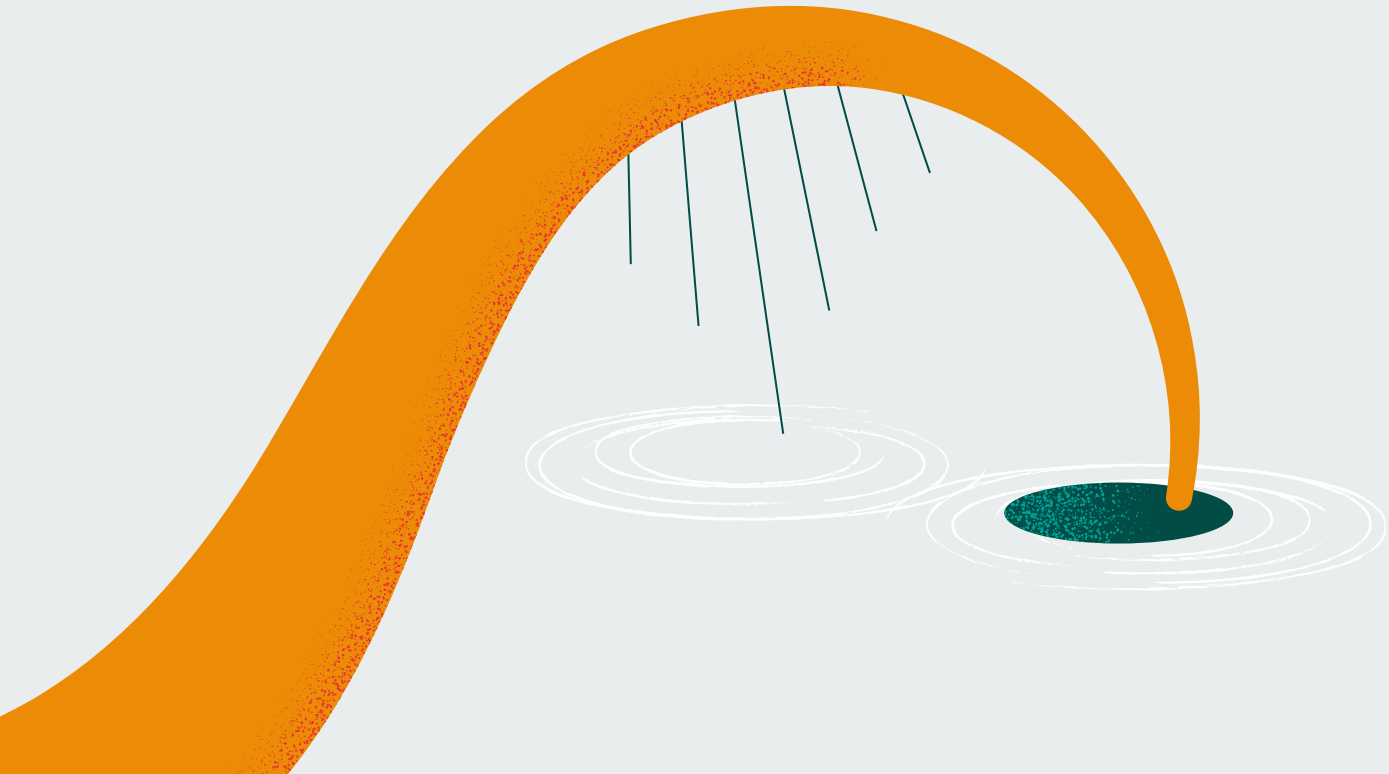


EMBASSY
OF BELGIUM

Galápagos
Pioneering for patients

POLITICHE ED INVESTIMENTI NEL SETTORE BIOTECH

Due modelli a confronto: Italia e Belgio

icom
istituto per la competitività

CURATORE

Eleonora Mazzoni

AUTORI

Maria Vittoria Di Sangro

Eleonora Mazzoni

Angela Zanoni

SOMMARIO

INTRODUZIONE **5**

1. IL PANORAMA EUROPEO **9**

2. LE BIOTECNOLOGIE MEDICHE IN ITALIA E BELGIO: ANALISI COMPARATIVA **13**

2.1. Dati e trend del settore 15

2.2. Istituzioni e strumenti normativi 20

2.3. Il carattere territoriale dell'innovazione: cluster, science park, distretti 26

2.4. Modello di innovazione 31

2.5. Finanziamento dell'innovazione 34

2.6. Tempistiche di sperimentazione clinica 36

FOCUS 1: ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS E CAR-T. La nuova frontiera delle biotecnologie: quadro regolatorio, buone pratiche e punti aperti **41**

INTERVISTE **51**

A colloquio con Giuseppe Ippolito 53

A colloquio con Franco Locatelli 56

CONCLUSIONI **61**

INTRODUZIONE

Come reso evidente dalla pandemia di Covid-19 l'assistenza sanitaria è oggi una questione *politica*, perchè chiama in causa il concetto di *polis* e con esso il buon governo della comunità, il benessere del cittadino e la tenuta sociale del sistema collettivo.

Lo scenario offe oggi alcune opportunità che non possiamo permetterci di perdere: da un lato il Piano Nazionale Ripresa e Resilienza rappresenta per gli investitori la possibilità di attingere a un funding strutturato per le imprese che fanno Ricerca e Sviluppo e che vogliono vincere le sfide che il mercato pone. Dall'altro la Commissione Europea ha inserito il biomedicale tra le tecnologie abilitanti chiave per le traiettorie di sviluppo economico che supporteranno il nostro continente nel recuperare una propria sovranità tecnologica nelle catene globali del valore.

Le biotecnologie in ambito medico e farmaceutico rientrano quindi nella strategia europea di innovazione e sono oggetto di numerose iniziative a livello comunitario. In questo contesto l'UE incoraggia iniziative di collaborazione internazionale tra stati membri, sotto forma di Importanti Progetti di Interesse Comune Europeo (IPCEI) e Belgio ed Italia si ritrovano a cooperare nell'ambito di uno di questi progetti: tra gennaio e marzo 2022 entrambi gli stati hanno firmato l'accordo che vedrà sedici governi europei impegnati in un processo di condivisione di conoscenze volto allo sviluppo di prodotti e processi biomedici innovativi.

Belgio e Italia affrontano sfide simili che richiedono un'attenzione particolare per attuare l'ambizioso ma realistico obiettivo di garantire ai pazienti velocità ed equità di accesso alle cure.

Tra queste sfide troviamo il rapido invecchiamento della popolazione (in Italia una persona su quattro ha più di 65 anni, in Belgio una su cinque) e, in questo contesto, l'Italia sta indicando la strada per un giusto approccio. L'aspettativa di vita in buona salute è infatti alta. Basti pensare, ad esempio, che solo in Sardegna il numero dei residenti che supera i 100 anni di età arriva a 22 ogni 100 mila abitanti. Anche l'interesse e la crescente specializzazione nel settore delle *red biotech* è un tratto comune ai due paesi, che vogliono continuare a scommettere sulla ricerca biotech e sulla medicina traslazionale, consapevoli dell'importante volano di innovazione e crescita che queste ultime costituiscono per il prossimo futuro.

Il paradigma dell'Open Innovation rappresenta pertanto una importante possibilità di dare concretezza alle attività di ricerca e sviluppo esterne all'impresa, e ben si sposa con la tradizione distrettuale del tessuto produttivo belga così come di quello italiano. Entrambe incoraggiano una collaborazione informale e geograficamente concentrata tra imprese lungo le catene input-output. I recenti progressi nel campo delle biotecnologie hanno aperto la porta a nuovi approcci terapeutici, profondamente trasformati grazie a nuovi farmaci basati sull'ingegneria genetica, terapie cellulari e prodotti di ingegneria

tissutale, nonché combinazioni di dispositivi medici con componenti cellulari o tissutali incorporate. Gli ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*) rappresentano una delle chiavi per realizzare una medicina realmente personalizzata ma la velocità di trasformazione in questo campo è elevata e richiede di essere adeguatamente considerata all'interno di un sistema normativo che ne voglia supportare lo sviluppo e l'implementazione.
Dai modelli di ricerca, a quelli di produzione fino alle soluzioni di pagamento è dunque auspicabile una collaborazione sempre più virtuosa tra Paesi e tra tutti i principali stakeholder del sistema salute. Fuori dall'Unione Europea il mercato internazionale rappresenta un'opportunità per le aziende farmaceutiche e biotecnologiche ma, allo stesso tempo, il settore sanitario in Belgio ed in Italia è riconosciuto come uno dei migliori al mondo, proprio per il rigore che entrambi i Paesi possono vantare nella ricerca. È, dunque, nel nostro comune interesse che normative e sovvenzioni siano più agevoli e capaci di promuovere un ambiente imprenditoriale favorevole. In qualità di Ambasciatore del Belgio in Italia, apprezzo quindi sottolineare il nostro comune impegno per la collaborazione scientifica, la ricerca e l'innovazione poiché solo innovando insieme possiamo migliorare ulteriormente il benessere dei nostri cittadini e garantirlo nel lungo termine.

S.E. Pierre - Emmanuel De Bauw
Ambasciatore del Belgio in Italia

CAPITOLO 1

IL PANORAMA EUROPEO

1. IL PANORAMA EUROPEO

La Commissione Europea ha inserito le biotecnologie tra le tecnologie abilitanti chiave (KET- ***key enabling technologies***) per le traiettorie di sviluppo economico che porteranno l'Europa a esercitare una vera e propria **sovranità tecnologica nelle catene globali del valore**[1]. Le biotecnologie in ambito medico e farmaceutico, quindi, rientrano nella strategia europea di innovazione e sono oggetto di numerose iniziative a livello comunitario.

Da un lato, il programma di finanziamento della ricerca Horizon 2020, prima, e Horizon Europe, poi, forniscono **finanziamenti in aree di ricerca altamente innovative**. Dall'altro, una pluralità di fondi (il Programma Salute, il Fondo di coesione, l'Azione per l'ambiente e per il clima, il Fondo europeo di sviluppo regionale, il Programma di sostegno alle riforme strutturali, i Fondi strutturali e di investimento europei) garantiscono copertura a progetti di ricerca e sviluppo strategici per la competitività della produzione europea, seppure ad alto rischio. Le biotecnologie mediche hanno tutti i crismi per essere oggetto di tali finanziamenti.

L'UE incoraggia iniziative di collaborazione internazionale tra stati membri, sotto forma di Importanti Progetti di Interesse Comune Europeo (IPCEI). **Belgio e Italia si ritrovano a cooperare nell'ambito dell'IPCEI Salute**: tra gennaio e marzo 2022 entrambi gli stati hanno firmato l'accordo che vedrà sedici governi europei impegnati in un processo di condivisione di conoscenze volto allo sviluppo di prodotti e processi biomedici innovativi[2]. In Belgio, gli operatori sono stati invitati a presentare progetti attinenti ai seguenti settori:

- Innovazione e crescita delle tecnologie e dei processi per la produzione di sostanze attive, farmaci e prodotti farmaceutici;
- Innovazione nella resistenza antimicrobica, malattie rare e minacce sanitarie emergenti;
- Tecnologie, piattaforme e processi produttivi innovativi per le terapie cellulari e geniche[3].

Il Ministero dello Sviluppo Economico[4] italiano, d'altro canto, ha lasciato maggiore discrezionalità nella scelta del tema oggetto della manifestazione d'interesse. A titolo esemplificativo e non esaustivo, il bando cita alcune delle aree di ricerca rilevanti:

- Prevenzione e contrasto alle crisi sanitarie e alla diffusione di malattie altamente prevalenti e/o a carattere emergenziale e che necessitano di nuove cure;
- Innovazione di prodotto e medicina personalizzata;
- Contrasto all'antimicrobico resistenza;
- Salute Digitale[5].

L'interesse e la crescente specializzazione nel settore delle *red biotech* è, quindi, **un tratto comune ai due paesi**. Belgio e Italia presentano però diversi contesti macroeconomici, culturali, politici e normativi.

1 Servizio di Ricerca del Parlamento Europeo (dicembre 2021). *Key enabling technologies for Europe's technological sovereignty.* https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/697184/EPRS_STU(2021)697184_EN.pdf

2 https://www.mise.gov.it/index.php/it/notizie-stampa/ipcei – giorgetti-nostra-industria-farmaceutica-puo-essere-riferimento-in-europa

3 https://borsus.wallonie.be/home/communiques-de-presse/communiques-de-presse/presses/projet-important-dinteret-europeen-commun-sante-la-belgique-lance-un-appel-a-projets-dans-le-cadre-dune-initiative-paneuropeen-dans-le-domaine-de-la-sante.html

4 Dal 4 novembre 2022 ridenominato "Ministero delle Imprese e del Made in Italy"

5 https://www.mise.gov.it/index.php/it/incentivi/ipcei-salute?mc_cid=fa2fc13790&mc_eid=77b34b0138

CAPITOLO 2

LE BIOTECNOLOGIE MEDICHE IN ITALIA E BELGIO: ANALISI COMPARATIVA

2. LE BIOTECNOLOGIE MEDICHE IN ITALIA E BELGIO: ANALISI COMPARATIVA

2.1. DATI E TREND DEL SETTORE

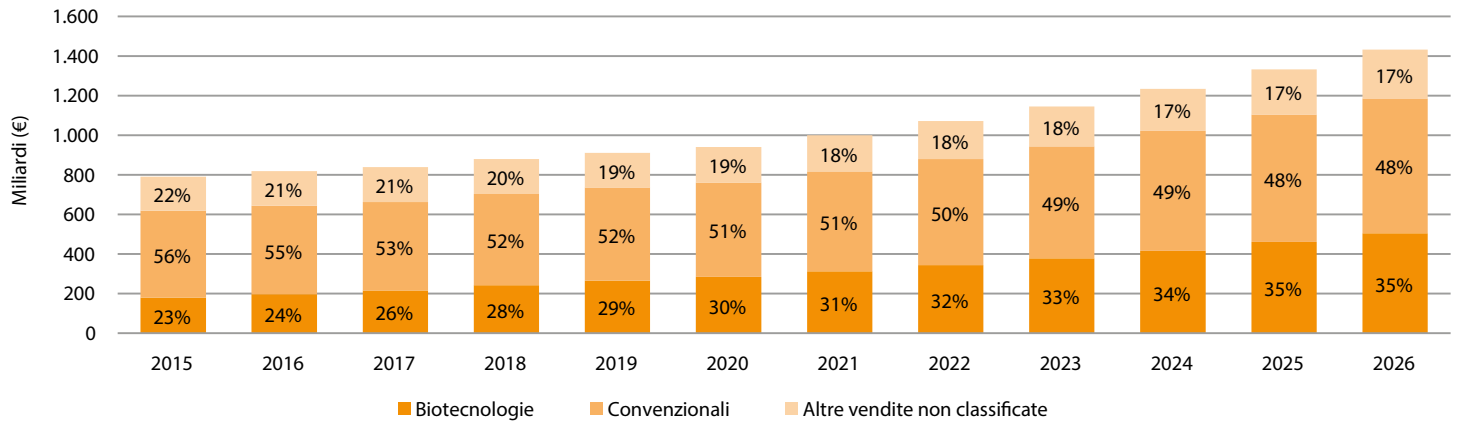
Nel 2020 la **dimensione globale** del **mercato delle biotecnologie** è stimata essere pari a **852,88 miliardi di euro**, ed ulteriori margini di crescita saranno possibili grazie agli sforzi guidati dai governi e dall'industria per accelerare lo sviluppo di farmaci e terapie.[6] Si prevede che il mercato biotecnologico raggiungerà un valore di circa **3.000 miliardi di euro nel 2030**, espandendosi ad un **tasso di crescita medio annuo composto (CAGR) del 17,85%**[7]. I principali **driver del mercato** includono il numero crescente di politiche favorevoli, i corposi investimenti e la dinamica sempre più sostenuta di investimenti nelle start-up biotech da parte dei maggiori player del settore.

Come approfondito nei paragrafi successivi, le piccole e super innovative aziende biotecnologiche ricoprono un ruolo fondamentale per l'intera industria[8]. Ne è un esempio lo sviluppo dei vaccini Covid-19: le piccole e medie imprese biotecnologiche e gli istituti di ricerca sono stati pionieri del progresso, spesso supportati e in collaborazione con aziende farmaceutiche affermate e di grandi dimensioni.

Il trend dei ricavi dell'industria farmaceutica degli ultimi anni, dimostra un **crescente apporto dei prodotti biotecnologici**, che si prevede raggiungerà una **quota del-**

Fig. 2.1 Ricavi globali nel settore farmaceutico distribuiti per tecnologia (miliardi di euro, 2015-2026)

Fonte: EvaluatePharma – World Preview 2020, Outlook to 2026



Nota: i dati dal 2021 al 2026 sono frutto di stime

6 Vision Research Reports "Biotechnology Market" (2022)
7 Idem

8 Cfr. intra par.2.3

le vendite farmaceutiche globali totali pari al 35% nel 2026[9] (Fig. 2.1). Allo stesso tempo si stima che la quota di ricavi provenienti dalla produzione di prodotti farmaceutici convenzionali diminuirà, passando dal 51% del totale nel 2020 al 48% nel 2026.

