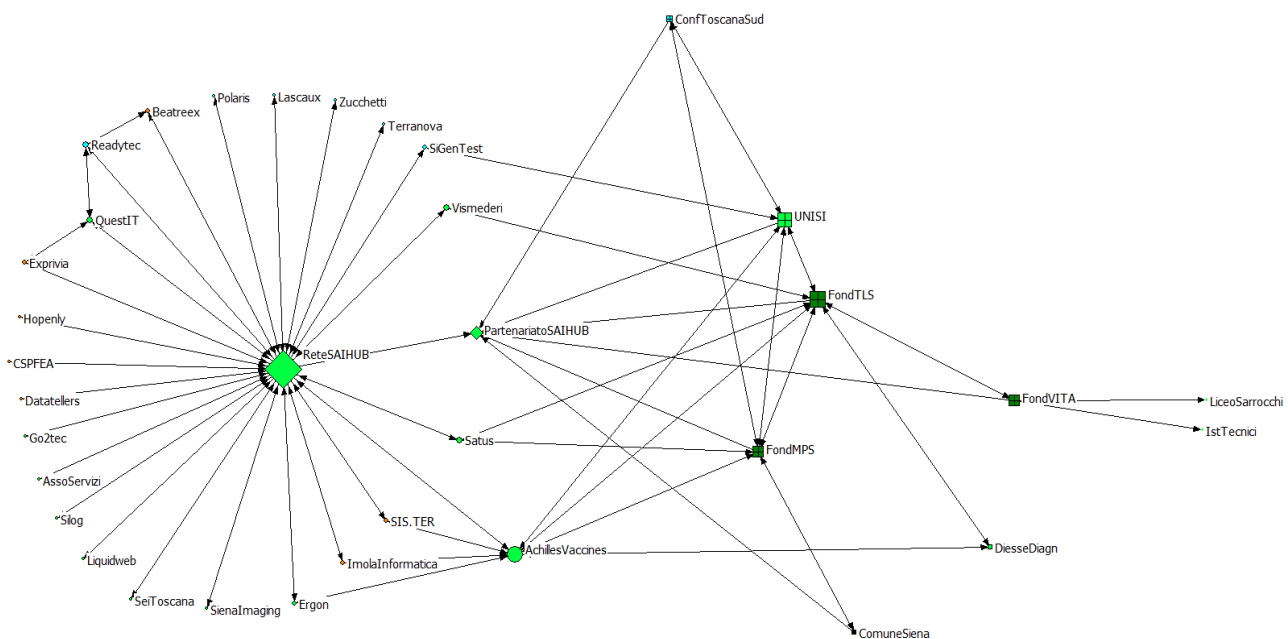


Figura 21: Ego Network pesato (i nodi con più connessioni sono più grandi dimensionalmente) della Rete e del Partenariato SAIHUB. Fonte: rielaborazione propria di dati pubblici derivati dai siti e dalla lettura dei singoli bilanci.

3.4 Achilles Vaccines: networking, Intelligenza Artificiale e SDGs

3.4.1 Achilles Vaccines

Achilles Vaccines Srl (AV) è una startup biotech senese che si occupa di ricerca e sviluppo di nuovi vaccini e anticorpi monoclonali.

La mission dell'azienda è quella di progettare prodotti innovativi per affrontare alcuni dei più grandi problemi sanitari globali tra cui la resistenza agli antibiotici¹⁰⁵, le malattie emergenti, le pandemie



Figura 22: Logo Achilles Vaccines.

¹⁰⁵ Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza (AMR, Antimicrobial resistance) è aumentato notevolmente nel tempo e ha reso necessaria una valutazione dell'impatto in sanità pubblica, specifica per patogeno, per antibiotico e per area geografica. Il problema della resistenza agli antibiotici riconosce diverse cause: l'aumentato uso di questi

e il cancro. In questo senso, essa esprime un forte orientamento alla realizzazione di farmaci in maniera sostenibile, sia riguardo alle modalità di ricerca sia a quelle di produzione.

Costituita nell'agosto del 2017 sulla base di un'idea imprenditoriale nata nel 2014, essa si è subito impegnata nella predisposizione di un progetto per la ricerca di un nuovo vaccino antimalarico, poiché quelli esistenti hanno dimostrato un basso impatto su questa malattia diffusa principalmente nel continente africano e che ogni anno colpisce più di 230 milioni di persone, portando a più di 400.000 decessi nello stesso periodo¹⁰⁶.

Tale progetto, denominato *MalOMVax*, è stato poi selezionato quale meritevole di finanziamento dal fondo EU Malaria Fund, all'interno del quale partecipano, tra gli altri, la Fondazione Bill & Melinda Gates, la Commissione Europea e la Fondazione Monte dei Paschi di Siena. Il finanziamento destinato ad AV è di 46 milioni di euro in cinque anni, ad oggi il più grande stanziamento europeo destinato a una startup biotecnologica italiana.

Con l'avvento della pandemia Covid19, l'azienda ha siglato un Joint Venture Agreement con Fondazione TLS¹⁰⁷, finalizzato allo sviluppo di un farmaco curativo per tale malattia, basato su anticorpi monoclonali, denominato *MABCo19*, che è stato definito come *The most potent human monoclonal antibody*, sviluppato per ridurre il rischio di antibiotico-resistenza e per prolungare la cosiddetta emivita dell'anticorpo¹⁰⁸ (E. Andreano et al., 2021).

Il progetto di sviluppo di MABCo19 è quindi condotto in collaborazione tra diverse entità senesi (le già citate AV e Fondazione TLS, oltre al *Monoclonal Antibody Discover Lab (MAD Lab)*, team di ricerca incubato all'interno di TLS Bio-incubatore)¹⁰⁹, la toscana *Menarini Biotech S.r.l.*, l'*Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A.*, con sede in provincia di Latina, e le svizzere *ExcellGene SA* (azienda biotecnologica) e *CROss Alliance* (casa farmaceutica), oltre alla statunitense *Covance by Labcorp (CRO)*.

farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato); l'uso degli antibiotici in zootecnia e in agricoltura; la diffusione delle infezioni ospedaliere causate da microrganismi antibiotico-resistenti (e il limitato controllo di queste infezioni); una maggiore diffusione dei ceppi resistenti dovuto a un aumento dei viaggi internazionali e dei flussi migratori. Fonte: epicentro.iss.it

¹⁰⁶ Fonte: who.int (Malaria)

¹⁰⁷ Fonte: toscanalifesciences.org.

¹⁰⁸ L'emivita è un parametro farmacocinetico, che consiste nel tempo necessario al fine di dimezzare la concentrazione plasmatica del farmaco.

¹⁰⁹ Il gruppo di ricerca MAD Lab presso la Fondazione TLS ha iniziato la sua attività a fine 2018 grazie a un ERC Advanced Grant di 2,5 milioni di euro per un progetto di ricerca dedicato alla resistenza antimicrobica. Il MAD Lab ha consolidate competenze nella identificazione e produzione di anticorpi monoclonali umani che possono essere testati in vitro sia contro specie batteriche sia contro virus. Fonte: toscanalifesciences.org

In ragione di tale impegno e data l'urgenza pandemica, a giugno 2020 AV ha ricevuto una prima tranche del finanziamento EU Malaria Fund per procedere speditamente con il progetto MAbCo19.

Infine, AV gestisce ulteriori progetti per combattere i patogeni antibiotico-resistenti tra cui¹¹⁰:

- *MenOMVax*: progetto per lo sviluppo di un vaccino contro *Neisseria meningitidis*, conosciuto come Meningococco¹¹¹, in grado di proteggere il vaccinato dai diversi ceppi contemporaneamente, sfruttando le caratteristiche delle OMV;
- *GonOMVax*: progetto in collaborazione con l'Università di Cambridge per lo sviluppo di un vaccino contro *Neisseria gonorrhoeae (gonococcus)*, conosciuto anche come Gonococco di Neisser¹¹², per il quale non è ancora mai stato sviluppato un vaccino. Il tipo di risposte immunitarie indotte da mOMV e la possibilità di utilizzare la bioinformatica per identificare gli antigeni che sono conservati tra gli isolati di *Neisseria gonorrhoeae* e possono suscitare risposte battericide funzionali, apriranno la strada allo sviluppo di vaccini gonococcici a basso costo, versatili e multivalenti;
- *Multivalent Salmonella Vaccines*: progetto in collaborazione con l'Università di Cambridge per sviluppare un vaccino efficace contro vari ceppi di *Salmonella*¹¹³.

Come si può notare, Achilles adotta una strategia di sviluppo basata sulla collaborazione tra diverse aziende, ognuna delle quali è focalizzata in un preciso stadio del processo di Ricerca & Sviluppo del farmaco. Questo tipo di organizzazione dinamica coordinata con vari attori, sia aziende che università e centri di ricerca, consente maggiore agilità e velocità di esecuzione. Inoltre, permette ad una azienda che si può definire piccola (10-49 addetti) di poter partecipare attivamente a progetti che richiedono risorse molto ingenti.

¹¹⁰ Fonte: achillesvaccines.com

¹¹¹ Il Meningococco è un batterio gram-negativo che è in grado di causare la meningite e ha un alto potenziale epidemico. Attualmente ne esistono diversi ceppi (A, B, C, Y e W135), sono presenti vaccini che coprono i singoli ceppi, ma non è presente un vaccino che riesca a proteggere contemporaneamente da tutti e cinque.

¹¹² Il Gonococco di Neisser è un batterio gram-negativo che può causare infezioni all'interno delle superfici mucose, tra cui uretra, cervice uterina, faringe e retto. Attualmente si cura tramite penicilline oppure ceftriaxone e non esiste un vaccino. Questo patogeno causa ogni anno circa 80 milioni di infezioni,

¹¹³ La Salmonella è un agente batterico gram-negativo che causa infezioni trasmesse da alimenti, potenzialmente letali in adulti e bambini. Si stima che ogni anno si ammaliano di febbre tifoidee da Salmonella circa 21 milioni di persone e che essa crei più di duecentomila decessi specialmente nel sud-est asiatico.

3.4.2 Verso una Ricerca e Sviluppo internazionale e “sostenibile”

Una delle caratteristiche di Achilles Vaccines è il posizionamento internazionale dovuto sia alla visione dei propri fondatori sia al business in cui opera, poiché il mercato dei vaccini è di portata mondiale e considerato in grande crescita, essendo previsto che esso passi dai circa 41,61 miliardi di dollari americani del 2018 ai potenziali 93,08 miliardi di dollari nel 2026¹¹⁴. Allo stesso modo, anche quello degli anticorpi monoclonali (Figura 23) è considerato in grande sviluppo, essendo valutato in crescita dai 115 miliardi di dollari del 2018 ai ca. 300 attesi per il 2025 (Ruei-Min Lu et al., 2020.).

