

Farmaci biosimilari e mercato mondiale

La presente relazione, pur focalizzata sul tema principale, prende in considerazione anche altri aspetti che ruotano intorno alla problematica dei farmaci biosimilari; questo approccio deriva dal fatto che tutta la materia dei "biogenerici" non ha ancora raggiunto una fase di consolidamento e, pertanto, è stato necessario avvalersi anche di considerazioni ancillari al tema principale per un migliore inquadramento dello stesso.

GENERICI E BIOGENERICI

Quando un farmaco non è più protetto da brevetto, cessa il diritto di esclusiva dell'azienda che ne aveva curato la ricerca e lo sviluppo. Farmaci, che contengono lo stesso principio attivo, hanno medesima composizione ed efficacia possono a questo punto essere prodotti da qualunque azienda farmaceutica e sono convenzionalmente definiti generici, simili o anche equivalenti. Devono essere venduti con il nome del principio attivo anziché un nome di fantasia, sono sottoposti agli stessi controlli e devono avere stessa qualità rispetto alla specialità farmaceutica di partenza. Un aspetto che però cambia è il costo inferiore. Ma tra un farmaco di sintesi e un farmaco ottenuto per via biotecnologica, la differenza c'è e non è poi così trascurabile. Nel primo caso si tratta di piccole molecole, prodotte generalmente per sintesi chimica. Nel secondo caso parliamo di molecole più complesse, in genere proteine, prodotte attraverso microrganismi come batteri e lieviti, o in sistemi più evoluti come cellule umane, animali, vegetali; in una parola sola attraverso processi biotecnologici che comportano passaggi produttivi alquanto complessi.

CONSIDERAZIONI

I primi farmaci biotecnologici sono stati lanciati sul mercato farmaceutico più di vent'anni fa e i brevetti che ne hanno assicurato il monopolio

commerciale sono in scadenza. Entro il presente anno 2007, il fenomeno interesserà via via altri biofarmaci più "datati" come eritropoietine, fattori di crescita e interferoni che oggi valgono circa un terzo del mercato biofarmaceutico globale. Ciò significa che per i biofarmaci, analogamente a quanto succede da anni per i farmaci tradizionali, l'era del generico o, meglio, del biogenerico dovrebbe andare incontro a un consolidamento commerciale. Si deve però sottolineare che, mentre le vendite di generici rappresentano circa il 15% del mercato globale farmaceutico, il biogenerico sta muovendo soltanto ora i primi passi. Le prospettive sembrano comunque molto promettenti sia nel breve, a causa delle scadenze brevettuali, sia nel lungo periodo perché trascinate da un mercato biofarmaceutico in forte crescita. Il mercato globale biofarmaceutico, infatti, a fine 2004 valeva già più di 60 miliardi di dollari, e ben un terzo di questo valore era prodotto soltanto da sei differenti farmaci. Il processo di passaggio da biofarmaco a biogenerico sui mercati più significativi non è poi così semplice come alcuni affermano, in quanto esso, che si voglia o meno, è soggetto a molteplici incognite, in particolare, di tipo normativo. La produzione di biofarmaci è più complessa e presenta maggiori variabili rispetto ai farmaci tradizionali e, sia la Food and Drug Administration (Fda) sia la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Ema) non hanno ancora codificato con precisione le procedure di valutazione di "equivalenza" e di approvazione per la commercializzazione dei biogenerici. A questo si aggiunge anche la pressione esercitata da parte delle maggiori società biotech nel preservare lo *status quo* il più a lungo possibile onde frenare l'avanzata del biogenerico, e questo nell'ottica di recuperare le ingenti spese di R&S e immissione sul mercato sostenute per questi particolari farmaci che rappresentano circa il 10% dell'attuale mercato totale farmaceutico. Inoltre, la stima di molti analisti colloca oltre i 100 miliardi di la quota di mercato che sarà detenuta dai biofarmaci entro il 2010. A parere



dell'autore, questa stima è molto cautelativa in quanto già a fine 2005 il mercato globale farmaceutico aveva raggiunto oltre 550 miliardi di euro, pari a circa 660 miliardi di dollari % (rate \$/€ = 0,8) con una quota di pertinenza del Biotech di oltre il 12%.