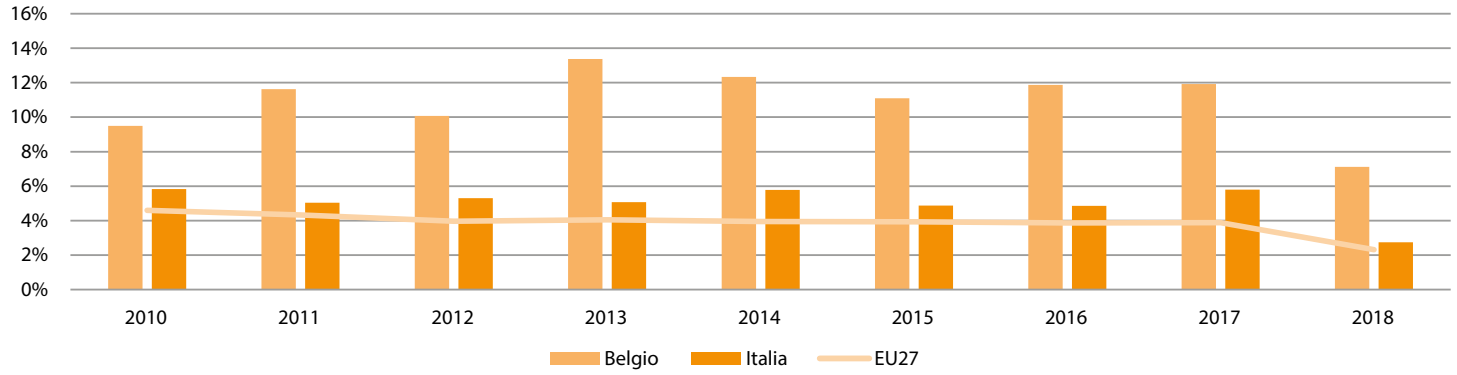
Secondo i dati EvaluatePharma[10], **i prodotti biotecnologici acquisiranno la quota di maggioranza nei primi 100 farmaci per vendite entro il 2026**, con il **55% del totale** dei primi 100 prodotti venduti nel 2026 (in aumento del 16% rispetto al 2012).

Entrando nel dettaglio dei due paesi in analisi, i dati per il settore farmaceutico e per quello delle biotecnologie **rivelano una specializzazione declinata differentemente tra Italia e Belgio**.

I brevetti rappresentano uno dei principali indicatori dell'attività inventiva ed innovativa e sono utilizzati come indicatore di intensità tecnologica. Occorre, tuttavia, tenere a mente che riflettono principalmente l'attività inventiva ed innovativa delle imprese e che una quota delle invenzioni brevettate non viene poi effettivamente introdotta nei processi produttivi. Inoltre, è necessario considerare che **le grandi imprese ricorrono al brevetto più sistematicamente** rispetto alle piccole[11]. Dal momento che il tessuto industriale italiano è tradizionalmente connotato da un apporto significativo delle piccole e medie imprese, non è inaspettato riscontrare statistiche più basse per questo indicatore (tra i due paesi?). Per quanto riguarda il settore farmaceutico in generale, **sia Belgio che Italia presentano un'incidenza di brevetti superiore alla media UE** rispetto al totale

Fig. 2.2 Percentuale di brevetti del settore farmaceutico sul totale dei brevetti nazionali (2010-2018).

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OECD



Nota: brevetti attivi registrati presso European Patent Office (EPO), the Japanese Patent Office (JPO), and the US Patent and Trademark Office (USPTO), in base al paese di residenza dell'inventore

9 Evaluate, "EvaluatePharma, World Preview 2020, Outlook to 2026"
10 EvaluatePharma – World Preview 2020, Outlook to 2026
11 D. Archibugi et al. "L'attività brevettuale italiana nel contesto internazionale"

nazionale. Ciò nonostante, il Belgio registra almeno dal 2010 una percentuale sensibilmente più alta di brevetti rispetto a quella italiana (Fig. 2.2).

Analizzando nel dettaglio **il settore delle biotecnologie** appare evidente come **in Belgio si registri un grado di specializzazione molto più elevato rispetto all'Italia ed alla media UE**. Gli ultimi dati OECD disponibili (relativi al 2018) rivelano per l'Italia una **percentuale di brevetti biotech pari al 2% del totale, la stessa è pari in Belgio al 7%** (Fig. 2.3).

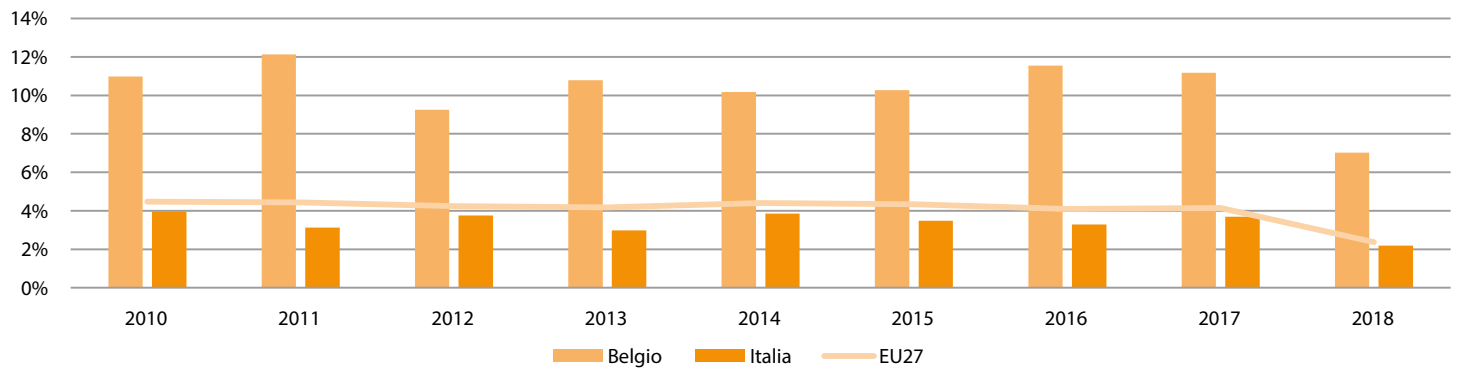
Cristallizzare la presenza di un ecosistema favorevole all'innovazione farmaceutica non può prescindere dagli **investimenti in ricerca e sviluppo**. La reattività del settore farmaceutico passa anche per la quota di ricerca e sviluppo nazionale a carico delle imprese. **Per il Belgio, la percentuale di investimenti in R&S corrisponde al 26%, mentre per l'Italia si ferma a circa il 4% nel 2019** (Fig. 2.4).

La specializzazione farmaceutica belga si riflette anche nella **composizione dell'export nazionale.**

Benché nel 2010 la dimensione del settore farmaceutico fosse comparabile nei due paesi, negli anni successivi si evidenzia un trend di divergenza: nel 2020 **l'export farmaceutico contava per il 6,7% dell'export nazionale belga e per il 5% dell'export italiano** (Fig. 2.5). Il divario è stato sicuramente generato dal fatto che, in condizioni di emergenza sanitaria e dunque necessità di intervenire rapidamente, in un contesto di straordinaria eccezionalità, **durante la pandemia da Covid-19, il Belgio ha esportato 700 milioni di dosi di vaccino nel mondo**[12], rafforzando così la propria posizione di hub biotecnologico europeo. La pandemia ha insegnato all'Europa, tutta, l'importanza di una certa indipendenza produttiva

Fig. 2.3 Percentuale di brevetti nel settore biotech sul totale dei brevetti nazionali (2010-2018)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OECD



12 https://www.premier.be/fr/la-belgique--health-biotech-valley-du-futur

Fig. 2.4 Quota della ricerca e sviluppo svolta dalle imprese farmaceutiche sul totale degli investimenti industriali in R&S (%,2019)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OECD

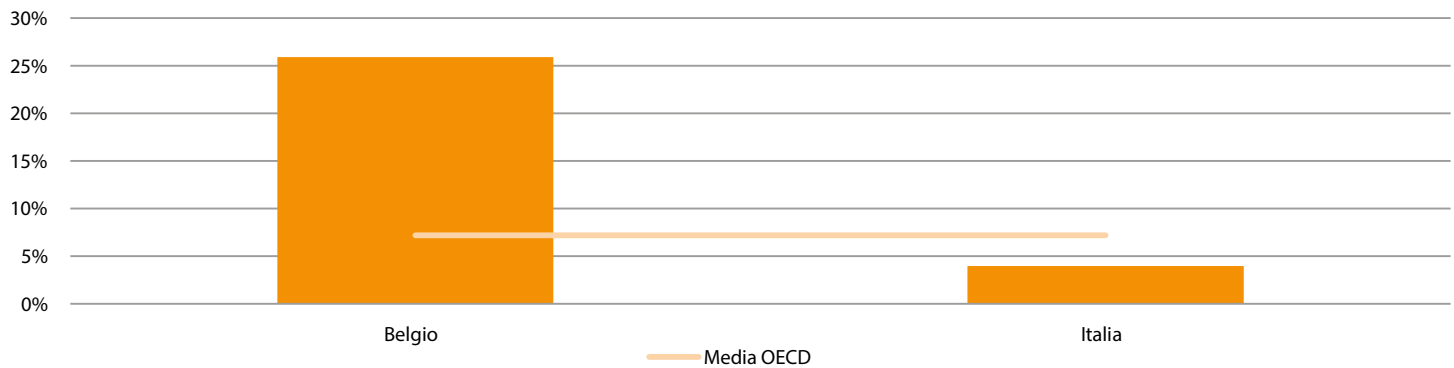
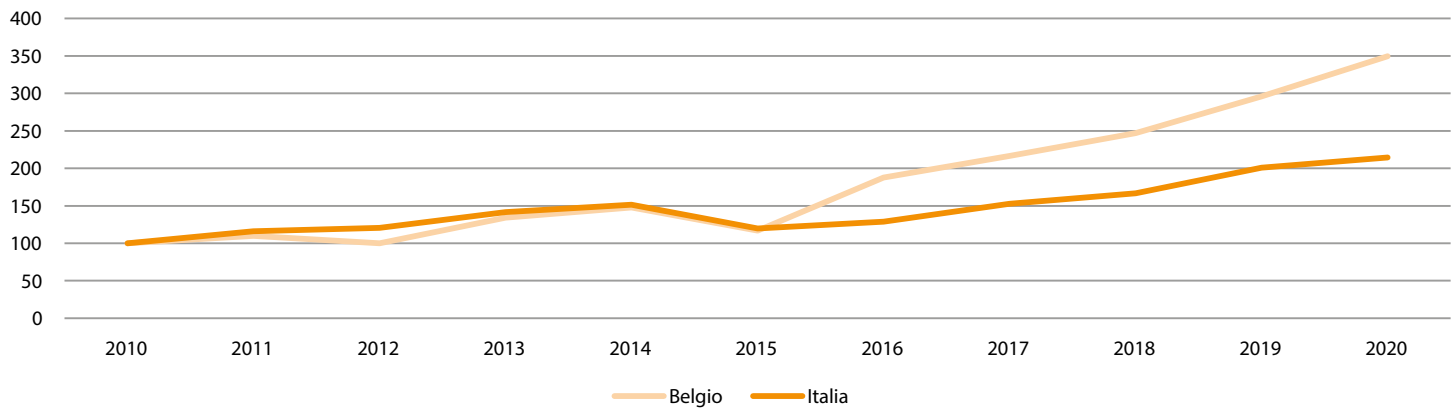


Fig. 2.5 Percentuale del mercato dell'export occupata dal settore farmaceutico, indice 2010=100 (2010-2018)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati OECD



dalle reti globali. Quella, che in altri termini, viene chiamata sovranità tecnologica.

I rapporti di carattere nazionale dedicati aiutano a delineare un quadro di **maggior dettaglio per il comparto delle red biotech**. Si tratta del rapporto BioInItaly di Assobiotec, steso in collaborazione con ENEA[13] per l'Italia,

13 Assobiotec Federchimica, *BioInItaly Report* (2022) https://assobiotec.federchimica.it/attivit%C3%A0/dati-e-analisi/biotecnologie

e del rapporto The Belgian Biopharmaceutical Sector di Pharma.be[14] (associazione generale dell'industria del farmaco) per il Belgio. Da un confronto tra i dati relativi ai due paesi si nota che **nonostante anche in Italia si mettano in campo risorse finanziarie e umane non di poco conto,** l'impegno belga è più rilevante se messo in relazione con le dimensioni del Paese. Come anticipato la struttura del tessuto industriale dei due Paesi presenta varie differenze:

- Sebbene il numero di imprese dedicata al biopharma sia maggiore in Italia (376), il Belgio con 140 imprese dedicate nel comparto rappresenta il **primo mercato azionario in Europa** in questo settore, con il 24% della capitalizzazione totale[15];
- Il comparto biotech italiano è composto all'80% da micro e piccole imprese, a rispecchiare le caratteristiche tipiche del tessuto industriale. Più nello specifico, nel 2019 le aziende con meno di 10 dipendenti rappresentano il 61,8% del totale e le aziende di piccole dimensioni (10-49 dipendenti) sono il 18,1% del totale[16] (Tab. 2.1);
- Le differenze dimensionali si riflettono nei dati occupazionali: i dati relativi all'impiego della **forza lavoro** mostrano che in Belgio si impiega quasi cinque volte il numero di addetti delle imprese italiane e quasi il doppio degli addetti in Ricerca e Sviluppo. Nel biotech italiano, il 52,4% del totale delle imprese e il 45% dei dipendenti è dedicato a Ricerca e Sviluppo;

Tab. 2.1 I numeri del settore biofarmaceutico in Italia e in Belgio (2020)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati Assobiotec e Pharma.be

	Italia	Belgio
Imprese (n)	376	140
RS in biotech (per abitante, €)	0,01*	335,7
Addetti (n)	8.757	40.464
Addetti RS (n)	3.596	6.234

*dati per RS intramurale

14 Pharma.be, *The Belgian biopharmaceutical sector, a frontrunner in the competitive European biopharmaceutical landscape* (2021). https://pharma.be/sites/default/files/2021-10/pharma-europe-final_0.pdf

15 https://www.premier.be/fr/la-belgique--health-biotech-valley-du-futur

16 Assobiotec, "Rapporto BioInItaly"

2.2. ISTITUZIONI E STRUMENTI NORMATIVI

Il processo che ha visto il Belgio affermarsi nel panorama internazionale del *biotech* medico si è compiuto in tempi relativamente brevi: fino al 2009, infatti, il Belgio non era più coinvolto nella filiera delle biotecnologie medicali di altri paesi, con un investimento pari a circa il 2% del PIL nella ricerca e sviluppo per questo settore. Negli anni successivi, la spinta propulsiva delle aziende presenti sul territorio ha incoraggiato un **importante intervento da parte del governo federale**. Nel corso degli anni, questo impegno si è sostanziato in quattro linee di intervento:

1. **Deduzione fiscale per i redditi da attività di innovazione;**
2. **Credito d'imposta per gli investimenti in R&D;**
3. **Sostegno al regime di espatrio per i ricercatori stranieri** (una parte dello stipendio è esente da imposte per mantenere il loro potere d'acquisto in Belgio allo stesso livello di quello del loro Paese d'origine)[17];
4. **Esenzione dal pagamento della ritenuta d'acconto per chi assume ricercatori[18]**.

Un'importante presa di coscienza rispetto alla necessità di proteggere il primato belga nel settore delle biotecnologie è rappresentata dal ***Pacte d'Avenir pour le patient et l'industrie pharmaceutique*** **del 2015**, in cui viene espressa la volontà politica di incentivare le attività di innovazione biotech tramite schemi di alleggerimento fiscale (si parla di un ***tax shelter*** **settoriale**) per le attività di ricerca, comprese quelle orientate all'ottenimento di un brevetto. In questo documento redatto dal Ministero degli affari sociali e della sanità pubblica, viene sancita la nascita di una "**Piattaforma per la consultazione sull'R&D biofarmaceutica**" che mette in contatto governo, investitori strategici e Pharma.be. L'iniziativa ha sin da subito goduto di un forte supporto da parte degli ordini deontologici coinvolti e ha ricevuto definitivo inquadramento legislativo con il Sunshine Act del 31 luglio 2017.

