



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE ECONOMICHE E AZIENDALI
"MARCO FANNO"

CORSO DI LAUREA IN ECONOMIA INTERNAZIONALE
L-33 Classe delle lauree in SCIENZE ECONOMICHE

Tesi di laurea
Il settore biofarmaceutico negli Stati Uniti
The biopharmaceutical industry in the US

Relatore:
Prof. BELUSSI FIORENZA

Laureando:
MILANESE LUCA

Anno Accademico 2015-2016

Indice

1. Introduzione.....	2
1.1 Alcuni dati.....	2
2. Analisi del modello finanziario.....	7
2.1 Vita (e acquisizione) di una start-up.....	10
2.2 Speculazione: il caso Affymax.....	13
2.3 Uno sguardo sul presente e verso il prossimo futuro	16
3. Il supporto del governo per il settore biotech	18
3.1 L'importanza dei National Institutes of Health (NIH)	19
3.2 Dal Bayh-Dole Act all'Orphan Drug Act.....	22
3.3 I farmaci orfani.....	25
4. La sostenibilità del modello di business.....	32
4.1 La spesa per la prescrizione di farmaci (PDE)	33
4.2 La concorrenza: la crescita dell'Europa.....	35
4.3 Il riacquisto di azioni (buy-back)	38
5. Analisi dei limiti del modello attraverso la “teoria dell’impresa innovativa”	41
6. Conclusione	44
Bibliografia	46

Introduzione

Data la mancanza di redditività del settore nel suo complesso e considerando il tempo necessario allo sviluppo di prodotti biotecnologici (dai 10 ai 20 anni), il boom dell'industria biofarmaceutica statunitense non sarebbe dovuto avvenire. Sono queste le premesse (o meglio, il paradosso) alla base del ragionamento di Gary Pisano, massimo studioso della materia e autore di: "The Promise, the Reality and the Future of Biotech" (2006), dal quale attingo. In un articolo dell' Harvard Business Review, tratto dal suo libro, egli osserva inoltre che, dopo oltre 30 anni, il biotech si presenta ancora come un settore emergente. Infatti, esclusi veri e propri colossi come Amgen e Genentech, per lo più annovera aziende non profit. Un altro aspetto di cui tener conto quando si parla di biotecnologie è l'innovazione tecnologica. Pisano sostiene che: "l'alto tasso di formazione delle imprese implica che ve ne siano molte di inesperte nel settore". Alla start-up manca ovviamente il know-how che può vantare, ad esempio, Genentech, che vi opera da più di trent'anni. Nonostante tutte queste complessità, si registrano importanti investimenti sia da parte di società di capitale di rischio, sia da parte di grandi imprese biofarmaceutiche (le Big Pharma) tramite alleanze di R&S. A questo punto sorge spontanea una domanda: perché investire in un settore in cui sembra così difficile ottenere un profitto?

Lo scopo che questa tesi si propone è cercare di spiegare il paradosso, che potrebbe essere chiamato il "puzzle di Pisano", alla base della crescita dell'industria biofarmaceutica statunitense per poi analizzarne la sua sostenibilità, considerandone le condizioni industriali ed istituzionali. La ricerca si focalizzerà sugli anni precedenti e successivi alla crisi economica del 2008 (con particolare attenzione ai suoi eventuali effetti) e soprattutto sulla situazione attuale del settore.

Una prima parte della risposta ci sarà fornita dal Capitolo 2. Qui tratteremo gli investimenti ed in particolare la volontà degli investitori nel mercato azionario di assorbire le offerte pubbliche iniziali (IPOs) di un'impresa biofarmaceutica che non ha ancora generato un prodotto. Pisano sottolinea come, tra il 1978 e il 2004, i mercati azionari pubblici abbiano assorbito \$168 mld di IPOs ed emissioni azionarie secondarie di imprese biofarmaceutiche statunitensi, con circa i due terzi di questi fondi raccolti dopo il 1993 e la maggior parte del denaro introdotto nel settore durante il boom speculativo del biennio 1999-2000. Vedremo poi come questo processo di quotazione nel mercato azionario, oltre a consentire alle imprese di raccogliere fondi per lo sviluppo dei farmaci, crea anche l'opportunità per gli investitori

privati ed altri soggetti (come ad esempio i partner di R&S) di partecipazioni in joint venture¹ per uscire dai loro investimenti, spesso con un importante ritorno economico.

La seconda parte della risposta ci sarà fornita invece dal Capitolo 3. Qui scopriremo come gli investimenti del governo per la R&S superino di gran lunga quelli degli investitori privati, fornendo alle imprese un aiuto fondamentale per sviluppare i propri prodotti biofarmaceutici. Saranno delineate le modalità e l'entità di sostegno da parte del governo per il settore biotech, sottolineandone, oltre agli investimenti in R&S, il ruolo per quanto riguarda i sussidi, la regolamentazione e la spesa nel consentire ad un settore che dipende sostanzialmente dagli investimenti una base di conoscenza complessa per esistere e crescere.

Continuerò poi l'analisi nel Capitolo 4, dove trarrò le prime conclusioni unendo i risultati dei due precedenti capitoli, evidenziando i limiti per la sostenibilità della crescita dell'industria, in base al suo modello di finanziamento attuale.

In conclusione, nel Capitolo 5, i risultati dell'analisi del modello di business saranno poi utilizzati per parlare di politica futura e di finanziarizzazione del modello per la generazione di farmaci sicuri e convenienti e della necessità di una teoria di impresa innovativa. L'industria del biotech si presenta infatti, citando Pisano, come afflitta da “breve termine” mentre ciò di cui avrebbe più bisogno è esattamente l'opposto: di “capitale paziente”.²

¹ Accordo tra due o più imprese che si impegnano a collaborare per il perseguimento di uno specifico obiettivo; le j. v. possono avere scopo industriale, come la costruzione d'impianti o infrastrutture, lo sviluppo di nuove tecnologie o prodotti particolarmente costosi e complessi che necessitano di capacità finanziarie e competenze non ascrivibili a una sola impresa. Possono avere scopo commerciale, quando vanno a costituire una nuova rete distributiva, o finanziario.

² Termini utilizzati da Gary Pisano in “The Promise, the Reality and the Future of Biotech” (2006).

1.1

Alcuni dati

Nel tentativo di introdurre l'argomento nella sua completezza, osserviamo ora alcuni dati basilari per una prima comprensione del boom del settore biofarmaceutico negli Stati Uniti dagli Anni Novanta ad oggi, con particolare attenzione al 2014 e al 2015. Secondo i report annuali sulle biotecnologie a livello globale di Ernst&Young³ (**Tab.1**), i ricavi (revenues), negli Stati Uniti, sono aumentati da \$20 mld nel 1996 a \$70,1 mld nel 2008, fino a \$93 mld nel 2014 e \$107,7 mld nel 2015. Per quanto riguarda la spesa in R&S (R&D expense), questa si è praticamente triplicata in poco più di dieci anni da \$10.8 mld nel 1996 a \$30.4 mld nel 2008, per poi salire a \$28.8 mld nel 2014 e a \$33.9 mld nel 2015. Il numero di imprese (public companies) nel settore, invece, è aumentato da 260 nel 1996 a 371 nel 2008, fino a 409 nel 2014 e a 436 nel 2015. La crisi economica del 2008 sembra non aver influito su questi dati: il mercato ha resistito al colpo per poi tornare (quasi) ai suoi livelli di crescita abituali. In particolare, dal 2014 al 2015, l'incremento (in percentuale) di questi valori è stato rispettivamente del 16%, 18% e 7% (**Tab.2**) rispetto all'anno precedente. Al contrario, sembra aver risentito della crisi l'occupazione (che è anche l'unico dato analizzato finora il cui andamento non è sempre stato crescente prima del 2008). Gli occupati (employees) nel settore nel 1996 erano circa 118000. Dopo il picco raggiunto nel 2003 a 198300, prima di risalire a 190400 nel 2008, l'occupazione ha avuto un declino fino a 170500 nel 2005. Nel 2015 se ne registrano circa 131690 (60000 in meno rispetto al 2008) con un incremento del 20% rispetto all'anno precedente (109450).

Tab.1: growth in the US biotechnology sector (US\$b).

Public company data	1996	2008	2014	2015
Revenues	20	70.1	93	107.7
R&D expense	10.8	30.4	28.8	33.9
Public companies	260	371	409	436
Number of employees	118000	190400	109450	131690

³ Clicca su www.ey.com/beyondborders per gli ultimi report.

Tab.2**US biotechnology at a glance, 2014-15 (US\$b)**

Public company data	2015	2014	% change
Revenues	107.7	93.0	16%
R&D expense	33.9	28.8	18%
Net income	15.6	10.8	45%
Market capitalization	889.3	854.6	4%
Number of employees	131,690	109,450	20%
Financing			
Capital raised by public companies	51.5	37.8	36%
Number of IPOs	45	63	-29%
Capital raised by private companies	9.6	7.3	32%
Number of companies			
Public companies	436	409	7%
Private companies	2,336	2,354	-1%
Public and private companies	2,772	2,763	0%

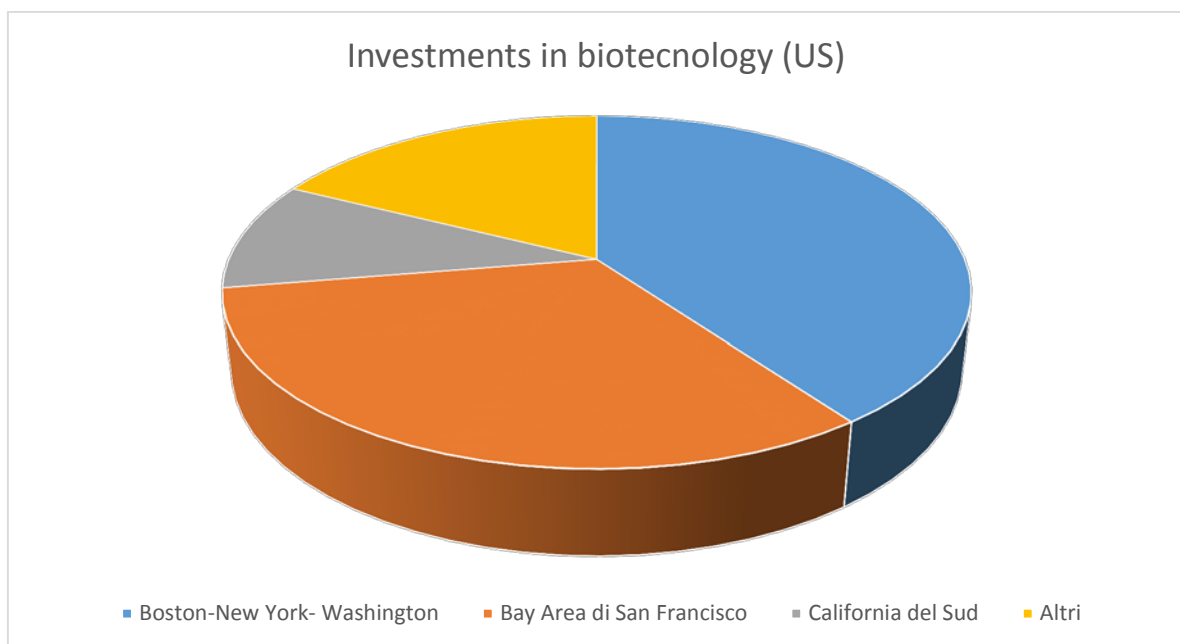
Source: EY, Capital IQ and company financial statement data.

Analisi del modello finanziario

Nel Capitolo 1 abbiamo già parlato dell'importanza che riveste l'aspetto della conoscenza in questo settore. Lo sviluppo dei farmaci parte appunto da qui e a sua volta dipende dalle collaborazioni tra scienziati, dagli istituti di ricerca e quindi dagli investimenti in R&S. In questi bacini di conoscenza sono stati costruiti quelli che poi sono diventati i vari istituti di ricerca e sviluppo dei prodotti biofarmaceutici. A partire dagli anni Duemila gli investimenti di capitale di rischio nel settore biotecnologico hanno raggiunto livelli estremamente elevati. Analizziamone ora l'entità e la direzione nelle varie aree degli Stati Uniti partendo da uno studio di Lazonick e poi aggiornandolo attraverso i dati forniti da Thomson Reuters. Considerando gli anni 2001-2006, nell'ordine, di \$27.6 mld di investimenti di capitale di rischio, il 24,8% è stato indirizzato verso la zona di San Francisco, il 17,6% nella zona di Boston-Cambridge, il 12,8% nella zona di San Diego, il 12,4% nell'area di New York City-Nord del New Jersey (Lazonick et al., 2007).

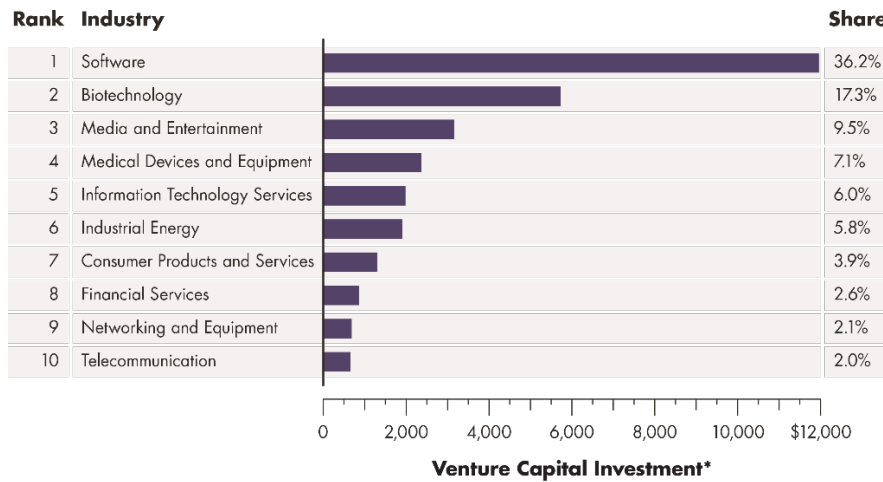
Attualmente (2016) gli investimenti in biotecnologie sono raggruppati in tre grandi regioni (**Tab.3**). L'area Boston-New York-Washington è in testa a questa classifica con \$2,3 mld, circa il 40% del totale del settore. La Bay Area di San Francisco (che comprende San Francisco e San Jose) rappresenta un ulteriore \$1.9 mld di investimenti (32,4%). Al terzo posto si trova la zona della California del Sud con \$563 mln (10%).

Tab.3



In conclusione, negli Stati Uniti, come possiamo notare nella **Tab.4**, gli investimenti in biotecnologie (17,3%) sono secondi solamente a quelli nei software (36,2%).

Tab.4: top 10 industry sectors for venture capital.



*In millions of U.S. dollars

Source: Thomson Reuters

Iniziamo ora ad analizzare il modello finanziario attraverso la **Fig.1**, che mette in relazione gli investimenti di capitale di rischio e le offerte venture-backed. Entrambi i valori iniziano a crescere dal 1976 a due livelli diversi fino al 2000, per poi rimanere molto alti durante tutta la durata del primo decennio degli anni Duemila.

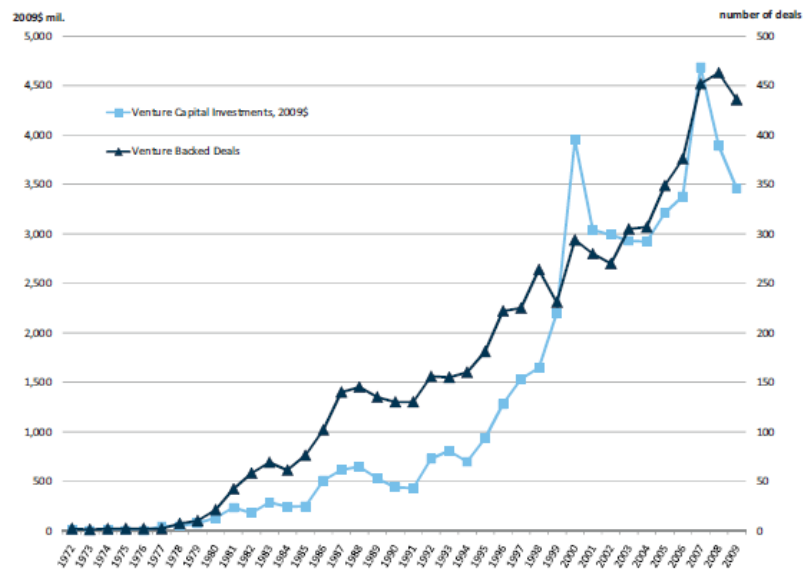


Fig. 1. Venture-backed deals and venture-capital investments (if known) (in 2009 dollars) in US biotechnology, 1978–2009. Source: Thomson Financial, Venture Xpert.