BIOGENERICI, INDUSTRIA E MERCATI

Ma chi potrebbero essere i soggetti imprenditoriali maggiormente interessati alla produzione di biogenerici? Oltre ai nomi già noti e affermati nel campo dei generici: Novartis (attraverso Sandoz), Teva, Mylan Laboratories, Vax, il potenziale business è già presidiato anche dalle maggiori case farmaceutiche e dalle stesse Biotech. Esse, pertanto stanno già affilando le armi e gli impianti per un ruolo di primo piano nella corsa alla manifattura e vendita del biogenerico. L'interesse per la produzione di biofarmaci, siano essi "biogenericabili" o no, è comunque alto ovunque. In Europa c'è molto fermento sia a livello di grandi società come Sandoz, Boehringer Ingelheim e Lonza, sia a livello di piccole società e start-up dalla Lituania all'Italia. In Asia, alcuni governi, come quelli di Sud Corea e Singapore stanno attuando programmi di sostegno per un rapido inserimento nel mercato della produzione biofarmaceutica. Alcune società in India sono piuttosto avanzate e in grado di produrre prodotti di qualità a costi contenuti per il mercato mondiale. Altre società come, ad esempio, Neose Technologies, utilizzano approcci più originali e concentrano i loro sforzi nello sviluppo di tecnologie che apportano caratteristiche migliorative ai biofarmaci, in modo da poterne estendere la brevettabilità e prolungarne il ciclo di vita "protetto" sul mercato.

COSA SI STA OSSERVANDO

Quest'ultimo approccio merita, ad avviso dell'autore e non solo, un attimo di attenzione perché alla base (certamente non da solo) di un fenomeno alquanto allarmante che comincia a preoccupare, al momento, gli analisti del settore, ma che presto potrebbe anche investire l'opinione pubblica, i Governi e anche i produttori farmaceutici medio-piccoli, cioè quelli maggiormente dipendenti dalle licenze dei grandi colossi del farmaco. È un dato di fatto che le pipe-line delle megamultinazionali farmaceutiche (nate dall'accorpamento e dalla fusione di grandi società del settore) non sono vuote ma erogano poco carburante. Come mai si sta verificando questo fenomeno che è esattamente all'opposto delle motivazioni per cui sono stati creati i mega-accorpamenti, disporre cioè di una massa critica di risorse finanziarie da investire in ricerche di altissimo livello per avere, a regime, pipe-line sempre ben fornite di molecole nuove? Uno dei motivi sembra proprio quello che buona parte delle risorse venga utilizzata o distratta per migliorare farmaci di per sé già altamente attivi al fine di prolungarne il periodo di brevettabilità. Questa concentrazione dell'attenzione su poche specialità altamente remunerative comporta però oltre che una

diminuzione dell'entrata in commercio di farmaci nuovi anche una reale perdita di ricchezza produttiva; questo purtroppo si verifica sia nel campo dei farmaci di sintesi sia in quello dei farmaci biotecnologici.