Il settore delle biotecnologie mediche in Belgio ha, inoltre, giovato del contributo dei **fondi di sviluppo regionale dell'UE[19]**, risorse stanziate al fine di promuovere i comparti a maggior potenziale competitivo a livello regionale e garantire uno sviluppo in linea con la vocazione del territorio[20]. **In Vallonia** (una regione che, a differenza delle Fiandre, è classificata come "in transizione"[21]) **i nodi critici cui i fondi europei cercano di fare fronte sono l'allargamento della base di piccole e medie imprese impiegate in attività di ricerca e sviluppo e l'aumen-**

17 La norma è stata recentemente modificata in senso più restrittivo, con circolare 2022/C/9 del Ministero delle Finanze https://eservices.minfin.fgov.be/myminfin-web/pages/public/fisconet/document/5d15bb63-87b7-4e77-932a-efc65c10ec41

18 Fédération des entreprises de Belgique, POLITIQUE R&D EN BELGIQUE : NEVER CHANGE A WINNING TEAM! (2 maggio 2022). Politique R&D en Belgique : never change a winning team! (feb.be)

19 https://www.europeinbelgium.be/en/wallonia-erdf

20 Tale strategia è detta di *"smart specialisation"*. Commissione Europea (2022). Eighth Report on Economic, Social and Territorial Cohesion https://ec.europa.eu/regional_policy/en/information/cohesion-report/

21 Nel quadro delle politiche di coesione dell'Unione Europea, vengono considerate regioni sviluppate quelle in cui il PIL pro capite è superiore alla media degli stati membri; regioni in transizione quelle in cui il PIL pro capite vale tra il 75% e il 100% della media europea; regioni meno sviluppate quelle in cui il PIL pro capite corrisponde a meno del 75% della media UE.

Tab. 2.2 Politiche di supporto al comparto biofarmaceutico in Belgio e organismi coinvolti

Fonte: Elaborazioni I-Com

Organismo	Politiche
Unione Europea	Fondo di Sviluppo Regionale
Ministero delle Finanze	Deduzione fiscale per i redditi da attività di innovazione
	Credito d'imposta per gli investimenti in R&D
	Regime di espatrio per lavoratori stranieri
	Esenzione dal pagamento della ritenuta d'acconto per chi assume ricercatori
Regioni	Ogni altra decisione strategica e budgettaria

to del coinvolgimento privato nel R&D[22]. Queste azioni non possono che chiamare in causa anche il biomedicale, un settore di punta della specializzazione belga: n**el 2021 la Banca Europea d'Investimento ha destinato al Belgio 100 milioni di euro sui 300 milioni totali dedicati alle life sciences**[23] (Tab. 2.2).

Il quadro istituzionale belga a sostegno delle biotecnologie mediche rappresenta un esempio virtuoso nel panorama europeo. Anche in Italia però si sta cercando di dare vita a un **modello di filiera biomedica d'avanguardia,** sfruttando strutture già esistenti a carattere più generale. A livello di governo centrale, responsabili delle politiche a supporto della ricerca e sviluppo nel settore del *red biotech* sono Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR), il Ministero dello Sviluppo Economico[24] (MISE) e il Ministero della Salute[25]. Il PNRR menziona le biotecnologie farmaceutiche nello specifico della Missione Salute facendo riferimento all'ecosistema innovativo della ricerca, ma la spinta verso la creazione di ecosistemi tecnologici in riferimento ai temi della salute è presente in modo trasversale lungo il Piano. Per la prima volta, le difficoltà di mettere a sistema risorse e competenze in un modello capace di creare una massa critica innovativa intorno alla ricerca clinica e biotecnologica godono di uno stanziamento di **risorse finanziarie importanti**. Se è vero che gli interventi del PNRR sono in fase di avvio, e sarà quindi importante monitorarne l'attuazione per evitare il rischio di replicare modus operandi

22 https://europe.wallonie.be/sites/default/files/2022-05/220512_PO_FEDERWallonie_V11_React%208.6%20et%20chgt%20taux_VF%20approuv%C3%A9.pdf

23 https://www.eib.org/en/press/all/2022-024-eib-groep-tekende-in-2021-record-aan-financiering-in-belgie-eur342-miljard

24 Dal 4 novembre 2022 ridenominato "Ministero delle Imprese e del Made in Italy"

25 La lista è tratta dalle mappature di The European House-Ambrosetti (2018) e di Assobiotech-Federchimica (2021).

farraginosi tipici di alcuni processi legati alla presenza di 21 diverse realtà regionali, il loro spettro è ampio. All'interno della sola Missione Salute sono state stanziate risorse ad hoc per la creazione di un centro nazionale pandemico e per il Biotecnopolo di Siena, per la creazione di un hub per gli ATMP e per la diagnostica avanzata e per la creazione di una rete di trasferimento tecnologico proprio nel campo delle life science che metterà a sistema tutti gli IRCSS e le maggiori università.

Anche nella **Missione 4**, Istruzione e Ricerca, afferente al MUR, sono diverse le risorse stanziate per supportare la creazione di ecosistemi innovativi nel campo delle scienze della vita[26]. Si tratta di investimenti complessivi che superano il miliardo di euro e riguardano, in particolare:

- Il centro nazionale per l'RNA e le terapie avanzate[27].
- L'ecosistema toscano life sciences[28].
- L'ecosistema lombardo con focalizzazione sul settore delle life sciences[29].
- Il partenariato esteso per nuovi patogeni e infettivologia[30].
- Il partenariato esteso per le neuroscienze e i neurofarmaci[31].
- Il partenariato esteso per l'invecchiamento[32].
- Il partenariato esteso per la diagnostica avanzata e medicina di precisione.

Inoltre, il Fondo complementare **MUR 4** finanzierà ulteriori progetti di partenariato dedicati alle nuove tecnologie della salute e, nel 2021, è già stato istituito attraverso decreto interministeriale (Ministero della Salute, MUR e Ministero dello Sviluppo Economico[33]) un Comitato per il coordinamento delle politiche per la ricerca, l'innovazione e il trasferimento tecnologico nell'ambito del settore life science.

Naturalmente sarà importante non lasciare la creazione di queste reti a forme di autogoverno che rischiano di parcellizzare gli sforzi e anche l'impiego delle risorse, conservando, invece, un forte coordinamento centrale. Sarà quindi importante fornire linee direttrici, strategie e indicazioni specifiche che, sia dal punto di vista metodologico che dal punto di vista dei risultati, siano capaci **di garantire l'efficacia degli strumenti nei confronti degli obiettivi preposti**. Il coordinamento delle modalità attuative per molti di questi interventi è già in essere: ne sono un esempio i bandi emessi dal Ministero della Ricerca, dal Ministero dello Sviluppo Economico[34] e dal Ministero della Salute, che hanno fatto seguito a procedure di stretto coordinamento. Le competenze legate agli investimenti del PNRR sono suddivise tra i Ministeri interessati ma, in-

26 https://www.mur.gov.it/it/pnrr/missione-istruzione-e-ricerca
27 https://www.mur.gov.it/sites/default/files/202206/22_06_28%20Scheda_centro%20nazionale%20terapia%20genica_PNRR_MUR.pdf
28 https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2022-06/22_06_28%20Scheda_ecosistema_Toscana_PNRR_MUR.pdf
29 https://www.mur.gov.it/it/pnrr/misure-e-componenti/m4c2/investimento-15-creazione-e-rafforzamento-di-ecosistemi
30 https://italiadomani.gov.it/it/Interventi/investimenti/partenariati-allargati-estesi-a-universita-centri-di-ricerca-imprese-e-finanziamento-progetti-di-ricerca-di-base.html
31 https://www.mur.gov.it/sites/default/files/2021-10/Decreto%20Ministeriale%20n.1141%20del%2007-10-2021%20-%20Linee%20Guida_MUR_PNRR_M4C2.pdf
32 https://www.mur.gov.it/it/pnrr/misure-e-componenti/m4c2/investimento-13-partenariati-estesi-universita-centri-di
33 Dal 4 novembre 2022 ridenominato "Ministero delle Imprese e del Made in Italy"
34 Dal 4 novembre 2022 ridenominato "Ministero delle Imprese e del Made in Italy"

dubbiamente, si assiste ad uno sforzo di coordinamento interministeriale senza precedenti. Il successo di queste iniziative sarà strettamente correlato alla capacità di **creare un sistema in grado di razionalizzare il potenziale italiano** nel campo dell'innovazione e delle life science ma, certamente, il merito del PNRR è quello di aver messo a disposizione **ampie risorse con una forte focalizzazione settoriale** che è, contestualmente, trasversale rispetto agli obiettivi del Piano intero e nelle sue Missioni.

L'attenzione nei confronti di questo settore viene, dunque, articolata nei piani specifici dei Ministeri coinvolti in attività di ricerca e innovazione tecnologica.

Il MUR è a capo del Programma Operativo Nazionale (PON) ricerca e innovazione sin dal 2000. Per quanto riguarda le facoltà di finanziamento, dal MUR dipendono l'allocazione del Fondo ordinario per gli enti e le istituzioni di ricerca, del Fondo per il finanziamento dei dipartimenti di eccellenza e del Fondo per il finanziamento delle attività base di ricerca. Uno sviluppo normativo recente vede il Ministero al coordinamento del Centro Nazionale di Ricerca, istituito nel quadro della Legge di bilancio 2020. Il Piano Nazionale per la Ricerca 2021-2027 così definisce la **necessità di occuparsi del comparto delle biotecnologie mediche**: *"le potenzialità delle nuove biotecnologie potranno generare innovazione e un reale miglioramento della salute dei cittadini solo in un contesto di innovazione, anche nel campo delle teorie e delle ipotesi che negli ultimi decenni hanno guidato la ricerca scientifica. L'innovazione tecnologica, infatti, per portare benessere e salute ai cittadini, deve necessariamente accompagnarsi a innovazione delle idee e a nuovi paradigmi della conoscenza scientifica per superarne i limiti concettuali"* [...] *"È evidente che i progressi in termini di salute saranno raggiungibili solo se un forte investimento sulle biotecnologie sarà accompagnato da un investimento altrettanto forte in teorie e approcci scientifici non ortodossi, multidisciplinari e integrati".*

Al MUR fa capo **ALISEI, il cluster tecnologico nazionale dedicato alle scienze avanzate della vita**.

Il MISE coordina il PON Imprese e Competitività e PON Iniziativa PMI. Negli anni passati, un contributo sostanziale alle attività di ricerca e sviluppo è venuto dal **Piano Nazionale Industria 4.0**: attraverso questo insieme di misure, si introducevano agevolazioni fiscali per le attività di R&D e per le imprese ad alto contenuto innovativo. Inoltre, **il MISE finanzia il bando per gli Uffici di trasferimento tecnologico (UTT)** delle università e degli enti privati di ricerca.

Nel 2022, il MISE ha istituito il **Fondo Industriale per lo Sviluppo Biomedico**[35] e, in collaborazione con l'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA), la **Fondazione ENEA Tech e Biomedical**. La fondazione dispone di una dotazione finanziaria di 500 milioni di euro e ha lo scopo di **sostenere gli investimenti in attività di ricerca e trasferimento tecnologico, secondo una logica di innovazione aperta che coinvolge PMI, startup innovative e università**. Nel fare ciò, la fondazione gestirà, sotto la vigilanza del MISE, sia il Fondo Industriale per lo Sviluppo Biomedico che il Fondo per il trasferimento tecnologico[36].

35 https://www.mise.gov.it/images/stories/normativa/decreto_Fondo_biomedico_bollinato_signed_2022.pdf
36 https://www.mise.gov.it/images/stories/normativa/STATUTO_ENEA_TECH_E_BIOMEDICAL.pdf

Il Ministero della Salute stende il Programma Nazionale di Ricerca Sanitaria, in cui si dettagliano sei articolazioni della ricerca biomedica da perseguire nel corso del biennio 2020-2022:

- Oncologia.
- Medicina rigenerativa, trapianti d'organo e ingegneria dei tessuti.
- Neuroscienze.
- Interazioni microrganismi-ospite nella salute e nelle malattie umane e animali.
- Biotecnologie microbiche.
- Terapia genica e medicina personalizzata.

Nel Piano Sviluppo e Coesione del Ministero della Salute, approvato con delibera CIPESS n.5 del 29 aprile 2021[37], **la traiettoria numero 4 è interamente dedicata alle biotecnologie e alla bioinformatica in ambito di sviluppo farmaceutico**. La traiettoria si sostanzierà nella creazione di **Hub delle Scienze della Vita, dove far convergere attività di ricerca di base, preclinica e clinica** per lo sviluppo di terapie innovative, attraverso il coinvolgimento di attori pubblici e privati. Gli Hub saranno occasione di condivisione di conoscenza

Tab. 2.3 Politiche di supporto al comparto biofarmaceutico in Italia e ministeri coinvolti

Fonte: Elaborazioni I-Com

Ministero	Politica
Ministero dell'Università e della Ricerca	PON Ricerca e innovazione
	Cluster ALISEI
Ministero dello Sviluppo Economico	PON Imprese e competitività
	PON Iniziativa PMI
	Bando per Uffici di Trasferimento Tecnologico
	Fondo di sviluppo biomedico
	Fondazione ENEA Tech e Biomedical
Ministero della Salute	Programma nazionale di ricerca sanitaria
	Piano Sviluppo e Coesione

37 https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=86460

e *best practices*, permettendo agli attori coinvolti di diminuire il rischio connesso all'attività innovativa. Come approfondito nel prossimo paragrafo, le partnership Pubblico-Privato rappresentano una scelta strategica per rafforzare da un lato il modello innovativo italiano e, dall'altro, la competitività del settore nel panorama internazionale. Inoltre, avranno lo scopo di formare personale specializzato e di supportare lo sviluppo di sistemi di produzione su larga scala[38].

Quello che si compone è, dunque, **un quadro perfuso da iniziative e programmi a favore della ricerca e dell'innovazione con un potenziale impatto sulle Scienze della Vita. L'opportunità aperta è, ancora, quella di creare un luogo di condivisione di competenze e *best practice* simile a quello belga, dove la collaborazione in sede di cluster e la trasparenza informativa sono fattori chiave per la reattività del comparto** (Tab. 2.3).

38 Piano Sviluppo e Coesione del Ministero della Salute (Novembre 2021). https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5431_6_file.pdf. Il Piano costituisce un sottogruppo della Strategia Nazionale di Specializzazione Intelligente.

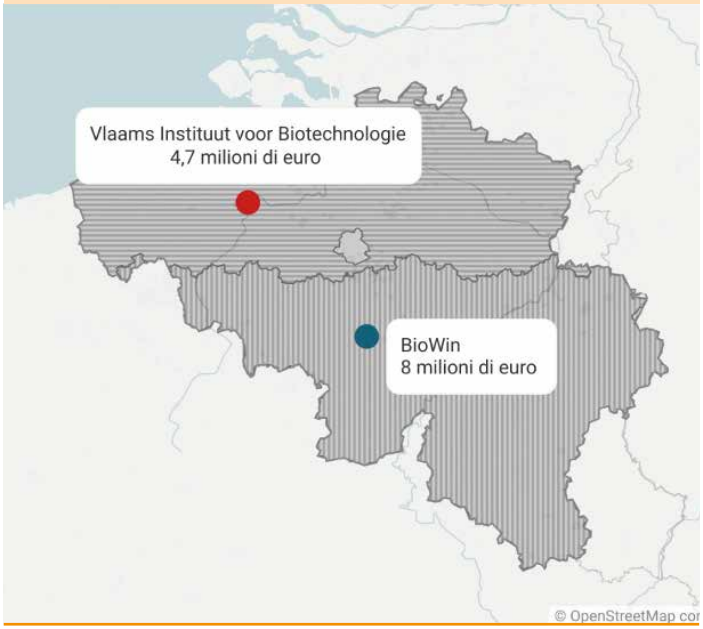
2.3. IL CARATTERE TERRITORIALE DELL'INNOVAZIONE: CLUSTER, SCIENCE PARK, DISTRETTI

A livello istituzionale, **il Belgio costituisce un'eccezione nel panorama europeo quanto a promozione della ricerca e sviluppo**. Questo ambito decisionale è interamente delegato alle regioni, mentre la direzione statale è puramente residuale. Ne consegue che le **aree strategiche di studio e le attività di trasferimento tecnologico** sono anch'esse a capo delle regioni, così come pure le decisioni budgettarie[39].

La dualità del federalismo belga si rispecchia anche nelle strutture responsabili degli investimenti in biotecnologie innovative. Al di là degli investimenti statali, infatti, ciascuna delle due macro-regioni[40], Fiandre e Vallonia, ha un diverso approccio e una diversa storia di coinvolgimento nel settore biomedicale (Fig. 2.6). La regione fiamminga ha una lunga tradizione di successo in campo biomedico. Janssen Pharmaceuticals, Pfizer, GSK Vaccines, UCB, Roche Diagnostics, Novartis, Sanofi e Amgen sono i nomi più celebri di una lunga lista di industrie del biofarmaceutico di rilevanza mondiale che sono andate concentrandosi nell'area. A questi attori del mondo industriale si affiancano **enti di ricerca e incubatori** che contribuiscono a fare delle Fiandre un polo di sviluppo di competenze specifiche e di *crosspollination.* Al centro di questo ecosistema è il Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). Si tratta di un vero e proprio polo di eccellenza per la ricerca di base, grazie alla collaborazione con cinque diverse università e 90 centri di ricerca e al lavoro di 1800 ricercatori. L'Istituto è sovvenzionato dal governo fiammingo per il 46% dei suoi introiti[41]. **Numerosi e rilevanti sono anche gli incubatori e gli acceleratori di impresa**: il Bio-accelerator e il Bio-incubateur VIB di Gand, il Bio-incubateur

Fig. 2.6 Principali cluster biotech in Belgio e profitti 2021

Fonte: Elaborazione I-Com su dati BioWin e VIB



39 https://www.belspo.be/belspo/coordination/doc/scienPol/20160428%20National%20ERA%20Roadmap%20VF.pdf

40 Il Belgio è, in verità, composto da tre regioni: Fiandre, Vallonia, Regione di Bruxelles. Quest'ultima conosce però dinamiche produttive a sé stanti, sicuramente lontane dal comparto industriale.