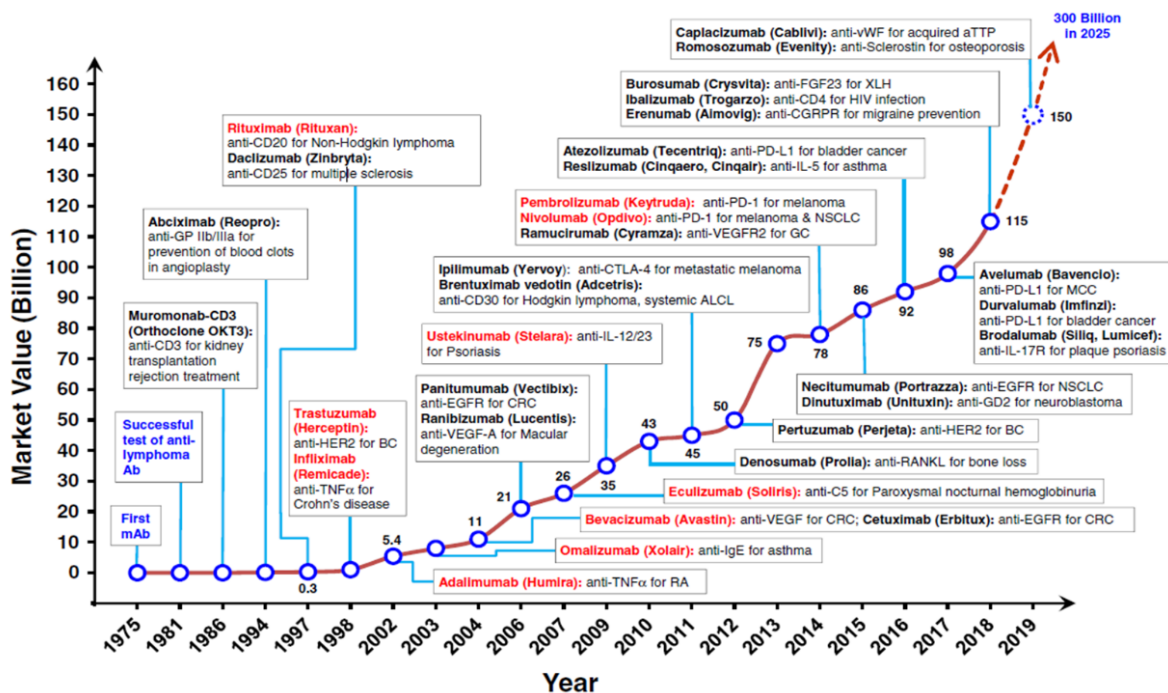


Figura 23: Grafico della crescita del valore di mercato degli anticorpi monoclonali. Fonte: Ruei-Min Lu et al., 2020.

Per potersi inserire in tale contesto competitivo, AV conta su un approccio rivoluzionario rispetto alle attività di R&S basato sull'utilizzo integrato di tre specifiche innovazioni:

1. l'*Intelligenza Artificiale* (IA, introdotta nella sezione 2.2.2), attraverso la creazione e l'uso del cosiddetto Laboratorio 4.0, che prevede una completa integrazione tra le attività *in silico* (cioè l'analisi matematica predittiva dei dati scientifici, finalizzata all'individuazione rapida dei migliori percorsi di ricerca) e quelle *in vitro*, cioè portate avanti tramite sperimentazione di laboratorio;
2. la *Next Generation Reverse Vaccinology* (NGRV, descritta nella sezione 2.3.1);

¹¹⁴ Fonte: fortunebusinessinsights.com

3. la produzione di molecole tramite *mOMV* (modified Outer Membrane Vesicles, si veda la sezione 2.3.2), piattaforma che sfrutta meccanismi cellulari di base e risulta molto meno impattante rispetto ai processi convenzionali di produzione.

Tutto ciò ha l'obiettivo di permettere una significativa riduzione dei rischi, dei tempi e dei costi della ricerca, migliorando inoltre la sostenibilità produttiva e distributiva dell'intero ciclo.

L'approccio alla R&S di AV mira ad ottenere prodotti finali che, come riportato nella mission aziendale, siano sicuri, sostenibili e universali. Al di là della originaria volontà dei fondatori, tali caratteristiche appaiono in linea con le direttive internazionali promosse dall'ONU tramite l'Agenda 2030¹¹⁵ e i diciassette Sustainable Development Goals (SDGs)¹¹⁶ in essa contenuti.

In particolar modo, l'intenzione di produrre vaccini universali con tecnologie a basso impatto ambientale ed utilizzabili anche in Paesi meno avanzati coincide con il *Target 3.8, Obiettivo 3 – DSGs (raggiungere una copertura sanitaria universale, compresa la protezione dei rischi finanziari, l'accesso a servizi di qualità essenziali di assistenza sanitaria e un accesso ai farmaci essenziali sicuro, efficace, di qualità ea prezzi accessibili e ai vaccini per tutti¹¹⁷)* e, nel caso del progetto *MalOMVax*, con il *Target 3.3, Obiettivo 3 – SDGs (entro il 2030, porre fine alle epidemie di AIDS, la tubercolosi, la malaria e le malattie tropicali trascurate e combattere l'epatite, malattie di origine idrica e di altre malattie trasmissibili¹¹⁸)*.

Riguardo all'obiettivo ONU di assicurare la salute a tutti, è opportuno richiamare il *goal 10* che ha come focus quello di *ridurre le disuguaglianze* tra i Paesi: in tal senso, AV ha l'obiettivo di sviluppare prodotti che possano essere realizzati con metodologie più semplici di quelle odierne, così permettendo ai Paesi più arretrati sia di procurarseli a costo minore dell'attuale sia di poterli produrre localmente, evitando i problemi di distribuzione che ne limitano l'uso (si pensi, ad esempio, al mantenimento della catena del freddo).

Inoltre, l'attività di AV integra implicitamente anche gli *obiettivi 9 e 12*, più precisamente il *target 9.5 (migliorare la ricerca scientifica, migliorare le capacità tecnologiche dei settori industriali in tutti i paesi, in particolare i paesi in via di sviluppo, entro il 2030, incoraggiando l'innovazione e aumentare notevolmente il numero dei lavoratori in materia di ricerca e*

¹¹⁵ Fonte: sdgs.un.org (Goals)

¹¹⁶ Fonte: aics.gov.it

¹¹⁷ Fonte: aics.gov.it (Target 3.8, Obiettivo 3)

¹¹⁸ Fonte: aics.gov.it (Target 3.3, Obiettivo 3)

sviluppo¹¹⁹), e i target 12.2, 12.4, 12.5 e 12.6 grazie allo sfruttamento del Laboratorio 4.0 e delle altre innovazioni sopra descritte.

Il beneficio che AV può ottenere enfatizzando nella propria comunicazione l'aderenza intrinseca della Società con l'etica della *Sostenibilità* è legato allo sviluppo della sua immagine. Una politica proattiva a riguardo è vista come un arricchimento del favore con cui AV può essere vista da tutti gli stakeholder (specificatamente dagli enti scientifici internazionali con cui collabora) e fa parte della creazione di un ambiente di lavoro che sia in grado di favorire il recruitment internazionale, in particolare tra i giovani ricercatori, molto sensibili sia alle sfide che l'azienda intende affrontare che agli aspetti etici della ricerca biofarmaceutica.

Tale politica volta allo Sviluppo Sostenibile, alla collaborazione e alla innovazione tecnologica-metodologica, dato il posizionamento internazionale di Achilles Vaccines, può favorire l'intero ecosistema nella quale l'azienda è inserita, ovvero quello senese delle Scienze della Vita.

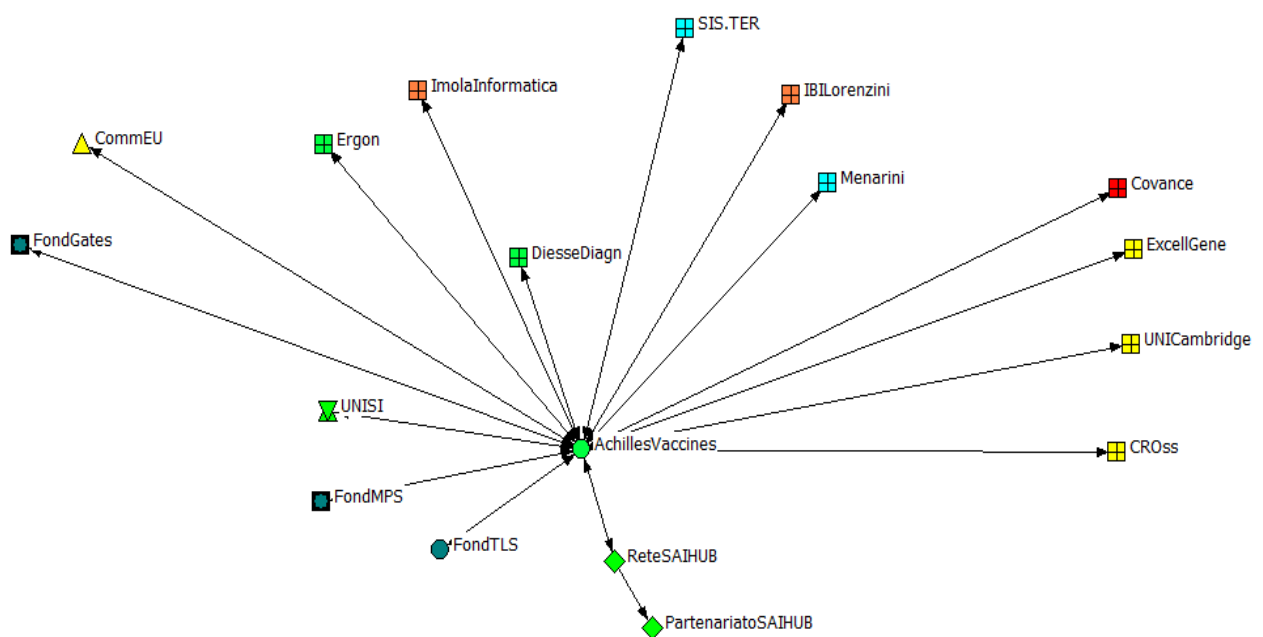


Figura 24: EGO Network di Achilles Vaccines, limitata alle aziende con cui ha un contatto diretto per l'avanzamento di progetti. Rosso = multinazionali; Giallo = aziende o enti europei; Arancione = aziende o enti italiani; Azzurro = aziende o enti toscani; Verde = aziende o enti senesi; Verde scuro = fondazioni; Quadrato con croce = aziende o enti che collaborano con AV. Fonte: propria rielaborazione da dati pubblici.

¹¹⁹ Fonte: aics.gov.it (Target 9.5, Obiettivo 9)

Come recentemente ha dichiarato il CEO di AV, Riccardo Baccheschi, ad *AboutPharma and Medical Devices* (maggio, 2021)¹²⁰:

“Presto aumenterà la competizione. Arriveranno i Paesi dell’Est dove la manifattura costa meno e la qualità è abbastanza buona. Non dobbiamo disperdere il nostro know how perché nel nostro Paese la ricerca sui vaccini e gli anticorpi monoclonali è molto forte. Bisogna investire sul concetto di ecosistema rafforzando i poli già esistenti. Dobbiamo abituarci a pensare ai vaccini e agli anticorpi come collegati perché sono considerati due presidi complementari nella lotta alle malattie infettive e hanno processi molto simili nella ricerca e lo sviluppo. Per questo motivo chi produce uno è in grado di fare anche l’altro e non a caso Moderna e BionTech sono arrivati primi sul mercato perché avevano un patrimonio di competenze maturate in anni su vaccini e anticorpi.”

3.5 Risultati

Nelle successive Tabelle 13 e 14, create seguendo la metodologia di Gioia applicata alle citate interviste, sono stati identificati e schematizzati i concetti di primo tipo, i temi di secondo tipo e le dimensioni aggregate (Tabella 13) e, di seguito (Tabella 14), per ogni tema di secondo tipo sono state citate le due dichiarazioni più significative.

