

Le nuove traiettorie geografiche dell'industria farmaceutica globale

Lucia Simonetti*

Parole chiave: *Big Pharma, strategie di Ricerca e Sviluppo, modello nichebuster*

1. Introduzione

La grande peculiarità dell'industria farmaceutica consiste nella necessità di conciliare il proprio legittimo interesse commerciale (finalità privata) con la tutela della salute (finalità pubblica), due obiettivi non sempre convergenti. Le aziende più grandi, le cosiddette *Big Pharma*, sono in grado di guidare il mercato grazie ai brevetti detenuti, alle ingenti risorse dispiegate nel settore ricerca e sviluppo e, non ultimo, a una *supply chain* organizzata in maniera estremamente efficiente, con strutture produttive e distributive strategicamente localizzate in differenti Paesi. Attualmente, lo scenario della produzione dei farmaci è ancora dominato da Stati Uniti ed Europa, che detengono il maggior potenziale innovativo. All'orizzonte si delineano tuttavia alcuni cambiamenti. Le politiche di contenimento dei costi nei Paesi avanzati, le scadenze brevettuali, la crisi di produttività della ricerca e il problema dei rimborsi impattano fortemente sul *business model* del settore, mentre l'aumento della popolazione e dei consumi nei Paesi emergenti e i progressi delle aziende ivi localizzate rischiano di spostare qui il baricentro della produzione e del consumo di farmaci.

L'articolo si propone, quindi, di delineare la nuova geografia dell'industria farmaceutica, anche alla luce delle nuove e peculiari tendenze localizzative del comparto Ricerca e Sviluppo (R&S).

Nella prima parte del contributo vengono illustrati la struttura e il modello organizzativo del mercato farmaceutico globale, presentandone i principali dati. A seguire, è analizzata la situazione nei Paesi cosiddetti *farmaemergenti*, le cui dinamiche sono suscettibili di generare nuove potenzialità e nuovi rischi per le industrie europee e statunitensi. Nell'ultima parte, infine, vengono delineati, alla luce dei principali *driver* di cambiamento in corso, i potenziali scenari a livello globale.

2. La struttura del mercato farmaceutico

L'industria farmaceutica ha un carattere molto particolare. Settore di punta di un'economia avanzata, branca di alta tecnologia e base della sicurezza

* Napoli, Università degli Studi Federico II, Italia.

sanitaria nazionale, ha natura e finalità duplice. Se il suo primo obiettivo è studiare e sviluppare soluzioni per tutelare e migliorare la vita dei pazienti, al contempo, come ogni altra attività industriale, persegue la creazione di valore e la competitività dal punto di vista economico ed è, in più, tra i settori più potenti al mondo. Di conseguenza, anche la stessa natura della responsabilità d'impresa è duplice, essendo da un lato di carattere socio-sanitario, dall'altro di tipo economico-finanziario. Tutto ciò richiede un ponderato equilibrio tra legittimo interesse commerciale e tutela della salute pubblica, finalità che non sempre, o forse quasi mai, coincidono.

Per soddisfare la sempre maggiore pressione e le nuove esigenze del mercato, l'industria farmaceutica ha affrontato, a partire dagli anni '90 del secolo scorso, un rilevante processo di concentrazione. Numerose operazioni di fusioni e acquisizioni hanno portato alla creazione di veri e propri colossi, che, operando spesso come un unico *business group*, riescono a esercitare una rilevante influenza politica, economica e sociale. Queste *Big Pharma* detengono una posizione dominante nello scenario di riferimento, grazie al numero di brevetti detenuti, alla possibilità di dispiegare ingenti risorse nella ricerca e nel marketing e a una *supply chain* strutturata in una vasta rete di unità di produzione, canali distributivi e centri di ricerca e sviluppo localizzati in diversi Paesi chiave. Solo per citare qualche esempio, Johnson&Johnson (JNJ) opera in più di 60 nazioni, GlaxoSmithKline (GSK) in oltre 150, con 86 unità produttive in 36 paesi e grandi centri di R&S negli Stati Uniti, nel Regno Unito, Spagna, Belgio e Cina. Teva Pharmaceuticals (TEVA) opera in 60 Paesi e distribuisce i suoi prodotti in oltre 120 mercati, Eli Lilly and Company (LLY) ha impianti di produzione in tredici nazioni, strutture di R&S in otto e commercializza i suoi prodotti in 125 Paesi.

La figura 1 mostra le prime dodici aziende farmaceutiche sulla base dei ricavi relativi all'anno 2013. La metà di esse hanno sede negli Stati Uniti.

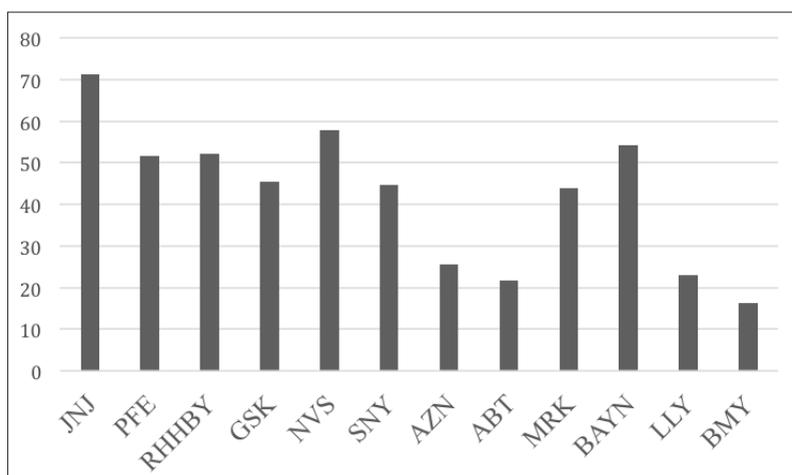


Fig. 1 – Le prime dodici industrie farmaceutiche per fatturato. Miliardi di US \$, anno 2013.
Fonte: Benson (2015).

Se si guarda alle dinamiche interregionali (*buyer e target* in differenti regioni) si evince come, nel 2015, le operazioni di concentrazione con il valore più alto siano avvenute tra gli Stati Uniti e l'Europa occidentale (Imap, 2016). Nel 2015 il maggior numero di M&A sono state registrate negli Stati Uniti e in Cina, che primeggiano sia come nazioni acquirenti sia come nazioni di destinazione. A notevole distanza seguono la Francia, il Canada e il Regno Unito. L'Italia si distingue per essere un Paese *target* delle operazioni di concentrazione, essendo stata oggetto di venti acquisizioni a fronte delle tredici effettuate.

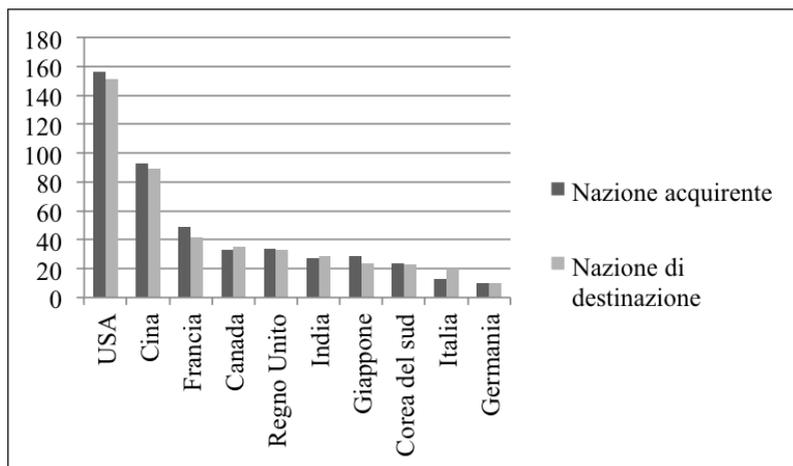


Fig. 2 – I 10 Paesi interessati dal maggior numero di fusioni e acquisizioni farmaceutiche, 2015.
Fonte: Statista, 2016.