Come si può vedere nella **Fig.2**, gli investimenti di capitale di rischio sono molto variabili di anno in anno e hanno avuto picchi nel 1983, 1986, 1992, 1996, 2000, e nel 2004.

Il numero medio annuo di offerte venture-backed è aumentato da 225 (1995-1999) a 291 nel periodo 2000-2004, con una media di 415 per quanto riguarda gli anni 2005-2009; mentre l'importo medio annuo delle erogazioni in dollari è aumentato 2.08 volte da \$1,518 mld nel 1995-1999 a \$3,167 mld nel periodo 2000-2004, con una media di \$3,726 mld nel periodo 2005-2009. I livelli raggiunti nel 2007 si sono poi ripetuti solamente nel 2014. Dal 2008 al 2013 c'è stato un declino con conseguente ripresa dovuto agli effetti della crisi economica.

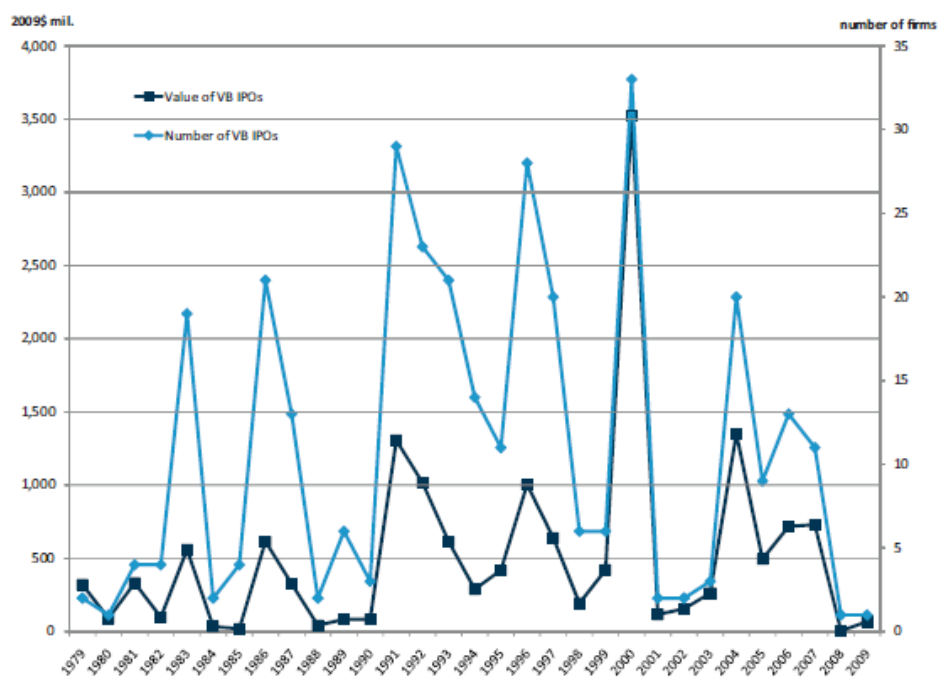


Fig. 2. Venture-backed initial public offerings in biotechnology, 1979–2009.

Source: Thomson Financial, Venture Xpert.

2.1

Vita (e acquisizione) di una start-up

Lo sviluppo delle biotecnologie è un processo costoso. Il costo per sviluppare una nuova entità molecolare varia tra \$500 mln e \$2 mld (DiMasi et al., 2003; Adams e Brantner, 2006). Un successivo studio ha stimato il costo medio per lo sviluppo di prodotti biologici a \$1.24 mld mentre quello per i prodotti biofarmaceutici a \$1,32 mld (DiMasi e Grabowski, 2007).

Come è strutturata un'impresa (o meglio, una start-up) nell'industria biofarmaceutica statunitense?

Si può dire che sia stata adottata la formula (suggerita da Ligand Pharmaceuticals⁴) secondo la quale durante il primo decennio della sua esistenza il 10% del finanziamento debba provenire dal capitale di rischio, il 50% da alleanze di R&S con le Big Pharma e il 40% dai mercati azionari pubblici (Hess e Evangelista, 2003; Lerner et al., 2003). Per entrare in un'alleanza di R&S, la start-up (che potrebbe anche essere, ricordiamo, nata da dieci o più anni) deve cedere i diritti di proprietà per il suo farmaco, sempre se (e quando) viene approvato per la vendita (Wakeman, 2004, 2008). Solitamente la start-up è in grado di utilizzare i ricavi e iniezioni di capitale da una o più alleanze di R&S per convincere gli investitori del mercato azionario che è degna di una IPO (come illustra l'esempio di Affymax al Capitolo 2.2). Soggette al raggiungimento di traguardi, le alleanze di R&S sono in grado di continuare a fornire reddito anche dopo l'IPO (Nakajima e Loveland, 2007). In alternativa, possono fornire alla start-up i fondi necessari a sviluppare il suo farmaco fino a quando una grande impresa biofarmaceutica non ritenga sia conveniente acquistarlo, anche nel caso in cui, come già affermato in precedenza, il prodotto commerciale debba ancora essere generato. Praticamente tutte le aziende che fanno IPO sono senza prodotto. Pisano sostiene che: "solo il 20% di tutte le società pubbliche esistenti abbia oggi uno o più prodotti sul mercato". Difficilmente, quindi, le royalties guadagnano grazie ai prodotti commercializzati dai partner. Si giunge così alla conclusione che la maggior parte delle imprese biotech quotate in borsa siano, in sostanza, gli enti di ricerca e sviluppo.

Schiff e Murray (2004), invece, sottolineano l'importanza delle SPEs (Special Purpose Entities). Fin dai primi Anni Ottanta gli investimenti in R&S sono stati fatti attraverso SPEs in cui uno sviluppatore di tecnologia (inventore) ed uno sponsor (investitore) si uniscono

⁴ Ligand Pharmaceuticals è una società biofarmaceutica con sede a La Jolla (California) che sviluppa programmi di sviluppo attraverso un portafoglio di varie strategie e proprietà nel settore biofarmaceutico.

formando una joint venture fondata grazie ad una SPC (Special Purpose Corporation). Grazie a questa strategia, lo sviluppatore della tecnologia rinuncia ad alcuni diritti di proprietà intellettuale per il trasferimento di parte della tecnologia alla nuova SPE, generando così il finanziamento necessario per l'ulteriore attività di R&S. Portiamo ora alcuni esempi concreti. Questa tecnica è stata utilizzata anche dalle più importanti aziende nel settore: Amgen, Genentech e Biogen, le quali hanno fatto uso di un accordo per la R&S chiamato SWORD (Stock and Warrant Off-Balance-Sheet Research). Nell'Introduzione abbiamo già trattato le tempistiche (piuttosto estese) necessarie allo sviluppo di un prodotto biofarmaceutico. L'esistenza di un mercato azionario speculativo permette alle Big Pharma e agli investitori privati una modalità d'uscita dai propri investimenti attraverso una IPO, invece di attendere 10-20 anni per lo sviluppo, l'approvazione e la vendita del prodotto commerciale finanziato. Alternativamente, gli azionisti possono recuperare l'investimento attraverso la vendita privata della start-up ad una grande impresa del settore, ottenendo in cambio denaro o azioni quotate della società. A tal proposito è emblematica la **Fig.3**, la quale ci mostra come le offerte di M&A (mergers and acquisitions) siano diventate particolarmente rilevanti soprattutto negli anni Duemila. Infatti, ad esempio, nel 2006-2009 il valore medio di un offerta M&A aveva di gran lunga superato il valore medio di una IPO.

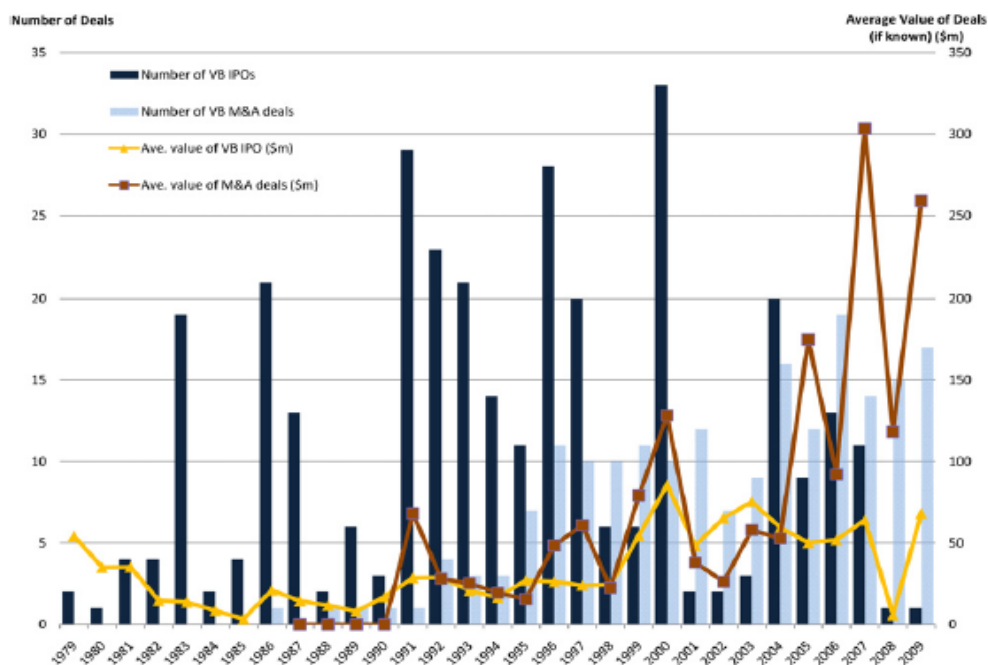


Fig. 3. Number and value of IPOs and M&A deals in biotechnology, 1979–2009.

Source: Thomson Financial, Venture Xpert.

Ulteriori ricerche saranno necessarie per determinare se, come si potrebbe supporre, in seguito ad una M&A, lo scopo della start-up sarà focalizzato verso lo sviluppo di un farmaco commerciale piuttosto che al carattere speculativo dell'investimento.

Il carattere speculativo di questi investimenti è confermato dalla **Fig. 4**, che mostra la relazione tra la media annuale dei movimenti del NASDAQ Composite Index e il valore (in dollari) delle venture-backed IPOs. In particolare, nel corso degli ultimi dieci anni, sembrerebbe che la speculazione in borsa sia stata un incentivo fondamentale per avventurarsi nel finanziamento dell'industria biotecnologica. Allo stesso modo, la recente crisi finanziaria ha abbassato le aspettative di ritorno da una IPO (Moore, 2008). Nel 2008, nel 2009 e nel primo semestre del 2010 c'era solo una venture-backed IPO nell'industria biotech statunitense.

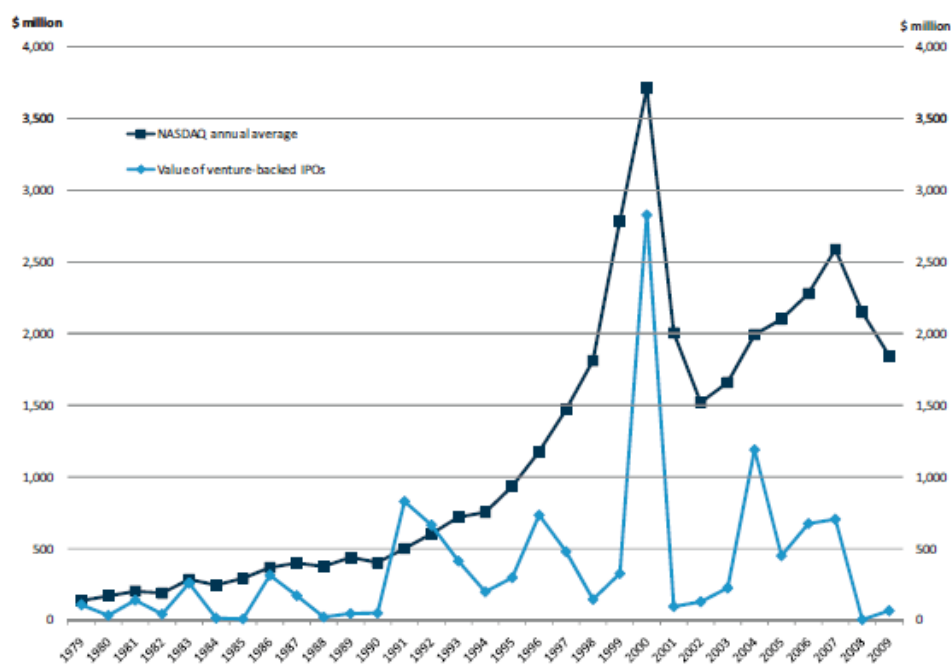


Fig. 4. Value of venture-backed IPOs in current dollars and movements in the NASDAQ Index, 1979–2009.

Sources: Thomson Financial, Venture Xpert; Yahoo! Finance.

Lo stesso ottimismo nel settore che ha stimolato il finanziamento del biotech e la sua rinascita dal 2013 fino al 2015, in seguito alla crisi del 2008 la cui scia di effetti si è prolungata fino appunto al 2013 (vedi inizio Capitolo 2), ha fatto salire anche il numero di alleanze e acquisizioni. Continueremo questa analisi nel Capitolo 2.3. Vediamo invece ora un esempio.

Speculazione: il caso Affymax

Riporto ora un esempio esplicativo del rapporto tra finanziamento tramite capitale di rischio, contratti di R&S e IPOs.

Il 15 dicembre 2006 Affymax (AFFY)⁵ ha fatto un IPO offrendo \$92 mln. Dalla sua fondazione fino alla IPO, Affymax ha registrato un totale di \$11,7 mln di ricavi, praticamente tutti grazie ad una partnership con Takeda Pharmaceutical⁶ firmato nel febbraio 2006 e del valore di \$102 mln. A quel tempo Affymax aveva un prodotto in fase di sviluppo alle ultime fasi della sperimentazione clinica di fase II, in attesa di trasferirsi in studi clinici per la fase III nei primi mesi del 2007 e avendo così la possibilità di ottenere l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) per la commercializzazione del farmaco nel 2010; cioè 3-4 anni dopo l'IPO. A quel punto Takeda avrebbe avuto i diritti esclusivi di commercializzazione del farmaco fuori dagli Stati Uniti. Ma Takeda, così come gli investitori privati di Affymax, non hanno dovuto aspettare che il prodotto entrasse realmente nel mercato per generare rendimenti dai loro investimenti. Nell'ambito della collaborazione di R&S, Takeda ha acquistato 2,1 milioni di azioni Affymax per \$10 mln nel febbraio 2006. All'IPO, circa 10 mesi più tardi, le azioni di Takeda valevano \$63 mln. Takeda è stata in grado di raccogliere questo ritorno sulle sue partecipazioni grazie all'esistenza di investitori pubblici disposti a speculare sulle azioni di una società come Affymax, che ancora non aveva un prodotto commerciale. Infatti, da un prezzo di collocamento di \$30 del 15 dicembre 2006, le azioni di Affymax sono salite ad un prezzo di \$41 il 12 febbraio 2007 per poi iniziare un declino generale a \$9,03 dal 23 dicembre 2008. E' poi salito a \$25,43 il 30 dicembre 2009 e si è attestato a \$23,01 venerdì 18 giugno 2010. Entro il seguente lunedì, invece, il prezzo è crollato a \$7,18 quando è stato annunciato che alcuni pazienti avevano subito effetti collaterali legati al cuore in seguito agli studi clinici della fase III. Come si vede in **Fig. 5**, prima ancora del crollo del prezzo nel giugno 2010, sia il prezzo delle azioni Affymax sia il volume degli scambi delle sue azioni erano molto volatili, con gli investitori che entravano e uscivano dal mercato cercando guadagni speculativi. La speculazione e la manipolazione sono pratiche comuni della negoziazione in un mercato basato sulla tecnologia, come quello di cui fa parte Affymax. La tecnologia

⁵ Affymax (AFFY), società biofarmaceutica venture-backed con sede a Palo Alto (California) creata nel 2001 da GlaxoSmithKline.

⁶ Takeda Pharmaceutical è la più grande casa biofarmaceutica del Giappone.

complessa e la base di conoscenze del settore spesso impediscono agli investitori di cogliere la natura delle tecnologie impiegate o in fase di sviluppo (Aboody e Lev, 2000).

