



L'innovazione delle imprese Farmaceutiche e Biofarmaceutiche statunitensi in Italia

_____ A cura di
_____ **Matteo G. Caroli**
_____ Università Luiss – Luiss Business School
_____ Marzo 2026

Con il contributo non condizionante di:

abbvie

 Bristol Myers Squibb®

 GILEAD
Creating Possible

 Incyte

Lilly

 Pfizer

 VERTEX
THE SCIENCE of POSSIBILITY

Indice dei contenuti

Executive summary

Introduzione

- Obiettivi e impostazione dello studio
- Le domande di ricerca
- Metodologia di indagine

1. La dimensione economica delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense in Italia

- 1.1 L'articolazione produttiva e geografica
- 1.2 La dimensione economica ed occupazionale
- 1.3 Competitività e valore aggiunto
- 1.4 L'andamento economico finanziario
- 1.5 Una stima dell'impatto economico ed occupazionale in Italia

2. Caratteristiche e tendenze globali della ricerca nel settore farmaceutico

- 2.1 Le specificità della ricerca farmaceutica
 - 2.1.1 Il quadro d'insieme
 - 2.1.2 Le problematiche della ricerca clinica
 - 2.1.3 L'orientamento all'esternalizzazione della ricerca
 - 2.1.4 Specificità e rilevanza del settore delle biotecnologie
- 2.2 Le tendenze della ricerca a livello globale
 - 2.2.1 La posizione dell'Europa negli investimenti globali in ricerca
 - 2.2.2 La riduzione del numero di studi clinici in Europa
- 2.3 L'organizzazione internazionale della ricerca nei Gruppi farmaceutici
 - 2.3.1 Un modello esplicativo della localizzazione della ricerca
 - 2.3.2 La localizzazione dei Research hub
 - 2.3.3 La localizzazione della ricerca clinica

3. Il rilievo delle imprese farmaceutiche americane nella ricerca clinica in Italia

- 3.1 Quadro generale e tendenze di fondo
- 3.2 L'impegno delle imprese americane in Italia nella ricerca clinica
 - 3.2.1 Valore attuale e andamento degli investimenti nella ricerca clinica
 - 3.2.2 Tendenze degli investimenti nella ricerca clinica
 - 3.2.3 Situazione attuale e andamento dell'occupazione
 - 3.2.4 Accordi strategici con partner italiani
 - 3.2.5 Centri di eccellenza di rilievo internazionale
- 3.3 Impatto delle aziende americane sull'innovazione in Italia
 - 3.3.1 Gli studi clinici realizzati in Italia
 - 3.3.2 Le innovazioni introdotte in questi anni nel mercato italiano

3.3.3 Il rilievo sociale ed economico collettivo della ricerca clinica delle aziende americane

3.4 Riflessioni su un indicatore sintetico dell'innovazione delle imprese farmaceutiche americane in Italia

3.4.1 Premessa

3.4.2 Le determinanti della capacità innovativa nel farmaceutico: il quadro teorico

3.4.3 Sintesi dei principali indicatori della capacità innovativa nel farmaceutico

3.4.4 Proposta di indicatore composito della capacità innovativa a livello di impresa

3.4.5 Metodologia di costruzione di un indice composito

3.4.6 La normalizzazione delle variabili

3.4.7 La definizione dei pesi delle variabili

3.4.8 L'aggregazione delle variabili in un indice sintetico

3.4.9 Le dimensioni rilevanti e le variabili di misurazione

3.4.10 L'indicatore composito della capacità innovativa di imprese farmaceutiche americane in Italia

3.5 Innovazione dei prodotti e dei processi produttivi per la sostenibilità

4. L'attrattività dell'Italia per le imprese farmaceutiche americane

4.1 La posizione dell'Italia nella ricerca di base

4.2 L'andamento della ricerca clinica in Italia

4.3 La percezione dei Gruppi americani relativa alla attrattività dell'Italia per la ricerca clinica

4.3.1 I risultati dell'indagine sul campione di imprese statunitensi in Italia

4.3.2 Gli specifici fattori positivi e problematici percepiti dalle imprese statunitensi in Italia

4.3.3 Una rappresentazione sintetica dei fattori di competitività più rilevanti

4.3.4 Una lettura integrata dei fattori di forza e di debolezza

5. Le strategie per l'attrattività dell'Italia come sede di ricerca clinica e RWE

5.1 La necessità di una strategia organica per la ricerca farmaceutica in Italia

5.2 Il quadro di azione europea

5.3 I principi guida di una strategia a favore della ricerca farmaceutica

5.4 Le linee di azione prioritarie

5.4.1 Rafforzare la complessiva attrattività del Paese per le imprese farmaceutiche

5.4.2 Migliorare le condizioni di realizzazione della ricerca clinica e RWE

5.4.3 Ridurre le tempistiche di accesso dei farmaci ai pazienti

Conclusioni: le evidenze relative alle ipotesi di ricerca

Appendice 1 – Le aziende di matrice statunitense operanti in Italia

Appendice 3 – La stima dell'impatto delle imprese farmaceutiche statunitensi in Italia: nota metodologica

Appendice 3 – Quadro sinottico dei risultati della ricerca in relazione alle ipotesi di ricerca

Appendice 4 – Bibliografia del paragrafo 3.4

Premessa

Il presente studio è stato redatto su impulso e sostegno dell'American Chamber of Commerce in Italy, con l'obiettivo di: i) porre in evidenza l'impegno delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense che operano in Italia nella ricerca e innovazione e il loro impatto sullo sviluppo di eco-sistemi di innovazione in Italia; ii) comprendere la percezione di tali aziende relativa alla attrattività dell'Italia come sede della ricerca e su quali condizioni agire per sostenere e rafforzare la presenza e gli investimenti in ricerca e sviluppo delle aziende farmaceutiche a capitale statunitense.

Il primo capitolo dello studio è basato sulla elaborazione dei dati statistici forniti da fonti istituzionali.

I dati e le informazioni presentate nel terzo e quarto capitolo sono basati sulle risposte ad un questionario preparato dal Gruppo di ricerca di Luiss Business School, fornite direttamente dal campione di imprese partecipanti all'indagine. I dati e le informazioni raccolti tramite questionario sono riportati così come forniti dalle imprese partecipanti e sono stati utilizzati ai fini dell'analisi senza ulteriori attività di validazione esterna.

I contenuti del presente rapporto sono stati realizzati in maniera indipendente dal Gruppo di ricerca di Luiss Business School, coordinato dal Prof. Matteo Caroli. Il committente e le aziende partecipanti hanno preso visione del documento per finalità di condivisione istituzionale.

Executive summary

La dimensione economica delle aziende farmaceutiche e biofarmaceutiche¹ americane in Italia

- Nel 2024, le aziende farmaceutiche a capitale statunitense hanno generato un valore della produzione di oltre 9,2 miliardi di euro, superiore di quasi il 25% rispetto al 2015 e pari a poco meno del 16,5% del totale del valore della produzione farmaceutica in Italia.
- Nello stesso anno, l'occupazione di tali imprese aveva raggiunto circa 11.400 addetti, con una crescita di circa il 20% rispetto al 2015, superiore a quella dell'industria farmaceutica italiana nello stesso periodo.
- Nel 2024, la loro quota sul totale degli occupati del settore farmaceutico italiano era di circa il 16%, valore anche in questo caso in aumento rispetto al 2015.
- La presenza territoriale è coerente con la geografia industriale del settore farmaceutico italiano, con una maggiore concentrazione in Lombardia e Lazio, seguite da Toscana, Emilia-Romagna.
- Nel periodo 2015-2024, le imprese farmaceutiche americane in Italia mostrano una dinamica positiva della produttività del lavoro sia in termini di valore della produzione per addetto e di valore aggiunto per addetto.
- L'aumento dell'incidenza del costo medio per addetto e del costo del lavoro sul valore della produzione indicano un rafforzamento dei sistemi organizzativi aziendali.
- Del resto, la maggiore costanza del valore aggiunto per addetto segnala l'ottimizzazione dei processi produttivi e dell'impiego delle risorse umane, oltre alla gestione efficace del sistema di fornitura.
- L'analisi delle performance economico-finanziarie evidenzia come le aziende in questione siano state in grado di preservare risultati positivi, pur in un contesto caratterizzato da crescente instabilità che ha portato ad una progressiva contrazione della redditività operativa nell'ultimo triennio, così come della redditività del capitale proprio, in particolare per le imprese caratterizzate dai più elevati livelli di performance.
- Nel 2024, il valore aggiunto diretto generato dalle aziende farmaceutiche a controllo statunitense è stato di circa 2,2 miliardi di euro con un impatto economico complessivo (diretto, indiretto e indotto) sul valore aggiunto nazionale stimato in circa 6,3 miliardi di euro.
- Nello stesso anno, l'impatto occupazionale complessivo (diretto, indiretto e indotto) delle aziende farmaceutiche e biofarmaceutiche a capitale statunitense può essere stimato in circa 22.600 addetti, con un effetto moltiplicativo totale di 3,2.

¹ Di qui in avanti, per semplicità di linguaggio, si userà il termine “farmaceutiche”, salvo i casi in cui si voglia far riferimento specificatamente alla sole imprese biofarmaceutiche.

Le tendenze prevalenti nella gestione dell'R&S nei gruppi farmaceutici americani e internazionali

- La strategia di innovazione è delineata dalla casa madre, in relazione ai più generali obiettivi di sviluppo del Gruppo a livello globale, e al suo posizionamento nelle macroaree geografiche dove è presente.
- Con poche eccezioni, la casa madre privilegia la realizzazione della ricerca teorica nel proprio territorio, o nello stesso sito ove è collocata (comunque, nel proprio Paese di origine); coordina la realizzazione delle fasi di sviluppo (ricerca clinica) anche in numerosi Paesi esteri, con il supporto delle Società controllate in tali Paesi.
- Presso la casa madre si trovano le Direzioni/Business Unit che hanno la guida strategica e in molti casi anche la gestione operativa della ricerca clinica realizzata all'estero.
- Nel quadro della strategia di Gruppo definita dalla casa madre, l'impegno in innovazione di una Controllata in un determinato Paese dipende primariamente dai fattori di vantaggio esistenti in tale Paese in comparazione con le condizioni del Paese di origine e di altre possibili localizzazioni.
- Nel caso dei grandi gruppi farmaceutici che da molti decenni operano su scala internazionale, è rilevante anche il "footprint geografico" consolidato nel tempo, sul piano delle attività produttive e della R&S.
- Nel farmaceutico (come in altri settori globali) la competitività di un singolo Paese è influenzata in maniera significativa dall'attrattività della macroarea di cui esso è parte; la posizione dell'Italia va, quindi, considerata nella prospettiva della competitività dell'Area UE, rispetto alle altre macroaree geografiche.
- Fino ai primi anni del secolo, l'Europa occidentale era la seconda grande area di localizzazione degli investimenti in R&S, non troppo distante dagli Stati Uniti; da allora, è iniziato un declino che, negli ultimi dieci anni, ha accelerato notevolmente, anche per il contestuale forte sviluppo degli investimenti in Cina.
- Nel 2023 l'Unione europea ha aumentato la spesa in R&S dell'1,6%. La Cina dell'8,7%. Gli Stati Uniti ambiscono a restare dove sono sempre stati: in testa. La quota europea nei trial clinici globali si è dimezzata in dieci anni, dal 22% al 12%.

La posizione dell'Italia

- Nell'ambito europeo, l'Italia è da sempre un Paese rilevante per la produzione e per la ricerca clinica dei grandi gruppi farmaceutici americani e internazionali.
- Nonostante significativi miglioramenti raggiunti dagli eco-sistemi "life-science" in alcune regioni (Lombardia, Toscana, Lazio), l'Italia è ancora piuttosto distante dai contesti europei di eccellenza nella ricerca di base (discovery) (Londra, Oxford, Cambridge, Olanda-Belgio, Svizzera, Parigi).

- Anche il footprint geografico delle grandi compagnie farmaceutiche americane insediate in Italia negli anni '60 e '70 dello scorso secolo, riguarda in massima parte le attività produttive e la ricerca clinica.
- In termini di numero di studi clinici sostenuti dalle imprese private, avviati e realizzati annualmente, l'Italia è da molti anni, tra i primi cinque Paesi europei. Mostra, tuttavia una posizione piuttosto statica, in particolare rispetto alla Spagna che nell'ultimo decennio ha saputo attrarre elevati investimenti internazionali nella ricerca.

Il rilievo delle imprese farmaceutiche americane nella ricerca e nell'innovazione in Italia

- Le imprese del campione hanno indicato un valore complessivo degli investimenti nella ricerca clinica riferiti al 2024 di €176,5 milioni.
- Di questi, circa l'83% sono indirizzati a progetti relativi alle fasi I, II e III della ricerca clinica e il rimanente 17% alla realizzazione "*Real World Evidence*" (RWE) e osservazionali.
- Rispetto agli anni passati, per il 43% del campione, gli investimenti in ricerca clinica sono risultati in crescita e solo per il 14% in diminuzione.
- Si evidenzia un crescente interesse per gli studi RWE, considerato che nessuna azienda da indicazione di aver ridotto l'impegno in questo tipo di studi.
- Le prospettive degli investimenti in ricerca clinica per i prossimi anni risultano ancora più solide: nessuna delle imprese considerate si aspetta una contrazione e il 57% propende per un'espansione.
- La parte prevalente del campione ha sottolineato che l'incremento dell'impegno nella ricerca è principalmente il riflesso del forte impegno delle case madri americane nell'innovazione quale perno della leadership nei mercati farmaceutici.
- Quella stessa parte prevalente del campione segnala, tuttavia che la crescita degli investimenti in Italia rimarrà comunque al di sotto di quella prevista negli altri principali Paesi UE a causa del perdurare di ostacoli regolatori e amministrativi, e del non adeguato riconoscimento del valore generato dalla ricerca.
- Nel 2024, il numero di addetti impegnati nelle attività di ricerca clinica è complessivamente pari a 236 unità. A questi vanno, aggiunte circa 180 persone impegnate nel centro di eccellenza globale che una delle imprese del campione gestisce in Italia.
- Nel 2024, le imprese americane stimano di avere attivi oltre mille accordi strategici con organismi scientifici italiani, finalizzati allo svolgimento di progetti di ricerca.

- I dati AIFA, riferiti al 2023 (ultimo anno disponibile), evidenziano la preminenza delle imprese americane nella ricerca clinica in Italia. Esse, infatti, hanno realizzato il 47% del totale degli studi sponsorizzati in corso nel nostro Paese, a fronte del 50% di tutte le altre aziende di origine estera.
- Questa preminenza è pienamente confermata anche in termini di numero di aziende farmaceutiche coinvolte: ancora il 47% circa delle 234 aziende impegnate in ricerca clinica sono statunitensi; stesso valore dell'aggregato "resto del mondo", mentre le italiane sono poco più del 6%.
- Sulla base di una attenta autovalutazione da parte di ciascuna delle imprese del campione, abbiamo rilevato anche il numero di farmaci "migliorativi delle terapie esistenti", o innovativi in senso lato; risultano 17 farmaci introdotti nel 2022/24 e 17 che dovrebbero entrare nel mercato entro il 2027.

L'attrattività dell'Italia per le imprese farmaceutiche americane

- Tra le aziende farmaceutiche americane in Italia prevale una percezione della attrattività del Paese "a metà del guado", con alcuni accenti diversi a seconda della specifica questione considerata.
- Per quanto concerne la rilevanza del Paese per il business in generale, prevale nettamente (71%) una visione appunto intermedia, con il rimanente 29% del campione che dichiara una visione maggiormente positiva.
- Ancora più spostata in positivo è la valutazione per quanto riguarda lo svolgimento di attività produttive, con 57% che attribuisce all'Italia una attrattività alta o molto alta, e il rimanente 43%, intermedia.
- Anche per quanto riguarda la rilevanza dell'Italia come mercato, la valutazione positiva raccoglie il maggior consenso (43% del campione), anche se si rileva un 29% che da un'indicazione invece prevalentemente negativa.
- L'orientamento tende invece ad essere meno positivo per quanto riguarda l'attività di ricerca. In questo caso, la netta maggioranza del campione (71%) dà una valutazione intermedia, ma la parte rimanente si colloca in terreno negativo.
- Per quanto riguarda l'evoluzione negli ultimi tre-cinque anni, sul fronte della ricerca, il 71% del campione registra un peggioramento delle condizioni offerte dall'Italia e nessuno dichiara un miglioramento.
- Tuttavia, per i prossimi anni, la distribuzione del campione si rovescia in senso positivo, con la visione negativa indicata solo dal 29% e il 71% che dà una valutazione intermedia.
- Per il 71% del campione, l'Italia è in svantaggio rispetto ai principali Paesi Europei per quanto riguarda lo svolgimento di attività di ricerca; nessuna impresa analizzata indica un posizionamento dell'Italia migliore.

- Invece, la percentuale di imprese che da una valutazione negativa rispetto alle altre principali regioni europee scende al 43% e si osserva un 14% che indica una situazione addirittura migliore. Si conferma il progresso compiuto da alcuni cluster regionali verso gli standard delle aree più competitive in Europa.
- Gli approfondimenti con il management delle aziende del campione hanno evidenziato un doppio dualismo tra fattori positivi e negativi che caratterizzano il nostro Paese nella prospettiva della ricerca clinica realizzata dai grandi gruppi americani.
- Il limite in assoluto più rilevante è la ridondanza regolatoria l'eccessiva burocrazia e le conseguenti numerose problematiche anche "micro" che comportano forti inefficienze soprattutto nell'organizzazione e avvio degli studi.
- A fronte di questa problematica, si pone un nuovo atteggiamento del Governo nazionale più attento alle esigenze di sviluppo del comparto farmaceutico e quindi anche della sua ricerca; per certi versi ancora più rilevante è l'impegno dei Governi di alcune regioni "virtuose".
- Il secondo dualismo vede invece il fondamentale e ugualmente largamente riconosciuto punto di forza del nostro Paese, l'eccellenza scientifica e alta reputazione di molte strutture sanitarie di ricerca e del suo capitale umano, essere contrapposto alla notevole difficoltà delle strutture sanitarie di ricerca di coinvolgere in modo sufficiente il personale medico e quello di supporto.
- Questa mancanza deriva anche dal fatto che raramente lo sviluppo della ricerca clinica è tra gli obiettivi strategici delle strutture sanitarie e universitarie.
- Le società italiane dei Gruppi americani sono impegnate a trasferire alla propria casa madre negli Stati Uniti l'evidenza dell'elevata qualità della ricerca clinica svolta in Italia e allo stesso tempo a gestire al meglio le problematiche burocratiche in modo da ridurre il più possibile l'impatto.
- In tale prospettiva, le società americane in Italia svolgono quattro funzioni correlate: a) evidenziare alla casa madre i vantaggi localizzativi del Paese; ii) collaborare con le strutture sanitarie e di ricerca per aumentare la loro competitività e standing di ricerca a livello internazionale; iii) sensibilizzare il decisore pubblico e l'Autorità di regolazione ad attuare politiche che favoriscano gli investimenti privati nella ricerca clinica e l'introduzione di prodotti innovativi nel mercato; iv) applicare nel contesto italiano modalità di sviluppo della ricerca risultate vincenti in altri contesti geografici; viceversa, proporre soluzioni efficaci eventualmente maturate in Italia per la loro adozione anche in altre aree geografiche dove il Gruppo opera.

Strategie per l'attrattività dell'Italia come sede di ricerca clinica e Real World Evidence

- È necessaria e urgente una strategia organica e coordinata per la ricerca clinica e la RWE in Italia su regolazione, infrastrutture, competenze, dati ed incentivi (fiscali ed economici): altri Paesi stanno colmando il divario dai nostri punti di forza e aumentando il nostro ritardo sui fattori di debolezza.

- Tale strategia deve considerare la ricerca clinica l'offerta assistenziale e clinica e la produzione come parti integrate della duplice (e sinergica) sfida di garantire a tutti i cittadini le cure migliori e più innovative, e di favorire il prosperare di una filiera produttiva di prodotti e servizi avanzati a tale fine.
- Creare un quadro normativo e regolatorio favorevole in termini di semplificazione e certezza dei tempi (idonei, ad esempio, a ridurre il "time to start" degli studi clinici) ha importanza analoga alla ottimizzazione della spesa direttamente finalizzata ai servizi sanitari.
- La ricerca clinica e RWE devono essere viste come una componente di valore rilevante del Sistema sanitario, italiano (più studi, più accesso precoce all'innovazione) utile al miglior funzionamento delle altre componenti di tale Sistema e quindi da gestire in maniera integrata con esse.
- In questi ultimissimi anni, il Governo e il regolatore hanno attuato iniziative incoraggianti, ma non sufficienti per colmare il divario con altri Paesi che invece si sono mossi con decisione e coraggio.
- Sulla base di questi principi di fondo illustrati, si suggeriscono tre linee di azione prioritarie: i) rafforzare la complessiva attrattività del Paese per le imprese farmaceutiche; ii) migliorare le condizioni di realizzazione della ricerca clinica e RWE; iii) ridurre le tempistiche di accesso dei farmaci ai pazienti.

INTRODUZIONE

Obiettivi e impostazione dello studio

Questo lavoro ha un duplice obiettivo: i) evidenziare l'impegno nella ricerca (segnatamente la "ricerca clinica"²) e nell'innovazione più in generale delle imprese farmaceutiche e biotecnologiche americane in Italia e il conseguente impatto sugli eco-sistemi della ricerca in Italia; ii) verificare i punti di forza e le problematiche più rilevanti che tali imprese osservano nel nostro Paese per quanto concerne la ricerca e l'innovazione e le misure che ritengono più rilevanti per rafforzare i propri investimenti in ricerca in Italia.

12

In questa prospettiva, esso approfondisce le seguenti tre tematiche rilevanti³:

1. la **dimensione e rilevanza delle attività di ricerca clinica** realizzate da tali imprese nel nostro Paese e i relativi investimenti;
2. il **rilievo** che a seguito di tali attività e investimenti le imprese di matrice statunitense hanno (e potranno avere) **nell'introduzione di farmaci innovativi nel nostro Paese e nel rafforzamento dell'innovazione**;
3. la percezione che i Gruppi americani hanno dei fattori di **attrattività del Paese e dei suoi limiti** che ostacolano la ricerca clinica, nonché le condizioni/politiche pubbliche che ne favorirebbero lo sviluppo.

In sintesi, lo studio **porta in evidenza**: i) la dimensione degli input nella ricerca delle imprese statunitensi in Italia; ii) l'impatto (output) che essi hanno generato; iii) la valutazione di tali imprese della competitività dell'Italia rispetto agli altri principali Paesi europei (vantaggio comparativo) per la realizzazione della ricerca; iv) le condizioni per rafforzarla. Tale analisi è realizzata in **chiave dinamica**, nel senso che oltre all'osservazione della situazione attuale (riferita al 2024), si considera l'evoluzione rispetto agli ultimi tre-quattro anni e le prospettive per il futuro di breve-medio termine.

Pur essendo focalizzato sul rilievo della ricerca e innovazione realizzata in Italia, lo studio illustra anche la **dimensione complessiva delle imprese farmaceutiche e biofarmaceutiche** (d'ora in avanti, per semplicità "farmaceutiche") americane in Italia, attraverso la rilevazione dell'occupazione complessiva e delle principali grandezze/indicatori economici e finanziari. Con riferimento specifico alle imprese che in Italia hanno anche stabilimenti produttivi, si approfondiscono anche le innovazioni di prodotto e processo, e quelle per migliorare l'impatto ambientale e sociale.

Per una **comprensione corretta e approfondita delle tre questioni indicate sopra** (evitando la mera descrizione della situazione di fatto), è essenziale esaminarle nel quadro delle dinamiche che caratterizzano **l'organizzazione dell'R&S nel farmaceutico a livello globale e i criteri seguiti dalle case madri dei Gruppi americani (e internazionali in genere) nella localizzazione estera di tali attività**.

A tal fine, il lavoro elabora un **modello concettuale** che descrive le **determinanti della localizzazione in sedi estere delle attività di R&S** da parte dei Gruppi internazionali, con specifico riferimento a quelli nel comparto in oggetto. Lo studio si sofferma nella descrizione di tali determinanti, presentando significativi riscontri empirici

² Nel termine "ricerca clinica" si comprendono qui gli studi relativi alle prime tre fasi del processo di sperimentazione e "real world evidence". Più avanti nella trattazione si approfondiranno le distinzioni tra le singole componenti e in particolare tra gli studi nelle prime tre fasi o RWE.

³ Nello studio delle tre questioni indicate, i due comparti, farmaceutico e biofarmaceutico sono considerati in maniera aggregata, salvo evidenziare le specificità rilevanti e le eventuali differenze significative.

rilevati da fonti internazionali accreditate, ed evidenziando le differenze tra farmaceutico e biofarmaceutico. La scelta localizzativa è considerata in termini di “**cosa**” (quali specifiche attività sono realizzate in sedi estere); “**dove**” (la sede estera scelta per determinate attività) e “**come**” (le modalità con cui dette attività sono attuate nel Paese estero). Tale modello è basato sulle evidenze relative all’organizzazione internazionale dell’R&S, prodotte dalla letteratura scientifica nel filone dell’“International management”.

Ancora al fine di un adeguato inquadramento delle questioni indagate, lo studio presenta una sintetica descrizione delle caratteristiche e criticità fondamentali della R&S nel farmaceutico e dell’**evoluzione** che tale attività, articolata nelle sue principali componenti, ha avuto nelle **tre grandi macro-regioni** (Stati Uniti, Europa e Asia e segnatamente, Cina). L’evidenza di questa dinamica offre la prospettiva necessaria per valutare le condizioni dell’Italia come sede di significative attività di ricerca nel farmaceutico realizzate da Gruppi americani e internazionali in genere.

Le domande di ricerca

Per ciascuna delle tre tematiche oggetto dello studio, abbiamo individuato un certo numero di **ipotesi di ricerca**, verificate poi attraverso **un’analisi empirica di natura qualitativa**. Tali ipotesi conseguono dal modello concettuale supportato dalle evidenze empiriche ottenute attraverso due fasi di interviste dirette con numerosi esponenti di rilievo delle imprese in questione.

Per quanto riguarda la **prima tematica**, La dimensione e rilevanza delle attività di R&S realizzate da tali Gruppi nel nostro Paese e i relativi investimenti, la ricerca ha inteso verificare le seguenti tre ipotesi, ciascuna articolata in un certo numero di sub-ipotesi: **Ip.1:** l’impegno nei progetti di ricerca in Italia delle aziende americane è delineato nella strategia R&S della casa madre, che stabilisce quali attività di ricerca eventualmente collocare all’estero, in quale mix di Paesi e attraverso quali modalità. **Ip.2:** gli investimenti in ricerca clinica delle imprese americane sono stati molto rilevanti; l’andamento di competizione internazionale ha avuto riflessi problematici che potrebbero proseguire in futuro **Ip.3:** la localizzazione in Italia della ricerca clinica è più consistente nelle imprese operanti nel paese da molti anni e con una rilevante presenza di mercato.

<i>Ipotesi</i>	<i>Sub-ipotesi</i>
1. L’impegno in R&S in Italia è stabilito nel quadro della strategia di R&S della casa madre a livello internazionale	1.1 L’Italia non è attualmente una sede competitiva per la ricerca “discovery” che è comunque realizzata principalmente negli Stati Uniti
	1.2 L’Italia è una sede storicamente importante per la ricerca clinica, per l’importanza del suo mercato e per l’elevata qualità scientifica esistente
2. gli investimenti in ricerca clinica delle imprese americane sono stati molto rilevanti; l’andamento di competizione internazionale ha avuto riflessi problematici che potrebbero proseguire in futuro	2.1 Gli investimenti nella ricerca clinica sono stati molto rilevanti e diffusi in tutte le imprese
	2.2 L’elevata qualità scientifica delle strutture sanitarie continua a rendere l’Italia una sede vantaggiosa per la ricerca clinica, nonostante alcune criticità
	2.3 Negli ultimi anni, gli investimenti in ricerca sono stati al di sotto del potenziale e questa tendenza potrebbe proseguire in futuro
3. la localizzazione in Italia della ricerca clinica è più consistente nelle imprese operanti nel paese da molti anni e con una rilevante presenza di mercato	3.1 Le imprese con maggiore presenza di mercato in Italia mostrano maggiore impegno nella ricerca clinica
	3.2 Le imprese che hanno attività produttive in Italia hanno anche un elevato impegno nella ricerca clinica nel Paese

Relativamente al rilievo delle attività e investimenti in R&S attuate dalle imprese di matrice statunitense nello **sviluppo degli eco-sistemi della ricerca farmaceutica italiani e nell'introduzione di farmaci innovativi**, sono state approfondite le seguenti due ipotesi: **Ip.4:** le imprese americane sono un attore rilevante negli ecosistemi della ricerca italiana, in particolare in quelli di eccellenza localizzati in alcune regioni del Paese. **Ip.5:** le imprese americane sono protagoniste della ricerca clinica in Italia e dell'introduzione di prodotti innovativi.

<i>Ipotesi</i>	<i>Sub-ipotesi</i>
4. Le imprese americane sono un attore rilevante negli ecosistemi della ricerca in Italia	4.1 Le imprese americane attivano un sistema articolato di relazioni scientifiche con strutture di ricerca di eccellenza, concentrate in alcune regioni del Paese
	4.2 Gli investimenti in ricerca clinica delle imprese americane costituiscono un significativo fattore di crescita della ricerca in alcune regioni italiane
5. Le imprese americane sono protagoniste della ricerca clinica in Italia e dell'introduzione di prodotti innovativi	5.1 In aggregato, le imprese americane sono il principale generatore di ricerca clinica in Italia
	5.2 Le aziende americane hanno avuto e hanno un ruolo decisivo nell'innovazione dei farmaci disponibili in Italia

Infine, relativamente alla **percezione che i Gruppi americani (la casa madre e le società controllate in Italia)** hanno dei limiti dell'Italia che ostacolano la localizzazione dei progetti di ricerca clinica e le condizioni/politiche pubbliche che ne favorirebbero lo sviluppo, questo studio ha verificato le seguenti due ipotesi, articolare come quelle precedenti in precise sub-ipotesi: **Ip.6:** tra i Paesi UE, l'Italia rimane una sede significativa per la ricerca clinica, ma con alcuni rilevanti fattori di debolezza che ne limitano la crescita. **Ip.7:** il miglioramento di alcune precise condizioni di svolgimento della ricerca clinica in Italia rafforzerebbero in modo rapido la localizzazione di tale attività da parte dei gruppi americani.

<i>Ipotesi</i>	<i>Sub-ipotesi</i>
6 Tra i Paesi UE, l'Italia è una sede significativa per la ricerca clinica, ma sempre più condizionata da rilevanti fattori di debolezza che ne limitano lo sviluppo	6.1 Le attuali dinamiche internazionali della ricerca clinica enfatizzano i fattori di debolezza dell'Italia come sede della ricerca clinica
	6.2 Le case madri americane hanno una percezione di alcuni altri Paesi UE e dell'UK generalmente migliore dell'Italia
	6.3 Una efficace collaborazione tra Autorità pubbliche e Controllate italiane dei Gruppi americani rafforzerebbe il posizionamento dell'Italia percepito dalla casa madre negli Stati Uniti
7 Il miglioramento di alcune precise condizioni di svolgimento della ricerca darebbe forte impulso agli investimenti in tale attività da parte delle aziende farmaceutiche americane	7.1 Occorre dare un rilievo molto maggiore alla ricerca clinica e agli studi osservazionali nell'ambito di una forte politica per lo sviluppo del farmaceutico
	7.2 Una regolamentazione più favorevole e l'efficientamento delle procedure autorizzatorie ed amministrative farebbero aumentare in modo consistente il numero e la dimensione degli studi clinici condotti in Italia

Metodologia di indagine

Queste ipotesi di ricerca sono state testate attraverso una metodologia di indagine qualitativa che ha riguardato, per espressa indicazione del committente, le sole aziende iscritte all'American Chamber e aderenti al progetto di ricerca. Si tratta di un campione numericamente ristretto, ma molto rappresentativo non solo per quanto riguarda la dimensione complessiva di investimenti e fatturato, ma anche per la dimensione della ricerca realizzata in Italia.

Di conseguenza, pur non avendo una valenza statistica, le evidenze prodotte dalla ricerca offrono un quadro complessivo e tendenze di fondo sull'impegno nella ricerca e innovazione delle imprese americane in Italia certamente affidabile e consistente.

La ricerca empirica è stata realizzata utilizzando la metodologia dei casi; con ciascuna azienda del campione, sono state realizzati due round di interviste in profondità⁴, basate su altrettanti questionari semi-strutturati. Ad ogni intervista hanno partecipato diverse⁵ figure qualificate, alcune con funzioni manageriale e altre con funzioni tecnico-scientifiche.

L'indagine empirica sul campione selezionato di aziende è stata preceduta da una rilevazione statistica dei principali dati economico-finanziaria dell'universo di aziende controllate da Gruppi americani nel comparto farmaceutico e biofarmaceutico. Sono stati utilizzati i dati AIDA- Bureau Van Dijk relativi al 2024 e ad alcune serie storiche, elaborate dal gruppo di ricerca. I dati sono stati aggregati per fornire un quadro organico del rilievo economico che le imprese di matrice americana operanti nel farmaceutico hanno in Italia.

⁴ Il primo round di intervista ha avuto una durata di circa sessanta minuti; il secondo di circa quaranta minuti.

⁵ Le persone che hanno partecipato all'intervista sono state identificate in modo autonomo dalla singola azienda, con l'intento di garantire la presenza di tutte le competenze necessarie per fornire risposte esaustive e puntuali. A seconda dei casi, hanno partecipato tra le tre e le cinque figure manageriali o tecnico-scientifiche.

1. LA DIMENSIONE ECONOMICA DELLE IMPRESE FARMACEUTICHE A CAPITALE STATUNITENSE IN ITALIA

Questo capitolo introduttivo offre una sintetica panoramica delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense in Italia; evidenzia in particolare le principali variabili economiche: valore della produzione, occupazione, produttività e redditività dell'aggregato. L'analisi strutturale si conclude con una valutazione dell'impatto socioeconomico generato dalle imprese a capitale statunitense, attraverso una stima del contributo diretto, indiretto e indotto in termini di valore aggiunto e occupazione generata nel sistema economico italiano.

16

Sotto il profilo metodologico, un'indagine desk sui siti web aziendali è integrata da un'analisi di bilancio effettuata sulle aziende che operano nel settore farmaceutico e biotecnologico con sede legale in Italia e controllate da società statunitensi⁶. I dati di bilancio si riferiscono all'orizzonte temporale 2015-2024, ultimo anno per il quale risulta disponibile un aggiornamento completo⁷.

1.1 L'articolazione produttiva e geografica

Le imprese a capitale statunitense⁸ si collocano nelle diverse fasi della filiera del farmaco, comprendendo sia le fasi di ricerca e sviluppo (R&S) sia quelle di produzione e commercializzazione, e risultano caratterizzate da una diversificazione produttiva che abbraccia la chimica farmaceutica tradizionale (principi attivi, farmaci di base e preparati farmaceutici), le biotecnologie (farmaci innovativi, terapie avanzate), i servizi di supporto alla ricerca clinica e preclinica conto terzi (forniti dalle Organizzazioni di Ricerca a Contratto, *Contract Research Organization*, "CRO") e la produzione e lo sviluppo industriale per conto di aziende terze committenti (CDMO, *Contract Development and Manufacturing Organization*). L'eterogeneità della specializzazione produttiva riflette la capacità del capitale statunitense di integrare competenze consolidate nella produzione su larga scala con attività di ricerca ad alta intensità tecnologica, portando nel contesto italiano know-how avanzato e contribuendo all'innovazione del comparto.

Per quanto riguarda la localizzazione geografica, le imprese a capitale statunitense operano nelle principali aree di specializzazione farmaceutica in Italia, riconducibili principalmente alle Regioni Lombardia, Lazio, Toscana, Veneto ed Emilia-Romagna che complessivamente assorbono da sole oltre l'80% dell'occupazione del settore. Ai poli industriali della Lombardia (province di Milano, Monza, Pavia e Varese), con un ecosistema industriale e scientifico di lunga tradizione, del Lazio (province di Roma, Latina e Frosinone), che integra funzioni di produzione e distribuzione commerciale, della Toscana (aree di Firenze, Siena, Lucca e Pisa), caratterizzata da una marcata vocazione biotecnologica, specialmente nella ricerca di vaccini e terapie biologiche, si aggiungono poi i poli di Napoli e Catania, che rappresentano presidi rilevanti nel Mezzogiorno, soprattutto per la produzione e il packaging destinati ai mercati esteri.

⁶ Sono dunque escluse le imprese operanti nei settori attigui dei dispositivi medici.

⁷ Il database utilizzato per l'analisi di bilancio è la banca dati AIDA (Analisi Informatizzata delle Aziende) di Bureau van Dijk - Moody's Analytics che raccoglie i bilanci riclassificati di oltre 650.000 società di capitale italiano.

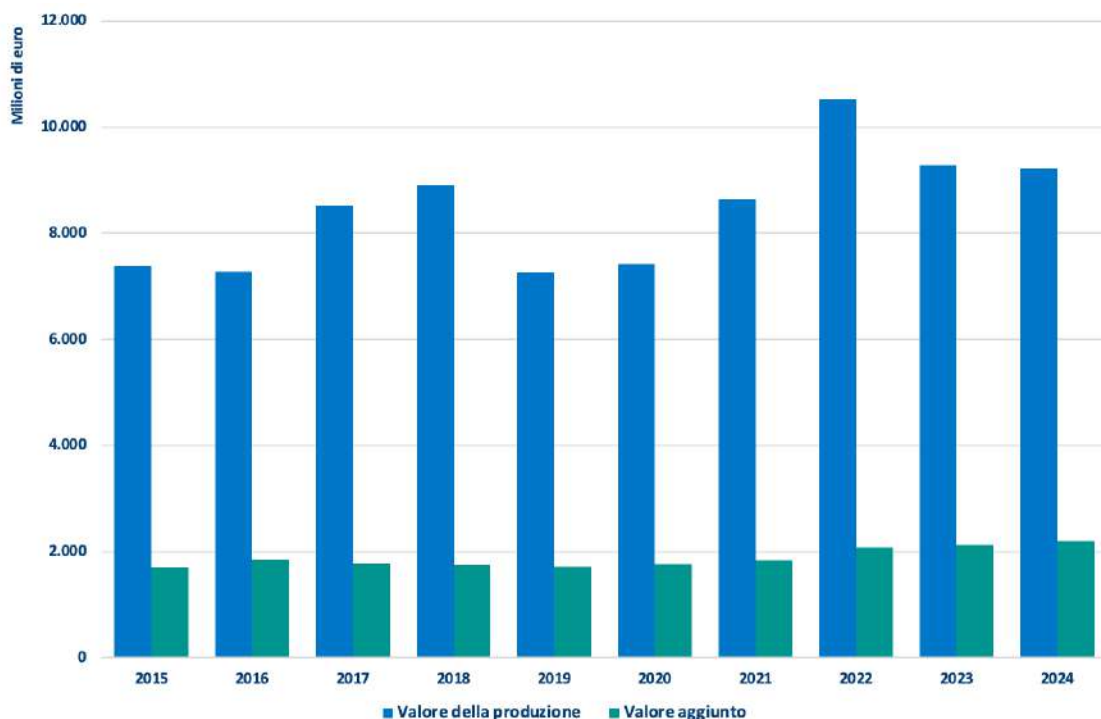
⁸ Si veda in appendice l'elenco delle aziende considerate.

1.2 La dimensione economica ed occupazionale

Nel 2024, le aziende farmaceutiche a capitale statunitense operanti in Italia hanno generato un valore della produzione superiore ai 9,2 miliardi di euro. Come è possibile osservare nella Fig. 1.1, il valore della produzione, pur mostrando un andamento variabile nei diversi anni con una contrazione marcata nel biennio 2019-2020, è aumentato di quasi il 25% nel periodo 2015-2024. Una percentuale maggiore di crescita (di poco inferiore al 29%) ha caratterizzato anche la dinamica del valore aggiunto delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense che si è comunque mantenuto in media ad una quota del 22 per cento del valore della produzione.