Da esse emerge come la presenza dell’ecosistema precedentemente descritto permette al territorio senese e alla regione Toscana di essere il fulcro italiano dello sviluppo e dell’innovazione riguardante le Life Science e un punto di riferimento a livello mondiale. Tuttavia, questo posizionamento favorevole non è facile da mantenere in un settore in rapida evoluzione che sta subendo una transizione verso nuovi modelli di impresa e tecnologici. La sfida più grande, quindi, è mantenere il vantaggio competitivo creatosi negli anni.

¹²⁰ A. Lospinuso, Tutti invocano il reshoring: vaccini e monoclonali per rispondere alle crisi. Solo una partnership pubblico-privata può aiutare a produrre sul territorio nazionale per affrontare le emergenze presenti e future a partire da Covid-19, *AboutPharma and Medical Devices*, Sotto la Lente, pag. 68, maggio 2021.

Concetto di I ordine	Tema di II ordine	Dimens. Aggregata	
continuo aggiornamento delle materie di studio universitarie	Formazione e università	Sviluppo dell'ecosistema	
insegnamento tramite un approccio multidisciplinare			
introduzione di corsi professionalizzanti in ambito LS			
supporto delle istituzioni all'ecosistema locale	Collaborazione e supporto con le istituzioni		
sviluppo di sinergie pubblico-privato			
coordinamento di politiche di governance in grado di favorire l'imprenditorialità, la collaborazione e la rapidità di risposta al mercato			
networking tra aziende e sviluppo di collaborazioni	Relazioni con il Settore privato		
esternalizzazione di ricerche e progetti privati			
creazioni di rete di aziende per creare nuove opportunità e attrarre investimenti	Anticipare le tendenze di mercato		Mantenimento del vantaggio competitivo
promozione di PMI, startup e spinoff innovativi			
necessità di nuove figure professionali formate	Competitività		
acquisizione di fondi pubblici e privati per la R&S			
creazione di aziende di piccola-media dimensione in grado di offrire maggiore velocità e rapidità di azione nel settore farmaceutico	Velocità dei processi	Efficienza	
ottimizzazione dei processi di collaborazione tra aziende sfruttando organizzazioni con propria persona giuridica			
aumento dei progetti condivisi tra università e aziende	Riduzione dei costi e dei tempi		
introduzione dei concetti 4.0 nel settore delle LS			
modalità di trasferimento tecnologico diretto alle PMI			
insegnamento di discipline inerenti all'IA e alla Sostenibilità nei corsi universitari del Dip. di Biologia	Innovazioni metodologiche e scientifiche		Transizione
sfruttamento delle conoscenze scientifiche innovative (es. mOMV)			
introduzione di figure di Middle Management formate sul concetto di Sviluppo Sostenibile	Sostenibilità		
SDGs come motore di innovazione			

Tabella 13: Riepilogo risultati ricerca tramite interviste e partecipazione ad incontri pubblici. Fonte: rielaborazione personale.

Tema	Esempi di codifica delle citazioni	
	Citazione 1	Citazione 2
Sviluppo dell'ecosistema		
Formazione e università	Gli studenti necessitano di competenze molto trasversali e di continuo aggiornamento delle materie di studio.	Coordinare le università toscane, negli ultimi 15 anni, io penso sia stato uno sforzo lodevole dove sia l'università sia la Regione hanno cercato di legare con vantaggi per tutti, all'interno di un quadro istituzionale e uno scenario economico non facilissimo [riferimento alla crisi della Banca Monte dei Paschi di Siena, istituto finanziatore di molti progetti del territorio, ndr].
Interazione con le istituzioni	Tra il settore della formazione, il settore industriale e gli enti territoriali quanto più c'è stata interazione tanto più c'è stato in innovazione.	Nel tempo è stata cambiata l'organizzazione per creare il Distretto Tecnologico Regionale e TLS è diventata uno strumento di coordinamento delle politiche di R&S e di sviluppo tecnologico della Regione Toscana, coordinando tutti gli atenei.
Settore privato	L'importante è popolare l'ecosistema dell'innovazione locale, lavorando in modo collegato tra enti territoriali e imprese per creare opportunità e occupazione	Qui è [in Toscana, ndr] invece parliamo di startup create da medio-grandi aziende, aziende già ben strutturate che hanno già in mano non solo l'idea2, ma anche un prototipo e vogliono portarla nel mercato.
Mantenimento del Vantaggio Competitivo		
Anticipare le tendenze	La necessità delle imprese della Rete è di cogliere dei trend prima ancora che questi siano veramente scoppiati (...) e che il SAIHIB sia molto veloce nella sua organizzazione, molto snello e riesca a creare valore rapidamente.	Necessario finanziare borse di studio, studenti meritevoli e progetti di ricerca dove è presente l'università. Contributi utili a far lavorare giovani, ricercatori, dottorandi, assegnisti e così via, che collaborano con le aziende che cofinanziano tutto questo per vedere se si crea valore, prototipi, progetti non già industrializzati, ma ci fanno capire che c'è una opportunità di mercato.
Competitività	Però laddove c'era un primato e un'eccellenza, per mantenere il vantaggio competitivo bisogna innovarsi e questo va fatto attraverso una certa consapevolezza. Non a caso la Sostenibilità è un nuovo modo di pensare e di rivedere le cose nel suo insieme.	Noi [piccole e medie imprese del settore LS, ndr] singolarmente siamo piccoli, troppo piccoli e probabilmente anche mettendoci insieme non cambia un granché, però dobbiamo uscire dalla cultura che il piccolo è bello, è bello solo se è veloce. Non necessariamente è positivo essere piccoli, bisogna creare massa critica, sennò ci mancheranno le risorse.

Efficienza		
Velocità dei processi	Le grandi aziende tendono a esternalizzare le fasi dello sviluppo farmaceutico e aziende come la nostra [Achilles Vaccines, ndr] possono offrire una maggior velocità e rapidità di azione in quanto più piccole e focalizzate su degli aspetti più limitati. La velocità dei processi che non è possibile all'interno di aziende Big Pharma perché ormai non vale più il detto "Big is better".	...è necessario che il SAIHUB [la rete d'impres, ndr] sia molto veloce nella sua organizzazione, molto snello e riesca a creare valore rapidamente.
Riduzione dei costi e dei tempi	Le aziende devono costituire luoghi nei quali dialogare attivamente per creare valore e collaborazione, in modo da ottimizzare i processi di Ricerca & Sviluppo e condividere le risorse	Sta aumentando il numero di imprese che erogano servizi ICT e di Intelligenza Artificiale alle aziende Life Science... nel territorio sta cambiando il tipo di attori.
Transizione		
Innovazioni metodologiche e scientifiche	All'interno della nostra azienda [Achilles Vaccines, ndr] è presente il 60% dei brevetti per quanto riguarda le mOMV e oltre a questo abbiamo a disposizione la presenza del Lab 4.0.	L'inserimento di buone pratiche aziendali [metodologiche e scientifiche, ndr], che vanno trasformate in un vantaggio economico, conduce ad un aspetto di vantaggio economico che è parte integrante della formazione di una figura di Middle Manager, che è quella che mi hanno richiesto nel campo delle biotecnologie farmaceutiche.
Sostenibilità	L'intelligenza artificiale, applicata per esempio al mondo dei vaccini e dei Clinical trial (...) può ridurre tanto i costi. Ridurre i costi sia per le aziende, ma anche per il territorio e la comunità.	La Sostenibilità non è un optional, questo non so se l'hanno capito le aziende. Esiste una normativa europea che va comunque messa in atto anche l'Italia da parte tutte le aziende entro il 2023 e a questo poi si è aggiunto il Green Deal che è stato poi lanciato da Ursula Von Der Leyen nel gennaio nel 2020.

Tabella 14: Principali dichiarazioni ottenute durante le interviste. Fonte: rielaborazione propria.

3.5.1 Sviluppo dell'ecosistema

I risultati ottenuti dalla ricerca hanno condotto all'identificazione dello *sviluppo dell'ecosistema* come prima dimensione aggregata. Tale dimensione è sintesi di tre temi: *Formazione e università, Collaborazione e supporto con le istituzioni e Relazioni con il settore primario*.

Dai concetti di primo ordine emerge come l'interazione tra enti di formazione (in primis, l'Università), istituzioni pubbliche e aziende private sia risultato, in passato come oggi, indispensabile per garantire un adeguato numero di specialisti che, in una trama sociale coesa e favorita dall'amministrazione pubblica, ha permesso la crescita delle attività economiche e il

rafforzamento del network secondo necessità momentanee o indirizzi generali e prolungati di revisione dei metodi di R&S, fino a giungere nell'ultima decade ad un convinto approccio all'esternalizzazione che ha incluso l'Università come riferimento e partner ideale delle imprese, così chiudendo un circolo virtuoso che proprio dall'Ateneo era iniziato ai tempi di Achille Sclavo.

Per usare l'espressione del Prof. Zanni, *l'ecosistema è coevoluto* grazie ai driver tecnologici, sia informatici che ingegneristici, alla crescita accademica e delle interazioni tra Università e settore privato, il tutto gestito tramite un coordinamento di politiche di governance attuate dalla Regione e dai singoli enti pubblici del territorio. Ciò può essere riassunto nel modello interpretativo della *tripla elica*, esposto da Etzkowitz-Leydesdorff nel 1995, framework utile ad

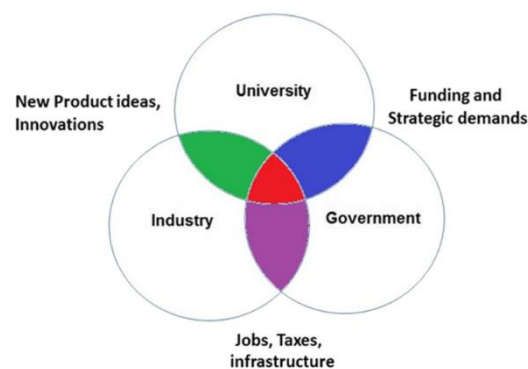


Figura 25: Modello della Tripla Elica di Etzkowitz-Leydesdorff. Fonte: H. Etzkowitz & L. Leydesdorff, January 1995.

identificare le interazioni tra il mondo accademico, dell'industria e governativo. Queste interazioni tra i vari attori hanno così dato vita a uffici di trasferimento tecnologico, parchi scientifici e nuove collaborazioni nel territorio senese, proprio come esposto dagli ideatori del modello.

L'Università, mantenendo uno stretto contatto con la richiesta occupazionale delle aziende del territorio, ha continuamente aggiornato i propri corsi, specialmente quelli affini alle LS, introducendo un approccio sempre più multidisciplinare in grado di formare sia ricercatori sia figure di *middle management* utili a coprire i ruoli di raccordo tra il personale scientifico e quello produttivo e commerciale delle aziende.

Il settore privato può così avvantaggiarsi di un ambiente attrattivo e ad alto tasso di scolarizzazione, utile specialmente nel settore farmaceutico che, come spiegato precedentemente, è l'ambito industriale italiano in cui è più alto il tasso di laureati.

Inoltre, la presenza di attori che interagiscono tra di loro ha consentito la nascita di nuove startup, parchi scientifici, spin off e reti di aziende in grado di sviluppare autonomamente progetti.

3.5.2 *Mantenimento del Vantaggio Competitivo*

Gli intervistati hanno identificato nel *mantenimento del vantaggio competitivo* il principale obiettivo attuale dell'ecosistema senese, da ottenere attraverso azioni finalizzate ad *anticipare le tendenze del mercato* e garantire la *competitività*, qui evidenziati come temi di secondo ordine.