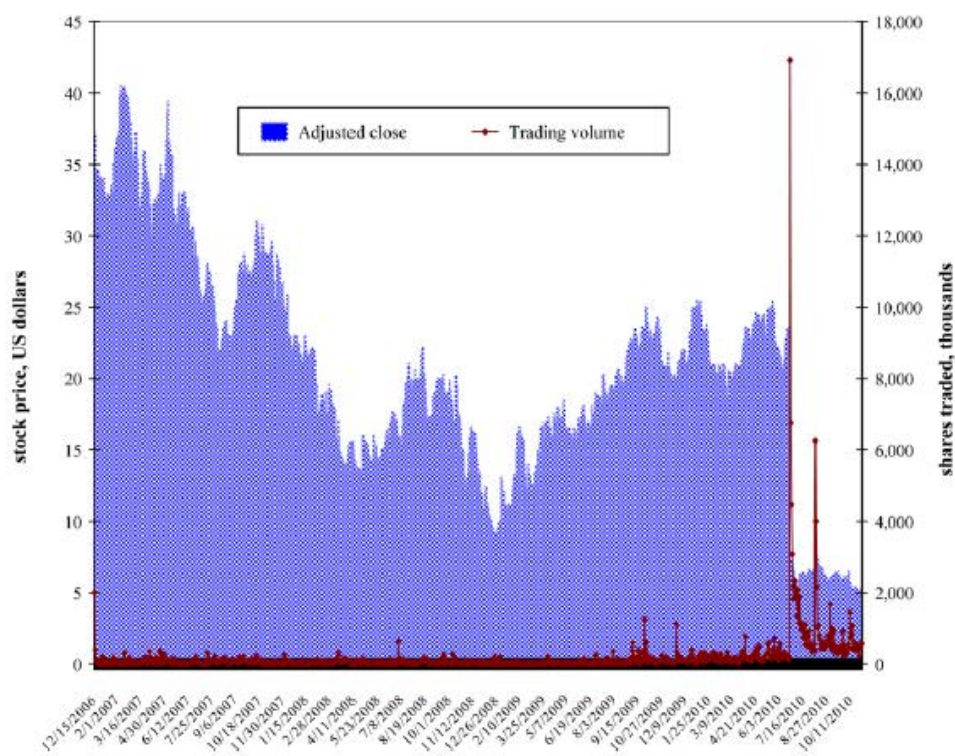


Fig. 5. Stock-price movements and trading volume of Affymax shares, December 2006–October 2010.

Source: Yahoo! Finance.

Come l'esempio di Affymax dimostra, anche coloro che hanno una profonda comprensione delle tecnologie coinvolte si troveranno ad affrontare l'incertezza per quanto riguarda il successo o il fallimento del processo di sviluppo dei farmaci nelle diverse fasi. Gli speculatori di borsa scommettono sul movimento di un titolo sulla base di "buone notizie" e "cattive notizie", spesso legate ai contratti di R&S e studi clinici (McNamara e Baden-Fuller, 2007). Come già scritto sopra, attraverso tale speculazione, è così possibile per gli investitori trarre enormi benefici dalla negoziazione, anche quando nessun prodotto commerciale è imminente. Tutto ciò che conta è che i grandi "fools" rimangano nel mercato quando uno speculatore decide di vendere le sue azioni. Gli investitori speculativi seguono titoli 10-baggers (quelli aventi un potenziale di 10 volte il ritorno dell'investimento iniziale) o penny stocks (con possibilità di crescita x1000, sempre sulla base di aspettative future e di copertura mediatica ma non necessariamente sull'effettiva commercializzazione di un farmaco).

Con i suoi requisiti per la quotazione quantomeno negligenti in termini di capitalizzazione ed un record della redditività, NASDAQ invita alla speculazione e, per competere, borse come

Toronto (TSX), New York (NYSE) e Londra (LSE) hanno seguito il suo esempio (A. Douglas Harris, 2006). A volte un evento di azione-specifica o tecnologia-specifica può portare ad una frenesia del mercato su scala industriale alimentato da false aspettative che Shiller chiama "esuberanza irrazionale".

L'esuberanza irrazionale è stata documentata nel caso di EntreMed (ENMD),⁷ che ha fatto la sua IPO nel 1996. Il valore delle azioni di EntreMed, quotata al Nasdaq, è aumentato di 7 volte (\$85) in apertura delle contrattazioni il lunedì 4 maggio 1998. Alla chiusura precedente, il venerdì 1 maggio, un'azione valeva \$12,06. La causa scatenante è stata un articolo apparso nell'edizione domenicale del New York Times, riguardante l'azienda, sul successo della terapia di trattamento del cancro (Huberman e Regev, 2001).

⁷ EntreMed, società biofarmaceutica che sviluppa farmaci contro il cancro.

Uno sguardo sul presente e verso il prossimo futuro

Nel 2015 i progressi scientifici nelle aree terapeutiche più complesse ed un contesto normativo più positivo hanno generato allo stesso tempo sia acquirenti strategici sia investitori con una maggiore fiducia e quindi più propensi all'investimento. Le Big Pharma hanno continuato a vedere le M&A come un modo più rapido e meno rischioso per colmare i ricavi mancanti.

Il buon clima del 2014 si è esteso nel 2015 e lo ha influenzato, stabilendo nuovi standard per il settore in più categorie:

- valore potenziale di M&A (\$100,2 mld, di cui \$90 mld statunitensi);
- volume di M&A (89 offerte con termini resi noti, 64 tra queste avevano sede negli Stati Uniti);
- valore potenziale di alleanze (\$55,4 mld, il cui 78% statunitense).

La maggior parte delle attività, come si può notare, ha coinvolto aziende biotech con sede negli Stati Uniti, che si sono confermati leader assoluti del settore.

Il 2015 è stato un anno record per quanto riguarda le M&A e il 2016 molto probabilmente riuscirà nell'impresa di batterlo: su tutte l'acquisizione Bayer-Monsanto.⁸ “Per il chief executive del colosso di Leverkusen, Werner Baumann, da quest'anno in carica, si tratta di una forte scommessa su nuove frontiere di crescita e diversificazione fuori dal tradizionale punto di forza della biofarmaceutica. Le attività agrochimiche di scienza dei raccolti rappresenteranno ora la metà delle entrate complessive del nuovo gruppo rispetto al 30% del 2015. Per Monsanto l'obiettivo è di rafforzarsi davanti alla concorrenza internazionale in un mercato sotto pressione per il declino dei prezzi delle commodities. Bayer prevede risparmi da sinergie per 1,5 miliardi dopo il terzo anno dal completamento della merger.”⁹ Nonostante le imprese biofarmaceutiche abbiano fatto grandi passi avanti nel migliorare la produttività della R&S e abbiano goduto di una maggiore flessibilità normativa negli ultimi anni, la maggior parte necessita ancora di M&A per raggiungere i propri obiettivi di crescita. Una serie di acquisizioni mirate, la presenza di forte concorrenza in ogni attività nel settore e gli interessi degli investitori nel mercato azionario pubblico hanno portato ad un innalzamento delle valutazioni durante gran parte dell'anno. Emblematico è l'acquisto da parte di AbbVie

⁸ Il 14 settembre 2016 Bayer ha acquisito Monsanto per \$66 mld.

⁹ Sole24Ore, 14/09/2016.

di Pharmacyclics (casa biofarmaceutica sviluppatrice del prodotto Imbruvica) per \$21 mld, grazie al quale ha guadagnato una presenza immediata e significativa nel mercato dell'ematologia/oncologia.

E' considerata l'operazione più conveniente (oltre che, allo stesso tempo, più costosa) dell'intero anno. AbbVie, famosa anche per la sua terapia autoimmunitaria Humira, è riuscita così a diversificare la sua base di entrate. L'operazione AbbVie/Pharmacyclics (**Tab.5**) rappresenta però un'eccezione piuttosto che la regola. Infatti nel 2014 e nel 2015 si è registrata una certa tendenza, da parte degli acquirenti, a non spendere troppo per quanto riguarda obiettivi biotech. Si tratta di una tendenza che, ad esclusione del sopracitato caso Bayer-Monsanto, si è ripetuta anche nel 2016 e ci si aspetta che continui a rimanere tale anche negli anni successivi. Tra le cause principali di questo fenomeno vi sono una molteplicità di fattori: su tutti la preoccupazione di un sovrapprezzo dei farmaci e l'incertezza nel mercato globale.

Gli analisti, nel prossimo futuro, si aspettano una o più rilevanti operazioni da parte di Gilead Sciences,¹⁰ società che si è storicamente imposta sul mercato tramite M&A e grazie ad una forte solidità patrimoniale. Nel settembre 2015 la compagnia ha rilevato \$10 mld di debito, mossa che ha creato un certo tipo di aspettative su una imminente acquisizione (ad oggi non ancora annunciata). Oltre a Gilead Sciences, diverse altre aziende biotech hanno i mezzi finanziari per perseguire un robusto programma di M&A.

¹⁰ Gilead Sciences, colosso americano che sviluppa e commercializza terapie biofarmaceutiche.

Tab.5

Selected M&As, 2015

Company	Country	Acquired or merged company	Country	Total potential value (US\$m)	CVRs/milestones (US\$m)
AbbVie	US	Pharmacyclics	US	21,000	-
Valeant Pharmaceuticals	Canada	Salix Pharmaceuticals	US	10,960	-
Alexion Pharmaceuticals	US	Synageva BioPharma	US	8,400	-
Celgene	US	Receptos	US	7,200	-
AstraZeneca	UK	Acerta Pharma	Netherlands	7,000	4,500
Shire	UK	Dyax	US	6,546	646
Shire	UK	NPS Pharmaceuticals	US	5,200	-
Otsuka Pharmaceutical	Japan	Avanir Pharmaceuticals	US	3,560	-
Teva Pharmaceutical	Israel	Auspex Pharmaceuticals	US	3,500	-
AstraZeneca	UK	ZS Pharma	US	2,700	-
Mallinckrodt	US	Ikaria	US	2,300	-
Allergan	US	Kythera Biopharmaceuticals	US	2,100	-
Bristol-Myers Squibb	US	Cardioxyl Pharmaceuticals	US	2,075	1,775
Amgen	US	Dezima Pharma	Netherlands	1,550	1,300

Source: EY, Capital IQ, Medtrack and company news.

"Total potential value" includes up-front, milestone and other payments from publicly available sources. Deals with undisclosed terms were excluded from the analysis. CVRs = contingent value rights.

Il supporto del governo per il settore biotech

Il Capitolo 2 ci ha rivelato una prima parte della soluzione del “puzzle di Pisano”: il fatto che nel mercato azionario vi sia una speculazione tale da annientare i ricavi delle start-up (a favore degli speculatori) ancor prima che queste abbiano generato un prodotto commerciale. Un altro aspetto fondamentale per la soluzione del puzzle è il ruolo del governo nell’industria biotech.

Il governo degli Stati Uniti ha storicamente sostenuto l'industria biofarmaceutica:

- finanziando la scienza di base attraverso i National Institutes of Health (NIH);
- allentando i controlli sull’utilizzo a scopo commerciale dei risultati della ricerca finanziata con fondi pubblici (con il Bayh-Dole Act del 1980, ad esempio);
- fornendo una forte protezione della proprietà intellettuale attraverso i brevetti ma non solo (ad esempio l’Orphan Drug Act del 1983).

Pisano riconosce in modo generale l’importanza del ruolo dei finanziamenti per l’industria biotecnologica. E’ difficile immaginare a che punto sarebbe oggi la scienza senza istituzioni quali i NIH, l’Università della California, Stanford, Harvard, MIT, Columbia, i vari laboratori governativi e i centri medici accademici sparsi in tutto il Paese, i progetti finanziati dal governo e riviste come Science and Nature.

3.1

L'importanza dei National Institutes of Health (NIH)

Come possiamo notare in **Fig.6**, a differenza del capitale di rischio e degli investimenti nel mercato azionario, che hanno oscillato ampiamente di anno in anno, i finanziamenti agli NIH sono aumentati in termini nominali in ogni singolo anno dal 1970 al 2008 (ad eccezione di un lieve calo nel 2006).

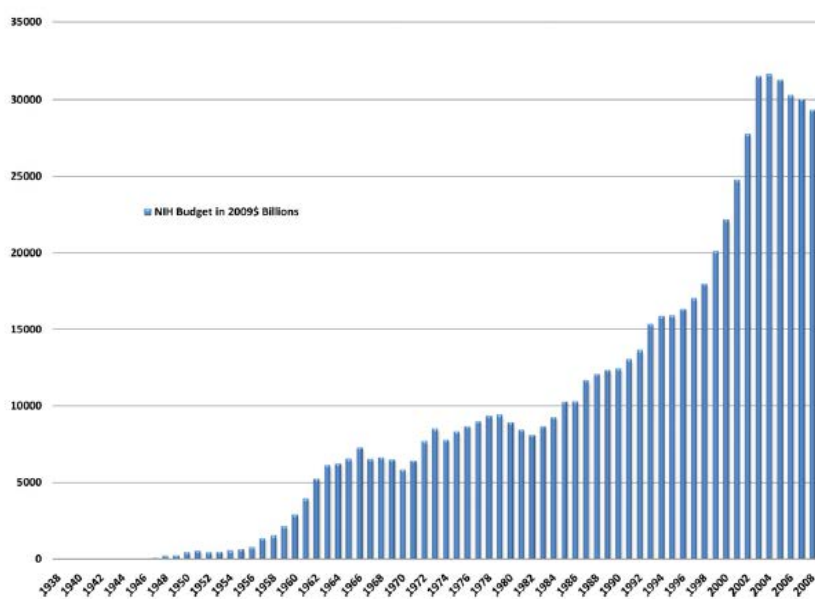


Fig. 6. National Institutes of Health funding, 1938–2009, in 2009 dollars.

Source: National Institutes of Health, 2009.

Dal 2008 al 2015, invece, i finanziamenti sono rimasti stabili intorno ai \$30 mld annui (basti pensare che la NASA, altro famoso ente governativo statunitense, ne riceve appena un terzo). Nel 2016 i NIH hanno potuto contare su un budget di \$31 mld (\$1 mld in più rispetto al 2015, equivalente ad un aumento del 3,3%).¹¹ Il tasso di incremento dei finanziamenti in termini reali è stato particolarmente rilevante nel periodo 1999-2003, con una media di quasi il 12% annuo. Negli ultimi 10 anni, invece, l'inflazione ha fatto diminuire del 20% il livello reale di spesa.¹²

Grazie ai NIH, il governo degli Stati Uniti (e di conseguenza i contribuenti) è stato a lungo il più importante investitore al mondo nella creazione di conoscenze in campo medico.

Senza il finanziamento ai NIH per creare la base di conoscenze, non vi sarebbero mai stati gli investimenti nel settore biotech.

¹¹ <http://www.hhs.gov/about/budget.htm>.

¹² R&D Magazine, 15/08/2016.

Dalla loro istituzione nel 1938 fino ad oggi, i contribuenti americani vi hanno investito circa \$900 mld.

I NIH utilizzano il 10% del proprio budget per i circa 6000 scienziati nei loro laboratori, principalmente nei 27 istituti e centri attivi a Bethesda, Maryland. Oltre l'80%, invece, viene conferito attraverso quasi 50.000 sovvenzioni competitive a più di 300.000 ricercatori in oltre 2500 università, scuole mediche, e altri istituti di ricerca in ogni stato e in tutto il mondo.¹³

Negli ultimi 46 anni hanno supportato ben 145 vincitori del Premio Nobel.

I centri con il maggior numero di finanziamenti (circa il 40% del totale), considerando i dati dell'anno corrente (2016), sono:

- il National Cancer Institute (NCI) con \$5 mld (16%);
- il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) con \$4,6 mld (14,7%);
- il National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) con \$3 mld (9,6%).

Per quanto riguarda le priorità per il presente ed il futuro, al primo posto ci sono la ricerca di base come la genomica, la proteomica, le cellule staminali e le altre tecnologie che hanno trasformato e stanno trasformando la nostra concezione della vita e la comprensione del suo funzionamento. Fondamentale è poi tradurre le scoperte della ricerca scientifica in un reale miglioramento della salute personale e pubblica, utilizzando correttamente i dati e la tecnologia che li fornisce, puntando su una forza lavoro motivata e con talento la quale rappresenta, alla fine, la vera forza della ricerca.