17

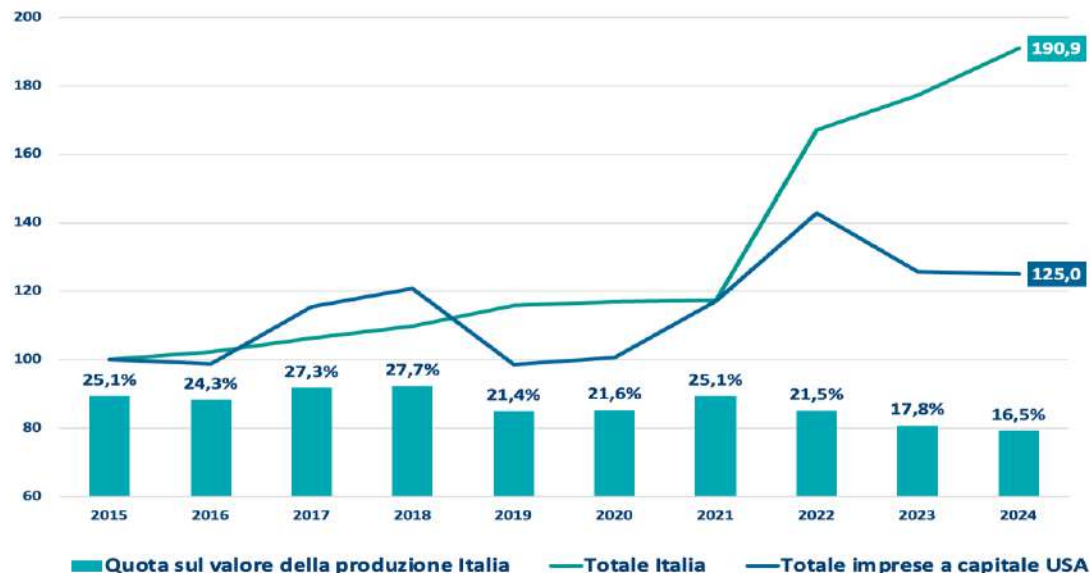
Fig. 1.1. Evoluzione del valore della produzione e del valore aggiunto delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense



Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

Nel 2024 le imprese farmaceutiche a capitale statunitense hanno contribuito per circa il 16,5% al valore complessivo della produzione farmaceutica in Italia (Fig. 1.2). È rilevante evidenziare come la contrazione della quota delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense sul totale del valore della produzione farmaceutica italiana non è il risultato di un calo relativo della produzione, al contrario sensibilmente aumentata nell'ultimo decennio, quanto piuttosto della crescita sostenuta dell'intero comparto nazionale che, soprattutto a partire dal 2021, ha sperimentato una forte accelerazione, particolarmente marcata nel 2022, e proseguita nell'ultimo biennio come risposta alla crescente domanda internazionale di farmaci e vaccini successiva all'emergenza sanitaria della pandemia.

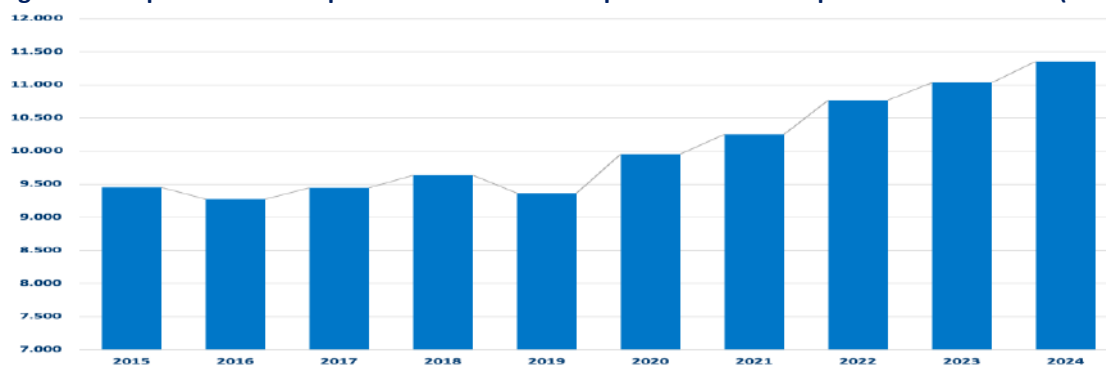
Fig. 1.2. Confronto evoluzione del valore della produzione totale e delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense in Italia (numeri indice: 2015=100)



Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD e Farindustria

Nel 2024, l'occupazione complessiva nelle imprese farmaceutiche a capitale statunitense presenti in Italia aveva raggiunto circa 11.400 addetti, segnando un incremento superiore al 20% rispetto ai livelli registrati nel 2015 (Fig. 1.3). Le imprese farmaceutiche a capitale statunitense si caratterizzano per una dimensione media elevata con circa 473 addetti per azienda nel 2024. La maggiore dimensione media consente di conseguire alcuni vantaggi in termini di accesso a risorse umane più qualificate e attrattività di nuovi talenti, oltre che una maggiore capacità relativa di diversificazione produttiva e di collaborazione con network internazionali.

Fig. 1.3. Occupazione delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense per settore di attività (2015-2024)



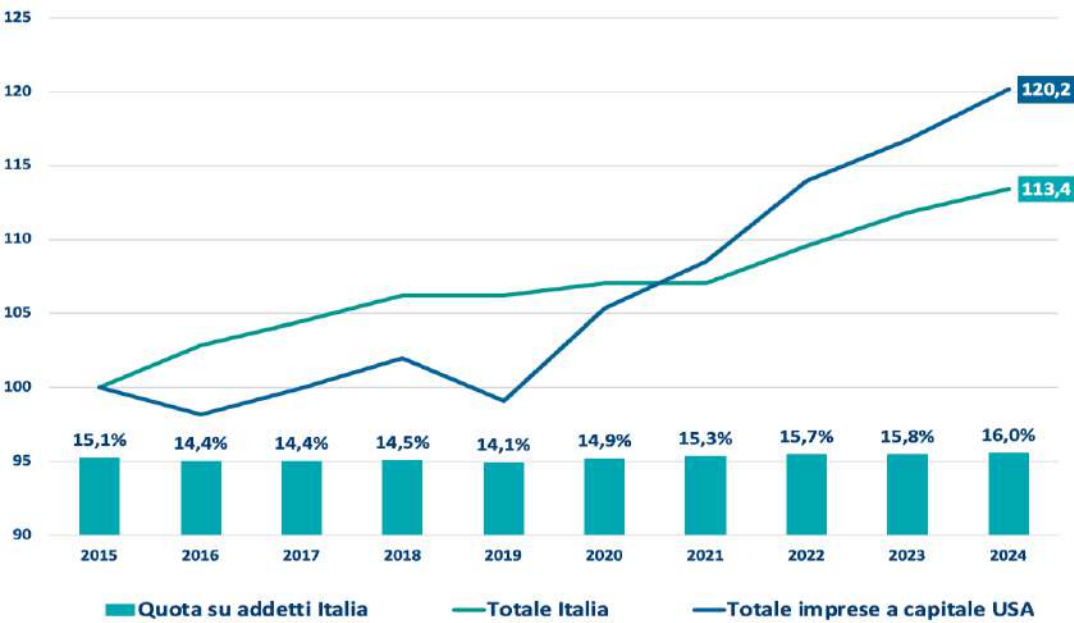
Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

La crescita dell'occupazione nell'orizzonte temporale oggetto di analisi è stata superiore a quella dell'industria farmaceutica italiana. Sotto questo profilo, è rilevante osservare come, a differenza della dinamica della produzione farmaceutica, l'occupazione delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense ha dunque sperimentato una dinamica in larga misura simile a quella dell'industria farmaceutica nazionale e addirittura superiore nel quinquennio 2019-2024, pur con un sentiero meno uniforme legato probabilmente a logiche

differenti di investimento e ristrutturazione relative a strategie globali o a specifici segmenti terapeutici rispetto alle altre imprese operanti nel territorio italiano.

In generale, il contributo occupazionale è rimasto dunque significativo e in crescita nel corso del periodo 2015-2024. In effetti, sempre nel 2024, le imprese farmaceutiche a capitale statunitense rappresentavano circa il 16% del totale degli occupati del settore farmaceutico italiano, rispetto al 15,1% del 2015 (Fig. 1.4. Confronto evoluzione dell'occupazione totale e delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense in Italia (numeri indice: 2015=100)).

Fig. 1.4. Confronto evoluzione dell'occupazione totale e delle imprese farmaceutiche a capitale statunitense in Italia (numeri indice: 2015=100)



Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD e Farindustria

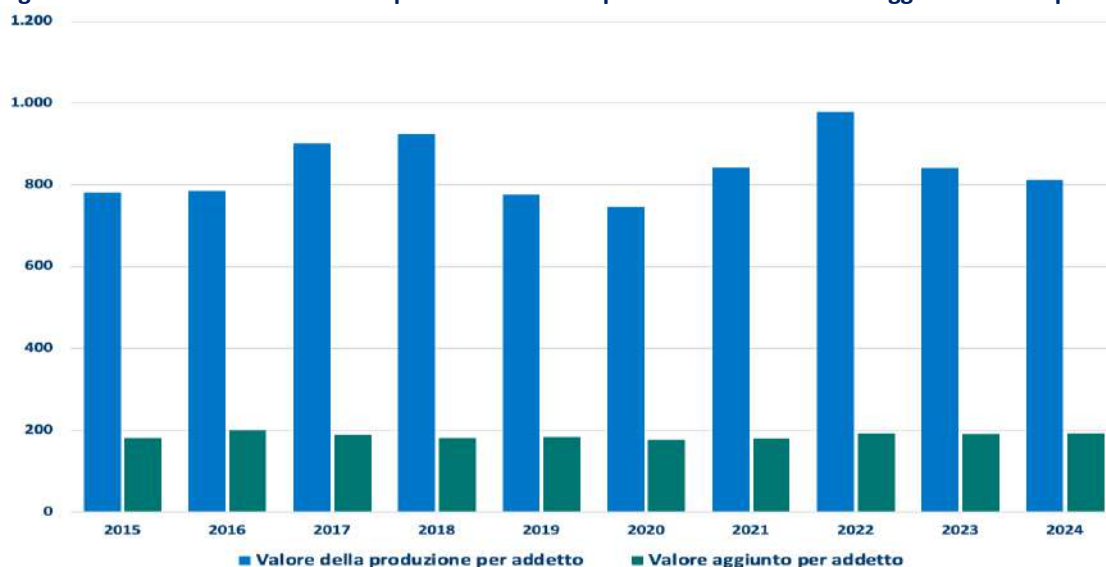
1.3 Competitività e valore aggiunto

La dinamica della produttività del lavoro, misurata dal rapporto fra il valore della produzione e il numero di addetti, e il rapporto fra il valore aggiunto, ovvero la differenza tra il valore della produzione e i costi dei beni e servizi utilizzati per produrla, e il numero di addetti, rappresentano indicatori comunemente utilizzati per l'analisi dell'efficienza e della capacità di generazione di valore a livello di impresa.

Nel complesso, il settore farmaceutico italiano si caratterizza per elevati livelli di produttività del lavoro, superiori sia alla media del comparto manifatturiero italiano che ai valori medi riscontrati nell'industria dell'health care nei principali paesi europei e in linea con quelli della Germania (Farindustria, 2025). Le imprese farmaceutiche a capitale statunitense mostrano negli ultimi anni una traiettoria di complessiva crescita in termini di valore della produzione per addetto (Fig. 1.5), la cui dinamica comunque variabile nel periodo 2015-2024, è stata indubbiamente influenzata dalle perturbazioni globali indotte dall'emergenza sanitaria della pandemia di COVID-19 e più recentemente dalle tensioni geopolitiche e commerciali che hanno inciso su catene di approvvigionamento, logistica e sulla riorganizzazione delle priorità degli investimenti produttivi e in ricerca e

sviluppo. In effetti, la maggiore costanza del valore aggiunto per addetto, rispetto alla più marcata volatilità del valore della produzione, potrebbe indicare un impegno delle imprese farmaceutiche statunitensi nell'ottimizzazione dei processi produttivi, nella gestione e nella ridefinizione delle catene di fornitura e nella riallocazione strategica delle risorse umane e tecnologiche nelle scelte di innovazione scientifica.

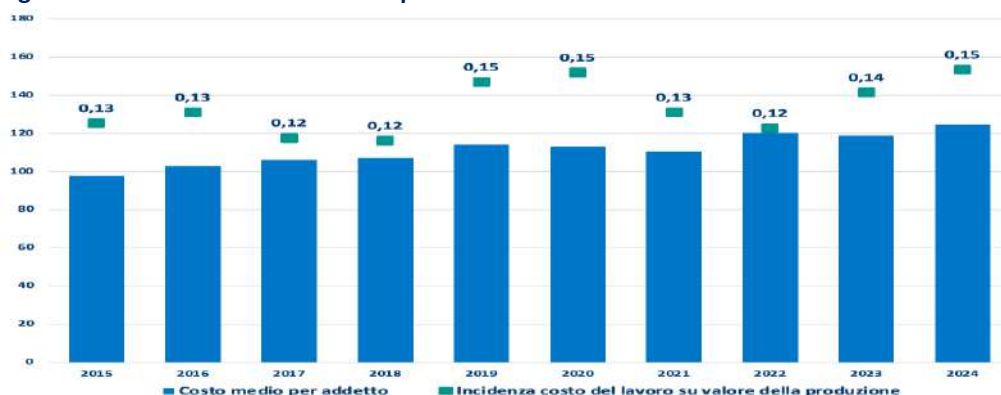
Fig. 1.5. Evoluzione del valore della produzione medio per addetto e del valore aggiunto medio per addetto



Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

La Fig. 1.6 illustra invece l'evoluzione del costo medio per addetto e dell'incidenza del costo del lavoro sul valore della produzione per le imprese farmaceutiche a controllo statunitense nel periodo compreso tra il 2015 e il 2024. L'analisi congiunta di questi due indicatori consente di avere una visione completa delle dinamiche del costo del lavoro e della sua efficienza produttiva nel tempo. Il costo medio per addetto, rappresentato dalle barre, evidenzia un trend di crescita costante lungo tutto il periodo, con incrementi più pronunciati nel 2019 e negli ultimi tre anni (2022-2024). Il lieve calo del 2021 si configura in questo quadro come un'eccezione temporanea, seguita da una rapida ripresa. L'aumento complessivo del costo medio del personale può essere attribuito a diversi fattori, tra cui l'incremento del livello generale dei prezzi, l'aumento delle retribuzioni medie e/o la variazione della composizione del personale verso profili professionali maggiormente qualificati.

Fig. 1.6. Evoluzione del costo medio per addetto e dell'incidenza del costo del lavoro sul valore della produzione



Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

In parallelo, l'incidenza del costo del lavoro sul valore della produzione mostra una maggiore variabilità. Dopo un periodo di relativa stabilità tra il 2015 e il 2018, con valori percentuali che oscillano tra il 12 e il 13 per cento, si è registrato un forte aumento nel biennio 2019-2020. Questo incremento dell'incidenza, in concomitanza con un aumento del costo medio per addetto, suggerisce che l'aumento dei costi del personale è stato superiore all'aumento del valore della produzione. A partire dal 2021, l'incidenza è diminuita, ritornando su valori più vicini a quelli del periodo iniziale, per poi risalire nuovamente nel 2023 e soprattutto nel 2024, segnalando un nuovo aumento della quota del valore totale della produzione assorbita dal costo del lavoro.

La correlazione tra l'andamento del costo medio per addetto e l'incidenza offre un quadro relativamente chiaro: sebbene il costo del lavoro sia aumentato costantemente, la sua efficienza produttiva, ovvero il rapporto tra costo e valore generato, ha mostrato una maggiore variabilità. Tra le possibili spiegazioni di questa variabilità rientrano sia fattori interni sia elementi congiunturali esterni. Sul fronte interno, l'andamento dell'incidenza del costo del lavoro sul valore della produzione indica una positiva dinamica delle retribuzioni; un'evoluzione della composizione del personale con un maggior peso di figure più professionalizzate e una crescita dei costi indiretti legati al lavoro, come gli investimenti in formazione e benessere aziendale. Dal lato esterno, un ruolo rilevante è svolto dalle fluttuazioni del valore della produzione, che possono derivare da variazioni della domanda e cambiamenti nella produttività. Infine, fattori macroeconomici — ad esempio l'inflazione e la pandemia del 2020 — possono aver influenzato temporaneamente il rapporto tra costo del lavoro e valore generato, amplificando la variabilità osservata.

1.4 L'andamento economico-finanziario

Sotto il profilo delle performance economico-finanziarie, l'analisi evidenzia come, nel periodo considerato, le aziende farmaceutiche a capitale statunitense siano state in grado di mantenere risultati positivi, pur operando in un contesto caratterizzato da forte instabilità. Negli ultimi anni, infatti, lo scenario macroeconomico globale e nazionale si è fatto più complesso, esercitando pressioni significative sulle strategie industriali e sulle scelte finanziarie delle imprese del settore.

Limitando l'attenzione ad alcuni indicatori chiave, la Fig. 1.7 rappresenta per il comparto farmaceutico statunitense, l'andamento del margine EBITDA⁹, espresso come rapporto tra EBITDA e valore della produzione, osservato negli ultimi tre anni (2022-2024). Vengono riportati i valori relativi al primo quartile, alla mediana e al terzo quartile, consentendo così di far emergere le differenze di redditività tra le aziende con performance più contenute e quelle con risultati migliori.

La redditività operativa delle imprese con le migliori performance in termini relativi (terzo quartile) ha subito una contrazione nell'ultimo triennio, a differenza delle imprese del primo quartile che hanno al contrario sperimentato una lieve crescita pur mantenendosi su valori ampiamente inferiori. Le imprese collocate nel terzo quartile sembrano dunque aver risentito in misura maggiore degli effetti sfavorevoli legati al deterioramento del contesto geopolitico internazionale e, sotto il profilo industriale, degli incrementi nei costi di approvvigionamento energetico e di materie prime. A ciò si aggiunge, per alcuni operatori, il venir meno di eventuali benefici straordinari legati alla fase emergenziale della pandemia di COVID-19, che aveva temporaneamente favorito

⁹ Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation, and Amortization

taluni segmenti produttivi. Il valore mediano segnala comunque una certa resilienza della redditività operativa in un contesto, come in precedenza accennato, caratterizzato da crescenti incertezze sotto il profilo delle decisioni produttive e di investimento in ricerca e sviluppo.

Fig. 1.7. Margine operativo lordo in rapporto al valore della produzione (valori percentuali)

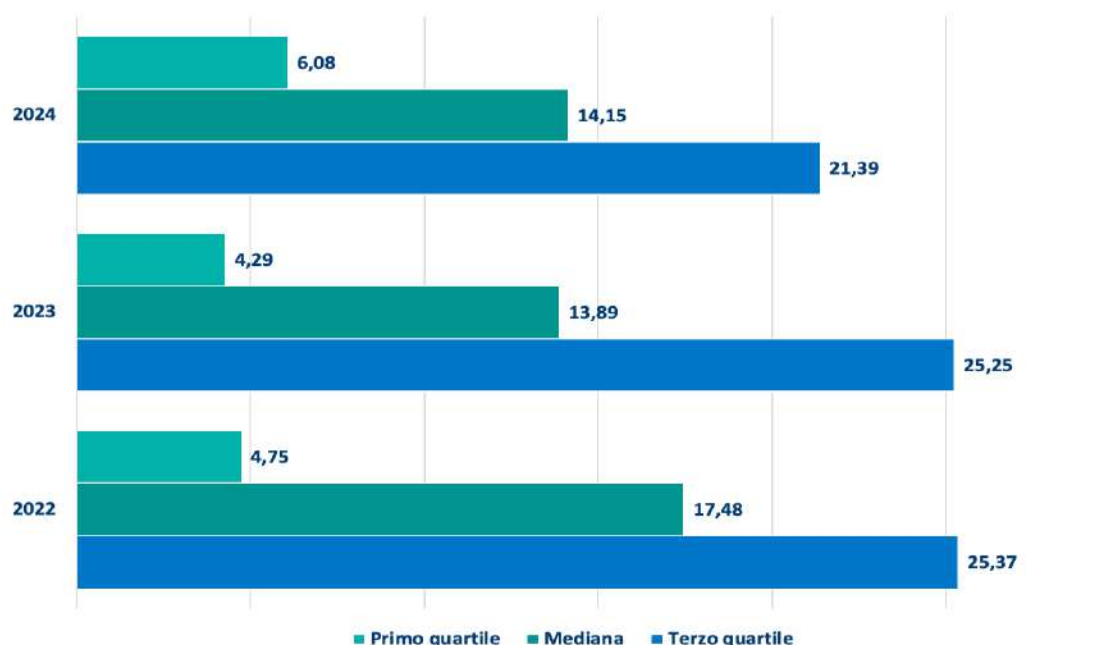


Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

L'analisi del Return on Equity (ROE) per il settore farmaceutico, illustrata nella Fig. 1.8, conferma, in particolare per le imprese appartenenti al terzo quartile, le tendenze già osservate nella redditività operativa.

Nel triennio considerato, il ROE delle imprese del terzo quartile — generalmente caratterizzate da performance più elevate — mostra un chiaro ridimensionamento: dal 25,4% registrato nel 2022, il valore scende al 21,4% nel 2024. Pur mantenendosi su livelli decisamente elevati, questa contrazione suggerisce l'adozione di strategie più prudenti, probabilmente finalizzate ad assorbire gli effetti negativi derivanti dall'aumento dei costi di produzione, dalla crescente pressione sui prezzi e da politiche di rimborso meno favorevoli. In controtendenza, le imprese appartenenti al primo quartile mostrano un miglioramento nell'ultimo anno, passando dal 4,3% nel 2023 al 6,1% nel 2024. Sebbene tali valori restino significativamente inferiori rispetto a quelli delle aziende più redditizie, la crescita indica una parziale riduzione del divario tra i diversi gruppi. Per quanto riguarda le imprese collocate sulla mediana, l'andamento risulta più irregolare: partendo dal 17,5% nel 2022, si registra una riduzione al 13,9% nel 2023, seguito da una contenuta correzione al 14,2% nel 2024. Ciò suggerisce che, pur in un contesto sfavorevole, molte aziende abbiano attuato strategie mirate a preservare la redditività. Nel complesso, emerge dunque una moderata convergenza tra i diversi segmenti: le imprese con performance migliori hanno ridotto i propri margini di redditività del capitale, mentre quelle meno performanti hanno registrato un aumento, seppur contenuto, dei valori.

Fig. 1.8. ROE nel settore farmaceutico (valori percentuali)



Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

1.5 Una stima dell'impatto economico ed occupazionale in Italia

Sulla base dei dati di bilancio sul valore aggiunto resi disponibili dalla banca dati AIDA – Bureau van Dijk e delle tabelle delle interdipendenze settoriali (input-output) elaborate dall'ISTAT e dal World Input-Output Database (WIOD), abbiamo stimato l'impatto economico ed occupazionale generato dalle imprese a capitale statunitense nell'economia italiana nell'anno 2024¹⁰.

Per calcolare il contributo all'economia italiana, si assume che la configurazione produttiva delle imprese a partecipazione statunitense sia assimilabile a quella media nazionale. Questa ipotesi, necessaria per poter applicare i moltiplicatori derivati dalle tavole input-output nazionali, presuppone nel concreto che la combinazione degli input produttivi (come beni intermedi, forza lavoro, imposte, ecc.) delle imprese esaminate sia dunque equivalente a quella tipica delle imprese farmaceutiche operanti in Italia. Le eventuali difformità strutturali tra i gruppi esteri analizzati e l'insieme delle imprese nazionali possono incidere sui risultati stimati, rappresentando quindi un possibile margine di incertezza dell'approccio adottato, senza tuttavia influenzarne gli ordini di grandezza complessivi.

L'impatto economico complessivo riflette non solo il contributo diretto delle attività svolte dalle aziende a capitale statunitense in Italia (effetto diretto), ma anche il valore aggiunto e l'occupazione che si genera in conseguenza all'attivazione, attraverso l'acquisto di beni e servizi da imprese fornitrici e sub-fornitrici localizzate sul territorio nazionale nell'ambito delle diverse filiere economiche (effetto indiretto), nonché quello legato alle attività

¹⁰ Si veda in Appendice 2 le assunzioni metodologiche alla base della stima effettuata.

economiche connesse alla spesa di consumo dei redditi percepiti sotto forma di retribuzione dalle famiglie impiegate dalle imprese a capitale statunitense in Italia e dalle aziende delle filiere coinvolte (effetto indotto).

Le strategie di approvvigionamento presso fornitori italiani si inseriscono in un rapporto sinergico di valorizzazione reciproca nel quale, da un lato, il know-how scientifico e la flessibilità operativa delle aziende italiane consentono di mantenere una competitività sui costi ed elevati standard di qualità e aderenza ai requisiti delle diverse autorità di regolazione a livello internazionale e, dall'altro, la dimensione globale delle attività delle imprese a capitale statunitense stimola un costante upgrading dei processi e delle conoscenze.

Nel 2024, l'impatto economico complessivamente generato sul territorio dalle aziende farmaceutiche controllate da gruppi statunitensi può essere stimato in circa 6,3 miliardi di euro, con un effetto moltiplicativo totale di 2,9 (Tab. 1.1). Poco meno di 1,6 miliardi di euro sono legati agli effetti indiretti generati dall'attivazione delle diverse filiere economiche per effetto delle interdipendenze settoriali e circa 2,5 miliardi di euro deriva dall'indotto riconducibile alla spesa in consumi dei redditi complessivamente prodotti dalle attività economiche coinvolte.

Tab. 1.1. Impatto economico delle imprese farmaceutiche a controllo statunitense nel 2024 (milioni di euro)

	Impatto economico						
	Diretto	Indiretto	Moltipl. indiretto	Indotto	Moltipl. indotto	Totale	Moltipl. totale
Valore aggiunto	2.193,8	1.580,2	0,72	2.500,6	1,14	6.274,6	2,86
Occupazione (FTE)	7.064	8.360	1,18	7.164	1,01	22.588	3,20

Fonte: nostra elaborazione su dati ISTAT e AIDA-BVD

Anche in termini occupazionali è possibile misurare gli effetti diretti, indiretti e indotti generati dall'attività svolta dalle imprese sul territorio e dalle conseguenti relazioni economiche con le filiere di fornitura e subfornitura. Per effetto di un moltiplicatore economico stimato di 3,2, l'impatto complessivamente generato sul sistema economico è quantificabile in quasi 22,6 mila occupati, misurati in termini di unità equivalenti a tempo pieno per un anno (FTE) ricavate applicando i coefficienti tecnici e moltiplicatori delle tavole input-output¹¹.

¹¹ Nel dettaglio, la quantificazione delle unità equivalenti a tempo pieno (FTE) deriva da una stima fondata sulle relazioni strutturali tra settori e sul legame fra produzione, valore aggiunto e lavoro e può dunque divergere dall'occupazione effettiva che rimane condizionata a livello di impresa dallo specifico assetto organizzativo, capacità produttiva utilizzata e scelte interne.

2. CARATTERISTICHE E TENDENZE GLOBALI DELLA RICERCA NEL SETTORE FARMACEUTICO

2.1 Le specificità della ricerca farmaceutica

2.1.1 Il quadro d'insieme

È noto che, già dall'inizio degli anni '60 dello scorso secolo, si osserva un costante aumento del costo complessivo per sviluppare un nuovo farmaco e, quindi, una produttività degli investimenti in R&S strutturalmente in diminuzione. È stata addirittura rilevata una costante (secondo la Eroom's Law, contrario della legge di Moore), secondo la quale, tale costo raddoppia ogni circa nove anni. Con riferimento agli Stati Uniti (ad oggi il principale Paese per la ricerca farmaceutica e lo sviluppo di nuovi prodotti), si stima¹² che tra il 2012 e il 2022, la spesa (*inflation-adjusted*) in R&S sia aumentata nell'ordine del 45%, passando da circa \$170 a \$250 miliardi, ma, nello stesso intervallo temporale, il numero di nuovi medicinali approvati è rimasto stabile sul valore medio di quarantatré, così come la probabilità di successo dalla fase I alla fase III è rimasta intorno al 12-13%.

Negli ultimi venti anni, la disponibilità di tecnologie avanzate (*high-throughput screening*, biologia molecolare, IA, *machine learning*), ha facilitato l'innovazione di base (l'introduzione di nuove molecole); a fronte di questo vantaggio vi è la maggiore complessità del percorso di ricerca clinica necessario per immettere un nuovo farmaco nel mercato. Tendono a divenire più lunghi i tempi complessivamente necessari per realizzare le varie fasi e maggiori i relativi costi. Per di più, è in aumento il tasso di fallimento delle sperimentazioni, quindi il numero di linee di ricerca che vengono abbandonate.

Queste problematiche strutturali implicano che lo sviluppo di nuovi farmaci sia appannaggio prevalentemente di grandi imprese internazionali, in grado per un verso, di sostenere gli investimenti necessari, elevatissimi e in continua crescita, altamente incerti e con un *tempo di recupero degli investimenti* generalmente di lungo termine; per l'altro, di portare nuovi farmaci nella massima parte dei mercati geografici, dove realizzare elevati volumi di vendite, così da poter generare ritorni economici adeguati.

È cruciale rendere più rapido il percorso di ricerca fino all'introduzione di un nuovo farmaco nel mercato; a tal fine, i gruppi farmaceutici sono impegnati nel disegnare tale percorso in modo che sia più breve possibile (nei limiti consentiti dal sistema regolatorio vigente), e prevedendo pochi passaggi decisionali, concentrati in pochi soggetti. In questo senso, si osserva un accentramento delle decisioni strategiche in un "comitato di vertice" costituito nella casa madre e la riduzione dei livelli di approvazione.

Altrettanto rilevante è la necessità di una efficiente allocazione delle risorse nel tempo; a tal fine, le imprese tendono sempre più a concentrare gli investimenti nelle aree terapeutiche con maggiori potenziali, in relazione ai propri fattori di forza e ai presidi dei principali concorrenti; è anche importante essere in grado di modificare il focus in funzione dei risultati progressivamente ottenuti nel percorso di ricerca e. Per ottimizzare nel tempo gli investimenti nella ricerca, i grandi gruppi stanno sviluppando *AI native*, integrandole nella gestione delle strategie di ricerca.

¹² Si veda: McKinsey (2024) Accelerating clinical trials to improve biopharma R&D productivity. Life Sciences Practice. January.

Un'ulteriore questione cruciale è l'ottimizzazione del *footprint* geografico dell'attività di ricerca su scala globale. Premesso che anche questa questione risente dei vincoli posti dai governi nei vari Paesi nei cui mercati si vuole essere presenti, il nodo è trovare il migliore bilanciamento tra la maggiore efficienza, il controllo più diretto e una certa inerzia culturale della centralizzazione presso la casa madre, da un lato, e, dall'altro, l'accesso alle migliori competenze disponibili in contesti geografici diversi. La tendenza in atto è nel senso del consolidamento di un numero limitato di Centri di ricerca e sviluppo di eccellenza, fortemente integrati e guidati a livello centrale.

Va rilevato che in questi anni, il comparto "farmaceutico ha generato una *pipeline* di ampiezza e diversificazione notevolissimi, mai raggiunti prima: McKinsey stima che il numero totale di molecole con il potenziale di diventare un medicinale sia quasi raddoppiato tra il 2012 e il 2022¹³. Il principale limite all'introduzione di fattori innovativi non è, dunque, nella ricerca di base, ma in quella clinica e precisamente nei fattori che la rendono complessa, lenta e costosa.

Del resto, nel 2024, Tra le prime cinquanta compagnie nel mondo per investimenti in R&S (con un investimento complessivo di €633 miliardi, pari al 44% del totale) 17 sono farmaceutiche e più della metà di queste sono americane (9)¹⁴. Sempre nel 2024, le imprese del comparto della salute che comprende *Pharmaceuticals; Biotechnology; Medical equipment; Healthcare equipment & services; Healthcare providers*) hanno realizzato €287 miliardi di investimenti in R&S, pari a circa il 20% del totale, non molto lontane dal 22% del comparto ICT Hardware e 25% dell'ICT software (che include Amazon). L'investimento medio per singola impresa arriva a circa €700 milioni e molto sopra tutti gli altri comparti. Gli investimenti in Ricerca rappresentano complessivamente più del 13% delle vendite nette, percentuale di gran lunga superiore a quella di tutti gli altri macrosettori, ad eccezione dell'ICT software che arriva all'11%.¹⁵ Interessante, infine, osservare che a livello generale, gli investimenti in R&S sono fortemente concentrati e si prevede che tale concentrazione aumenterà ulteriormente almeno nel medio termine. Con riferimento al 2024, circa l'80% di essi è stato realizzato da circa il 62% delle imprese del comparto in soli quattro comparti, uno dei quali è appunto "Life Science" (gli altri tre sono ICT hardware, ICT software e servizi; Automotive).

2.1.2 Le problematiche della ricerca clinica

La legge di Eroom nel Farmaceutico è dovuta essenzialmente alla bassa produttività della ricerca clinica (Fig. 2.1), determinata dal rapporto tra il tasso di successo e il prodotto di "complessità e durata". Da almeno il 2010, tale produttività è in forte e costante declino, salvo un andamento anomalo nel 2022 e un miglioramento nel 2024 (favorito da un miglioramento della produttività della Fase III)¹⁶.

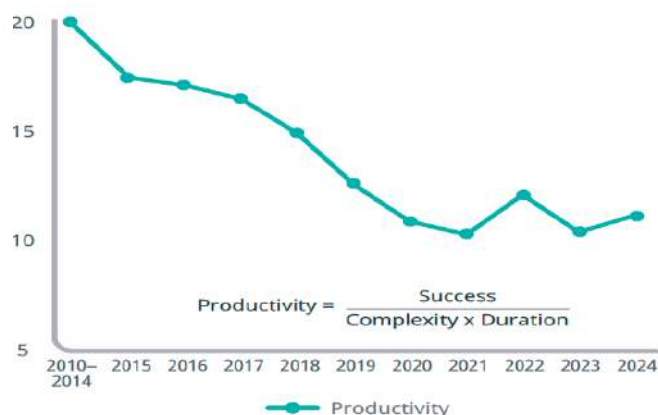
¹³ Si veda: McKinsey (2024) Accelerating clinical trials to improve biopharma R&D productivity. Life science practices, January.

¹⁴ Cfr. European Commission (2025) EU industrial R&D Investment Scoreboard pag.24

¹⁵ Cfr. European Commission (2025) EU industrial R&D Investment Scoreboard pag.59 e ss.

¹⁶ Si veda: IQVIA (2025) Global trends in R&D 2025 – Progress in recapturing momentum in Biopharma innovation, pag.53.

Fig. 2.1. L'andamento della produttività della ricerca clinica



Fonte: IQVIA (2025) Global trends in R&S 2025

Per giunta, una recente analisi condotta da McKinsey su quindici grandi Gruppi farmaceutici evidenzia una parziale correlazione tra la spesa in R&S e la generazione di valore¹⁷; la generazione di valore è, infatti, fortemente legata a quanto l'investimento in R&S riesce a generare farmaci fortemente innovativi e con forte impatto sul mercato. È significativa l'evidenza che il ritorno degli investimenti in R&S deriva fortemente e molto più rispetto al passato da pochi medicinali di grande successo (prodotti che raggiungono un valore delle vendite tra \$1 e \$5 miliardi) e soprattutto “mega-blockbuster” (prodotti che superano \$5 miliardi di vendite).

Il forte limite di produttività della ricerca clinica è spiegato da tre fattori: elevata probabilità di fallimento; tempi di realizzazione molto lunghi; costi elevati e da diversi anni in notevole crescita.

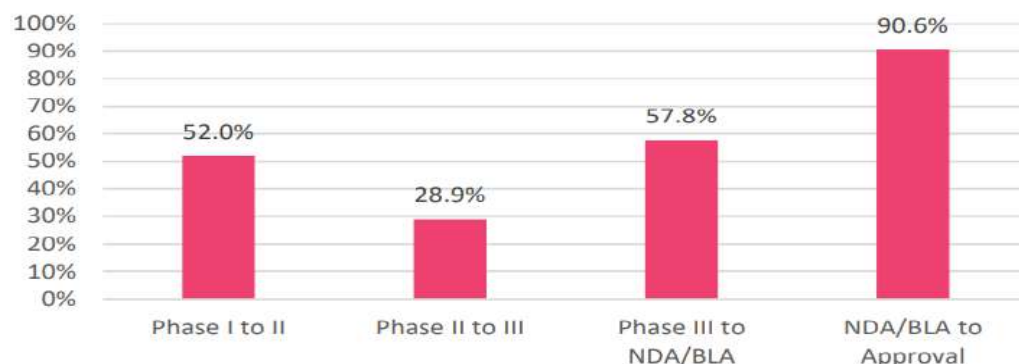
I tassi di fallimento della ricerca clinica sono molto elevati. Si stima che solo 1 molecola su 10.000 candidate iniziali arriva al mercato; la scarsa predittività dei test preclinici è tale che circa il 50% dei fallimenti avviene già nella fase I (primo test su esseri umani) e circa l'85% non supera la fase II in cui si verifica l'efficacia della molecola per una determinata terapia. Va ricordato che questa difficoltà è intrinseca allo stesso progresso medico: le patologie target sono sempre più complesse e si cercano soluzioni il più possibile “personalizzate”, e con effetti collaterali minimi: è inevitabilmente più difficile trovare farmaci adeguati.

Un ampio studio promosso da Biotechnology Innovation Association, la maggiore associazione mondiale di imprese biotech, fornisce dati molto approfonditi sulla dinamica degli studi clinici e sulla loro probabilità di successo¹⁸ (Fig. 2.2). La ricerca ha riguardato 9.704 programmi (a cui hanno corrisposto complessivamente 12.728 passaggi di Fase) realizzati tra il 2011 e il 2020 da 1779 imprese nel mondo.

¹⁷ Si veda: McKinsey (2024) Making more medicines that matter – July; pag.3.

¹⁸ Si veda: Biotechnology Innovation Organization (2021) Clinical development success rates and contributing factors 2011-2020 – report.

Fig. 2.2. La probabilità di successo degli studi clinici nelle singole Fasi del processo



Fonte BIO (2021), pag.6

Lo studio evidenzia come solo il 7,9% del totale degli studi clinici riescono a superare tutte le fasi dalla prima fino alla approvazione.

La Fase I ha il maggior tasso di successo con il 52% degli studi che riesce a passare alla Fase II; questa è, al contrario la più difficile da superare con solo il 28% di studi che riescono a superarla; la Fase III è la più impegnativa, lunga e costosa, ma anche con un elevato tasso di successo (quasi al 58%) Il passaggio dall'ultima fase all'approvazione (indicata nello studio: "new drug application o Biologic license application") ha una probabilità molto elevata, pari a quasi il 91%.

I risultati di questo studio sono sostanzialmente allineati (pur se un po' in senso peggiorativo) con quelli di altre rilevazioni¹⁹ su campioni significativi che indicano i valori sintetizzati nella Tab. 2.1.

Va sottolineato che questi valori complessivi hanno una varianza piuttosto elevata in relazione alle aree terapeutiche; ad esempio: il successo nella fase I arriva al 72% in oftalmologia e si ferma al 41% in urologia; nella fase II, solo il 15% e il 21% degli studi in ambito rispettivamente urologia e cardiovascolare ha successo, rispetto al 45% di quelli su metabolismo e al 48% di quelli su ematologia. Infatti, il range di probabilità di successo finale dello studio clinico (rispetto al valore complessivo per tutte le aree) è molto ampio (Fig. 2.3) si va dal circa 24% dell'ematologia, al 5% circa di oncologia e cardiovascolari al 3,6% di urologia.

Tab. 2.1. I tassi di successo nelle prime tre fasi della ricerca clinica rilevati negli studi recenti in materia

	Fase I	Fase II	Fase III
% di successo (passaggio alla fase successiva)	47-65%	30 – 35%	55 – 65%

Fonte: nostro adattamento da fonti varie citate in nota 4

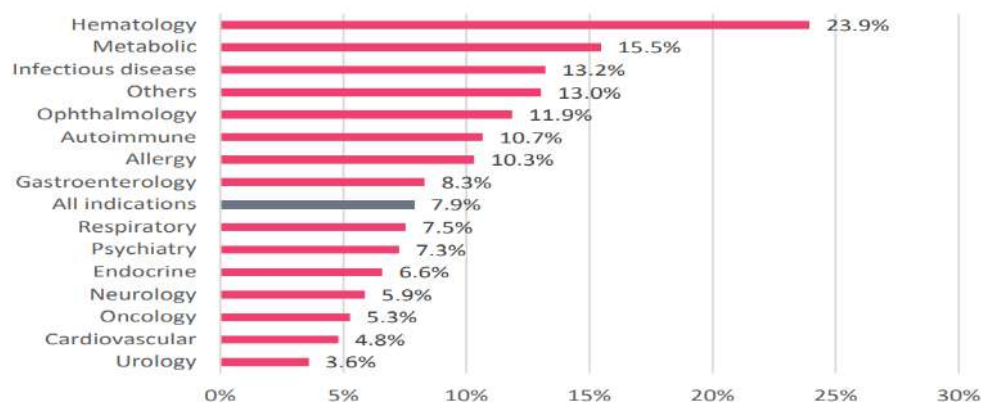
Utile anche rilevare, che nel periodo 2013-2023, a livello globale, la quota di studi clinici (di tipo commerciale) "Fase 1" è passata dal 32% al 41%, mentre è rimasta poco sopra il 50%, quella complessiva della Fase II e III²⁰.