41 Vlaams Instituut voor Biotechnologie, Annual report (2021). https://vib.be/sites/vib.sites.vib.be/files/2022-06/vib_2021_annual_report_ENG.pdf

dell'Università Cattolica di Leuven e la BioVille ad Hasselt si concentrano tutti sui temi della scienza della vita e della medicina. Il governo delle Fiandre stima che il 45% delle start-up e dell'R&S della regione abbiano una vocazione legata alle tecnologie mediche e all'industria farmaceutica[42].

Anche nella Regione Vallona il settore delle biotecnologie è di importanza strategica. BioWin, polo di competitività per le industrie biofarmaceutiche e medtech vallone, è attivo da 16 anni nella valorizzazione del settore e ha l'obiettivo di promuovere il riconoscimento internazionale dell'ambiente accademico, di ricerca, clinico e industriale della Vallonia. Nel 2021, il centro è stato insignito del marchio di qualità "Silver" del Segretariato europeo per l'analisi dei cluster. BioWin presiede il Consiglio delle Bioregioni Europee ed è coinvolto in diversi progetti europei. Il Cluster è piattaforma di incontro per 250 partner, tra imprese, centri di ricerca e università, per un totale di 11.000 ricercatori coinvolti. Secondo il rapporto annuale di BioWin, dalla nascita del cluster le imprese partecipanti hanno accresciuto il loro valore aggiunto di 7 miliardi di euro e i loro posti di lavoro del 74% (del 101% per le imprese vallone).

Per gli anni a venire, gli **assi di investimento strategico** del cluster saranno quattro:

1. (Bio)farmaceutica (compresa la terapia cellulare e genetica e la produzione industriale di farmaci biologici);
2. Dispositivi medici e di diagnostica in vitro;
3. Radiazioni applicate alla salute;
4. *Digital health*[43].

Un importante progetto che ha recentemente coinvolto la regione riguarda l'accordo firmato nel giugno 2021 tra la Banca Europea d'Investimento (BEI) e Univercells, la cui sede si trova a Jumet, per una fornitura di vaccini di valore pari a 30 milioni di euro[44].

L'Italia non è estranea alla struttura del cluster come nucleo innovativo. **Esistono infatti diversi cluster regionali dedicati alle *life sciences*** (Fig. 2.7), molti dei quali sono attivi anche nell'ambito delle biotecnologie mediche. L'azione di questi cluster è coordinata da ALISEI. Come tutti i Cluster Tecnologici nazionali, ALISEI si propone di fare da catalizzatore tra sistema industriale, sistema della ricerca e istituzioni nazionali e regionali, a supporto delle linee strategiche nazionali di ricerca. ALISEI, istituito nel 2012[45], organizza il proprio operato in piani triennali. Il piano 2020-2022 si articola in cinque traiettorie e una di queste è dedicata a biotecnologie, bioinformatica e sviluppo farmaceutico[46].

In Italia, il cluster abbraccia i temi della **specializzazione regionale e della cooperazione industriale a stampo distrettuale**, che ne sono il cuore pulsante. L'attività innovativa in pharma-biotech trova, infatti, specializzazioni differenti: approcci terapeutici e diagnostici, drug discovery, drug delivery, bioremediation, nutraceutica e

42 https://www.flandersinvestmentandtrade.com/invest/fr/secteurs/les-sciences-de-la-vie-et-la-sant%C3%A9/biotechnologie-m%C3%A9dicale

43 BioWin, *Annual report* (2021). https://biowin.org/wp-content/uploads/2022/06/2021_BioWin_annual_report_FINAL.pdf

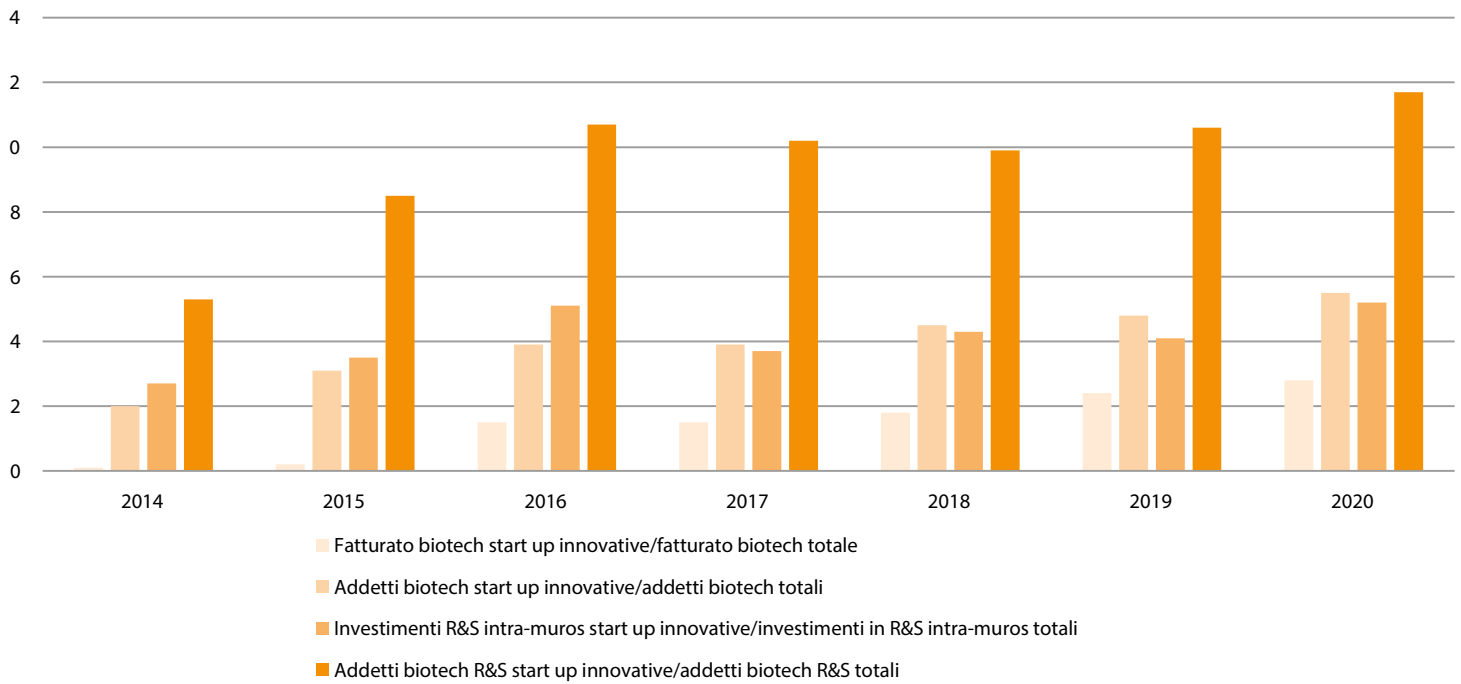
44 Belgique: Important soutien de la BEI à la biotech innovante Univercells – 30 millions d'euros pour ses projets COVID-19 (eib.org)

45 https://www.clusteralisei.it/cluster-tecnologici-nazionali/

46 https://www.clusteralisei.it/wp-content/uploads/2020/05/Presentazione-Piano-di-Azione-ALISEI_nuovo-logo_compressed.pdf

Fig. 2.7 Rilevanza delle startup innovative nel panorama biotech italiano (2014-2020)

Fonte: Assobiotec, Rapporto BioInItaly 2022



Nota: i rapporti sono espressi in termini percentuali

cosmetica a Nord-Ovest; dispostivi di diagnostica e vaccini per la veterinaria a Nord-Est; vaccini, drug discovery e drug delivery nel Centro Italia[47].

Parte integrante della logica di distretto è la dinamicità delle piccole e medie imprese. In quest'ottica si comprende come, nell'ambito del biotech italiano, un apporto non trascurabile è dato dalle start up a carattere innovativo del settore. **Le startup biotech sono sempre più protagoniste nella crescita occupazionale in Italia: il 65% dei nuovi posti di lavoro del comparto nel 2020 sono stati originati grazie alle startup innovative**, così che al 2020 la porzione di addetti impiegati in start up biotech innovative è pari al 5,5% del totale, con una crescita del 138% rispetto al 2014[48]. Segnali di crescente rilevanza sono dati da altri indicatori significa-

47 The European House-Ambrosetti (2019). Il ruolo dell'innovazione nelle scienze della vita per la crescita e la competitività in Italia. https://eventi.ambrosetti.eu/lifesciences2019/wp-content/uploads/sites/106/2019/09/TFLS_2019_Paper_ITA_def-rev.pdf

48 Elaborazioni I-Com su dati Assobiotec

tivi, quali la quota di fatturato prodotto dalle start up sul totale del fatturato biotech (il 2,8% nel 2020 contro lo 0,1% nel 2014), la percentuale di investimenti intramurali in R&S messi in campo dalle start up sul totale settoriale (in crescita dal 2,7% del 2014 al 5,2% del 2020) e del numero di addetti in R&S sul totale (passato dal 5,3% del 2014 all'11,7% del 2020) (Fig. 2.7). In questo quadro, **le startup concentrate sulle red biotech sono attori di primo piano, costituendo circa il 50% delle startup biotecnologiche sul territorio italiano**[49].

Sono presenti esempi virtuosi in questo ambito: la Lombardia è infatti la prima regione italiana in termini di export e ricerca e sviluppo per il settore *medtech* (il 31% e il 29% del totale nazionale rispettivamente)[50]. Caratteristica decisiva nel successo della regione in questo ambito è il **coinvolgimento delle 15 università presenti sul territorio** e quindi la messa a sistema di tutto il potenziale che queste hanno da esprimere per il trasferimento tecnologico. La Lombardia è, inoltre, la prima regione italiana per fatturato delle imprese biotech, seguita da Lazio e Toscana[51]. A testimonianza di questa preminenza, la regione ospita il **Cluster Lombardo per le Scienze della Vita**, centro il cui scopo è quello di "stimolare il progresso del settore delle scienze della vita in Lombardia, facilitare l'internazionalizzazione e favorire la contaminazione e la creazione di nuove opportunità di business tra gli associati"[52]. Del Cluster, membro del Council of European Bio Regions, fanno parte associazioni imprenditoriali, enti e centri di ricerca pubblici e privati, Università, istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pubblici e privati, aziende ospedaliere, residenze sanitarie per anziani, associazioni di servizi alla persona (ASP), istituti di ricovero e cura, grandi imprese, piccole e medie imprese (PMI) e start-up.

I cluster di scienze della vita sono concentrati per lo più nel Nord e nel Centro Italia. Di seguito i più attivi in ambito di biotecnologie farmaceutiche.

Il **Distretto Biomedicale mirandolese** sorge al centro di un polo nato negli anni '80, quando le attività dominanti erano quelle agroalimentare, tessile e metallurgica. Nel corso degli anni la stretta collaborazione di filiera si è mantenuta, ma la specializzazione si è spostata verso un'ampia gamma di tecnologie biomedicali, grazie alle competenze coltivate negli atenei di Modena, Reggio-Emilia, Bologna e Verona. Oggi il distretto conta 5000 addetti nel settore life sciences[53].

L'**Area Science Park** di Trieste accoglie il sistema Argo, che incoraggia pratiche di Open Innovation mettendo a disposizione spazi e strumentazioni. Le competenze originate durante il processo innovativo vengono poi socializzate tramite specifiche "Piattaforme R&S". Tra i temi di maggiore interesse ci sono la biologia molecolare, la valutazione del rischio di frattura derivante da osteoporosi e lo sviluppo di dispositivi diagnostici di tipo Point of Care[54].

49 Assobiotec. Rapporto BioInItaly 2022.
50 crea_wmark.php (ambrosetti.eu)
51 The European House-Ambrosetti (2019). Il ruolo dell'innovazione nelle scienze della vita per la crescita e la competitività in Italia. https://eventi.ambrosetti.eu/lifesciences2019/wp-content/uploads/sites/106/2019/09/TFLS_2019_Paper_ITA_def-rev.pdf
52 https://www.lombardialifesciences.it/chi-siamo/
53 https://distrettobiomedicale.it/
54 https://www.areasciencepark.it/

Il **Toscana Life Sciences** è sia gestore del Distretto Toscano Scienze della Vita che coordinatore del progetto "Toscana Pharma and Device Valley". Il centro è specializzato nello studio delle malattie orfane e ospita un "bio-incubatore" per nuove imprese (start-up e spin-off). Dal 2007, i soggetti coinvolti nella attività del parco hanno ottenuto 57 brevetti[55].

Il **Tecnopolo a Roma,** di cui la Camera di Commercio di Roma è azionista di maggioranza, svolge ricerche anche in area life sciences. Il Tecnopolo si propone di riunire imprese affini e di coinvolgerle in attività di formazione e networking finalizzate a esprimerne il potenziale innovativo[56].

Fig. 2.8 Distretti life science in Italia

Fonte: Elaborazioni I-Com su mappatura The European House – Ambrosetti (2022)[54]

55 https://www.toscanalifesciences.org/it/
56 https://www.tecnopolo.it/
57 The European House – Ambrosetti (2022). The Attractiveness of the Italian Life Sciences Ecosystem. https://acadmin.ambrosetti.

2.4. MODELLO DI INNOVAZIONE

L'innovazione clinica nasce tipicamente da un ***medical need*** evidenziatosi durante il processo di cura. Il processo di innovazione clinica è, più di ogni altro tipo di innovazione, caratterizzato da un *time to market* molto lungo e da un alto tasso di abbandono. Queste caratteristiche comportano la necessità di importanti investimenti: non è raro che chi identifica la soluzione innovativa non abbia poi le risorse per svilupparla e portarla sul mercato in autonomia. A ciò si aggiunge il tempo di attesa perché la normativa (regionale o nazionale) si adegui allo specifico prodotto, prima che questo possa essere utilizzato in fase di cura del paziente[58].
In Belgio, il processo di innovazione clinica è particolarmente prolifico. Secondo Pharma.be, l'associazione generale dell'industria del farmaco belga, questo risultato è stato raggiunto "grazie alla stretta collaborazione tra il settore biofarmaceutico, i ricercatori, le istituzioni scientifiche, le autorità pubbliche, i settori industriali correlati, le ONLUS e i portatori di interesse[59]". Insomma, il segreto del successo sta in una **sinergia di filiera**, che va **dalla ricerca e sviluppo e sperimentazione clinica, alla produzione e alla logistica**: è questa l'essenza del paradigma dell'Open Innovation.