Il processo di aggregazione degli ultimi decenni trova le sue motivazioni nella necessità di ampliare la gamma produttiva, facilitare gli scambi commerciali, aumentare la copertura geografica e sfruttare le economie di scala nel marketing e negli investimenti in ricerca e sviluppo. La *ratio* principale dei più recenti processi di M&A sembra tuttavia principalmente attribuibile allo scambio strategico di *asset*. Ben il 41% delle operazioni di concentrazione è stato dettato, infatti, dalla volontà di accedere a nuove molecole o prodotti nella fase di ricerca e sviluppo (Imap, 2013). Si tratta di una situazione generatasi soprattutto a seguito dell'affermarsi del paradigma delle biotecnologie¹, frontiera dell'innovazione farmaceutica, che ha indotto le *Big Pharma* a cercare di stabilire sinergie con piccole aziende specializzate, al fine di sopperire alla minore produttività della ricerca tradizionale.

Dal punto di vista della collocazione geografica, il settore Ricerca e Sviluppo in campo farmaceutico si presenta altamente concentrato in un esiguo numero di Paesi, principalmente in Europa Occidentale, in Nord America e in quattro Paesi asiatici (Giappone, Cina, India e Singapore). Limitata è invece la presenza di tali attività in Africa, Sud America e Medio Oriente.

¹ I farmaci biotecnologici sono prodotti attraverso molecole naturali complesse, derivate spesso da organismi viventi, e vengono utilizzati contro cancro, diabete, HIV, malattie cardiovascolari, neurologiche, respiratorie e autoimmuni.

Questo delicato settore, tuttavia, si trova attualmente in una complessa fase di transizione, non solo dal punto di vista strutturale e organizzativo, ma anche dal punto di vista della localizzazione geografica.

A seguito dell'ondata di M&A, infatti, numerose compagnie farmaceutiche si erano trovate a gestire molteplici *hub* di ricerca sparsi in tutto il mondo: Pfizer negli Stati Uniti e nel Regno Unito; AstraZeneca in Svezia, USA, Canada e Regno Unito; Roche negli Stati Uniti e in Svizzera; Novartis nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in Svizzera, GSK negli Stati Uniti e nel Regno Unito.

A questo modello strutturato per grandi *hub* si sta gradualmente affiancando, e in molti casi sostituendo, un modello completamente diverso, organizzato per poli d'innovazione. Nell'ultimo decennio, infatti, le strategie delle grandi aziende farmaceutiche sono state contrassegnate dalla volontà di localizzarsi all'interno di *hotspot* delle bioscienze (poli di innovazione come Boston, San Francisco, San Diego, Cambridge, Londra, Shanghai), che sempre più rappresentano i centri chiave per la ricerca scientifica di avanguardia (Gautam e Pan, 2015).

Si tratta di un passaggio reso possibile dalla diversificazione dei *players* nel mercato farmaceutico, che sta creando le condizioni per l'abbandono del modello dell'innovazione confinata nei laboratori aziendali. Le grandi imprese, tradizionalmente legate alla tutela della proprietà intellettuale generata internamente, si schiudono a logiche di innovazione aperta, promuovendo iniziative a cui sono chiamate a partecipare piccole imprese biotech, istituzioni di ricerca e singoli gruppi di ricercatori esterni all'impresa (Sorrentino, 2016). Si vanno così strutturando veri e propri *knowledge ecosystem*, ossia sistemi complessi di imprese ad alta intensità di conoscenza, caratterizzati da un decentramento decisionale e da un'organizzazione in continua evoluzione, che prevedono strategie di *coopetition* (competizione e cooperazione) sia tra i soggetti interni che verso i soggetti esterni.

Pioniera in tal senso è stata Novartis, che ha trasferito, nei primi anni Duemila, la sua sede di ricerca a Cambridge, in Massachusetts. Si può citare, inoltre, il caso di Roche, che ha chiuso il suo sito di Nutley, nel New Jersey, spostandosi a New York City e consolidando parallelamente le strutture di ricerca negli Stati Uniti a South San Francisco. Nel 2013, AstraZeneca ha annunciato di voler trasferire la propria sede di ricerca di Alderley Park, a Cambridge, nel Regno Unito, un altro ricco ecosistema scientifico e imprenditoriale, ottenendo nel febbraio 2015 la licenza alla costruzione del nuovo sito, destinato a diventare il più grande centro di ricerca oncologica della compagnia. Infine, nel 2013, JNJ si è insediata in alcuni luoghi nevralgici della ricerca medica e farmaceutica globale, quali San Francisco, Boston, Londra e Shanghai. Aziende come Merck, BMS e molte altre stanno oramai seguendo questa tendenza.

Certamente, i grandi *hub* non sono scomparsi: si possono menzionare, ad esempio, i siti di Roche e Novartis a Basilea, in Svizzera, il sito di Lilly a Indianapolis e di Merck nel New Jersey, ma l'orientamento alla strutturazione di un modello per *hotspot* sembra ormai evidente (Gautam e Pan, 2015).

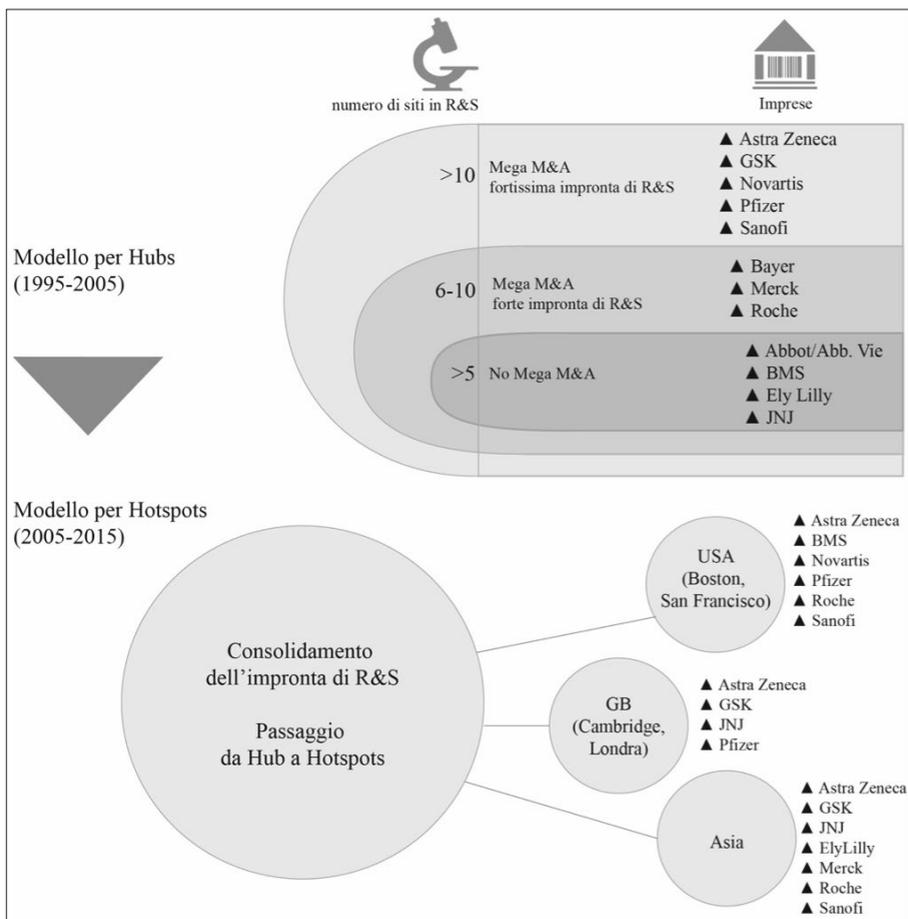


Fig. 3 – La nuova organizzazione geografica del settore R&S farmaceutico. Dal modello per *hub* al modello per *hotspot*.