Si tratta di rimanere sulla cosiddetta frontiera tecnologica, riuscendo a innovare e ad aggiornare costantemente sia i prodotti offerti dalle imprese sia il modo di interagire tra i diversi attori.

Nei colloqui sono stati rimarcati i punti di forza del territorio, quali l'importante presenza di know-how e la specializzazione scientifica che permettono all'ecosistema di essere riconosciuto internazionalmente, così da garantire nel tempo la continuazione della presenza di multinazionali del Pharma come GSK o società italiane conosciute internazionalmente come Menarini, Kedrion e altre, come pure di attrarre nuovi investimenti e industrie. Tale posizione permette alle aziende attive nel senese di poter gestire la Transizione verso la *Sostenibilità* e, talvolta, persino di dettare le future tendenze.

Rispetto ad una di queste, specificatamente l'Intelligenza Artificiale, ci si è resi presto conto che, data la sua complessità, il modello di networking già tipico del farmaceutico può essere vantaggiosamente replicato anche in questo ambito, cosicché la creazione di SAIHUB appare come sintomatica di un atteggiamento ancora una volta riconducibile al concetto di cluster.

SAIHUB stesso appare così come una possibile soluzione per rispondere alla necessità dell'ecosistema di un nucleo di aziende, startup e spinoff innovativi capaci di sperimentare e inserire nel mercato nuove tecnologie digitali, come a suo tempo la Fondazione TLS per quelle biotecnologiche.

TLS e SAIHUB rispondono dunque alla volontà di dare spazio a nuove imprese emergenti, non nate dalla volontà dei singoli (il cui stereotipo è l'azienda nata in un garage dal sogno di qualche ragazzo), supportandole in un contesto organizzato e maggiormente capace di agire sui mercati e attrarre finanziamenti.

Infine, un fattore negativo segnalato dagli intervistati è la mancanza di una logistica che possa connettere la città di Siena con i principali snodi autostradali, ferroviari e aereoportuali. Questo aspetto riduce in qualche modo l'attrattività, in particolar modo verso le persone che, per studio o per professione, possono essere interessate a far parte dell'ecosistema. Ciò si nota in particolare quando si confronta la situazione senese con le caratteristiche di collegamento di

aree come quelle del *polo di ricerca per le scienze della vita* di Rovereto¹²¹ e del *NOI Techpark Alto Adige* di Bolzano¹²², che hanno spazi molto ampi per la logistica e affacciano su uno dei principali rami autostradali di collegamento internazionale.

3.5.3 *Efficienza*

La terza dimensione aggregata emersa dal ciclo di interviste è stata l'*efficienza*, espressa dagli interlocutori sotto due punti di vista coincidenti con i temi di secondo ordine, ovvero *velocità dei processi e riduzione dei costi e dei tempi*.

Una volta intercettato un nuovo trend o identificata un'area a bassa concorrenza, le aziende del cluster devono essere in grado di inserirsi rapidamente nei mercati. Per fare ciò sono necessari processi di *go to market* sufficientemente agili da permettere alle società interessate di potersi attivare immediatamente ed essere pronte con un'offerta in tempi minimi.

Proprio per questo motivo, l'ecosistema senese sta adottando opportune strategie per ridurre i periodi di accettazione dei progetti, con l'obiettivo di automatizzare sempre di più i processi senza però perdere il controllo della qualità degli stessi. Per riuscirci sono essenziali la collaborazione tra le aziende che interagiscono per sviluppare i progetti migliori e una veloce risposta istituzionale degli enti che finanziano o supportano le iniziative.

La rapidità di risposta alle necessità del mercato è storicamente uno dei punti di debolezza della R&S farmaceutica (si veda la sezione 1.5.1). L'obiettivo di ridurre questi tempi era considerato irraggiungibile fino a pochi anni fa, ma successivamente la capacità di sequenzializzazione del DNA e i mutamenti indotti da Industria 4.0 e Intelligenza Artificiale hanno introdotto il concetto di *in silico*, cioè la possibilità di utilizzare la potenza computazionale per indirizzare la ricerca, così da mitigarne costi, rischi e durata. Nuove tecnologie e innovative metodologie di sviluppo hanno permesso all'ecosistema di emergere non più solo per la peculiarità dello sviluppo di vaccini efficaci, ma anche per la capacità di integrare le novità all'interno dei processi aziendali e di vendere servizi utili, e infatti negli ultimi anni il numero di aziende fornitrici di servizi nel settore biotech è aumentato, come spiegato dal prof. Zanni durante l'intervista e nel paper *Le Scienze della Vita in Toscana - Il governo istituzionale e imprenditoriale dei processi di sviluppo* (Pucci et al., 2018).

¹²¹ B. Ganz, Trentino, a Rovereto nasce il polo di ricerca per le scienze della vita, Il Sole 24ore, 11 maggio 2021.

¹²² Fonte: noi.bz.it

Un recente esempio di questo cambiamento è visibile nello sviluppo dei vaccini contro il Covid-19, portati sul mercato in meno di un anno dal sequenziamento del ceppo virale, ma anche da quanto accaduto a Siena con il progetto dell'anticorpo monoclonale denominato MAbCo19, il quale in poco più di un anno è giunto alla fase di sperimentazione clinica.

Per ottenere questo risultato, come anticipato nella sezione dedicata ad Achilles Vaccines, è stata utile una collaborazione finanziaria, scientifica e operativa tra entità del territorio in grado di coprire i diversi stadi del processo di creazione e ottimizzazione dell'anticorpo (Fondazione TLS, MAD Lab, IBI Lorenzini e Menarini), anche sfruttando le capacità tecniche di CRO e aziende estere.

3.5.4 *Transizione*

L'ultima dimensione aggregata individuata è la *Transizione*, intesa come l'evoluzione in atto nel settore delle Scienze della Vita e dell'industria farmaceutica. L'evoluzione è sintesi di due temi di secondo ordine, *innovazioni metodologiche e scientifiche* in grado di ottimizzare i processi di R&S e l'approccio industriale alla *Sostenibilità*.

Questo tipo di transizione globale del settore è ben visibile nell'ecosistema senese, a partire dal rapporto tra istituzioni accademiche e industria. Gli stessi insegnamenti universitari si sono adattati alla crescente richiesta del mondo produttivo di studenti competenti in materie relative all'IA, all'industria 4.0 e allo Sviluppo Sostenibile. Questa specifica interazione ha come primo obiettivo quello di ridurre, oggi e più ancora nel prossimo futuro, la mancanza di personale adeguatamente formato che, come evidenziato dallo studio di Lamberti et al. (2019), riduce la possibilità di adattarsi a quel "mondo nuovo" che economia e politica internazionale stanno favorendo, basato su una ottimizzazione della produzione e dell'uso dell'energia, così da preservare le conquiste di benessere acquisite su scala planetaria evitando però che il mantenerle e il migliorarle implichi il peggioramento delle condizioni del pianeta stesso.

Il segno e lo spirito di questa fase di transizione sono ben rappresentati dagli SDGs, che tracciano una linea guida da seguire per l'intera comunità internazionale, compreso il comparto industriale, composto tanto da aziende che già hanno colto e condiviso il cambiamento (si pensi alla crescita del numero di quelle che pubblicano un proprio *Bilancio di Sostenibilità*) che quelle che, con minore attenzione, ne stanno comunque percependo gli effetti e vi si adeguano per necessità.

L'ecosistema senese, come si evince dalle dichiarazioni degli intervistati, pare aver preso presto coscienza di questa mutazione, rispondendo in maniera partecipata dai diversi soggetti della *Tripla Elica*, con un evidente e condiviso intento di utilizzare questo anticipo per avvantaggiarsene, ben oltre il puro scopo di mantenere la posizione già acquisita e globalmente riconosciuta.

Il caso Achilles Vaccines dimostra tutto ciò: un'azienda nata con un progetto originale (l'applicazione dell'IA e delle mOMV in un comparto che sta solo ora scoprendone le potenzialità) e che ha colto l'opportunità, perfettamente "SDGs compliant", della lotta contro la malaria per proporre un progetto di ricerca scientifica molto innovativo, subito premiato finanziariamente da una istituzione sovranazionale e dotata di capitali sia privati che pubblici.

3.6 Discussione dei risultati

3.6.1 Considerazioni indotte dai risultati

La principale sfida a cui deve rispondere l'intero ecosistema è il mantenimento del vantaggio competitivo in un settore coinvolto da una importante transizione, influenzata da innovazioni che negli ultimi anni hanno permesso un importante progresso tecnologico e dall'introduzione del concetto di Sostenibilità.

Le dimensioni aggregate emerse tramite l'analisi induttiva sono riassumibili graficamente nella Figura 26, nella quale un ruolo primario è ricoperto dalla dimensione della *Transizione* internazionale come motore dei cambiamenti che inducono l'aggiornamento delle tecnologie, l'aumento dell'efficienza e mettono in dubbio la posizione di vantaggio competitivo creato dall'ecosistema nel tempo.

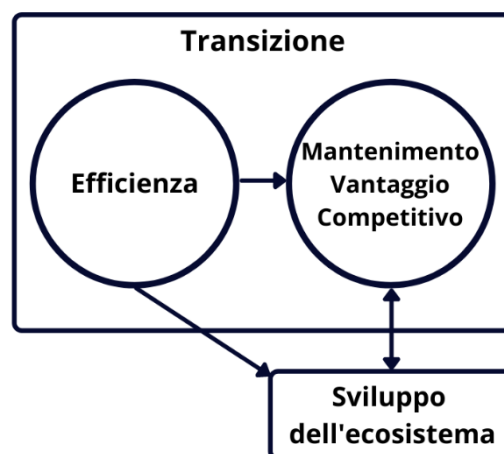


Figura 26: Riassunto delle dimensioni aggregate riconosciute tramite analisi induttiva. Fonte: propria rielaborazione.

Come si evince, la stessa *efficienza* ha un impatto diretto

1. sul mantenimento del vantaggio competitivo,

poiché per le imprese coinvolte nella *transizione* del settore è importante riuscire ad operare sulla frontiera tecnologica, così da rendere più competitivi, innovativi e funzionali i prodotti o servizi offerti, presentati in maniera coerente con quelle che sono le iniziative internazionali volte allo Sviluppo Sostenibile;

2. sullo sviluppo dell'ecosistema stesso che, sfidato, risponde adottando nuovi processi interni per rendere più rapide le relazioni tra gli attori coinvolti, modifica il modo di interagire tra gli stessi creando nuovi luoghi di condivisione di idee e progetti. Tutti loro comprendono che la competitività non deve essere solamente un modo per spingere le aziende del territorio a progredire, ma deve permettere ad esse, che prese singolarmente non riescono a creare la massa critica necessaria, di unirsi, condividere conoscenze e competenze per migliorare le proprie prestazioni e progetti.

Il mantenimento del posizionamento del cluster risulta quindi fondamentale per la crescita e lo sviluppo dell'ecosistema. Senza la spinta generata dal settore a livello internazionale e dall'avanzamento tecnologico, metodologico e scientifico, l'ecosistema si svilupperebbe in maniera progressiva, mentre, sfidato dalle evoluzioni, esso è necessariamente indotto ad una risposta più rapida ed efficiente. Riuscendo nell'intento di velocizzare i processi e sviluppare nuove soluzioni innovative, l'ecosistema acquisisce maggior efficienza, così innestando un circolo virtuoso che porta all'attrazione di nuovi investimenti e generale interesse anche dalla *macchina* pubblico-amministrativa, e riuscendo così nel proprio intento di difendere, e possibilmente migliorare, la propria storica posizione.