FARMACI BIOGENERICABILI

Scendendo un attimo nel particolare dei prodotti biogenericabili, vediamo che in Asia molti istituti di ricerca hanno focalizzato l'attenzione su Epo, alpha interferone, GM-Csf e insulina; la canadese Cangene su Hgh e 6M-Csf; Rhein Biotech in partnership con l'indiana Wockardt e l'argentina PCGen su un vaccino ricombinante per l'epatite C (genotipo 3), interferoni e GM-Csf. La grande E Merck è concentrata su Hgh e interferoni acquisiti dall'argentina Technofarma e, con il recente accordo con LG Chemicals (S. Korea), anche su Epo, Hgh e alpha interferone. Proseguendo questa panoramica, troviamo che Ivax/Norton (Usa) ha stretto un'alleanza con Indiana Protein Technologies, anch'essa Usa; l'israeliana Teva ha concluso un accordo con Btg (Usa) e la tedesca Stada, attraverso la sussidiaria Biogenics, ha concluso un agreement con Dsm Biologics per Epo, GM-Csf. A livello di prospettive di crescita dei biogenetici nelle varie aree mondiali, è possibile prevedere che gli Usa mantengano il primato anche in questo segmento seguiti da Europa e Asia. All'interno di quest'ultima area anche gli analisti più accreditati hanno difficoltà ad individuare, al momento, chi potrà prevalere fra Giappone, India e Cina. Essi ritengono che inizialmente il Giappone occuperà la prima piazza ma la previsione per il leader del medio termine (2015-2020) sembra davvero ardua: Cina o India? Sulla base dell'analisi approfondita di molteplici indici presi in considerazione, sembrerebbe che l'India dovrebbe spuntarla sulla Cina soprattutto per l'esperienza già maturata nella produzione del farmaco generico convenzionale, ma la partita rimane comunque aperta.

RICADUTE GENERALI

La corsa verso il biogenerico, vista con l'occhio dell'addetto ai lavori non di parte, non potrà produrre soltanto effetti positivi sulla qualità globale dei farmaci biotech. Questo perché condurrà inevitabilmente allo sviluppo di proteine di seconda generazione che presentano un migliore rapporto efficacia/tossicità (minori effetti collaterali, maggiore biodisponibilità ecc.). Questi aspetti, unitamente anche alla scoperta di nuove applicazioni terapeutiche per le proteine già sul mercato, consentiranno certamente di ampliare anche la quota di mercato delle aziende produttrici. Le considerazioni svolte non sono peregrine, infatti alcuni prodotti di seconda generazione sono già sul mercato; fra questi i principali sono Hgh a rilascio controllato e interferoni e G-Csf peghilati (con un'aumentata emivita plasmatica).

ASPETTI REGOLATORI

Per quanto riguarda il processo generale che va dal laboratorio al mercato, è interessante notare

quanto è stato riscontrato negli Usa. Infatti, relativamente al processo di sviluppo clinico e fase regolatoria, negli Usa uno studio condotto su 554 farmaci, 40 proteine e 10 anticorpi monoclonali - le approvazioni si riferiscono al periodo 1980-2001 - ha mostrato un trend all'accorciamento dei tempi di approvazione dovuto alla modifica delle normative nella seconda metà degli anni '90; tali benefici però non sembrano ripetersi dal 2000 in poi. Inoltre, si osserva una differenza sostanziale tra i due grandi enti regolatori, Fda ed Emea. Infatti, se la Fda negli Usa detiene la piena responsabilità per la regolamentazione e l'approvazione di tutti i farmaci sia convenzionali sia biotech, l'Emea, al contrario, non ha il potere di approvare i biogenerici. La responsabilità finale nella Ue è una prerogativa della Commissione europea e l'Emea ha il solo ruolo di consulente scientifico nell'iter di approvazione dei farmaci generici. Questa divisione di responsabilità significa che, a differenza degli Usa, al processo decisionale contribuiscono elementi politici che possono complicare la natura delle approvazioni. Un caso emblematico è rappresentato dal conflitto nato tra Commissione ed Emea per l'Omnitrop della Sandoz, biogenerico che poteva essere approvato molto prima senza i rimpalli fra Emea e Commissione europea

BIOGENERICI COMPLESSI E RICADUTE

Tornando ai farmaci biogenerici, i primi, versioni 'senza marca' di farmaci biotech come l'ormone della crescita o l'insulina, sono arrivati sul mercato europeo dopo i pareri positivi delle autorità regolatorie ottenuti da Sandoz (Novartis) e BioPartners. Ma per i biogenerici complessi, indicati nella terapia di tumori o malattie auto-immuni, come l'artrite reumatoide, sembra che l'attesa sarà più lunga, si parla di una decina di anni, secondo le previsioni dei rappresentanti dell'industria farmaceutica in-