Fonte: adattamento su Gautam e Pan (2015).

3. Dal modello *Blockbuster* al modello *Nichebuster*

Il settore farmaceutico internazionale ha un'elevatissima intensità di R&S. Tuttavia, nonostante il trend annuo del numero di progetti condotti dalle grandi aziende farmaceutiche dal 2001 al 2014 mostri un aumento costante (fig. 4), il tasso di successo dei progetti R&S è diminuito, e il settore si trova attualmente alle prese con rilevanti difficoltà sul fronte dell'innovazione².

Dopo l'intenso sfruttamento del modello basato sulla biologia tradizionale e sulla chimica organica e inorganica, l'industria sta attualmente incontrando, in effetti, ingenti problemi nello sviluppo di nuove molecole. Nonostante il modello delle biotecnologie sia molto promettente, occorrerà infatti ancora

² È interessante considerare che i progetti si focalizzano generalmente sugli stessi campi. In particolare, è la ricerca sul cancro a dominare la R&S del settore farmaceutico, rappresentando il 31% del totale dei progetti.

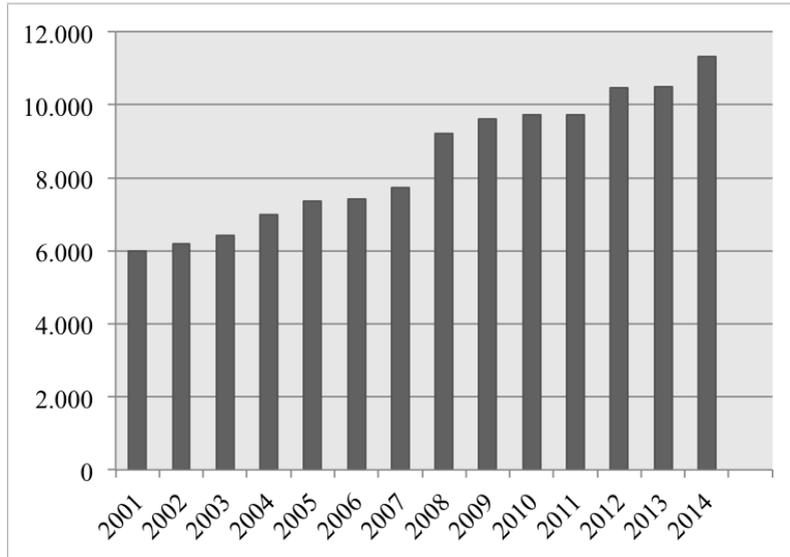


Fig. 4 – Numero di progetti R&S delle industrie farmaceutiche per anno.

Fonte: Pharmaproject Pipeline (2014).

attendere affinché i risultati possano essere paragonabili, quantitativamente e qualitativamente, a quelli degli anni Sessanta, epoca d'oro della scoperta di nuovi principi attivi.

Tra i motivi del drastico calo della produttività va incluso il *business model* del settore farmaceutico, dominato, dagli anni Novanta alla metà degli anni Duemila, da una diffusa “*blockbuster culture*”³, che ha largamente distorto l'allocatione dei fondi per la ricerca e lo sviluppo. La maggior parte dei farmaci più venduti nel corso del decennio 1995-2005 appartenevano, infatti, alle aree terapeutiche della *primary care*, che ha rappresentato circa l'80% dei ricavi per la maggior parte delle grandi multinazionali farmaceutiche.

Di fatto, l'obiettivo principale delle ricerche finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci era proprio la realizzazione del *blockbuster* perfetto, che, anche grazie alla protezione brevettuale, assicurava elevati profitti consentendo, al tempo stesso, di ripartire i costi di R&S su un numero molto elevato di vendite⁴. A fronte di un maggiore impegno nel marketing, molte industrie hanno preferito una minore assunzione di rischi nella fase di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci. In tal modo, al crescente processo di integrazione orizzontale

³ Un farmaco è considerato *blockbuster* quando è venduto per più di un miliardo di dollari l'anno.

⁴ La protezione brevettuale garantisce un periodo di esclusività di venti anni per la scoperta di un determinato principio attivo (brevetto di prodotto) o di un processo di sintesi di una molecola (brevetto di procedimento). Al termine della posizione di monopolio il prezzo del farmaco cala, a causa della maggiore concorrenza e della comparsa dei generici, commercializzati con il nome del principio attivo. L'ondata delle scadenze brevettuali ha avuto il suo picco più importante nel 2007 e a oggi, per la grande maggioranza dei farmaci che interessano le più importanti patologie, destinati a grandi popolazioni di pazienti e che insistono nella *primary care*, il brevetto è ormai scaduto. Le prossime scadenze si concentreranno, pertanto, su segmenti più specialistici.

realizzato attraverso la citata fase di fusioni e acquisizioni, si è accompagnato negli ultimi anni un ampio processo di disintegrazione verticale relativo al settore R&S, che si è manifestato attraverso il ricorso all'*outsourcing*, oppure acquistando da compagnie operanti nel ramo delle biotecnologie molecole che, pur essendo più costose, hanno maggiori opportunità di successo.

Un'ulteriore tattica consiste nell'immissione sul mercato di un gran numero di farmaci di seconda generazione, che rappresentano in pratica nuove varianti di vecchie molecole il cui brevetto è scaduto, rilasciate in una forma leggermente modificata (*me-too drugs*)⁵, in modo da ottenere nuovi brevetti, proteggendosi dalla concorrenza dei generici.

Quest'ultima strategia, per lungo tempo proficua, ha in parte ceduto sotto i colpi della crisi economica, quando i sistemi sanitari nazionali hanno cominciato a pretendere la dimostrazione del valore sia farmacologico che economico, come conditio sine qua non per i rimborsi dei farmaci. Il ricorso sempre più massivo, nei Paesi OCSE, all'HTA⁶ è stato uno degli elementi chiave nel determinare la fine del blockbuster model, cui si va ormai sostituendo il nichebuster model.

Nell'ultimo decennio, infatti, le multinazionali del farmaco sono andate sempre più spostando la loro attenzione dalla *primary care* per concentrarsi sui farmaci specializzati, spesso prodotti attraverso le biotecnologie e destinati al trattamento delle malattie rare e di differenti forme di cancro. Essendo rivolti a mercati di nicchia, per i quali non esistono terapie già consolidate, le industrie possono richiedere, per questa tipologia di farmaci, prezzi molto più alti rispetto a quelli esigibili in mercati già saturi.

Al centro del modello *nichebuster* si ritrovano le politiche volte ad incoraggiare la produzione dei farmaci cosiddetti orfani, ossia quelli indicati per il trattamento di una malattia rara, per la quale, secondo gli standard europei, si intende una malattia che colpisce cinque persone o meno su 10.000⁷. In Europa, così come nel Nord America, quando un farmaco viene riconosciuto come orfano, l'azienda che lo produce beneficia di vantaggi significativi, quali un percorso di autorizzazione accelerato, un credito d'imposta supplementare, aiuti finanziari alla ricerca e periodi di esclusività più estesi. Si tratta di un mercato in pieno sviluppo, se si considera che nella sola Unione europea tra gennaio 2006 e ottobre 2014 sono stati riconosciuti 66 farmaci orfani.