3.6.2 *Dalla Transizione globale al mantenimento del vantaggio competitivo*

Le interviste condotte con alcuni dei protagonisti del cluster senese rivelano un meccanismo complesso che regola il rapporto tra gli eventi su scala mondiale e quanto accade nell'ambito locale.

L'innovazione metodologica, tecnologica e scientifica è il motore della Transizione globale, che vede in un approccio più attento alla società, all'ambiente e alla governance il cambiamento radicale espresso attraverso l'adozione degli SDGs e dello Sviluppo Sostenibile, che ne sono contemporaneamente indicatori e obiettivi.

In questo senso, le Scienze della Vita sono direttamente o indirettamente incidenti in tutti i diciassette SDGs proposti all'interno dell'Agenda 2030, svolgendo un ruolo fondamentale per giungere al *cambiamento di rotta* richiesto.

In campo farmaceutico questa potenzialità è visibile nella continua ricerca di ridurre tempi, costi e rischi grazie a modalità che, per esempio, consentano di sostituire le sperimentazioni *in vivo* con quelle *in silico*, così da diminuire l'uso di animali, oppure utilizzando metodi sempre migliori per ridurre il numero di persone coinvolte nei trials clinici. Più in generale, si sta

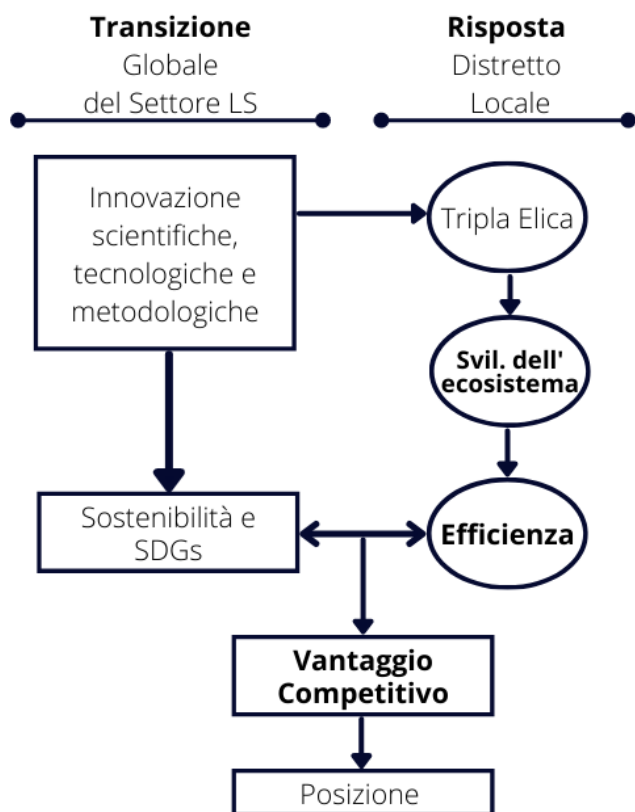


Figura 27: Dalla Transizione globale al mantenimento del vantaggio competitivo nel distretto. Fonte: propria rielaborazione sulla base dei dati qualitativi raccolti tramite le interviste.

sviluppando il filone della cosiddetta *medicina personalizzata o di precisione*, ovvero un nuovo modello in grado di proporre metodi di cura o di prevenzione *ad hoc* per ogni paziente, evitando sprechi e minimizzando i rischi per la salute.

A queste sfide le imprese possono rispondere singolarmente tramite l'aggiornamento dei processi interni e l'adozione di nuove tecnologie, come pure collaborando in un contesto di ecosistema, riconoscibile anche all'esterno, nel quale possono condividere il know-how e, attraverso il meccanismo di interazioni della *Tripla Elica* (industria privata, governance pubblica e settore accademico), essere supportate da una governance che le aiuti ad essere più efficienti, rendendo anche il

territorio più attrattivo per nuove imprese e investimenti.

Sviluppandosi, l'ecosistema permette di facilitare gradualmente l'efficienza generale e specifica, elemento indispensabile per generare vantaggio competitivo. Infatti, è l'incrocio tra il raggiungimento di efficienza del Distretto e quello di obiettivi globali (SDGs) ciò che crea il vantaggio competitivo in grado di confermare la rilevanza e il posizionamento di una determinata area geografica a forte vocazione specialistica.

È possibile che quanto accade nel comprensorio senese e, più estesamente, nel Distretto Tecnologico Toscano di Scienze della Vita succeda anche altrove, ma per poter generalizzare queste conclusioni sono indispensabili ulteriori studi rivolti a distretti analoghi per tipologia industriale e scientifica, ma che agiscono in condizioni differenti.

Conclusioni

Gli studi considerati nei primi capitoli di questo lavoro indicano come attualmente il settore farmaceutico, e più in generale quello delle Scienze della Vita, sia coinvolto in alcune sfide che hanno richiesto alle aziende un profondo cambiamento, di cui è preconditione essenziale l'adattamento ai nuovi modelli tecnologici, metodologici e scientifici.

Anche un ecosistema come quello senese, riconosciuto per il suo posizionamento nell'industria dei vaccini, degli anticorpi monoclonali e dell'applicazione di nuove tecnologie alle LS, ha dovuto rispondere prontamente alle sfide dettate dalla transizione del settore verso maggior efficienza e nuovi obiettivi di Sostenibilità.

Quanto emerso dagli studi e dalle esperienze senesi indica in una fitta rete di collaborazioni tra gli attori, nella costituzione di un polo aggregatore come SAIHUB e nella nascita di realtà implicitamente innovative (ad esempio, Achilles Vaccines) alcune delle risposte trovate dal comprensorio per rafforzare il proprio vantaggio competitivo.

In una visione più ampia, tutto ciò appare come sintesi locale di un percorso globale, finalizzato a conservare e migliorare gli effetti antropici degli ultimi decenni però invertendo il trend dei "costi" sociali e ambientali planetari (riferimento alla sezione 3.2). In chiave economica, ciò descrive una mutazione radicale del modello, evidentemente considerato capace di garantire nuova crescita più di quanto lo sia quello basato sul *consumerism* finora adottato.

La Transizione funge quindi da acceleratore verso un obiettivo tanto sfidante quanto necessario, cioè il miglioramento delle condizioni sociali e ambientali attraverso politiche di ottimizzazione energetica ed industriale. Proprio l'indirizzo internazionale di questa condivisa volontà politica è ciò che le realtà locali possono utilizzare per favorire i propri piani di sviluppo economico (riferimento a Figura 27).

La Transizione è quindi, ancora una volta, uno strumento, considerato che l'obiettivo finale è il compimento degli SDGs. In questo senso, il percorso ha come milestone logiche i concetti di *Sostenibilità, Etica e Design*.

Il termine *Etica* ha in filosofia una lunga e complessa storia interpretativa ma, quando utilizzato a riguardo della trasformazione socioeconomica a cui si fa riferimento, il suo senso è simile a quello aristotelico di *comportamento rivolto al bene quale mezzo per giungere al compimento dell'umano*, cioè la felicità nella vita secondo ragione. L'applicazione dell'Etica in questo contesto riguarda in particolare quelle scelte umane che impongono alle macchine, e all'uso

delle macchine, chiari limiti applicativi legati alla trasparenza e al ruolo di decisore della persona.

A dimostrazione di ciò, si consideri la direzione presa dall'Unione Europea in merito alle caratteristiche dell'Intelligenza Artificiale, influenzata da quanto espresso negli *Orientamenti Etici per un'IA Affidabile* (Gruppo indipendente di esperti ad alto livello sull'intelligenza artificiale, 2019), che già si sta traducendo in normative e criteri di valutazione per l'assegnazione di fondi alla R&S, in particolare quando si tratta di Scienze della Vita.

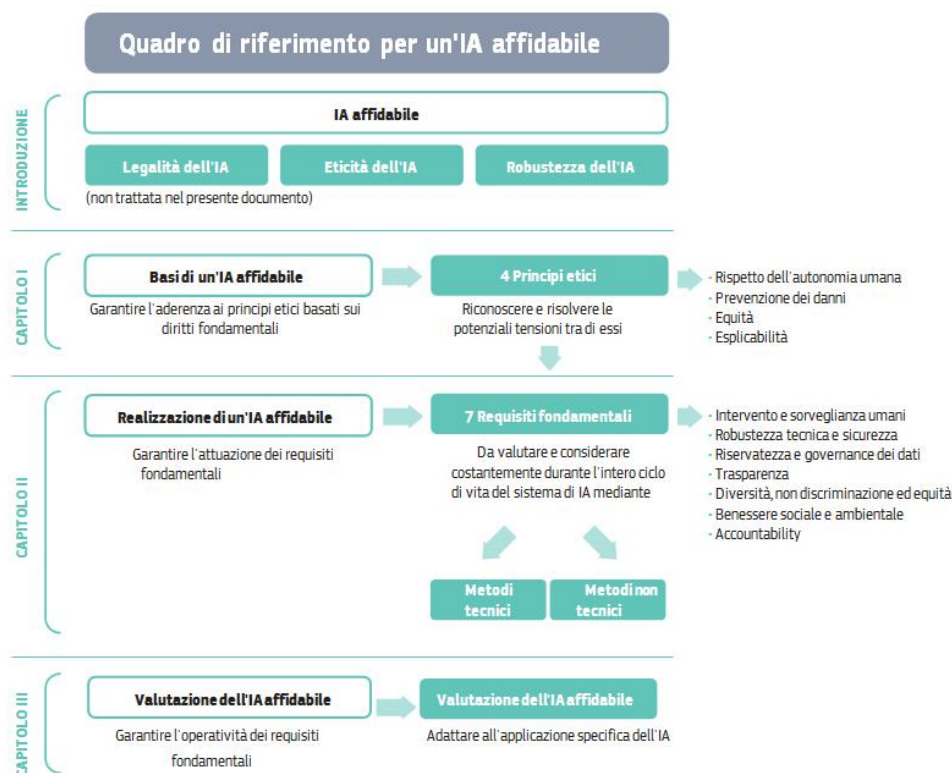


Figura 28: Quadro di riferimento per un'IA affidabile. Fonte: Gruppo indipendente di esperti ad alto livello sull'intelligenza artificiale, 2019.

È dunque in base a scelte etiche riguardanti le nuove tecnologie che prodotti, servizi e processi devono essere rivisti per avere quelle caratteristiche di ottimizzazione che, sole, possono invertire il senso della freccia dell'utilizzo delle risorse non-rinnovabili, passando dal consumo *ad esaurimento* a un utilizzo consapevole che non ne comprometta la disponibilità futura.

Nello specifico farmaceutico, anche il rispetto della vita rientra nel più ampio spettro etico e, dunque, le procedure *in silico* acquisiscono ulteriore valore per la loro capacità di ridurre l'uso della sperimentazione sugli animali e di ridurre l'impatto sulle persone di quella clinica.

La revisione descritta ha come strumento il *Design*, inteso come *sintesi di forma, progettazione e significato* (Verganti, 2017), metodo sostanziale per immaginare e, appunto, ri-creare ogni oggetto o interazione in grado di favorire il raggiungimento e la stabilità degli obiettivi riassunti negli SDGs.