Essenziale è anche l'apporto delle diverse multinazionali farmaceutiche presenti sul territorio belga. Secondo Segers (2016)[60], sin dall'inizio degli anni 2000, queste grandi imprese hanno messo da parte la funzione ricerca e sviluppo a favore dell'imitazione dei prodotti vincenti della concorrenza. Per uscire da questa *impasse*, si sono **internalizzate innovazioni sviluppate da piccole e medie imprese biomediche altamente specializzate**, che difficilmente avrebbero avuto le risorse necessarie a completare i trial clinici e a commercializzare le loro invenzioni. Secondo l'autore, sembra ad oggi improbabile che le grandi aziende farmaceutiche riescano a ricostituire funzioni di ricerca e sviluppo all'altezza delle dinamiche innovative; ma anche che le PMI specializzate si emancipino dalle grandi imprese partner. Questo **equilibrio stabile avvantaggia tutti gli attori** dell'universo produttivo delle biotecnologie e per questo si pone come un **modello virtuoso** da cui trarre ispirazione.
La forma più naturale per la messa in opera di questo modello sono i parchi scientifici e tecnologici (Tab. 2.4). In Vallonia, la rete dei parchi scientifici copre un'area di 600 ettari, rappresenta oltre 670 imprese (tra cui più di 80 spin off) e dà lavoro a oltre 15.300 addetti[61].
Il credito d'imposta su tutte le attività di ricerca e sviluppo[62] fa sì che circa **il 60% della spesa in ricerca e sviluppo in Belgio sia sostenuta all'interno delle imprese**[63].

eu/dompdf/crea_wmark.php?doc=L2F0dGFjaG1lbnRzL3BkZi8yMDIyMDUxNi1hbWJyb3NldHRpLWJpb2V1wMjItZGVmLTIwMjIwNTIzMTUucGRm&id=15908&muid=corporate

58 Netval (2019). Il trasferimento tecnologico nel settore biomedico: l'innovazione clinica negli IRCCS https://www.burlo.trieste.it/sites/default/files/slides-corsi/MinSal_Netval_Piccaluga_Andrea.pdf

59 Pharma.be, *The Belgian biopharmaceutical sector, a frontrunner in the competitive European biopharmaceutical landscape* (2021). https://pharma.be/sites/default/files/2021-10/pharma-europe-final_0.pdf

60 Jean-Pierre Segers (2016): Regional systems of innovation: lessons from the biotechnology clusters in Belgium and Germany, Journal of Small Business & Entrepreneurship, DOI: 10.1080/08276331.2015.1128256

61 https://www.iasp.ws/our-members/directory/@6043/spow---science-parks-of-wallonia

62 Cfr. infra par. 2.2

63 https://www.belspo.be/belspo/coordination/doc/scienPol/20160428%20National%20ERA%20Roadmap%20VF.pdf

Tab. 2.4 Principali science park in Belgio

Fonte: Elaborazioni I-Com

Struttura	Regione
Louvain-La-Neuve Science Park	Vallonia
Liege Science Park	Vallonia
Crealys Science Park	Vallonia
Aeropole Science Park	Vallonia
Initialis Science Park	Vallonia
Qualitis Science Park	Vallonia
Novalis Science Park	Vallonia
Arenberg Research-Park	Fiandre
Greenbridge science park	Fiandre
Haasrode Research-Park	Fiandre
Innotek	Fiandre
Limburg Science Park	Fiandre
Waterfront Researchpark	Fiandre
Zwijnaarde science park	Fiandre

Grazie alla partnership tra pubblico e privato, il Belgio ha rispettato l'obiettivo strategico che tutti i governi federali si sono posti negli ultimi anni[64]: raggiungere un investimento in R&D pari ad almeno il 3% del PIL (2% sostenuto dal settore privato e 1% dal pubblico)[65].

Il paradigma dell'Open Innovation sta prendendo piede anche **in Italia**: l'attività innovativa extra-murale trova un alveo fecondo nell'impresa, che si propone di dare concretezza alle attività di ricerca e sviluppo ad essa esterne. Questo modello ben si sposa con la tradizione distrettuale del tessuto produttivo italiano, che incoraggia una collaborazione informale e geograficamente concentrata tra imprese lungo le catene input-output[66].

Attori fondamentali dell'innovazione clinica in Italia sono gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), istituzioni pubbliche di natura mista, in parte dedite alla ricerca e in parte alla cura sotto forma di struttura ospedaliera. Tali strutture, seppure distinte da un altissimo profilo scientifico, sono ancora piuttosto indietro quanto a trasferimento tecnologico[67].

Tuttavia, l'interazione tra istituzioni di ricerca pubbliche e imprese **è più complessa**. Il sistema innovativo italiano trova un limite sostanziale nell'**esiguità di risorse e personale impiegati nel trasferimento tecnologico**. Ne sono un esempio gli uffici di trasferimento tecnologico (UTT). Questi enti hanno per missione proprio il collegamento tra mondo della ricerca e tessuto industriale, con l'obiettivo di disseminare i risultati della ricerca, nella direzione di applicazioni industriali innovative. In Italia però il **numero di professionisti del trasferimento tecnologico è pari a 5,6 addetti per ufficio,** contro la media europea di 8,5 addetti[68].

64 Secondo dati OECD, nel 2019 la spesa pubblica in ricerca e sviluppo è stata pari al 3,16% del PIL belga, mentre la spesa in R&D delle imprese è stata pari al 2,33% del PIL.

65 https://www.belspo.be/belspo/coordination/doc/scienPol/20160428%20National%20ERA%20Roadmap%20VF.pdf

66 Cfr. infra par. 2.3

67 Netval (2019). Il trasferimento tecnologico nel settore biomedico: l'innovazione clinica negli IRCCS https://www.burlo.trieste.it/sites/default/files/slides-corsi/MinSal_Netval_Piccaluga_Andrea.pdf

68 Network per la valorizzazione della ricerca (2020). XVI Rapporto Netval: I risultati della ricerca pubblica al servizio della ri-partenza del Paese https://www.cnr.it/it/news/allegato/2083

Gli UTT non sembrano aver trovato, nella Penisola, il giusto riconoscimento: a mancare sono, da un lato, finanziamenti e strutture, dall'altro le competenze.Il rapporto 2019 del Network per la Valorizzazione della Ricerca riporta che *"la professione del Technology Office Manager non è né riconosciuta né descritta con sufficiente esaustività, e laddove presente è spesso limitata a mansioni di tipo amministrativo, priva di competenze e autonomia adeguate"*. Il trasferimento tecnologico è una risorsa cruciale per sostenere la competitività di un sistema e, in particolare, rappresenta un modello di business fondamentale per sostenere la capacità innovativa. In Belgio questo rappresenta un asset di grande rilievo e i ricavi generati dall'attività di Trasferimento Tecnologico del solo VIB sono stati pari a circa 29 milioni di euro[69].

Un altro nodo critico che ostacola la commercializzazione dei prodotti della ricerca è il cosiddetto "Professor's Priviledge", un modello adottato solo da Italia e Svezia in Europa, che prevede che il proprietario di un'invenzione effettuata all'interno di un'istituzione pubblica di ricerca sia il ricercatore che ne è responsabile. In linea generale, un ricercatore dovrebbe avere la possibilità di assimilare le competenze manageriali e imprenditoriali necessarie alla valorizzazione della propria scoperta sul mercato, purtroppo però non è sempre possibile. Nel modello più diffuso, quello della "Institutional Ownership", la proprietà del brevetto è dell'istituzione di ricerca. Questo modello facilita indubbiamente il trasferimento tecnologico e la diffusione delle scoperte scientifiche nell'industria, proprio perché è l'istituzione di ricerca che si pone come tramite tra i risultati della ricerca e le aziende[70].

69 VIB (2021). Annual report https://vib.be/sites/vib.sites.vib.be/files/2022-06/vib_2021_annual_report_ENG.pdf

70 Network per la Valorizzazione della Ricerca (2019). XV rapporto Netval: trasferimento tecnologico pubblico/privato: quando le persone fanno la differenza. https://www.univpm.it/Entra/Engine/RAServeFile.php/f/Innovazione_tecnologica/brevetti/15esimo_Rapporto_Netval_2019.pdf

2.5. FINANZIAMENTO DELL'INNOVAZIONE

In Belgio, il finanziamento dell'innovazione in campo life science trae sostanziale beneficio dal **coinvolgimento di diverse realtà semipubbliche**. La Federal Holding and Investment Company (SFPI-FPIM) detiene partecipazioni in una quindicina di enti farmaceutici in tutto il Paese. In Vallonia, la SRIW (Société Régionale d'Investissement de Wallonie) è un supporto fondamentale per le imprese biotech e medtech belghe. Solo tra il 2012 e il 2017, la SRIW ha stanziato 155 milioni di euro per investimenti in circa trenta aziende. In Vallonia sono presenti anche altri fondi di investimento regionali, tra cui Meusinvest, Sambrinvest e Nivelinvest.

Nelle Fiandre, il fondo GIMV, oggi controllato dalla holding PMV (ParticipatieMaatschappij Vlaanderen), è stato uno dei primi a investire nel settore delle biotecnologie. Nel corso di trent'anni, GIMV ha investito quasi 500 milioni di euro nelle imprese biotecnologiche del Paese.

A Bruxelles, **le aziende innovative del settore delle scienze della vita possono richiedere sovvenzioni per la ricerca e lo sviluppo**, che vengono concesse dall'organizzazione pubblica regionale Innoviris. Il fondo di investimento pubblico di Bruxelles è finance.brussels: esso sostiene le imprese innovative con azioni o prestiti convertibili, a seconda delle esigenze e del livello di rischio che l'azienda. Altri fondi di investimento sono Theodorus, principalmente per le start-up di origine accademica e il Seeder Fund per le imprese ad alta tecnologia. I fondi di investimento regionali di Bruxelles seguono la direzione del cluster lifetech.brussels[71].

Fondi privati come V-BioVentures, che dal suo lancio nel 2016 è riuscito a raccogliere 76 milioni di euro[72], o Fund +, che pur essendo stato creato solo un anno prima, già dispone di 200 milioni di euro[73], contribuiscono a costruire un sistema di finanziamenti capace di supportare attività ad alto rischio ma ad alto potenziale innovativo.

Il coinvolgimento privato nel finanziamento **dell'innovazione biomedica in Italia è più contenuto**. **Ciò nonostante**, nel primo semestre 2022, **il settore medicale è il quinto settore italiano per concentrazione di investimenti di venture capital**: corrisponde **all'8,9% dei 10.863 milioni di euro** investiti tra gennaio e giugno[74]. Volgendo lo sguardo alle imprese high-tech, il biomedicale è il settore che attira la maggior parte degli investimenti[75]. **Un nodo critico nel panorama innovativo italiano è il coinvolgimento del finanziamento privato tramite capitale di rischio**. In questo ambito, tuttavia, ci sono stati importanti avanzamenti. L'investimento in *venture capital* nelle industrie di biotecnologiche italiane ammontava a 177 milioni di euro nel 2021, con una crescita del 97% ri-

71 Belgian Foreign Trade Agency (2019). Belgian Life Sciences. https://www.abh-ace.be/sites/default/files/Landen_en_statistieken/Belgische_sectoren/Belgian_Life_Sciences_October2019.pdf
72 https://v-bio.ventures/
73 https://fundplus.be/about/
74 Associazione Italiana del Private Equity, Venture Capital e Private Debt (2022). Il mercato italiano del private equity e del venture capital https://www.aifi.it/visualizzaallegatonews.aspx?chiave=986cwSY2885iv3Nu4Tn5187Rb9k834
75 The European House – Ambrosetti (2022). The Attractiveness of the Italian Life Sciences Ecosystem. https://acadmin.ambrosetti.eu/dompdf/crea_wmark.php?doc=L2F0dGFjaG1lbnRzL3BkZi8yMDIyMDUxNi1hbWJyb3NldHRpLWJpb2V1 cnF1aXR5LTIwMjItZGVmLTIwMjIwNTIzMTUucGRm&id=15908&muid =corporate

spetto all'anno precedente[76]. Questo risultato è dovuto anche al coinvolgimento di attori finanziari pubblici.
Cassa Depositi e Prestiti opera, poi, finanziamenti in venture capital anche per start up biofarmaceutiche. Un esempio virtuoso è Kedrion Biopharma, specializzata in plasmaderivati, di cui CDP detiene il 25,1%. Sofinnova parterns è promotrice di BiovelocITA, il primo incubatore per le imprese biotech che dimostrino di avere proofs of concept dall'alto potenziale terapeutico. BiovelocITA, attivo dal 2015, è il primo acceleratore per imprese biotecnologiche in Italia[77].
Da citare è anche il coinvolgimento della *Banque Publique d'Investissement* francese (BPI France) nel finanziamento delle PMI biomediche in territorio italiano: il fondo *InnoBio2*, infatti, finanzia in forma di *lead* o *co-lead* le imprese di biotecnologie mediche, prevalentemente francesi, ma anche di altri paesi europei nel caso in cui queste intrattengano relazioni strategiche con le imprese francesi.[78]

Tab. 2.5 Attori dell'investimento privato in Belgio e in Italia

Fonte: Elaborazioni I-Com

Belgio			Italia	
Ente	**Regione**	**Fonte di finanziamento**	**Ente**	**Fonte di finanziamento**
Federal Holding and Investment Company	Vallonia	Pubblico	Fondo industriale di per lo sviluppo biomedico	Pubblico
Société Régionale d'Investissement de Wallonie			Cassa Depositi e Prestiti	
Participatie Maatschappij Vlandeeren	Fiandre		Banque Publique d'Investissement	Pubblico (estero)
finance.brussels	Bruxelles		Sofinnova	Privato
Theodorus				
Seeder fund				
V-BioVentures	-	Privato		
Fund +				

76 https://assobiotec.federchimica.it/docs/default-source/default-document-library/overview-del-comparto-e-benchmark-internazionali.pdf?sfvrsn=7da450c0_0

77 https://www.biovelocita.com/

78 https://www.bpifrance.fr/nos-solutions/investissement/investissement-expertise/biotech InnoBio2

2.6. TEMPISTICHE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

Il Belgio rappresenta una **meta estremamente attraente** nel panorama internazionale per quanto riguarda lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche. Tant'è che proprio in Belgio si è svolto il primo studio clinico in Europa con CAR-T. Sebbene le sperimentazioni cliniche in Belgio siano equamente distribuite nelle tre fasi principali (Fase I, Fase II, Fase III), il Paese è particolarmente forte nell'area delle **sperimentazioni di Fase I**, con un terzo delle sperimentazioni di Fase I "first-in-human", un'area strategica chiave.[79] Basti pensare che in media **l'approvazione per una sperimentazione di Fase I in Belgio richiede 15 giorni**[80], una delle tempistiche più brevi in Europa. Inoltre, nonostante la popolazione relativamente limitata, più di una sperimentazione su cinque tra quelle autorizzate in Belgio nel 2020 rientra nell'area delle malattie rare[81]. Osservando i dati riguardo il numero di trial avviati per nazione, i risultati delle politiche e dell'ecosistema del Belgio sono evidenti. Con i suoi 10,30 trial avviati ogni 100.000 abitanti nel 2021, **il Belgio è terzo in Europa** solo dopo Danimarca e Paesi Bassi. L'Italia è al di sotto della media europea con poco più di 3 trial ogni 100.000 abitanti (Fig. 2.9).

I trend che si evidenziano attraverso **le serie storiche risultano in crescita per entrambi i Paesi, anche se**n Italia, a differenza del Belgio (in cui il trend emerge in maniera netta), questa crescita risulta moderata. (Fig. 2.10)

Le ragioni dell'attrattività del Belgio come luogo di sperimentazione clinica sono molteplici e sono state appro-

Fig. 2.9 Numero di trial clinici avviati* ogni 100.000 abitanti (2021)

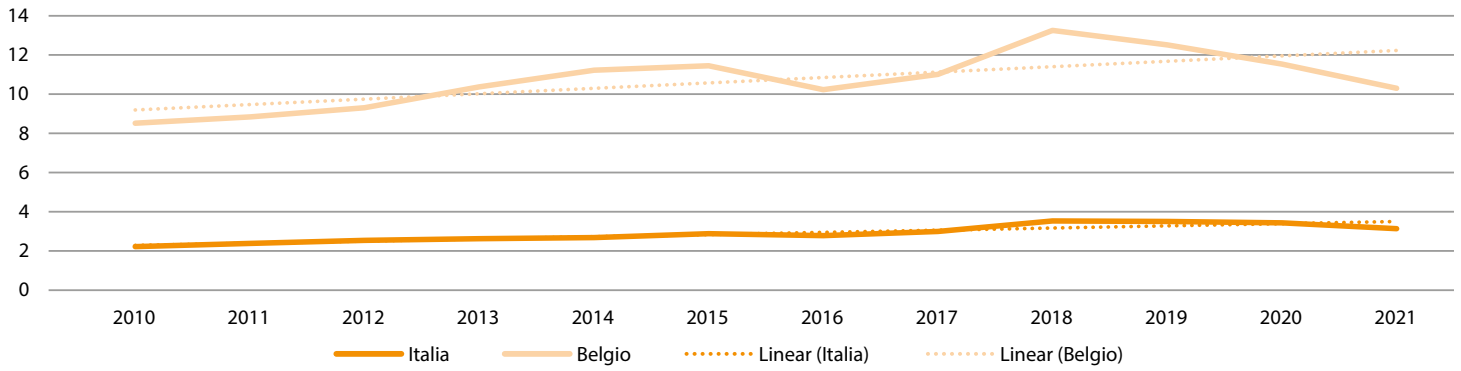
Fonte: Elaborazioni I-Com su dati WHO e Global Observatory on Health R&D

*I trial vengono conteggiati solamente per l'anno di arruolamento del primo paziente

79 Pharma.be "Belgium, leading the way in clinical trials" (2019)
80 Pharma.be
81 Deloitte, "Belgium as a clinical trial location in Europe" (2022)

Fig. 2.10 Trial clinici avviati* ogni 100.000 abitanti (2010-2021)

Fonte: Elaborazioni I-Com su dati WHO e Global Observatory on Health R&D



*I trial vengono conteggiati solamente per l'anno di arruolamento del primo paziente

fondite con diverse indagini[82], tra queste:

- La **forte competenza tecnica** dell'Agenzia federale dei medicinali e dei prodotti sanitari (FAMHP) e la consulenza scientifica che fornisce sono molto apprezzati e consentono di affrontare le questioni critiche nelle prime fasi del processo di valutazione;
- Il livello di **collaborazione e dialogo è elevato**, il che aumenta le opportunità di apprendimento per tutte le parti interessate coinvolte e riduce il rischio di identificare potenziali problemi solo nelle fasi avanzate del processo;
- La **qualità dei centri di ricerca** e **l'esperienza degli addetti ai lavori**;
- Le **tempistiche molto brevi** sia per l'approvazione da parte delle autorità e dei comitati etici, che per l'effettivo avvio della sperimentazione.