Il modello *nichebusters* è dunque basato sulla personalizzazione del trattamento, che viene scisso in nicchie estremamente redditizie. Questa pratica di "frazionamento" delle indicazioni terapeutiche è divenuta ormai la principale

⁵ Si tratta di farmaci i cui benefici clinici per il paziente sono solitamente simili a quelli ottenibili con molecole già disponibili e appartenenti alla stessa classe farmacologica. È ovvio che, se la scadenza dei brevetti, con l'immissione sul mercato dei farmaci generici, costituisce per un'industria il principale stimolo ad una nuova ondata di R&S, la strategia delle *me too drugs* costituisce un rilevante freno ad una reale innovazione del settore.

⁶ L'Health Technology Assessment (HTA) è un'analisi multi-disciplinare che esamina gli effetti a lungo termine di eventuali terapie basate su tecnologie sanitarie nuove o già esistenti al fine di supportare le decisioni in materia di assistenza sanitaria.

⁷ Va anche detto che, con i progressi della biotecnologia e lo sviluppo di test genetici destinati a consentire una medicina maggiormente personalizzata, la linea di demarcazione tra malattie rare e malattie comuni sta diventando sempre più malleabile.

strategia aziendale per aumentare le vendite dei farmaci orfani, nonché per ottenere ulteriori periodi di esclusività estendendo i periodi di protezione, ripristinando in tal modo la redditività di un farmaco il cui brevetto è scaduto.

In effetti, i prezzi esorbitanti pagati ai farmaci orfani e i vantaggi loro concessi stanno completamente modificando le dinamiche di ricerca clinica del settore farmaceutico. Si consideri, ad esempio, che alla fine del 2014, negli Stati Uniti si stavano studiando sette diversi farmaci per trattare la stessa rarissima forma di cancro polmonare che colpisce solo poche migliaia dei pazienti. È ovvio che, in tal modo, le risorse per la ricerca rischiano di essere allocate in maniera distorta, deviando gli incentivi economici che potrebbero permettere una ricerca medica efficace e pienamente rispondente alle esigenze dei pazienti, e ricreando, in tal modo, una situazione che sembra fin troppo simile alla inefficiente concentrazione di risorse finanziarie tipica del modello *blockbuster*.

Dal punto di vista dell'organizzazione geografica della produzione farmaceutica, lo slittamento verso il modello *nichebuster* riveste una grande importanza, poiché determina una cesura nei modelli di produzione e consumo tra Paesi OCSE, le cui industrie vanno ormai sempre più ricercando segmenti di nicchia in cui inserirsi, e Paesi farmaemergenti⁸, in cui produzione e consumo sono rivolti maggiormente a farmaci generici.

4. I principali dati dell'industria farmaceutica mondiale

I più recenti dati dell'IMS (2014) restituiscono una fotografia del mercato farmaceutico mondiale dominato dall'America del Nord (Stati Uniti e Canada da soli rappresentano il 44,5% del mercato globale). L'Europa detiene una quota pari al 25,3% e il Giappone l'8,9%. L'Africa, l'Asia e l'Australia costituiscono il 16,6% del mercato, mentre l'America Latina il 4,7%.

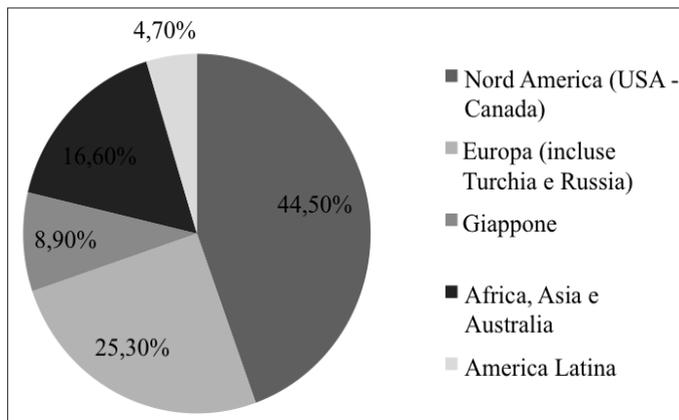


Fig. 5 – Ripartizione del mercato farmaceutico mondiale (% vendite 2014).

Fonte: IMS, 2015.

⁸ Secondo l'IMS i Paesi "pharmerging" sono quelli con una crescita della spesa superiore a un miliardo di dollari e un Prodotto interno lordo pro capite inferiore ai 25.000 dollari nel periodo di riferimento 2012-2016.

Nel 2013 i principali Paesi per vendite farmaceutiche sono stati gli Stati Uniti, con 347.201 milioni di dollari, seguiti a distanza dal Giappone (112.621 milioni di dollari), dalla Cina (86.589 milioni di dollari) e dai "top 5" europei: Germania, Francia, Regno Unito, Spagna e Italia.

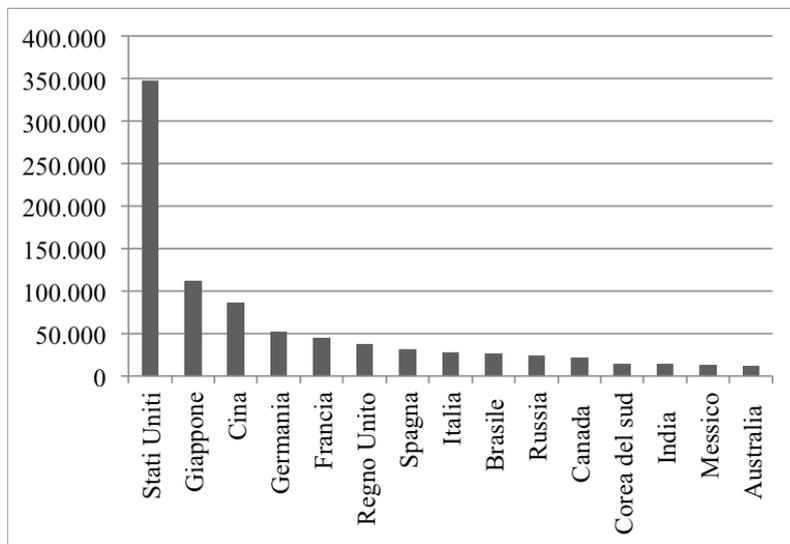


Fig. 6 – Principali Paesi per vendite farmaceutiche (milioni di dollari, 2013).

Fonte: IFPMA, 2015.

A partire dalla crisi economica mondiale del 2008, la spesa farmaceutica dei Paesi Ocse è cresciuta a ritmi meno elevati rispetto agli anni precedenti, a causa delle politiche di contenimento dei costi e della concomitante scadenza brevettuale di alcuni farmaci bestseller. Nel 2013 la spesa complessiva dell'area OCSE per l'acquisto di farmaci ammontava approssimativamente a 800 miliardi di dollari (circa il 20% dell'intera spesa sanitaria), con una spesa pro capite pari a 500 dollari.

A livello geografico esistono tuttavia grandi disparità, che riflettono le differenze di volumi, modelli di consumo e politiche di prezzo dei farmaci. Gli Stati Uniti, ad esempio, registrano la spesa farmaceutica più alta in assoluto, pari a più di 1.000 dollari pro capite (oltre il doppio della media). Anche il Giappone (752), la Grecia (721) e il Canada (715) spendono più rispetto agli altri Paesi Ocse, mentre dall'altra parte della classifica si colloca la Danimarca, con una spesa relativamente inferiore (240 dollari, la metà della media).