Ecco alcuni tra i più importanti e concreti propositi dei NIH per il 2016:

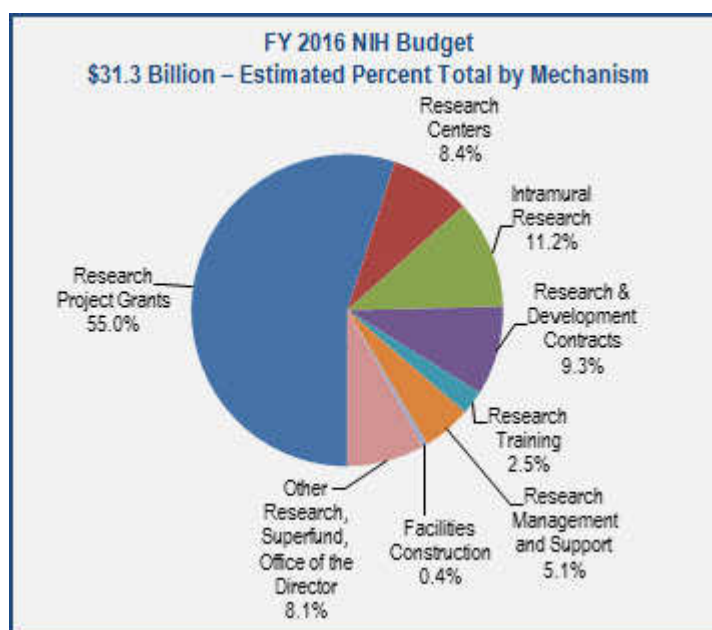
- spendere \$135 mln (\$70 mln in più rispetto all'anno precedente) per l'iniziativa Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN), con il fine di migliorare gli studi sul cervello e le sue patologie;
- spendere \$461 mln (\$100 mln in più rispetto all'anno precedente) per supportare l'Administration's National Strategy to Combat Antibiotic Resistant Bacteria, con il fine di migliorare gli studi sui batteri e la loro resistenza agli antibiotici;
- spendere \$638 mln (\$51 mln in più rispetto all'anno precedente) per la ricerca sull'Alzheimer con lo scopo di trovarne definitivamente una cura (o meglio, una tecnica di prevenzione e trattamento) entro il 2025;
- promuovere lo sviluppo dei vaccini, in particolare per l'HIV/AIDS e l'influenza;

¹³ <http://www.nih.gov/about/budget.htm>.

- continuare ad implementare l'Accelerating Medicines Partnership (con 10 compagnie biofarmaceutiche ed altre organizzazioni non profit);
- spendere \$102 mln (\$20 mln in più rispetto all'anno precedente) per il programma Big Data to Knowledge (BD2K) con lo scopo di sviluppare sistemi in grado di utilizzare al meglio il vastissimo potenziale dei Big Data nelle scienze biomediche;
- continuare la battaglia contro il cancro;
- spendere \$3,1 mld (\$100 mln in più rispetto all'anno precedente) per la ricerca sull'HIV/AIDS;
- promuovere la ricerca pediatrica.

La **Tab.6** ci mostra la composizione delle spese dei NIH nel 2016, in percentuale. Possiamo vedere come più della metà del budget (55%) venga utilizzato per sovvenzionare progetti di ricerca, l'11,2% per la ricerca "intramurale", il 9,3% per i contratti di R&S e l'8,4% investito nei centri di ricerca. Solamente queste quattro voci costituiscono circa l'84% della spesa annua. La mission dei NIH è impegnarsi a finanziare un forte e diversificato portafoglio di ricerca biomedica, sufficientemente flessibile per sfruttare le opportunità scientifiche e allo stesso tempo in grado di rispondere alle urgenti esigenze di salute pubblica che si presentano.

Tab.6



Source: U.S. Department of Health & Human Services

Dal Bayh-Dole Act all'Orphan Drug Act

Nel Capitolo 3.1 abbiamo compreso l'importanza dei NIH. Ma quali sono le altre condizioni che hanno permesso agli Stati Uniti di diventare il Paese leader nel settore biofarmaceutico?

Sicuramente si può provare a dare una risposta analizzando la domanda dal punto di vista legislativo.

Tra la fine degli Anni Settanta e l'inizio degli Anni Ottanta una serie di importanti cambiamenti nei regolamenti del governo ha reso la conoscenza di base (di cui si è parlato nei capitoli precedenti) più accessibile ed allo stesso tempo preziosa per chiunque perseguisse interessi commerciali nel settore high-tech. La potente lobby del settore, guidata dall'American Electronics Association e dalla National Venture Capital Association (entrambe emerse verso la fine degli Anni Settanta dall'industria microelettronica con sede nella Silicon Valley), ha convinto il Congresso degli Stati Uniti a cambiare le leggi fiscali in modo da ottenere gli incentivi finanziari previsti per l'allocazione di capitale e lavoro per le start-up high-tech (Lazonick et al., 2009). Nei primi anni del decennio successivo, invece, vi sono state un certo numero di modifiche normative, tutte collegate con i diritti di proprietà intellettuale, le quali hanno incoraggiato specialmente le imprese biotech. Fondamentale per lo sviluppo del settore è stato soprattutto il Bayh-Dole Act del 1980, il quale ha permesso alle start-up biotech di avere accesso alle conoscenze di base finanziate dal governo. Così le università e gli ospedali hanno ottenuto più facilmente i diritti di proprietà e i risultati della ricerca. Si può dire che il Bayh-Dole Act, facilitando il trasferimento di queste conoscenze, abbia sostenuto la creazione e la crescita di nuove imprese biotecnologiche (Moverly et al., 2004). La motivazione alla base di questo Atto si deve al continuo aumento del numero di invenzioni nel campo delle biotecnologie, le quali non si sarebbero potute sfruttare senza prima rendere meno restrittive le condizioni per il trasferimento della proprietà intellettuale. Il 1980 è stato anche l'anno della sentenza della Corte Suprema sul caso *Diamond vs. Chakrabarty*,¹⁴ la quale ha sancito che forme di vita geneticamente modificate sono brevettabili. La sentenza è oggetto di dibattito ancora oggi: da un lato consentì non poche agevolazioni ed opportunità per le Big Pharma, dall'altro mise in moto un ragionamento legittimo sull'etica nelle biotecnologie. Per la prima volta, infatti, la vita veniva considerata

¹⁴ *Diamond vs. Chakrabarty*, sentenza storica attraverso la quale la Corte Suprema diede per la prima volta il permesso di brevettare organismi geneticamente modificati.

come servizio e bene commerciabile. Nei primi Anni Novanta, nell'ambito dello Human Genome Project,¹⁵ anche i NIH hanno iniziato a "beneficiare" del risultato della sentenza. Questi eventi furono fondamentali nell'apportare capitale e lavoro anche se si è sostenuto che i provvedimenti presi dagli Stati Uniti in quegli anni nell'ambito della protezione della proprietà intellettuale ostacolarono la ricerca (e di conseguenza l'innovazione) dei competitors favorendo chi era già stabilmente sul mercato: una minor competizione porta ad una minor qualità generale dei prodotti ed impedisce ai nuovi entrati sul mercato di avere una qualche possibilità di produrre farmaci migliori o più economici (Merges e Nelson, 1990).

Più recentemente si è sostenuto anche che non vi siano prove a conferma di una reale aspettativa di alti profitti dovuti ad una forte protezione della proprietà intellettuale. I risultati più innovativi nello sviluppo delle biotecnologie dipendono fondamentalmente dalla capacità delle aziende di sfruttare le nuove tecnologie e tradurle in processi e prodotti (o trattamenti) innovativi (Orsenigo et al., 2006).

Nel 1982 la Small Business Administration (SBA) istituì il programma Small Business Investments Research (SBIR) attraverso il quale gli enti di ricerca governativi, tra cui i NIH, utilizzavano il 2,5% del loro budget per la R&S "extramurale" per sovvenzioni a piccole imprese. Dieci anni più tardi l'SBA istituì il programma Small Business Technology Transfer (STTR).

Nel 1983 fu l'Orphan Drug Act (ODA) a fornire un altro importante incentivo per gli investimenti nelle biotecnologie. Progettato per incoraggiare le imprese biofarmaceutiche ad investire nello sviluppo di farmaci per malattie rare, l'Atto garantì importanti agevolazioni fiscali per la ricerca e la sperimentazione nonché l'esclusiva sul prodotto per 7 anni dopo aver ottenuto l'approvazione per la vendita commerciale dalla FDA. Senza questi incentivi finanziari molti potenziali farmaci che potrebbero essere sviluppati per i mercati relativamente più piccoli rimarrebbero "orfani": le aziende non sarebbero state disposte ad impegnarsi finanziariamente in modo da permettere in un certo senso la crescita di questi medicinali orfani. La FDA, nella sua storia, ha approvato 583 farmaci di questo tipo su 3905 designati.¹⁶

In **Fig.7** possiamo vedere come il numero annuo delle designazioni salga negli Anni Ottanta fino a raggiungere un picco locale di 88 nel 1990, per poi scendere a 56 negli anni 1992-1997 e poi salire a 70 negli anni 1998-2002. Dal 2003 il numero di designazioni annue ha raggiunto

¹⁵ Progetto di ricerca scientifica internazionale il cui obiettivo principale era quello di determinare la sequenza delle coppie di basi azotate che formano il DNA e di identificare e mappare i geni del genoma umano.

¹⁶ www.fda.gov.

nuove vette, con un record di 165 nel 2008 e la media annuale di 133 nel corso degli anni 2003-2009. Per quanto riguarda le approvazioni, vanno segnalati come record negativo il 2001 e come record positivo il 1996 con 24. Dal 2002 al 2009 il numero medio annuo di approvazioni è stato 16. Dal 2010 ad oggi vi è stata una media annuale di 255 designazioni e di 32 approvazioni.¹⁷ Il 2014 è stato l'anno con più approvazioni: 49. Già all'inizio degli Anni Duemila era stato previsto questo aumento.

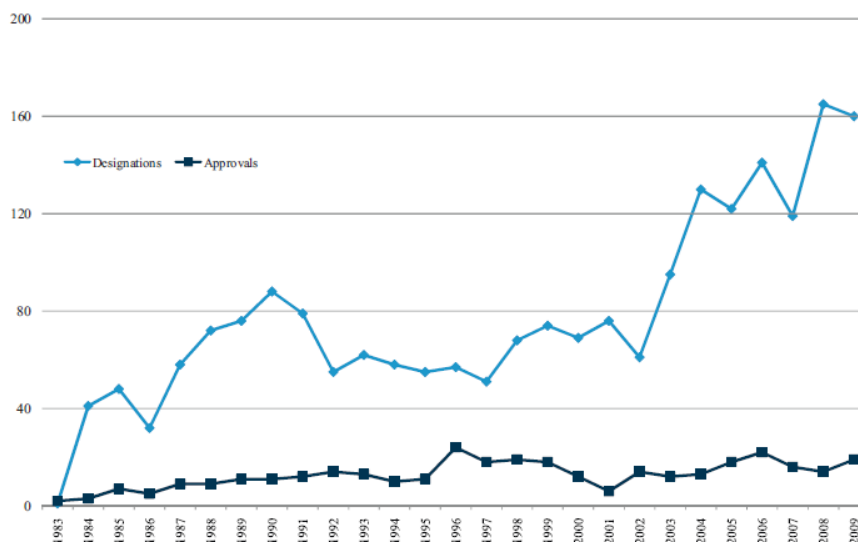


Fig. 7. Number of orphan drug designations and approvals per year, 1983–2009.

Source: Food and Drug Administration, 2009.

¹⁷ Tenendo conto che il 2016 è in corso.

I farmaci orfani

Un farmaco orfano può essere coperto da un brevetto oppure no. Nella sua formulazione originale del 1983, l'Atto proteggeva solamente i farmaci che non fossero brevettabili, ma un emendamento alla legge nel 1985 ha reso beneficiari dello status di "farmaco orfano" anche quelli brevettati. Mentre la durata di un brevetto è di 20 anni e con l'esclusiva di vendita, per i prodotti protetti dall'ODA è solo di 7 anni. L'ODA è efficace quando si tratta di un farmaco che è già stato approvato dalla FDA per la vendita. In caso contrario, considerando la lunga durata del processo di sviluppo, il brevetto potrebbe essere vicino alla scadenza (o addirittura già scaduto), per il momento in cui il farmaco sarà pronto ad essere messo sul mercato.

Cos'è che rende una malattia "rara"? In un emendamento alla legge del 1985, si parla di "una malattia che colpisce meno di 200.000 persone, o, se ne colpisce di più, una malattia per la quale un farmaco non può essere sviluppato con profitto". Una società mantiene il suo diritto di esclusiva sulla vendita anche se il numero di persone con la malattia diventa maggiore di 200.000 durante il periodo di esclusiva di 7 anni. Inoltre, una società può presentare istanza di designazione di farmaco orfano per indicazioni multiple dello stesso farmaco. Ad esempio, Novartis ha ottenuto il 31 gennaio 2001 la designazione di farmaco orfano per "il trattamento della leucemia mieloide cronica" il quale è stato poi approvato dalla FDA, con l'esclusiva di mercato e con il nome commerciale Gleevec, il 10 maggio 2001. Durante gli ultimi 5 mesi del 2005 Novartis ha presentato istanza per altre cinque designazioni ed ha ottenuto l'approvazione per tutti il 19 ottobre del 2006, ognuna con il nome commerciale Gleevec.

Ci possono essere lunghi ritardi temporali tra la designazione di farmaco orfano originale e quelle successive per lo stesso farmaco. Ad esempio, nel 1988, la società biofarmaceutica danese NovoNordisk ha ricevuto una designazione di farmaco orfano per "il trattamento di pazienti che presentano casi di emorragia in emofilia A o B con inibitori del Fattore VIII o Fattore IX ", il quale è stato approvato dalla FDA nel 1999 e commercializzato con il nome commerciale di NovoSeven. Nel 2004 NovoNordisk ha richiesto altre sette indicazioni per NovoSeven, di cui tre hanno ottenuto l'approvazione della FDA nel 2005.

Inoltre, una società che ha ricevuto l'approvazione della FDA per un farmaco orfano può successivamente scoprire che questo ha una o più applicazioni di altro tipo. Ad esempio, Allergan ha presentato istanza per due designazioni nel 1984, più una nel 1986 e un'altra nel

1991 per un farmaco noto come Botox. L'approvazione della FDA per le due designazioni del 1984 è arrivata nel 1989 mentre quella del 1986 nel 2000. L'indicazione per quest'ultima, approvata nel 2000, è stata per il "trattamento della distonia cervicale negli adulti per diminuire la gravità della posizione anormale della testa e del dolore al collo associato con distonia cervicale". Ma Allergan aveva anche scoperto che Botox poteva essere usato per "il trattamento temporaneo delle rughe tra le sopracciglia"¹⁸ e ne aveva fatto un farmaco leader nella cosmesi. L'azienda commercializza Botox anche come un trattamento per la sudorazione sotto il braccio. Già nel 2008 Botox presentava ben 21 indicazioni uniche. Nel 2009 Botox ha generato \$1310 mln di ricavi (che rappresentano il 29% delle vendite dei prodotti della società), di cui il 52% per usi terapeutici e l'altro 48% per usi cosmetici.

Il Centro di Genetica e Malattie Rare dei NIH afferma che ci sono più di 7000 malattie rare che affliggono un totale di 25 milioni di americani (un rapporto di 1 a 12 della popolazione totale e una media di circa 3600 persone per malattia rara). Il database della National Organization for Rare Disorders (NORD) contiene rapporti su circa 1200 malattie rare¹⁹. Le malattie rare sono spesso genetiche e, in particolare, dato che la sua entrata in vigore ha coinciso con la prima ondata di start-up biotech, l'ODA è stato di fondamentale importanza per le piccole aziende biotech. La NORD ha avuto anche il ruolo di incoraggiare le grandi aziende biofarmaceutiche che sono state riluttanti a farlo, ad utilizzare le loro conoscenze per sviluppare farmaci orfani specifici in modo da consentire l'utilizzo di questa conoscenza anche alle aziende più piccole (Meyers, 2000).

La **Tab.7** mostra il numero delle denominazioni e delle approvazioni di compagnie che a partire dal giugno 2009 avevano il controllo su almeno 15 denominazioni, comprese quelle ottenute dalle aziende che in seguito sarebbero state acquisite. Le 21 società presenti nella tabella hanno rappresentato il 29% delle 2189 designazioni e il 50% delle 345 approvazioni dal 1983 al 18 giugno 2010. Tra queste vi sono molte tra le più grandi compagnie biofarmaceutiche mondiali come Novartis, Roche, Johnson & Johnson, Glaxo SmithKline, Pfizer, Bayer Schering, AstraZeneca, Merck Serono, Bristol-Meyers Squibb, Abbott, e Novo Nordisk, così come alcune società biofarmaceutiche specializzate come Amgen, Genzyme, Biogen Idec e Immunomedics. Altre aziende biofarmaceutiche specializzate come MedImmune e Genentech sarebbero state sulla lista se non fossero state acquisite, rispettivamente, da AstraZeneca nel 2007 e da Roche nel 2009.

La maggior parte dei farmaci orfani sono costosi. Anche quando la dimensione del mercato di un farmaco è piccolo, i ricavi possono essere notevoli. Per fare alcuni esempi di farmaci

¹⁸ www.botoxcosmetic.com.