Dal punto di vista economico, il vantaggio competitivo diventa così diretta conseguenza del ridisegno dei processi, tramite l'uso implicito di nuove e più efficienti tecnologie e innovazioni, indirizzandoli verso il raggiungimento degli SDGs.

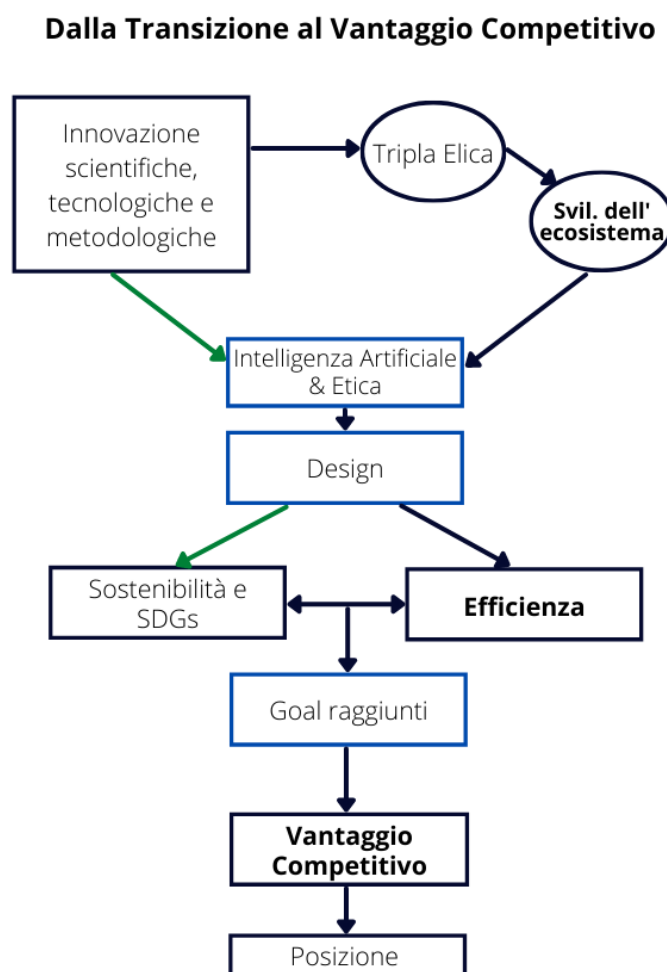


Figura 29: Dalla Transizione al Vantaggio Competitivo. In blu aggiunte rispetto alla Figura 27. Fonte: propria rielaborazione.

In una prospettiva storica, appare evidente come la responsabilità sociale d'impresa, ovvero la conformità degli atteggiamenti aziendali rispetto alle aspettative espresse dai propri stakeholder, sia stato prodromo dello Sviluppo Sostenibile, concetto che si è man mano esteso fino a porre uomo, ambiente e società al centro del disegno economico globale. La presa di coscienza di come la continua lesione dell'ambiente porti all'esaurimento delle risorse e, nel

tempo, a un reale pericolo per l'umanità ha posto il futuro delle prossime generazioni come misura del progresso, riconducendo economia, scienza e tecnologia alla loro essenza di strumenti, non obiettivi dello sviluppo umano.

In questa trasformazione che ha nelle Scienze della Vita un settore economico cardine, l'Italia può continuare a svolgere un ruolo da protagonista, grazie a un contesto unico, operativo e culturale, le cui radici sono riscontrabili in un modello in cui creatività, capacità realizzativa e socialità si rafforzano vicendevolmente da secoli. Come racconta Siena, viva tanto nelle sue tradizioni antiche quanto nel suo ecosistema in cui oggi coincidono innovazione, sostenibilità, visione.

Bibliografia

Capitolo 1

Cossar D., Scientific Fundamentals of Biotechnology, Comprehensive Biotechnology (Second Edition), 2011.

Rader R.A., What is a Biopharmaceutical? Part 1: (Bio)Technology-Based Definitions, BioExecutive International, March 2005.

Council Regulation (EEC), No 2309/93 of 22 July 1993, Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 7, Chapter 1, Subchapter F., 2001 (CITE: 21CFR600.3)

Spada S. & Walsh G., Directory of Approved Biopharmaceutical Products, CRC Press: Boca Raton, FL, August 2004.

Walsh G., Biopharmaceuticals and Biotechnology Medicines: An Issue of Nomenclature, Eur J Pharm Sci. 2002 Mar;15(2):135-8. doi: 10.1016/s0928-0987(01)00222-6. PMID: 11849909.

OECD, Frascati Manual 2015: Guidelines for Collecting and Reporting Data on Research and Experimental Development, The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, OECD Publishing, Paris, 2015. DOI: <https://dx.doi.org/10.1787/9789264239012-en>

Schilling M.A. & Rizzo F., Gestione dell'innovazione, McGraw Hill Education, IV Edizione, 2017.

Commissione Europea, Disciplina degli aiuti di Stato a favore di ricerca, sviluppo e innovazione. 2014/C 198/01. Comunicazione della Commissione 27/06/2014.

Morgan S., Lopert R. & Greyson D., Toward a definition of pharmaceutical innovation, Open Medicine 2008;2(4): E4-7.

Mak K. & Pichika M., Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects, Drug Discovery Today, November 2018 - DOI: 10.1016/j.drudis.2018.11.014

Segler M.H.S., Kogej T., Tyrchan C. & Waller M.P., Generating focused molecule libraries for drug discovery with recurrent neural networks, ACS Cent. Sci., 4 (2018), pp. 120-131, DOI: 10.1021/acscentsci.7b00512

European Medicines Agency, Human regulatory, Research and Development, Good Laboratory Practice.

European Medicines Agency, Human regulatory, Research and Development, Good Clinical Practice.

Ciacola A.A., Cohen B.C. & Kulkarni P., How Drugs are Developed and Approved by FDA: Current Process and Future Directions, The American Journal of Gastroenterology, Vol. 109, May 2014.

DiMasi J.A., Grabowski H.G. & Hansen R.W., Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs, Journal of Health Economics (2016). DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>

Abranes-Metz R.M., Adams C.P. & Metz A.D., Pharmaceutical Development Phases: a Duration Analysis, Bureau of Economics - Federal Trade Commission, Washington DC., October 2004.

DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. & Lasagna L., Cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry, Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland), 1991.

DiMasi J.A., Hansen R.W. & Grabowski H.G., The price of innovation: new estimates of drug development costs, *Journal of Health Economics* 2003; 22 :151 – 85. doi:10.1016/s0167-6296(02)00126-1

Abrantes-Metz R.M., Adams C.P. & Metz A., *Pharmaceutical Development Phases: A duration Analysis*, October 2004, Working Paper no. 274, Bureau of Economics Federal Trade Commission.

Adams C.P. & Brantner V.V., Estimating the cost of new drug development: is it really \$ 802 million?, *Health Affairs*, 2006, 25 : 420 – 8.

Adams C.P. & Brantner V.V., Spending on new drug development, *Health Economics and Management*, February 2010, 19(2):130-41. doi: 10.1002/hec.1454.

Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddie C.T., Persinger C.C., Munos B.H., Lindborg S.R. & Schacht A.L.. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010, 9(3), 203-214.

DiMasi J.A., Grabowski H.G. & Hansen R.W., Innovation in The Pharmaceutical Industry: New Estimates Of R&D Costs, *Journal of Health Economics* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>

Wong C.H., Siah K.W. & Lo A.W., Estimation of clinical trial success rates and related parameters [published correction appears in *Biostatistics*. 2019 April 1;20(2):366]. *Biostatistics*. 2019;20(2):273-286. doi:10.1093/biostatistics/kxx069

DThomas.W., Burns J., Audette J., Carroll A., Dow-Hygelund C. & Hay M., *Clinical Development Success Rates 2006-2015*, Biotechnology Innovation Organization, Amplion, and Biomedtracker; 2016.

Hay M., Thomas D.W., Craighead J.L., Economides C. & Rosenthal J., Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(1):40-51. doi:10.1038/nbt.2786

Takebe T., Imai R. & Ono S., The Current Status of Drug Discovery and Development as Originated in US Academia: The Influence of Industrial and Academic Collaboration on Drug Discovery and Development, 2016. doi: 10.1111/cts.12577

Kola I. & Landis, J., Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, 3(8), 711-715.

US Food & Drug Administration, dati estratti dai report “New Drug Therapy ****” (*from 2000 to 2021*), FDA’s Center for drug Evaluation and Research.

US Food and Drug Administration (FDA), Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the Present.

Darrow J.J., Avorn J. & Kesselheim A.S., FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018, *Jama*, gennaio 2020, 323(2), 164. doi:10.1001/jama.2019.20288

Cockburn I.M., The Changing Structure of The Pharmaceutical Industry, February 2004, *Health Affairs*, Volume 23, Number 1.

DiMasi J.A. & Grabowski H.G., The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different?, *Managerial and Decision Economics*, 28, 285–291, 2007.

Getz K.A., Wenger J., Campo R.A., Seguire E.S. & Kaitin K.I., Assessing the impact of protocol design changes on clinical trial performance. *American Journal of Therapeutics* 15, 450–457, 2008.

Hansen R.W., The pharmaceutical development process: Estimates of development costs and times and the effects of proposed regulatory changes, 1979, Center for the Study of Drug Development.

Gilbert J., Hescke P. & Singh A., Rebuilding Big Pharma's business model, November 2003, Bain & Company.

O'Hagan P. & Farkas C., Bringing pharma R&D back to health, Bain & Company, Boston, MA, 2009.

Vernon J.A., Golec J.H. & DiMasi J.A., Drug development costs when financial risk is measured using the Fama-French three-factor model, *Journal of Health Economics* 2010, 19: 1002 – 5. doi: 10.1002/hec.1538

Mestre-Ferradiz J., Sussex J. & Towse A., The R&D Cost of a new Medicine, Office of Health Economics, December 2012.

Sertkaya A., Wong H.H., Jessup A. & Beleche T., Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States, *Clinical Trials*, 2016 April, 13(2):117-26. doi: 10.1177/1740774515625964

Getz K.A. & Kaitin K.I., Open Innovation: the new face of pharmaceutical development, *Expert Reviews Clinical Pharmacology*, 2012, 5(5), pag. 481 – 483.

Kaitin K.I., Deconstructing the Drug Development Process: The New Face of Innovation, 2010, *Nature America*, vol. 87, n. 3. Doi: 10.1038/clpt.2009.293

Cockburn I.M., The Changing Structure of The Pharmaceutical Industry, February 2004, *Health Affairs*, Volume 23, Number 1.

Blaskiewicz R., The Big Pharma conspiracy theory, *Medical Writing* 22(4):259-261, 2013. Doi: 10.1179/2047480613Z.000000000142

Köhler G. & Milstein C., Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975., in *J Immunol*, vol. 174, n. 5, March 2005, pp. 2453-5, PMID 15728446.

CMR International - EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures. 2020.

Lee T.Y., Contract Research Organizations. *Drug Information Journal*, 1998, 32 (1 Suppl), 1259S–1263S. doi:10.1177/00928615980320S11

Kumar R.S. & Paul S., Contract Research Organization (CRO): An Important Partner to Biotechnological and Pharmaceutical Companies, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2019; 9(4-A):759-761.

Sewing A., Winchester T., Carnell P., Hampton D. & Keighley W., Helping science to succeed: improving processes in R&D, *Drug Discovery Today*, March 2008, Volume 13, Numbers 5/6.