È importante notare che i dati si riferiscono solo alla spesa farmaceutica al dettaglio, ovvero ai farmaci dispensati ai pazienti mediante prescrizione medica (che costituiscono l'80% della spesa al dettaglio) o acquistati over the counter (20%). Non sono inclusi, ad esempio, i farmaci somministrati in ospedale, che aggiungerebbero dal 10 al 20% in più a rispetto alla spesa al dettaglio (Belloni et al., 2015), a seconda delle politiche di budget.

Va inoltre notato che il trend di spesa farmaceutica è il risultato di una

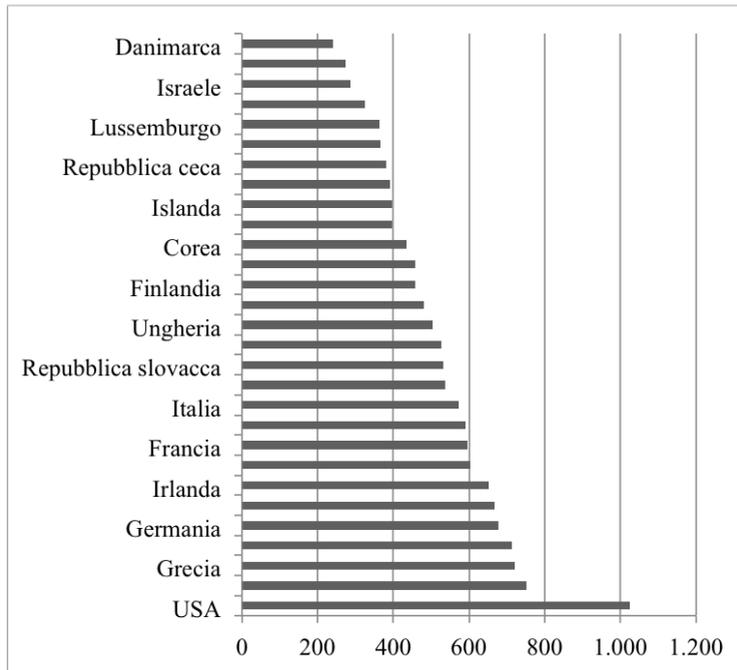


Fig. 7 – Spesa pro capite per prodotti farmaceutici al dettaglio (US \$, 2013 o anno più recente).
Fonte: OECD Health Statistics, 2015.

serie di fattori che sono difficili da isolare (variazioni dei prezzi, delle quantità di farmaci consumate, del mix terapeutico) e che a loro volta dipendono da un'altra serie di elementi, che incidono in maniera differente nei diversi Paesi, e che sono relativi ai trend demografici ed epidemiologici, alle dinamiche interne al mercato farmaceutico (ingresso di nuovi farmaci, scadenze brevettuali) e ai cambiamenti nelle pratiche mediche e nelle politiche farmaceutiche.

In media, i Paesi OCSE spendono l'1,4% del loro PIL in prodotti farmaceutici al dettaglio, di cui lo 0,8% fa capo al settore pubblico e lo 0,6% a quello privato. La Grecia spende il doppio della media (2,8%, di cui 1,9% di spesa pubblica e 0,9 di spesa privata). Anche l'Ungheria, il Giappone e la Repubblica slovacca spendono più del 2% del PIL in medicinali. Gli Stati Uniti e il Canada si collocano sotto la soglia del 2%, seguiti da Italia, Spagna, Francia e Germania. Danimarca e Norvegia spendono invece meno della media (0,6 e 0,5, rispettivamente). Va considerato, naturalmente, che la ripartizione tra pubblico e privato è estremamente variabile, con Paesi come la Germania o i Paesi Bassi in cui la spesa è per oltre il 75% pubblica, e altri (Usa, Canada, ma anche Polonia o Ungheria), in cui questa componente è inferiore al 40%.

Le previsioni IMS indicano un aumento della spesa nei mercati sviluppati. Una forte crescita, in particolare (non in linea con la crescita della popolazione) è prevista entro il 2018 nel mercato statunitense, ed è attribuibile alle minori scadenze brevettuali rispetto agli anni precedenti, al lancio di prodotti innovativi e all'aumento dei prezzi dei medicinali. Solo per Francia e Spagna è prevista una contrazione, a causa delle politiche governative di contenimento

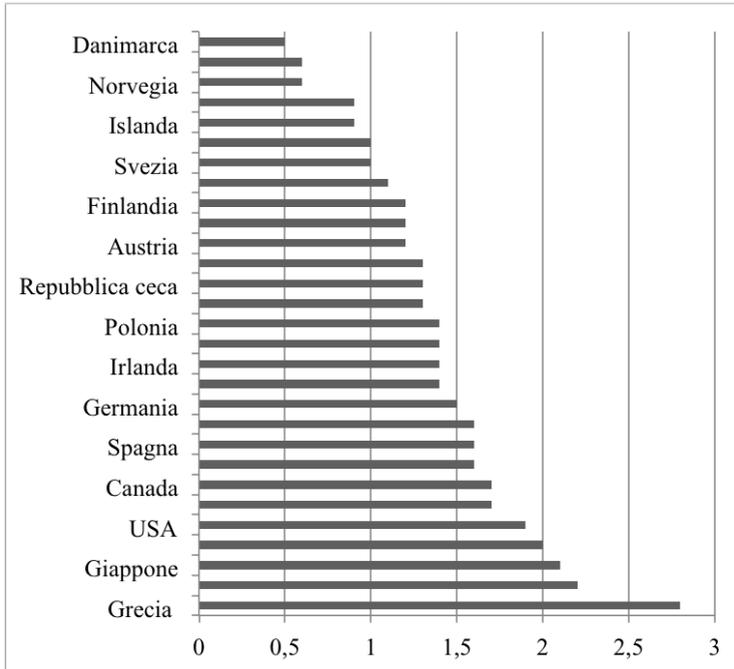


Fig. 8 – Spesa pubblica e privata per prodotti farmaceutici (% sul PIL, 2013 o anno più recente).
Fonte: OECD Health Statistics, 2015.

della spesa. Una crescita spettacolare, pari al 70%, è prevista per la Cina. Nonostante le prospettive più che positive per i mercati emergenti, risulta comunque evidente la grande differenza di spesa pro capite rispetto ai mercati più sviluppati.

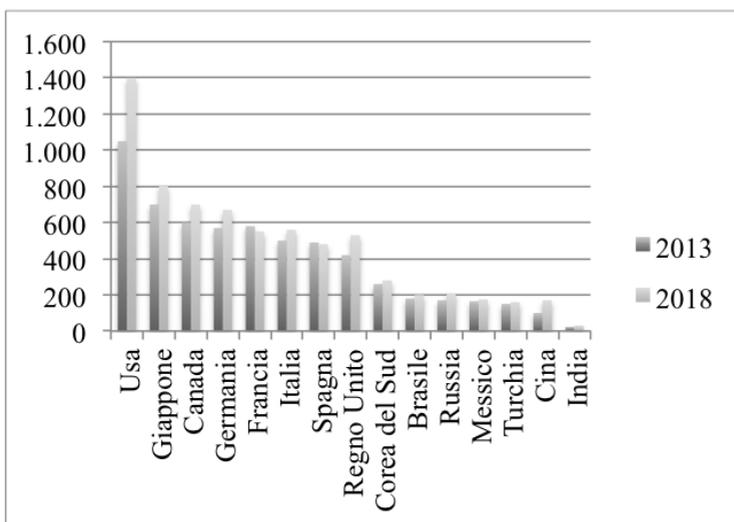


Fig. 9 – Spesa farmaceutica pro capite, 2013 vs 2018 (dollari).
Fonte: IMS, 2014.