Per quanto riguarda la sperimentazione clinica in Italia, i risultati positivi e la posizione occupata nel panorama di ricerca internazionale sono principalmente riconducibili all'**eccellenza scientifica degli sperimentatori e del mondo accademico** insieme all'alta qualità dei centri sperimentali. Il nostro sistema di ricerca clinica può godere della presenza di figure di eccellenza in molte aree terapeutiche, dell'expertise e l'alto profilo scientifico degli sperimentatori, insieme alla loro preparazione e motivazione. Parallelamente, l'Italia vanta anche una **buona qualità dei centri sperimentali** e dei loro operatori, con ospedali multispecialistici di alto livello assistenziale e dotazione strumentale completa, che permettono lo svolgimento di studi clinici di elevata complessità. Tuttavia, **l'ambiente normativo italiano presenta alcune aree di miglioramento**. I tempi di approvazione da

82 Pharma.be member survey 2017, 2018, 2019 e 2020

parte di AIFA e dei Comitati etici sono lunghi. Le strette tempistiche per l'avvio di nuovi studi, stabilite normativamente dal D. Lgs. 24 giugno 2003, n. 211, sono molto stringenti ma non affrontano le cause del fenomeno. Di fatto, il quadro normativo complesso causa una marcata **disomogeneità nella contrattualistica, nella documentazione di studio, come anche duplicazioni di richieste da parte di attori diversi** rispetto ad altri Paesi europei: emerge la percezione di un contesto etico-regolatorio farraginoso. I maggiori costi che le imprese sponsor sono tenute a sostenere in Italia potrebbero rappresentare uno svantaggio per la competitività della ricerca italiana. Un altro punto importante è la difficoltà nello svolgere studi in sinergia con il mondo industriale, principalmente a causa della disciplina sul conflitto d'interessi (ex art. 6, D. Lgs. 52/2019), ritenuta troppo rigida[83]. Tale norma è stata modificata in senso accomodante dall'articolo 11bis della Legge 17 luglio 2020, cosiddetto "Decreto Rilancio", di cui andrà valutata l'efficacia. In aggiunta, un altro aspetto importante per l'attrattività dell'Italia è **l'attuazione di facilitazioni fiscali per il settore, per attirare investimenti, ad esempio con una defiscalizzazione degli investimenti in ricerca**. Su questo punto esistono importanti aree di lavoro: ad esempio dato che il credito di imposta alla ricerca non permette l'accesso alle commesse estere, questo costituisce un disincentivo importante agli investimenti delle aziende multinazionali.

Dal confronto tra il panorama della ricerca clinica tra Italia e Belgio si evidenzia come molti dei **risultati del Belgio siano riconducibili alla capacità spiccata del sistema di recepire l'innovazione da un punto di vista tecnico ma soprattutto normativo**. Ne è un esempio lampante l'applicazione del Regolamento europeo 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano[84] che, come approfondito in seguito, per l'Italia rappresenta un punto di forte criticità. In vista dell'entrata in vigore del regolamento dal 31 gennaio 2022, a maggio 2017 l'agenzia federale belga (FAMHP) ha avviato un progetto pilota con l'obiettivo di allineare i processi ed ottenere l'esperienza necessaria ad una transizione fluida al nuovo regolamento. E non solo, il governo belga dal 2018 ha reso gratuita la presentazione delle domande di sperimentazione clinica nel progetto pilota per tutti gli sponsor, incentivando ulteriormente gli investimenti in questo ambito.

Secondo il Regolamento sui Clinical Trial, dal 31 gennaio 2022 gli sponsor hanno la possibilità di decidere se presentare le domande di clinical trial in UE utilizzando la nuova piattaforma. La misura cardine attorno alla quale ruota la nuova procedura è infatti la creazione del Clinical Trials Information System (CTIS), ossia un portale che rappresenterà il punto di accesso unico per gli sponsor e le autorità di regolamentazione statali gestito dall'Agenzia europea del farmaco (EMA). La piattaforma sarà dedicata esclusivamente alla gestione delle sperimentazioni. Le richieste presentate al di fuori del nuovo sistema saranno esaminate e valutate

83 Position paper di FADOI "Disciplina Dei Conflitti D'interessi e Futuro Della Ricerca Clinica (Indipendente e Non) In Italia", 2019

84 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536

secondo la vecchia procedura fino al 31 gennaio 2023. Da questa data in poi, tutte le domande dovranno seguire il nuovo iter. Entro gennaio 2025, invece, anche le sperimentazioni in corso dovranno essere trasferite al nuovo regolamento. La procedura standard prevede che gli sponsor presentino separatamente le domande di sperimentazione clinica alle autorità nazionali competenti e ai comitati etici di ciascun Paese. Anche la registrazione e la pubblicazione dei risultati costituiscono processi separati. Il regolamento si inserisce all'interno dell'iniziativa dal titolo "Accelerating Clinical Trials in the EU" (ACT EU), nata dalla collaborazione tra la Commissione europea, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dall'Head of Medicine Agencies (HMA).

Lo scopo è coordinare il raggiungimento degli obiettivi ambiziosi per la ricerca contenuti nella Strategia farmaceutica europea[85] e nella European medicines agency network strategy[86].

L'Italia, dopo 8 anni dalla deliberazione della nuova normativa, non ha ancora emanato i necessari decreti attuativi. Restano infatti in questo ambito molti **nodi irrisolti e vincoli burocratici**: dalla definizione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni, all'individuazione delle modalità per tutelare l'indipendenza degli studi e garantire l'assenza di conflitti di interesse. Fino al punto cruciale, cioè la riduzione dei comitati etici territoriali a un numero massimo di 40 (oggi sono circa 90), oltre ai 3 a valenza nazionale.

85 https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/pharmaceutical-strategy-europe_it

86 https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/european-medicines-regulatory-network/european-medicines-agencies-network-strategy

FOCUS 1

ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS E CAR-T.
LA NUOVA FRONTIERA DELLE BIOTECNOLOGIE: QUADRO REGOLATORIO, BUONE PRATICHE E PUNTI APERTI

FOCUS 1: ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS E CAR-T. LA NUOVA FRONTIERA DELLE BIOTECNOLOGIE: QUADRO REGOLATORIO, BUONE PRATICHE E PUNTI APERTI

I recenti progressi nel campo delle biotecnologie hanno aperto la porta a nuovi approcci terapeutici, profondamente trasformati grazie a nuovi farmaci basati **sull'ingegneria genetica, terapie cellulari e prodotti di ingegneria tissutale,** nonché combinazioni di dispositivi medici con componenti cellulari o tissutali incorporate. Si tratta degli ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*), una delle **chiavi per realizzare una medicina realmente personalizzata**. Le terapie avanzate cambiano infatti il paradigma del concetto di cura, in quanto trattamenti non più da ripetere per tutta la vita per gestire e/o tenere sotto controllo una malattia, ma **mirati a correggere la malattia alla sua origine grazie a un'unica somministrazione**. **Nel mondo ci sono circa 450 aziende** che lavorano allo sviluppo di terapie geniche e **più di 1.000 studi clinici** in corso e ci si attende che **nei prossimi cinque anni potranno essere depositate tra le 20 e le 30 nuove domande per la registrazione di ATMP in Europa**.

Il settore deve però affrontare **molte sfide**: si complica la traduzione dei risultati della ricerca nell'accesso dei pazienti a queste terapie, e lo sviluppo scientifico e clinico insieme a quello della regolazione è complicato da una limitata esperienza d'uso e anche un limitato *know* – *how* in termini di produzione, nonché dagli elevati costi e dalle difficoltà nel trovare modelli di pagamento adatti per il rimborso di queste terapie da parte dei sistemi sanitari pubblici.

Se gli ATMP costituiscono un'evoluzione eccezionale del concetto di cura, allo stesso tempo sono logisticamente impegnativi, hanno procedure di produzione complesse, processi di approvazione peculiari e, proprio perché si tratta di terapie personalizzate, sono molto costosi[87]. La velocità di trasformazione in questo campo è poi elevata e richiede quindi di essere adeguatamente considerata all'interno di un sistema normativo che ne voglia supportare lo sviluppo e l'implementazione, a beneficio dei pazienti affetti da malattie per le quali potrebbero essere disponibili trattamenti limitati, o addirittura nessun trattamento.

Il contesto normativo in Unione Europea

In Unione Europea il contesto normativo di riferimento è costituito dal Regolamento CE 1394/2007[88] e dalla Direttiva 2009/120/CE[89] (che modifica la Direttiva 2001/83/CE), che ha aggiornato le definizioni e **i requisiti scientifici e tecnici per i medicinali di terapia genica e di terapia cellulare somatica**. Con la stessa vengono stabiliti in modo dettagliato i requisiti tecnici e scientifici per

87 Goula A, Gkioka V, Michalopoulos E, Katsimpoulas M, Noutsias M, Sarri EF, et al. Advanced therapy medicinal products challenges and perspectives in regenerative medicine. J Clin Med Res. (2020) 12:780–6. doi: 10.14740/jocmr3964

88 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/648668/regolamento_1394_2007.pdf/4e9b6149-bbd3-6881-69ec a0689fd5866a

89 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009L0120&from=HU

i medicinali di ingegneria e per gli ATMP contenenti dispositivi medici. In generale, poi, come per gli altri medicinali, lo sviluppo degli ATMP deve essere conforme alla Direttiva 2001/20/CE[90] relativamente all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (Regolamento 536/2014[91]).

Il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Unione Europea sta però affrontando un cambiamento radicale a partire dal **31 gennaio 2022**, con la piena applicazione del **Regolamento (EU) n. 536/2014**. Da questa data è infatti iniziato un periodo di transizione di un anno, durante il quale potranno ancora essere presentate su base volontaria domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica ai sensi della Direttiva 2001/20/CE, che non sarà invece già più applicabile, insieme alle relative normative nazionali, per tutte le altre nuove sperimentazioni. Il passaggio definitivo alle disposizioni del Regolamento per tutte le sperimentazioni in corso dovrà avvenire entro tre anni. La finalità del Regolamento è quella di **promuovere l'efficienza delle sperimentazioni cliniche**, soprattutto nel caso in cui siano svolte in più Stati Membri, intervenendo così a supportare i processi di ricerca e innovazione ed evitando duplicazioni e ripetizioni. Il Regolamento prevede infatti l'armonizzazione delle regole e dei processi di valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche, e garantisce la trasparenza delle informazioni grazie alla pubblicazione di tutto ciò che riguarda l'autorizzazione, lo svolgimento e i risultati di ciascuna sperimentazione condotta in Unione Europea. La ricerca clinica è cruciale per l'avanzamento in campo medico e sanitario e questo è ancora più vero nel campo dell'oncoematologia. Negli ultimi decenni la ricerca clinica ha subito una profonda trasformazione e le condizioni sono diventate sempre più complesse e impegnative. A livello europeo **una delle cause di questa complessità** era proprio rappresentata dalla **vasta eterogeneità con la quale i vari Stati membri hanno nel tempo recepito la Direttiva 2001/20/CE**, e generato differenze tra i diversi paesi in termini di attrattività e competitività nel campo. Per questo motivo la Direttiva è stata abrogata e sostituita a favore del Regolamento 536/2014. Seppur con nobili obiettivi, come detto, il **Regolamento impone però tempi e requisiti che non sono facilmente realizzabili** soprattutto nel campo della ricerca accademica e una **attuazione immediata degli standard previsti non è stata possibile in tutti paesi europei,** molti dei quali sono ancora lontani dall'essere pronti. Da un punto di vista legale, la scelta di procedere attraverso un regolamento piuttosto che una nuova direttiva aveva lo scopo di evitare un'ulteriore difformità di azione. Proprio questo strumento, a differenza della direttiva, non richiede infatti a livello nazionale ulteriori passaggi legislativi e dunque poteva essere implementato direttamente nei singoli stati membri.

L'attuazione del Regolamento 536/2014

Alcune nazioni si sono preparate attraverso una profonda revisione e semplificazione del proprio apparato re-

90 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=EN

91 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR

golatorio[92]. È il caso, ad esempio, della **Spagna**[93], che ha optato per un unico decreto in grado di regolare tutti gli aspetti inerenti alle sperimentazioni interventistiche con farmaco. La best practices spagnola ha portato le autorità nazionali, già nel 2015, a compiere tutti gli sforzi per poter adeguare il prima possibile la legislazione nazionale, anticipando molte delle modifiche previste (minore burocrazia, riduzione dei periodi medi per l'approvazione e l'inizio effettivo delle sperimentazioni, maggiore trasparenza, aumento degli obblighi di divulgazione e miglioramento dell'accesso dei pazienti e del pubblico in generale ai dati delle sperimentazioni). Ora sarà quindi possibile per la Spagna capitalizzare molti degli sforzi compiuti negli ultimi anni, e di migliorare ulteriormente la posizione della Spagna nel campo delle sperimentazioni cliniche e nel panorama Europeo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità già nell'intero periodo dal 1999 al 2019 il numero delle sperimentazioni cliniche in Spagna è stato superiore a 29.600, circa il 4,4% del totale a livello mondiale.

Lo stesso non è accaduto per l'**Italia**. Qui la precedente direttiva ha infatti portato a una serie di decreti ministeriali e di atti legislativi difficili da riorganizzare in un unico atto. Questo ha portato, ancora una volta, a un lungo processo di riorganizzazione legislativa avviato con la Legge 3/2018 meglio nota come "Decreto Lorenzin" ma ancora oggi lontano dall'essere completato. L'Italia rischia così di vedere ridimensionato il proprio ruolo nel circuito europeo delle sperimentazioni, riducendo la sua competitività e perdendo la possibilità di valorizzare il proprio capitale di competenze scientifiche in ambito biomedico. Nel frattempo, AIFA[94] ha pubblicato una proposta operativa di gestione temporanea delle sperimentazioni, in attesa del completamento dei decreti attuativi della legge 3/2018 e del decreto 52 del 2019[95].

Parzialmente diversa la situazione in **Belgio** dove nel novembre 2018, l'Agenzia federale belga per i medicinali e i prodotti sanitari (FAMHP) ha rilasciato una versione aggiornata del suo documento di orientamento[96] progettato per gli sponsor di studi clinici che vogliano partecipare al suo progetto pilota per le sperimentazioni cliniche. Il progetto pilota è stato avviato nel 2017 con l'obiettivo di prepararsi proprio per l'attuazione del Regolamento UE per sviluppare e testare le procedure per la revisione delle domande di avvio dei trial clinici. Il documento di orientamento è stato sviluppato in collaborazione con il Collegio, che coordina tutti i comitati etici (EC) accreditati e funge da punto di contatto tra loro e il FAMHP.

La terapia genica CAR-T cell come paradigma

Le CAR-T sono **un'innovazione *disruptive* che fa parte degli ATMP** e che trova la sua **prima applicazione nel campo dell'oncoematologia** per il trattamento di

92 Celeste Cagnazzo, Aprile 2022, "Implementazione del regolamento europeo 536/2014 in Italia: la storia infinita", Recenti Prog Med 2022; 113: 299-304

93 Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos

94 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/Proposta_operativa_gestione_temporanea_SC.pdf

95 https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/06/12/19G00059/sg

96 https://www.famhp.be/sites/default/files/content/ctr_pilot_project_guidance_for_sponsors_v5.0_16-11-2018_3.pdf

pazienti affetti da neoplasie ematologiche come il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e il linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B, che si trovino nella condizione di essere refrattari o recidivanti dopo due o più linee di terapia sistemica. Attualmente, però, già due CAR-T per il trattamento del mieloma multiplo recidivante o refrattario hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa, non ancora in Italia. Si tratta dell'idecabtagene vicleucel e del ciltacabtagene autoleucel. La seconda, peraltro, qualificata come farmaco orfano. Inoltre si contano già **alcune linee di ricerca per la sua futura estensione per l'ambito dei tumori solidi**. Queste terapie, estremamente promettenti, rappresentano un esempio lampante della necessità di **declinare i modelli di valutazione e rimborso con l'obiettivo di garantire un accesso equo per i pazienti e sostenibile per il SSN**. Sicuramente la difficoltà nel rendere capillare l'erogazione della terapia CAR-T, in particolare in Italia, è legata anche alle caratteristiche della stessa. La terapia stessa prevede infatti una **stretta collaborazione tra il centro e l'azienda farmaceutica che produce la terapia**. Esistono poi ancora alcuni limiti al modello di produzione industriale delle CAR-T commerciali, che si incentra sulla concentrazione delle attività manifatturiere nei centri operativi delle imprese titolari delle licenze di prodotto. Gestire la logistica del servizio richiede quindi di programmare la distribuzione ottimale dei centri in funzione della popolazione, dell'epidemiologia, della geografia del territorio e della distribuzione delle competenze.