¹⁹ Si veda: Norstella (2024) why are clinical development success rates falling? <https://www.norstella.com/why-clinical-development-success-rates-falling/>

²⁰ Cfr. EFPIA (2024) op.cit. pag.17.

La seconda problematica fondamentale della ricerca clinica è il tempo che di fatto si impiega per completare (quando si riesce) tutto l'iter.

Fig. 2.3. La probabilità di raggiungere l'approvazione dalla Fase I per area terapeutica



Fonte BIO (2021), pag.10

Lo stesso studio citato sopra, evidenzia che la durata complessiva delle quattro fasi arriva in media a 10,5 anni; con le due fasi centrali che durano ciascuna circa tre anni e mezzo. Anche in questo caso, tuttavia, la varianza tra le aree terapeutiche è piuttosto consistente: gli studi nell'area delle allergie richiedono poco più di nove anni, mentre quelli in area cardiovascolare e urologia, arrivano a dodici o anche oltre.

Un'altra analisi elaborata da McKinsey²¹ ha confrontato la lunghezza media degli studi clinici nel periodo 2016-2021, confrontato con quello 2011-2015; ha osservato che per la fase III si è passati da 41 a 44 mesi, mentre per la fase 3 da 37 a 41 mesi. Si rileva anche che fino a circa l'80% degli studi clinici non riesce a rispettare i tempi di esecuzione programmati, anche in questo caso con notevoli differenze tra le aree terapeutiche.

La riduzione dei tempi del processo di ricerca clinica rappresenta una delle sfide strategiche per le imprese farmaceutiche. Bisogna però tenere conto che i tempi della ricerca clinica dipendono in parte da fattori poco comprimibili, a partire dalla durata del trattamento farmacologico necessaria per disporre di risultati significativi. Una delle aree operative dove si possono ottenere miglioramenti significativi è quella dell'arruolamento dei pazienti nel numero e con le caratteristiche necessarie. Per una gestione più efficiente e rapida di questa attività bisogna considerare che, da un lato, le imprese sponsor cercano un numero crescente di pazienti con caratteristiche sempre più specifiche e quindi criteri di eleggibilità più stringenti. D'altro canto, protocolli sempre più complessi, richiedono un maggiore impegno tecnico-organizzativo da parte della struttura sanitaria partner; queste si trovano spesso in difficoltà per mancanza del personale adeguato e di adeguati meccanismi incentivanti. Utile evidenziare, che, ancora secondo le stime di McKinsey, tra il 2012 e il 2022, la domanda totale di pazienti da arruolare negli studi clinici è cresciuta negli Stati Uniti di circa il 10%.

Vanno poi considerati i costi dei test clinici. Premesso che non esiste un dato statistico di valenza generale e tanto meno "ufficiale", vi sono tuttavia numerosi studi che offrono delle stime consistenti. Un'analisi del 2014 realizzata

²¹ Si veda McKinsey (2024) Accelerating clinical trials to improve biopharma R&D productivity. Life Science Practice – January.

dal Tufts Center for the Study of Drug Development²² rilevava un costo di circa \$2,6 miliardi sostenuto dalle imprese per portare nuovi farmaci nel mercato americano. Un altro studio, riferito al periodo 2009-2018 e relativo ad un campione di 38 nuovi farmaci approvati dalla FDA²³, ha stimato un costo mediano unitario di R&S di \$708 milioni e un costo medio molto superiore a \$1,13 miliardi, in un intervallo compreso tra \$247 milioni e \$1,42 miliardi.

I costi per la ricerca clinica sono anche fortemente crescenti. Un articolo apparso su Nature nel 2024 confronta il costo complessivo per mille pazienti in studi Fase III nel periodo 1994-97 con quello in studi analoghi nel periodo 2010-2015; rileva una crescita di più di dieci volte (da \$2 milioni a 21,4 milioni)²⁴. Tale forte incremento è dovuto alla crescente complessità dei protocolli, anche a seguito di normative sempre più stringenti e a modalità operative più articolate.

Va evidenziato che i costi sono fortemente crescenti, man mano che si passa alle fasi più avanzate. La fase III assorbe fino al 60% dei costi complessivi di sviluppo, dovendo verificare su campioni significativi di persone sia l'efficacia sia la sicurezza del farmaco. È evidente che un fallimento dello studio in questa fase ha un pesantissimo impatto economico per l'impresa (anche considerato i costi in gran parte “*sunk*” sostenuti per le fasi precedenti). Per la sua articolazione e complessità realizzativa, la Fase III è anche quella che incide maggiormente sulla durata molto lunga della ricerca clinica e sul conseguente stress finanziario. Anche la Fase II è relativamente costosa, mentre lo è meno la ricerca nella fase I.

In questi anni, i costi della ricerca clinica sono risultati in aumento sia per l'evoluzione dei requisiti imposti dal regolatore in termini di dati ottenuti, condizioni di significatività e ampiezza dell'indagine, sia per la maggiore complessità degli “*endpoint clinici*” (le misurazioni di determinati indicatori realizzate nell'ambito di ciascuna fase dello studio); sia infine per le crescenti necessità finanziarie delle strutture sanitarie – partner, a fronte della maggiore complessità della ricerca clinica. Va sottolineato che i criteri più stringenti voluti dai regolatori in gran parte dei Paesi, insieme alla sempre maggiore complessità intrinseca degli studi clinici stanno determinando un incremento del numero assoluto degli “*endpoints*” e delle complessità richieste per la loro realizzazione. Questo si traduce naturalmente in un maggior peso per il personale, medico e di supporto, della struttura sanitaria. La diffusione dei sistemi digitali snellisce alcune procedure e riduce l'uso di modulistica cartacea, ma richiede un *re-skilling* del personale e richiede comunque competenze più avanzate.

A fronte di questo maggior onere organizzativo e di lavoro, rimangono piuttosto deboli (persino negli Stati Uniti) gli incentivi a partecipare allo studio clinico a livello sia di professionisti coinvolti, sia per la struttura sanitaria.

²² Di Masi J.A. et al. (2014) Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. In Journal of Health Economics, 47, 20-33. Utile rilevare che i costi “out of pocket” sono intorno al 55% del totale stimato; la parte rimanente sono la rinuncia al rendimento del capitale investito nella ricerca per il lungo periodo della sua durata.

²³ Di Masi J.A. et al. (2024) Estimated R&D investment needed to bring a new medicine to market 2009-2018. Jama Network Open 7 (2).

²⁴ Ledford N. (2024) Clinical trial costs have soared. What's the remedy? In Nature Reviews Drug discovery (CHECK).

2.1.3 L'orientamento all'esternalizzazione della ricerca

Ormai da molti anni, è in aumento la quota di ricerca e in particolare di ricerca clinica esternalizzata a soggetti specializzati. Si osserva un ampio ventaglio di attività²⁵ affidate alle CRO o ad altri fornitori simili²⁶. Mentre in passato erano soprattutto le imprese biotecnologiche e quelle di media dimensione a fare ricorso all'esternalizzazione, da alcuni anni e nei prossimi, questa pratica è diventata diffusa anche tra i grandi gruppi farmaceutici.

Si stima²⁷ che nel 2024 la spesa per studi clinici affidata dalle imprese sponsor a soggetti terzi sia a livello globale nell'ordine degli \$80 miliardi, e tra il 50 e il 70% (a seconda di come si considerano le attività svolte) la percentuale degli studi in cui le CRO sono coinvolti in maniera più o meno estesa. Nei prossimi anni, è atteso che questa tendenza all'outsourcing aumenterà in valore tra il 10 e il 20%²⁸, grazie soprattutto all'espansione del mercato in Cina ed Estremo Oriente e negli Stati Uniti.

Anche questo comparto è caratterizzato dalla presenza di grandi operatori internazionali (IQVIA, EVOTEC, Labcorp, ICON, Charles River Laboratories), operanti in una molteplicità di Paesi dove interagiscono con gli attori locali per la realizzazione delle attività di ricerca clinica. Le prime venti CRO raggiungono circa il 70% del mercato totale; la parte rimanente del mercato è frammentata in un numero molto elevato di aziende, spesso operanti solo a livello nazionale. Tutte le grandi CRO hanno partnership strategiche con una o più tra le grandi compagnie farmaceutiche. Importante rilevare che tredici tra le prime venti e venti tra le prime trenta CRO sono americane²⁹.

2.1.4 Specificità e rilevanza del settore delle biotecnologie

Il settore delle biotecnologie è il comparto a maggiore innovatività del settore farmaceutico e con maggiore dinamismo. Tra il 2012 e il 2021, i prodotti sviluppati attraverso biotecnologie sono passati dal 20% del totale al 65%; l'OCSE prevede³⁰ che nell'arco del prossimo decennio, raggiungerà circa l'80% dell'intero mercato farmaceutico; il valore totale del mercato dovrebbe arrivare nel 2028 a circa €730 miliardi, rispetto ai €223 miliardi di inizio decennio.

Negli Stati Uniti il settore delle biotecnologie e il Biotech in generale riceve grande impulso dai finanziamenti "early stage" del sistema di venture capital. I dati del National Venture Capital Association indicano per il 2021,

²⁵ Le CRO possono coprire l'intero processo dello studio clinico, oppure essere specializzati su determinati servizi; si parla di FSO (full service outsourcing, "end to end") e FSP (functional service provider). Il range delle possibili attività comprende: Progettazione e stesura del protocollo, Selezione e qualificazione dei siti clinici, medical writing, Data management, Monitoraggio clinico, Logistica di studio, Servizi di farmacovigilanza, Attività regolatorie e compliance, project management, reclutamento pazienti, regulatory submission. Le CRO sono anche segmentate in funzione della fase della attività di ricerca in cui si focalizzano; in questa prospettiva, vanno distinti le CDMO (contract development and manufacturing organizations) che si occupano anche di disegnare e gestire i processi produttivi; e organizzazioni specializzate nei servizi di laboratorio per fornire i test e le analisi durante il processo di ricerca clinica.

²⁶ Tra questi, sono significative le "site management organizations" (SMO), focalizzate sulla gestione dei siti dove viene svolta l'attività di ricerca.

²⁷ Si veda: Global market statistics, https://www.globalmarketstatistics.com/market-reports/contract-research-organization-cro-services-market-12464?utm_source=chatgpt.com

²⁸ Si veda: McKinsey (2025) Building a shared vision for pharma R&D – supplier partnerships – Life Science Practice, January

²⁹ Si veda: CCRPS (2025) Top 50 CROs Worldwide - <https://ccrps.org/clinical-research-blog/top-50-clinical-research-organizations-cros-worldwide-complete-2025-directory?utm>

³⁰ Si veda: Federchimica – Assobiotech (2023) Dare valore e fare crescere il settore biotech in Italia, pag.5 e 8; Elaborazioni EY su dati OCSE.

un valore complessivo degli investimenti in start up biotech nell'ordine di 84 miliardi, quasi il doppio dei \$43 miliardi dell'anno precedente e non troppo lontano da tre volte quelli del 2017. Complessivamente sono state concluse oltre 5.350 operazioni (quasi il 60% in più dell'anno precedente). Analoga forte crescita hanno registrato i finanziamenti *“late stage”*, arrivati a \$228 miliardi, più del doppio del valore dell'anno precedente che era già fortemente aumentato rispetto al 2018-2019. Gli ordini di grandezza nell'area UE sono molto lontani: sempre nel 2021, i finanziamenti *early stage* sono stati di circa €23 miliardi, quelli *“late stage”* di €66 miliardi. Anche in Europa, tuttavia, si osserva una forte crescita, con valori rispettivamente doppi e quasi tripli di quelli del 2020.

Il settore delle biotecnologie in quanto tipico comparto *“science based”*, è focalizzato primariamente sugli sviluppi più avanzati della ricerca scientifica di riferimento. Di conseguenza, le imprese di questo comparto hanno stretti legami con i Dipartimenti universitari e i Centri di ricerca pubblici più avanzati. Al contempo, devono possedere elevate competenze interne, continuamente alimentate da investimenti in R&S, che consentano loro di «assorbire» conoscenza da fonti esterne e gestire modelli innovativi di *«open innovation»*. È molto diffuso l'utilizzo di brevetti per garantire l'appropriazione delle innovazioni e del loro valore potenziale.

Ormai da tempo, il settore delle biotecnologie ha raggiunto una elevatissima capacità di generare nuove molecole, realizzando con successo la ricerca di base³¹. In molti casi, le imprese si concentrano sull'innovazione di base, non proseguendo nella ricerca clinica necessaria per lo sviluppo del farmaco; agiscono quindi da partner delle *big pharma (BP)*, apportando loro l'innovazione basilare per lo sviluppo di un potenziale nuovo farmaco nei grandi mercati internazionali.

In linea generale, le imprese biotecnologiche attuano progetti di ricerca in ambiti “di frontiera” (mRNA, CAR-T, terapie geniche) con approcci molto mirati, dove è maggiore la possibilità di realizzare scoperte che portano a farmaci con grande impatto. Inevitabilmente, il rischio di fallimento è estremamente alto: gran parte dei progetti non supera la Fase III dello sviluppo clinico. È quindi essenziale la capacità di attrarre investitori (venture capital e private equity) interessati a sostenere ricerca fortemente innovativa, con elevato tasso di insuccesso ma redditività potenziale altrettanto elevata.

Nella prospettiva delle BP, le imprese biotecnologiche rappresentano il soggetto ideale cui esternalizzare l'individuazione di nuove molecole e la loro sperimentazione preclinica e in alcuni casi quella clinica iniziale. Di conseguenza, tali Gruppi hanno attivato reti di imprese biotecnologiche con le quali collaborano in modo strutturato. Coesistono forme diverse di collaborazione; in particolare: alleanze su specifici progetti di ricerca e licensing. Sono anche abbastanza frequenti i casi di BP che acquisiscono una partecipazione significativa o l'intero controllo dell'impresa biofarmaceutica che ha una *pipeline* di studi rilevanti. Pur non esistendo un dato organico ufficiale, pare corretto ritenere che almeno due terzi delle alleanze strategiche o delle JV che coinvolgono imprese farmaceutiche sia con imprese biotecnologiche.

È un tipico esempio di collaborazione di filiera, dove le compagnie farmaceutiche hanno convenienza a “seguire” un elevato numero di imprese biotecnologiche focalizzate su progetti specifici, a sostenerle, con costi largamente inferiori e opzioni di sviluppo ampiamente maggiori rispetto alla realizzazione interna di tali progetti. Nei casi in cui il progetto ha successo, diviene relativamente immediato per la BP acquisirne il risultato (tramite licenza o

³¹ Si rileva che negli Stati Uniti, circa due terzi dei nuovi farmaci approvati dalla FDA nel periodo 2015-2021, originano da biotech, non direttamente dalle compagnie farmaceutiche; si veda Peck, R. (2023). Investigating the origins of recent pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22, 365–367.

acquisizione dell'impresa biotecnologica, o creazione di una joint venture per realizzare insieme le fasi di ricerca clinica.

Una certa quota di imprese biotecnologiche supera le fasi di avvio, arriva all'introduzione di propri farmaci di successo, raggiungendo rapidamente dimensioni relativamente grandi. In alcuni casi, diventano protagoniste di importanti operazioni di fusioni che le principali BP.

Vi sono, tuttavia, casi in cui la compagnia farmaceutica internalizza la ricerca biofarmaceutica, creando unità specializzate che nel tempo diventano aziende vere e proprie, o acquisendo e sviluppando aziende biotecnologiche in fasi avanzate del loro ciclo di vita³². Nella maggior parte dei casi, si tratta di acquisizioni strategiche di "campioni" biotecnologici già affermati con prodotti in fase clinica avanzata, che non risponde quindi ad una logica di integrazione "a monte" (acquisizione di piccole aziende con progetti "early stage"); del resto, anche dopo l'acquisizione, la BP lascia all'impresa biotecnologiche una certa autonomia per non ridurre la cultura fortemente orientata all'innovazione e l'elevata flessibilità operativa.

2.2 Le tendenze della ricerca a livello globale

2.2.1 La posizione dell'Europa negli investimenti globali in ricerca

Da almeno un decennio, a livello globale, gli investimenti in R&S nel comparto farmaceutico e biotecnologico sono in aumento; stime recenti, prevedono arriveranno ad oltre \$230 miliardi nel 2026, con un tasso di crescita composto negli ultimi anni del 4%.

L'Europa rimane un protagonista, ma sta drammaticamente perdendo terreno: è aumentato fortemente il divario rispetto agli Stati Uniti, e gli investimenti in Cina stanno crescendo ad un tasso annuo composto circa cinque volte superiore a quello Europeo. Se ancora nel 2009, gli investimenti nei Paesi UE più UK e Svizzera si mantenevano intorno al 40% del totale, come nel decennio precedente, al 2020, sono scesi al 31%, rispetto ad un incremento al 52% degli Stati Uniti (dal 45% circa). La Cina che all'inizio dello scorso decennio pesava circa il 2% è arrivata all'8%³³ (Fig. 2.4).

Nel decennio 2014 - 2024, l'industria farmaceutica statunitense mantiene la propria leadership negli investimenti in R&S; con riferimento specifico all'ultimo anno, negli Stati Uniti è stato realizzato il 55% del totale di tali investimenti, con un incremento superiore a quello osservato nelle altre macroregioni³⁴.

Il regresso dell'area UE è ancora più pronunciato per gli studi relativi a nuove soluzioni terapeutiche e in particolare gli ATMPs.

Importante rilevare che sono in forte aumento le collaborazioni (in primo luogo *licensing*) tra le grandi compagnie farmaceutiche americane e internazionali e le imprese biotech cinesi.

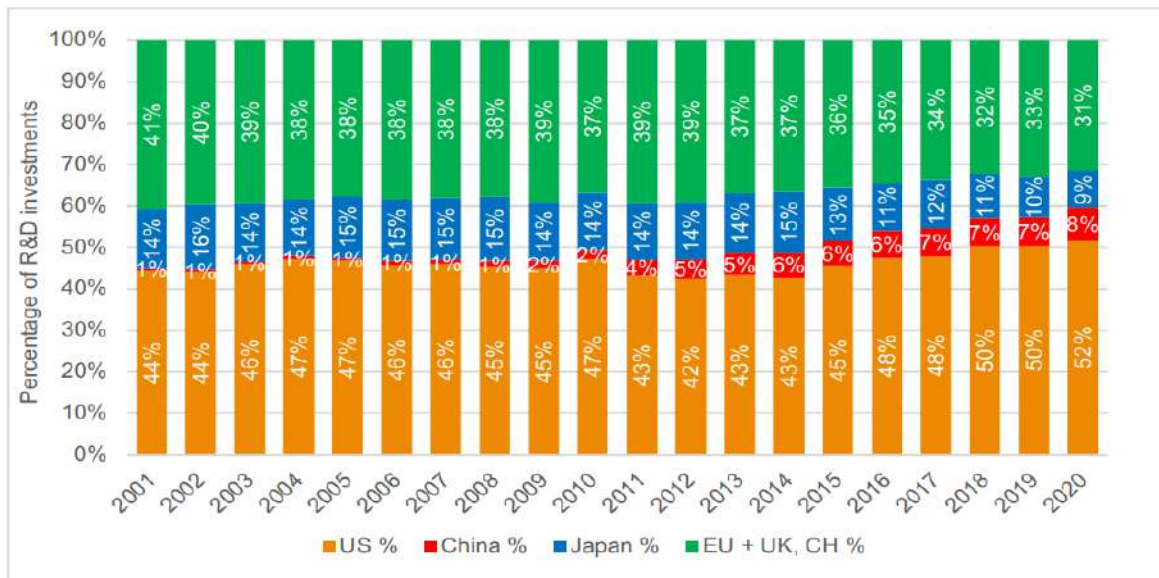
³² Alcuni esempi: Johnson & Johnson che ancora nel 1961 acquisì Janssen per farla diventare una delle più grandi entità innovative nel gruppo; Roche nel 2009 acquisì Genentech che è rimasta come centro di ricerca semi-indipendente. Sanofi che acquisisce Genzyme nel 2011; BMS acquisisce Celgene nel 2019.

³³ Si veda: Charles River Associates (per EFPIA) (2022) factors affecting the location of biopharmaceutical investments and implications for European policy priorities – Final Report, CRA Project N. D36423.

³⁴ Cfr. European Commission (2025) EU industrial R&D Investment Scoreboard pag.74

Anche l'occupazione dell'area ricerca e sviluppo è rimasta prevalente negli Stati Uniti e cresciuta di oltre il 120% in Cina. L'Europa rimane comunque un'area molto significativa con un numero di addetti stimato in oltre 120.000.

Fig. 2.4. Andamento della quota di investimenti in R&S nelle principali aree geografiche



Fonte: Charles River Associates (2023), pag.18

Interessante rilevare che l'Europa è dal 2010 e rimane di gran lunga il principale esportatore di prodotti farmaceutici. Nel 2021, aveva il 78% di quota di mercato, in declino dall'83% a cui era arrivata alla fine dello scorso decennio, ma sugli stessi valori del 2010-2012³⁵.

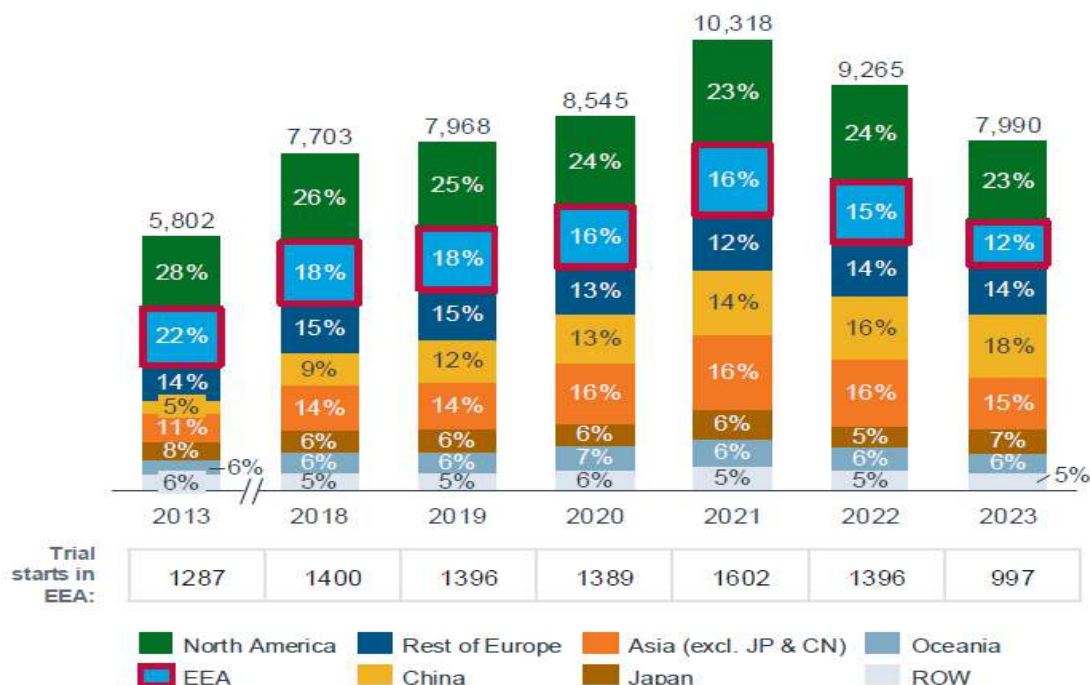
2.2.2 La riduzione del numero degli studi clinici in Europa

Tra il 2013 e il 2023, la percentuale degli studi clinici "commercial" avviati nei Paesi UE sul totale mondiale si è quasi dimezzata, passando dal 22% al 12%; valore addirittura inferiore a quello nel resto dei paesi europei (principalmente, UK e Svizzera); questo nonostante una crescita globale di tali studi stimata nello stesso periodo del 38% (con un picco nel 2021 e un certo declino a livello globale nei due anni successivi). In valore assoluto, il numero di studi clinici avviati in UE si è ridotto arrivando nel 2023 a 960, rispetto a 1390 dell'anno precedente e 1650 del 2021; nel 2018, quando il numero nuovi studi clinici avviati a livello mondiale è stato quasi uguale a quello del 2023, in Europa, se ne avviarono circa 1390, il 40% in più del 2023³⁶ (Fig.2.5).

³⁵ CfR. Charles River Association (2021), pag.24 e Unctad.

³⁶ Cfr. EFPIA (2024) Assessing the clinical trial ecosystem in Europe – final report.

Fig. 2.5. Numero di avvii di nuovi studi clinici commerciali per macroarea 2013-2023



Fonte: EFPIA (2024) *Assessing the clinical trial ecosystem in Europe – final report*, p.15

Nello stesso periodo, a fronte del forte declino dell'Europa, l'Asia e in primo luogo, la Cina sono progressivamente divenuti la principale area di localizzazione per l'avvio di nuovi studi clinici con una quota addirittura del 42%. Gli Stati Uniti, dopo un certo declino negli ultimi anni del decennio precedente, hanno visto stabilizzare la loro quota di mercato al 23-24%. Interessante osservare che in Cina, il primo centro di ricerca significativo aperto da un Gruppo occidentale è stato quello di Novo Nordisk nel 1997; nei successivi venti anni, ben undici dei primi quindici gruppi farmaceutici mondiali hanno aperto un RH in Cina³⁷.

Questo andamento è inevitabile conseguenza del forte miglioramento delle competenze scientifiche, insieme alla crescente centralità dei mercati in Cina e tendenzialmente dell'India e di altre aree del continente asiatico. Tuttavia, è stato enfatizzato anche dalla non capacità dell'Europa di far fronte ad alcuni fattori strutturali di debolezza, già in evidenza da almeno un decennio. In particolare: i limiti nella armonizzazione delle condizioni degli studi clinici *multi-country* a causa della persistenza di regolamentazioni nazionali tra loro contrastanti; da alcuni anni è pienamente operativa una regolamentazione Europea, ma in vari Paesi permangono delle specificità problematiche, ad esempio per quanto concerne il funzionamento dei Comitati Etici. Come vedremo, queste problematiche risultano particolarmente enfatizzate proprio nel caso dell'Italia.

La situazione è ancora peggiore se si considera la totalità degli studi clinici (commercial e non commercial); in questo caso, la quota dei Paesi UE si dimezza dal 18% nel 2013 al 9% nel 2024, con il primato di Asia e Cina ancora più marcato (con quote, rispettivamente del 60% e 29%).

³⁷ Si veda Charles River Association (2021), pag.29.

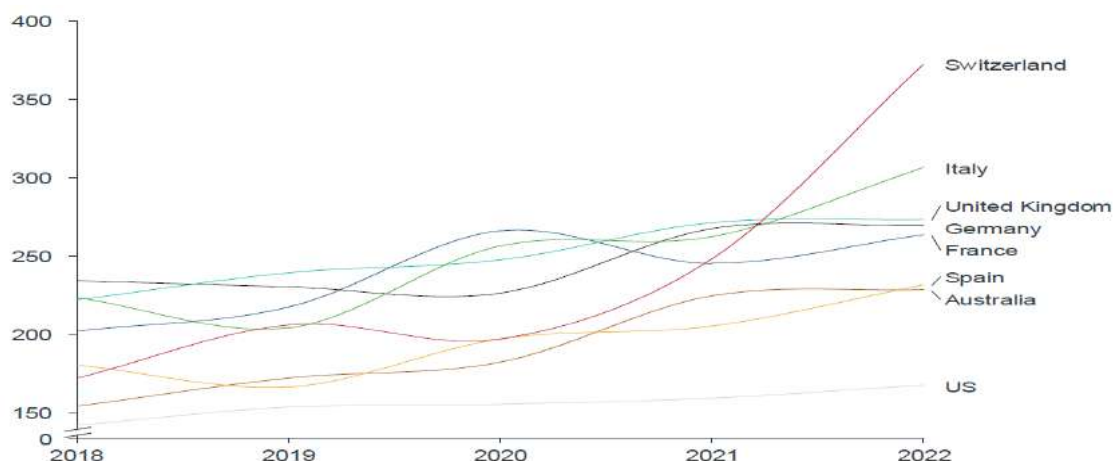
La debolezza dell'Europa è enfatizzata nel caso degli ATMP; in questo ambito si osserva che, mentre negli Stati Uniti e in Cina gli studi in questo ambito sono aumentati di circa il 70%, l'Europa è rimasta stagnante con una crescita di pochi punti percentuali³⁸.

Questi dati trovano conferma in un altro studio³⁹ che rileva la variazione tra il 2019 e il 2024 nell'utilizzazione dei Paesi negli studi clinici: l'aggregato dei Paesi dell'Europa occidentale scende del 12%, e il resto dell'Europa del 28%; crescono gli Stati Uniti del 7% e la Cina del 66%.

La riduzione del numero di studi clinici, si accompagna, per quanto concerne quelli “commerciali” alla contrazione del numero di pazienti arruolati nei Paesi UE. Tra il 2008 e il 2023, mentre a livello mondiale tale numero è cresciuto del 12% (arrivando ad oltre 733.000 unità), si è osservato un declino del 22% (a 266.000) del numero di pazienti coinvolti in studi che hanno riguardato anche i Paesi UE, e del 20% (a poco meno di 90.000) quelli in studi sono all'interno di Paesi UE. Al 2023, i pazienti coinvolti in studi clinici nei Paesi UE sono il 36% del totale, mentre cinque anni fa erano il 44%⁴⁰.

Uno dei problemi evidenti dei Paesi UE sono i tempi di preparazione dello studio, mediamente molto più lunghi di quelli, ad esempio, di Stati Uniti e Australia (Fig.2.6).

Fig. 2.6. Mediana dei giorni che intercorrono tra l'applicazione per uno studio clinico all'autorità di regolazione e il primo giorno in cui il primo paziente riceve la prima dose di trattamento (in un insieme di studi commerciali)⁴¹



Fonte: EFPIA (2024), pag.35

All'interno della UE, la situazione risulta tuttavia fortemente differenziata. Nel periodo 2018-2023, la Spagna ha avuto risultati relativamente di gran lunga migliori a quelli degli altri Paesi Europei; è diventata leader per numero di avvii di studi clinici commerciali: 485, contro i 417 della Germania, 389 della Francia e 343 dell'Italia e 300 della Polonia; al di sopra anche di UK che ne ha registrati 439⁴². Del resto, come osservato prima, la Spagna è il Paese Europeo dove i tempi di *set-up* dello studio sono relativamente inferiori.

³⁸ Si veda Charles River Association (2021), pag.18.

³⁹ Si veda: ³⁹ Si veda: IQVIA (2025) Global trends in R&D 2025 – pag.63.

⁴⁰ Si veda EFPIA (2024) pag.36.

⁴¹ La crescita della Svizzera è spiegata dal fatto che essendo al di fuori della UE, non ha adottato il “clinical trial regulation” che ha in una certa misura facilitato le procedure per i trial multi-paese

⁴² Cfr. EFPIA (2024) Assessing the clinical trial ecosystem in Europe – final report pag.28

La definitiva operatività del regolamento UE sui *clinical trials* (introdotto nel 2014) dovrebbe favorire un certo miglioramento delle condizioni offerte dai Paesi comunitari. Tuttavia, in un recente documento indirizzato alla Commissione Europea, la Federazione Europea delle imprese farmaceutiche (EFPIA) ha documentato tre debolezze strutturali nella prospettiva delle imprese sponsor del Regolamento UE sui clinical trials, introdotto nel 2014⁴³; tali problematiche sono testualmente riportate nel Box 1.

Box1: le tre aree di criticità del regolamento UE sui trial clinici

1. LACK OF ALIGNMENT AND HARMONISATION AMONG NATIONAL COMPETENT AUTHORITIES AND ETHICS COMMITTEES IN INTERPRETING AND IMPLEMENTING THE EU CLINICAL TRIAL REGULATION

*Member States interpret the EU CTR and associated guidance differently, leading to an **increase in administrative burden** and **lack of predictability** due to **inconsistencies** in the way the review is conducted. This inconsistency includes requests not aligned with the EU CTR (see below), and variability in terms of the pragmatism and flexibilities applied across MSs. This results in **delays in the submission and approval process** for Clinical Trial Applications (CTAs), inconsistent approaches to issuing approvals with conditions, and avoidable rejections of CTAs. One of the main issues is the **diverse use of requests for additional information** (RFIs). These challenges are further exacerbated by what appears to be **limited coordination of the CTA procedure within some Member states***

2. SPECIFIC NATIONAL COMPETENT AUTHORITY AND ETHICS COMMITTEE REQUIREMENTS BEYOND SCOPE OF THE EU CLINICAL TRIAL REGULATION

*National requirements, particularly for Ethics Committees expectations, appear to be the result of an **absence of coordination for harmonised documentation expectations** and leads to an almost **'bespoke' application for each country**, negating the objective of the EU CTR to harmonise the processes for assessment of clinical trials throughout the EU. The number and diversity of national requirements act as a **disincentive to the conduct of larger clinical trials** in multiple EU Member States/EEA countries, an important objective of the ACT EU programme. Moreover, There is a need to agree on common requirements and to limit or eliminate the current national flexibility for requirements beyond EU Clinical Trial Regulation.*

3. INFLEXIBILITY IN PROCESSES UNDER THE EU CLINICAL TRIAL REGULATION AND LEGISLATIVE BLOCKERS TO INNOVATION

*The EU CTR and CTIS (clinical trial information system) processes result in a **lack of opportunities for flexible interactions** between the applicant and reviewers, especially towards the end of the clinical trials review process. Ablocker experienced by many companies is the **inability to submit a substantial modification** to an ongoing trial if another modification has been submitted but not yet authorized. Another blocker to innovation in the EU is the growing number of challenges for studies at the **interface of the EU CTR and other legislation** required for research approvals*

In questo scenario, vanno poste in evidenza, anche alcune caratteristiche della ricerca clinica in UE, rispetto a quella realizzata nelle altre macroregioni e sempre con riferimento al periodo 2013 – 2023.

⁴³ Cfr. EFPIA (2024) Efpia communication to European Commission regarding the article 97 review of regulation 2014/536

- A fronte di un aumento a livello globale della percentuale sul totale degli studi clinici avviati di quelli in Fase I, nei Paesi UE, la quota di questi ultimi è scesa dal 19% al 14%, con il totale degli studi di Fase II e III che hanno superato il 75%, mentre negli anni precedenti erano intorno al 71-73%.
- A livello globale, prevalgono gli studi clinici “non commerciali”, con un rapporto grosso modo “70-30”, sostanzialmente stabile da circa un decennio.
- Tuttavia, si osservano significative differenze nelle varie macroaree geografiche. In Cina, gli studi con sponsor commerciali sono al di sotto del 20% e arrivano intorno al 23% se si considerano quelli che combinano sponsor aziendali e non profit. In Australia, la situazione è diametralmente opposta. Nella UE e negli Stati Uniti, le due tipologie sono abbastanza equilibrata, con gli studi non commercial leggermente al di sopra del 50%.
- Nei Paesi UE, oltre due terzi degli studi sono “*multi-country*”, in crescita rispetto al 2018, quanto erano al di sotto del 60%. Questo evidenzia per un verso, la necessità di coinvolgere persone di Paesi diversi per disporre del campione necessario di pazienti; per altro verso la capacità di condurre gli studi coinvolgendo insieme di pazienti di paesi diversi.
- A livello globale, dal 2018, gli studi *multi country commercial* sono in leggero declino e rappresentano oggi meno del 20% del totale. Questo deriva dal fatto che in grandi Paesi come Cina, UA, India (ma anche in Giappone), la maggior parte degli studi sono *single country*.

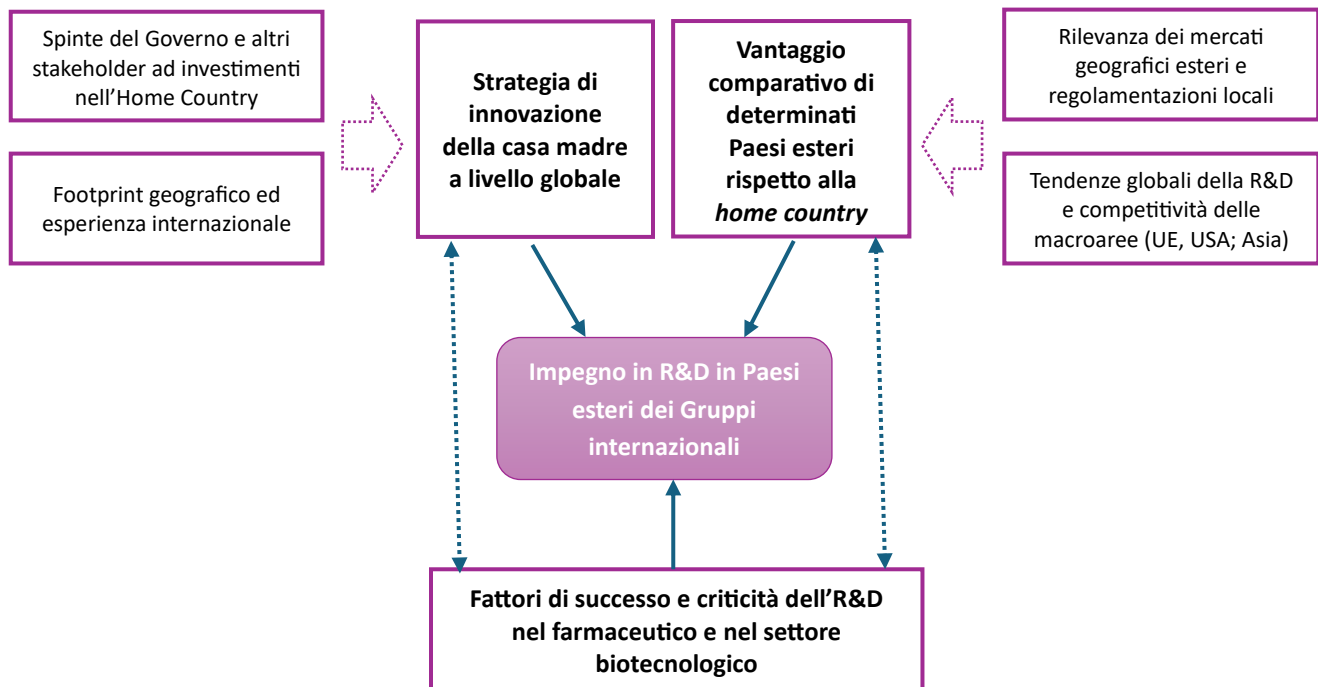
2.3 L'organizzazione internazionale della ricerca nei Gruppi farmaceutici

2.3.1 Un modello esplicativo della localizzazione della ricerca

La localizzazione di attività R&S in un Paese estero da parte di un Gruppo internazionale è determinato da due fattori principali e da alcuni altri interdipendenti con essi (Fig. 2.7). I due principali sono: i) la strategia di innovazione decisa dalla casa madre riguardo in particolare, il grado di concentrazione delle attività per l'innovazione presso la casa madre, rispetto invece al decentramento in aree estere di eccellenza; ii) le condizioni che rendono più o meno vantaggioso per il Gruppo realizzare gli investimenti in R&S nel proprio contesto di origine o in determinati Paesi esteri. Tali fattori influenzano la risposta ai tre quesiti basilari della scelta localizzativa: cosa? dove? come? Occorre definire quale specifica attività si intende localizzare; in quale contesto geografico; e con quali modalità, in particolare relativamente al ruolo assegnato alla controllata estera coinvolta e al tipo di coinvolgimento di attori locali.

Il primo dei due fattori citati è influenzato per un verso, dalle politiche attuate dal Governo nazionale per favorire il mantenimento delle attività di R&S nel Paese d'origine dell'impresa e dalle pressioni attuate nella stessa direzione da altri stakeholders rilevanti; per l'altro, dal footprint geografico internazionale raggiunto dal Gruppo e dalla sua conseguente esperienza consolidata in contesti esteri rilevanti. L'attrattiva di un Paese estero per lo svolgimento di attività di R&S di un Gruppo internazionale è in buona misura condizionata dalla competitività della macroarea geografica in cui tale Paese è collocato; soprattutto per le attività di sviluppo; è anche influenzata dalla rilevanza del mercato finale e dall'eventuale regolamentazione prevista dal Governo locale per le imprese estere operanti nel mercato nazionale.