5. I Paesi farmaemergenti

A partire dalla metà degli anni 2000 è stata la domanda proveniente da Asia, America Latina, Russia, Medio Oriente e Africa a continuare a guidare la crescita dei profitti dell'industria farmaceutica mondiale, scalzando Nord America ed Europa.

Questo cambiamento risulta evidente analizzando la provenienza geografica dei ricavi delle dodici maggiori multinazionali farmaceutiche. Nel decennio 1995-2005, infatti, queste compagnie realizzavano nella regione dell'Asia-Pacifico e nei mercati emergenti meno del 20% dei propri guadagni. Nel decennio successivo (2005-2015), tale quota è salita ad almeno il 25%, con picchi anche molto più elevati per alcune compagnie (per Sanofi, ad esempio, la percentuale è stata del 35%). *Driver* di questa crescita è stata in particolare la Cina, ma anche Brasile e Russia hanno contribuito in modo significativo (Gautam e Pan, 2015).

Si può rinvenire, tuttavia, una biforcazione in queste dinamiche geografiche Est-Ovest, in relazione alla diversificazione dei portafogli aziendali tra *primary* oppure *specialty-heavy business*.

Nel periodo 2000-2015, ad esempio, aziende come AstraZeneca, GSK, Pfizer e Merck si trovavano in un delicato momento di scadenze brevettuali di prodotto negli Stati Uniti, in Canada e nell'Unione europea. È stata dunque strategica la scelta di puntare con decisione su uno sviluppo del business nei mercati emergenti, principalmente nel comparto della *primary care*.

Al contrario, per imprese (come ad esempio Roche, JNJ e Amgen), focalizzate maggiormente sui farmaci biologici e pertanto meno provate dalle scadenze brevettuali, gli aumenti dei ricavi conseguiti nei Paesi emergenti sono stati invece meno significativi.

Le stesse compagnie dei Paesi *pharmaemerging* stanno sperimentando, nell'ultimo decennio, un rilevante aumento della loro capacità di innovazione, acquisendo al contempo sempre più quote di mercato, anche in virtù delle migliori condizioni economico-fiscali degli Stati in cui operano. L'India, per esempio, non ha riconosciuto i brevetti di prodotto fino al 1995, quando ha aderito all'accordo Trips⁹. Questo le ha consentito di diventare il primo produttore al mondo di farmaci generici e al tempo stesso di conquistare il mercato dei Paesi poveri, in particolare di quelli africani.

Buone performance vengono anche realizzate dalle aziende cinesi, dove il grandissimo bacino demografico, le mutate abitudini di vita, le condizioni ambientali, l'invecchiamento della popolazione e la maggiore disponibilità economica della classe media hanno determinato un aumento della spesa sanitaria, passata dal 5% al 7% del PIL.

L'enorme mercato farmaceutico, sostenuto significativamente sia dalle po-

⁹ L'accordo Trips (*Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), stabilito tra i Paesi OMC nel 1994, vieta la produzione locale di farmaci, vincolandone importazione, uso e vendita all'autorizzazione del titolare del brevetto. I Trips non stabiliscono una norma internazionale uniforme, ma prevedono standard minimi per la protezione dei brevetti che i membri dell'OMC devono adottare. Per i Paesi meno sviluppati (48 riconosciuti dall'ONU) l'obbligo di attuazione previsto per gennaio 2016 è stato spostato al 2033.

litiche pubbliche che dai capitali privati, insieme al crescente *pool* di talenti di formazione occidentale e di professionisti del settore formati in loco, e a un *life science ecosystem* vivacissimo e in continua evoluzione, sta rapidamente contribuendo all'affermazione del Paese come un *hotspot* per l'innovazione globale. Molte grandi multinazionali farmaceutiche hanno stabilito le proprie divisioni di ricerca e sviluppo in Cina. Tra queste si possono annoverare Astra-Zeneca, Eli Lilly, GSK, JNJ, Novartis, Roche, Sanofi e Amgen, che hanno sede a Shanghai, e Merck, Novo Nordisk e Bayer, con sede a Pechino.

Secondo le previsioni dell'IMS (2015), nel 2020 dai Paesi farmaemergenti proverrà ben un quarto della spesa medica globale. Va tuttavia considerato che Paesi come la Cina e India hanno comunque un potere d'acquisto ancora mediamente basso, per cui la crescita del consumo di farmaci riguarderà per oltre l'80% la categoria dei generici.

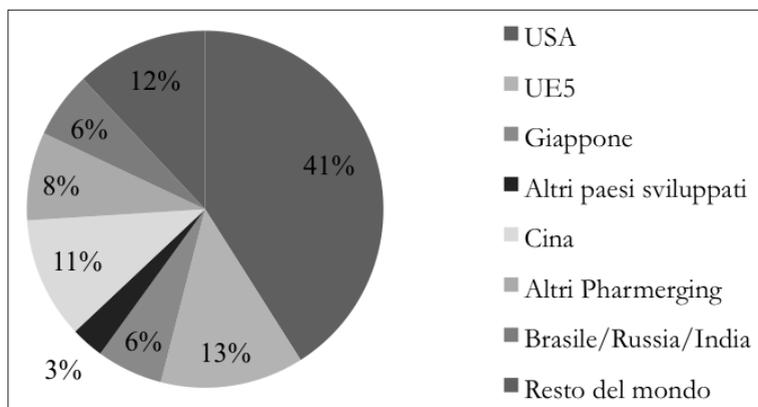


Fig. 10 – La spesa medica per area geografica nel 2020 (%).

Fonte: IMS Health, 2015.

6. Nuove traiettorie e possibili scenari

Nei prossimi decenni la domanda di nuove terapie continuerà a mostrare dinamiche positive (Gautam e Pan, 2015). I principali *driver* di crescita sono legati all'aumento della popolazione mondiale, al suo progressivo invecchiamento, al contemporaneo allungamento delle prospettive di vita e al parallelo, crescente impatto delle patologie croniche e della possibilità di accesso alle cure.

Le più recenti stime dell'IMS Health prevedono che nel 2020 i trattamenti saranno trasformati dall'aumento del numero e della qualità dei nuovi farmaci più innovativi per malattie come il cancro, l'epatite C, le malattie autoimmuni, le patologie cardiache e una serie di malattie rare.

L'accessibilità alle cure farmacologiche evidenzia tuttavia disparità geografiche notevoli. Considerando il caso dei farmaci oncologici, ad esempio, si evidenzia come in nessuna parte del mondo i pazienti abbiano avuto accesso a tutte le nuove 37 molecole lanciate sul mercato nel periodo 2009-2013. L'accesso più ampio è stato offerto da USA (31), Germania (28) e Gran Bretagna (28).

Possibilità inferiori sono state offerte dall'Italia (22) e da Spagna e Giappone (18). Sono stati invece praticamente esclusi da queste opportunità di trattamento, anche se con qualche segnale di crescita, i mercati farmaemergenti. Bisogna inoltre considerare il problema della rimborsabilità, che limita notevolmente la reale disponibilità dei nuovi farmaci. Fornire un accesso sostenibile alla *healthcare* sarà una sfida globale significativa per tutte le parti interessate (governo, contribuenti, aziende sanitarie) e ancor più, appunto, per le economie emergenti, dove i sistemi sanitari sono in gran parte *out of pocket*, ovvero sono le famiglie a sostenere gli esborsi per acquistare beni e servizi sanitari. La modalità con cui le aziende farmaceutiche fisseranno i prezzi e amplieranno la possibilità di accedere ai farmaci rappresenta, quindi, una sfida fondamentale per il prossimo decennio.