tervenuti al recente Reuters Biotechnology Summit di Londra. Alcuni parlano addirittura di venti anni. Per gli esperti, quindi, la concorrenza dei prodotti 'non griffati' ai colossi del biotech si farà dura solo tra qualche anno. I medicinali biologici richiedono processi produttivi particolari. Occorrerà dunque del tempo per "duplicarli" rispondendo a tutti i requisiti di bioequivalenza richiesti dagli enti regolatori. A suffragare questa ipotesi è sufficiente considerare che negli Usa le prime autorizzazioni sono attese soltanto nel 2009. Tuttavia, anche la Grande Industria ritiene che l'introduzione sul mercato di farmaci biogenerici, siano semplici o complessi, è inevitabile. L'onda che sta investendo i biofarmaci ha però solide fondamenta che affondano nel mondo dei farmaci tradizionali dove il passaggio al similare è avvenuto velocemente e con grande successo. L'Italia si è rivelata essere uno dei Paesi in prima linea in questo settore anche se Novartis resta uno dei leader indiscussi a livello mondiale. Per dare un'idea della situazione italiana bastano pochi dati.

CONSIDERAZIONI ECONOMICHE

Un fatturato cresciuto del 34,3% dal 2001 al 2005 (in media +7,7% l'anno). Nello stesso periodo un numero di addetti aumentato del 21,3% (+ 4,9% l'anno) e un impegno in ricerca pari all'8,8% del fatturato tra il 2003 e il 2005, con la previsione di salire al 9,9% fino a tutto il 2008. Con questi numeri "le aziende farmaceutiche italiane dimostrano il loro ruolo chiave nello sviluppo economico del nostro Paese". Questa almeno la convinzione di Guido Corbetta e Mario Minoja, economisti del Centro di Ricerca Imprenditorialità e Imprenditori (Enter) dell'università Bocconi di Milano, autori di una ricerca condotta su un campione di 12 società farmaceutiche nazionali: Abiogen, Acraf, Alfa Wassermann, Bracco, Chiesi, Dompé, Italfarmaco, Menarini, Recordati, Rottapharm, Sigma-Tau e Zambon. "La farmaceutica italiana che veniva data per morta anni fa, secondo Corbetta e Minoja, costituisce invece un comparto industriale vivace e vitale che sta contribuendo alla ripresa del nostro Paese". Tra gli altri assi nella manica del settore Pharma nella penisola, emerge dallo studio, anche una forte spinta all'internazionalizzazione - con 197 insediamenti all'estero, oltre ai 76 in Italia - e all'innovazione. Nel periodo 1991-2003 il numero annuo di richieste di brevetti presentate all'Ufficio europeo è più che triplicato rispetto al 1980-1990: 708 contro 217, con una media di 4,54 brevetti per ogni azienda/anno.

E L'EMEA?

Questa situazione così positiva ha molto influito sul fare intravedere un futuro altrettanto rosa per i farmaci generici, ma nessuno poteva immaginare che nel novembre 2006 l'Agenzia europea per i medicinali avrebbe dichiarato: l'Emea "non garantirà" che i farmaci biogenerici sono davvero equivalenti e, dunque, "inter-



cambiabili” con le specialità di marca, prodotte dalle grandi società farmaceutiche o biotecnologiche. Lo ha affermato il direttore esecutivo dell’Ema, Thomas Lonngren, in un’intervista con l’Apm (Agence de Presse Medicale): una doccia fredda per i produttori di generici e ‘musica’, invece, per le orecchie delle aziende che producono medicinali di marca. Secondo Lonngren, non spetta all’Ema decidere se i biogenerici potranno sostituire, con la stessa efficacia e sicurezza, la specialità griffata. A dicembre la questione verrà affrontata in un meeting promosso dall’Organizzazione mondiale della sanità, a cui parteciperanno gli esperti dell’Ema. Rimane intanto in attesa l’Associazione europea dei generici (Ega), che aveva fatto pressioni sull’Ema affinché si pronunciasse sull’equivalenza fra biologici ‘griffati’ e non. Il vero problema è che si tratta di un mercato particolarmente appetibile. Come è stato prima anticipato, nei prossimi 3-5 anni scadranno i brevetti di farmaci innovativi per un valore di 6,7 miliardi di dollari. Va però evidenziato che, a differenza dei normali equivalenti, essi non presentano il vantaggio di permettere risparmi notevoli per il consumatore: le spese di produzione sono elevate e si ritiene che i biogenerici verranno a costare circa il 70% delle specialità di marca.