¹⁹ www.raredisease.org.

principali, il costo medio annuo di Epogen e Neupogen di Amgen (per l'anemia) è da \$5000 a \$20000; di Avonex di Biogen Idec's (per la sclerosi multipla) da \$20000 a \$24000; di AmBisone di Gilead Sciences (per l'AIDS) oltre \$15000; di Gleevec di Novartis (per il cancro) oltre \$40500; di Velcade di Millennium (per il cancro) più di \$50000 (Caremark, 2006; Stern e Reissman, 2006).

Tab.7

Orphan drugs designations and approvals, companies with 15 or more designations, 1983–2010, as of June 18, 2010.

Company	DES	APP	Tradenames
Pfizer (including Coley, Pharmacia, Pharmacia & Upjohn, G. D. Searle, Sugan, Upjohn, Warner-Lambert, Adria Laboratories, Lederle Laboratories, Wyeth)	62	18	Zinecard, Genotropin (3), Aromasin, Atrativ, Ellence, Cyklokapron, Cerebyx, Benefix, Cordarone, Methotrexate, Mylotarg, Neumega, Novantrone, Refacto, Torisel, Idamycin, Mycobutin
Roche* (including Behring Mannheim, Genentech Hoffmann-Laroché)	59	18	Avastin (2), Roferon-A (2), Lariam (2), Hivid, Vesanoïd, Zenapax, Protropin, Nutropin (4), Nutropin Depot, Pulmozyme, Rituxan, Synarel Nasal Solution
Novartis (including Sandoz and Chiron)	58	21	Gibacalcin, Lamprene, Zometa/Zabel, Gleevec (7), Simulect, Sandostatin LAR (3), Exjade, Proleukin (2), Tasigna, Tobi, Coartem, Ilaris
GlaxoSmithKline (including Burroughs Wellcome, Genelabs, Glaxo Wellcome, Sirtris, SmithKline Beecham)	51	19	Digibind, Retrovir (2), Exosurf Neonatal for Intratracheal Suspension (2), Alkeran For Injection, Mepron (2), Flolan (2), Lamictal, Bexxar, Arranon, Triostat, Halfan, Albenza (2), Promacta, Arzerra
Johnson&Johnson (including ALZA, Centocor, R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, OMRIX, Scios, Scios Nova, Tibotec)	50	7	Topamax, Leustatin Injection, Remicade (2), Elmiron, Doxil (2)
Merck & Co.	32	6	Intron A, Rebetoï, Temodar (2)
Amgen (including Immunex)	31	14	Epogen (2), Neupogen (4), Sensipar, Leucovorin calcium (2), Leukine (2), Enbrel, Nplate, Ucephan
AstraZeneca (including MedImmune)	29	5	Respigam, Hexalen, Neutrexin, Ethyol (2)
Genzyme (including ILEX Oncology and Peptimmune)	27	9	Ceredase, Cerezyme, Thyrogen (2), Campath, Fabrazyme, Clolar, Myozyme, Mozobil
Merck Serono (EMD Serono)	24	11	Novantrone (3), Metrodin, Serostim, Geref, Gonal-F, Zorbtive, Luveris, Saizen, Cyanokit
Sanofi-Aventis (including Hoechst Marion Roussel)	24		
Bayer Schering (including Berlex)	23	10	Fludara, Betapace, Prolastin, Thrombate III, Kogenate, Gamimune N, Trasylol, Nexavar (2, Betaseron)
Biogen Idec (including Syntonix)	22	2	Zevalin, Avonex
Immunomedics (including IBC)	22	0	
Bristol-Myers-Squibb	22	8	Sprycel (2), Ifex, Vumon for injection, Megace, Blenoxane, Taxol, Droxia
Abbott Laboratories (including Knoll, Solvay, Unimed)	22	4	Panhematin, Humira, Chenix, Marinol
Eisai, Inc	17	8	Banzel, Dacogen, Didronel, Ontak, Panretin, Salagen (2), Targretin
Celgene Corporation	17	5	Revlimid (2), Thalomid (2), Vidaza
Cephalon	16	3	Provigil, Treanda, Trisenox
SuperGen	15	1	Nipent
Novo Nordisk	15	8	Norditropin (2), NovoSeven (6)

Source: FDA (2009).

DES = designations, APP = approvals.

Note: Data on designations and approval for each company are as of June 2010, and include designations and approvals in the name of firms that were subsequently acquired by the company.

* On March 26, 2009 Genentech became a wholly owned subsidiary of Roche. Prior to the acquisition, Genentech had 22 designations and eight approvals.

La **Tab.8** mostra la dipendenza dalle entrate dovute ai farmaci orfani delle principali società biofarmaceutiche specializzate. Come nel caso Botox di cui sopra, una porzione dei ricavi inclusi nei ricavi del farmaco orfano derivano da altre applicazioni del farmaco. In particolari periodi formativi delle loro storie, diverse principali aziende biotech hanno raggiunto una crescita significativa attraverso lo sviluppo e la commercializzazione di questi farmaci. Come si può vedere nella riga denominata “Total 1” nella tabella, nel 2008 i farmaci orfani hanno rappresentato il 59% del totale dei ricavi e il 61% dei ricavi dei prodotti delle sei principali aziende biofarmaceutiche specializzate. Basti pensare che nel 2008 i due farmaci di maggior successo di Amgen, Aranesp con un fatturato pari a \$3,1 mld e Neulasta con un fatturato di \$3,3 mld, sono derivati a basso dosaggio di seconda generazione rispettivamente di Epogen e Neupogen. Considerando questi due farmaci come orfani, allora nel 2008 i ricavi derivati dalla loro vendita sono stati il 74% del totale e il 75% dei ricavi dei prodotti delle sei aziende

specializzate principali. Le storie finanziarie di queste società mostrano come questi farmaci siano stati di importanza ancora maggiore rispetto alle precedenti fasi di crescita.

Tab.8

Orphan drugs as a percentage of revenues of leading biotech companies, 2007, 2008, 2009.

	Total revenues, \$m			Product revenues, \$m			Orphan drug revenues, \$m			Orphan drug revenues as % of total revenues		
	2009	2008	2007	2009	2008	2007	2009	2008	2007	2009	2008	2007
Amgen	14,642	15,003	14,771	14,351	14,687	14,311	8001	7992	7459	55	53	50
Genentech	M&A	13,418	11,724	M&A	13,070	11,427	M&A	8987	7147		67	61
Gilead Sciences	7011	5336	4230	6469	5084	3733	1151	1024	897	16	19	21
Genzyme	4516	4605	3813	4077	4197	3458	2342	2579	1895	52	56	50
Biogen Idec	4377	4098	3172	3153	2840	2137	3416	3331	2794	78	81	88
Cephalon	2192	1975	1773	2151	1944	1727	2492	2127	1704	114	108	96
Millennium	M&A	M&A	528	M&A	M&A	528	M&A	M&A	397			75
Total 1	32,738	44,434	40,011	30,201	43,279	38,798	17,402	26,225	21,275	53	59	53
Total 2*	32,738	44,434	40,011	30,201	43,279	38,798	23,409	32,662	27,889	72	74	70

Sources: Company SEC filings and annual reports.

Orphan drug revenues by company and tradename (2008 and 2007 sales in \$millions in parentheses).

Amgen: Enbrel (3493; 3598; 3230), Epogen (2569; 2456; 2489), Neupogen (1288; 1341; 1277), Sensipa (651; 597; 463).

Genentech: Rituxan (2851; 2285), Avastin (2908; 2296), Herceptin (1819; 1287), Nutropin (375; 371), Tarceva (457; 417), Activase (275; 268), Pulmozyme (302; 223).

Gilead Sciences: AmBisome (299; 289.7; 263), Letairis (184; 112.9; 21.0), Viread (668; 621.2; 613.2).

Genzyme: Cerezyme (793; 1239; 1133), Fabrazyme (429.7; 494.3; 424), Thyrogen (171; 148.4; 114), Thymoglobulin (183.3; 149.1; 127), Campath/Clojar/Mozobil (285; 101.2; 65), Myzyme (325; 296.2; 200.7), Aldurazyme (155; 151.3; -).

Biogen Idec: Avonex (2322; 2202.6; 1868), Rituxan (1094; 1128.2; 926.1).

Cephalon: Provigil (1024; 988.4; 852), Treanda (222; 75.1; -).

Millennium: Velcade (-, -, 265) (\$397m figure includes revenues from strategic alliances and royalties).

Note: In May 2008, Millennium was acquired by Takeda Pharmaceutical Company Limited; in March 2008 Genentech was acquired by Roche.

* Total 2 treats Amgen's Aranesp (2652; 3119; 3614) and Neulasta (3355; 3318; 3000) as derivative of orphan drugs.

La **Fig.8**, dove sono messi a confronto i tempi e la crescita dei ricavi dei farmaci orfani e dei “farmaci non orfani”, ci conferma la centralità del loro ruolo nel processo di sviluppo delle maggiori società biotech. Confrontando i due grafici, possiamo notare come i primi siano più numerosi, la loro crescita dei ricavi sia iniziata in precedenza e soprattutto molti di loro, nel 2007, presentavano un maggior numero di vendite rispetto ai principali prodotti non orfani. Se avessimo trasferito Aranesp e Neulasta nel grafico dei farmaci orfani, la loro funzione di guida verso la crescita dell'industria biotech sarebbe diventata ancora più evidente. Le tabelle ed il grafico appena analizzati ci hanno anche fornito un'indicazione sull'importanza del ruolo delle Big Pharma nel settore biofarmaceutico. La **Tab.9**, infine, elenca le società per le quali questi prodotti, orfani e non orfani, generano ricavi (con le Big Pharma in corsivo). La distinzione tra le grandi case biofarmaceutiche e le BigPharma è diventata confusa (Galambos, 2006). Per entrambe, negli anni 2000, il governo degli Stati Uniti serve ancora come investitore in creazione di conoscenza, sovvenzionatore per lo sviluppo dei farmaci, protettore dei mercati e, ultimo ma non meno importante (come vedremo nel Capitolo 4), acquirente dei farmaci che le compagnie biofarmaceutiche devono vendere. L'industria biofarmaceutica è diventata grande principalmente grazie al governo e rimane fortemente dipendente da esso per continuare a sostenere il proprio successo commerciale.

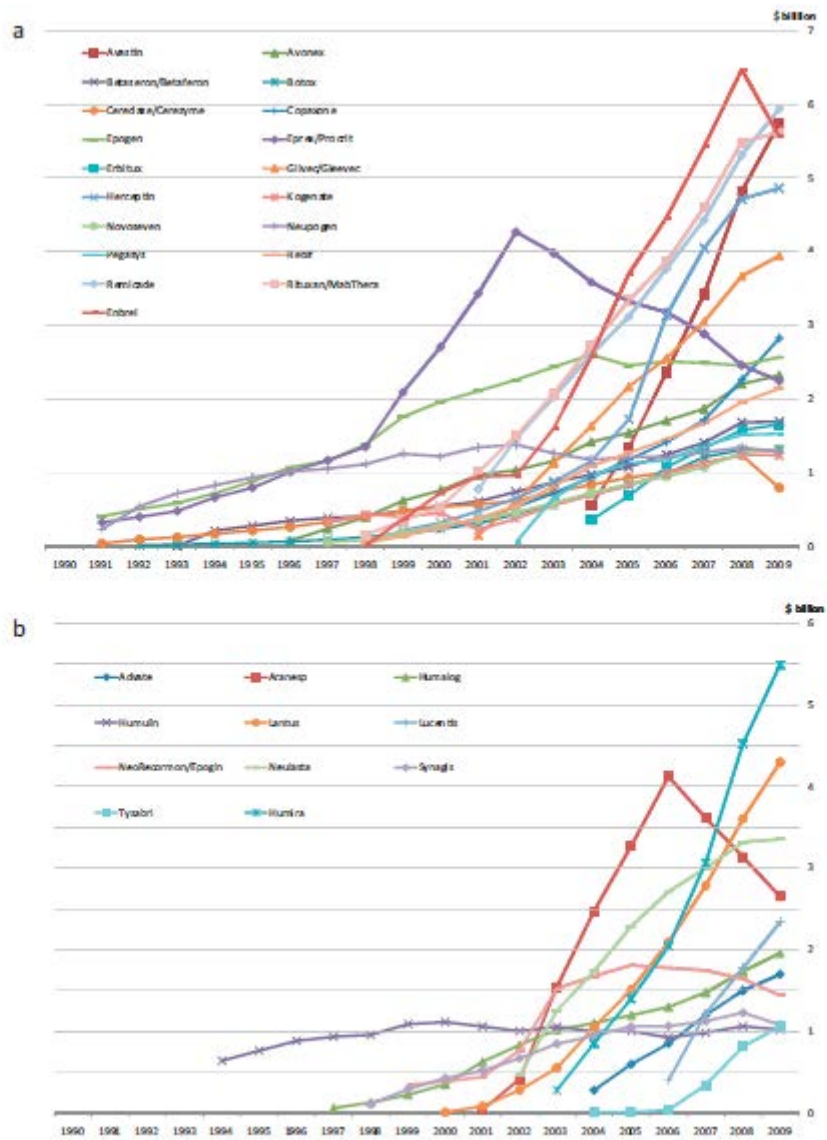


Fig. 8. a. Blockbuster biopharmaceutical orphan drugs, 1992–2009. b. Blockbuster biopharmaceutical non-orphan drugs, 1992–2009. Source: Company SEC filings and annual reports.

Tab.9

Companies with blockbuster biopharmaceutical drugs through 2009.

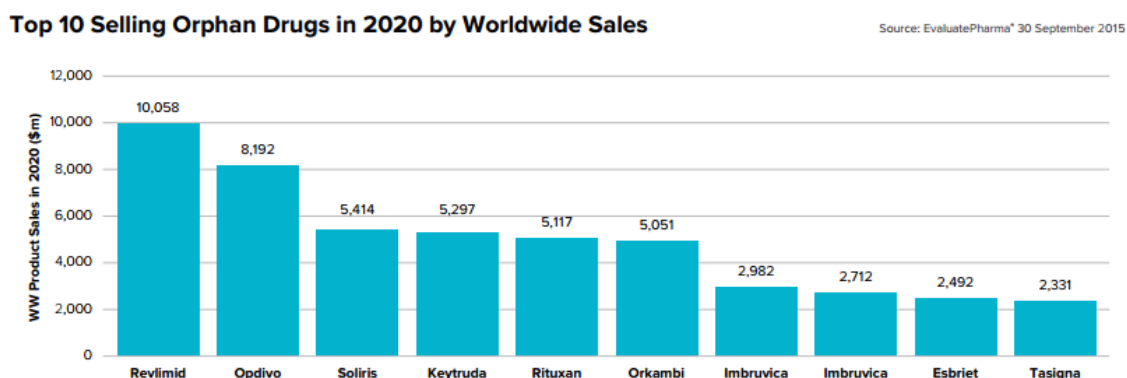
Orphan blockbusters		Non-orphan blockbusters	
Company	Trade name	Company	Trade name
<i>Amgen & Wyeth</i>	Enbrel	<i>Baxter</i>	Advate
Genentech	Avastin	Amgen	Aranesp
Biogen Idec	Avonex	<i>Eli Lilly</i>	Humalog
<i>Bayer (Schering AG)</i>	Betaseron/Betaferon	Abbott	Humira
Allergan	Botox	<i>Eli Lilly</i>	Humulin
Genzyme	Ceredase/Cerezyme	<i>Sanofi-Aventis</i>	Lantus
<i>Sanofi-Aventis/Teva</i>	Copaxone	Genentech (Roche)/Novartis	Lucentis
Amgen	Epogen	Genentech/Roche/Chugai	NeoRecormon/Epogin
<i>Merck-Serono/Bristol-Myers/Eli Lilly (ImClone)</i>	Erbitux	Amgen	Neulasta
Novartis	Gleevec	Wyeth	Prevnar
Genentech/Roche	Herceptin	<i>Abbott/MedImmune</i>	Synagis
<i>Bayer</i>	Kogenate		
Amgen	Neupogen		
<i>Novo-Nordisk</i>	NovoSeven		
Roche	Pegasys		
<i>Schering-Plough</i>	Peg-Intron		
<i>Johnson&Johnson/Ortho Biotech</i>	Procrit/Eporex		
Serono	Rebif		
<i>Johnson&Johnson</i>	Remicade		
Genentech/Biogen/Roche	Rituxan/MabThera		

Source: Company SEC filings and annual reports.

Notes: A blockbuster is defined as \$1 billion in revenues in at least 1 year. Big Pharma in italics.