La convergenza tra IT e healthcare è un altro fattore che impatterà in maniera rilevante sul modello organizzativo delle Big Pharma nei prossimi anni. Big Data e mobile health¹⁰, ad esempio, stanno iniziando a trasformare l'assistenza sanitaria e la diagnostica in modo significativo, con nuovi players come Apple e Google che agiscono come catalizzatori sempre più dirompenti. Il mondo dei Big Data permetterà in futuro di trovare strategie sempre più efficaci in base al rilevamento e all'analisi dei dati sui consumatori e sui fornitori di farmaci attraverso strumenti in grado di estrarre informazioni utili al marketing farmaceutico, mentre l'inesorabile e rapidissimo sviluppo del mobile-health fa sì che ormai le aziende tecnologiche e ingegneristiche vadano affiancando le industrie farmaceutiche nella ricerca di nuove tecnologie mediche.

Inoltre, l'interazione tra competenze diagnostiche e farmaceutiche sta preparando il terreno ai trattamenti personalizzati. Aziende come AstraZeneca, Roche, Novartis e Sanofi stanno perseguendo con successo questa tattica di abbinamento, con l'obiettivo di fornire ai professionisti della salute strumenti di diagnostica più efficaci e trattamenti mirati basati sulle nuove conoscenze dello sviluppo della patologia a livello molecolare. Nell'era dei farmaci personalizzati e di alta precisione, questa strategia si tradurrà probabilmente nella messa a punto di farmaci accompagnati da applicazioni o dispositivi indossabili che aiutano i pazienti a monitorare i parametri chiave e gestire le proprie malattie. La maniera in cui le aziende farmaceutiche sapranno adattarsi a questo modello "beyond the pill" (Gautam e Pan, 2015) costituirà un interessante fattore di cambiamento nei prossimi anni.

In questo scenario dai contorni imprecisati le Big Pharma hanno da tempo iniziato a rimodulare le proprie strategie per rimanere competitive. Le sfide più significative riguardano le scadenze brevettuali, ostacoli normativi, il problema dei prezzi e dei rimborsi, e, *last but not least*, la questione della produttività della ricerca e sviluppo. Da questo punto di vista, le aziende meglio posizionate per superare le trasformazioni del settore sembrano essere quelle caratterizzate da un'ampia diversificazione geografica, con una presenza forte nei mercati emergenti, ben capitalizzate e specializzate in determinate nicchie.

¹⁰ Stando alla definizione coniata in occasione dello *mHealth Summit 2010*, la *mobile health* consiste nella fornitura di servizi di assistenza medica attraverso dispositivi di comunicazione mobile.

I principali *players* si stanno rapidamente allineando in due campi distinti. Da un lato vi sono le aziende dal *core business* più diversificato, che racchiudono sotto una sola organizzazione-ombrello un mix di diagnostica, farmaci generici, dispositivi medici, farmaci innovativi, salute dei consumatori e benessere animale (costituiscono alcuni esempi Abbott, Bayer, Eli Lilly, GSK, JNJ, Merck e Sanofi). Dall'altro vi sono invece imprese biofarmaceutiche (come Abbvie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pfizer e Roche), che si concentrano principalmente sui farmaci innovativi. All'interno dei due campi, le varie compagnie hanno adottato diverse strategie: ricerca di farmaci specialistici e biologici, ristrutturazione del settore R&S, perseguimento congiunto di acquisizioni e di partnership, ma anche espansione geografica e consolidamento regionale. Da quest'ultimo punto di vista, è ormai chiaro che la crescita demografica e il progressivo miglioramento delle condizioni economiche stanno facendo lievitare la domanda di salute nelle economie emergenti, mentre nei Paesi sviluppati la domanda rallenta, risentendo delle politiche di contenimento dei costi.

Una nuova geografia del settore si va pertanto delineando, sia dal punto di vista del mercato che della produzione. La percentuale di nuovi investimenti nella farmaceutica mondiale sta già subendo un processo di riallocazione. Mentre nel 2000 il 60% circa dei nuovi investimenti veniva effettuato nei Paesi avanzati, nel 2015 tale quota si è più che dimezzata, a tutto vantaggio dei Paesi BRIC e delle altre economie emergenti.

Lo spostamento della domanda determina una redistribuzione geografica a livello globale della capacità produttiva e una crescita della competizione tra le economie avanzate per consolidare e attrarre investimenti.

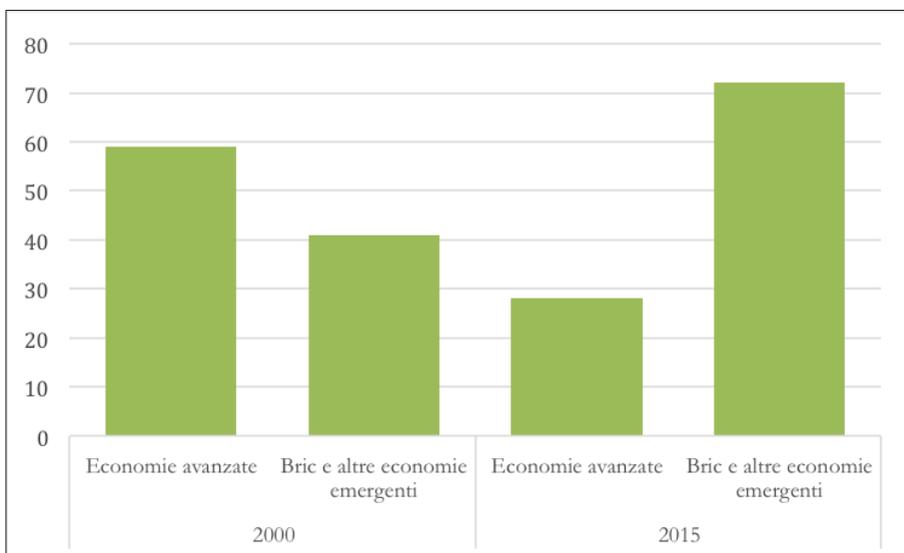


Fig. 11 – Quota di nuovi investimenti nella farmaceutica mondiale (% sul totale).

Fonte: Farmindustria, 2015.

Nel panorama attuale, sono ancora gli Stati Uniti e l'Europa a guidare il mercato farmaceutico, detenendo il più alto numero di brevetti, dato che dimostra la capacità di dettare le dinamiche competitive del settore (Akkari *et al.*, 2016). Una nuova generazione di aziende provenienti da Paesi come la Cina, l'India, la Corea e Brasile sta tuttavia emergendo, pronta ad attaccare la leadership delle aziende statunitensi ed europee. Compagnie come Sun Pharma (India), Teva (Israele), Celltrion e Hanmi (Corea), Hengrui Pharma e Fosun Pharma (Cina), SME Pharma (Brasile), solo per citarne alcune, aspirano ormai a competere con giganti quali Pfizer, Novartis, AstraZeneca e Merck.