Grady D., Ebola Vaccine, Ready for Test, Sat on the Shelf, in *The New York Times*, ottobre 2014.

Merck & Co. Licenses NewLink's Ebola Vaccine Candidate, in *Genetic Engineering & Biotechnology News*, novembre 2014.

Hayes R., Bioanalytical outsourcing: transitioning from Pharma to CRO, 2017, *Bioanalysis*, (2017) 9(15), 1149–1152. Doi: 10.4155/bio-2017-4996

Nadarajah S., Woolf E., Chaudhary A. & Breidinger S., Current status of bioanalytical outsourcing: a pharma perspective, *Bioanalysis* (2017) 9(15), 1165–1169, 2017. Doi: 10.4155/bio-2017-4990

Ledley F.D., McCoy S.S., Vaughan G. & Cleary E.G., Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared with Other Large Public Companies, 2020, *American Medical Association. JAMA*. 2020;323(9):834-843. doi:10.1001/jama.2020.0442

DiMasi J.A., The value of improving the productivity of the drug development process: faster times and better decisions. *Pharmacoeconomics* 20 (suppl. 3), 1–10, 2002.

Capitolo 2

Rathore A., *Quality by Design for Biopharmaceuticals*, 2007.

Alaedini P. & Akdemir F., *Agile Drug Development: Lessons from the Software Industry*, ContractPharma.com, 2014.

Royce W.W., *Managing the Development of Large Software System*, 1970.

Boehm B., 1986, A spiral model of software development and enhancement, SIGSOFT Software. Eng. Notes 11, 4 (August 1986), 14–24. Doi: <https://doi.org/10.1145/12944.12948>

Beck K., Beedle M., van Bennekum A., Cockburn A., Cunningham W., et al., *Manifesto for Agile Software Development*, 2001.

George M.L. & Vincent P., *Lean Six Sigma: Combining Six Sigma Quality with Lean Speed*, 2002.

Martin J., *Rapid Application Development*, Macmillan Coll Div, 1991.

Schilling M.A., *Toward a General Modular Systems Theory and Its Application to Interfirm Product Modularity*, *The Academy of Management Review* 25(2), April 2000.

Kiron D., *Why Your Company Needs More Collaboration*, *MIT Sloan Management Review*, Vol. 59, No. 1, 2017

Twombly J. & Shuman J., *The Real Power of Collaboration*, *The Rhythm of Business*, Volume 9, October 2009.

Twombly J., Fälting J., Giorgetti M., Maroney A.C. & Osswald G., *How partnership should work to bring innovative medicines to patients*, *Drug Discovery Today*, Volume 25, Number 6, June 2020.

Box J. F., *R.A. Fisher and the Design of Experiments, 1922–1926*, *The American Statistician*, Volume 34, 1980 - Issue 1, 2012.

Georgakis C., *Design of Dynamic Experiments: A Data-Driven Methodology for the Optimization of Time-Varying Processes*, *American Chemical Society*, 52, 12369–12382, 2013.

Weissman S.A. & Anderson N.G., *Design of Experiments (DoE) and Process Optimization. A Review of Recent Publications*, *Org. Process Res. Dev.*, 19, 1605–1633, 2014.

Guo H. & Mettas A., *Design of Experiments and Data Analysis*, *Proceedings of Reliability and Maintainability Symposium*, 2010.

Marlowe E. & Shangraw R.F., *Dissolution of sodium salicylate from tablet matrices prepared by wet granulation and direct compression*, Volume 56, Issue 4, pages 498-504, April 1967.

Dhoot A.S., Fernandes G.J., Naha A., Rathnanand M. & Kumar L., *Design of Experiments in Pharmaceutical Development*, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 53, No. 8, November 2019.

FDA, *New Drug Quality*, FDA/CDER Small Business, *Chronicles* September 2012.

Thakkar A., Johansson S., Jorner K., Buttar D., Reymond J.-L. & Engkvist O., *Artificial Intelligence and Automation in Computer Aided Synthesis Planning*, *Reaction Chemistry & Engineering*, 2020. Doi: [10.1039/D0RE00340A](https://doi.org/10.1039/D0RE00340A)

Claude C.S. & Longo G., *The Deluge of Spurious Correlations in Big Data*, *Found Sci* 22, 595–612, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10699-016-9489-4>

Independent High-Level Expert Group on Artificial Intelligence, A Definition of AI: Main Capabilities and Disciplines, European Commission, 8 April 2019

Kaitin K.I., Artificial Intelligence and Patient-centric Approaches to Advance Pharmaceutical Innovation, *Clinical Therapeutics*/Volume 41, Number 8, 2019.

Son W.S., Drug Discovery Enhanced by Artificial Intelligence, *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 12/2018. Doi: 10.26717/BJSTR.2018.12.002189

Kazmi S.R., Jun R., Yu M., Jung C. & Na D., In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate: A review, *Computers in Biology and Medicine*, n. 106, 2019. Doi: 10.1016/j.compbiomed.2019.01.008

Lu D.Y., Lu T.R., Yi Lu, Wu H. & Sastry Yarla N., The Acquisition of Mathematical Language in Biomedical Articles, *Journal of Cell and Developmental Biology*, Vol.1 No.1:8, 2017.

Sorgo A., Connecting Biology and Mathematics: First Prepare the Teachers, *CBE—Life Sciences Education*, Vol. 9, 196 –200, Fall 2010.

Pharma -iQ, Ai 2020: The future of Drug Discovery, 2021.

Lamberti M.J., Wilkinson M., Donzanti B.A., Wohlhieter E., Parikh S., Wilkins R.G. & Getz K., A Study on the Application and Use of Artificial Intelligence to Support Drug Development, *Clinical Therapeutics*, Volume 41, Issue 8, August 2019, Pages 1414-142.

Broder S. & Venter J.C., Sequencing the entire genomes of free-living organisms: the foundation of pharmacology in the new millennium. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 97–132, 2000.

Stephens Z.D., Lee S.Y., Faghri F., Campbell R.H., Zhai C., Efron M.J., Iyer R., Schatz M.C., Sinha S. & Robinson G.E., Big Data: Astronomical or Genomical?, July 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002195>

Rappuoli R., *Reverse Vaccinology*, Elsevier Science Ltd, 2000.

Mora M., Veggi D., Santini L., Pizza M. & Rappuoli R., *Reverse Vaccinology*, *Drug Discovery Today*, vol. 8, No. 10, 10 May 2003.

van der Pol L., Stork M. & van der Ley P., Outer membrane vesicles as platform vaccine technology, *Biotechnol. J.* 2015, 10, 1689–1706. Doi: 10.1002/biot.201400395

Wang S., Gao J. & Wang Z., Outer Membrane Vesicles (OMVs) for Vaccination and Targeted Drug Delivery, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2019 March; 11(2): e1523. doi:10.1002/wnan.1523.

Sang-Hyun Kim, Keun-Su Kim, Sang-Rae Lee, Ekyune Kim, Myeong-Su Kim, Eun-Young Lee, Yong Song Gho, Jung-Woo Kim, Russell E. Bishop, Kyu-Tae Chang, Structural modifications of outer membrane vesicles to refine them as vaccine delivery vehicles, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1788, Issue 10, 2009, Pages 2150-2159. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2009.08.001>.

Capitolo 3

Powell W.W., White D.R., Koput K.W. & Owen-Smith J., Network Dynamics and Field Evolution: The Growth of Interorganizational Collaboration in the Life Sciences, *American Journal of Sociology*, Vol. 110, No. 4, pp. 1132-1205 (74 pages), January 2005. Doi: 10.1086/421508

Wilkinson I.F. & Young L.C., Toward a normative theory of normative marketing theory, *Marketing Theory*, Vol 4, pag. 363-396, 2015 doi:10.1177/1470593105058819

Orsenigo L., Pammolli F. & Riccaboni M., Technological change and network dynamics: Lessons from the pharmaceutical industry, *Research Policy*, Elsevier, vol. 30(3), pages 485-508, March 2001.

Ahrweiler P., Pyka A. & Gilbert N., A New Model for University-Industry Links in Knowledge-Based Economies, *Journal of Product Innovation*, Vol 28, Issue 2, pag. 218-235, February 2011.

Schilling M.A. & Phelps C.C., Interfirm Collaboration Networks: The Impact of Large-Scale Network Structure on Firm Innovation, *Management Science* 53(7):1113-1126, July 2007.

Porter K.A., Bunker-Whittington K.C. & Powell W.W., The institutional embeddedness of high-tech regions: relational foundations of the Boston biotechnology community. In: Breschi S., Malerba F. *Clusters, networks, and innovation*. Oxford University Press, Oxford, 2005.

Siegel D. S., Waldman D., Atwater L. & Link A.N., Commercial knowledge transfers from universities to firms: improving the effectiveness of university-industry collaboration, *J High Technol Management, Res* 14:111-133, 2003.

Bolzani D., Fini R., Grimaldi R. & Sobrero M., University spin-offs and their impact: Longitudinal evidence from Italy, *Economia e Politica Industriale - Journal of Industrial and Business Economics*. 41. 179-205, 2014.

Smith H.L. & Ho K., Measuring the performance of Oxford University, Oxford Brookes University, and the government laboratories "spin-off companies", *Research Policy* 35:1554-1568, 2006.

Thursby J. & Kemp S., Growth and productive efficiency of university intellectual property licensing, *Research Policy* 31:109-124, February 2002.

Porter M. & Ketels C., Clusters and Industrial Districts: Common Roots, Different Perspectives, *A Handbook of Industrial Districts*, Chapter 14, 2009.

Casper S., How do technology clusters emerge and become sustainable? Social network formation and inter-firm mobility within the San Diego biotechnology cluster, *Research Policy*, 36, 438-455, 2007

Moodysson J., Coenen L. & Asheim B., Explaining Spatial Patterns of Innovation: Analytical and Synthetic Modes of Knowledge Creation in the Medicon Valley Life-Science Cluster. *Environment and Planning A: Economy and Space*. 2008;40(5):1040-1056. doi:10.1068/a39110

Gielen D. et al, The role of renewable energy in the global energy transformation, *Energy Strategy Reviews*, Volume 24, Pages 38-50, April 2019.

World Commission on Environment and Development, *Rapporto Brundtland (Our Common Future)*, 1987.

Floridi L., *Il verde e il blu - Idee ingenue per migliorare la politica*, Raffaello Cortina Editore, 2020.

Gioia D.A., Corley K.G. & Hamilton A.L., Seeking qualitative rigor in inductive research: Notes on the Gioia methodology, *Organizational Research Methods*, 16, 15-31, 2013

Corley K.G. & Gioia D.A., Identity ambiguity and change in the wake of a corporate spin-off. *Administrative Science Quarterly*, 49, 173–208, 2004.

CMR International - EFPIA, *The Pharmaceutical Industry in Figures*. 2020.

Nomisma, *Industria 2030 – La farmaceutica italiana e i suoi campioni alla sfida del nuovo paradigma manifatturiero*, gennaio 2019.

Farindustria Centro Studi, *Indicatori farmaceutici – luglio 2020*.

ENEA (Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo sostenibile) & Federchimica Assobiotec, *Le imprese di biotecnologie in Italia - Facts & Figures*, maggio 2020.

Arundel A. & Sawaya D., *The Bioeconomy to 2030: designing a policy agenda*, The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) publishing, 2009.

Pucci T., Zanni L. & Fiorini N., *Le scienze della vita in Toscana*, aprile 2018.