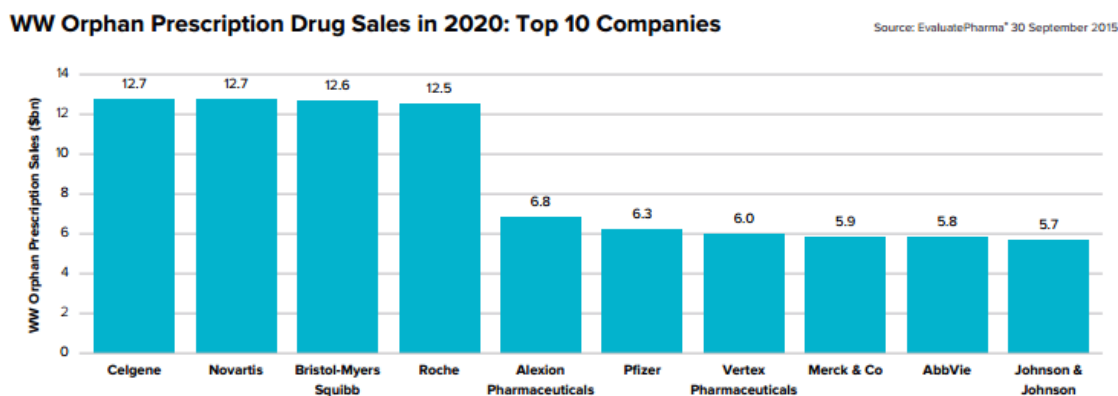
Mentre il mercato dei farmaci presenta una percentuale di crescita del 5,9%, quello dei farmaci orfani cresce stabilmente con una media annua del 12% (2015-2020).²⁰ Nel 2015 Celgene ha messo la freccia per superare, entro il 2020, Novartis e prendersi così il gradino più alto del podio come compagnia leader nelle vendite di farmaci orfani. Ciò sarà possibile grazie al suo prodotto Revlimid, che ha 14 indicazioni e viene utilizzato sia negli Stati Uniti che in Europa. Si prevedono ricavi pari a \$10 mld per tutte le sue indicazioni. Sarà seguito da Opdivo di Bristol-Myers Squibb il quale genererà ricavi pari a \$8,2 mld (**Fig.9**).

Fig.9



La top 5 delle compagnie con maggiori ricavi, nel 2020, rappresenterà circa il 32% del mercato (**Fig.10**).

Fig.10

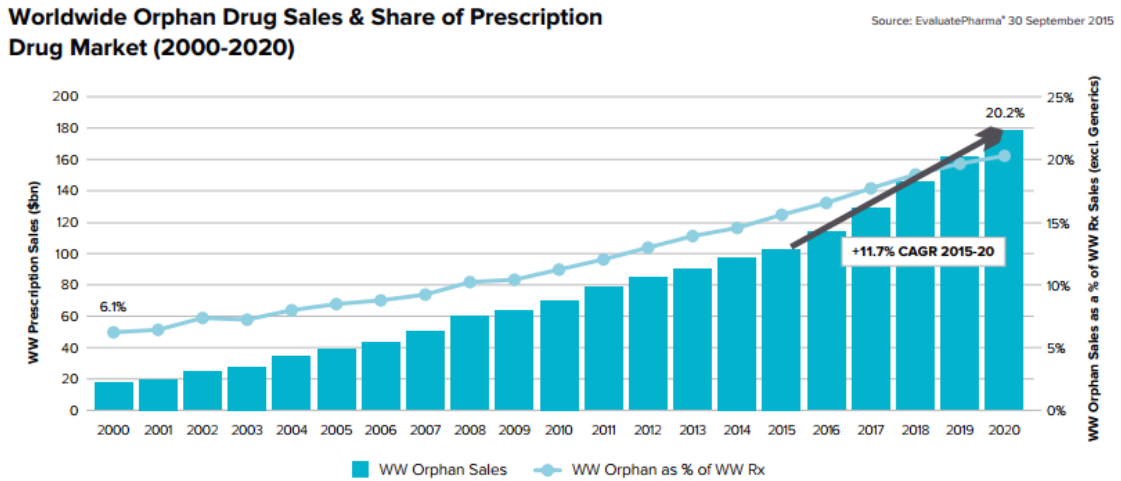


Le vendite a livello mondiale di farmaci orfani (**Fig.11**) raggiungeranno i \$178 mld (CAGR 2015-2020: +11,7%) entro il 2020. Nel grafico possiamo vedere come questi passeranno dal

²⁰ www.evaluategroup.com/orphandrug2015.

6,1% di vendite sul totale nel 2000 al 20,2% nel 2020. Nel 2014 queste sono aumentate del 7,7% a \$97 mld rispetto al 2013 mentre quelle dei farmaci non orfani del 2% a \$576 mld.

Fig.11



La continua crescita e salute di questo mercato, in contrasto con alcune recenti turbolenze vissute dal settore di cui fanno parte, è dovuta a molteplici fattori: la mancanza di valide alternative per i pazienti, i bassi costi di R&S, prezzi facilmente controllabili ed un numero prevedibile di popolazione colpita da quel tipo di malattie. Giustificare i prezzi, però, sarà sempre più difficile. Come vedremo meglio nel Capitolo 4.2, infatti, la crescita di questo mercato in Europa è un fattore da tenere fortemente in considerazione.

La sostenibilità del modello di business

Dopo aver analizzato il modello finanziario nel Capitolo 2 e dopo aver riconosciuto la centralità del ruolo del governo nel Capitolo 3, parliamo ora della sostenibilità del modello di business. Questo, dal lato dell'offerta, dipende soprattutto dall'innovazione tecnologica per lo sviluppo di nuovi farmaci che hanno come scopo il trattamento di malattie che spesso sono incurabili. I finanziamenti ai NIH e l'ODA, come abbiamo visto, sono stati fondamentali. Gli Stati Uniti, però, devono continuare ad innovare, soprattutto tenendo conto dell'aumento della concorrenza tecnologica globale. La sostenibilità del modello dipende da questo. Le imprese biofarmaceutiche quindi, con il sostegno del governo, devono investire sull'innovazione per sviluppare prodotti sempre migliori. Dal lato della domanda, invece, questa dipende dalla capacità d'acquisto degli acquirenti, ovvero delle persone colpite da queste malattie. La domanda di farmaci, diversamente da quella di prodotti e servizi sempre più innovativi (e costosi), non è direttamente dipendente dal reddito personale e dalla scelta dei consumatori: la fascia più ricca della società, infatti, non è necessariamente quella che ha più bisogno di farmaci. La questione chiave è se ci sarà copertura sanitaria sufficiente per la popolazione americana, soprattutto quando l'innovazione dell'industria si sarà trasformata in farmaci approvati e spesso molto costosi.

4.1

La spesa per la prescrizione di farmaci (PDE)

La spesa per la prescrizione di farmaci (PDE) è aumentata proporzionalmente alla spesa nazionale per la salute (NHE) dal 5,2% del PIL nel 1960 al 9,1% nel 1980 e al 13,8% nel 2000, fino al 16,2% nel 2008. Negli anni 1998-2008 la media è stata del 10,7%. Una percentuale crescente della NHE è stata sostenuta da fondi pubblici. La spesa pubblica in rapporto alla NHE è salita infatti dal 24,8% nel 1960 al 37,7% nel 1970, soprattutto grazie alla politica della “guerra alla povertà” del 1965. Nel 1980 si attestava al 42%, per poi scendere al 40,2% nel 1990 e poi risalire al 44,1% nel 2000. Nel 2008 era il 47,3% della NHE.

Grazie al “Plan D” del programma Medicare, introdotto nel gennaio del 2006 per implementare il Medicare Prescription Drug, Improvement and Modernization Act del 2003, vi fu un ulteriore aumento della PDE. Basti pensare che, nel gennaio 2008, erano 39,6 mln le persone ad aver ricevuto la prescrizione di farmaci garantita da Medicare, tra queste 24,4 mln grazie al Plan D. Furono 9 mln, invece, i beneficiari a basso reddito ad aver ricevuto medicinali a basso costo o gratuitamente (O’Sullivan, 2008). In rapporto al PIL, gli Stati Uniti spendono più di qualsiasi altra nazione per l’assistenza sanitaria.

La PDE è tutt’ora in aumento e si prevede che continui a crescere più velocemente della spesa sanitaria complessiva. La PDE negli Stati Uniti è stata di circa \$457 mld nel 2015 (il 16,7% dei servizi globali di assistenza sanitaria personale).²¹ Di questi, \$328 mld (il 71,9%) sono stati generati dalla vendita al dettaglio e \$128 mld (28,1 %) dalla vendita non al dettaglio.

I fattori alla base della crescita della PDE dal 2010 al 2014 possono essere dovuti:

- alla crescita della popolazione (per circa il 10%);
- all’aumento delle prescrizioni per persona (per circa il 30%);
- al livello di inflazione nell’economia (per circa il 30%);
- all’aumento generale dei prezzi dovuto all’inflazione (per il restante 30%).

Quest’ultimo fattore preoccupa non poco l’opinione pubblica.

La **Tab.10** mostra le stime di spesa di tutti i servizi di assistenza sanitaria personale (vendita al dettaglio e non) tra il 2009 e il 2018. La PDE nel 2018 raggiungerà quota \$535 mld (il 16,8%).

²¹ www.aspe.hhs.gov.

Tab.10

Expenditures on Personal Health Care Services and Prescription Drugs,
2009 to 2018, in Billions of Nominal Dollars

	Personal Health Care (PHC)	Retail Prescription Drugs	Percent of all PHC %	Non-Retail Prescription Drugs ¹	Percent of all PHC %	Total Prescription Drugs	Percent of all PHC %
2009	2,118	255	12.0	99	4.7	354	16.7
2010	2,196	256	11.7	100	4.5	356	16.2
2011	2,282	263	11.5	103	4.5	366	16.0
2012	2,379	264	11.1	103	4.3	367	15.4
2013	2,469	271	11.0	106	4.3	377	15.3
2014*	2,596	305	11.8	119	4.6	424	16.3
2015*	2,729	328	12.0	128	4.7	457	16.7
2016*	2,862	343	12.0	134	4.7	477	16.7
2017*	3,016	364	12.1	142	4.7	506	16.8
2018*	3,184	385	12.1	150	4.7	535	16.8
Projected Growth 2013- 2018	5.2%					7.3%	

* Projected.

Source: CMS, National Health Expenditure (NHE) Amounts by Type of Expenditure and Source of Funds: Calendar Years 1960-2024. The projections are based on the 2013 version of the NHE released in December 2014.

¹ Estimated based on the assumption that non-retail drugs are 28 percent of all drug expenditures.

La concorrenza: la crescita dell'Europa

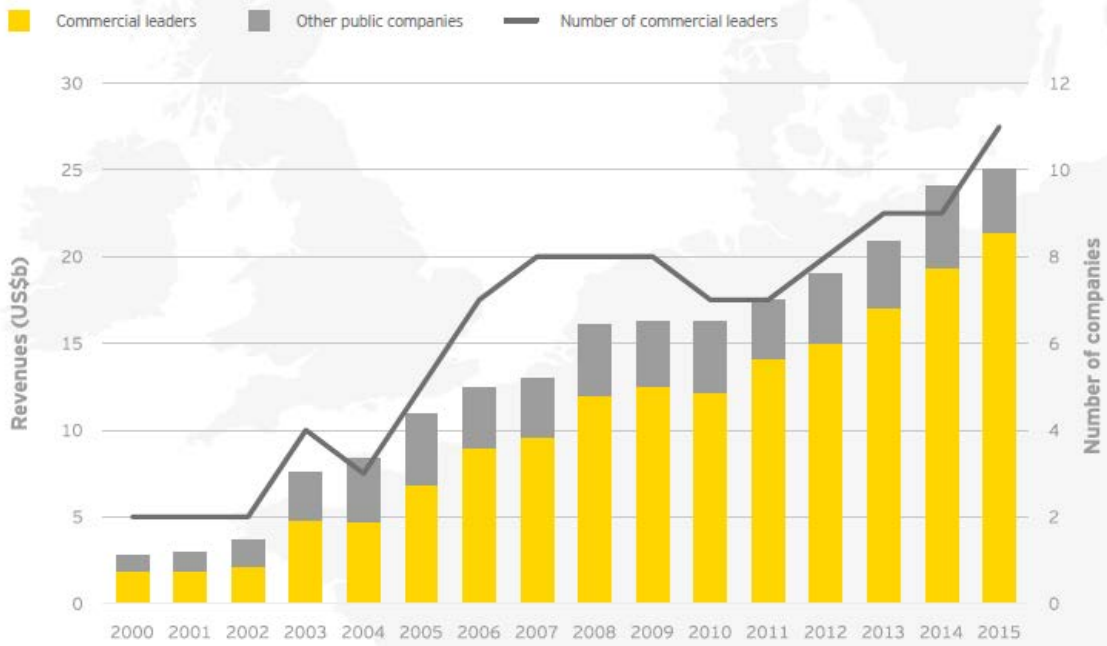
Nel Capitolo 3 abbiamo anche visto come il numero di designazioni di farmaci orfani sia aumentato esponenzialmente (almeno fino al 2010), ciò significa che vi sono un sempre maggior numero di farmaci per malattie genetiche rare in cantiere. I limiti alla domanda effettiva di prodotti biofarmaceutici negli Stati Uniti sono stati compensati attraverso l'esportazione (Lazonick, 2007). Il più grande mercato estero per l'esportazione di questi prodotti è l'Europa. Nel 2001 l'Unione Europea ha varato il proprio Orphan Drug Act con lo scopo di fare uno sforzo verso la rincorsa agli Stati Uniti nel settore biomedico (Young, 2007). Secondo il report annuale sul settore biotecnologico di Ernst&Young, nel 2009 l'Europa presentava un maggior numero di aziende biotech rispetto agli Stati Uniti (1790 contro 1699), anche se gli Stati Uniti avevano più del doppio delle società quotate in borsa (313 contro 171). Il rapporto dell'anno successivo confermò che gli Stati Uniti avevano avuto un maggiore accesso al capitale di rischio, ma affermò anche che l'Europa stava recuperando. Molte delle principali compagnie europee stanno usufruendo della ricerca biotecnologica statunitense attraverso alleanze di R&S, acquisizioni di società e strutture di R&S statunitensi. Ad esempio, nel 2002, Novartis, azienda biofarmaceutica svizzera, ha posto il proprio quartier generale di R&S a livello mondiale a Cambridge, Massachusetts, accanto al MIT (Griffith, 2002). Maggiore è e sarà la presenza europea negli Stati Uniti, maggiore sarà il flusso di conoscenze e tecnologie verso l'Europa. Nonostante questa (ma non solo) forte concorrenza gli investimenti non diminuiranno. I sussidi e la protezione garantiti dall'ODA, le agevolazioni per i brevetti sui prodotti ed il supporto dei NIH continueranno ad incentivare l'afflusso di capitale di rischio nel settore, nonostante tipicamente il prodotto presenti tempi straordinariamente lunghi per i cicli di sviluppo e prospettive incerte di successo commerciale.

Guidati da Shire,²² i leader commerciali europei hanno aumentato i loro ricavi del 10% nel 2015 (**Fig.12**). I sorprendenti risultati ottenuti tra il 2011 e il 2015 sono dovuti a M&A e a grandi successi commerciali. Un altro aspetto da considerare è l'apporto di "innovation capital" (**Fig.13**), che nel 2015 ha raggiunto la cifra record di \$9,1 mld (il 91%).

²² Shire, società biofarmaceutica irlandese.

Fig.12

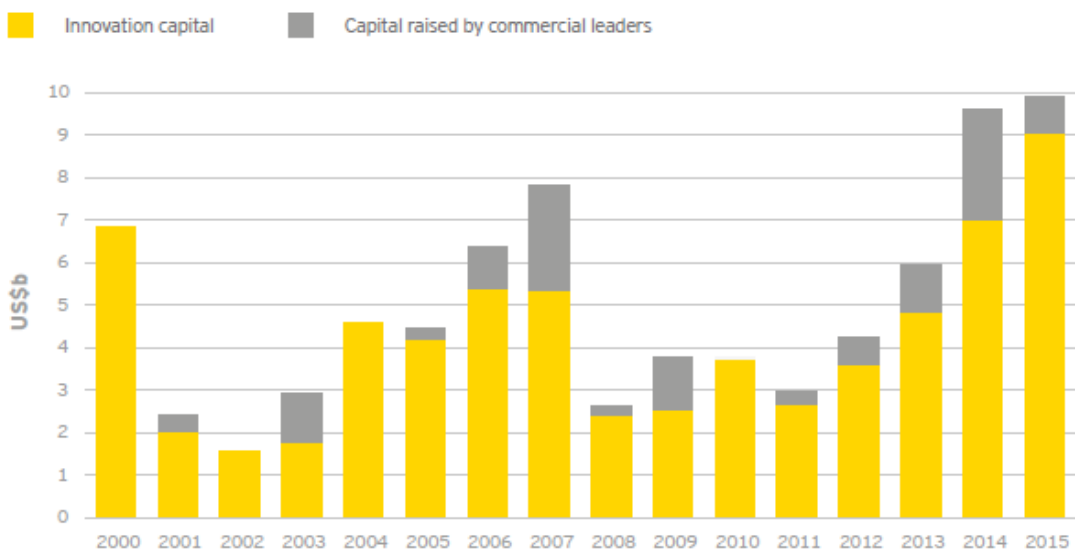
European public company revenues, 2000-15



Source: EY and Capital IQ.
Commercial leaders are companies with revenues of at least US\$500 million.