Fig. 2.7. Le determinanti l'impegno nell'R&S dei Gruppi internazionali in Paesi esteri



La scelta di localizzazione all'estero di determinate attività di R&S è naturalmente condizionata dalle specificità di tale attività e dalla struttura del settore; le determinanti indicate sopra devono, quindi, essere considerate in relazione ai fattori di successo e alle criticità che la ricerca e l'innovazione ha nel farmaceutico.

Lo studio dell'impegno nell'innovazione delle imprese statunitensi in Italia deve, quindi, essere inquadrato nella prospettiva di tali fattori che di seguito illustriamo nei loro aspetti principali. Nel primo paragrafo di questo capitolo, abbiamo sinteticamente illustrato le problematiche dell'innovazione in questo comparto, distinguendo quanto attiene alla ricerca di base (*discovery*) e le specificità della ricerca clinica. In questo, dopo aver descritto i contenuti del modello proposto, presentiamo le diverse dinamiche di localizzazione di dette tipologie di ricerca.

A partire dalla fine dello scorso secolo, i Gruppi internazionali hanno definito la strategia di localizzazione della loro R&S sulla base di tre criteri fondamentali: i) svolgere la ricerca di base nel contesto dove la casa madre è collocata, a condizione siano disponibili competenze e tecnologie eccellenti; ii) svolgere la ricerca clinica nei Paesi dove si trovano gli eco-sistemi migliori, e che rappresentano anche i principali mercati del prodotto finale; iii) garantire il massimo controllo sui processi di ricerca e soprattutto sui suoi risultati (anche intermedi), per scongiurare il rischio di *spill-overs* a vantaggio dei concorrenti o di altri attori.

L'esigenza di controllo mitiga la spinta a spostare le attività di ricerca "lontano" dalla casa madre, limitando quindi il potenziale di attività di ricerca delle controllate estere. Nel caso in cui nel Paese di origine esistano i migliori eco-sistemi della ricerca, il problema non si pone perché non vi sarebbero vantaggi strategici nello spostare altrove gli investimenti per l'innovazione. Quando, invece, la casa madre rileva al di fuori della propria nazione eco-sistemi di eccellenza nei quali occorre "essere presenti" per garantirsi il massimo potenziale innovativo, diviene necessario decidere quali attività mantenere sotto il diretto controllo, e quali allocare all'estero attraverso una controllata o un partner terzo.

Su questa alternativa pesano numerose variabili, a partire dalle stesse caratteristiche del settore e della sua offerta finale. Entrare nella disamina di queste variabili andrebbe evidentemente oltre gli obiettivi di questo studio; ci limitiamo, quindi, a richiamare il principio generale per il quale si cerca di mantenere il controllo diretto delle attività finalizzate a generare innovazioni radicali e di maggior valore potenziale, mentre si preferisce il coinvolgimento di attori esteri per le attività necessarie a portare nei mercati internazionali un'offerta meglio rispondente alle esigenze e ai vincoli/opportunità degli specifici contesti. Proprio il farmaceutico offre un esempio molto evidente in tal senso, considerato che la ricerca clinica è realizzata attraverso la collaborazione di varie consociate estere per assolvere le condizioni poste dalle Autorità nazionali competenti che per autorizzare l'introduzione del farmaco nel loro Paese richiedono esplicitamente che un certo numero di pazienti coinvolti nel test sia residente in quel Paese. La ricerca di base (*discovery*) è invece il più possibile gestita e realizzata direttamente dalla casa madre per garantire il massimo controllo sul suo andamento e le modalità di trasferimento dei risultati all'interno del Gruppo.

Se i tre sopra citati sono certamente i fattori prioritari nell'organizzazione della ricerca in un gruppo internazionale, non è però secondario, un quarto elemento, rappresentato dalla "capacità" della singola controllata estera di "farsi assegnare" compiti rilevanti inerenti la ricerca e i relativi investimenti⁴⁴. A sua volta, questa capacità dipende certamente dalla già richiamata competitività dell'eco-sistema della ricerca nel Paese dove la controllata opera; ma risulta anche dal peso economico e competitivo della controllata, dal contributo che essa offre al successo del Gruppo; infine, dal suo "*tone of voice*", intesa come abilità di promuovere il rafforzamento del suo ruolo, in questo caso nelle attività di R&S, all'interno del Gruppo di cui è parte.

Nel definire la propria strategia di innovazione, la casa madre è, in una certa misura, influenzata dall'orientamento politico verso la localizzazione all'estero della ricerca adottata dal proprio Governo. Non è secondario, quindi, il fatto che in questi ultimissimi anni, gli Stati Uniti abbiano assunto un atteggiamento diametralmente opposto rispetto ai decenni precedenti, introducendo misure anche normative affinché le imprese realizzino la massima parte degli investimenti innovativi nel proprio Paese di origine.

Per quanto concerne la seconda determinante della scelta localizzativa, l'attrattività comparativa di aree estere come sede delle attività di R&S, vi è un'ampia letteratura che ha studiato le sue determinanti, anche con riferimento specifico al comparto farmaceutico e Scienze della Vita. Queste analisi⁴⁵ convergono nel ritenere decisivi i seguenti fattori: i) la vasta disponibilità di un capitale umano (tecnici, ricercatori, scienziati) di alta qualità

⁴⁴ Bouquet, C., & Birkinshaw, J. (2008). Weight versus voice: How foreign subsidiaries gain attention from corporate headquarters. *Academy of Management Journal*, 51(3), 577-601.

⁴⁵ Tra i contributi accademici, si segnalano: Santos, A., & Cincera, M. (2017) Countries' attractiveness: An analysis of EU firms' decisions to (de)localize R&D activities. *International Journal of Technological Learning, Innovation and Development*, 9(3), 231-251; Castellani, D., & Lavoratori, K. (2018) Location of R&D Abroad—An Analysis on Global Cities. In *Relocation of Economic Activity: Contemporary Theory and Policy Perspectives* (pp. 153-181). Cham: Springer International Publishing. Colombo, L., Dawid, H., & Harting, P. (2023) R&D location in dynamic industry environments *Journal of Economic Geography*, 24(1), 41-70 Scholl, T., Garas, A., & Schweitzer, F. (2015) The spatial component of R&D networks *Journal of Economic Geography*, 15(3), 559-578. Analisi fornite da soggetti istituzionali e altri organismi internazionali: Charles River Associates & EFPIA. (2022) *Investment Location in Biopharma: Current Trends and Future Prospects*. Bruxelles: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA); OECD. (2023) *OECD Science, Technology and Innovation Outlook 2023: Enabling Innovation in a Complex World* Paris: OECD Publishing; CBRE Research (2025) *Global Life Sciences Outlook: Life Sciences Real Estate Trends and Market Analysis* Los Angeles: CBRE Group, Inc.

(possibilmente, con un costo relativamente contenuto); ii) la presenza di centri di ricerca pubblici e dipartimenti universitari in grado di collaborare a progetti di ricerca complessi e di rilievo internazionale; iii) una regolamentazione favorevole alla ricerca; da un lato a quella sperimentale che spesso richiede notevoli gradi di libertà e la possibilità di utilizzare metodologie sperimentali; dall'altro a quella clinica che richiede efficienza ed efficacia delle procedure amministrative e di controllo per la sua attuazione; iv) sempre sul fronte regolatorio, una robusta governance a protezione della proprietà intellettuale; v) la disponibilità del soggetto pubblico a co-finanziare grandi progetti di ricerca fortemente innovativi, e quindi con risultati altamente incerti; vi) la presenza di un vasto tessuto di imprese con forti specializzazioni tecnologiche (tipicamente, start-up o PMI altamente innovative), in grado di contribuire ai progetti di ricerca innovativa; vii) funzionale a quest'ultima condizione, l'esistenza di un sistema finanziario (venture capital e private equity) che sostiene gli investimenti richiesti per attuare progetti di ricerca fortemente innovativi; viii) infine, i risultati di ricerca raggiunti e la reputazione consolidata nel tempo.

Altrettanto rilevante è che tali condizioni sussistano tutte insieme nello stesso contesto geografico e i diversi attori siano legati da relazioni consistenti (anche se non necessariamente proprietarie) e basate tanto su comuni obiettivi di business, quanto sulla condivisione di valori e modelli comportamentali. Attraverso tali relazioni, l'insieme delle condizioni richiamate dà vita in un certo contesto geografico a quello che è ormai comunemente definito un "eco-sistema" della ricerca.

A questi aspetti direttamente inerenti il sistema della ricerca in un determinato Paese, si aggiunge la considerazione delle condizioni di commercializzazione del farmaco. Una volta conclusa con successo tutta la ricerca clinica e ottenuta l'approvazione di legge, il nuovo farmaco deve essere prodotto e portato sul mercato, ad un certo prezzo negoziato con l'Autorità competente. Un'area geografica dove sia difficile la produzione o comunque immettere il prodotto nel mercato, e soprattutto dove il prezzo di vendita sia tenuto particolarmente basso o comunque molto inferiore alla mediana degli altri Paesi, risulta inevitabilmente meno rilevante ai fini del coinvolgimento nella ricerca clinica propedeutica alla realizzazione del farmaco innovativo.

La modalità in cui la ricerca e sviluppo è prevalentemente attuata nella filiera farmaceutica è la terza variabile fondamentale per comprendere localizzazione geografica di tale attività nei Gruppi internazionali. In questi anni, si è osservata una significativa evoluzione delle strategie di R&S dei principali Gruppi farmaceutici Statunitensi ed europei; un cambiamento richiesto dalla dimensione dei costi sempre più difficili da sostenere anche da tali Gruppi e dai limiti intrinseci di produttività della ricerca illustrati in precedenza.

Proprio per migliorare la produttività della spesa in R&S, un numero crescente dei principali attori del settore sta investendo fortemente in tecnologie digitali e AI come leve per realizzare la ricerca di base e gli studi clinici in maniera appunto più rapida ed efficiente. Significativa a riguardo, l'introduzione da parte di diversi gruppi farmaceutici⁴⁶ di un sistema di "digital twins", per replicare i pazienti in particolare nelle fasi iniziali della sperimentazione di nuovi potenziali farmaci.

Una seconda importante direttrice è il crescente impegno su progetti di ricerca che possano portare a risultati differenzianti. In questi anni, infatti, la parte prevalente degli studi ha riguardato le aree terapeutiche principali, seguendo percorsi simili e quindi con risultati finali in termini di nuovi farmaci per lo più omogenei. Solo in pochi

⁴⁶ Sanofi ha pubblicato materiali relativi all'utilizzo di digital twins nei trial clinici; altre segnalazioni di sperimentazioni in collaborazione con imprese specializzate riguardano Bayer, J&J, AstraZeneca e Merck

casi gli ingenti e crescenti costi della ricerca hanno portato a prodotti distintivi, in grado di generare un consistente vantaggio competitivo, in termini di margini più elevati e aumento della quota di mercato. Nell'arco di questo decennio, molte imprese hanno ridotto l'ampiezza del proprio portafoglio di prodotti, proprio per la crescente pressione competitiva e la volontà di concentrare le risorse su trattamenti specialistici, con un maggiore potenziale di redditività. Una recentissima indagine su un significativo campione internazionale di top manager nel settore farmaceutico⁴⁷ rileva che circa un terzo delle imprese ha pianificato un minor impegno sulle così dette “*me-too drugs*”, per potersi focalizzare meglio sulle terapie innovative e in particolare su ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product). Utile osservare che l'attuazione di questo orientamento implica la definizione di criteri efficaci per decidere quali traiettorie di ricerca abbandonare in futuro o addirittura interrompere fin da subito.

Nel settore farmaceutico, gli investimenti in R&S vanno distinti in quelli relativi alla ricerca di base (*discovery*), attuata normalmente in quelli che sono definiti “*research hub*”, e quelli per la ricerca clinica, realizzata con il coinvolgimento di numerose strutture ospedaliere, in modo sia multicentrico, sia monocentrico, in un solo o in molti Paesi. I criteri che guidano la localizzazione di queste due tipologie di investimenti sono piuttosto diversi.

2.3.2 La localizzazione dei Research hub

Con poche eccezioni, i Gruppi farmaceutici concentrano la loro ricerca di base finalizzata ad individuare nuove molecole potenzialmente rilevanti negli eco-sistemi più competitivi su scala mondiale, privilegiando innanzi tutto quello in cui è collocata la casa madre. Tale competitività è determinata principalmente da quattro condizioni essenziali⁴⁸:

- presenza di un elevato numero di compagnie biotecnologiche in grado di realizzare progetti di ricerca rilevanti e in tempi relativamente rapidi anche grazie alla capacità di attrarre adeguati investimenti finanziari;
- condizioni che facilitano l'accesso delle start-up e delle aziende innovative al sistema finanziario (seed capital, venture capital e private equity);
- orientamento di medio-lungo termine del Soggetto pubblico a favorire esplicitamente l'R&S competitiva, attraverso sia un sistema regolatorio che non pone limiti amministrativi all'utilizzo di metodologie di ricerca anche molto innovative, sia la previsione di incentivi finanziari;
- la presenza di una ampia popolazione di ricercatori di elevata qualità e una forte osmosi tra dipartimenti universitari e imprese.

I grandi gruppi globali hanno al proprio interno un numero normalmente limitato di *research hub* (o *research center*; d'ora in avanti RH); di conseguenza, la decisione di creare una struttura di questo genere e dove localizzarla ha forte valenza strategica. Dipende, in primo luogo, dalla visione di sviluppo geografico di lungo termine della compagnia e dal rilievo che il Paese di origine ha in tale visione. A vantaggio del Paese di origine

⁴⁷ Si veda: Deloitte Center for Health Solutions (2025) -2025 Life Sciences Outlook

<https://www.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/life-sciences-and-health-care-industry-outlooks/2025-life-sciences-executive-outlook.html>

⁴⁸ In Italia, in particolare le prime tre condizioni risultano piuttosto deboli e comunque largamente peggiori rispetto ai contesti di eccellenza della ricerca farmaceutica anche solo in Europa. Per quanto riguarda l'ultima, al contrario, è riconosciuta una elevatissima qualità scientifica dei nostri ricercatori; si tratta, però, di un fattore di forza in parte stemperato dal limitato interesse di una parte dei ricercatori universitari a collaborare su progetti con le imprese. Questi temi saranno approfonditi nel quarto capitolo relativo appunto all'attrattività dell'Italia per le imprese della filiera farmaceutica e in particolare per le attività di ricerca.

gioca anche la cultura aziendale, la migliore conoscenza del contesto e dei fattori ambientali di rischio, la maggiore facilità dei controlli; ultimo, ma non meno importante, la possibile pressione del Governo nazionale e di altri stakeholders anche a livello locale.

Per le grandi aziende soprattutto farmaceutiche operanti da molti decenni a livello internazionale, risulta anche rilevante il “*geographic footprint*” nella R&S maturato nel tempo e il conseguente sviluppo dei siti “storici” che hanno consolidato un rilievo strategico all’interno del gruppo e dispongono di elevate competenze specialistiche⁴⁹. Va, però osservato, che la forte evoluzione scientifica in atto e la crescente rilevanza delle tecnologie digitali, tenderà a ridurre la pregnanza del “footprint geografico”, favorendo una certa mobilità degli investimenti in R&S verso gli eco-sistemi di assoluta eccellenza su scala globale, anche se sviluppati più recentemente.

La localizzazione di un RH è, infatti, notevolmente influenzata anche dalla necessità di trovarsi all’interno di un eco-sistema della ricerca di massimo livello mondiale: l’eccellenza dei Dipartimenti universitari e di altri centri di ricerca, la disponibilità delle migliori competenze scientifiche, il supporto del sistema pubblico, l’efficienza organizzativa e logistica, non ultimo, la qualità socio-ambientale del contesto sono i fattori decisivi, di gran lunga più rilevanti dei costi che occorre sostenere, a partire dal costo del lavoro⁵⁰.

Un ulteriore fattore che sta assumendo crescente rilievo nel determinare la qualità degli eco-sistemi dove localizzare un RH è l’infrastruttura digitale: Si intende la disponibilità di capitale umano con elevate competenze di data management e gestione dell’IA; infrastrutture che garantiscono connessioni digitali molto efficienti e adeguati sistemi di cybersecurity.

Va infine sottolineato che la qualità dell’eco-sistema è ancora più rilevante rispetto all’attuale footprint geografico della R&S nello sviluppo di nuove soluzioni terapeutiche e in particolare degli ATMP. Le specificità dei protocolli, la difficoltà (a volte, impossibilità) di rientrare nelle categorie previste dalla regolamentazione, la necessità di forte flessibilità nella selezione dei pazienti target e nella loro gestione; ancora, la necessità di competenze molto specializzate ed avanzate rende necessario realizzare questi studi solo in quei contesti che offrono tali condizioni nel modo migliore.

2.3.3 La localizzazione della ricerca clinica

La ricerca clinica ha logiche di localizzazione molto diverse rispetto a quelle osservate per i RH, e distinte anche in relazione alle fasi in cui essa è articolata. In particolare, occorre distinguere quella nella fase I (e fase I-II) che coinvolge un numero generalmente limitato di persone e può essere svolta solo in centri altamente specializzati; è, quindi, concentrata in un numero ristretto di localizzazioni. Al contrario la fase III richiede una popolazione molto ampia e spesso, differenziata geograficamente; di conseguenza, viene articolata in un numero relativamente alto di centri clinici e in vari Paesi, a partire da quelli con maggior numero di pazienti attuali e potenziali.

⁴⁹ Si veda su questo punto in particolare: Ruane, F.P. and Zhang, X. The Determinants of Location Choices by Pharmaceutical MNEs in Europe. Available at: <https://www.etsg.org/ETSG2008/Papers/Ruane.pdf>

⁵⁰ Si veda: Ley-Harker, E. et al. (2007) Key Factors in Attracting Internationally Mobile Investments by the ResearchBased Pharmaceutical Industry. London, UK: NERA Economic Consulting. Molto interessante a riguardo il caso del nuovo centro aperto a Londra da MSD: MSD Our new London Discovery Research Centre site. Available at: <https://www.msd.com/stories/our-newlondon-discovery-research-center-site/>

Un fattore vincolante di carattere generale è la regolamentazione pubblica che agisce in due direzioni. In primo luogo, il regolatore tende a valutare meglio ai fini della approvazione finale del farmaco gli studi clinici che coinvolgono un congruo numero di pazienti selezionati tra la popolazione del proprio Paese, ed effettuati in Centri sanitari al suo interno. Pur non essendo questo un requisito formale, rappresenta un orientamento di cui le compagnie farmaceutiche non possono non tenere conto nell'organizzazione dello studio clinico, soprattutto in Paesi dove il mercato finale è rilevante. Il Soggetto Pubblico può favorire la localizzazione della ricerca clinica nel proprio territorio, prevedendo una regolamentazione che facilita le condizioni per la realizzazione degli studi in termini di rapidità delle procedure e facilità delle modalità realizzative e loro uniformità nei vari contesti. Si è detto in precedenza come proprio questo punto rappresenti oggi un fattore di debolezza dell'UE e soprattutto di alcuni Stati, tra i quali l'Italia.

Le considerazioni di mercato sono un altro fattore rilevante. Realizzare la ricerca clinica in un Paese che è anche un'importante geografia per il business significa sviluppare relazioni con la comunità scientifica e con i suoi leader prima della (possibile) immissione del farmaco nel mercato; proprio attraverso la ricerca si ha modo di "comunicarne" il potenziale innovativo e l'efficacia. Del resto, il potenziale di sviluppo per una certa terapia in un'area geografica rappresenta una naturale spinta a sviluppare la ricerca clinica in quell'area per ottenere un farmaco innovativo. In questo senso è anche rilevante la "capacità di spesa" degli acquirenti. Limiti al prezzo per terapie innovative spingono al mantenimento di quelle meno avanzate e meno costose, riducendo la spinta ad investire nello sviluppo di nuovi farmaci.

Nell'ambito dei Paesi rilevanti, la ricerca clinica è concentrata nelle strutture dotate di elevate competenze scientifiche, attrezzature mediche tecnologicamente avanzate, capacità organizzativa di coinvolgere il numero necessario di pazienti; offerta efficiente di tutti i servizi di supporto; infine, elevata reputazione internazionale, per la credibilità scientifica dello studio. Nel caso (preponderante) degli studi clinici multilocalizzati e/o multi Paese, è molto importante che la struttura clinica coinvolta sia inserita in maniera autorevole nell'eco-sistema anche internazionale della ricerca, con concrete relazioni scientifiche ed elevata visibilità dei propri risultati scientifici.

Questi fattori rimangono rilevanti; tuttavia, già da alcuni anni, le tecnologie digitali e la diffusione dell'AI stanno facilitando l'adozione di modalità efficaci di studi clinici basati su interazioni digitali. Come osservato anche per i RH, la disponibilità di infrastrutture e competenze digitali avanzate (big data management, AI, cybersecurity) saranno un fattore sempre più rilevante nella selezione degli attori coinvolti nella ricerca clinica.

Per quanto concerne gli studi clinici relativi agli ATMP (dove l'Europa ha perso ancora maggiore terreno rispetto agli Stati Uniti e soprattutto alla Cina), vi sono alcune specificità importanti. Bisogna considerare che data la loro forte innovatività gli ATMP spesso non hanno percorsi di sviluppo clinico consolidati; serve quindi un sistema (innanzi tutto regolatorio) molto più flessibile e Centri clinici fortemente specializzati; la crescita degli studi di questo genere in Cina è spiegato proprio dal forte impegno del Governo in una regolamentazione favorevole e al sostegno finanziario per lo sviluppo di strutture cliniche adeguate⁵¹.

⁵¹ Si veda: Wang, A. et al. (2022) An Overview of Cell and Gene Therapy Development in China. *Human Gene Therapy*. 33(1–2): 14–24

3. IL RILIEVO DELLE IMPRESE FARMACEUTICHE AMERICANE NELLA RICERCA CLINICA IN ITALIA⁴⁹

3.1 Quadro generale e tendenze di fondo

Il campione di aziende considerato per approfondire l'impatto l'innovazione generata in Italia delle aziende farmaceutiche e biofarmaceutico di matrice statunitense può essere suddiviso in due insiemi piuttosto differenziati. Il primo è costituito da Società farmaceutiche, appartenenti ai principali Gruppi americani (e mondiali), operanti in Italia da molti decenni; Il secondo raggruppa le aziende biotecnologiche, operanti in Italia da pochi decenni (non molto dopo il loro avvio negli Stati Uniti), piuttosto più piccole delle precedenti e non attive in Italia nella produzione di farmaci. Anche questi due insiemi sono al loro interno piuttosto differenziati. Tra le imprese del primo insieme, in particolare, alcune hanno strutture produttive molto rilevanti, cresciute nel tempo attraverso investimenti importanti e che oggi realizzano quote elevate di esportazioni, sia di prodotti finiti, sia di semi-lavorati destinati a strutture produttive del proprio Gruppo in altri Paesi; altre svolgono soprattutto attività logistica e commerciale, e sono comunque impegnate nella ricerca clinica. Nelle parti successive, si evidenzieranno le differenze rilevanti tra tali diversi aggregati.

Questa distinzione è rilevante anche nella prospettiva della percezione delle imprese relativa alla attrattività dell'Italia e alle potenzialità di sviluppo futuro delle attività di ricerca e produttive nel Paese. Per le imprese storicamente presenti in Italia e di maggiori dimensioni, in nostro Paese è parte non secondaria del loro *footprint* globale, o almeno europeo, la cui rilevanza è stata posta in evidenza nel secondo capitolo. Per le aziende biotecnologiche cresciute rapidamente in questi due-tre decenni, l'Italia non ha questa valenza, anche perché esse hanno un'organizzazione internazionale delle attività ancora in evoluzione.

Il numero limitato di casi esaminati non ci permette di individuare un qualche tipo di correlazione tra la rilevanza dell'attività produttiva svolta in Italia e l'impegno nella ricerca clinica. Si osserva, comunque la coesistenza di due modelli ben diversi. Uno decisamente centrato sulla produzione: la società italiana è un hub manifatturiero di rilievo internazionale che realizza volumi destinati in buona parte nei mercati europei, ma anche negli Stati Uniti e in altre aree del mondo. Per altro, gli elevati volumi di produzione implicano che queste imprese attivino anche importanti importazioni dei "principi attivi" e di altre componenti del farmaco finito. L'altro in cui il notevole ruolo nel sistema produttivo europeo del Gruppo di appartenenza si integra con un forte impegno anche nella ricerca clinica, nella prospettiva di raggiungere una posizione di leadership a tutto tondo in determinate aree terapeutiche.

Questo lavoro ha approfondito il rilievo delle imprese americane in Italia nella ricerca e innovazione. Si sottolinea comunque che le grandi aziende farmaceutiche storicamente presenti in Italia gestiscono rilevanti strutture produttive, fortemente cresciute in questi anni e con valori di esportazioni molto significativi. Queste hanno quindi un peso in termini di valore aggiunto molto elevato. Hanno quindi una vocazione produttiva storicamente consolidata e, in alcuni casi, in espansione. In questi anni alcune di esse hanno realizzato investimenti in capacità produttiva nell'ordine del miliardo di Euro, per la realizzazione nel nostro Paese di farmaci e di farmaci innovativi, attivando 6-7.000 nuovi posti di lavoro. A questo si aggiunge il fatto che molti gruppi americani hanno tra i loro fornitori eccellenti in Europa imprese terziste italiane; alimentano quindi un sistema di fornitura di notevole rilievo economico.

Nel caso delle imprese che gestiscono importanti siti produttivi, risultano inoltre significative anche le innovazioni finalizzate a migliorare i loro risultati ambientali e l'impatto sociale. Come ha testimoniato una di queste imprese:

“Ogni nuovo investimento in produzione tiene conto di obiettivi ambientali; in primo luogo, la riduzione dell'impronta ecologica, con target ambiziosi per il 2030, tra cui la carbon neutrality e l'utilizzo del 100% di energia rinnovabile. Questo impegno si riflette anche nella progettazione delle nostre nuove strutture, che integrano tecnologie avanzate per migliorare efficienza, produttività e rispetto ambientale. Nel 2023 il nostro sito produttivo ha completato un nuovo sistema di trigenerazione da 4,3 MW che ha portato ad un aumentato dell'efficienza energetica di circa il 15% rispetto al passato” (EL).

Nella parte finale del prossimo paragrafo si approfondirà specificatamente tale tipo di innovazioni.

L'indagine sul campione delle imprese ha in primo luogo dato piena conferma alle tendenze a livello generale, descritte nel secondo capitolo di questo scritto. In particolare:

- i) la concentrazione della ricerca di base nello stesso contesto geografico in cui è collocata la casa madre e, in Europa, in uno o due cluster di eccellenza globale;
- ii) è, invece, molto diffusa la realizzazione nel nostro Paese di investimenti nella ricerca clinica, con valori piuttosto differenziati, in relazione alla diversa dimensione assoluta delle imprese;
- iii) determinate unità organizzative presso la casa madre coordinano la realizzazione degli studi clinici “multi Paese”; tuttavia, è frequente che vi sia anche un coordinamento a livello di macroregione, ad esempio tra i Paesi UE, o tra i Paesi dell'Europa occidentale, affidato alla controllata estera più rilevante nell'area in questione;
- iv) in linea generale, i progetti di ricerca clinica e i relativi investimenti sono, quindi, stabiliti e sostenuti a livello di casa madre, insieme alla definizione dei tempi di realizzazione;
- v) in molti casi, le unità responsabili dei progetti in casa madre, organizzano la ricerca nei Paesi esteri attraverso accordi con le CRO; le Società controllate all'estero agiscono da interlocutore operativo delle CRO per le attività che è previsto esso debba svolgere nel Paese; possono, inoltre, supportarli nell'interlocuzione con i Centri di ricerca dove lo studio è realizzato;
- vi) vi possono essere dei casi nei quali, la controllata procede (comunque, previa autorizzazione della Casa madre) nella realizzazione di uno studio clinico, ravvedendone la necessità in relazione a specifiche condizioni regolatorie nel suo Paese.

Queste prime considerazioni di fondo sono essenziali per inquadrare nella prospettiva corretta il ruolo delle società estere del Gruppo, nella fattispecie quelle italiane. Queste devono essenzialmente garantire alla casa madre l'attuazione di determinati protocolli di ricerca, rispettando obiettivi temporali, di costo e ovviamente di consistenza dei risultati.

Ne deriva una evidenza molto importante che conferma il modello esplicativo delle determinanti l'impegno in R&S dei Gruppi internazionali in Paesi esteri, spiegato nel precedente par. 2.3⁵². Negli studi clinici “multi paese”, la casa madre seleziona i Paesi da coinvolgere per la realizzazione della ricerca in funzione della loro attrattività in termini di condizioni di natura “macro” (quadro regolatorio, fattori di efficienza generale, incentivi pubblici, qualità dell'eco-sistema della ricerca) e di livello “micro” (la disponibilità di strutture di ricerca di eccellenza, in grado di “arruolare” il numero necessario di pazienti; l'efficacia delle procedure di avvio e gestione della ricerca che favoriscano la massima efficienza in termini di tempi e costi). In definitiva, la casa madre investe in ricerca clinica nei contesti dove trova le migliori condizioni per la sua attuazione. Questo, naturalmente tenuto conto degli eventuali vincoli posti dal regolatore nazionale in ogni singolo Paese relativamente alle caratteristiche dello studio clinico ai fini della accettabilità finale del farmaco.

⁵² Il modello è rappresentato graficamente nella fig.2.7.

Le società controllate estere affrontano, dunque, una sorta di competizione interna nel Gruppo di cui fanno parte; tale competizione si gioca sul piano del numero di studi clinici in cui si è coinvolti e del rilievo della propria parte rispetto a quella svolta negli altri Paesi. Tale rilievo si manifesta in primo luogo nel numero di pazienti coinvolti⁵³, ma anche dal possibile coordinamento delle attività di ricerca svolte negli altri Paesi coinvolti nel progetto. Nei limiti delle leve che hanno a disposizione, le società estere del Gruppo devono, quindi, in primo luogo, rendere rapido ed efficiente l'“arruolamento” dei pazienti; inoltre, far procedere speditamente tutte le procedure per l'avvio dello studio; infine, garantire l'attuazione puntuale e nei tempi stabiliti delle varie attività. In una certa misura, possono “promuovere” il Paese in cui sono collocate e segnatamente determinate strutture di ricerca di eccellenza al fine, sia di coinvolgerle nel maggior numero possibile di studi clinici, sia per aumentare la porzione di un determinato studio clinico internazionale realizzato al suo interno, tenendo naturalmente conto delle esigenze metodologiche dello studio.

Alcune delle aziende farmaceutiche considerate nel campione svolge frequentemente un ruolo di coordinamento “di secondo livello” nella realizzazione degli studi clinici multi-Paese guidati dalla casa madre; in sostanza coordinano la realizzazione delle parti di tali studi realizzate in determinati Paesi oltre l'Italia; ad esempio, Grecia, Paesi balcanici occidentali, Israele. La Società italiana svolge questo ruolo in virtù della maggiore dimensione/livello di esperienza scientifica, rispetto alle controllate negli altri Paesi, dell'eccellenza riconosciuta alle nostre strutture di ricerca; infine, di una migliore capacità delle società italiane di selezionare un campione significativo di pazienti.

3.2 L'impegno delle imprese americane in Italia nella ricerca clinica

L'impegno delle imprese farmaceutiche americane in Italia nella ricerca e innovazione è stato analizzando, individuando i valori relativi a tre fondamentali grandezze di input: i) spesa per investimenti; ii) occupazione; iii) accordi strategici con soggetti italiani. Per ciascuna di queste grandezze è stata elaborata la situazione al 2024 e l'andamento negli anni precedenti e quello atteso per i prossimi anni.

3.2.1 Valore attuale e andamento degli investimenti nella ricerca clinica

Le imprese del campione hanno indicato un valore complessivo degli investimenti nella ricerca clinica riferiti al 2024 di €176,5 milioni⁵⁴ (Tab. 3.1); di questi, circa l'83% sono indirizzati a progetti relativi alle fasi I, II e III della ricerca clinica e il rimanente 17% alla realizzazione di studi osservazionali (o “*real world evidence*”, RWE).

Va precisato che il dato riferito ad un determinato anno è senz'altro significativo come ordine di grandezza del fenomeno, ma risente della fase in cui si trovano i progetti di ricerca in cui l'impresa è impegnata e quelli che ha programmato di avviare. Tali progetti hanno una dinamica temporale tale per cui le spese nella ricerca hanno un andamento negli anni piuttosto oscillatorio, ovvero una varianza non piccola.

⁵³ È molto esplicativa la testimonianza di una delle persone intervistate: “*in uno studio multi Paese, se ad esempio, occorre selezionare cento pazienti, la controllata che per prima propone di realizzare nel suo Paese lo studio con il massimo numero possibile di questi, ottiene le relative risorse dalla Casa madre. Le altre potranno proporre studi solo con un numero di pazienti residuale e quindi ottenere molte meno risorse*”.

⁵⁴ Va precisato che in molti casi, l'investimento per la ricerca clinica è sostenuto economicamente da una determinata struttura/persona giuridica che fa riferimento alla casa madre; non è quindi iscritto nel bilancio della controllata italiana.

Tab. 3.1. Valore degli investimenti in innovazione realizzati in Italia – 2024

Tipologia	Valore totale
Ricerca clinica (Fasi I – II – III)	147,1
Studi osservazionali (RWE)	29,4
Innovazione e crescita strutture produttive	75

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

La maggioranza delle imprese risulta impegnata negli studi clinici di “Fase II e III”; su questi è, quindi concentrata la massima parte degli investimenti complessivi. tuttavia, in particolare tra le aziende biotecnologiche, si osserva l’esistenza di buon numero di progetti di ricerca anche in “Fase I”.

Va detto che, in Italia, la realizzazione degli studi in questa Fase della ricerca clinica è particolarmente complessa, essendo possibile solo in collaborazione con un ristretto numero di Centri, espressamente autorizzati dall’Autorità pubblica; inoltre, le procedure per la selezione e il trattamento dei pazienti sono particolarmente complesse e stringenti. Le imprese riconoscono la grande rilevanza scientifica, strategica ed economica di questo segmento di ricerca clinica, ma percepiscono una non sufficiente attenzione fattiva da parte degli organismi pubblici ad attuare misure che rafforzino la capacità di realizzarla in strutture localizzate in Italia.

L’indagine ha fatto emergere un caso che ha attualmente investimenti nella fase iniziale della ricerca clinica pari al 25-30% del totale e, evidenza ancor più significativa, che In Italia realizza circa il 20% del totale della sperimentazione in “Fase I” svolta nel complesso dei Paesi UE. Questo deriva dal fatto che la capogruppo ha individuato in Italia una struttura di ricerca di eccellenza che, insieme con la società controllata in Italia, disegna lo studio e ne coordina la realizzazione anche negli altri Paesi UE coinvolti. Oltre, naturalmente, al ruolo rilevante che la controllata italiana ha raggiunto nel sistema della Ricerca e sviluppo del Gruppo di cui è parte, l’evidenza descritta testimonia l’eccellenza delle competenze scientifiche esistenti nel nostro Paese in molte aree terapeutiche e in ambiti molto innovativi.

Tuttavia, come è approfondito più avanti, questa eccellenza è mortificata da tempi di autorizzazione e avvio dei progetti di ricerca troppo lunghi, soprattutto in comparazione a quelli di alcuni Paesi europei (Spagna, in primo luogo, ma anche Svezia e Belgio) e ancor di più, Cina, oltre ad un atteggiamento che risulta ancora piuttosto diffuso tra gli attori pubblici non favorevole a sperimentazioni troppo innovative.

Risulta proporzionalmente minore, ma in linea con le tendenze generali, il peso degli studi “osservazionali” (o RWE). Tuttavia, si rileva un certo numero di imprese che ha indicato una esplicita attenzione su questo tipo di ricerca e un crescente impegno nei prossimi anni. Questo focus è frutto di una precisa scelta strategica volta ad offrire (in particolare nelle aree terapeutiche dove l’impresa è più focalizzata) un contributo scientificamente affidabile alla comprensione dei benefici concreti di un determinato farmaco/terapia, ed alla individuazione del modo migliore per gestire una certa patologia in varie tipologie di pazienti. Si tratta di un ottimo esempio dell’approccio che alcuni gruppi farmaceutici stanno attuando a supportare il Sistema pubblico nell’utilizzo mirato del farmaco, secondo l’approccio “*fit for purpose*”, così da combinare massima efficacia della terapia con riduzione degli sprechi e ottimizzazione della spesa⁵⁵. Va precisato che si fa sempre più riferimento a studi di tipo “prospettico” e non su quelli basati sulla semplice raccolta di dati clinici riferiti a terapie realizzate in un certo arco temporale in passato. Gli studi “prospettici” monitorano l’efficacia di un farmaco su un campione molto ampio di

⁵⁵ Utile ricordare che già nel 2020, l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) aveva enfatizzato l’importanza degli studi osservazionali e raccomandato che fossero di elevata qualità, con protocolli robusti e risultati trasparenti.

terapie in corso e arricchendo i dati clinici con altri tipi di dati. Superano le possibili distorsioni delle analisi “retrospettive” e sono basati su metodologie e insieme di dati molto più robusti⁵⁶.

Va sottolineato che i risultati di questi studi possono anche evidenziare dei limiti di impatto del farmaco in oggetto, rispetto a determinati obiettivi; la loro realizzazione da parte delle imprese rappresenta, dunque, un importante contributo di interesse pubblico a prescindere dagli effetti di mercato.

Agli studi RWE, primariamente quelli “prospettici, l’Autorità di regolazione e tutti gli stakeholders pubblici dovrebbero riconoscere un ruolo primario per raggiungere gli obiettivi strategici di efficacia, sostenibilità e piena accessibilità delle cure; in tale prospettiva, si evidenzia, inoltre l’importanza di integrarli già nelle fasi iniziali della ricerca clinica, soprattutto in quegli ambiti dove il numero di pazienti coinvolti è strutturalmente limitato. I campioni molto ampi di pazienti coinvolti determinano anche il notevole positivo impatto economico e sociale che questi studi. Già dal 2021, l’Agenzia regolatoria europea (EMA) ha espresso la propria visione sulla RWE⁵⁷, evidenziandone la rilevanza proprio, in primo luogo, per il miglioramento dei sistemi sanitari dei Paesi; posizione che trova riscontro nella “Strategia europea in materia di dati” elaborata dalla UE⁵⁸.

Bisogna però osservare che allo stato attuale soprattutto il soggetto pubblico in Italia continua ad avere un atteggiamento piuttosto “tiepido”, attribuendo a tali studi un rilievo inferiore rispetto a quelli nelle varie fasi della ricerca clinica.

Nonostante questa difficoltà, la parte prevalente del campione esaminato ritiene che l’incremento degli investimenti in ricerca nei prossimi anni sarà trainato proprio dallo sviluppo di questo tipo di studi, anche in considerazione della loro elevata remuneratività per le strutture sanitarie.

L’impegno relativamente più contenuto osservato nel 2024, sul fronte degli investimenti per l’innovazione e dell’espansione produttiva è spiegato dal fatto che solo una porzione del campione considerato gestisce direttamente attività di produzione e quindi impianti sui quali investire. Per altro, anche tra le grandi imprese impegnate fortemente nella produzione in Italia, notevoli investimenti in espansione ed innovazione delle strutture sono stati realizzati in anni ancora molto recenti.

Tuttavia, va sottolineato che proprio in questi anni, compreso il 2024 considerato come anno di riferimento di questo studio, alcune tra le grandi aziende americane hanno avviato piani di investimento molto ingenti proprio per l’espansione e il rinnovo della loro capacità produttiva in Italia. Alla base di questi piani c’è il riconoscimento delle eccellenti competenze produttive nel nostro Paese che rappresenta una piattaforma per l’esportazione dei prodotti sempre più rilevante non solo verso i mercati europei.

⁵⁶ Per una chiara esposizione delle ragioni di importanza e delle condizioni di sviluppo del *Real World Evidence* per la generazione di *Real World Data* (RWD), si veda il documento di Farmindustria, pubblicato nel novembre 2022: “Sulla rilevanza della *Real World Evidence*: strumento innovativo per contribuire al miglioramento della governance sanitaria”. Nel documento si evidenzia tra l’altro come: (...) Per *Real World Evidence* (RWE) si intende l’analisi strutturata e organizzata di dati provenienti dalla reale pratica clinica (RWD), che consente di generare informazioni a integrazione delle evidenze prodotte dagli studi clinici sperimentali. Oltre le valutazioni sul rischio-beneficio di un farmaco, possono supportare quelle di tipo economico-organizzativo, relative ai percorsi diagnostico-terapeutici e all’allocazione delle risorse, in una logica di Value Based Healthcare (VBHC) (pag.1); di conseguenza: (...) La RWE è in grado di fornire informazioni per consentire alla comunità clinico-scientifica e alle Istituzioni di prendere delle decisioni a livello clinico, assistenziale, regolatorio ed economico (pag.2).