Alisei *Advanced Life Sciences in Italy*, Piano strategico del cluster tecnologico nazionale scienze della vita ALISEI, aprile 2017.

Andreano E., Nicastri E., Paciello I., Pileri P., Manganaro N., Piccini G., Manenti A., Pantano E., Kabanova A., Trois M., Vacca F., Cardamone D., De Santi C., Torres J.L., Ozorowski G., Benincasa L., Jang H., Di Genova C., Depau L., Brunetti J., Agrati C., Capobianchi M.R., Castillett C., Emiliozzi A., Fabbiani M., Montagnani F., Bracci L., Sautto G., Ross T.M., Montomoli E., Temperton N., Ward A.B, C. Sala, Ippolito G. & Rappuoli R., Extremely potent human monoclonal antibodies from COVID-19 convalescent patients, April 2021. Doi: 10.1016/j.cell.2021.02.035

Ruei-Min Lu, Yu-Chyi Hwang, I-Ju Liu, Chi-Chiu Lee, Han-Zen Tsai, Hsin-Jung Li & Han-Chung Wu, Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases, *Journal of Biomedical Science*, 27, Article number: 1, January 2020.

Etzkowitz H. & Leydesdorff L., *The Triple Helix -- University-Industry-Government Relations: A Laboratory for Knowledge Based Economic Development*, January 1995.

Conclusioni

Gruppo indipendente di esperti ad alto livello sull'intelligenza artificiale, *Orientamenti Etici per un'IA Affidabile*, Commissione Europea, aprile 2019.

Verganti R., *Design-Driven Innovation. Cambiare le regole della competizione innovando radicalmente il significato dei prodotti e dei servizi*, Rizzoli, 2017.

Sitografia

Introduzione

United Nations, un.org

Capitolo 1

Agenzia Italiana del Farmaco, aifa.gov.it

Ministero della Salute, salute.gov.it

European Medicines Agency, ema.europa.eu

European Central Bank, ecb.europa.eu

Statista, statista.com

Food and Drug Administration, fda.gov

Pfizer, pfizer.com

Glaxo Smith Kline, gsk.com

Il Sole 24 Ore, ilsole24ore.com

Pharma IQ, pharma-iq.com

Capitolo 2

Agile Business, agilebusiness.org

Genetic Engineering & Biotechnology News (GEN), genengnews.com

Fierce Biotech, fiercebiotech.com

Enciclopedia Treccani, treccani.it/enciclopedia/sostenibilita

Agenzia Italiana del Farmaco, aifa.gov.it

Capitolo 3

Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo, aics.gov.it

Unicef Data, data.unicef.org

World Bank Data, data.worldbank.org

Our World in Data, ourworldindata.org

UBS Group SA, ubs.com

BlackRock, blackrock.com

AssoBiotech FederChimica, assobiotec.federchimica.it

Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile, enea.it

Lazio Innova, lazioinnova.it

Scienze della Vita, scienzedellavita.it

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l., menarini.it

Toscana Life Science, toscanalifesciences.org

Istituto Toscano Tumori, ittumori.it

Innovazione Finalizzata alla Cura – Consiglio Nazionale delle Ricerche, ifc.cnr.it
Istituto Tecnico Biotecnologie e Liceo Linguistico MonnaAgnese, monnagnese.it
Istituto di Istruzione Superiore Tito Sarrocchi, sanrocchi.edu.it
Università di Siena, unisi.it
Segretariato Italiano di PRIMA, primaitaly.it
Fondazione Vita - ITS per le nuove tecnologie della Vita, itsvita.it
Glaxo Smith Kline (Italia), it.gsk.com
Ministero Italiano dello Sviluppo Economico, uibm.mise.gov.it
VisMederi, vismederi.com
Fondazione Sclavo, fondazionesclavo.org
SaiHUB, saihub.org
Epicentro Istituto Superiore di Sanità, epicentro.iss.it
World Health Organization, who.in
Achilles Vaccines S.r.l., achillesvaccines.com
Fortune Business Insights Pvt. Ltd., fortunebusinessinsights.com
United Nations Sustainable Development, sdgs.un.org
Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo, aics.gov.it
Noi TechPark SudTirolo/Alto Adige, noi.bz.it

Appendice 1

Definizioni¹²³

First-in-class: Drugs with a new and unique mechanism for treating a medical condition

Orphan Diseases: An orphan-designated drug is a drug or biologic intended for the treatment, prevention or diagnosis of a rare disease or condition, which is one that affects less than 200,000 persons in the US or meets cost recovery provisions of the act.

Fast Track: A novel drug marketing application is considered a Fast Track marketing application if it is intended, whether alone or in combination with one or more other drugs, for the treatment of a serious or life-threatening disease or condition, and it demonstrates the potential to address unmet medical needs for such a disease or condition, or if the drug is designated as a qualified infectious disease product under section 355f(d) of this title.

Breakthrough Therapy: Breakthrough Therapy Designation may be granted to a drug that is intended, alone or in combination with one or more other drugs, to treat a serious or life-threatening condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement over available therapy on one or more clinically significant endpoints.

Accelerated Approval: A novel drug approval is considered Accelerated Approval if the drug that treats a serious condition, generally provides a meaningful advantage over available therapies, and demonstrates an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict clinical benefit or on a clinical endpoint that can be measured earlier than irreversible morbidity or mortality (IMM) that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit (i.e., an intermediate clinical endpoint).

Priority Review (Review Clock): Priority review reflects the amount of time, or clock, assigned to review an application for a drug that treats a serious condition and, if approved, would provide a significant improvement in safety or effectiveness of the treatment, diagnosis, or prevention of the serious condition(s) compared to available therapies, or an application for a drug that has been designated as a qualified infectious disease product, or an application for a drug submitted with a priority review voucher. Drugs granted priority review based on the

¹²³ Fonte: Compilation of CDER New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals – Data Dictionary, U.S. Food and Drugs Administration.

redemption of priority review voucher are identified accordingly. Drugs that do not meet the criteria listed above for Priority review are assigned a standard review clock.

Approved First in U.S. Before Any Other Country: Drugs that were approved in the United States before approval in other country.

Met PDUFA Goal Date: The goal date for application review determined by the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA).

First Cycle Approval: Drugs that were approved without request for additional information that could delay approval and lead to another cycle of review.

Tabella 1, Annesso 1: I composti approvati dalla FDA nel 2020 ordinati per grandezza del campione clinico. Fonte: FDA.gov

La correlazione tra Orphan Drug ed Expedited Pathway è stata ricavata confrontando la presenza contemporanea del farmaco tra quelli definiti come Orphan Drug e quelli inseriti in almeno una delle quattro tipologie di Expedited Pathway (percorso accelerato di approvazione). Rientrano tra gli 3397 Expedited Pathway: Fast Track, Breakthrough Therapy, Priority Review e Accelerated Approval. n = numero totale di composti approvati.

Year	Compound Approved (n = 53)	Company	Clinical Study Sample	Orphan Drug	Fast Track	Breakthrough Therapy	Priority Review	Accelerated Approval	Correlation between Orphan - Expedited Pathway
2020	Viltepso	NS Pharma	16	x	x		x	x	Yes
2020	Imcrivee	Rhythm	27	x		x	x		Yes
2020	Koselugo	AstraZeneca	50	x		x	x		Yes
2020	Oxlumo	Alnylam Phamrms Inc	55	x		x	x		Yes
2020	Tazverik	Epizyme	62	x			x	x	Yes
2020	Zokinvy	Eiger BioPharmaceuticals, Inc.	62	x		x	x		Yes
2020	Dojolvi	Ultragenyx Pharmaceutical Inc	79	x	x				Yes
2020	Monjuvi	MorphoSys US Inc	81	x	x	x	x	x	Yes
2020	Blenrep	GlaxoSmithKline	97	x		x	x	x	Yes
2020	Danyelza	Y-Mabs Therapeutics INC	97	x		x	x	x	Yes
2020	Zepzelca	Pharma Mar, S.A.	105	x			x	x	Yes
2020	Trodelyv	Immunomedics, Inc.	108		x	x	x	x	
2020	Cerianna	Zionexa US Corp	109						
2020	Enspryng	Genentech, Inc.	116	x	x	x			Yes
2020	Orladeyo	Biocryst	120	x	x				Yes
2020	Qinlock	Deciphera Pharmaceuticals, Inc.	129	x	x	x	x		Yes

2020	Isturisa	Novartis	137	x					
2020	Pemazyre	Incyte Corporation	146	x		x	x	x	Yes
2020	Tepezza	Horizon	170	x	x	x	x		Yes
2020	Detectnet	RadioMedix, Inc.	175	x	x		x		Yes
2020	Evrysdi	Genentech Inc.	201	x	x		x		Yes
2020	Ayvakit	Blueprint Medicines Corporation	204	x	x	x	x		Yes
2020	Inqovi	Taiho Oncology, Inc.	213	x			x		Yes
2020	Uplizna	Viela Bio, Inc.	213	x		x			Yes
2020	Lampit	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.	219	x			x	x	Yes
2020	Gavreto	Blueprint Medicines Corporation	220	x		x	x	x	Yes
2020	Rukobia	ViiV Healthcare	272		x	x	x		
Year	Compound Approved (n = 53)	Company	Clinical Study Sample	Orphan Drug	Fast Track	Breakthrough Therapy	Priority Review	Accelerated Approval	Correlation between Orphan - Expedited Pathway
2020	Sogroya	Novo Nordisk Inc	300						
2020	Sarclisa	Sanofi-Aventis U.S. LLC	307	x					
2020	Inmazeb	Regeneron	322	x		x	x		Yes
2020	Tabrecta	Novartis	334	x		x	x	x	Yes
2020	Ebanga	Ridgeback Biotherapeutics LP	342	x		x	x		Yes
2020	Ongentys	Neurocrine Biosciences, Inc.	522						
2020	Margenza	MacroGenics Inc	536		x				
2020	Pizensy	Braintree Laboratories, Inc.	594						
2020	Tukysa	Seattle Genetics	601	x	x	x	x		Yes
2020	Gallium GA 68 PSMA-11	University of California LA	628						
2020	Xeglyze	Dr. Reddy's Laboratories	699						
2020	Klisyri	Almirall	702						
2020	Retevmo	Eli Lilly and Company	702	x		x	x	x	Yes
2020	Orgovyx	Myovant Sciences Ltd	930				x		
2020	Byfavo	Acacia Pharma	966						
2020	Gemtesa	Urovant Sciences Ltd.	1085						
2020	Nurtec ODT	Biohaven Pharmaceutical Inc.	1351						

2020	Winlevi	Cassiopea SpA	1440						
2020	Artesunate	Amivas LLC	1461	x	x	x	x		Yes
2020	Olinvyk	Trevena, Inc	1558		x				
2020	Vyepti	Lundbeck	1741						
2020	Zeposia	Celgene Corporation	1767						
2020	Tauvid	Eli Lilly and Company	1921				x		
2020	Veklury	Gilead Sciences, Inc.	2043		x		x		
2020	Barhemsys	Acacia Pharma.	2323						
2020	Nexletol	Esperion	3009						
	TOTALE			31	17	22	30	12	29

Risultato finale:

- 29 delle 31 Orphan Drug (OD) hanno utilizzato almeno uno degli Expedited Pathway;
 - 12 su 31 OD: Fast Track;
 - 19 su 31 OD: Breakthrough Therapy;
 - 25 su 31 OD: Priority Review;
 - 12 su 31 OD: Accelerated Approval.