La produzione in house

Le sfide poste dalle terapie CAR-T hanno un carattere legato anche alla sostenibilità del sistema. **Il solo costo di produzione può arrivare a 60 mila euro** ed è stato stimato che l'assorbimento delle risorse dirette sanitarie per una **procedura CAR-T a livello ospedaliero possa arrivare a 70 mila euro, senza considerare il costo del trattamento stesso**[97]. Da un lato per affrontare le difficoltà di tipo economico e finanziario legate ai costi delle terapie CAR-T e dall'altro per migliorare l'efficienza di produzione e somministrazione grazie ad officine di produzione che siano il più possibile vicine al paziente (senza dover fare ricorso a processi di criogenizzazione), molti ordinamenti si stanno muovendo per **la costruzione di reti ospedaliere nazionali per la produzione di CAR-T *in house***, puntando sulle attività di ricerca già esistenti ed integrate nelle strutture ospedaliere. Si stima[98] che le attività di officine ospedaliere di questo genere consentano un risparmio notevole rispetto ai prezzi dei prodotti sul mercato. In Italia il Ministero della Salute nel giugno 2021 ha comunicato i primi risultati di un **progetto di rete nazionale di centri ospedalieri di eccellenza dotati di officine cellulari.** Si tratta del progetto **CAR-T Italia**[99], promosso dal Parlamento e attualmente dotato di un fondo pari a 10 milioni di euro (5 milioni per il 2019 e 5 per il 2020).

I progetti di reti nazionali di centri ospedalieri con officine

97 Centro sull'economia e il management nella sanità e nel sociale, Università Carlo Cattaneo – LIUC, Castellanza

98 Ran T, Eichmüller SB, Schmidt P, Schlander M. Cost of decentralized CAR T-cell production in an academic nonprofit setting. Int J Cancer 2020; 147: 3438-45

99 https://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf2010/Editrice/ILSOLE24ORE/QUOTIDIANO_SANITA/Online/_Oggetti_Correlati/Documenti/2019/03/16/decreto_CAR-T.PDF?uuid=ABcVSdeB

cellulari in cui sviluppare CAR-T in house come prodotti medicinali sperimentali o attraverso la cosiddetta "eccezione ospedaliera" non risultano in contrasto con l'ulteriore sviluppo di terapie commerciali, proprio a causa dell'alta personalizzazione delle stesse, con scarsi profili di sovrapponibilità. La via della sperimentazione, inoltre, permette al Servizio Sanitario Nazionale di disporre di CAR-T che potranno essere prodotte e somministrate in contesti sperimentali sino a che non sarà disponibile una CAR-T commerciale che risulti, secondo i criteri vigenti, sovrapponile.

Le iniziative Europee per facilitare l'accesso al mercato degli ATMP

Il contesto normativo Europeo per quanto riguarda gli ATMP è caratterizzato da iniziative che hanno lo scopo di **facilitare l'accesso al mercato di tali terapie**. Proprio nel 2009, a seguito dell'attuazione del Regolamento 1394/2007, è stato creato un comitato di esperti multidisciplinari all'interno dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT). Per permettere un più ampio accesso al mercato europeo la procedura centralizzata per la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) per gli ATMP è diventata obbligatoria, beneficiando così di un unico processo di valutazione. Nel 2016 l'EMA ha poi lanciato uno schema PRority MEdicines (PRIME) per accelerare lo sviluppo di farmaci che rispondono ad un bisogno terapeutico insoddisfatto, garantendo così un più rapido accesso per i pazienti. Il percorso[100] prevede un supporto attivo per lo sviluppo di questi ultimi farmaci senza richiedere grandi set di dati per le evidenze, che in compenso vengono richieste per quanto riguarda le valutazioni di sicurezza ed efficacia in modo più rigoroso nella fase di post – commercializzazione. L'approvazione, la valutazione e il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sono tuttavia delegate ai singoli Stati membri dell'UE.

La strategia farmaceutica per l'Europa e i modelli di pagamento *outcome based*

Ultimo, ma non meno importante, nella strategia farmaceutica per l'Europa[101], adottata dalla Commissione Europea il 25 Novembre 2020, **la Commissione riconosce agli ATMP un ruolo di innovazione generazionale** e sottolinea la necessità di **individuare nuovi modelli tariffari e di rimborsi che possano aiutare ad anticipare il costo di queste terapie** che, nella maggior parte dei casi e al contrario delle terapie per la cura delle malattie croniche, sono somministrate una tantum. La stessa Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha riconosciuto che la valutazione degli ATMP richiede delle competenze altamente specifiche che vanno oltre il tradizionale campo farmaceutico[102]. Peraltro, l'insieme delle evidenze fornite per gli ATMP al momento del lancio potrebbe non rispondere a tutte le domande poste nelle valutazioni tradizionali di Health Technology

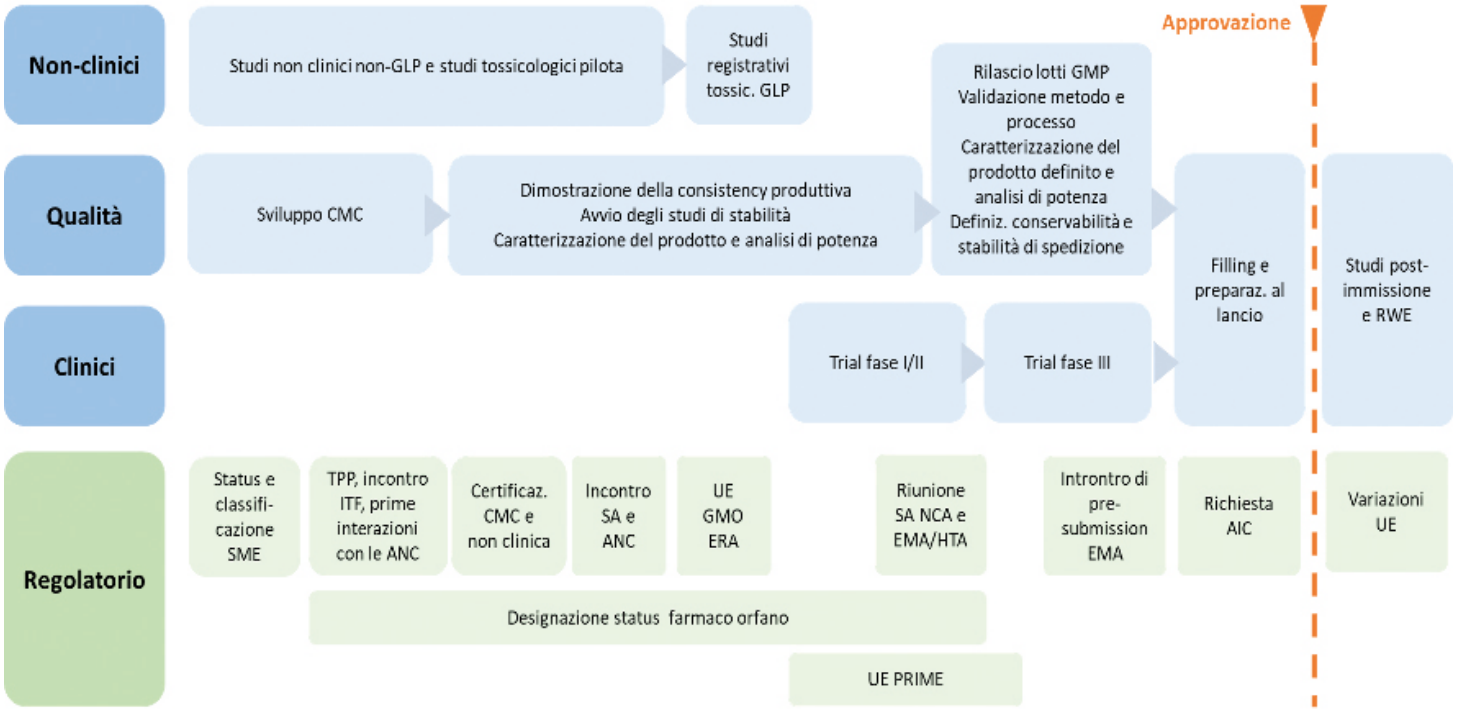
100 Fritsche E, ElsallabM, SchadenM, Hey SP, Abou-El-EneinM. Post-marketing safety and efficacy surveillance of cell and gene therapies in the EU: a critical review. Cell Gene Ther Insights. (2019) 5:1505–21. doi: 10.18609/cgti.2019.156

101 https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020DC0761

102 European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT) Work Programme 2010 – 2015 [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/committee-advancedtherapies-cat-work-programme-2010-2015_en.pdf

Fig. 2.11 Panoramica delle fasi normative dell'UE per le terapie avanzate durante lo sviluppo

Fonte: C. Iglesias-Lopez et al. / Cytotherapy 23 (2021) 261-274



Note: CMC: Controls Manufacturing Chemical; GLP: Good Laboratory Practices; GMO: Genetically Modified Organism; GMP: Good Manufacturing Practices; ANC: Autorità Nazionali Competenti; SA: Scientific Advice; SME: Small and Medium Enterprise; RWE: Real World Evidence

Assessment svolte per le tecnologie sanitarie (HTA) e dimostrarne, quindi, la costo – efficacia[103] può essere difficile, mettendo a rischio la possibilità di riconoscere il valore olistico queste terapie. **Questa nuova generazione di trattamenti richiede quindi un cambio di paradigma**. Gran parte del loro valore si esplicita infatti nel tempo in termini di risparmio su trattamenti e procedure non più necessarie, qualità della vita dei pazienti e produttività. Tutte grandezze che sono difficilmente catturate nell'immediato e negli attuali quadri di valutazione del valore. **I modelli di pagamento *outcome-***

103 L'analisi costo – efficacia è un tipo di valutazione economica che mette a confronto interventi sanitari con lo stesso esito in termini di efficacia: ad esempio, numero di vite salvate, anni di vita acquisiti, riduzione del numero di episodi di malattia. I risultati di questo tipo di analisi sono dati dal rapporto fra le differenze dei costi delle due o più alternative considerate e le differenze di efficacia. Un tipico esempio di risultato è dato dal costo per anno di vita guadagnato. Un problema di questo tipo di analisi è dato dal fatto che non è possibile confrontare trattamenti con esiti clinici diversi fra loro.

based forniscono un metodo utile per condividere il rischio tra il produttore e pagatore in presenza di incertezza e l'uso di modelli di questo tipo sta crescendo. D'altro canto, saper valutare anche l'impatto economico dell'innovazione terapeutica è un tema cruciale. La piena disponibilità e condivisione di una innovazione tecnologica dipende anche dalla sua sostenibilità di medio-lungo termine per il sistema. Molti accordi del genere sono stati raggiunti proprio per le terapie cellulari e geniche in paesi come Spagna, Italia e Germania[104].

Per quanto riguarda l'Italia nell'Agosto 2019 Novartis Oncology, AIFA, il Ministero della Salute, le Regioni e il Centro Nazionale Trapianti hanno messo a punto un nuovo meccanismo di pagamento per la commercializzazione della prima terapia CAR-T, tisagenlecleuce. Si tratta del cosiddetto ***payment at results*** **(pagamento al risultato)**, **un meccanismo del tutto nuovo** che implica il pagamento della terapia da parte dell'ospedale solo se queste dimostrano chiaramente di funzionare. Solo una quota del prezzo stabilito viene pagata al momento dell'infusione del farmaco, una seconda dopo 6 mesi e una terza dopo 12 mesi, a patto che dai registri AIFA si dimostri che la terapia ha dimostrato l'efficacia promessa. In caso contrario l'azienda non viene pagata, e il farmaco erogato sarà a suo carico. Il meccanismo va tenuto ben distinto dal sistema di *payment by result*, tipicamente utilizzato per i farmaci indirizzati alle malattie croniche e per il quale il pagamento è comunque dovuto fatta salva la previsione per l'azienda di dover restituire il prezzo del farmaco in caso di progressione della malattia. Nel caso del *payment at result* se il farmaco non si dimostra efficace i pagamenti successivi non hanno luogo.

In Belgio la negoziazione tra sulla possibilità di implementare pagamenti scaglionati nel tempo per certe terapie avviene, come in Italia, caso per caso e principalmente all'interno del GL art.111/112 con la decisione finale che spetta ai Ministeri degli Affari Sociali e del Bilancio. Se c'è un accordo reciproco la durata dell'applicazione del principio dello *spread payment* e la struttura specifica del pagamento sono adattati al prodotto a seconda del suo valore per i pazienti e per il sistema. Questo modello è in linea con la normativa ESA2010 solo quando i pagamenti futuri sono contabilizzati come debiti oppure quando è il frutto di un accordo basato su una componente di *pay for performance* per cui i pagamenti futuri non richiedono di essere contabilizzati come debito poiché sono soggetti ad una elevata componente di incertezza[105].

104 Jorgensen J, Hanna E, Kefalas. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. J Mark Access Health Policy. 2020;8(1): 1715536

105 Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMPs) in Belgium: a roadmap for the future, Pharma.be, Febbraio 2022

INTERVISTE

A COLLOQUIO CON GIUSEPPE IPPOLITO, DIRETTORE GENERALE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE IN SANITÀ DEL MINISTERO DELLA SALUTE.

Professor Ippolito, quali sono le difficoltà che le terapie innovative incontrano nel passare dal laboratorio al mercato, e quindi arrivare al paziente?

La prima è l'assenza di un modello di interazione stabile fra chi fa ricerca e chi si occupa di trasferimento tecnologico. Le istituzioni che si occupano di ricerca non hanno fatto degli investimenti in questo senso e anche se, come riferisce l'indagine Netval, praticamente tutti gli IRCCS hanno un ufficio per il trasferimento tecnologico, in realtà gli addetti sono pochi e non sempre hanno una competenza specifica e i contatti giusti con il mondo industriale. Per fare trasferimento tecnologico occorre elaborare un modello di interazione fra ricercatori, istituzioni e aziende. La seconda difficoltà è di tipo culturale: i ricercatori italiani non sono abituati a presentare i risultati della propria ricerca in un'ottica di trasferimento. La terza riguarda l'oggetto della ricerca: non bisogna avere la sindrome del "me too", ossia ripercorrere esperienze già fatte da altri. Per intercettare e interessare gli investitori è importante percorrere nuove vie, fare nuove scoperte e essere attenti all'avanzamento delle conoscenze. Se guardiamo agli Stati Uniti vediamo che i colossi del Pharma hanno studiato proprio quello che si faceva all'interno delle università e i centri di ricerca, in maniera da conoscere prima dei propri competitori le novità potenzialmente interessanti per un successivo sviluppo.

L'avvento delle terapie avanzate complica questo scenario?

Sicuramente. Intanto perché le terapie avanzate, come dice il nome stesso, hanno bisogno di conoscenze nuove e avanzate, nonché di tecnologie che ne permettano lo sviluppo. Il loro impatto è potenzialmente rivoluzionario, ma dobbiamo imparare a svilupparle e gestirle nella maniera più efficace per i pazienti. La scienza non procede in maniera lineare, ma fa periodicamente salti in avanti, produce innovazioni che poi impiegano anni per divenire routine. Così sarà anche per le cellule CAR-T o per la tecnica CRISPR. Il trasferimento tecnologico di queste innovazioni deve essere guidato da un modello win-win tra il finanziatore e l'utilizzatore della ricerca. È normale che le aziende vogliano fare profitto, ma il profitto deve essere equo. I ricercatori debbono entrare nell'ottica che anche quando gli investimenti sono pubblici è auspicabile che si realizzi una valorizzazione economica dei risultati ottenuti. Se questi sono innovativi e trasferibili ma non si riesce a suscitare l'interesse delle aziende, significa che il ricercatore non è riuscito a dare il giusto valore al proprio lavoro presentandolo in modo adeguato, o non è stato aiutato a dare una appropriata copertura brevettuale alle idee.

In Italia la sinergia pubblico-privato dovrebbe essere potenziata? Come?

Prima di tutto evitando la proliferazione degli uffici per il trasferimento tecnologico e facendo crescere quelli esistenti, dotandoli di risorse umane con la necessaria esperienza e con competenze adeguate, nonché

facilitando una interazione in rete strutturata degli uffici di trasferimento tecnologico. Su questa logica si è mosso il Ministero della Salute che ha stanziato risorse significative del PNC per la costruzione della rete e previsto nella legge delega per il riordino degli IRCCS un percorso per la promozione di spin off. A questo va aggiunto che il Ministero promuove una "Scuola" annuale di trasferimento tecnologico che rappresenta un momento di incontro e confronto.

Un altro aspetto importante è la creazione di una piattaforma unitaria, ovverosia un catalogo in cui figurino, con i dovuti livelli di protezione della proprietà intellettuale, i risultati di tutto il lavoro di ricerca condotto in Italia a cui le aziende possano accedere. Solo così potremo facilitare il rapporto tra ricercatori e aziende. Purtroppo solo un sistema integrato e multidisciplinare può disporre delle molteplici e specifiche competenze necessarie a trasformare un risultato scientifico in un prodotto commerciale.