⁵⁷ Si veda: EMA (2021) “A vision for use of real-world evidence in EU medicines regulation: <https://www.ema.europa.eu/en/news/vision-use-real-world-evidence-eu-medicinesregulation>.”

⁵⁸ Si veda: https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/europe-fit-digitalage/european-data-strategy_it

3.2.2 Tendenze degli investimenti nella ricerca clinica

Per quanto concerne la tendenza rispetto al passato, è incoraggiante che, per quanto riguarda la ricerca clinica nelle fasi I, II, III, per il 43% del campione, gli investimenti sono risultati in crescita e solo per il 14% in diminuzione; stabili per il rimanente 28,5%. Il crescente interesse per gli studi RWE evidenziato sopra trova qui conferma, considerato che si conferma il 43% delle imprese che ha aumentato gli investimenti rispetto agli anni passati, mentre nessuno da indicazione che sono stati in diminuzione (Tab. 3.2).

Tab. 3.2. Andamento degli investimenti in innovazione realizzati in Italia rispetto al passato

Valore degli investimenti nel 2024 rispetto alla media dei tre anni precedenti – distribuzione % del campione			
Tipologia	In diminuzione	Stabile	In aumento
Ricerca clinica (Fasi I – II – III)	14	43	43
Studi osservazionali (RWE)		57	43

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

In corrispondenza di questi andamenti, alcune imprese segnalano come a partire dai primi anni di questo decennio siano fortemente aumentati, in alcuni casi raddoppiati o triplicati anche il numero assoluto di studi clinici realizzati, di Centri di ricerca coinvolti e di pazienti arruolati.

Le prospettive degli investimenti in ricerca e innovazione per i prossimi anni risultano ancora più solide (Tab. 3.3); nessuna delle imprese considerate si aspetta una contrazione e il 57% propende per un'espansione; questa dinamica riguarda nello stesso modo la ricerca clinica, fasi I, II, III e gli studi osservazionali.

Alcune aziende sottolineano però che il mantenimento di queste aspettative è condizionato dall'evoluzione degli accordi tra Stati Uniti e UE sul farmaceutico.

Tab. 3.3. Andamento futuro atteso degli investimenti in innovazione realizzati in Italia

Valore atteso degli investimenti nel triennio successivo, rispetto al 2024 – distribuzione % del campione			
Tipologia	In diminuzione	Stabile	In aumento
Ricerca clinica (Fasi I – II – III)		43	57
Studi osservazionali – Ricerca Fase IV		43	57

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

La parte prevalente del campione ha sottolineato che l'incremento dell'impegno nella ricerca è principalmente il riflesso del forte impegno delle case madri americane nell'innovazione quale perno della leadership nei mercati farmaceutici. Il nostro Paese rimane, del resto, un mercato molto importante dove lanciare nuovi farmaci nelle aree terapeutiche centrali oggi e in futuro: patologie legate all'invecchiamento, diabete, immunologia, oncologia. Quella stessa parte prevalente del campione segnala, tuttavia che la crescita degli investimenti in Italia rimarrà comunque al di sotto di quella prevista negli altri principali Paesi UE a causa del perdurare di ostacoli regolatori e amministrativi, superati altrove e del non adeguato riconoscimento del valore diretto e indiretto generato dalla ricerca. Molte imprese evidenziano che a questo tendenziale aumento degli investimenti potrebbe non corrispondere un incremento del numero di studi clinici, dato il progressivo aumento del costo complessivo del singolo studio e la maggiore focalizzazione su sperimentazioni per terapie complesse⁵⁹.

⁵⁹ In Italia, in particolare nell'area dell'oncologia dove i nostri centri hanno una leadership scientifica riconosciuta a livello internazionale.

3.2.3 Situazione attuale e andamento dell'occupazione

L'analisi dell'occupazione nelle attività legate alla ricerca clinica va considerata in relazione alla modalità con cui tale ricerca è realizzata nei gruppi internazionali. Nel secondo capitolo, si è già evidenziato come i progetti di ricerca clinica siano guidati da Unità organizzative presso la casa madre che affida, spesso, direttamente, la parte di sperimentazione da realizzare (nel nostro caso in Italia) a soggetti esterni specializzati (le CRO) che sviluppano il progetto insieme con gli addetti dei centri di ricerca selezionati. Questa scelta è spiegata dalla volontà di mantenere la struttura dei costi fortemente flessibile ed evitare onerosi e lunghi investimenti per sviluppare adeguate risorse interne, avvantaggiandosi delle elevate competenze dei soggetti specializzati (le CRO, appunto).

Di conseguenza, all'interno della controllata italiana, il numero di addetti direttamente impegnati nella ricerca è in generale strutturalmente modesto: nell'ordine delle unità o di una o due decine, proporzionalmente al numero e dimensione degli studi clinici nei quali l'impresa è impegnata. Si tratta di persone con discreta seniority ed esperienza, che hanno il compito principale di supervisionare l'andamento dello studio, interagire, per un verso con la struttura scientifica sanitaria dove è svolta la ricerca e con il CRO coinvolto, e, dall'altro, con gli interlocutori responsabili in casa madre.

Nella prospettiva di queste considerazioni, si rileva che, nel 2024, il numero di addetti impegnati nelle attività di ricerca clinica è complessivamente pari a 236 unità; A questi vanno, aggiunte circa 180 persone impegnate nel centro di eccellenza globale che una delle imprese del campione gestisce in Italia (Tab. 3.4). È un valore significativo che conferma l'elevato numero e l'ampiezza degli studi clinici in cui le imprese americane sono impegnate. Si tratta per altro di un dato che in una certa misura sottostima la dimensione complessiva degli addetti che, nelle aziende del campione considerato, si occupano di ricerca perché non considera coloro che nella direzione "*Medical Affairs*"⁶⁰ sono impegnati in attività rilevanti anche nell'ambito della ricerca.

Va rilevato che il dato aggregato del numero di addetti risulta da valori delle singole aziende molto differenziati; questo è conseguenza, oltre della loro diversa dimensione assoluta, anche del fatto che il grado di externalizzazione delle attività di ricerca è piuttosto disomogeneo.

Tab. 3.4. Numero addetti impegnati nelle attività di ricerca clinica – 2024

Tipologia	Valore totale
Nella gestione di progetti di ricerca realizzati esternamente	236
In centri di ricerca interni	Circa 180

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

⁶⁰ Alla funzione *Medical Affairs* è normalmente assegnato il compito di collegare l'azienda con il mondo scientifico e della ricerca (oltre che con il regolatore e altri stakeholders). Sul piano più strettamente della ricerca, tale funzione si occupa di: i) collaborare nella progettazione degli studi clinici e poi nella interpretazione dei loro risultati anche ai fini del posizionamento terapeutico del prodotto; ii) progetta e supervisiona gli studi osservazionali o RWE per disporre e poi favorire la divulgazione di dati sull'efficacia del farmaco; iii) sviluppare le relazioni dell'azienda con la comunità medica e scientifica e con gli attori dell'eco-sistema della ricerca. Di conseguenza, una certa parte di chi opera nella direzione *Medical Affairs* si occupano in particolare di: dialogare con i centri di ricerca in Italia sulle traiettorie di ricerca del Gruppo e gestire al meglio i vari aspetti della collaborazione tecnico-scientifica, a partire dalla spiegazione puntuale dei protocolli di ricerca adottati dalla casa madre su scala internazionale. Hanno forte specializzazione in determinate aree terapeutiche e possono, quindi, implicitamente svolgere un'azione di trasferimento di competenze a favore delle strutture di ricerca con le quali il Gruppo collabora. Possono, inoltre, agire da snodo di collegamento tra l'azienda e gli altri attori dell'eco-sistema della ricerca, e in modo specifico per quanto riguarda la realizzazione degli studi indipendenti; hanno un ruolo quindi essenziale per quanto concerne l'impatto che essa ha in tale eco-sistema. Non da ultimo, si occupano di garantire la migliore gestione delle procedure e adempimenti, nonché delle relazioni con i *principal investigators*, e con gli organi autorizzatori e di controllo (Comitati etici).

Il rilievo occupazionale delle aziende americane in Italia va considerato non solo sul piano quantitativo; all'interno del campione, sono stati evidenziati diversi casi di persone con formazione scientifica che, dopo un brillante percorso nella gestione dei progetti di ricerca, sviluppato appunto in tali aziende⁶¹, sono state selezionate dal Gruppo per svolgere funzioni di responsabilità a livello globale in casa madre o in alcuni casi anche dalla stessa azienda italiana (che ha così rafforzato il proprio ruolo all'interno del gruppo di appartenenza. Importante rilevare che in molti casi, queste persone sono assunte direttamente dalla casa madre, pur continuando ad avere la società controllata in Italia come sede lavorativa.

Le società italiane dei gruppi americani agiscono quindi anche come contesti di maturazione scientifica (in altre aree aziendali, manageriale) per persone con elevato potenziale a cui forniscono opportunità di notevole sviluppo professionale internazionale, generalmente non accessibili in altre tipologie di aziende.

Considerata la natura e dimensione dell'occupazione nelle attività attinenti alla ricerca, la variazione puntuale nel tempo dell'aggregato è poco significativa. In linea generale, si rileva una stabilità o leggero incremento degli occupati interni e un aumento di quelli presso le strutture partner nella realizzazione del progetto (CRO). Questa tendenza è spiegata in primo luogo dall'aspettativa dell'incremento degli studi clinici realizzati in Italia, ma anche dall'aspettativa di una maggiore diffusione in futuro del modello di gestione "in house" degli studi clinici. D'altro canto, la costante attenzione ai costi spingerà ad aumentare il personale coinvolto presso terzi, mantenendo stabile il personale interno dedicato alla ricerca.

Coerentemente con quanto rilevato riguardo gli investimenti, alcune aziende sottolineano un notevole aumento della proporzione di persone coinvolte negli studi RWE, anche in considerazione dell'espansione del perimetro di questo tipo di indagini e della gamma più ampia di attività richieste.

3.2.4 Accordi strategici con partner italiani

Una terza area di impegno delle imprese americane in Italia riguarda le collaborazioni strategiche con partner italiani, considerando sia quelle specificatamente funzionali alla realizzazione delle ricerche cliniche, sia per realizzare attività scientifiche di carattere più generale, quali: sostegno a dottorati di ricerca, collaborazione alla realizzazione di ricerche accademiche e più in generale con finalità puramente scientifiche, realizzate da soggetti non profit. Le parole di una delle aziende intervistate sintetizzano l'orientamento prevalente osservato nel campione in esame:

"Gli accordi strategici biennali con università e centri di ricerca rappresentano uno strumento chiave per rafforzare l'impegno dell'azienda nella ricerca e nell'innovazione. Queste collaborazioni pubblico-private non si limitano alla generazione di evidenze scientifiche rilevanti per la pratica clinica, ma promuovono una **condivisione attiva di competenze, risorse e metodologie** tra accademia e industria. La progettazione, l'esecuzione e la produzione dei progetti avvengono in modo condiviso, valorizzando le specificità di ciascun partner: **ciò che manca a uno viene compensato dall'altro**. Questa cooperazione genera un vantaggio reciproco ("*win win*") e contribuisce al successo del progetto, anche dal punto di vista **logistico e operativo**. Dal punto di vista giuridico, si tratta di contratti di collaborazione scientifica che regolano in modo trasparente ruoli, responsabilità, tempi e modalità di gestione dei risultati, nel rispetto delle normative etiche e regolatorie vigenti".

⁶¹ Oltre al caso di persone che iniziano la loro carriera professionale nella controllata italiana e ad un certo punto vengono assunte dalla casa madre e inserite nei team dei progetti scientifici internazionali, si osserva la fattispecie di persone che lavorano nelle CRO selezionati dalla casa madre per la realizzazione dei progetti di ricerca in un determinato Paese; dopo un certo periodo di tale collaborazione, la casa madre porta all'interno alcune di queste figure professionali, collocandole nella propria sussidiaria in quel Paese.

Ai fini della realizzazione degli studi clinici, le aziende del campione stimavano di avere attivi circa 1086 accordi con strutture di ricerca e sanitarie in Italia (Tab. 3.5)⁶². È un numero che testimonia la presenza centrale che le imprese americane in Italia hanno nel sistema della ricerca medica del Paese.

Importante precisare che oltre l'80% di tale valore è determinato da due tre grandi aziende incluse nel campione. Inoltre, la parte nettamente prevalente di tali collaborazioni riguarda università e strutture di ricerca localizzate in Lombardia, e poi Lazio, Toscana, Piemonte oltre al Veneto, confermando l'elevata concentrazione territoriale dei Centri di ricerca più qualificati e più in grado di interagire in modo efficace con le grandi imprese internazionali.

Tab. 3.5. Numero degli accordi strategici per attività/progetti scientifici – 2024

Tipologia	Valore totale
Finalizzati alla realizzazione di ricerca clinica o RWE	Circa 1045
Finalizzate ad altre attività di ricerca scientifica	21

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

Altrettanto significativo, con 21 accordi strategici attualmente in essere, è il ruolo delle aziende americane a sostegno di Dipartimenti universitari e centri di ricerca nella realizzazione di attività scientifiche di alto profilo anche internazionale; si fa riferimento alla partecipazione attiva (e non necessariamente finanziaria) a studi non profit di rilievo accademico, a progetti scientifici guidati da università e organismi non profit, al sostegno a programmi di dottorato. Più avanti si darà evidenza del numero di pubblicazioni su Journal accademici internazionali cui le imprese hanno partecipato, che rappresenta un risultato significativo di tale sostegno.

Anche per quanto riguarda gli accordi strategici in questi anni, si è osservato un certo incremento e nella stessa direzione vanno le previsioni, grazie in primo luogo alla diffusione degli studi RWE. In conclusione, è ben evidente come le imprese americane sono protagoniste degli eco-sistemi della ricerca farmaceutica in Italia.

Nei primi anni di questo secolo, due tra le principali aziende comprese nel campione oggetto di indagine hanno costituito in Italia altrettante Fondazioni, sulla scorta di analoghe istituzioni operanti negli Stati Uniti. Tali strutture contribuiscono al progresso scientifico e alla promozione della cultura della salute in Italia, sostenendo progetti di ricerca e iniziative per rafforzare la sostenibilità del sistema sanitario nazionale. In tale prospettiva, attivano varie collaborazioni con istituzioni accademiche, organizzazioni scientifiche e realtà sanitarie in tutto il Paese.

3.2.5 Centri di eccellenza⁶³ di rilievo internazionale

Per le ragioni illustrate nel secondo capitolo, l'Italia non è sede privilegiata di centri di eccellenza dei gruppi farmaceutici o aziende biotecnologiche internazionali.

Nell'ambito delle imprese americane, si rilevano due eccezioni significative. In un caso, la società statunitense in Italia coordina le attività inerenti alla ricerca clinica delle società del Gruppo operanti in tre Paesi dell'Europa sud-orientale e del Medio Oriente.

⁶² Il numero indicato sconta l'oggettiva difficoltà per molte aziende di rilevare con certezza lo stato di tutti gli accordi realizzati.

⁶³ Utilizziamo la definizione di Centro di eccellenza fornita da Frost et al. in Frost T.S., Birkinshaw J.M., Ensign P.C.: (2002) Centers of excellence in multinational companies. In: Strategic Management Journal, 23: 997–1018, pag.1000: "A center of excellence is an organizational unit that embodies a set of capabilities that has been explicitly recognized by the firm as an important source of value creation, with the intention that these capabilities be leveraged by and/or disseminated to other parts of the firm."

3.3 Impatto delle aziende americane sull'innovazione in Italia

3.3.1 Gli studi clinici realizzati in Italia

I dati AIFA, riferiti al 2023 (ultimo anno disponibile), evidenziano la preminenza delle imprese americane nella ricerca clinica in Italia (Tab. 3.6)⁶⁴. Esse, infatti, hanno realizzato il 49% del totale degli studi sponsorizzati in corso nel nostro Paese in quell'anno, a fronte della stessa percentuale di tutte le altre aziende di origine estera e del rimanente 3% di pertinenza di quelle italiane. Questa preminenza è ulteriormente confermata anche in termini di numero di aziende farmaceutica coinvolte: la metà delle 234 aziende a cui afferiscono gli studi clinici⁶⁵ sono statunitensi, mentre l'aggregato "resto del mondo" pesa meno del 44%, e le italiane sono il 6%.

La assoluta rilevanza delle imprese americane è ulteriormente confermata dal fatto che nella classifica delle aziende per numero di studi clinici in corso nel 2023, vi sono tre compagnie americane tra le prime cinque; tra le prime otto, la metà sono americane. Le sole imprese appartenenti al campione oggetto di analisi realizzano circa il 13% del totale degli studi clinici in essere in Italia nel 2023.

Tab. 3.6. La distribuzione per macroarea geografica e Italia dei promotori della ricerca clinica - 2023

Area geografica di appartenenza	n. studi clinici	%	n. aziende	%
ITA	15	3	14	6
USA	247	49,4	118	50,4
Resto del mondo	243	48,6	102	43,6
tot.	505		234	

Fonte: nostra elaborazione su dati AIFA

In una prospettiva temporale più ampia, si rilevano risultati altrettanto significativi. Nel precedente triennio (2022-24), le imprese americane considerate nel campione avevano in corso circa 398 studi clinici; i progetti in essere nel successivo triennio saranno probabilmente in numero maggiore, considerato che il valore disponibile, pari a 380, manca del valore di una delle principali aziende del campione che non ha potuto dare un'indicazione precisa⁶⁶ (Tab. 3.7).

Tab. 3.7. Risultati delle attività di innovazione realizzata in Italia

Valore complessivo		
Tipologia	2022 - 204	Atteso 2025 - 2027
N. studi clinici attivi	398	380 (*)
N. studi osservazionali – RWE attivi	52	57(*)

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

(*) l'aggregato riguarda solo sei delle sette aziende del campione

⁶⁴ Si veda AIFA (2024) pag.37

⁶⁵ Una stessa impresa è stata conteggiata nel numero pari al numero di studi clinici che ha realizzato. In questo modo la numerosità delle aziende coinvolte riflette anche il peso di ciascuna in termini di numero di studi clinici realizzati.

⁶⁶ Si sottolinea che questi valori vanno considerati in linea orientativa, essendo non sempre facile disporre delle informazioni puntuali relativamente ai tempi di avvio, svolgimento e conclusione dei trials attivi in un esatto intervallo temporale. Del resto, essendo il flusso degli studi continuo nel tempo, ma tutt'altro che uniforme, il dato specifico di un certo intervallo temporale può rappresentare in modo parziale la sostanza del fenomeno cui è riferito (nel nostro caso, l'entità complessiva degli studi clinici)

Coerentemente con quanto rilevato riguardo la dinamica degli investimenti, si osserva un impegno consistente anche negli studi osservazionali o RWE che cresce in modo notevole in questi e nei prossimi anni.

3.3.2 Le innovazioni introdotte in questi anni nel mercato italiano

Alla primaria posizione che le imprese statunitensi anno in termini di progetti di ricerca clinica in corso in Italia corrisponde un primato altrettanto netto sul piano dei farmaci innovativi. L’elenco dei farmaci innovativi di AIFA del 31/8/2025⁶⁷ mostra, infatti, che il 25% di questi sono delle aziende del campione e circa il 40% di aziende americane.

È noto che il criterio di “innovatività” di un farmaco adottato da AIFA è intrinsecamente condizionato da vincoli di sostenibilità economica dei vantaggi riconosciuti a tale farmaco che si riflettono sulla spesa sanitaria. In altri termini, i limiti della spesa sanitaria (riflesso dell’enorme peso che essa ha strutturalmente sul bilancio pubblico) vincolano il beneficio economico che è possibile riconoscere all’aggregato dei farmaci riconosciuti come innovativi. Il soggetto pubblico ha inteso gestire tale vincolo, fissando un criterio di “prevalenza” che esclude a priori la possibilità di considerare nel gruppo degli innovativi (ai quali è riconosciuto un privilegio economico) farmaci che hanno una diffusione superiore ad un certo livello. Ne deriva che rientrano in tale gruppo solo farmaci con “prevalenza medica” limitata.

Senza entrare nel merito di tale valutazione, è parso opportuno approfondire il contributo dato dalle imprese americane sul piano dell’innovazione dei farmaci anche oltre questo criterio. Sulla base di una attenta autovalutazione da parte di ciascuna delle imprese del campione, abbiamo rilevato anche il numero di farmaci “migliorativi delle terapie esistenti”, o innovativi in senso lato⁶⁸, che esse hanno introdotto nel precedente triennio 2022-2024 e nel 2025/27. Nel loro insieme, le imprese del campione dichiarano di aver introdotto in questi ultimi tre anni, 17 farmaci che possono essere considerati innovativi e che è previsto se ne introducano altri 21 nel prossimo triennio (Tab. 3.8). Si tratta di valori significativi in assoluto e in proporzione al totale dei farmaci innovativi introdotti nel nostro Paese.

Tab. 3.8. Farmaci migliorativi delle terapie pre-esistenti (innovativi in senso lato) introdotti in Italia

Tipologia	2022 - 2024	Atteso 2025 - 2027
N. farmaci innovativi in senso lato	17	21

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

Lo studio ha anche rilevato altri impatti significativi generati dalle imprese americane in Italia sul piano dell’innovazione (Tab. 3.9). Sono oltre trenta i nuovi principi attivi lanciati in Italia sia nel periodo 2022-2024; altrettanti, sono previsti nel corso del 2025-27.

Molto significativo anche il valore relativo al numero di pubblicazioni su journal scientifici internazionali cui hanno partecipato persone dell’azienda inclusi in gruppi di ricerca con *scholars* e accademici. Nel precedente triennio, ne sono stati realizzati 87 e si prevede una crescita di quasi il 25% nel periodo 2025-27. Va evidenziato che questi

⁶⁷ Si veda: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>

⁶⁸ D’intesa con tutte le imprese del campione, abbiamo definito “farmaci innovativi in senso lato”, quelli immessi nel mercato in un determinato intervallo temporale, i quali, almeno al momento dell’immissione, risultavano essere “nuovi”, nel senso di soddisfare un bisogno terapeutico fino ad allora non soddisfatto da un farmaco specifico (*unmet medical need*), o di farlo in modo più sensibilmente più efficace di quelli esistenti; in sintesi, farmaci che hanno consentito innovazioni terapeutiche con un impatto consistente. Si precisa che si è lasciato alla valutazione soggettiva di ciascuna impresa la determinazione dei farmaci così innovativi effettivamente introdotti in Italia.

valori risultano dal forte impegno di una parte del campione (una azienda in modo particolare); mentre l'altra vanta un numero di pubblicazioni limitato a poche unità.

Tab. 3.9. Risultati delle attività di innovazione realizzata in Italia

Tipologia	2022 - 204	Atteso 2025 - 2027
N. principi attivi lanciati in Italia	31	33
N. pubblicazioni su Journal scientifici internazionali	87	105
N. di "servizi innovativi" avviati a beneficio del sistema sanitario	3	3

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

Alcune imprese, infine, sono coinvolte nell'attuazione di servizi sperimentazioni per migliorare l'efficienza e l'efficacia delle cure, unendo la fornitura dei farmaci all'erogazione di servizi a favore dei pazienti e/o delle strutture sanitarie per ottimizzarne l'utilizzazione. Un esempio è il progetto di introduzione e diffusione dell'app GiocoSaMente, descritta di seguito nel Box1.

Box1: l'app GiocoSaMente

GiocoSaMente è un'app pensata per pazienti con Sclerosi Multipla (SM) con l'obiettivo di prevenire e riabilitare il deterioramento cognitivo, che si manifesta già nelle fasi iniziali della malattia con una frequenza compresa tra il 40% e il 60%. Essa consentirà ai pazienti di navigare agevolmente tra i giochi e monitorare i propri progressi; sarà in grado di offrire la possibilità di integrare le attività cognitive nella routine quotidiana dei pazienti; fornirà una valutazione iniziale dello stato cognitivo. In caso venga rilevato un deficit, il paziente potrà accedere a uno dei giochi/esercizi disponibili, con difficoltà crescente e riconoscimenti virtuali. Inoltre, permetterà ai professionisti sanitari di monitorare i progressi dei pazienti e fornire feedback e consigli personalizzati sulla gestione della funzione cognitiva; consentirà di tracciare e visualizzare i risultati delle attività cognitive nel tempo, consentendo ai pazienti di osservare i propri progressi, identificare aree di miglioramento e fissare obiettivi realistici per il futuro in base alle esigenze individuali.

Attualmente l'azienda sta completando uno studio di **"Proof of Concept"** volto a valutare l'accettabilità, l'usabilità e la soddisfazione dell'applicazione tramite sondaggi rivolti a pazienti e clinici. Se i risultati finali saranno soddisfacenti, il passo successivo sarà la validazione dello strumento e la sua registrazione come **SaMD (Software as a Medical Device)** e/o come **Digital Therapeutic (DTx)**.

3.3.3 Il rilievo sociale ed economico collettivo della ricerca clinica delle aziende americane

Vale la pena richiamare i benefici sociali ed economici generali generati dalla ricerca clinica: i) permette a pazienti privi di (migliori) opzioni terapeutiche di aver accesso (in totale sicurezza) immediato a possibili trattamenti prima che questi vengano immessi sul mercato; ii) migliora la pratica clinica, rafforzando le conoscenze della classe medica; iii) favorisce l'inserimento e la reputazione dei centri di ricerca coinvolti nella Comunità internazionale della ricerca; iv) genera risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale in quanto, in uno studio clinico, sia i costi diretti (costo del farmaco) sia i costi indiretti (costo delle eventuali ospedalizzazioni dei pazienti, costo degli eventuali esami diagnostici necessari etc) sono a carico delle aziende sponsor; v) genera valore per tutta la filiera dell'assistenza sanitaria, secondo un moltiplicatore mediamente stimato pari a 2,87 (ma, ben maggiore per le aree terapeutiche più complesse e minore per altre) dell'investimento totale per lo studio clinico sostenuto dallo sponsor⁶⁹.

⁶⁹ Si veda il noto studio di Altems, guidato da Cicchetti A. et al. (2020) "Valorization of clinical trials from the Italian National Health Service perspective." In GRHTA, 2020; 7(1): 26-32 <https://altems.unicatt.it/altems-ricerca-il-valore-delle->

Relativamente a questo ultimo punto, è importante precisare che questo moltiplicatore misura l'impatto degli investimenti delle imprese private in ricerca clinica sul risparmio di costi a beneficio degli "academic medical centers) ove sono realizzati gli studi, relativi al trattamento dei pazienti coinvolti. Gli stessi autori hanno evidenziato i limiti di questo studio; segnatamente, il fatto di riguardare solo due (per quanto rilevanti) strutture di ricerca e i trials clinici sponsorizzati da una sola azienda e solo in due aree cliniche (ematologia e oncologia); limiti che non permettono di generalizzare questo moltiplicatore a tutti gli investimenti in ricerca clinica.

Non è quindi metodologicamente corretto utilizzare tale moltiplicatore per una stima quantitativa del valore totale degli investimenti in ricerca clinica generato dalle aziende americane in Italia. Rimane il fatto certo che gli investimenti totali pari a oltre €176 milioni hanno generato oltre ad pari importo di ricavi per le strutture sanitarie coinvolte, un significativo risparmio di costi a beneficio del Sistema Sanitario Nazionale. L'incremento di tali investimenti favorirebbe un ulteriore aumento dei risparmi.

Utile, inoltre, richiamare l'impegno di alcune aziende nella erogazione di servizi innovativi per risolvere nel modo migliore l'organizzazione delle prestazioni sanitarie, rendendole più efficienti e allo stesso tempo in grado di soddisfare le esigenze della massima parte dei pazienti.

Sul fronte delle innovazioni per aumentare il valore condiviso in particolare con lo stakeholder "interno", gran parte delle aziende del campione attuano robuste politiche per l'inclusione e il miglioramento del benessere aziendale. Una in particolare, vanta una serie di riconoscimenti descritti nel Box2.

Box.2

Fortune Best in DEI: Basandosi sui risultati della valutazione ISO 30415, l'impresa è stata premiata con il prestigioso riconoscimento Fortune Best in DEI. Questo ci pone tra le eccellenze italiane nella gestione della diversità e inclusione, rafforzando il nostro posizionamento come azienda leader in questo ambito

Great Place to Work® - Migliori Luoghi di Lavoro in Italia 2024: l'impresa è stata riconosciuta tra le 60 migliori aziende per cui lavorare in Italia e, tra le Top 15 delle large companies, per la qualità dell'ambiente lavorativo e per le relazioni interne basate sulla fiducia. Questo riconoscimento valorizza la cura che dedichiamo al benessere delle nostre persone e la centralità dell'individuo nelle nostre politiche aziendali sullo sviluppo di terapie che rallentino o interrompano la progressione dell'Alzheimer

Best Workplaces™ for Blue Collar 2024: questo riconoscimento testimonia impegno snelle aree Operations & Manufacturing, dove ogni giorno garantiamo la produzione sicura e di qualità dei nostri prodotti. Questo premio celebra il nostro costante lavoro per creare un ambiente eccellente anche per i collaboratori di produzione.

LinkedIn Top Companies 2024: l'impresa è inserita nella classifica delle 25 migliori aziende in Italia secondo LinkedIn (2023 e 2024). Questo riconoscimento evidenzia il nostro investimento nello sviluppo a lungo termine delle nostre persone, offrendo opportunità concrete di crescita professionale.

[sperimentazioni-cliniche-in-italia?rdeLocaleAttr=it](#). Si precisa che il moltiplicatore per stimare l'effetto economico totale dello studio clinico ingloba il valore economico della sponsorizzazione; il valore medio complessivo pari a 2,87, significa che 100 euro di sponsorizzazione ne generano altri 190 circa di costi evitati.

Per quanto concerne, invece, l'impatto ambientale, sono molto significativi i risultati di un'altra delle principali aziende del campione che, insieme alla ricerca clinica realizza in Italia una significativa attività produttiva.

In particolare, grazie a numerosi progetti per la riduzione di rifiuti, quali come, ad esempio, il riutilizzo delle scatole in PP per il trasporto interno compresse in produzione, delle termocoperte in PE per ulteriori trasporti di materiali da parte di siti Intercompany, il riutilizzo dei mini bags e fusti per il confezionamento e trasporto dei rifiuti, l'eliminazione dei camici usa e getta per le pause break, l'eliminazione del fluido refrigerante per il trasporto di merci in colli, l'implementazione di erogatori di acqua potabile in diversi punti dello stabilimento e la fornitura di borraccette riutilizzabili per l'acqua per ridurre i quantitativi di plastica da smaltire.

Sono stati inoltre qualificati inceneritori che effettuano il recupero energetico tramite la combustione dei rifiuti aumentando la % dei rifiuti destinati al recupero (R) rispetto al trattamento (D). Questo ha ridotto ad appena il 4,4% la quantità di rifiuti indirizzati a smaltimento, mentre il 95,6% è trattato a recupero, in forte miglioramento rispetto ai valori già ottimi nel 2020 (rispettivamente 16,2% e 83,8%).

Il principale stabilimento produttivo è dotato di due impianti fotovoltaici che, sommati, hanno una potenza di picco complessiva pari a 1848 kWp. L'energia generata annualmente coprirà circa il 20-25% del fabbisogno da rete elettrica, con una conseguente riduzione dell'energia acquistata dallo stabilimento. Con l'obiettivo di incrementare la quota di energia rinnovabile prodotta in sito, l'azienda sta lavorando ad ulteriori espansioni del parco fotovoltaico con l'installazione di ulteriori 438 kWp (fotovoltaico su nuove coperture). Dal 2008 ad oggi il sito produttivo di Ascoli ha conseguito una riduzione complessiva delle emissioni di CO₂ del 23% circa attraverso iniziative e progetti di efficientamento e riduzione della domanda energetica.

Sono, inoltre, attivi progetti importanti per il trattamento delle acque reflue da stabilimento, la riduzione dei consumi di acqua e di energia elettrica.

3.4 Riflessioni su un indicatore sintetico dell'innovazione delle imprese farmaceutiche americane in Italia

3.4.1 Premessa

Il presente paragrafo propone un framework teorico per la costruzione di un indicatore composito per la valutazione della capacità innovativa nel settore farmaceutico e biotecnologico. Sulla base del quadro definito sarà possibile procedere, in una fase successiva, alla raccolta e alla validazione dei dati disponibili, alla verifica delle variabili selezionate e della presenza di eventuali correlazioni fra le stesse e all'effettiva scelta delle procedure di inclusione/esclusione, dello schema di normalizzazione, dei pesi da attribuire alle diverse dimensioni e del metodo di aggregazione.

I tradizionali indicatori per la valutazione dell'attività innovativa nel settore farmaceutico e biotecnologico fanno riferimento primariamente all'ammontare della spesa in ricerca e sviluppo, eventualmente suddivisa per le fasi in cui è comunemente suddiviso il processo innovativo farmaceutico. In alcuni casi, sono arricchiti da qualche misura dell'efficienza o della produttività dello sforzo innovativo ottenuta attraverso il rapporto fra le spese sostenute e una variabile di output, quali brevetti, farmaci approvati e/o immessi in commercio.

Un simile approccio fornisce certamente una prima idea dell'impegno nell'innovazione; tuttavia, trascura come la capacità innovativa di un'impresa sia in realtà un fenomeno multidimensionale che dipende da un'ampia serie di fattori interni ed esterni non riconducibili alle sole risorse finanziarie e al mero output innovativo.

In questo paragrafo, offriamo un contributo al superamento di tale limite, elaborando una prima ipotesi di indicatore “composito” della capacità innovativa delle imprese farmaceutiche e biotecnologiche, in grado, cioè, di integrare input, processi e risultati dell’innovazione, cogliendone la natura multidimensionale. L’indice, potenzialmente applicabile alle imprese farmaceutiche americane (ma non solo), operanti in Italia, mira a restituire una misura comparabile e dinamica della performance innovativa, valorizzando non solo l’intensità degli investimenti in ricerca e sviluppo, ma anche l’apertura a collaborazioni, la capacità di gestione della pipeline clinica e gli output tecnologici e commerciali.

Sulla base dell’elaborazione concettuale dell’indicatore composito, sarà possibile procedere, in una fase successiva, alla raccolta e validazione dei dati disponibili, ai fini della misurazione delle variabili qualitative e quantitative considerate nell’indicatore, previa verifica della loro capacità esplicativa. Per tale misurazione, occorrerà anche considerare la presenza di eventuali correlazioni fra le stesse. Inoltre, esplicitare le procedure di inclusione/esclusione di dette variabili; lo schema di normalizzazione; i pesi da attribuire alle diverse dimensioni e il metodo di loro aggregazione.

Un indicatore composito della capacità innovativa così elaborato, proprio perché in grado di integrare input (ricerca e sviluppo, capitale umano), processi (pipeline clinica, collaborazioni), output (brevetti, nuove molecole, autorizzazioni) e outcome (impatto terapeutico, performance di mercato), può rappresentare un utile strumento operativo a diversi livelli decisionali.

- ✎ A livello aziendale, una misurazione sistematica e sintetica della capacità innovativa può sostenere le scelte strategiche di investimento nelle attività di ricerca e sviluppo consentendo una valutazione della solidità e della diversificazione della pipeline clinica e della sostenibilità nel medio-lungo periodo del portafoglio prodotti utile a orientare l’allocazione interna delle risorse, a confrontare la propria performance innovativa con quella di concorrenti diretti e valutare possibili complementarità tecnologiche e scientifiche connesse a possibili partnership e/o acquisizioni. L’utilizzo di un indicatore sintetico e comparabile della capacità innovativa può inoltre fornire un utile supporto alle relazioni con investitori istituzionali e mercati finanziari.
- ✎ A livello settoriale, un indicatore composito può offrire una misurazione sintetica della competitività sistemica del settore e della sua evoluzione nel tempo in un contesto geografico specifico (aree geografiche, economie nazionali, ecc.) o/o per specifici insiemi di imprese (imprese farmaceutiche e biotecnologiche, imprese a capitale nazionale e imprese a capitale estero), consentendo una valutazione delle dinamiche strutturali e una comparazione delle differenze in termini di intensità delle attività di ricerca e sviluppo, di attrattività degli investimenti, del livello di collaborazione nell’ecosistema innovativo territoriale e di capacità di generare farmaci “first-in-class”.
- ✎ In ultimo, a livello di politiche pubbliche, un indicatore composito può assumere un ruolo di potenziale supporto sia in una fase ex-ante di individuazione delle priorità industriali e sanitarie e di progettazione di incentivi e strumenti di sostegno che in una prospettiva ex-post di monitoraggio dell’efficacia delle politiche di spesa, di regolazione e di incentivo in termini di aumento nel tempo della capacità innovativa misurata nel sistema, nonché di valutazione dell’impatto economico e sanitario sotto il profilo degli effetti su attrazione di investimenti e occupazione qualificata e dell’accesso a nuove terapie.

Il paragrafo è strutturato nel modo seguente.

Dopo aver sinteticamente ricostruito il dibattito teorico sulle determinanti della capacità innovativa del settore farmaceutico e biotecnologico e analizzato i principali indicatori comunemente utilizzati in ambito accademico e di policy per la misurazione della performance innovativa delle imprese farmaceutiche, sono approfondite le opportunità e le metodologie di applicazione di un indicatore composito in presenza di un fenomeno, quale quello della capacità innovativa, complesso, cumulativo e fortemente dipendente dal percorso evolutivo delle imprese, in cui interagiscono fattori eterogenei riconducibili a risorse interne, processi organizzativi, capitale umano, posizionamento tecnologico, contesto competitivo e condizioni istituzionali.

Sulla base dell'analisi delle determinanti e dei principali indicatori proposti in letteratura per la stima della capacità innovativa a livello di impresa, si propone un primo indicatore composito articolato su un sistema di variabili riconducibili a quattro domini: propensione all'innovazione; open innovation; gestione del processo innovativo; output innovativo/commerciale. I quattro domini e le relative variabili sono volti a misurare, rispettivamente, lo sforzo innovativo delle imprese in termini di risorse e competenze interne destinate alle attività di innovazione e di ricerca e sviluppo, il ruolo svolto dal ricorso a forme di acquisizione, partnership strategiche, accordi di licensing, collaborazioni con università e centri di ricerca e alleanze verticali e orizzontali e, più in generale, dall'adozione di modelli di open innovation, la capacità di gestione del processo innovativo e gli output del processo innovativo sia in termini di prodotto che sotto il profilo più strettamente commerciale.

3.4.2 *Le determinanti della capacità innovativa nel farmaceutico: il quadro teorico*

La capacità innovativa può essere definita come l'abilità di un'organizzazione di generare, integrare e implementare nuove conoscenze al fine di sviluppare prodotti, processi o modelli organizzativi nuovi o significativamente migliorati.

In questa prospettiva, larga parte della letteratura ritiene che la capacità innovativa di un'impresa non vada dunque ricondotta al mero output innovativo, ma rifletta piuttosto una propensione dell'impresa a trasformare conoscenza potenziale in innovazione realizzata e appropriabile attraverso il coordinamento, la riconfigurazione e il cambiamento delle proprie risorse, capitale umano, routine e competenze.

Un simile approccio di analisi, fondato sui filoni teorici della *Resource Based View* e della *Dynamic Capabilities View* come fonti chiave di vantaggio competitivo sostenibile, evidenzia la natura intrinsecamente cumulativa e dipendente dal percorso (path-dependent) dello sviluppo tecnologico e dell'innovazione (Teece, Pisano & Shuen, 1997). Il patrimonio di conoscenze pregresse accumulate dall'impresa determinerebbe inoltre l'*absorptive capacity* dell'impresa, intesa come la capacità di un'impresa di identificare e riconoscere conoscenza esterna rilevante, di interiorizzarla nel proprio contesto organizzativo e di rielaborarla e applicarla in nuovi prodotti o processi (Cohen & Levinthal, 1990). Tale capacità è tanto più rilevante in contesti, quali quello delle moderne economie di mercato, nei quali una parte significativa dell'innovazione deriva da conoscenze generate all'esterno da università, centri di ricerca o concorrenti.