La sfida più importante della farmaceutica globale si giocherà sicuramente sul fronte dell'innovazione. In questo contesto, un elemento fondamentale è determinato dal passaggio a logiche di *open innovation*, che, attraverso l'utilizzo strategico della proprietà intellettuale, consente di sviluppare nuovi modelli di business. Si tratta di un accesso più trasversale alla ricerca, che prevede la possibilità di sfruttare economicamente anche quei risultati che non trovano diretta applicazione nel *core business* dell'azienda. Inoltre, dal momento che lo scambio di conoscenza avviene anche e soprattutto per prossimità geografica, stabilire le proprie divisioni di R&S in luoghi che possano essere catalizzatori di conoscenza costituisce sicuramente un fattore chiave di successo. Il nuovo interesse per gli *hotspots* delle bioscienze e per i *knowledge ecosystem*, strutture che rappresentano l'evoluzione del concetto di *network*, costituisce probabilmente il più promettente elemento di trasformazione in tal senso.

Bibliografia

- ALMEIDA F., *Le trasformazioni industriali nel settore farmaceutico europeo*, Comitato economico e sociale europeo, CCMI/119 Industria farmaceutica, Bruxelles, 2014.
- BELLONI A., MORGAN D., PARIS V., "Pharmaceutical expenditure and politics: past trends and future challenges", in *OECD Health Working Papers*, n. 87, 2016.
- BENSON M., "What it means to be Big Pharma in a \$980 billion industry", in *Market Realist*, Feb.20, 2015.
- COMMISSIONE EUROPEA, *The 2015 EU Industrial R&D Scoreboard*, Lussemburgo, 2015.
- COMMISSIONE EUROPEA, *Investing in health*, Commission Staff Working document, 2016.
- COOKE P., "Regional knowledge capabilities, embeddedness of firms and industry organization: Bioscience megacentres and economic geography", in *European Planning Studies*, 12 (5), 2004.
- COOKE P., "Global Bioregional Networks: A New Economic Geography of Bioscientific Knowledge", in *European Planning Studies*, 14 (9), 2006.
- DELOITTE, *2016 Global life sciences sector outlook*, 2015.
- DELOITTE HEALTH ECONOMICS GROUP, *Investing in European health R&D*, Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, 2013.
- EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS, *The Pharmaceutical Industry in Figures*, Bruxelles, EfpIA, 2015.
- EVALUATEPHARMA, *World Preview 2015, Outlook to 2020*, Londra, 2015.

- GAGNON M.A., "Pourquoi les médicaments sont-ils si chers? Les dérives d'un modèle d'affaires", in *Pillule d'Or Prescrire 2015*, prescrire.org, 2015.
- GAUTAM A., PAN X., "The Changing Model of Big Pharma. Impact of key Trends", in *Drug Discover Today*, vol. 21 (13), marzo 2016.
- GERTLER M.S., LEVITTE Y., "Local Nodes in Global Networks: The Geography of Knowledge Flows in Biotechnology Innovation", in *Journal Industry and Innovation*, 12 (4), 2005.
- GITTELMAN M., "Does Geography Matter for Science-Based Firms? Epistemic Communities and the Geography of Research and Patenting in Biotechnology", in *Organization Science*, Vol. 18 (4), pp. 724-741, 2007.
- IMAP (anni vari), *Global M&A Report Pharma/Biotech*.
- IMS HEALTH, *Pharmering markets*, IMS Health, 2013.
- IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2017*, IMS, Parsippany, 2013.
- INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, *Global Medicines Use in 2020*, Parsippany, IMS, 2015.
- IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2016*, Parsippany, IMS, 2012.
- IMS INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2018*, Parsippany, IMS, 2014.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS, *The pharmaceutical industry and global health. Facts and figures*, Ginevra, IFPMA, 2014.
- INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS, *The pharmaceutical industry and global health. Facts and figures*, Ginevra, IFPMA, 2015.
- LINDMANN J., "Looking over the shoulders of giants. A study of the geography of Big Pharma R&D and manufacturing operations", in *Vinnova Analysis*, 13, 2008.
- MAGGI D., *Economia dell'azienda farmaceutica e del settore farmaceutico*, Milano, Egea Studi e Ricerche, 2013.
- MLADOVSKY P., SRIVASTAVA D., CYLUS J., KARANIKOLOS M., EVETOVITS T., THOMSON S., MCKEE M., *Health policy responses to the financial crisis in Europe*, Policy Summary 5, Copenhagen, World Health Organization, 2012.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*, Paris, OECD Publishing, 2015.
- ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, *Health expenditure and financing: Health expenditure indicators*, OECD Health Statistics, 2016.
- PALAGIANO C., *Geografia medica*, Roma, Carocci, 1996.
- PESARESI C., PALAGIANO C., *La salute nel mondo. Geografia medica e qualità della vita*, Roma, Carocci, 2011.
- PRICE WATERHOUSE COOPERS, *From vision to decision Pharma 2020*, PwC, 2012.
- SACHS J.D., *Macroeconomics and health: investing in health for economic development*, Commission on Macroeconomics and Health, Ginevra, 2001.
- SORRENTINO M., "I processi innovativi nel settore farmaceutico", in SRM (a cura di), *La filiera farmaceutica e delle scienze della vita*, Napoli, Giannini ed., 2016.

- SIMONETTI L., “Lo scenario internazionale dell’industria farmaceutica”, in SRM (a cura di), *La filiera farmaceutica e delle scienze della vita*, Napoli, Giannini ed., 2016.
- TEPAV, *Pharmaceutical R&D Ecosystem Report*, April, 2015.
- URQUHART L., GARDNER J., ELMHIRST E., *EP Vantage 2016 Preview*, Evaluate Pharma, 2015.
- ZELLER C., “The Pharma-Biotech complex and interconnected urban innovation arenas”, in *Urban Studies*, 47, 2867-2864, 2010.

New geographical trends in the global pharmaceutical industry

The article aims to outline the main trends in global pharmaceutical industry, currently affected by relevant changes, especially related to patent expirations and to the decline of R&D productivity. In the current scenario, US and Europe still have a strong leadership, both from the market and from the innovative capacity point of view. The new dynamics of the industry reveal, however, a new geography in the production, investment and consumption of drugs. Population growth and better economic conditions create a strong demand for healthcare in emerging economies, while in developed countries the demand remains weaker, reflecting cost containment policies. Shift in demand leads to a global redistribution of production capacity and an increase in competition among the advanced economies to consolidate and attract investments. New prospects are now opening for Big Pharma, which will have to face the competition of companies from China, India, Korea, Brazil. Innovation will be essential to compete. In this sense, locating R&D centers in the new global hotspots of innovation will certainly be a key factor for success.

Les nouvelles trajectoires géographiques de l'industrie pharmaceutique mondiale

L'article analyse les dynamiques principales de l'industrie pharmaceutique mondiale, actuellement impliquée dans une série de changements importants, en particulier liées aux échéances de brevets et à la baisse de la productivité du secteur R&D. Dans le scénario actuel, les Etats-Unis et l'Europe exercent encore un leadership fort, tant du point de vue de la capacité d'innovation que du marché. L'étude des nouvelles dynamiques de l'industrie, cependant, révèle une nouvelle géographie de la production, des investissements et de la consommation de drogues. La croissance démographique et l'amélioration des conditions économiques font croître la demande de santé dans les économies émergentes, tandis que dans les pays développés cette demande est plus lente, reflétant les politiques de maîtrise des coûts. Le déplacement de la demande conduit à une redistribution globale des capacités de production et une augmentation de la concurrence entre les économies avancées pour consolider et attirer les investissements. De nouvelles perspectives s'ouvrent pour les Big Pharma, qui devraient se préparer à faire face à la concurrence des entreprises de la Chine, l'Inde, la Corée, le Brésil. Le match le plus important sera joué principalement sur le front de l'innovation. En ce sens, localiser leurs centres de R&D dans les nouveaux hotspots mondiaux de l'innovation sera certainement un facteur clé.