Fig.13

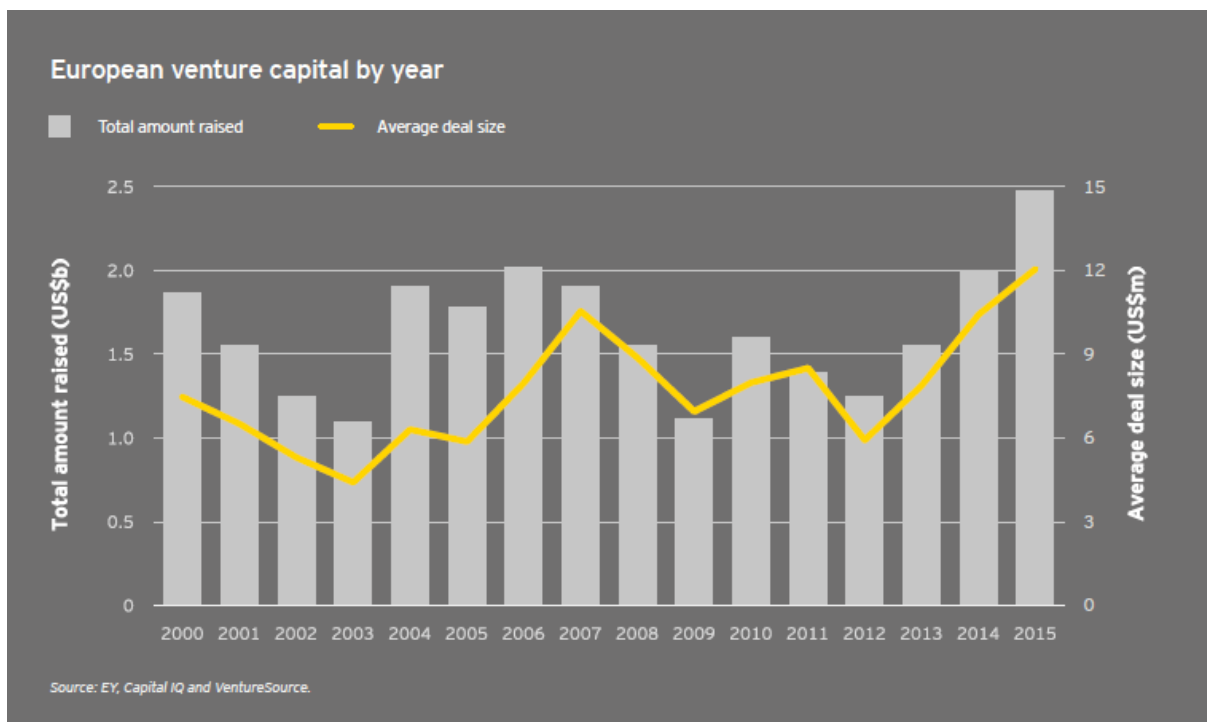
European innovation capital by year



Source: EY, Capital IQ and VentureSource.
Innovation capital is the amount of capital raised by companies with revenues of less than US\$500 million.

In **Fig.14** possiamo vedere come anche il capitale di rischio, dopo gli effetti della crisi del 2008 e dopo un periodo di assestamento di 2-3 anni; sia tornato ad aumentare dal 2012. Il 2015 ha fatto segnare la cifra record di \$2,5 mld, raggiunta grazie alla partecipazione di società di capitale di rischio e di altri soggetti tra i quali spicca il Woodford Investments Management.²³

Fig.14



²³ Fondo investimento creato nell'aprile 2014 dal britannico Neil Russell Woodford.

Il riacquisto di azioni (buy-back)

Non dimentichiamoci infine del mercato azionario speculativo, introdotto nel Capitolo 2, sul quale contano sia gli investitori sia le Big Pharma. Questo permette di garantire rendimenti sugli investimenti nel settore prima ancora che il prodotto venga commercializzato e che cominci quindi a generare profitti attraverso la vendita. Molte delle principali aziende biofarmaceutiche specializzate sono ricompratori molto attivi sul mercato azionario. Eppure, non vi è da tempo un dibattito sui prezzi troppo elevati dei farmaci prescritti negli Stati Uniti, i quali superano di gran lunga quelli, ad esempio, del Giappone e dei paesi più ricchi dell'Unione Europea. Una parte della risposta può essere trovata analizzando gli altri costi della ricerca, che è svolta negli Stati Uniti. Nel 1990 il presidente George H.W. Bush ha posto il veto al disegno di legge del Congresso per modificare l'ODA in modo da creare maggior concorrenza e spingere così i prezzi dei farmaci verso il basso (Gibbons, 1990). Negli ultimi anni il Congresso sta discutendo se, nell'ambito del Plan D di Medicare, il governo debba usare il suo potere d'acquisto per intervenire negoziando i prezzi con le case biofarmaceutiche. Tuttavia, come mostrano la **Tab.11** e la **Tab.12**, sia le Big Pharma sia le aziende biofarmaceutiche specializzate utilizzano parti sostanziali dei loro profitti per il riacquisto delle proprie azioni. Nella prima tabella possiamo vedere come, nel periodo 1997-2009, Pfizer abbia fatto riacquisti pari al 67% delle spese di R&S, Merck pari al 62% e Johnson & Johnson pari al 57%. Quando ai loro riacquisti vengono aggiunti i dividendi che le aziende hanno pagato in quel periodo, il rapporto delle distribuzioni rispetto alle spese di R&S sale fino a 149% per Merck, 135% per Pfizer e 116% per Johnson & Johnson. La seconda tabella, invece, mostra l'attività di riacquisto di azioni negli anni 1997-2009 per le principali aziende specializzate nel settore. Amgen ha riacquistato azioni ogni anno dal 1992, per un totale di \$14,6 mld fino al 2009. Per molti anni il costo di riacquisto di proprie azioni da parte di Amgen ha superato le spese di R&S della compagnia e per il periodo 1997-2009 si sono spinte fino al 99%.

Tab.11

Distributions to shareholders in the forms of stock repurchases and dividends by major US-based pharmaceutical companies, 1997–2009.

	Sales, 2009	Fortune 500 rank	RP/NI	(TD + RP)/NI	RP/R&D	(TD + RP)/R&D
	\$m	2009	1997–2009	1997–2009	1997–2009	1997–2009
Johnson & Johnson	61,897	33	0.38	0.77	0.57	1.16
Pfizer	50,009	40	0.65	1.33	0.67	1.35
Abbott	30,765	75	0.24	0.82	0.33	1.12
Merck	27,428	85	0.35	0.82	0.62	1.49
Eli Lilly	21,836	112	0.02	0.62	0.01	0.56
BMS	21,634	114	0.18	0.62	1.43	5.01
Allergan	4504	459	0.59	0.81	0.30	0.42

Sources: Compustat database; 2010 SEC 10-K filings; Fortune 500 list (http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune500/2010/full_list/).

TD – total (preferred plus common) dividends; RP – stock repurchases; NI – net income after taxes, before extraordinary items; R&D – research and development.

Tab.12

Distributions to shareholders in the forms of stock repurchases and dividends, leading dedicated biopharmaceutical companies, 1997–2009.

	Sales, 2009	Fortune 500 rank	RP/NI	(TD + RP)/NI	RP/R&D	(TD + RP)/R&D
	\$m	2009	1997–2009	1997–2009	1997–2009	1997–2009
Amgen	14,642	159	1.07	1.07	0.99	0.99
Gilead Sciences	7,011	324	0.65	0.65	0.58	0.59
Genzyme	4516	458	0.32	0.32	0.11	0.11
Biogen Idec	4377	471	2.05	2.06	0.81	0.81

Sources: Compustat database; SEC 10-K data base; 2010 Fortune 500 list (http://money.cnn.com/magazines/fortune/fortune500/2010/full_list/).**Tab.13**

Gains from the exercise of stock options, average for CEO and other four highest paid executives, 1995–2009 (in US dollars).

	Amgen	Genentech	Gilead Sciences	Genzyme	Biogen Idec
1995	6,817,627	825,701	-	465,309	2,464,961
1996	5,279,364	\$325,679	411,250	721,100	298,066
1997	3,010,156	0	832,369	\$44,373	4,293,557
1998	11,307,884	\$592,149	491,235	1,471,548	615,541
1999	13,330,697	10,763,997	633,146	4,652,625	8,132,058
2000	42,131,827	23,414,861	2,227,746	1,846,424	9,070,194
2001	4,321,772	371,803	4,747,643	5,344,364	1,841,877
2002	2,951,349	0	2,530,736	0	736,089
2003	2,787,683	14,253,173	6,437,089	4,897,291	1,848,609
2004	1,729,808	24,175,200	7,563,908	2,116,807	14,221,925
2005	9,444,582	31,149,362	9,535,369	10,662,508	2,378,898
2006	1,036,550	4,445,274	13,967,766	0	1,695,916
2007	149,045	5,909,682	14,218,719	4,722,735	3,247,255
2008	1,190,447	**	767,552	2,057,562	4,235,246
2009	253,620	**	19,820,513	2,679,877	5946
1995–2007		\$116,226,881			
1996–2009			\$84,185,041		
1995–2009	\$105,742,411			\$41,682,523	\$55,086,138

Sources: SEC filings and Compustat database.

* Gilead Sciences did not report these data for fiscal 1995.

** In 2009 Genentech was acquired by Roche and did not release these data for 2008.

Perché le società biofarmaceutiche riacquistano le proprie azioni? Il loro scopo è quello di aumentarne il prezzo. I principali beneficiari di queste operazioni e delle dirette conseguenze (l'aumento del valore delle azioni) sono proprio quei dirigenti di alto livello che prendono le decisioni sull'allocazione delle risorse (Lazonick, 2009). Gli utili che ne derivano, infatti, sono una componente principale del ben noto fenomeno dell'esplosione delle remunerazioni dei dirigenti di alto livello che si è verificato a partire dal 1980 (Hall e Leibman, 1998; Jensen et al., 2005; Lazonick, 2010).

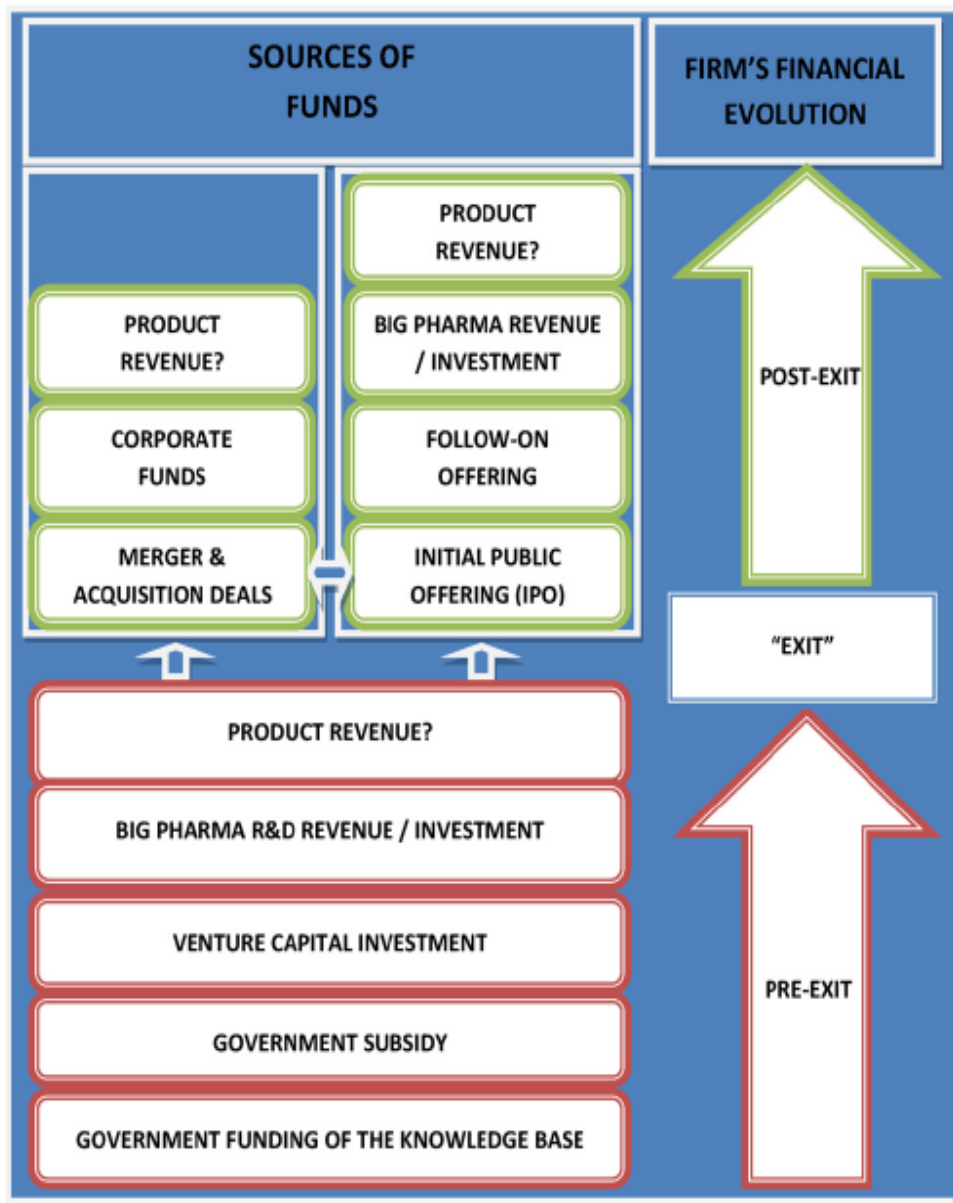
La **Tab.13** mostra la media dei guadagni nel corso degli ultimi decenni del CEO e degli altri quattro dirigenti più pagati di sei tra le principali aziende biotech (tra cui Amgen e Genentech), derivati dal riacquisto di azioni. Grazie a queste operazioni, i top 5 di Amgen

hanno ottenuto un guadagno pari a \$105,7 mln negli anni 1995-2009, mentre la top 5 di Genentech, negli anni 1995-2007 (nel 2009 è stata acquistata da Roche), ha guadagnato \$116,2 mln. Il riacquisto di azioni rappresenta però una manipolazione del mercato azionario e allo stesso tempo un ostacolo alle sfide per lo sviluppo di farmaci migliori. “Amgen probabilmente perderà almeno il 40% dei ricavi di quest’anno (2008) per la vendita del prodotto Aranesp negli Stati Uniti, mentre potrebbe andare ancora peggio per quanto riguarda sia Aranesp sia Epogen se le imminenti decisioni [Medicare e Medicaid] sui rimborsi e i regolamenti dovessero essere contro di loro”: così ha scritto un analista del Bernstein Research il 13 agosto 2008. Ha poi aggiunto: "Se Amgen riduce i costi, continua a riacquistare azioni e migliora la sua situazione finanziaria... potrebbe aumentare i suoi utili per azione del 10-12% ogni anno fino al 2011, anche se non verrà sviluppato alcun farmaco significativo." Quattro giorni dopo, Amgen ha annunciato che avrebbe ridotto la sua forza lavoro del 14% (2600 posti di lavoro), tagliato il capitale di \$1,9 mld, chiuso alcuni dei suoi impianti di produzione e ridotto le spese di R&S al 20% delle vendite (dal 2003 al 2006 erano state il 27% delle vendite). Amgen forse voleva compensare l'impatto negativo delle notizie sul prezzo delle azioni di Aranesp. In ogni caso, sono emerse le priorità e gli interessi dei top manager per quanto riguarda l’allocazione delle risorse aziendali. La classe politica, nel valutare la relazione tra i prezzi dei farmaci e gli investimenti in R&S, dovrebbe prendere seriamente in questione l’esistenza di due problemi che i sostenitori della "libera economia di mercato" preferiscono invece ignorare. Il primo è il fatto che gli investimenti pubblici nella ricerca siano più importanti di quelli per sostenere l’innovazione del settore. Il secondo è che quando le compagnie statunitensi ottengono alti profitti da prezzi alti non necessariamente devono investire quei profitti in R&S. Questi due aspetti si intrecciano. Dato il ruolo che ha nel finanziare il settore biotech, il governo dovrebbe avere un ruolo attivo nella gestione delle aziende che ne usufruiscono. Dal 1980 il business negli Stati Uniti, incluso quello del settore biotecnologico, ha abbracciato l’ideologia che le prestazioni delle proprie aziende e l’economia siano serviti fundamentalmente dalla "massimizzazione del valore per gli azionisti" (Lazonick, 2009). È un’ideologia che, tra le altre cose, dice che ogni tentativo da parte del governo di interferire nell’allocazione delle risorse può solamente essere un danno per la performance economica. In pratica, l’ideologia azionista è alla base di quel processo di riacquisto di azioni, con l’unico scopo di aumentarne il prezzo, utile soltanto ad arricchire gli stessi dirigenti dai quali il processo parte.