Quanto alle determinanti interne, uno dei principali driver della performance innovativa risiede in primo luogo nelle decisioni di investimento passate, in particolare quelle relative alle attività di ricerca e sviluppo e nel capitale umano, che non solo producono direttamente output innovativi, ma costruiscono il patrimonio di conoscenze dell'impresa determinando in tal modo anche la sua abilità futura di intraprendere nuove traiettorie tecnologiche e di affrontare i cambiamenti che si verificano nel contesto. Il presidio, attraverso investimenti e risorse umane adeguate, di specifiche aree tecnologiche rafforza l'abilità dell'impresa di comprendere e sfruttare nuove

informazioni e conoscenze in quel campo e le relative opportunità di valorizzazione economica, indipendentemente dal loro valore attuale e potenziale.

La relazione fra investimenti in ricerca e sviluppo risulta tuttavia caratterizzata da fenomeni di endogeneità ed eterogeneità settoriale, essendo in generale le imprese e i settori caratterizzati da più elevati livelli di innovatività a presentare la maggiore intensità e continuità in termini di spese in ricerca e sviluppo. Diversi studi sottolineano inoltre una relazione positiva fra investimenti in ricerca e sviluppo e capitale umano, inteso in senso ampio sia come dotazione di competenze tecnico-scientifiche e manageriali sia come insieme di pratiche di gestione delle risorse umane.

Evidenze empiriche mostrano infatti come la probabilità di introdurre innovazioni di prodotto e di processo cresca all'aumentare della quota di addetti alla ricerca e sviluppo e, più in generale, di personale qualificato con livelli di istruzione superiori. Emerge tuttavia la rilevanza anche della struttura organizzativa dell'impresa con particolare riferimento all'adozione di modelli di governance flessibili e di decentralizzazione decisionale funzionali alla gestione di progetti innovativi complessi. Sulla capacità innovativa influirebbero infine variabili quali la dimensione aziendale, la solidità finanziaria e la configurazione proprietaria che determinano una maggiore propensione all'investimento in innovazione e una maggiore capacità di gestire i relativi rischi.

Accanto ai fattori interni, un ampio filone della letteratura evidenzia la rilevanza delle determinanti esterne riconducibili all'ambiente competitivo e istituzionale, alle politiche pubbliche e alla struttura dei sistemi nazionali e regionali dell'innovazione nel plasmare la capacità innovativa delle imprese. Sotto questo profilo, sono in primo luogo le caratteristiche strutturali e competitive del settore di attività a determinare l'orientamento all'innovazione influenzando le opportunità tecnologiche e l'appropriabilità dei risultati.

La capacità innovativa delle imprese non dipende d'altra parte dalle sole risorse interne, ma anche dalla capacità di attivare collaborazioni formali e informali con attori esterni e di sfruttare, al fine di ampliare l'accesso a conoscenze complementari, risorse scientifiche e capacità tecnologiche non internalizzabili, le interazioni con fornitori, clienti e imprese concorrenti, oltre che con università e centri di ricerca pubblici e privati. In questa prospettiva, la presenza di sistemi locali basati sulla prossimità geografica e cognitiva, quali ad esempio distretti industriali, cluster tecnologici e poli universitari, possono favorire l'emergere di relazioni stabili e durature e promuovere la circolazione di conoscenza tacita e i processi di apprendimento collettivo. Lo sviluppo di modelli di innovazione basati su logiche di open innovation e sull'attivazione di forme di collaborazione e partnership con startup e spin-off universitari sono ritenuti fondamentali per accelerare i processi di scoperta, validazione e trasferimento industriale, purché sostenuti da adeguati meccanismi di protezione e appropriabilità, fiducia reciproca e adeguati livelli di *absorptive capacity*.

Proprio con riferimento ai meccanismi di protezione e appropriabilità, l'interdipendenza tra strategie aziendali e condizioni sistemiche nel determinare la capacità innovativa delle imprese risulta strettamente connessa a condizioni di stabilità normativa sulla tutela della proprietà intellettuale, oltre che essere influenzata da politiche pubbliche quali incentivi fiscali, sussidi, regolamentazioni settoriali e disponibilità di infrastrutture scientifiche pubbliche che incidono sulla sostenibilità economica delle strategie di innovazione e sulla percezione dei rischi associati.

3.4.3 Sintesi dei principali indicatori della capacità innovativa nel farmaceutico

La misurazione dell'efficienza e della performance dell'attività innovativa rappresenta una sfida ampiamente riconosciuta e studiata nella letteratura sull'innovazione.

Risulta tuttavia ancora assente una visione condivisa su come misurare la capacità innovativa, così come dei molteplici fattori alla base dei risultati conseguiti, in particolare nei settori caratterizzati da rilevanti investimenti nelle attività di ricerca e sviluppo. Il processo innovativo può essere peraltro analizzato distinguendo in due sottoprocessi (Chen et al., 2018), in cui il primo è legato alla trasformazione degli input di ricerca in nuova conoscenza (*Knowledge Production Process*) e il secondo è relativo invece alla trasformazione della conoscenza in risultati commerciali (*Knowledge Commercialization Process*). La distinzione è particolarmente utile nel settore farmaceutico e biotecnologico il cui modello di business delle principali aziende è basato sulla creazione di valore attraverso la scoperta e l'immissione sul mercato di un flusso costante di farmaci nuovi, utili a soddisfare bisogni terapeutici reali. La cattura del valore commerciale dalla ricerca e sviluppo è dunque elemento fondamentale per la sostenibilità delle imprese in un contesto che, come in precedenza osservato, risulta caratterizzato da un'elevata intensità di spesa in ricerca e sviluppo, da una notevole complessità e lunghezza temporale delle diverse fasi di individuazione e sperimentazione dei nuovi farmaci e da una rilevante incertezza dovuta al basso tasso di sopravvivenza di un farmaco dalle fasi iniziali di scoperta e sperimentazione clinica fino all'immissione sul mercato.

Negli ultimi anni, la valutazione della capacità innovativa delle imprese farmaceutiche è diventata ancora più rilevante in presenza dell'evidenza, pur in un quadro di rilevanti progressi tecnologici, di una sempre maggiore onerosità e lentezza del processo di scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci (cosiddetta Legge di Eroom, con un gioco di parole rispetto alla più nota Legge di Moore).

Nella letteratura sul settore farmaceutico, la capacità innovativa delle imprese farmaceutiche è comunemente interpretata ricorrendo a due principali misure:

- ✎ efficienza o produttività della ricerca e sviluppo, data dal rapporto tra una qualche misura di input della ricerca e sviluppo e un dato indicatore di output della ricerca e sviluppo;
- ✎ efficacia della ricerca e sviluppo, data dal rapporto fra input della ricerca e sviluppo e una stima del valore commerciale dei farmaci approvati e immessi in commercio.

La distinzione riflette dunque non tanto gli input del processo innovativo, quanto l'opportunità di distinguere l'impatto in termini di output guardando sia alla creazione di nuova conoscenza sia alla trasformazione di questa conoscenza in effettivi risultati industriali, valorizzandoli sul mercato. Anche in questo caso, non esiste tuttavia consenso in letteratura su come misurare tanto l'efficienza della ricerca e sviluppo quanto l'efficacia della stessa (per una rassegna sistematica, si veda Stiller et al., 2022).

Fra le variabili di input, le variabili più comunemente impiegate per valutare lo sforzo nel processo innovativo fanno riferimento alla spesa e al costo del personale dedicato alla ricerca e sviluppo.

Il settore farmaceutico si distingue infatti per livelli di investimento nettamente superiori rispetto ad altri comparti industriali (Yiu et al., 2020). Lakdawalla (2018) mostra come i costi di R&S per addetto nelle imprese farmaceutiche risultano più che doppi rispetto alla media del settore manifatturiero e che la spesa complessiva in R&S del comparto farmaceutico si colloca immediatamente dopo quella del settore dei computer e dell'elettronica, pur a fronte di una forza lavoro in quest'ultimo quasi tripla. Tali evidenze confermano che

l'intensità della R&S, sia in termini assoluti sia rapportata agli addetti, rappresenta un indicatore cruciale della capacità innovativa del settore. La letteratura evidenzia inoltre il ruolo della dinamica degli investimenti in R&S, sottolineando come un tasso di crescita positivo della spesa in R&S nell'arco di più anni sia determinante per raggiungere livelli elevati di performance innovativa (Wang et al., 2020; Yiu et al., 2020). Tale prospettiva amplia la considerazione degli input dell'innovazione, includendo non solo il livello istantaneo degli investimenti ma anche la loro traiettoria temporale. In questa direzione, il lavoro Grant et al. (2019) mostra che la relazione tra spesa in R&S ed efficienza tecnica nel settore biotech-farmaceutico statunitense segue una forma a U, suggerendo che esiste una soglia ottimale di investimento oltre la quale l'efficienza torna a crescere.

Oltre alla spesa in R&S, la letteratura riconosce un ruolo centrale al personale impiegato nelle attività di ricerca. Mao et al. (2014), analizzando l'efficienza delle imprese farmaceutiche cinesi tramite un modello DEA, mostrano come il lavoro e le risorse organizzative costituiscano input fondamentali nei processi produttivi e innovativi delle imprese. Sebbene il loro modello non isoli specificamente il personale dedicato alla ricerca, il fattore lavoro e le competenze umane emergono come risorse produttive chiave, riflettendo l'importanza del capitale umano qualificato nel sostenere la capacità innovativa. Un contributo più diretto proviene dallo studio di García-Valderrama et al. (2023) che, attraverso una *Network Data Envelopment Analysis* (NDEA), evidenzia come le imprese farmaceutiche presentino elevati livelli di efficienza nella fase di produzione della conoscenza e che tra i fattori che maggiormente influenzano tale processo innovativo figurano la qualità delle attività di R&S (misurata tramite indicatori soggettivi) e la consistenza numerica del personale impiegato nella ricerca, in linea con l'idea che investimenti in capitale umano qualificato e in processi di ricerca avanzati stimolino la generazione di nuovi brevetti e conoscenze.

Un ulteriore elemento evidenziato in letteratura riguarda il ruolo delle competenze, del capitale umano e della formazione del personale nei processi di innovazione. Collison (2001) mostra come l'efficacia innovativa non dipenda esclusivamente dalle risorse finanziarie allocate alla R&S, ma anche dalla disponibilità di personale altamente qualificato e dalla capacità dell'impresa di integrare, condividere e sviluppare conoscenze. Il processo innovativo si fonda infatti su competenze tecniche, organizzative e comportamentali, spesso di natura tacita ed esperienziale, che richiedono adeguati investimenti in formazione, apprendimento e gestione della conoscenza. Tali evidenze confermano che il capitale umano rappresenta una componente essenziale della capacità innovativa, in quanto abilita l'assorbimento e la valorizzazione degli investimenti in R&S. Per questa ragione, gli investimenti in formazione continua – consentendo di aggiornare e rafforzare in modo sistematico il patrimonio di competenze interne – rappresentano un'ulteriore leva strategica per sostenere la competitività delle imprese e la capacità innovativa. Nel settore farmaceutico, infatti, cresce la necessità di un costante aggiornamento professionale, che riguarda non solo le competenze scientifiche legate alle attività di ricerca, analisi e sperimentazione clinica, ma anche le abilità richieste per operare all'interno di processi produttivi complessi e ambienti regolamentati, fondamentali per assicurare la qualità e la sicurezza dei prodotti. A ciò si aggiunge la crescente importanza di saper interagire in modo proattivo con tecnologie emergenti, come robotica, automazione e sistemi di intelligenza artificiale.

Infine, il lavoro di Cruz-Cázares et al. (2013) contribuisce al dibattito proponendo una misurazione dell'efficienza dell'innovazione tecnologica che utilizza come input sia lo stock di capitale in R&S sia il personale altamente qualificato. Gli autori mostrano che la combinazione di risorse finanziarie e capitale umano specializzato rappresenta un determinante essenziale della capacità delle imprese di trasformare gli investimenti in risultati innovativi. Il personale con competenze avanzate svolge infatti un ruolo complementare agli investimenti

materiali, favorendo la generazione di idee, la trasformazione delle conoscenze tecnologiche in innovazioni e, in alcuni casi, incidendo direttamente sulla performance dell'impresa.

Nel complesso, la letteratura specifica sul settore farmaceutico sembra delineare un insieme relativamente stabile di indicatori di input che non solo qualificano il grado di impegno innovativo dell'impresa, ma sono ritenuti anche i principali driver dell'efficienza e dell'efficacia dei processi di generazione della conoscenza:

1. **spese in R&S, in valore assoluto e per addetto;**
2. **dotazione di personale qualificato dedicato alla ricerca e sua crescita nel tempo;**
3. **competenze, formazione continua e capacità di gestione della conoscenza del personale;**
4. **stock di capitale e infrastrutture dedicate alla R&S.**

Sotto il profilo degli output, come in precedenza osservato, un primo insieme di indicatori si pone la finalità di valutare la capacità innovativa in termini di nuova conoscenza.

La principale misura a riguardo è senza dubbio rappresentata dall'approvazione di nuove entità molecolari (NME) e/o nuove entità biologiche (NBE), ovvero quei composti chimici o biologici che costituiscono il risultato innovativo del processo iniziale di scoperta di un farmaco e entrano nelle pipeline di sviluppo delle aziende farmaceutiche con la finalità di verificarne l'efficacia e la sicurezza terapeutica.

Gli indicatori alternativi sono principalmente rappresentati dalle domande di brevetto o dai brevetti concessi e, in misura più limitata, dal numero di pubblicazioni scientifiche. I brevetti rappresentano, come noto, uno degli indicatori più frequentemente utilizzati per misurare la performance innovativa, nonostante i limiti ampiamente discussi nella letteratura (Cohen e Levin, 1989; Griliches, 1998). Il semplice conteggio dei brevetti risente infatti delle differenze settoriali e internazionali nelle strategie di brevettazione, delle divergenze tra grandi e piccole imprese, e riflette solo in parte la reale rilevanza economica delle innovazioni. Un'ulteriore criticità deriva dal fatto che i brevetti catturano esclusivamente una porzione del processo innovativo, omettendo le fasi preliminari e successive che collegano le attività di R&S all'effettiva introduzione di nuovi prodotti o tecnologie.

Un secondo insieme di variabili di output è invece relativo alla misurazione della capacità delle imprese di valorizzare e trasferire la conoscenza generata attraverso l'attività di ricerca e sviluppo. In questo ambito, il fatturato realizzato dalle imprese attraverso le nuove entità molecolari approvate e immesse in commercio rappresenta il primo parametro di riferimento, in quanto in grado di cogliere l'impatto economico e finanziario del processo di scoperta e sviluppo dei farmaci. In questa prospettiva, Smietana et al. (2015) propongono l'introduzione di un indice (denominato *Vintage Index*), calcolato come rapporto tra la spesa in ricerca e sviluppo e i ricavi conseguiti nei primi sette anni dalla commercializzazione dei nuovi NME introdotti attraverso i relativi progetti. A fronte della difficoltà di individuare la porzione di fatturato derivante dai farmaci innovativi, diversi studi considerano variabili di output intermedie del processo innovativo, quali principalmente l'introduzione di un nuovo farmaco sul mercato (Gemser e Leenders, 2001) e il livello qualitativo percepito delle attività di R&S (García-Valderrama et al., 2023), nel presupposto che questo generi successivamente risultati economici e gestionali superiori (Tyagi et al., 2018). IQVIA propone un indice finalizzato a valutare nello specifico la produttività della fase sperimentazione clinica (Clinical Program Productivity Index) che utilizza come output il tasso di successo del programma, definito come il passaggio del farmaco alla fase successiva della sperimentazione clinica, rapportato alla complessità e alla durata della singola fase (IQVIA, 2025).

3.4.4 *Proposta di indicatore composito della capacità innovativa a livello di impresa*

Per quanto in precedenza osservato, la capacità innovativa delle imprese biofarmaceutiche è un fenomeno complesso, cumulativo e fortemente dipendente dal percorso evolutivo dell'impresa stessa, in cui interagiscono fattori eterogenei riconducibili a risorse interne, processi organizzativi, capitale umano, posizionamento tecnologico, contesto competitivo e condizioni istituzionali. Elementi quali gli investimenti in ricerca e sviluppo, il patrimonio di conoscenze pregresse, la qualità delle competenze scientifiche disponibili e il grado di flessibilità organizzativa concorrono a definire l'abilità dell'impresa di generare, assorbire e valorizzare nuova conoscenza. In questo quadro, l'innovazione non è il risultato di una singola dimensione osservabile, bensì l'esito di un processo articolato che include attività di ricerca esplorativa, sviluppo clinico, collaborazione con partner esterni, protezione della proprietà intellettuale e capacità di presidiare frontiere scientifiche in rapida evoluzione.

La natura multidimensionale della capacità innovativa delle imprese biofarmaceutiche può dunque difficilmente essere valutata sulla base di una singola variabile, suggerendo al contrario la costruzione di un indicatore composito che integri le diverse dimensioni rilevanti del fenomeno.

Sotto il profilo metodologico, gli indicatori compositi costituiscono uno strumento particolarmente utile per rappresentare la complessità del processo innovativo farmaceutico. Integrando misure di natura diversa – quali input innovativi (spesa in R&S, capitale umano qualificato), output tecnologici (brevetti e citazioni), output innovativi (nuovi prodotti, terapie avanzate) e dimensioni contestuali (collaborazioni, open innovation, qualità delle infrastrutture scientifiche) – un indicatore composito è in grado di sintetizzare una molteplicità di aspetti che, se considerati singolarmente, offrirebbero solo una visione parziale del fenomeno.

L'utilità di un indicatore composito emerge anche dal fatto che molti dei driver dell'innovazione biofarmaceutica non sono direttamente osservabili o pienamente misurabili. In questi casi, è necessario ricorrere a proxy informative che catturino dimensioni indirette ma rilevanti del fenomeno, integrandole in una struttura coerente che rispecchi il modello teorico sottostante. La costruzione di un indicatore composito si basa infatti su un modello concettuale che stabilisce le relazioni tra le variabili e la dimensione latente da misurare: nel nostro caso, la capacità innovativa. Tale modello permette di combinare indicatori che descrivono fasi diverse del processo innovativo – dalla ricerca preclinica alle collaborazioni pubblico-private, dal capitale umano alle infrastrutture di sperimentazione clinica – all'interno di un quadro interpretativo unificato.

Al tempo stesso, è importante tener conto dei possibili limiti e delle potenziali criticità di tali strumenti. La sintesi di una realtà complessa in un singolo valore può infatti generare rischi di semplificazione eccessiva, soprattutto se il processo di costruzione non rispetta criteri di trasparenza metodologica e solidità statistica. Il ricorso a pesi arbitrari, la scarsa qualità dei dati di base, la mancanza di validazione del modello o l'assenza di un chiaro legame teorico tra indicatori e fenomeno sottostante possono produrre risultati fuorvianti, con implicazioni rilevanti in termini di strategia aziendale. Per questo motivo, la costruzione di un indicatore composito della capacità innovativa biofarmaceutica deve fondarsi su scelte metodologiche rigorose e motivate, prevedendo la selezione di variabili basate su evidenze consolidate e l'impiego di tecniche statistiche adeguate all'aggregazione, la normalizzazione e la verifica della robustezza dei risultati.

Nonostante tali limitazioni, l'indicatore composito offre un potente strumento per rendere leggibile un fenomeno complesso come la capacità innovativa delle imprese biofarmaceutiche, facilitando la comunicazione con decisori, regolatori e opinione pubblica e permettendo al contempo di collocare la performance innovativa delle imprese all'interno di un quadro comparativo più ampio. Proprio grazie alla sua natura sintetica ma

multidimensionale, esso consente di cogliere l'interazione tra fattori interni ed esterni, il ruolo della *path-dependence* e il peso crescente dei modelli di innovazione aperta, offrendo una rappresentazione articolata e coerente di un processo che, per la sua complessità, sfida l'adozione di misure univoche.

3.4.5 Metodologia di costruzione di un indice composito

La costruzione di un indicatore composito presenta una serie di sfide metodologiche che incidono in modo determinante sulla sua affidabilità, robustezza e interpretabilità.

I principali nodi critici da sciogliere sotto il profilo metodologico riguardano in particolare tre aspetti:

1. la normalizzazione delle variabili;
2. l'attribuzione dei pesi alle diverse variabili;
3. l'aggregazione delle variabili in un indice sintetico.

In sintesi, normalizzazione, attribuzione dei pesi e aggregazione sono passaggi interdipendenti che richiedono grande attenzione, poiché ciascuno di essi può modificare sensibilmente l'esito finale e, di conseguenza, le conclusioni tratte dall'indicatore composito.

3.4.6 La normalizzazione delle variabili

Poiché molto spesso gli indicatori elementari sono espressi in unità di misura eterogenee, un primo nodo critico riguarda la normalizzazione delle variabili per trasformarle in valori fra loro comparabili.

Esistono sotto questo profilo diversi metodi, ciascuno con specifici vantaggi e limiti. Occorre evidenziare che la scelta della procedura di normalizzazione non è affatto neutrale, potendo modificare la distribuzione dei dati, influenzare il peso relativo degli indicatori e incidere sulla lettura del fenomeno, soprattutto quando i singoli indicatori presentano polarità diverse (ovvero relazioni positive o negative rispetto al concetto da misurare). Un'altra logica alla base della normalizzazione risiede nel fatto che questo passaggio garantisce una lettura diretta dei valori in termini del fenomeno studiato, così che un aumento degli indicatori normalizzati corrisponda a un aumento dell'indice composito. In altre parole, la normalizzazione permette di tenere conto del segno della relazione tra l'indicatore e il fenomeno da misurare (la cosiddetta "polarità"). A questo proposito, vale la pena notare che alcuni indicatori possono essere positivamente correlati con il fenomeno da misurare (polarità positiva), mentre altri possono essere negativamente correlati (polarità negativa).

- a. Il ranking. Il metodo più semplice è quello del ranking che prevede di ordinare le unità statistiche (ad esempio le imprese) dal migliore al peggiore per ciascun indicatore. Il vantaggio principale è la totale robustezza agli *outlier*: valori anomali o estremi non influenzano in alcun modo la normalizzazione. Questo è utile quando le distribuzioni sono fortemente *skewed* o quando vi è poca fiducia nella qualità dei dati. Tuttavia, il ranking elimina completamente l'informazione sui livelli: un paese che supera di pochissimo un altro su un indicatore avrà lo stesso "vantaggio" di uno che lo supera di dieci volte. Il metodo consente di cogliere differenze solo ordinali, non cardinali. Ciò può risultare fuorviante: un indicatore composito basato unicamente sui ranghi è molto povero di informazioni e non permette di trarre conclusioni sull'intensità delle performance.
- b. La normalizzazione min-max. La normalizzazione min-max trasforma un indicatore in un valore compreso in un intervallo prestabilito, spesso [0,1], sottraendo il minimo e dividendo per il range. È uno dei metodi più intuitivi, spesso usato, anche perché permette una lettura diretta: un valore più alto rappresenta sempre una performance migliore, dopo aver tenuto conto della polarità. Tuttavia, i valori estremi possono ampliare l'intervallo dei valori, comprimendo artificialmente le differenze tra le unità. Allo stesso tempo,

se le performance sono concentrate in un intervallo ristretto, la Min–Max può amplificare le differenze, aumentando l'effetto dell'indicatore sull'indice composito.

- c. Lo Z-score. Lo Z-score è uno dei metodi più diffusi che trasforma i valori in deviazioni standard dalla media. Ogni indicatore assume media zero e deviazione standard uno. È un metodo particolarmente utilizzato quando gli indicatori presentano forti differenze di scala, ma si vuole preservare la variabilità relativa. Gli z-score rendono gli indicatori molto sensibili ai valori estremi: *outlier* positivi o negativi influenzano fortemente la media e la deviazione, amplificando la distanza relativa di tutte le osservazioni. Ciò può essere utile per valorizzare “comportamenti eccezionali”, ma può anche distorcere l'indicatore composito.
- d. Le distanze da un valore di riferimento. Questo metodo misura la distanza di ciascuna unità rispetto a un valore di riferimento. È particolarmente adatto quando il fenomeno in studio è orientato a un obiettivo (es. livelli di emissioni, alfabetizzazione, digitalizzazione). La sua efficacia dipende dalla scelta del riferimento, che non sempre è stabile o statisticamente affidabile.

3.4.7 La definizione dei pesi delle variabili

Un secondo aspetto delicato nella costruzione di un indicatore composito riguarda la definizione dei pesi, ossia la determinazione del contributo che ciascun indicatore apporta al risultato finale.

Anche in questo caso, esistono diversi approcci metodologici, ognuno con implicazioni specifiche.

- a. Pesi uniformi. Un primo metodo è l'assegnazione di pesi uniformi, che rappresenta l'approccio più semplice e trasparente. Tale scelta presuppone che ogni dimensione dell'indicatore composito sia ritenuta ugualmente importante. Come indicato anche dall'OECD (2008), questa decisione risulta particolarmente appropriata in assenza di un solido quadro teorico di riferimento, oppure quando non si dispone di conoscenze sufficienti sulle relazioni causali tra le variabili. È tuttavia importante ricordare che l'assenza di differenziazione nei pesi non equivale all'assenza di una scelta metodologica: l'attribuzione di pesi uguali è essa stessa una decisione normativa, che riflette una precisa visione del fenomeno da misurare.
- b. Budget allocation process. In alternativa, è possibile ricorrere ai giudizi degli esperti tramite procedure partecipative. Il metodo più semplice è il cosiddetto *budget allocation process*, in cui a un panel di esperti viene assegnato un budget di punti da distribuire tra gli indicatori in base alla loro percepita rilevanza. Questa procedura risulta efficace quando il numero di indicatori non è troppo elevato; oltre una decina di variabili (in genere 10–12), gli esperti iniziano infatti a sperimentare un significativo “stress cognitivo”, che può compromettere la qualità delle valutazioni (OECD, 2008).
- c. Tecniche multicriterio. Un'ulteriore possibilità consiste nell'utilizzo di tecniche multicriterio, come l'*Analytic Hierarchy Process* (AHP) proposto da Saaty (1980) che si basa su confronti a coppie tra indicatori o tra dimensioni, da cui viene ricavata una matrice di preferenze che permette di derivare i pesi. Questo approccio consente di rendere esplicite le gerarchie decisionali, ma presenta alcuni rischi: le matrici di confronti possono risultare incoerenti (generando cicli di preferenze) e piccoli errori nei giudizi degli esperti possono avere un impatto significativo sui pesi finali.
- d. Metodi statistici. Accanto ai metodi basati su giudizi soggettivi, esistono poi approcci che fanno uso di metodi statistici, come l'analisi fattoriale o l'analisi delle componenti principali (PCA). Questi metodi derivano i pesi direttamente dalla struttura dei dati: identificano combinazioni lineari di indicatori che spiegano la massima varianza comune e assegnano pesi proporzionali al contributo di ogni variabile a tali componenti. Pur essendo oggettivi dal punto di vista statistico, questi approcci richiedono una forte correlazione tra gli indicatori affinché la riduzione dimensionale sia significativa e, soprattutto, massimizzano la varianza spiegata senza garantire che le combinazioni risultanti riflettano adeguatamente il costruito teorico che si intende misurare.

- e. Determinazione endogena dei pesi. Infine, una diversa famiglia di approcci prevede la determinazione endogena dei pesi, basata esclusivamente sui valori osservati. Tra questi, un ruolo importante è svolto dalla *Data Envelopment Analysis* (DEA) e dal metodo *Benefit of the Doubt* (BoD). Il BoD permette a ciascuna unità statistica di scegliere i pesi che massimizzano la propria performance, entro vincoli predefiniti. Si tratta di un metodo estremamente “parsimonioso” in termini di assunzioni teoriche, poiché evita di imporre giudizi esterni sulla rilevanza degli indicatori. Tuttavia, proprio per questa sua natura, produce pesi che possono variare significativamente da un’unità all’altra, rendendo più difficile il confronto diretto.

3.4.8 *L’aggregazione delle variabili in un indice sintetico*

Infine, la fase di aggregazione costituisce un ulteriore passaggio delicato.

Le tecniche additive, ampiamente utilizzate, implicano una piena compensabilità tra indicatori: un deficit in una dimensione può essere compensato da un buon risultato in un’altra. Approcci meno compensativi, come l’aggregazione geometrica, riducono questa possibilità ma introducono altre ipotesi strutturali. La scelta della funzione di aggregazione deve quindi essere coerente con il significato teorico dell’indicatore composito e con il grado di sostituibilità ritenuto accettabile tra le diverse dimensioni del fenomeno.

3.4.9 *Le dimensioni rilevanti e le variabili di misurazione*

Sulla base dell’analisi delle determinanti e dei principali indicatori proposti in letteratura per la stima della capacità innovativa a livello di impresa, è possibile proporre un primo insieme di variabili utili alla costruzione di un indicatore sintetico e che riflette la multidimensionalità del processo innovativo biofarmaceutico e le relazioni evidenziate nel quadro teorico in precedenza ricostruito.

L’indicatore composito ha l’obiettivo primario di consentire una valutazione in chiave dinamica della capacità innovativa dell’impresa, permettendo inoltre una comparazione fra diverse imprese biofarmaceutiche.

Il sistema di variabili si articola nei seguenti 4 domini e comprende complessivamente 18 variabili:

- a. propensione all’innovazione;
- b. open innovation;
- c. gestione del processo innovativo;
- d. output innovativo/commerciale.

Il primo dominio include le variabili utili a misurare lo sforzo innovativo delle imprese in termini di risorse e competenze interne destinate alle attività di innovazione e di ricerca e sviluppo. Tali variabili comprendono dunque una serie di indicatori tradizionalmente considerati nella letteratura accademica come input del processo innovativo, quali le spese in ricerca e sviluppo totali e il capitale umano dedicato a tali attività, ma anche variabili che possono essere ritenute una proxy qualitativa della capacità innovativa, quali il livello di qualifica del capitale umano, le spese in formazione e le aree terapeutiche presidiate, sulla base del presupposto che il patrimonio di conoscenze dell’impresa sia legato all’ampiezza del proprio portafoglio di progetti innovativi e al possesso e al miglioramento delle proprie competenze interne. Sotto un differente profilo, l’insieme delle variabili considerate può essere interpretata anche come una misura indiretta della absorptive capacity, definita come, in precedenza accennato, come la capacità dell’impresa di riconoscere il valore delle conoscenze esterne, di assimilarle nella propria organizzazione e di svilupparle commercialmente (Cohen and Levinthal 1990). La Tabella 1 riporta una descrizione sintetica delle variabili e la logica sottostante la scelta e l’inclusione dello specifico indicatore all’interno del dominio.

Il secondo dominio (open innovation) si lega a quanto appena osservato con la finalità di dare conto della complessità degli attuali processi di innovazione del settore farmaceutico e biotecnologico e in particolare del ruolo svolto dal ricorso a forme di acquisizione, partnership strategiche, accordi di licensing, collaborazioni con università e centri di ricerca e alleanze verticali e orizzontali e, più in generale, dall'adozione di modelli di open innovation come strumento per condividere e diversificare il rischio delle fasi di ricerca, ampliare le competenze e tecnologie interne e accelerare l'introduzione di nuovi farmaci sul mercato. Nella misura in cui la capacità innovativa delle imprese dipende dall'intensità e dall'ampiezza delle fonti esterne di conoscenza, il dominio integra le variabili relative rispettivamente all'ammontare di risorse destinate alla ricerca e sviluppo esterna e al numero di collaborazioni attive con imprese terze specializzate (CRO, CDMO), start-up, centri di ricerca pubblici e privati e istituzioni universitarie.

Tabella 1. Capacità innovativa e propensione all'innovazione: descrizione delle variabili

Dominio	Indicatore	Descrizione	Razionale
Propensione all'innovazione (PROP)	Intensità della R&S	Rapporto fra la spesa totale in R&S e fatturato	Misura la complessiva propensione dell'impresa alle attività di ricerca e sviluppo (interna, esterna e di sperimentazione clinica).
	Spese interne di R&S	Rapporto fra la spesa in R&S realizzata internamente e la spesa totale in R&S	Misura la rilevanza delle fonti di innovazione interna dell'impresa.
	Capitale umano R&S	Rapporto fra dipendenti impiegati nella R&S e il totale dei dipendenti	Misura il patrimonio interno di conoscenze e competenze dell'impresa e la capacità di identificare e riconoscere conoscenza esterna rilevante.
	Competenze forza lavoro	Percentuale dei dipendenti in possesso di diploma di laurea o dottorato di ricerca	
	Spese in formazione	Percentuale delle spese in formazione del personale sul totale spese del personale	Misura la propensione dell'impresa allo sviluppo e alla crescita delle competenze e delle abilità del personale.
	Aree terapeutiche presidiate	Numero di aree terapeutiche presidiate	Misura l'ampiezza del portafoglio di progetti innovativi e del patrimonio di conoscenze dell'impresa.

La Tabella 2 riporta una descrizione sintetica delle variabili e la logica sottostante la scelta e l'inclusione dello specifico indicatore all'interno del dominio.

Il terzo dominio ha l'obiettivo di stimare la capacità di gestione del processo innovativo caratterizzato, come in precedente accennato da una rilevante complessità specifica e dall'esistenza di un quadro normativo e regolatorio che ne definisce nel dettaglio procedure e modalità di conduzione. La sperimentazione clinica rappresenta una fase centrale nel processo di innovazione biofarmaceutica. In effetti, il numero di studi clinici in corso e l'ammontare di risorse destinate a tali attività rappresentano tradizionali indicatori della capacità innovativa attuale e prospettica del settore, il cui valore risiede inoltre negli effetti di spillover generati sul SSN sia sotto il profilo dell'impatto sulle competenze professionali dei soggetti a vario titolo coinvolti che in relazione ai risparmi conseguiti nella spesa sanitaria.

Tabella 2. Capacità innovativa e open innovation: descrizione delle variabili

Dominio	Indicatore	Descrizione	Razionale
Open innovation (OPEN)	Spese in collaborazione esterne di R&S	Rapporto fra la spesa esterna in R&S e la spesa totale in R&S	Misura la propensione dell'impresa verso modelli di open innovation.
	Licensing-out	Numero di collaborazioni in essere con CRO e CDMO	Misura l'ampiezza delle collaborazioni esterne dell'impresa con soggetti specializzati nella ricerca, nello sviluppo e nella eventuale produzione.
	Licensing-in	Numero di collaborazioni/partnership strategiche con start-up innovative	Misura l'ampiezza delle collaborazioni esterne dell'impresa con start-up finalizzate all'acquisizione di conoscenze e competenze non sviluppate internamente.
	Collaborazioni esterne di ricerca indipendente	Numero di collaborazioni in essere con centri di ricerca pubblici e privati, istituzioni universitarie	Misura l'ampiezza delle collaborazioni esterne dell'impresa a sostegno del sistema della ricerca indipendente.

La valutazione del peso relativo delle diverse fasi della sperimentazione clinica in termini di capacità innovativa non è tuttavia agevole: da un lato, la prevalenza degli studi clinici in Fase II e soprattutto di Fase III può essere interpretata come una potenziale maggiore produttività nel breve periodo dei programmi di ricerca attivati, indicando inoltre una maggiore capacità delle imprese di gestire il processo innovativo attraverso la selezione e l'abbandono nelle fasi iniziali delle pipeline di sperimentazione meno promettenti per concentrare le risorse e accrescere la qualità e la probabilità di successo di quelle che hanno raggiunto le fasi successive; dall'altro, la dinamica degli studi di Fase I rappresenta in ogni caso il risultato di uno sforzo pregresso di ricerca di base e preclinica e dunque una proxy della capacità delle imprese di avviare la sperimentazione di nuovi principi attivi con potenziale terapeutico, oltre che essere il presupposto indispensabile per l'attivazione delle fasi successive di sperimentazione clinica e dunque dell'introduzione di nuovi farmaci in futuro.

Tabella 3. Capacità innovativa e gestione del processo innovativo: descrizione delle variabili

Dominio	Indicatore	Descrizione	Razionale
Gestione del processo innovativo (MANAG)	Spese in sperimentazione clinica di Fase I, II e III	Rapporto fra spese di Fase I, II e III e spesa totale in sperimentazione clinica	Misura la capacità dell'impresa di avanzare nelle diverse fasi del processo innovativo farmaceutico.
	Numero di studi clinici attivi di Fase I, II e III	Rapporto fra il numero di studi clinici di Fase I e il numero totale di studi clinici.	Misura l'ampiezza della fase di sperimentazione del processo innovativo farmaceutico.
	Tasso di successo clinico	Rapporto fra numero di farmaci che ottengono approvazione regolatoria e numero di farmaci oggetto di sperimentazione clinica.	Misura la capacità interna di selezione e gestione dei trial clinici.
	Tempo di sviluppo (cycle time)	Numero di mesi necessari per passare dalla fase di sviluppo clinico all'approvazione regolatoria	

Le diverse fasi sono peraltro caratterizzate da tassi di successo differenti, sebbene in un quadro che complessivamente ha portato ad una riduzione del tasso di successo dei programmi di sperimentazione clinica a livello globale, stimato nel 2024 in circa il 7% in termini compositi (inclusendo non solo le tre fasi di sperimentazione, ma anche l'approvazione regolatoria). D'altra parte, gli studi clinici si caratterizzano per livelli differenti di complessità in termini di numero di endpoint (ovvero le specifiche variabili scelte e utilizzate per misurare e valutare l'obiettivo clinico), centri, paesi, pazienti e criteri di ammissibilità, nonché la durata stessa della fase di sperimentazione. In questa prospettiva, la capacità innovativa può essere stimata attraverso l'aumento del tasso di successo clinico e la riduzione dei tempi di sviluppo e approvazione regolatorio come proxy delle competenze delle imprese di pianificazione delle sperimentazioni cliniche, di efficienza operativa e di gestione del reclutamento dei pazienti e dei centri coinvolti.

L'ultimo dominio è infine legato alla valutazione degli output del processo innovativo sia in termini di prodotto che sotto il profilo più strettamente commerciale. L'efficacia di un programma di ricerca può essere in prima istanza verificata attraverso la dinamica delle domande di brevetto presentate dalle imprese. Pur essendo un tradizionale indicatore della capacità innovativa delle imprese, il cui ampio utilizzo si giustifica in larga misura nella disponibilità dei relativi dati, è bene osservare come solo una piccola percentuale dei brevetti presentati si trasformi in prodotti innovativi lanciati sul mercato, in particolare in un settore come quello biofarmaceutico caratterizzato da lunghi e costosi processi di sviluppo e di sperimentazione. Si consideri che, sulla base degli ultimi dati IQVIA, oltre i tre quarti dei farmaci immessi in commercio nel 2024 sono stati lanciati più di 10 anni dopo la prima domanda di brevetto e, come già in precedenza evidenziato, il tasso di successo dei programmi di sperimentazione clinica a livello globale è stimato in circa il 7% nel 2024.

Tabella 4. Capacità innovativa e output: descrizione delle variabili

Dominio	Indicatore	Descrizione	Razionale
Output innovativo/commerciale (OUT)	Brevetti	Numero di brevetti registrati sviluppati internamente	Misura la capacità dell'impresa di presidiare le fasi iniziali del processo innovativo e di individuare nuove entità molecolari o biologiche da avviare alle fasi successive di sperimentazione clinica.
	Prodotti immessi sul mercato dall'impresa	Numero di nuove entità molecolari o biologiche (NME/NBE) oggetto di approvazione regolatoria e immessi sul mercato	Misura la capacità dell'impresa di generare innovazione in termini di output.
	Farmaci innovativi	Numero di farmaci riconosciuti come innovativi dalle principali agenzie regolatorie.	Misura la capacità di generare farmaci commerciabili caratterizzati da innovatività riconosciuta sotto il profilo normativo.
	Quota di fatturato da prodotti nuovi	Quota del fatturato totale derivante dalla vendita di prodotti considerati nuovi per il mercato.	Misura l'impatto economico e finanziario dei farmaci introdotti sul mercato, oltre la rilevanza clinica.

Sotto questo profilo, il numero di nuove entità molecolari o biologiche approvate dalle agenzie regolatorie e i ricavi generati dai nuovi farmaci rappresentano le principali proxy dell'output delle attività di ricerca e sviluppo sia in termini di rilevanza clinica che di impatto commerciale. Quest'ultimo va considerato non solo e non tanto nella prospettiva del ritorno finanziario degli investimenti delle imprese, quanto nella possibilità di alimentare successivi flussi di spesa in ricerca e sviluppo garantendo la sostenibilità del processo innovativa. Sotto il profilo dell'impatto clinico dell'innovazione prodotta, una proxy può essere rappresentata dal riconoscimento sotto il profilo normativo del carattere di innovatività del farmaco che, in Italia, è legato alla valutazione di quanto una nuova terapia sia necessaria per rispondere ai bisogni terapeutici di una popolazione di pazienti e dell'entità del beneficio clinico apportato rispetto alle alternative terapeutiche.