ASPETTI FINANZIARI

Dal punto di vista finanziario, l’avvento dei farmaci generici e biogenetici, in particolare, ha movimentato il settore dei fondi d’investimento. Ad esempio, già nel 2004 la Pictet Funds ha lanciato un nuovo fondo azionario, col quale Pictet arricchisce la propria gamma di fondi settoriali. Il fondo PF-Generics investe in tutto il mondo in aziende farmaceutiche quotate in borsa e focalizzate attivamente nel comparto dei generici. L’obiettivo principale è quello di investire in società che fanno della produzione e della commercializzazione di biofarmaci qualitativamente e quantitativamente identici a

quelli originali o di farmaci generici con caratteristiche migliorate rispetto al prodotto di marca (per esempio, maggior facilità di somministrazione) la loro attività primaria. A parere di Pictet, le previsioni riguardanti i produttori di medicinali generici per il quadriennio 2004-2008 indicano un tasso di crescita del 25-30% e un potenziale di guadagno per azione del 25-35%, valori che si collocano ben al di sopra di quelli concernenti l’industria farmaceutica tradizionale, fermi al 5-7%. I fattori che giustificano le rosee prospettive per il mercato dei farmaci generici sono molteplici. L’invecchiamento della popolazione dei Paesi industriali provoca l’aumento dei costi della salute a carico della sanità pubblica, degli assicuratori e degli assicurati stessi. Le pressioni cui sono sottoposte la politica e l’economia per porre almeno un freno a questa evoluzione diventano sempre più manifeste. Le “casse malattia” stanno approntando incentivi per indurre medici e farmacisti ad adottare provvedimenti atti a contenere l’esplosione dei costi, tra cui il ricorso a medicinali generici meno costosi. Negli anni a venire, si stima che scadranno brevetti su prodotti farmaceutici per un fatturato di circa 100 miliardi di dollari. Si sa per esperienza che nel periodo immediatamente successivo alla scadenza del brevetto a protezione di un determinato farmaco, il prodotto generico riprodotto conquista in breve tempo una consistente fetta di mercato. L’avanzante consolidamento del settore permette una redditività più elevata e racchiude un notevole potenziale di corso. I rischi di sviluppo cui sono confrontati i produttori di farmaci generici sono inferiori a quelli dei fabbricanti di medicinali tradizionali. Alcuni Paesi, come per esempio gli Stati Uniti, hanno da tempo messo a punto norme legislative che facilitano le pratiche di autorizzazione e l’ottenimento delle licenze di vendita per i farmaci generici. Le tendenze a lungo termine, come per esempio la produzione di farmaci generici con principi attivi biotecnologici (i cosiddetti biogenerici) o i mercati dei Paesi in sviluppo o emergenti che diverranno in futuro più interessanti, depongono a favore del successo delle aziende produttrici di farmaci generici. Con il comparto PF-Biotech lanciato nel 1995, il PF-Generics offre all’investitore uno strumento interessante per assumere una posizione attiva in uno dei segmenti più promettenti dell’industria farmaceutica. Essendo molto problematico coprire il fabbisogno di capitali d’investimento espresso dall’industria biotecnologica (ramo innovativo) o dall’industria di farmaci generici (ramo di riprogettazione) con apporti singoli, il ricorso a un fondo si rivela una scelta idonea per far fronte a questa necessità.

www.readerservice.it n° 103

RINGRAZIAMENTI

L'autore ringrazia vivamente per la collaborazione ed il contributo fornitogli Maurizio Anastasio, General Manager della società International Projects.