Riorganizzando il processo di trasferimento tecnologico sarebbe garantito un maggior beneficio per tutti, pubblico e privato?

La presenza di veri esperti e una piattaforma unitaria potrebbe garantire un maggior beneficio sia per i ricercatori sia per le aziende. È necessaria però anche la riforma del Codice della proprietà intellettuale che era stata instradata nella scorsa legislatura e che spero quella attuale voglia riprendere. Il ricercatore deve avere un ritorno dalle proprie scoperte, e questo ritorno non può essere diverso se si lavora per il pubblico o per il privato. È necessario definire un sistema di ripartizione degli utili che tuteli il lavoro di ricerca indipendentemente da dove viene svolto.

Ci sono dei modelli all'estero da cui potremmo prendere spunto per cercare di migliorare la situazione in Italia?

Soprattutto quelli statunitensi, dove il sistema è meno farraginoso e gli stessi ricercatori riescono a sviluppare sistemi di sfruttamento dei risultati della ricerca, anche perché riescono a strutturare meglio la possibilità di acquisire fondi per ricerca da più finanziatori. È necessario costruire un modello in cui i finanziamenti alla ricerca convergano da diversi Ministeri: il Ministero della Salute, che oggi finanzia il 51% di tutta la ricerca competitiva in Scienze della vita, il Ministero dell'Università e Ricerca, il Ministero dello Sviluppo Economico. Il coinvolgimento di quest'ultimo è fondamentale per garantire il giusto *commitment* delle aziende, che spesso in Italia si limitano a fare *fill and finish* e raramente investono nelle prime fasi della ricerca. Questo non rende giustizia alla ricerca italiana che è stata protagonista di scoperte che poi hanno portato allo sviluppo di terapie a grande impatto, come il modello dell'integrasi nella lotta all'HIV. L'interazione con le aziende è fatta di osmosi che deve essere garantita lungo tutto il cammino che porta dalla ricerca di base alla produzione, deve essere costruito un rapporto di fiducia in un'ottica di reciproca soddisfazione.

Cosa ci ha insegnato il Covid sul fronte del trasferimento tecnologico?

Abbiamo toccato con mano come possiamo mettere a punto una piattaforma grazie alla quale trovare

soluzioni per una malattia infettiva specifica che poi può essere usata per altre patologie. Sappiamo infatti che la piattaforma di vaccini a mRNA era allo studio da decenni ma solo sotto la pressione del Covid siamo stati capaci di compiere l'ultimo miglio e di arrivare allo sviluppo di prodotti. E ora vediamo che la ricerca sui vaccini a mRNA ha subito un'accelerazione anche in altri campi. Vediamo anche che il vaccino a vettore adenovirale sta proseguendo nell'impiego di questi vettori per la cura del cancro. Allo stesso modo le cellule CAR-T, oggi usate in oncoematologia, in futuro potranno servire nella cura di altre patologie, incluse quelle infettive. Ancora una volta, esattamente come è successo per l'AIDS, si è creato un meccanismo di ricadute positive che vanno ben al di là della patologia per cui sono state sviluppate**.**

Il Belgio ha deciso di puntare sulla R&S per riqualificare la regione della Vallonia e lo ha fatto attingendo ai fondi europei. Pensa che in Italia si potrebbe fare lo stesso? Cosa manca?

I finanziamenti europei hanno aperto grandi prospettive. Noi abbiamo messo 40 milioni di euro sulle terapie avanzate, affidando il coordinamento delle attività a Franco Locatelli, a questi si aggiungono 70 milioni di euro per le CAR-T, 10 milioni di euro per i *feasibility studies*. I programmi del Ministero della Salute e quelli del MUR sulle nuove tecnologie sono stati in parte allineati e il 40% dei finanziamenti è stato destinato al Sud. Purtroppo oltre ai finanziamenti nelle Regioni del Sud servono le politiche, che consentano ai centri di ricerca e alle aziende di stabilirsi in quelle zone e di rimanerci a lungo.

A COLLOQUIO CON FRANCO LOCATELLI, PRESIDENTE CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ, DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO DI ONCOEMATOLOGIA E TERAPIA CELLULARE E GENICA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ DI ROMA

Professor Locatelli, quali sono i colli di bottiglia che le terapie innovative, per esempio le CAR-T, incontrano nel passare dal laboratorio al mercato e quindi arrivare al paziente?

Premesso che la terapia con cellule CAR-T ha rivoluzionato il trattamento di alcune neoplasie ematologiche, quali la leucemia linfoblastica acuta a differenziazione B-cellulare, i linfomi non-Hodgkin a cellule B e il mieloma multiplo, esistono ancora ostacoli che prevengono una più larga applicazione di questa terapia. Il primo è rappresentato dalla difficoltà di identificare dei partner industriali con cui sviluppare delle corrette modalità di interazione per poter traslare su larga scala i prodotti più promettenti. Le istituzioni accademiche hanno la vocazione a sviluppare approcci innovativi, quali quelli con le cellule CAR-T, e sono ovviamente interessate per motivi scientifici a condurre studi di *proof of principle*, ma per quel che riguarda la traslazione su larga scala, credo che debba per forza esserci un'interazione virtuosa con biotech o aziende farmaceutiche: nessuna istituzione accademica ha la forza e tutto sommato neanche l'esperienza e la capacità per andare a traslare su larga scala questa terapia. Ecco perché ritengo molto virtuoso quel modello di interazione *win-win* che è stato sviluppato, per esempio negli Stati Uniti, dove, per esempio, un'istituzione accademica, l'Università della Pennsylvania, dopo aver validato in studi pilota l'efficacia della terapia con cellule CAR-T, ha passato la mano all'azienda che ha avuto il compito di traslare su larga scala e portare il prodotto sul mercato.

Per quel che riguarda invece la parte pre-clinica e anche la parte relativa agli studi *proof of principle*, l'altro potenziale fattore limitante è rappresentato dai costi di conduzione degli studi di biodistribuzione e tossicologia. Per due ragioni molto semplici: nel nostro Paese ci sono pochi laboratori GMP, certificati cioè per la conduzione di questi studi, e quindi si rischia di avere lunghi tempi di attesa con costi tutt'altro che irrilevanti. Infine, finché gli studi accademici sono in larga prevalenza condotti in un solo centro, il reperimento delle risorse e tutta una serie di controlli di qualità sono relativamente più semplici. Al contrario, quando vengono coinvolti due o tre centri i costi aumentano, e soprattutto si pone l'esigenza di standardizzare i processi manifatturieri nei diversi siti di produzione delle cellule CAR-T e il monitoraggio dei pazienti. Tutti elementi indispensabili per avere dei dati che siano solidi, robusti e compiutamente comparabili.

Quali tra i processi utilizzati per la produzione di CART sono i più promettenti per ottimizzare la produzione e la somministrazione?

Le metodologie di produzione delle cellule CAR-T più promettenti sono quelle basate sull'impiego di vettori

virali, retro e lentivirus, o di metodi di trasduzione non virale, come quello dei trasposoni, anche detto dello *sleeping beauty*. Di fatto, però, entrambe al momento richiedono la manifattura in locali di classe B, cioè in aree classificate, i cui costi di manutenzione/gestione sono particolarmente onerosi. In questo senso potrebbe essere utile avere a disposizione sistemi chiusi, automatizzati, di produzione di cellule CAR-T che renderebbero più standardizzato l'approccio, contribuendo a ridurre i costi di produzione.

Che ruolo ha la collaborazione tra pubblico e privato nei modelli di produzione delle CAR-T? Quale è il potenziale ancora inespresso di queste sinergie?

La collaborazione è fondamentale, anche per quanto detto prima. Purtroppo, l'Italia a volte viene considerata più come terra di mercato piuttosto che di sviluppo. E questo, onestamente, è un peccato: nell'ambito delle terapie geniche, per esempio, il Paese si è largamente distinto. Basti pensare che la prima terapia genica a base di cellule staminali emopoietiche approvata in Europa è stata scoperta in Italia. Nonostante questo abbiamo osservato negli anni scorsi una forte resistenza a investire nel nostro Paese, anche se qualcosa sta cambiando. Però, indubitabilmente, si potrebbe fare di più. L'altro punto su cui attiro l'attenzione è che le grandi aziende farmaceutiche identificano e investono su siti manifatturieri per la produzione dei loro prodotti cellulari in Paesi diversi dall'Italia, come Svizzera, Germania, Olanda, Belgio. *E anche in questo caso è un peccato.*

Come può fare l'Italia ad attirare gli investimenti delle aziende lungo tutte le fasi dello sviluppo di una terapia innovativa?

Ci sono diversi livelli su cui è opportuno puntare. Il primo è quello della valorizzazione dei prodotti sviluppati nei laboratori di ricerca e sviluppo del nostro Paese. Il secondo pertiene all'acquisizione di questi prodotti, una volta completati gli studi *proof of principle*. Il terzo è la possibilità di stabilire dei siti manifatturieri nel nostro Paese. Peraltro, il modello di manifattura decentralizzata mi risulta in questa fase storica riscontrare particolare favore da parte della European Medical Agency.

Questo permetterebbe anche di accorciare i tempi di attesa a favore dei pazienti?

Assolutamente sì. Per esempio, se possiamo lavorare con un prodotto fresco, in media, riusciamo a passare da 5/6 settimane a 2, un significativo vantaggio per malati che hanno una patologia instabile e difficile da tenere sotto controllo.

La digitalizzazione può giocare un ruolo nella gestione di questi pazienti?

Certamente. Può rendere più facile il monitoraggio dei pazienti una volta dimessi dopo l'infusione e anche favorire l'acquisizione dei dati di persistenza delle cellule CAR-T o di biomarkers indiretti di efficacia.

Esistono dei modelli di gestione delle terapie con cellule CAR-T a cui potremo ispirarci?

In generale, sarebbe necessario sviluppare maggiori iniziative accademiche in rete, che siano complementari

rispetto ai prodotti commercialmente disponibili. In questa direzione si sono mossi in Spagna, dove esistono siti manifatturieri accademici che distribuiscono i prodotti ai siti dove poi vengono eseguite le infusioni. Seguendo la stessa logica della Spagna, con i fondi del PNRR, il Ministero dell'Università e della Ricerca ha creato un centro nazionale dedicato alla terapia genica e alla terapia con RNA, mentre il Ministero della Salute, con i fondi del piano complementare, ha varato un'iniziativa per creare un *Hub Life Science* con modello *hub and spoke* sulle terapie avanzate.

In Belgio la regione della Vallonia è stata riqualificata sul fronte ricerca e sviluppo attingendo a dei fondi europei. In Italia si potrebbe agire allo stesso modo per valorizzare le regioni del Sud?

Con il PNRR, le risorse sono state messe a disposizione, è stata definita la progettualità, e il modello di lavoro in rete è stato chiaramente non solo ipotizzato, ma addirittura ben definito. Si sono create così tutte le condizioni per poter sviluppare collaborazioni che coinvolgano in maniera importante i centri del Sud. Come altro esempio degli investimenti fatti per il Sud, cito come altamente promettente un progetto sostenuto dalla Regione Puglia che vedrà lo sviluppo di un sito manifatturiero per le cellule CAR-T a Lecce, ove vi sarà piena integrazione con l'ecosistema della ricerca garantito dall'Università del Salento e dal Polo di Nanotecnologie del CNR. Dobbiamo lavorare per far crescere il nostro Paese in maniera omogenea e non allargare la forbice fra aree territoriali che hanno maggiori investimenti e sono in grado di sfruttarli e altre che invece non riescono a farlo.

CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Le biotecnologie rappresentano un **settore multiforme e trasversale** che parte dalla salute dell'uomo per entrare in ogni comparto dell'economia, disseminando innovazione. Si tratta di un settore strategico di grande rilievo per le *life science*s, a partire dalla diagnostica avanzata, passando per lo sviluppo di nuovi materiali e arrivando alla creazione di terapie personalizzate grazie a processi produttivi innovativi. **L'Italia è uno dei principali Paesi europei che investe nell'innovazione e nella tecnologia in ambito medicale**, grazie all'operato di imprese consolidate e startup all'avanguardia. La forza del settore intero è stata anche dimostrata dalla sua capacità di resistenza alla crisi economica durante la quale il contributo al PIL della filiera del comparto è stato pari al 10%. Esistono numerosi progetti di innovazione e nuove imprese che hanno l'obiettivo di favorire **l'integrazione tra ricerca, industria e mercato,** mettendo al centro il trasferimento scientifico e tecnologico e, anche se il quadro normativo risulta piuttosto frammentato, l'Italia resta un'eccellenza mondiale nel comparto. Basti d'altronde pensare che il 48,5% delle imprese del biotech italiano è dedicato all'ambito salute e l'11,5% all'ambito GPTA (Genomica, Proteomica e Tecnologie Abilitanti). Il fatturato generato dall'intero comparto nel 2020 è stato pari a 10,242 miliardi di euro, con l'ambito salute che mantiene la sua preponderanza, grazie ad una quota pari al 73,9% del totale del comparto. **Dalla sua parte il Belgio** ha una produzione farmaceutica che copre il 16% dell'intera produzione UE e si distingue per essere **il principale centro logistico europeo per la distribuzione di prodotti farmaceutici nel resto del mondo**. È, inoltre, uno dei **maggiori Paesi per investimenti in ricerca e sviluppo**, sia a livello pro-capite sia per azienda. Il Belgio è anche diventato uno dei principali produttori di vaccini contro il Covid-19, fatto che ha favorito l'enorme crescita dell'83% in termini di valore aggiunto del settore nel 2021.

I due paesi sono caratterizzati da ecosistemi diversi con differenze che vanno dal quadro macroeconomico, alla struttura delle imprese (dimensione di impresa e forza lavoro), agli investimenti in Ricerca e Sviluppo, alla struttura delle reti e dei distretti all'interno delle Regioni. Inoltre la posizione geografica del Belgio insieme alla normativa indirizzata con target specifico al sostegno del settore del *red biotech* ha garantito nel tempo il consolidamento della sua posizione in Europa come *hub* per il comparto delle biotecnologie medicali. Le caratteristiche del contesto italiano hanno invece visto la prevalenza di politiche di tipo trasversale, sotto al cappello di interventi di politica industriale o di sostegno alla Ricerca e Sviluppo che toccano, tangenzialmente, anche il settore delle *life sciences*.

Entrambi i paesi però, oggi, **si trovano di fronte alla necessità di sostenere e consolidare la loro posizione competitiva nel comparto** anche alla luce degli obiettivi di recuperare e rafforzare la produzione, la ricerca e l'attrattività dell'industria chimica e farmaceutica all'interno dell'UE, e posti sia all'interno della strategia industriale che della nuova strategia farmaceutica per l'Europa. **Esempio lampante di questa sfida sono gli ATMP**

e, al loro interno, le terapie CAR-T. Dalla ricerca clinica alla gestione del paziente, passando per i modelli di produzione e la definizione di nuovi modelli di pagamento, **queste terapie pongono in capo ai sistemi sanitari e ai Governi l'esigenza di cambiare il paradigma organizzativo, gestionale e di copertura economica**.

Tutto questo richiede una collaborazione tra le parti interessate nella spinta generale a muoversi rapidamente, stimolare l'innovazione e ottenere risultati. Dal canto loro i Governi hanno in capo la responsabilità di provvedere non solo **all'implementazione delle politiche esistenti ma all'identificazione di nuove aree di interesse per sviluppare raccomandazioni e politiche concrete**.

È infatti una responsabilità politica quella di rendere realmente abilitanti gli strumenti e le misure messe a punto, a livello Europeo e nazionale, nel tempo. La trasformazione ha necessariamente un carattere di lungo periodo e quindi le soluzioni richiedono il coinvolgimento attivo di tutte le parti interessate. Come ogni processo di visione strategica, a maggior ragione quando obiettivo comune è la salute pubblica, oltre che la competitività industriale, è prioritario creare un ambiente favorevole a stimolare e facilitare l'innovazione e l'accesso ad essa, **in collaborazione con l'industria** che, come abbiamo visto, gioca in entrambi i paesi un ruolo rilevante. **La complementarità tra i due modelli** (italiano e belga) **apre a scenari futuri di collaborazione** che già **si stanno manifestando nella partecipazione dei due paesi a iniziative di collaborazione internazionale tra stati membri**, sotto forma di Importanti Progetti di Interesse Comune Europeo (IPCEI). Belgio e Italia si ritrovano infatti già a cooperare nell'ambito di uno di questi progetti: tra gennaio e marzo 2022 entrambi gli stati hanno firmato l'accordo che vedrà sedici governi europei impegnati in un processo di condivisione di conoscenze volto allo sviluppo di prodotti e processi biomedici innovativi.

I-Com – Istituto per la Competitività

Rome
Piazza dei Santi Apostoli 66
00187 Rome, Italy
info@i-com.it
www.i-com.it

I-Com – Institute for Competitiveness

Brussels
Avenue des Arts 50
1000 Brussels, Belgium
www.i-comEU.eu