In questa fase preliminare di analisi, si è scelto di non includere nel computo dell'indicatore sintetico le variabili relative al contesto istituzionale e regolatorio. Sebbene di assoluto rilievo, questi fattori necessitano di essere considerati e eventualmente declinati in relazione agli obiettivi specifici dell'analisi. La capacità innovativa delle imprese multinazionali biofarmaceutiche riflette infatti scelte che coinvolgono un duplice livello di analisi: il primo relativo alle strategie di sviluppo dei prodotti a livello di gruppo; il secondo riguardante invece la distribuzione territoriale delle attività innovative fra le diverse società controllate nei differenti ambiti geografici. La selezione dell'unità di analisi, se a livello di gruppo multinazionale o di singola società controllata, è dunque rilevante per l'effettiva comprensione del fenomeno a livello di impresa e del potenziale impatto sullo stesso delle variabili di natura istituzionale e regolatoria. A titolo di esempio, l'ammontare delle risorse destinate alle attività di ricerca e sviluppo e di sperimentazione clinica realizzato dalle società controllate sono il risultato non solo di decisioni autonome di investimento, ma in larga misura di una valutazione operata dalla holding che considera una pluralità di fattori che, da un lato, riflettono sicuramente la capacità innovativa della società controllata, in termini di patrimonio interno di conoscenze e competenze detenute e di abilità di selezione e di gestione dei trial clinici e, dall'altro, dipendono dalle possibili strategie di commercializzazione sui diversi mercati geografici caratterizzati da politiche sanitarie e regolamentazione dei prezzi differenti.

Il perimetro effettivo delle variabili incluse nell'indicatore composito richiede infine di essere valutato sulla base della disponibilità e della qualità dei dati e della verifica delle relazioni statistiche fra le diverse variabili.

3.4.10 *L'indicatore composito della capacità innovativa di imprese farmaceutiche americane in Italia*

Per la costruzione di un indicatore composito, la prima fase consiste nella normalizzazione degli indicatori elementari. Sotto il profilo metodologico, si adotta il metodo della distanza dal punto ideale al fine di riformulare gli indicatori affinché risultino misurabili nell'intervallo [0,1].

Indicando con I_{ij} il valore dell' i -esimo indicatore elementare per la j -esima impresa farmaceutica, l'indicatore normalizzato I_{ij}^* è definito come:

$$I_{ij}^* = \frac{I_{ij} - I_i^{\min}}{I_i^{\max} - I_i^{\min}},$$

dove $i = 1, \dots, n$ identifica gli n indicatori elementari complessivamente considerati nelle quattro dimensioni dell'indice (propensione all'innovazione, open innovation, gestione del processo innovativo, output innovativo), mentre $j = 1, \dots, m$ rappresenta le m imprese analizzate. I valori $I_i^{\min}$ e $I_i^{\max}$ corrispondono, rispettivamente, al

valore minimo e massimo assunti dall' i -esimo indicatore elementare nel campione. Per costruzione, l'indicatore normalizzato soddisfa la condizione $0 \leq I_{ij}^* \leq 1$.

L'attribuzione dei pesi impiega l'*Analytic Hierarchy Process* (AHP) basato sulla costruzione di una struttura gerarchica multilivello che ordina in modo coerente gli indicatori elementari e le dimensioni aggregate dell'indice.

Per derivare un peso per ciascun indicatore di un determinato livello, rappresentativo della sua importanza relativa nella determinazione dell'indice del livello superiore, l'AHP utilizza confronti a coppie tra indicatori dello stesso livello, fondati su giudizi verbali che esprimono la maggiore o minore rilevanza di un indicatore rispetto a un altro. Tali giudizi vengono convertiti in valori numerici secondo la scala di Saaty, formando una matrice quadrata W di dimensione $n \times n$ di confronti a coppie, caratterizzata da elementi diagonali pari a 1 e da elementi fuori diagonale tali che $w_{ik} = x$ e $w_{ki} = x^{-1}$ per ogni $i \neq k$ con $i, k = 1, \dots, n$.

I pesi sono ottenuti calcolando l'autovettore corrispondente all'autovalore massimo della matrice W e normalizzandolo affinché la loro somma sia pari a 1. In condizioni di perfetta consistenza dei giudizi, l'autovalore massimo $\alpha_{\max}$ è pari al numero n degli indicatori considerati; in caso contrario, $\alpha_{\max} > n$. La coerenza della matrice dei giudizi è valutata tramite l'indice di consistenza:

$$CI = \frac{\alpha_{\max} - n}{n - 1},$$

che assume valore 0 in condizioni di massima consistenza. In accordo con la letteratura, un valore $CI \leq 0,1$ è considerato indicativo di una consistenza adeguata.

L'applicazione della procedura consente di ottenere, per ciascuna dimensione d , i pesi degli indicatori elementari $\{h_i^{(d)}\}$, tali per cui:

$$\sum_{i=1}^{n_d} h_i^{(d)} = 1,$$

e i pesi delle quattro dimensioni – propensione all'innovazione (PROP), open innovation (OPEN), gestione del processo innovativo (MANAG), e output innovativo/commerciale (OUT) – dell'indice composito tali per cui:

$$\sum_{d=1}^4 k_d = 1.$$

Sulla base della metodologia appena descritta è possibile derivare un indice composito per ciascuno dei quattro domini identificati come esplicativi della capacità innovativa.

La prima dimensione considerata riguarda la propensione all'innovazione (PROP), costruita aggregando sei indicatori elementari che descrivono l'intensità dell'impegno innovativo delle imprese farmaceutiche e la loro

dotazione di risorse interne orientate alla ricerca. In particolare, la dimensione include misure dell'intensità della R&S, del peso relativo delle attività interne di ricerca, della dotazione di capitale umano dedicato alla R&S, del livello di competenze della forza lavoro, degli investimenti in formazione e dell'ampiezza delle aree terapeutiche presidiate. Dopo la normalizzazione degli indicatori e l'attribuzione dei pesi tramite AHP, l'indicatore sintetico della propensione innovativa è calcolato come:

$$PROP_j = \sum_{i=1}^6 I_{ij}^* h_i^{(PROP)}$$

dove

- I_{ij}^* = i-esimo indicatore elementare normalizzato per la j-esima impresa farmaceutica;
- $h_i^{(PROP)}$ = peso dell'indicatore i-esimo ottenuto con AHP;
- $\sum_{i=1}^6 h_i^{(PROP)} = 1$.

La seconda dimensione riguarda l'orientamento dell'impresa verso pratiche di open innovation (OPEN), dimensione costruita aggregando quattro indicatori elementari che descrivono l'ampiezza e la natura delle collaborazioni esterne attivate nell'ambito delle attività di R&S. La dimensione comprende: la quota di spesa esterna in R&S sul totale degli investimenti (che cattura il grado di apertura dell'impresa verso fonti esterne di innovazione), il numero di accordi di licensing-out con CRO e CDMO (indicativi dell'esternalizzazione delle attività di ricerca, sviluppo e eventuale produzione), il numero di accordi di licensing-in con start-up innovative (volti all'acquisizione di conoscenze e tecnologie non sviluppate internamente), e il numero di collaborazioni attivate con centri di ricerca pubblici e privati nell'ambito della ricerca indipendente. Una volta normalizzati gli indicatori elementari e attribuiti i pesi tramite AHP, l'indicatore sintetico di open innovation è calcolato come:

$$OPEN_j = \sum_{i=1}^4 I_{ij}^* h_i^{(OPEN)}$$

dove

- I_{ij}^* = i-esimo indicatore elementare normalizzato per la j-esima impresa;
- $h_i^{(OPEN)}$ = peso dell'indicatore i-esimo ottenuto con AHP;
- $\sum_{i=1}^4 h_i^{(OPEN)} = 1$.

La terza dimensione analizzata attiene alla gestione del processo innovativo (MANAG), costruita aggregando quattro indicatori elementari che misurano l'efficacia con cui l'impresa conduce, organizza e porta a compimento le diverse fasi della sperimentazione clinica. La dimensione comprende: la distribuzione della spesa tra le fasi I, II e III della sperimentazione clinica, che riflette la capacità dell'impresa di far progredire i propri progetti lungo il percorso di sviluppo; il numero di studi clinici attivi nelle diverse fasi, indicativo dell'ampiezza del portafoglio sperimentale; il tasso di successo clinico, che misura la capacità dell'impresa di selezionare e gestire efficacemente i candidate drugs fino all'approvazione regolatoria; e infine il tempo di sviluppo (cycle time), espresso in mesi necessari per passare dalla sperimentazione all'autorizzazione, rappresentativo dell'efficienza

temporale dell'intero processo. Come per le altre dimensioni, gli indicatori sono normalizzati e ponderati tramite AHP, e l'indicatore sintetico di gestione del processo innovativo è definito come:

$$MANAG_j = \sum_{i=1}^4 I_{ij}^* h_i^{(MANAG)}$$

dove

- I_{ij}^* = i-esimo indicatore elementare normalizzato per la j-esima impresa;
- $h_i^{(MANAG)}$ = peso dell'indicatore i-esimo ottenuto con AHP;
- $\sum_{i=1}^4 h_i^{(MANAG)} = 1$.

La quarta dimensione è relativa, infine, all'output innovativo e commerciale (OUT), costruita aggregando quattro indicatori elementari che misurano i risultati tangibili del processo di innovazione farmaceutica, sia in termini clinici sia in termini economici e regolatori. La dimensione include: il numero di brevetti sviluppati internamente, indicativo della capacità dell'impresa di generare nuove conoscenze e presidiare le fasi iniziali dell'attività innovativa; il numero di nuove entità molecolari o biologiche (NME/NBE) approvate e immesse sul mercato, che riflette la capacità di tradurre la ricerca in nuovi prodotti; il numero di farmaci riconosciuti come innovativi dalle autorità regolatorie, misura della qualità e rilevanza terapeutica dell'innovazione generata; e infine la quota di fatturato derivante da prodotti nuovi, che cattura l'impatto economico dei risultati innovativi. Come per le altre dimensioni, gli indicatori elementari sono normalizzati e ponderati tramite AHP, e l'indicatore sintetico di output innovativo è definito come:

$$OUT_j = \sum_{i=1}^4 I_{ij}^* h_i^{(OUT)}$$

- I_{ij}^* = i-esimo indicatore elementare normalizzato per la j-esima impresa;
- $h_i^{(OUT)}$ = peso dell'indicatore i-esimo ottenuto con AHP;
- $\sum_{i=1}^4 h_i^{(OUT)} = 1$.

Una volta costruite le quattro dimensioni (PROP, OPEN, MANAG e OUT) è possibile procedere alla definizione di un indice composito di capacità innovativa. Tale indice consente di sintetizzare in un'unica misura scalare la posizione relativa delle imprese lungo le principali dimensioni del processo innovativo, tenendo conto del diverso contributo che ciascuna dimensione apporta alla capacità innovativa complessiva. A tal fine, ai quattro sub-indicatori viene attribuito un peso k_d , derivato anch'esso tramite AHP, che riflette l'importanza relativa di ciascuna dimensione nel determinare il livello complessivo di capacità innovativa.

L'indicatore finale (Innovative Capacity Index, ICI), che assume valori nell'intervallo $[0,1]$, è definito come:

$$ICI_j = \sum_{d=1}^4 k_d S_{dj}$$

dove S_{dj} indica il valore assunto dall'impresa j nella dimensione $d = 1, \dots, 4$ (PROP, OPEN, MANAG, OUT) e i pesi k_d soddisfano il vincolo $\sum_{d=1}^4 k_d = 1$. L'indice così costruito consente una valutazione comparativa della capacità innovativa delle imprese farmaceutiche, integrando in un'unica misura gli sforzi, la gestione, l'apertura e gli output del processo di innovazione.

3.5 Innovazione dei prodotti e dei processi produttivi per la sostenibilità

Molte delle imprese considerate nel campione sostengono numerose iniziative di divulgazione medica e scientifica a beneficio delle Comunità, particolarmente nelle aree terapeutiche dove sono maggiormente presenti con i loro farmaci. Si tratta di progetti realizzazioni con Associazioni mediche, Associazioni di stakeholders (*caregivers*, pazienti), Società scientifiche, finalizzati in primo luogo alla prevenzione e diagnosi di possibili patologie, ma anche al sostegno durante la malattia e le terapie, alla sensibilizzazione sui rischi ecc.

Le imprese americane che gestiscono siti produttivi in Italia mostrano un significativo impegno per la creazione di valore ambientale e sociale insieme a quello economico. Le evidenze più significative sul piano ambientale sono: i) installazione di strutture per la produzione di energia elettrica da fonti rinnovabili (Solare) con l'obiettivo di raggiungere l'autosufficienza energetica; ii) dispositivi per il trattamento delle acque industriali, per favorirne il riuso e ridurre l'uso delle falde.

Si riporta in sintesi l'orientamento di un'altra delle aziende del campione con una forte presenza produttiva nel Paese:

Ogni nuovo investimento nella produzione tiene conto della sostenibilità ambientale. Progettiamo i nostri siti con l'obiettivo di ridurre la propria impronta ecologica, con obiettivi ambiziosi per il 2030, tra cui la neutralità carbonica e l'utilizzo del 100% di energia rinnovabile. Con tale obiettivo, già nel 2023, il nostro principale sito produttivo in Italia ha completato un nuovo impianto di trigenerazione da 4,3 MW. La costruzione di questa nuova unità, iniziata ad aprile 2020 durante la pandemia, ha visto un investimento di oltre 9 milioni di euro e ha incrementato l'efficienza energetica del 15% circa rispetto al passato.

Come in altri settori, anche nel farmaceutico, le imprese patiscono alcune regolamentazioni della UE eccessivamente penalizzanti, anche a fronte dei concreti benefici sull'ambiente e sulle persone che generano attraverso le loro strategie ESG. Una parte rilevante delle imprese risulta molto preoccupata per la direttiva UE 2024/3019, entrata in vigore il 1° gennaio 2025, e finalizzata a ridurre l'inquinamento delle acque reflue urbane, attribuibile ai farmaci e ai cosmetici. Introduce il principio della responsabilità estesa del produttore (EPR) con l'onere di finanziare almeno l'80% dei costi per l'adeguamento degli impianti di trattamento delle acque urbane⁷⁰.

⁷⁰ Interessante ricordare che Egualia, associazione dei produttori di farmaci equivalenti (particolarmente colpiti da questo onere, dato il loro prezzo di vendita intrinsecamente molto basso) ha impugnato tale direttiva davanti alla Corte di Giustizia UE.

4. L'ATTRATTIVITÀ DELL'ITALIA PER LE IMPRESE FARMACEUTICHE AMERICANE

La valutazione dell'attrattività dell'Italia per le imprese americane deve essere inquadrata nella prospettiva delle seguenti condizioni di fondo illustrate in precedenza: a) il regresso dell'Europa rispetto a Stati Uniti e Cina come contesti di sviluppo dell'innovazione; b) l'evidenza che i grandi Gruppi Statunitensi e anche quelli di altri Paesi localizzano la propria ricerca di base e la gestione dello sviluppo clinico nello stesso Stato (Regione) o in molti casi, addirittura nella stessa città dove ha sede la casa madre⁷¹; c) la concentrazione degli investimenti in particolare della ricerca più innovativa nei pochi eco-sistemi internazionali di maggiore eccellenza.

4.1 La posizione dell'Italia nella ricerca di base

Abbiamo già accennato del fatto che l'Italia sia assai poco attrattiva per la ricerca finalizzata alla “discovery” di principi attivi/molecole, mentre è un contesto abbastanza rilevante per la ricerca clinica e la manifattura. Questo implica che, nella strategia di innovazione dei Gruppi internazionali, le Società italiane abbiano un ruolo “esecutivo” (partecipazione ai trial clinici internazionali) e non di direzione scientifica globale. Di conseguenza, in Italia, è investita una quota inevitabilmente limitata delle risorse allocate complessivamente alla Ricerca e sviluppo dai gruppi americani (sia in valore assoluto, sia in proporzione alle varie grandezze economiche dell'azienda).

Questa evidenza è pienamente confermata da tutto il campione di aziende americane oggetto della presente analisi. La motivazione primaria è che la ricerca di base è concentrata soprattutto in laboratori collocati nello stesso territorio della casa madre, con qualche possibile ulteriore Centro di ricerca localizzati nei cluster delle “life science” più avanzati a livello globale.

Per la stessa ragione, non sono significative comparazioni con gli investimenti in R&S realizzati in Italia dai Gruppi di matrice italiana; investimenti per altro, largamente inferiori a quelli realizzati complessivamente dai principali gruppi americani e in genere internazionali. Alcune compagnie farmaceutiche italiane⁷² sono effettivamente impegnate nella ricerca di base e destinano risorse molto ingenti in proporzione al volume d'affari e ai margini economici operativi mediamente realizzati; valori, tuttavia, molto minori di quelli investiti a livello internazionale dai gruppi americani (e di altri Paesi) presenti in Italia. Anche per questo, in genere, le imprese italiane si focalizzano solo su nicchie terapeutiche.

Va sottolineato che diversi gruppi farmaceutici americani hanno collocato in Europa un proprio centro di eccellenza nella ricerca di base. Principalmente, in Gran Bretagna e precisamente nel cluster Oxford-Cambridge e nell'area metropolitana di Londra. Pfizer ha addirittura collocato a Londra un “Global R&S center”. Nell'ultimo ventennio almeno, l'Inghilterra è stata molto attrattiva per la notevole presenza di realtà biotecnologiche e l'eccellenza scientifica dei dipartimenti universitari, fortemente orientati alla collaborazione con le imprese farmaceutiche. La Svizzera è un altro polo rilevante nella ricerca “discovery”, con la presenza di centri di molti gruppi americani e internazionali. Le case madri dei grandi gruppi di matrice svizzera hanno naturalmente favorito il posizionamento internazionale del Paese nella ricerca; molto rilevante è anche il sistema regolatorio favorevole

⁷¹ Si veda su questo una interessante tabella relativa appunto alla localizzazione delle attività di R&D dei venticinque principali gruppi farmaceutici e biotech nel mondo, rispetto alla sede della Casa madre in Charles River Associates (2021), pag.58.

⁷² In Particolare, Recordati e Chiesi.

e condizioni di lavoro molto vantaggiose che hanno facilitato l'attrazione di molti scienziati e ricercatori di alto livello. Anche Olanda/Belgio (Beerse, Laiden, Amsterdam) e Germania (Monaco) sono poli della ricerca con una presenza rilevante di grandi gruppi americani e internazionali, grazie, di nuovo, al forte dinamismo del comparto biotecnologico, alla notevole efficienza delle condizioni di lavoro, alla regolamentazione favorevole e ad un buon sistema incentivate per la ricerca farmaceutica.

La debolezza dell'Italia rispetto a questi fattori è evidente e si riassume in due aspetti essenziali: la mancanza di grandi poli biotecnologici, integrati con grandi gruppi globali; una regolamentazione non attenta (e per alcuni aspetti, non favorevole) a supportare la ricerca di base, creando le condizioni perché sia attuata con la massima efficienza.

In Italia sono appena 460 circa le imprese biotech nell'ambito "Scienze della vita"; per altro, un terzo di queste non ha specifiche attività di ricerca. Gli investimenti in R&S di questo aggregato supera di poco i €2 miliardi. La Lombardia è decisamente l'area con maggiore concentrazione, con il 27% del totale delle imprese e il 51% del fatturato e il 36% degli investimenti in R&S. Abbiamo valori molto inferiori rispetto a Francia, Spagna, UK e Germania; in termini di investimenti siamo dietro anche a Svizzera, Danimarca e Belgio; siamo deficitari sia per quanto concerne gli investimenti privati sia quelli pubblici. Va anche considerato che due terzi delle imprese biotech sono di microdimensioni e solo il 18% circa sono di medie o grandi dimensioni. La larga maggioranza delle aziende ha, quindi, scarsa capacità di impegnarsi in progetti complessi e ad alto rischio. Infine, con alcune eccezioni rilevanti, la connessione impresa-università non è strutturale, lasciata principalmente all'iniziativa di singoli professori e ostacolata da iter amministrativi piuttosto farraginosi.

Anche sul piano della finanza, l'Italia è in una situazione di forte debolezza, risultando agli ultimi posti tra i Paesi UE in termini di investimenti di Venture Capital nel Biotech. Si rilevano, tuttavia, alcuni segnali positivi: dal 2020, i tassi di crescita sono stati molto alti e ben superiori alla media UE e anche a Paesi come UK, Francia, Germania e Spagna; si può quindi sperare che nel medio termine, anche l'Italia raggiunga un primo livello di dimensione significativa di investimenti e operazioni. È molto rilevante l'impegno istituzionale sia con la rilevante quota di investimenti nell'ambito PNRR destinati appunto alle biotecnologie⁷³, sia con l'avvio nel 2021 del Fondo innovazione di CDP Venture Capital Sgr.

Pur avendo beneficiato di una certa crescita in questi ultimi anni, il settore biotecnologico in Italia rimane largamente meno diffuso rispetto alle principali aree europee e naturalmente negli Stati Uniti e ormai anche in Cina. Mancano imprese di dimensioni e rilievo internazionali tali da poter agire come "campioni nazionali", trainanti del rafforzamento degli eco-sistemi esistenti in Italia e attrattivi rispetto alle BP internazionali. È significativo a riguardo che, le due acquisizioni più rilevanti da parte di aziende farmaceutiche italiane hanno riguardato imprese biotecnologiche di matrice estera⁷⁴.

⁷³ Si ricorda che per la "Missione 6" Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN per favorire il trasferimento tecnologico tra ricerca e impresa" è stato allocato un finanziamento di €520 milioni.

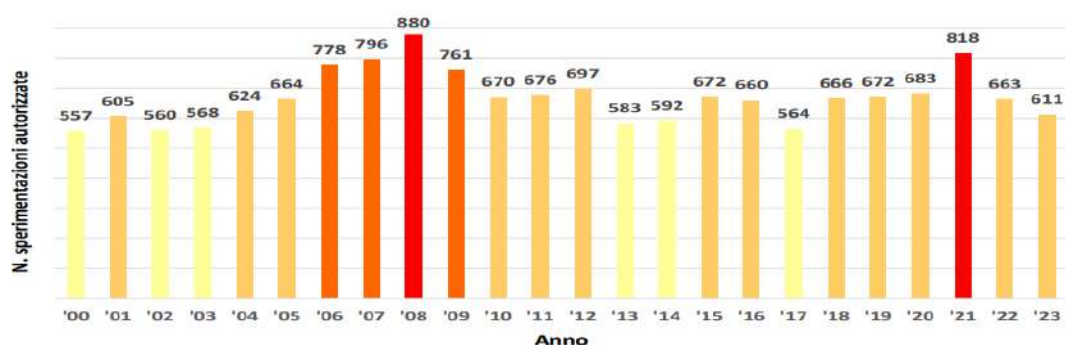
⁷⁴ Chiesi è la più attiva: acquisizione di Amryt Pharma (2023, 1,25 mld \$) per malattie rare; Menarini: acquisizioni più mirate, soprattutto in oncologia (es. Stemline Therapeutics, 2020, USA). Recordati: punta su *rare disease*, ma tramite licensing e partnership, non grandi acquisizioni biotech. Il modello prevalente: licensing + piccole acquisizioni + partnership R&D con biotech e università.

4.2 L'andamento della ricerca clinica in Italia

Il Rapporto Nazionale, pubblicato annualmente da AIFA⁷⁵ evidenzia un andamento della “sperimentazione clinica” in Italia, piuttosto stabile, ormai da molti anni, ma con un valore complessivo nell’ultimo decennio, di gran lunga più modesto di quello di Germania, Francia, UK e Spagna⁷⁶.

Con l’eccezione dei picchi nel 2006-2008 e nel 2021, il numero complessivo annuo di sperimentazioni autorizzate dall’autorità competente (che a partire dal 2013 è AIFA) è stato sempre tra circa 550 e un poco al di sotto di 700; negli ultimi anni si era attestato su valori superiori a 660, ma il 2023 ha registrato una contrazione a 611 (Fig. 4.1)

Fig. 4.1. Numero di sperimentazioni autorizzate dall’autorità competente



Fonte: AIFA (2024), pag.13

Per quanto concerne la distribuzione degli studi per “fase”, è evidente la preponderanza degli studi in fase III, che nel quadriennio 2020-2023, comprendono circa il 43% del totale, valore abbastanza stabile negli anni. Gli studi in fase I (che comprendono anche quelli relativi a Fasi I-II e I-III) sono al 15%, ma in aumento nel periodo; la fase II (insieme alla fase II-III) è a poco più del 36% anch’essa stabile; molto inferiori i numeri relativi a fase IV e studi osservazionali (Tab.4.1).

In Italia, risulta preponderante il numero di studi clinici promossi da soggetti profit: nel 2023 sono stati l’83% del totale, pari quindi ad un totale di 511 studi; si tratta di un valore in leggera diminuzione rispetto all’anno precedente, ma in significativa crescita rispetto al 77% circa del biennio 2020-21. Il peso degli studi non profit che rimane dunque al di sotto del 20% è decisamente inferiore a quello medio complessivo nei Paesi UE⁷⁷.

⁷⁵ Si veda: AIFA (2024) La Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 21° Rapporto Nazionale.

⁷⁶ Di Tonno, D.; Perlin, C.; Loiacono, A.C.; Giordano, L.; Martena, L.; Lagravinese, S.; Rossi, F.; Marsigliante, S.; Maffia, M.; Falco, A.; et al. Trends of Phase I Clinical Trials in the Latest Ten Years across Five European Countries. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 14023.

⁷⁷ Si veda AIFA (2024), pag.30.

Tab. 4.1. Numero di sperimentazioni per Fase, periodo 2020-2023

Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC
2020	75	11,0	256	37,5	314	46,0	37	5,4	1	0,1	683
2021	110	13,4	315	38,5	342	41,8	50	6,1	1	0,1	818
2022	126	19,0	222	33,5	272	41,0	43	6,5	0	0,0	663
2023	110	18,0	219	35,8	258	42,2	20	3,3	4	0,7	611
Totale	421	15,2	1.012	36,5	1.186	42,7	150	5,4	6	0,2	2.775

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III, mentre l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

Fonte: AIFA (2024), pag.14

Sempre i dati AIFA evidenziano come nel 2023 circa l'85% delle sperimentazioni sono state di tipo "multicentrico", valore sostanzialmente analogo a quello degli anni precedenti. L'86% sono sperimentazioni internazionali (e il 72% multicentriche internazionali).

Importante rilevare la suddivisione delle sperimentazioni autorizzate per tipologia di medicinale. Sono considerate le seguenti fattispecie: i) principio attivo di natura chimica; ii) principio attivo di natura biologica/biotecnologica; iii) ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product); iv) principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica. I valori del 2023 sono analoghi a quelli dell'anno precedente con oltre il 55% delle sperimentazioni che riguardano principi attivi di natura chimica, mentre quelli biotecnologici sono a poco più di un terzo del totale. Si sottolinea che gli ATMP sono solo al 5%, pur in leggera crescita (Tab. 4.2)

Tab. 4.2. Sperimentazioni autorizzate per tipologia di medicinale

Tipologia	2023	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	339	55,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	212	34,7
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	31	5,1
ATMP	29	4,7
Totale	611	100,0

Fonte: AIFA (2024), pag.26

Anche in Italia, è significativo il coinvolgimento delle CRO nella realizzazione degli studi clinici; l'ultima rilevazione disponibile⁷⁸ indica che oltre il 50% degli studi hanno beneficiato del supporto più o meno esteso di CRO. Il 60% circa delle CRO operanti in Italia appartiene a gruppi internazionali.

Un altro aspetto significativo della ricerca clinica in Italia è la diffusione degli studi nell'ambito delle malattie rare⁷⁹. Ben il 31% circa delle autorizzazioni ha riguardato tale ambito, con una punta al 35% per quanto riguarda gli studi in fase I. Negli studi su farmaci per le malattie rare, quasi il 9% riguardano ATMP e il 35% principi attivi biotecnologici. Inoltre, il 46% dei trial clinici attivi e il 34% di quelli completati nel triennio 2019-2021 era relativo a progetti dedicati a Malattie Rare⁸⁰; questi valori collocano l'Italia ai primissimi posti tra i Paesi europei.

Per quanto riguarda gli studi clinici con promotore "profit" (511 nel 2023), è significativo osservare che il primo 50% di essi è realizzato solo da imprese di gruppi esteri, con i primi sei che realizzano circa il 20% del totale degli studi.

Un recentissimo documento curato da Farindustria⁸¹ presenta un quadro dettagliato delle criticità della ricerca clinica emerse dall'analisi di quasi 250 sperimentazioni condotte nel biennio 2023-2024 dall'insieme di imprese farmaceutiche maggiormente impegnate nella ricerca, molte delle quali di matrice statunitense.

Da questa indagine emerge che, per quanto concerne l'attivazione dei centri, le problematiche più diffuse riguardano la contrattualistica, in particolare agli aspetti di negoziazione del budget, e gli aspetti legati alla privacy (la condivisione e il trattamento dei dati personali dei pazienti).

Nella conduzione delle sperimentazioni cliniche e arruolamento dei pazienti, la questione più rilevante è la carenza di personale dedicato alla ricerca e la collaborazione non ottimale tra i diversi dipartimenti coinvolti negli studi. Sono inoltre emerse ulteriori difficoltà di carattere organizzativo nella gestione quotidiana degli studi, in particolare per quanto riguarda l'integrazione dei protocolli sperimentali nei percorsi assistenziali ordinari. Questa integrazione risulta spesso complessa e ostacola la conciliazione tra attività assistenziali e attività di ricerca, riducendo concretamente la disponibilità dei medici a partecipare attivamente agli studi.

Si osserva anche che le esigenze connesse alla realizzazione dello studio clinico comporta in molti casi un carico di lavoro troppo intenso rispetto alle risorse disponibili nei centri coinvolti; questo carico è enfatizzato dalla crescente complessità dei protocolli (aumento delle visite e delle procedure) e dall'assenza di percorsi standardizzati e condivisi per garantire l'esecuzione tempestiva degli esami previsti dal protocollo.

Ulteriore criticità (per altro, riscontrabile anche in molti altri Paesi) riguarda la necessità di individuare i pazienti con caratteristiche molto specifiche e la presenza di pochi centri specializzati, in particolare per le ricerche nell'ambito delle malattie rare. Su questa questione pesa anche la mancanza di un sistema a rete di centri, in grado di gestire in modo "sistemico" domanda e offerta di pazienti.

⁷⁸ Si tratta di una rilevazione effettuata da AICRO (associazione di categoria delle CRO) nel 2019, sulle loro associate.

⁷⁹ Nella UE, si considera "rara" una patologia che si presenta in una percentuale della popolazione al di sotto dello 0,05% (5 casi ogni 10.000 persone).

⁸⁰ Si veda: BioItaly (2022) Le imprese di biotecnologie in Italia Facts&Figures, pag.46.

⁸¹ Cfr. (Farindustria: Indagine sui tempi di attivazione dei centri clinici di ricerca e sull'arruolamento dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche in Italia dopo l'implementazione del Regolamento UE N.536/2014 – Luglio 2025.

L'indagine ha evidenziato che il tempo medio complessivo di attivazione dei centri e arruolamento del primo paziente sono pari a 151 giorni dalla notifica in CTIS, con una mediana di 117 giorni. È però significativa la variabilità nei tempi e nelle performance rilevate nell'insieme di strutture operative in Italia, conseguenza del non omogeneo adattamento al nuovo quadro regolatorio introdotto dal Regolamento (EU) n. 536/2014, proprio per armonizzare e rendere più efficiente su scala europea la gestione degli studi clinici.

L'analisi ha messo in luce come, nei centri italiani, la capacità di arruolamento sia spesso condizionata negativamente dai lunghi tempi richiesti per l'attivazione delle sperimentazioni cliniche. Questi ritardi compromettono direttamente la finestra temporale utile all'arruolamento. Nei Paesi in cui l'attivazione dei centri di ricerca risulta più rapida, infatti, il raggiungimento del target avviene prima, riducendo le opportunità per i centri italiani. Paesi come Spagna e Francia, pur avendo tempistiche simili alle nostre per attivazione e arruolamento dei pazienti, riescono ad avviare molto prima le sperimentazioni cliniche perché la fase di attivazione dei Centri e l'iter autorizzativo a livello europeo procedono in parallelo, accelerando l'intero processo.

Altri studi⁸² segnalano il persistere di alcune criticità nel sistema dei comitati etici; in particolare: i) numero di componenti molto elevato e conseguente lentezza decisionale; ii) assenza di un collegamento strutturato tra i vari Comitati; iii) carichi di lavoro dei comitati molto disomogenei (in particolare Lombardia, vs. regioni con minore attività).

4.3 La percezione dei Gruppi americani relativa all'attrattività dell'Italia per la ricerca clinica

4.3.1 I risultati dell'indagine sul campione di imprese statunitensi in Italia⁸³

Tra le aziende farmaceutiche americane in Italia prevale una percezione della attrattività del Paese “a metà del guado”, con alcuni accenti diversi a seconda della specifica questione considerata.

Per quanto concerne la rilevanza del Paese per il business in generale (Tab. 4.3), prevale nettamente (71,5%) una visione appunto intermedia, con il rimanente 28,5% del campione che dichiara una visione maggiormente positiva. Ancora più spostata in positivo è la valutazione per quanto riguarda lo svolgimento di attività produttive, con 57% che attribuisce all'Italia una attrattività alta o molto alta, e il rimanente 43%, intermedia.⁸⁴ Gli approfondimenti condotti attraverso le due serie di interviste dirette con le aziende evidenziano come l'Italia sia considerata una localizzazione vantaggiosa per le *operations* grazie alla disponibilità di tecnologie produttive e competenze umane di elevata qualità. È molto positivo anche il giudizio sul tessuto di PMI di produzione alle quali in molti casi la casa madre affida volumi di produzione significativi.

⁸² Si veda: Federchimica – Assobiotech (2023) Dare valore e fare crescere il settore biotech in Italia, pag.16; Elaborazioni EY su dati OCSE.

⁸³ Questo paragrafo illustra i risultati dell'indagine empirica presso il campione di aziende americane in Italia oggetto dello studio e li commenta senza entrare nel merito. Il paragrafo successivo fornisce una interpretazione puntuale di tali dati, attraverso l'illustrazione delle evidenze qualitative emerse durante le interviste di approfondimento.

⁸⁴ La valutazione intermedia corrisponde all'indicazione di “tre” in una scala da uno a cinque; quella positiva o molto positiva, corrisponde nella stessa scala all'indicazione “quattro” e “cinque”; quelle negative ad “uno” e “due”.

Tab. 4.3. attrattività dell'Italia percepita dalle imprese

1 = molto bassa; 5 = molto alta – distribuzione % delle imprese del campione					
	1	2	3	4	5
Per il business in generale			71	29	
Per svolgere le attività di produzione e logistica			43	43	14
Per i prodotti (attrattività del mercato)		29	29	43	
Per svolgere attività di ricerca e sviluppo		29	71		
Attrattività della Regione dove l'impresa opera per le attività di R&S		14	71	14	

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

Anche per quanto riguarda la rilevanza dell'Italia come mercato, la valutazione positiva raccoglie il maggior consenso (43% del campione), anche se si rileva un 29% che da un'indicazione invece prevalentemente negativa. L'orientamento tende invece ad essere meno positivo per quanto riguarda l'attività di ricerca. In questo caso, la netta maggioranza del campione (71%) da una valutazione intermedia, ma la parte rimanente si colloca in terreno negativo.

Il prevalere di una valutazione intermedia si osserva anche per quanto riguarda la specifica regione in cui l'azienda svolge prevalentemente la propria attività di ricerca; tuttavia, in questo ambito si osserva un certo "scivolamento" verso una valutazione più positiva: le regioni in cui alcune imprese del campione sono localizzate risultano dunque migliori del Paese nel suo insieme.

La considerazione dell'evoluzione dell'attrattività in questi ultimi anni e per i prossimi è tendenzialmente analoga, con qualche significativa specificità.

Per quanto riguarda l'evoluzione negli ultimi tre-cinque anni (Tab. 4.4), ancora il 71% del campione ritiene che la situazione del Paese per il business in generale sia rimasta sostanzialmente invariata; la parte rimanente si equidistribuisce tra chi ha percepito un certo peggioramento e chi, al contrario, un miglioramento. Molto più negativa è, invece, la dinamica di questi ultimi anni relativi alla ricerca e sviluppo. Di nuovo il 71%⁸⁵ del campione registra un peggioramento delle condizioni offerte dall'Italia per lo svolgimento di progetti di ricerca e nessuno dichiara un miglioramento. È dunque evidente che una parte molto consistente delle imprese americane in Italia soffre ormai la scarsa attenzione che negli anni passati è stata tributata al comparto farmaceutico e alla ricerca, anche in relazione invece ad una forte focalizzazione che i Governi di altri Paesi hanno avuto proprio a partire da questo decennio.

Tab. 4.4. Evoluzione negli ultimi 3-5 anni dell'attrattività dell'Italia percepita dalle imprese

1 = molto peggiorata; 5 = molto migliorata – distribuzione % delle imprese del campione					
	1	2	3	4	5
Per il business in generale		14	71	14	
Per svolgere attività di ricerca e sviluppo		71	29		

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

⁸⁵ Si precisa che non è costituito interamente dalle stesse imprese rientranti nella precedente analoga percentuale

Questa criticità rende ancor più significativa l'evidenza che emerge relativamente all'evoluzione dell'attrattività che il Paese potrà avere come sede di progetti di ricerca (Tab. 4.5). La distribuzione del campione si rovescia in senso positivo, con la visione negativa indicata solo dal 29% e il 71% che da una valutazione intermedia.

Tab. 4.5. Evoluzione attesa per i prossimi 3-5 anni dell'attrattività dell'Italia percepita dalle imprese

1 = molto peggiorata; 5 = molto migliorata – distribuzione % delle imprese del campione					
	1	2	3	4	5
Per il business in generale			57	43	
Per svolgere attività di ricerca e sviluppo		29	71		

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

È evidente che si tratta di un chiaro segnale di tendenza al miglioramento; la conferma che le imprese americane percepiscono come in questi ultimissimi anni sia il Governo nazionale e di alcune regioni, sia l'Autorità di controllo hanno avviato un percorso concreto per migliorare la convenienza ad investire in ricerca in Italia.

Il 43% del campione che ha un'aspettativa di miglioramento dell'attrattività dell'Italia per il comparto farmaceutico in generale e nessuno che da un'indicazione negativa rafforza ulteriormente il *sentiment* positivo delle imprese americane verso il Paese, oltre a ribadire come per una certa parte di queste, l'Italia appaia più attrattiva come mercato e come sede di attività produttive, piuttosto che per la ricerca.

Queste evidenze trovano conferma anche dalla verifica di come le imprese farmaceutiche americane in Italia ritengono il Paese (e la regione dove sono maggiormente localizzate) si posizioni rispetto agli altri Paesi (regioni leader) in Europa (Tab. 4.6).

Tab. 4.6. Posizionamento competitivo dell'Italia e della propria regione rispetto ad altri Paesi Europei nella ricerca

1 = molto peggiore; 5 = molto migliore – distribuzione % delle imprese del campione					
	1	2	3	4	5
Vantaggiosità dell'Italia rispetto ai principali Paesi Europei per attività di R&S		71	29		
Vantaggiosità della Regione sede dell'azienda rispetto regioni leader per attività R&S		43	43	14	
Vantaggiosità dell'Italia rispetto ai principali Paesi Europei per attività produttive			57	43	

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

Per il 71% del campione, l'Italia è in svantaggio rispetto ai principali Paesi Europei per quanto riguarda lo svolgimento di attività di ricerca; nessuna impresa analizzata indica un posizionamento dell'Italia migliore. Per quanto riguarda invece, le attività produttive, il 43% vede l'Italia più attrattiva degli altri Paesi e nessuno indica una situazione peggiore.

È anche significativa l'evidenza relativa alla valutazione della Regione in cui l'impresa è prevalentemente localizzata come sede di attività di Ricerca. A conferma di un segnale già osservato in un'altra domanda posta al campione, per la maggior parte delle imprese, la valutazione della Regione dove sono maggiormente localizzate è decisamente migliore rispetto a quella del Paese nel suo insieme, pur non essendo in assoluto prevalentemente positiva; la percentuale di imprese che da una valutazione negativa rispetto alle altre principali regioni europee scende al 43% e si osserva un 14% che indica una situazione addirittura migliore. Una certa parte di aziende americane, testimonia dunque una situazione nel contesto geografico dove opera migliore di quella generale del Paese. Si tratta di una conferma del progresso compiuto da alcuni cluster regionali verso gli standard delle aree più competitive in Europa; in particolare, alcune aziende testimoniano l'adozione di procedure amministrative

molto più snelle di quelle esistenti nelle altre Regioni, una più diffusa ed efficace utilizzazioni dei sistemi digitali e l'uniformazione degli adempimenti in tutte le strutture sanitarie del proprio territorio.