Analisi dei limiti del modello attraverso la “teoria dell’impresa innovativa”

Come sottolineato fin qui e come illustrato in **Fig.15**, il modello di business statunitense del settore biotech si basa sul finanziamento ai NIH, sull’utilizzo della base di conoscenza che questi forniscono e su vari tipi di sussidi governativi (in particolare quelli a disposizione delle aziende biotecnologiche protette dall’ODA).

Fig.15: The US biopharmaceutical funding structure.



In secondo luogo, poi, gli investitori privati si inseriscono in questo contesto già ben delineato fornendo alle start-up il capitale necessario allo sviluppo dei farmaci. Spesso accade che queste start-up rimangano tali per decenni. Ciò è dovuto al tempo necessario per lo sviluppo di un prodotto biotecnologico. Possono trascorrere anche 20 anni prima che questo venga commercializzato e, soprattutto, non è nemmeno certo che prima o poi accada. Abbiamo anche visto come, attraverso operazioni di M&A e IPOs, si possa avere un rendimento da un investimento di questo tipo anche senza che il prodotto venga messo sul mercato.

Osserviamo ora la figura, analizzandola attraverso la “teoria dell’impresa innovativa”, con particolare attenzione alla strategia, all’organizzazione ed agli aspetti finanziari nella crescita della società (Lazonick, 2010). Il quadro analitico che ne deriva ci permette di notare come il tipo di finanziamento prevalente influisca sulle decisioni strategiche di coloro i quali esercitano il controllo sull’allocazione di risorse dell’impresa biotech. Inoltre, condiziona l’integrazione organizzativa delle persone (ciascuna con le proprie abilità e competenze) attraverso il processo di apprendimento collettivo e cumulativo essenziale per il successo nello sviluppo del prodotto.

La teoria ipotizza che le prestazioni dell’impresa dipenderanno:

- dal controllo strategico sull’allocazione delle risorse da parte dei dirigenti;
- dall’integrazione organizzativa di cui sopra e dalla divisione funzionale del lavoro;
- dall’impegno finanziario, il quale fornisce un flusso continuo di finanziamenti verso il processo innovativo affinché questo possa generare un prodotto commerciale che a sua volta genererà un ritorno economico.

Per quanto abbiamo visto fino ad ora, possiamo ipotizzare che il modello di business statunitense, per come è strutturato, tenda a favorire la speculazione a discapito dell’innovazione. I dirigenti, infatti, manipolano il mercato attraverso il buy-back, aumentando il prezzo delle azioni della propria società ma di fatto impedendo il processo di apprendimento che porterebbe alla creazione di un prodotto commerciale. Prima della crisi finanziaria del 2008, questo modello ha portato grandi quantità di finanziamenti alle imprese biofarmaceutiche attraverso capitale di rischio, alleanze di R&S e finanziamenti pubblici (a prescindere dall’esistenza o meno di un farmaco). Abbiamo visto anche come, dagli Anni Duemila, sia aumentato il finanziamento in termini reali ai NIH. I problemi di produzione, quindi, non erano e non sono dovuti alla mancanza di fondi. Esiste invece la possibilità che questi derivino dall’attività speculativa (soprattutto quella antecedente la crisi). Prima del

2008, la capacità di trarre guadagno attraverso la speculazione in borsa ha permesso ai dirigenti di perseguire i propri interessi personali e di approfittarsi del sostegno al settore fornito dal governo. Il collasso dei mercati speculativi durante la crisi finanziaria del 2008-2009 ha messo in seria discussione l'attuale modello di business. Il nuovo modello (ma è ancora presto per affermarlo con certezza) potrebbe essere costretto a dover finanziare un minor numero di imprese ma in modo strategico: favorendo lo sviluppo dei farmaci con una maggiore probabilità di successo commerciale. Tuttavia, il fallimento dell'Amministrazione Obama nel proporre un nuovo e credibile modello di finanziamento, la persistenza del governo nel sostenere il settore biotecnologico attraverso i NIH e i sussidi dell'ODA, suggeriscono che l'attuale modello è stato tutt'altro che superato.

Conclusione

Dimostrare il valore del proprio prodotto sta diventando un fattore sempre più importante e la paura delle imprese di non riuscirci sta portando gli investitori ad avere meno fiducia nel settore. Nel frattempo i prezzi aumentano e l'accesso ai farmaci si appresta a confermarsi un problema a livello globale. L'efficacia del farmaco non va dimostrata soltanto agli investitori privati, ma anche al governo e all'opinione pubblica. Ciò è essenziale.

Negli ultimi anni, una migliore comprensione della biologia e la scoperta di tecnologie sempre più potenti hanno portato ad un incremento dell'innovazione del settore biotecnologico e della produttività per quanto riguarda la R&S. Le aziende stanno sfruttando il sistema immunitario per distruggere i tumori, la sostituzione o la modifica di geni per contrastare le malattie rare e l'utilizzo di dati raccolti dopo decenni di sforzi. Il 2015 è stato il secondo anno consecutivo in cui l'FDA approva più di 40 farmaci, tra i quali 22 con designazione di farmaco orfano (altro record). Si tratta del risultato di un massiccio investimento nella R&S.

Nel 2014 e nel 2015 sono stati stabiliti anche altri record: per i ricavi, per l'utile netto e per la capitalizzazione del mercato. Si sono rafforzate inoltre le alleanze di R&S e sono aumentate le M&A. Nonostante la recente crisi dei mercati finanziari, perseguire l'innovazione rimane comunque ancora possibile. Quasi certamente, la maturità del settore porterà a nuove sfide. Mentre le compagnie biofarmaceutiche mirano a dimostrare il valore dei loro prodotti, l'intero settore è alla ricerca di un nuovo modello di business (come abbiamo visto nel Capitolo 5). Per competere a livello commerciale e riavviare la crescita, è indispensabile individuare i mercati dove si potrà avere una maggiore probabilità di successo e focalizzarsi su quelli.

E' giunto il momento per il settore biofarmaceutico di condividere i rischi. Si sta passando infatti da un modello basato sul rimborso ad uno basato sui risultati. Quest'ultimo, ovviamente, presenta un maggior rischio dal punto di vista finanziario. La condivisione dei rischi, però, è vista come una strategia difensiva e vi è una certa resistenza ad adottarla. Le aziende biofarmaceutiche, invece, dovrebbero vedere il cambiamento del paradigma di pagamento come un'opportunità per consentire ai pazienti un accesso facilitato ai loro prodotti. Il passaggio da tassa per i servizi a pagamento-per-valore, comunque, non è facile. Richiede uno spirito di fiducia.

Come si evolverà, alla fine, il modello di business? Si passerà finalmente ad una maggiore attenzione al prodotto (e quindi al paziente) a discapito dell'attività speculativa?

Gli Stati Uniti saranno ancora il Paese leader nel settore biofarmaceutico?

Bibliografia

- Aboody, D., Lev, B., 2000. Information asymmetry, R&D, and insider gains. *The Journal of Finance* 25, 2747–2766.
- Adams, C.P., Brantner, V.V., 2006. Estimating the cost of new drug development: is it really \$802 Million? *Health Affairs – MarketWatch* 25, 420–428.
- Adler, R.G., 1984. Biotechnology as an intellectual property. *Science* 224, 357–363.
- Arora, A., Gambardella, A., 1994. The changing technology of technological change: general and abstract knowledge and the division of innovative labour. *Research Policy* 23, 523–532.
- Caremark, 2006. Trends Rx Report (downloaded from <http://www.caremark.com/portal/asset/2006TrendsRxReport.pdf>).
- Centers for Medicare and Medicaid (CMS), 2007. US Department of Health and Human Services. Office of Public Affairs, 2007. Medicare drug plans strong and growing, January 30, (downloaded from <http://www.cms.hhs.gov/PrescriptionDrugCovGenIn/02EnrollmentData.asp>).
- DiMasi, J.A., Grabowski, H.G., 2007. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? *Managerial and Decision Economics* 28, 469–479.
- DiMasi, J.A., Hansen, R.W., Grabowski, H.G., 2003. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 22, 151–185.
- Eisenberg, R.S., 1992. Genes, patents, and product development. *Science* 257, 903–908.
- Ernst & Young, 2015. Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2009. EYGM Limited.
- Food and Drug Administration (US Department of Health and Human Services), 2009. List of Orphan Drug Designations and Approvals. Updated May 5, 2009, downloaded from (<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM162066.xls>).
- Galambos, L., 2006. Innovation and industry evolution: a comment. In: Mazzucato, M., Dosi, G. (Eds.), *Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma-Biotech*. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 145–160.
- Galambos, L., Sturchio, J.L., 1998. Pharmaceutical firms and the transition to biotechnology: a study in strategic innovation. *Business History Review* 72, 250–278.
- Gibbons, A., 1990. Orphan drug compromise Bush-Whacked. *Science Magazine* 250, 905.
- Grabowski, H.G., Vernon, J., DiMasi, J.A., 2002. Returns on research and development for 1990s new drug introductions. *Pharmacoeconomics* 20 (Suppl. 3), 11–29.
- Griffith, V., 2002. Novartis moves global research HQ to Boston. *Financial Times*, May 5.
- Hall, B.J., Leibman, J.B., 1998. Are CEOs really paid like bureaucrats? *Quarterly Journal of Economics* 113, 653–691.
- Harris, D.A., 2006. The impact of hot issue markets and noise traders on stock exchange listing standards. *University of Toronto Law Journal* 56, 223–280.
- Hess, J., Evangelista, E., 2003. Pharma-biotech alliances: jockeying for position in the race to become “partner of choice”. *Contract Pharma*, September.

- Hogan, J.M., 1995. Revamping the orphan drug act: potential impact on the world pharmaceutical market. *Law and Policy in International Business* 26, 523–561.
- Huberman, G., Regev, T., 2001. Contagious speculation and a cure for cancer: a nonevent that made stock prices soar. *The Journal of Finance* 26, 387–396.
- Jensen, M.C., Murphy, K.J., Wruck, E.G. (Eds.), 2005. CEO Pay . . . and How to Fix It. Harvard Business School NOM Working Paper No. 04-28. Harvard Business School, Boston (Downloaded from <http://www.nber.org/~confer/2005/si2005/cg/jensen.pdf>).
- Kevles, D.J., 1998. Diamond vs. Chakrabarty and beyond: political economy of patenting life. In: Thackray, A. (Ed.), *Private Science: Biotechnology and the Rise of the Molecular Sciences*. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, pp. 65–79.
- Lazonick, W., 2009a. Sustainable Prosperity in the New Economy? Business Organization and High-Tech Employment in the United States. W.E. Upjohn Institute for Employment Research, Michigan.
- Lazonick, W., 2009b. The new economy business model and the crisis of US capitalism. *Capitalism and Society* 4 (2), article 4.
- Lazonick, W., 2010a. Innovative business models and varieties of capitalism: financialization of the US corporation. *Business History Review* 84, 675–702.
- Lazonick, W., 2011. The Fragility of the US Economy: The Financialized Corporation and the Disappearance of the Middle Class Working Paper. The Academic-Industry Research Network, January.
- Lazonick, W., March, E., Tulum, Ö., 2007. Boston's Biotech Boom. Center for Industrial Competitiveness Working Paper. University of Massachusetts, Lowell, May 2007.
- Lazonick, W., O'Sullivan, M., 2000. Maximizing shareholder value: a new ideology for corporate governance. *Economy and Society* 29, 13–35.
- Lazonick, W., Sakinc, M.E., 2010. Do financial markets support innovation or inequity in the drug development process. In: Paper Presented at the DIME Workshop, Innovation and Inequality: Pharma and Beyond, Pisa, Italy, May 15 (Available at http://www.innovation-equity.eu/file_upload/williamlazonickmustafa-erdem-sakinc_paper.pdf). Lerner, J., Shane, H., Tsai, A., 2003. Do equity financing cycles matter? Evidence from biotechnology alliances. *Journal of Financial Economics* 67, 411–446.
- McNamara, P., Baden-Fuller, C., 2007. Shareholder returns and the exploration–exploitation dilemma: R&D announcements by biotechnology firms. *Research Policy* 36, 548–565.
- Merges, R.P., Nelson, R.R., 1990. On the complex economics of patent scope. *Columbia Law Review* 90, 839–916.
- Meyers, A.S., 2000. History of the American Orphan Drug Act. In: Speech at the International Conference of Rare Diseases and Orphan Drugs, Spain, February 18 (Downloaded from <http://www.rarediseases.org/news/speeches/span2>).
- Moore, G., 2008. VCs, angel investors: IPOs may be frozen until 2011. *Mass High Tech*, December 18 (downloaded from <http://thehartfordtechnologyincubator.com/Docs/MHT-VCs,%20angel%20investors-IPOs%20may%20be%20frozen%20until%202011-121908.pdf>).
- Nakajima, E., Loveland, R., 2007. A Critical Alliance: The Biotechnology & Pharmaceutical Industries in Massachusetts. University of Massachusetts Donahue Institute Report Prepared for the Massachusetts High Technology Council, (downloaded from http://www.mhtc.org/UMass_Donahue_Institute_BioPharma_Report_11April_FINAL.pdf).

National Center for Health Statistics (NCHS), 2006. Health, United States 2006. US Government Printing Office.

National Human Genome Research Institute (NHGRI) and Office of Rare Diseases (ORD) of the National Institutes of Health, 2005. US Department of Health and Human Services. 2005 Genetic and Rare Disorders, National Institutes of Health publication no, 05-5215, June, (downloaded from http://rarediseases.info.nih.gov/files/GARD_brochure_English.pdf).

National Institutes of Health, 2009. The NIH Almanac – Appropriations. (Downloaded from <http://www.nih.gov/about/almanac/appropriations/index.htm>).

Orsenigo, L., Dosi, G., Mazzucato, M., 2006. The dynamics of knowledge accumulation, regulation, and appropriability in the pharma-biotech sector: policy issues. In: Mazzucato, M., Dosi, G. (Eds.), Knowledge Accumulation and Industry Evolution. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 402–431.

O’Sullivan, J., 2008. Medicare Plan D. Prescription Drug Benefit: A Primer. CRS Report to Congress, March 18. (Downloaded from <http://aging.senate.gov/crs/medicare12.pdf>).

Pisano, G.P., 2006a. Can science be a business? Lessons from biotech. Harvard Business Review 84 (10), 114–125.

Pisano Gary, P., 2006b. Science Business: The Promise, The Reality, and The Future of Biotech. Harvard Business School Press.

Schiff, L., Murray, F., 2004. Biotechnology financing dilemmas and the role of special purpose entities. Nature Biotechnology 22 (3), 271–277.

Shiller, R.J., 2000. Irrational Exuberance. Princeton University Press, New Jersey.

Smith, C., Cowan, C., Heffler, S., Catlin, A., “National Health Spending In 2004: Recent Slowdown Led By Prescription Drug Spending”, Health Affairs, 25, no.1 (2006):186-196.

Stern, D., Reissman, D., 2006. Specialty pharmacy cost management strategies of private health care payers. Journal of Managed Care Pharmacy 12, 736–744.

Wakeman, S., 2004. IP Portfolios and R&D Firm Commercialization Strategy: Evidence from Biotechnology Alliances (downloaded at http://elsa.berkeley.edu/~bhhall/others/Wakeman04_IPPortfolios.pdf).

Wakeman, S., 2008. A dynamic theory of technology commercialization strategy. In: Paper to be Presented at the 25th DRUID Conference, Copenhagen, Denmark, June 17–20.

Wessner, C.W., 2009. Venture Capital and the SBIR Program. National Research Council.

Young, D., 2007. U.S., EU will use same orphan drug application. BioWorld Today, December 11.