La visione sul rilievo che l'Italia potrà avere in futuro nello sviluppo dei gruppi farmaceutici americani nell'area UE (Tab. 4.7) appare molto differenziata, pur con una prevalenza (43% del campione) di coloro che attribuiscono limitate possibilità al Paese di assumere nei prossimi ruoli un maggior rilievo rispetto agli altri principali Paesi UE; la parte rimanente del campione si suddivide in modo equilibrato tra coloro che non vedono un trend forte né in positivo, né in negativo, e coloro che, invece hanno una percezione positiva per l'Italia nei prossimi anni.

Tab. 4.7. Probabilità che il Gruppo rafforzi la propria presenza in Italia nei prossimi 3-4 anni (% del totale)

1 = molto bassa; 5 = molto alta – distribuzione % delle imprese del campione					
	1	2	3	4	5
Maggiore rilievo dell'Italia nella complessiva strategia di sviluppo nell'area UE	14	29	29	29	0
Maggior rilievo dell'Italia nelle strategie di R&S nell'area UE	0	29	43	29	0

Fonte: nostra rilevazione su informazioni aziendali

Per quanto riguarda il rilievo futuro dell'Italia nella strategia di ricerca, si osserva una percezione migliore, con solo il 28,5% che ha un'aspettativa modesta e, altrettanto che al contrario prevede un aumento del rilievo dell'Italia nelle attività innovative del proprio gruppo. La maggior parte delle aziende (43%) si colloca in una posizione intermedia.

4.3.2 Gli specifici fattori positivi e problematici percepiti dalle imprese statunitensi in Italia

Le imprese Statunitensi in Italia convergono fortemente nel considerare il nostro Paese caratterizzato da due aspetti fondamentali e contrapposti. Da un lato, la presenza di un significativo numero di strutture, sia pubbliche, sia private, dotate di tecnologie e competenze di eccellenza per la ricerca clinica; dall'altro, la pregnanza di vincoli regolatori e amministrativi e di svariati fattori di inefficienza che limita fortemente la convenienza a svolgere tale attività in Italia. A riguardo, le imprese hanno indicato, in maniera unanime o quasi le seguenti specifiche problematiche:

- tempi molto lunghi per l'autorizzazione e l'avvio degli studi clinici⁸⁶, a causa di procedure ridondanti e non abbastanza semplificate, aggravate dalla elevata rapidità raggiunta invece in altri Paesi europei;
- mananza (a differenza degli altri principali Paesi UE) di un coordinamento centrale (nazionale) tra i vari Centri dove si può svolgere la ricerca clinica che renderebbe più efficiente il loro coinvolgimento;
- le norme sulla privacy richiedono formalismi molto articolati e di fatto poco efficaci; inoltre, rendono molto complesso l'uso "secondario"⁸⁷ dei dati di una ricerca, mortificandone la produttività;

⁸⁶ Nello specifico, si fa riferimento a: lentezza nella finalizzazione del budget dello studio e dell'accordo contrattuale; complessità della modulistica che occorre compilare e che spesso varia nelle diverse Regioni; tempi molto lunghi per il rilascio delle delibere; rallentamenti per assolvere le procedure per la tutela della privacy dei pazienti e il limite all'utilizzo dei "dati secondari".

⁸⁷ Per uso "secondario", si intende l'utilizzo di dati ottenuti da uno studio clinico per una successiva sperimentazione. Questo utilizzo è facilmente realizzabile in molti altri Paesi UE, mentre in Italia è limitato e comunque sottoposto ad una lunga serie di controlli.

- iv. la valorizzazione dei dati è vista con sospetto, con scarsa comprensione delle opportunità economiche ma anche scientifiche che avrebbe e delle opportunità dello spazio europeo dei dati sanitari;
- v. quasi completa mancanza di meccanismi incentivanti (e anzi pregnanza di disincentivi di fatto) a realizzare la ricerca clinica da parte sia dei medici, sia del personale di supporto; vantaggi tutto sommato limitati anche per le strutture sanitarie dove tale ricerca viene svolta;
- vi. limiti di capacità produttiva dei Centri di ricerca, in termini sia di disponibilità di *principal investigator* e ricercatori, sia di attrezzature, conseguenza del fatto che spesso i finanziamenti ricevuti dagli sponsor per la ricerca clinica sono utilizzati per coprire le spese in altri ambiti;
- vii. in molte strutture sanitarie, manca una visione strategica sulla ricerca clinica e quindi un piano di sviluppo a medio-lungo termine, anche per la focalizzazione della Direzione sulle questioni correnti.

Altrettanto forte è risultata la convergenza delle imprese sui fattori di eccellenza della capacità realizzativa della ricerca clinica:

- i. elevato livello medio delle competenze dei ricercatori;
- ii. notevole reputazione scientifica internazionale di molta parte dei “*principal investigators*”;
- iii. presenza (con quasi totale concentrazione nelle sei regioni leader) di Centri di ricerca con una elevata reputazione internazionale, consolidata grazie ad un *track record* di progetti molto significativo e alla disponibilità di tecnologie avanzate;
- iv. notevole prestigio della ricerca scientifica accademica, evidenziato, tra l’altro, dal fatto che l’Italia è ai primissimi posti nel mondo, in termini di pubblicazioni scientifiche e citazioni nel settore “Life Sciences”.

Le società italiane dei Gruppi americani sono naturalmente proiettate a trasferire alla propria casa madre negli Stati Uniti l’evidenza dell’elevata qualità della ricerca clinica svolta in Italia e allo stesso tempo a gestire al meglio le problematiche burocratiche in modo da ridurre il più possibile l’impatto. Nonostante tale sforzo, una certa parte del campione considerato sottolinea come la Casa madre, nella gestione dei progetti multi-Paese si trovi naturalmente a comparare la situazione italiana con quella in altri Paesi, in molti dei quali osserva condizioni migliori per quanto concerne le modalità, i tempi e i costi di realizzazione di tali progetti. Per altro, le inefficienze amministrative e organizzative (e il loro perpetuarsi nel tempo) sono poco comprensibili in modo particolare nei gruppi americani, abituati ad un contesto culturalmente molto più votato all’efficienza e sul versante istituzionale, alla minimizzazione dei vincoli regolatori. La loro stratificazione nel tempo ha inevitabilmente consolidato una percezione che a volte non considera abbastanza i miglioramenti in atto; in questo senso, è decisiva l’azione attuata dalle controllate italiane presso i rispettivi interlocutori in casa madre per fornire un quadro aggiornato della situazione regolatoria e burocratica nel nostro Paese.

Questa azione è molto rilevante, considerato che, nei Gruppi statunitensi (ma in generale in tutti quelli internazionali) l’impostazione di uno studio clinico e la sua gestione strategica sono quasi sempre concentrati presso le BU competenti collocate presso la casa madre. Viene, dunque, pienamente confermato il ruolo concettualmente svolto dalle società operanti in una nazione (nel nostro caso, l’Italia) appartenenti a Gruppi esteri (americani) e descritto nel precedente paragrafo 2.3: tali società rappresentano un fondamentale filtro tra gli stakeholders nel contesto geografico dove operano e la casa madre; per un verso, stimolano i primi a migliorare le condizioni di tale contesto per lo svolgimento di attività ad elevato valore aggiunto; per l’altro, promuovono le potenzialità del Paese e dei suoi attori presso i decisori a livello di casa madre per orientare investimenti e iniziative verso il Paese stesso.

Va sottolineato che questa azione è svolta da tutte le controllate estere di un Gruppo, in particolare, operanti nei Paesi di maggior peso economico, tecnologico, produttivo e di mercato; esse sono dunque impegnate in una sorta di confronto interno per stimolare la casa madre a collocare nel Paese dove operano progetti di ricerca e più in generale risorse e competenze. In tale prospettiva, le società americane in Italia svolgono quattro funzioni correlate: i) evidenziare alla casa madre i vantaggi localizzativi del Paese; ii) collaborare con le strutture sanitarie e di ricerca per aumentare la loro competitività e standing di ricerca a livello internazionale; iii) sensibilizzare il decisore pubblico e l'Autorità di regolazione ad attuare politiche che favoriscano gli investimenti privati nella ricerca clinica e l'introduzione di prodotti innovativi nel mercato; iv) applicare nel contesto italiano modalità di sviluppo della ricerca risultate vincenti in altri contesti geografici; viceversa, proporre soluzioni efficaci eventualmente maturate in Italia per la loro adozione anche in altre aree geografiche dove il Gruppo opera.

Questo ruolo di filtro di connessione tra Governo nazionale, Regolatore, autorità regionali e altri stakeholders con la casa madre e quindi con i vertici di un attore di primaria importanza dell'industria americana, assume un rilievo notevole e per certi aspetti di carattere istituzionale in questa fase complessa delle relazioni tra Stati Uniti ed Europa.

Fino a questi ultimi anni, i fattori di eccellenza indicati sopra, unitamente al rilievo che l'Italia ha avuto come mercato per i prodotti farmaceutici, hanno ben compensato le problematiche evidenziate in precedenza. Va sottolineato che la nostra indagine ha evidenziato una forte e diffusa preoccupazione che questa sorta di equilibrio già nei prossimi anni possa venire meno. Pur ritenendo che il livello di qualità scientifica e la capacità di ricerca delle nostre strutture rimarranno molto elevati, si rileva che altri Paesi in Europa stanno raggiungendo standard analoghi; in particolare la Spagna e la Polonia (quest'ultima, soprattutto in relazione anche ai costi), che si vanno ad affiancare a quelli tradizionalmente leader (UK, Germania, Svizzera e Francia, oltre, in alcuni ambiti, ad Olanda e Belgio). In una situazione di sostanziale allineamento delle competenze e capacità scientifiche, il disallineamento a nostro svantaggio delle condizioni del contesto regolatorio e burocratico diventa un fattore di svantaggio assoluto che allontana la ricerca clinica dal nostro Paese. Questo rischio è aggravato dalle tendenze in atto su scala globale, già approfondite, che vedono l'Europa in crescente difficoltà rispetto a Cina e Stati Uniti.

Tutte le imprese convergono nel considerare l'Italia un contesto dove la ricerca biotecnologica è ancora molto ingessata in schemi e procedure stringenti; dove prevale una sorta di "ossessione" di normare qualsiasi situazione, per scongiurare anche il più remoto rischio dell'insorgere di distorsioni o sperequazioni. Tra gli attori pubblici prevale ancora il punto di vista di chi preferisce rallentare l'innovazione in nome di principi con forti connotati ideologici prima (o piuttosto) che etici. Del resto, il nostro Paese si è allineato tra gli ultimi al Regolamento n. 536 della UE finalizzato a semplificare le procedure per l'avvio e la realizzazione della ricerca clinica e le autorità competenti hanno in questi anni cercato di mantenere spazi di autonomia, proprio per mantenere un indirizzo più conservativo rispetto a quello verso cui tendono gli altri Paesi. Ad esempio, l'UE ha adottato un template unico per la sperimentazione clinica; esso non è, tuttavia, cogente e le Autorità nazionali e valle i Comitati etici possono avanzare richieste specifiche, anche se non previste in altri Paesi, o anche solo in Regioni diverse nello stesso Paese.

Questa "avversione" alla ricerca con metodologie innovative ha un ulteriore impatto negativo sulla crescita sostenibile del comparto *Life Science* in Italia nel senso di favorire la percezione che il Paese non sia un contesto favorevole sia per progetti, sia per prodotti fortemente innovativi. Su questo aspetto, pesa innanzi tutto la generale situazione di mercato, per cui i prezzi dei farmaci innovativi sono spesso significativamente inferiori

rispetto a quelli negli altri principali Paesi UE (e ovviamente, molto più bassi di quelli negli Stati Uniti), rendendo quindi meno conveniente commercializzare prodotti fortemente innovativi nel nostro mercato, in particolar quando si manifestano fattori di riduzione della capacità produttiva. Per di più, si segnala l’atteggiamento ancora molto restrittivo dell’Autorità di regolazione del farmaco, non solo per i criteri che determinano la “innovatività” di un farmaco, ma anche per il fatto che, nel caso sia riconosciuto, tale status di innovatività e i relativi vantaggi decadono entro soli trentasei mesi.

Nella percezione delle case madri americane, che possono facilmente comparare la situazione in tutti i Paesi europei dove sono presenti, questi limiti sono aggravato dal fatto che proprio in questi anni, alcuni Governi nazionali hanno adottato una precisa strategia per favorire la ricerca innovativa e a maggior potenziale. In particolare, la Spagna ha scelto con decisione una strada diametralmente opposta a quella ancora prevalente in Italia, nella direzione di un quadro regolatorio della ricerca farmaceutica “leggero e pragmatico”, volto a stimolare la ricerca clinica, in particolare nelle aree terapeutiche innovative. La Francia si è data un circostanziato piano industriale per lo sviluppo di lungo termine di tutto il comparto “*Life Sciences*”; in modo analogo, la Germania ha promulgato un “*Medical Act*” per favorire le imprese che sviluppino farmaci innovativi nel Paese.

La totalità delle imprese considerate nell’indagine lamenta la mancanza in Italia di un progetto strategico che delinei le traiettorie di sviluppo economico sostenibile del farmaceutico, e in particolare, il rafforzamento delle attività di ricerca e innovazione. Un piano strategico che stimoli la crescita degli investimenti produttivi nel nostro Paese, e sterilizzi le normative che penalizzano direttamente il sistema di offerta. A riguardo, si fa riferimento esplicito alle norme sul *payback* e di *clawback*⁸⁸ attuate dallo Stato italiano per il recupero di una parte della spesa del SSN e alle procedure che determinano tempi molto lunghi per l’entrata di un nuovo farmaco nel mercato. Si riconosce che negli ultimi due-tre anni, il Governo ha avviato delle iniziative per mitigare alcune specifiche problematiche e di concerto si stanno adoperando gli organismi di regolamentazione e controllo. Si tratta, tuttavia, di interventi che, per quanto utili, non sopperiscono alla mancanza di un progetto organico e di lungo respiro. In questa direzione è anche incoraggiante che nel Libro Bianco “*Made in Italy 2030 – per una nuova strategia industriale*”, pubblicato a gennaio 2026 dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy si riconosce che il meccanismo del “*payback*” è percepito dalle imprese della filiera “*Life Science*” come un onere aggiuntivo, che ostacola la programmazione degli investimenti a lungo termine e la competitività, a causa dell’imprevedibilità degli importi da versare; particolare complessità assume in termini di imprevedibilità è il *payback* per gli acquisti diretti, ossia per gli acquisti effettuati dalle strutture pubbliche del Servizio Sanitario Nazionale. Si indica espressamente l’obiettivo di superare tale meccanismo, o quantomeno individuare modalità di mitigazione degli aspetti più disincentivanti per le imprese nella attuale configurazione dello strumento.

⁸⁸ Il “*payback*” è il meccanismo con cui a livello generale le imprese devono restituire al SSN una certa parte del valore delle vendite, quando la spesa farmaceutica pubblica supera il livello stabilito dalla normativa (in concreto, ogni singola impresa restituisce una certa quota parte delle sue vendite alle strutture pubbliche a cui ha erogato i suoi prodotti). Il *clawback* prevede il recupero di risorse dalle imprese da parte dello Stato, non necessariamente a seguito di un eccesso di spesa pubblica, ma a fronte dell’evidenza di un eccesso di redditività delle imprese o altre considerazioni di interesse pubblico. Il *payback* è un meccanismo annuale, automatico; il *clawback* è un dispositivo correttivo e retroattivo, attuato in via straordinaria e discrezionalmente dal soggetto pubblico.

4.3.3 Una rappresentazione sintetica dei fattori di competitività più rilevanti

Le due figure seguenti richiamano i diversi fattori, rispettivamente positivi e negativi dell'Italia come sede della ricerca clinica svolta dai gruppi internazionali, e in particolare americani. Sulla base delle indicazioni del campione di aziende osservato, tali fattori sono ordinati in relazione al rilievo assoluto per l'impresa e alla sua diffusione tra le imprese. Le questioni che si collocano nell'area in alto a destra possono essere considerate quelle "materiali", ovvero, di rilievo primario ai fini di una strategia di rafforzamento della attrattività dell'Italia come sede della ricerca clinica.

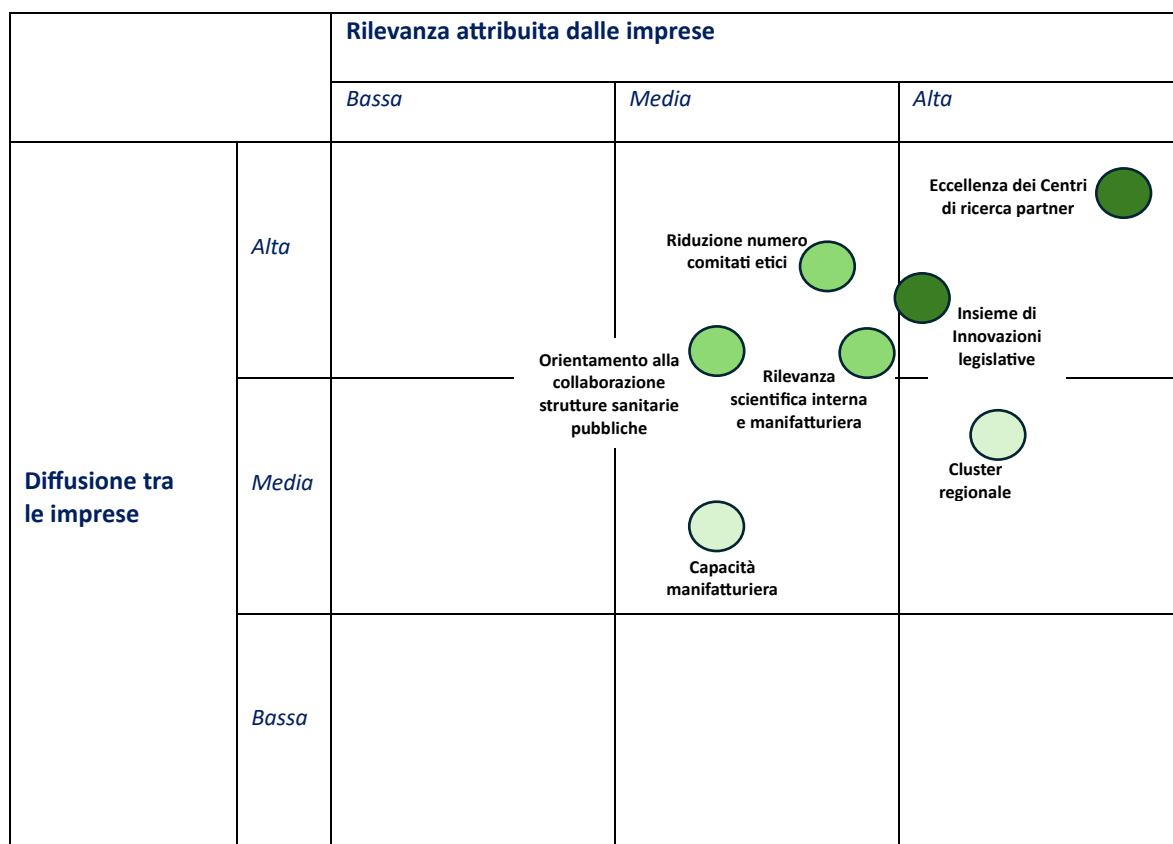
Per quanto riguarda i fattori positivi di attrattività (Fig. 4.2), quello che emerge con grande forza da tutte le imprese considerate è la presenza di un significativo numero di strutture molto qualificate per la realizzazione degli studi clinici, dove le imprese trovano competenze scientifiche di altissimo livello, anche in comparazione con quelle presenti nelle migliori sedi di ricerca in Europa e nel mondo. Nella massima parte dei casi, le imprese riconoscono nelle strutture di ricerca un forte orientamento alla collaborazione per la migliore realizzazione dei progetti; una volontà di collaborare che si esprime sia sul piano strategico, nel senso di lavorare sempre più attraverso "accordi quadro" in una prospettiva di medio-lungo termine, su progetti ambiziosi che favoriscano il posizionamento internazionale tanto dell'impresa, quanto della struttura sanitaria. Sia sul piano operativo, nel cercare le modalità per superare al meglio i vincoli burocratici e recuperare efficienza, nell'interesse di entrambi i soggetti.

Questo fattore di eccellenza è, però mitigato dalla difficoltà altrettanto diffusa tra le imprese di trovare personale fortemente dedicato alla ricerca clinica. Questa difficoltà riflette la più generale insufficienza di offerta di personale sanitario nel nostro Paese, ma è aggravata dalla debolezza di efficaci meccanismi incentivanti per spingere le persone ad impegnarsi in modo consistente nella ricerca clinica, parallelamente alla propria attività sanitaria primaria.

L'eccellenza dei ricercatori operanti in Italia è confermata da un altro aspetto cui gran parte delle imprese attribuiscono una rilevanza significativa: la forte presenza di studiosi italiani nelle pubblicazioni scientifiche internazionali, e in particolare nei *Journals* più accreditati nel campo farmaceutico e biofarmaceutico. Questo ha, per un verso, un riflesso importante sulla credibilità dei gruppi poi coinvolti negli studi clinici e comunque dei Centri di ricerca ove operano gli autori delle varie pubblicazioni; contribuisce, dall'altro, al prestigio e alla visibilità degli studi clinici nei casi in cui siano essi stessi oggetto di pubblicazione, rafforzando la loro credibilità agli occhi delle Autorità di regolamentazione e degli altri stakeholders.

Importante evidenziare che alcune tra le aziende del campione hanno collaborato attivamente con i ricercatori accademici alla realizzazione di paper scientifici, e alla loro presentazione a convegni e workshop, attribuendo a tale attività notevole importanza per la reputazione e la credibilità dell'azienda e della sua ricerca clinica. L'opportunità di poter collaborare con gruppi di ricerca accademica molto accreditati a livello internazionali è, dunque, considerata un significativo punto di forza del Paese. È utile richiamare quanto è stato rilevato nel precedente capitolo, circa l'intensa partecipazione di una certa parte delle imprese del campione ai gruppi di ricerca che realizzano e pubblicano questi studi.

Fig. 4.2. La materialità dei fattori positivi di attrattività dell'Italia per la ricerca clinica



Fonte: nostra elaborazione da interviste alle imprese

Un secondo fattore di forte impatto positivo e percepito dalla generalità delle imprese è l'insieme di innovazioni legislative a livello nazionale che convergono sulla semplificazione e miglioramento delle condizioni per lo svolgimento degli studi clinici. Particolare rilievo si attribuisce ad: a) avvio del percorso di riforma per arrivare al "Testo Unico della legislazione farmaceutica", volto a riordinare una normativa tanto ampia quanto frammentata con l'obiettivo di "rafforzare l'efficienza e la sostenibilità della filiera farmaceutica"⁸⁹; si auspicano consistenti semplificazioni nelle procedure di arruolamento dei pazienti e di attuazione dei trial clinici. b) Nuova determina AIFA relativa ai criteri per la classificazione dei farmaci innovativi (innovatività terapeutica; n.966/2025), prevedendo tra l'altro un modello unico per tutti i farmaci e il fatto che i medicinali considerati "innovativi" devono essere resi immediatamente disponibili agli assistiti anche senza il formale inserimento nei prontuari terapeutici ospedalieri regionali. c) Il Disegno di Legge presentato in Senato⁹⁰ per il riconoscimento della figura del "coordinatore di ricerca clinica" per ovviare ad una precisa problematica organizzativa che riduce la produttività dei Centri di ricerca. d) Il tavolo avviato dal Garante della privacy per la riscrittura delle regole deontologiche per la ricerca clinica, con specifico riferimento alle modalità di utilizzazione dei dati secondari. Alcune imprese riconoscono la qualità del cluster territoriale ove operano; si fa riferimento in primo luogo a: Lombardia, Toscana, Lazio e poi Piemonte, Emilia-Romagna, Veneto. La prima in modo particolare, per l'efficace

⁸⁹ Lo scorso 18 settembre il Consiglio dei Ministri ha approvato lo schema di disegno di legge delega per la riforma della legislazione farmaceutica avviando formalmente l'iter che porterà alla predisposizione del T.U.

⁹⁰ Il DL è a prima firma del Senatore Roberto Marti; la proposta sarà esaminata nell'ambito del più ampio testo di riforma delle professioni sanitarie, attualmente in discussione al Senato.

coordinamento delle strutture pubbliche di ricerca attuato dal Governo regionale e per alcuni benefici riconosciuti a quelle impegnate nella collaborazione scientifica con le imprese; si riconosce, inoltre una omogeneità su standard molto elevati di gran parte delle strutture ospedaliere coinvolte, anche sul fronte della semplificazione delle procedure e del miglioramento dell'efficienza interna. Alcune imprese dichiarano di poter contare su un dialogo fattivo con il Governo regionale, riscontrando da diversi anni un interesse dichiarato a migliorare le condizioni di contesto per la ricerca clinica con strutture scientifico-sanitarie nel territorio. Ci si chiede quali di queste buone pratiche regionali potrebbero essere adottate come standard o raccomandazione per tutto il Paese, così da migliorare la competitività dell'Italia nel suo complesso?

Sul piano territoriale, la generalità delle imprese sottolinea come la gran parte dei Centri migliori, maggiormente coinvolti nei progetti di ricerca sono collocati al Centro nord, nelle regioni già citate. Nel resto del Paese, le strutture idonee sono decisamente meno numerose e si trovano essenzialmente a Napoli, Bari, Catania e Palermo. In linea generale, nelle regioni meridionali e nelle isole, le inefficienze di contesto e la burocrazia risultano ancora più penalizzanti e con poche eccezioni, ormai troppo distanti dagli standard internazionali.

Tutte le imprese attribuiscono grande rilievo al completo recepimento del Regolamento UE n. 536 (del 2014!) con l'ormai definitivo superamento delle varie eccezioni mosse in questi anni da alcuni organismi pubblici in Italia; questa maturazione prefigura, infatti il superamento di molti degli ostacoli normativi che in questi anni hanno creato inefficienze e messo il nostro Paese in una posizione di svantaggio rispetto agli altri principali Paesi UE. Si rilevano ancora alcune problematiche a livello locale, tra le quali la persistente disomogeneità di una parte della documentazione richiesta a livello locale; si ritiene che saranno in corso di superamento, anche per l'orientamento dell'autorità nazionale ormai del tutto in sintonia con l'architettura regolatoria della UE. Il sentiment per i prossimi anni è, dunque, positivo, soprattutto se il progressivo superamento dei "lacci e lacciuoli" burocratici avverrà nel quadro anche di un forte piano strategico per lo sviluppo sostenibile del settore.

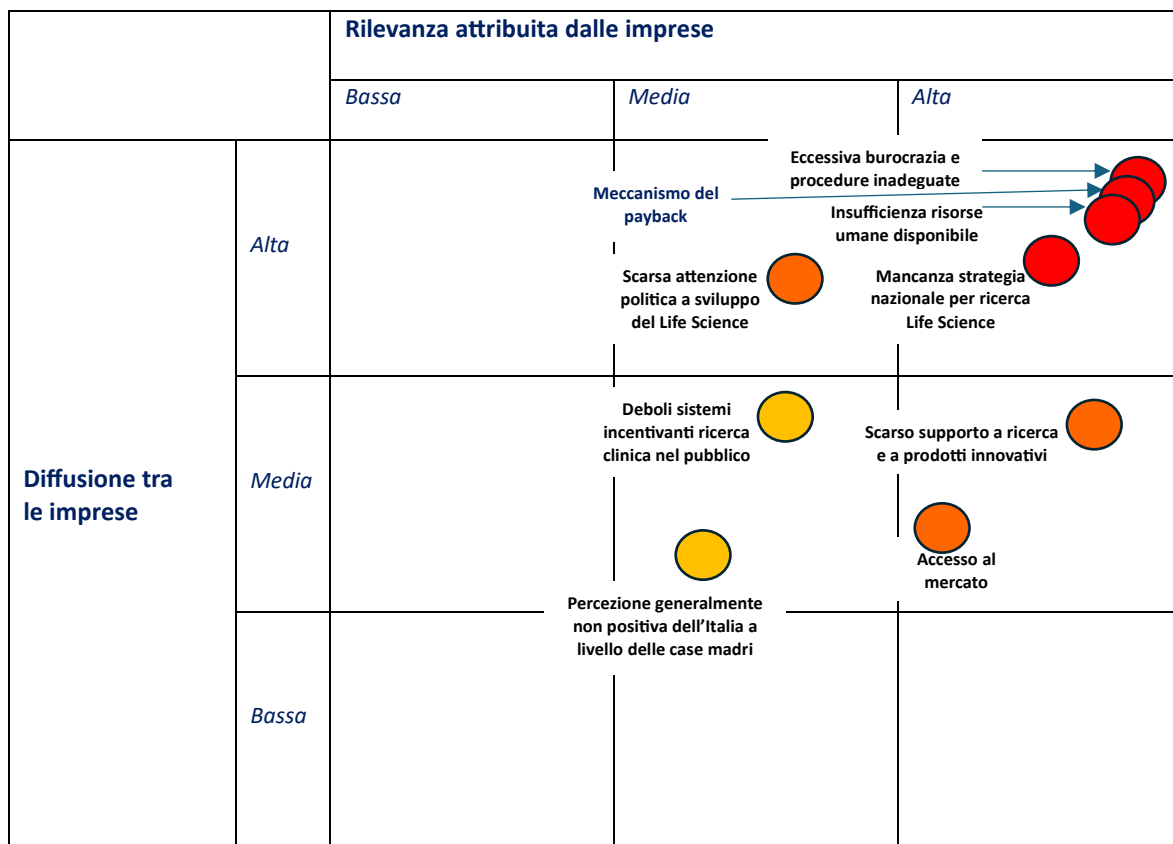
Nel solco del recupero di efficienza del sistema regolatorio, una buona parte delle imprese attribuisce molta rilevanza alla avvenuta riduzione del numero dei Comitati etici; rimane, tuttavia, una questione di forte disomogeneità dei carichi di lavoro, conseguenza del fatto che il numero di studi clinici complessivamente realizzato in Italia è fortemente concentrato in Lombardia e in poche altre regioni; in questi territori, i Comitati sono quindi estremamente impegnati, mentre sono anche ridondanti in altre aree del Paese.

Tra i fattori che ostacolano la ricerca clinica in Italia, i quattro che le imprese classificano come più "materiali" sono: (Fig. 4.3):

- i) l'eccessiva burocrazia con la conseguente inadeguatezza delle procedure, insieme alla instabilità delle normative; problemi che determinano un elevato livello di inefficienza;
- ii) il meccanismo del payback;
- iii) il non sufficiente numero di persone dedicate alla ricerca clinica e la mancanza di alcune figure professionali chiave anche sul fronte della gestione dei progetti e la valorizzazione dei dati⁹¹;

⁹¹ Per quanto riguarda la disponibilità del personale sanitario, il problema si sta rapidamente aggravando in relazione alla crescente uscita di medici e infermieri dal lavoro, non abbastanza compensata da nuovi reclutamenti.

Fig. 4.3. La materialità dei fattori negativi di attrattività dell'Italia per la ricerca clinica



Fonte: nostra elaborazione da interviste alle imprese

iv) la mancanza di una strategia nazionale per lo sviluppo del comparto “Life Sciences” che gli altri principali Paesi Ue, oltre a UK si sono dati proprio per rafforzare la loro capacità di attrarre investimenti internazionali e far crescere un eco-sistema competitivo.

Va sottolineato che l’inadeguatezza burocratica colpisce non solo le imprese sponsor della ricerca, ma anche le stesse strutture sanitarie dove i trial clinici sono condotti, le quali devono allocare alla gestione amministrativa molte energie e personale (per altro, generalmente scarso), avendo così meno possibilità di esprimere al meglio tutto il loro potenziale di ricerca scientifica e collaborazione con le imprese.

Le problematiche burocratiche e procedurali insieme alla insufficienza delle persone dedicate alla ricerca clinica condizionano il potenziale rappresentato dalle eccellenti competenze dei gruppi di ricerca e delle strutture sanitarie coinvolte. In questo senso è molto efficace la metafora utilizzata da una delle persone intervistate nell’indagine:

“in Italia, il grosso problema è ‘far partire la macchina’ della ricerca; una volta avviata, si raggiungono sempre gli obiettivi scientifici ad elevati livelli di qualità complessiva”. I ritardi causati dalle complessità burocratiche sono poi compensati dall’efficienza con cui sono gestiti i trials clinici”.

Negli ultimi anni, questo limite è enfatizzato dal progresso di alcuni Paesi europei (come detto, in primo luogo, la Spagna⁹², ma anche Belgio, Polonia e Danimarca) che hanno fortemente de-regolamentato e semplificato le procedure, con il deliberato intento di diventare contesti più attrattivi per la realizzazione di ricerca clinica, in particolare ad alta innovazione. In questi Paesi, è prevista una approvazione regolatoria in tempi molto brevi: in alcuni casi anche solo due settimane, e comunque meno di un mese. Questo vale per gli studi sottomessi come mono-nazionali; tuttavia, ottenuta l'autorizzazione nel Paese, è prevista la possibilità di estendere la partecipazione ad altri Stati a seguito di un semplice emendamento, superando evidentemente il problema dei tempi più lunghi in tali altri Stati.

Il meccanismo del payback è considerato dalla totalità delle imprese uno dei maggiori ostacoli allo sviluppo degli investimenti in generale e inclusi quelli nella ricerca in Italia. Come approfondito più avanti, è quindi cruciale intervenire a breve termine per ridurre l'impatto; nel medio termine, occorre individuare modalità compatibili con gli obiettivi di interesse pubblico, per il suo superamento.

Il confronto con le altre principali nazioni europee, fa emergere anche una certa avversione del sistema pubblico verso la ricerca fortemente innovativa e la scarsa attenzione degli attori politici alla crescita del comparto farmaceutico, nonostante il suo rilievo attuale e potenziale. Qualcuno rileva il persistere di una cultura "anti-impresa", legata a desueti schemi di solidarismo della produzione farmaceutica. Del resto, si rileva come, negli organismi regolatori e di indirizzo sia nazionali sia regionali, sia del tutto minoritaria la presenza nei ruoli apicali di persone con cultura economico-gestionale. Tutto questo si riflette, tra l'altro, sulla mancanza di una strategia nazionale "forte" e organica per lo sviluppo della ricerca farmaceutica e biotecnologica, rilevata prima.

4.3.4 Una lettura integrata dei fattori di forza e di debolezza

Gli approfondimenti con il management delle aziende del campione hanno evidenziato un doppio dualismo tra fattori positivi e negativi (Fig. 4.4) che caratterizzano il nostro Paese nella prospettiva della ricerca clinica realizzata dai grandi gruppi americani.

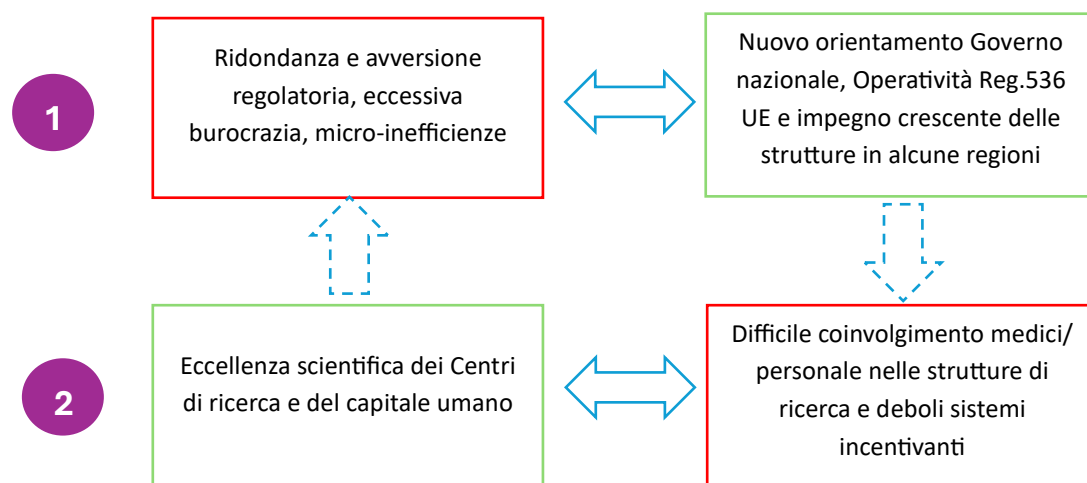
Il limite in assoluto più rilevante, sia per gravità percepita dalle aziende sia per diffusione di tale percezione è la ridondanza e avversione regolatoria, l'eccessiva burocrazia e le conseguenti numerose problematiche anche "micro" che comportano forti inefficienze soprattutto nell'organizzazione e avvio degli studi.

⁹² Per quanto riguarda la Spagna, fonti aziendali evidenziano che l'Agenzia Spagnola di regolamentazione e controllo (AEMPS) offre *"an expedited assessment procedure for Phase I clinical trials with biological or biotechnological medicinal products for oncology or rare diseases, submitted through the Clinical Trials Information System (CTIS) exclusively in Spain. Once AEMPS confirms acceptability for fast-track, the application will be validated expeditiously and evaluated within 26 days from validation, with authorization granted within this period if no clarification is required."*

Accelerated evaluation also applies to clinical trial applications investigating bioequivalence between two medicinal products submitted through CTIS exclusively in Spain. Timelines for these trials will apply automatically, without the sponsor needing to contact AEMPS prior to submission or include specific information in the cover letter. The application will be validated expeditiously and evaluated within 26 days from validation. Authorization will be granted within this period if no clarification is required.

The Ethics Committee for Research with Medicines (Celm) selected by the sponsor must be one of the Celms adhering to the fast-track procedure.

Fig. 4.4. L'interdipendenza tra fattori positivi e negativi dell'Italia come sede della ricerca farmaceutica



A fronte di questa problematica, si pone un nuovo atteggiamento del Governo nazionale più attento alle esigenze di sviluppo del comparto farmaceutico e quindi anche della sua ricerca. In questo senso, ancora il già citato Libro Bianco sul Made in Italy esplicita come obiettivo per la filiera il potenziamento dell'innovazione necessario per migliorare la posizione dell'Italia rispetto agli altri Paesi leader sia in Europa, sia a livello globale; occorre quindi favorire gli investimenti in R&S, e aumentare le attività di sperimentazione clinica, semplificando gli strumenti esistenti e creando condizioni favorevoli per gli investitori.

Il secondo dualismo vede invece il fondamentale e ugualmente largamente riconosciuto punto di forza del nostro Paese, l'eccellenza scientifica e alta reputazione di molte strutture sanitarie di ricerca e del suo capitale umano, essere contrapposto alla notevole difficoltà delle strutture sanitarie di ricerca di coinvolgere in modo sufficiente il personale medico e quello di supporto. In parte, tale difficoltà rientra nel più generale deficit di risorse umane che affligge il sistema sanitario nel nostro Paese; è, tuttavia, fortemente aggravata dalla mancanza (con rare eccezioni) di meccanismi incentivanti (di carriera, riconoscimento scientifico o anche solo economici) che spingano i medici e il personale di supporto ad impegnarsi nella ricerca clinica sponsorizzata. Questa mancanza deriva anche dal fatto che raramente lo sviluppo della ricerca clinica è tra gli obiettivi strategici delle strutture sanitarie e universitarie.

Nella prospettiva di una strategia sistemica per il rafforzamento della competitività dell'Italia nella ricerca clinica e RWE, si evidenzia come il rafforzamento dell'eccellenza scientifica (e anche organizzativa) è essenziale per cercare di continuare a compensare nella prospettiva delle imprese americane sponsor, gli svantaggi regolatori e burocratici, il cui peso è crescente per il significativo miglioramento della situazione al di fuori dell'Europa, ma anche in alcuni Paesi UE. Per altro verso, la maggiore attenzione del legislatore, del Governo (anche a livello regionale) e del regolatore verso il comparto farmaceutico e in particolare la ricerca potrà concretizzarsi anche nell'introduzione di meccanismi incentivanti adeguati a far aumentare l'impegno dei medici e del personale di supporto nella ricerca clinica.

5. LE STRATEGIE PER L'ATTRATTIVITÀ DELL'ITALIA COME SEDE DI RICERCA CLINICA E RWE

5.1 La necessità di una strategia organica per la ricerca farmaceutica in Italia

Negli approfondimenti condotti con le imprese del campione, relativamente alle opportunità offerte dal nostro Paese per la ricerca clinica e RWE è emersa una visione abbastanza uniforme ben sintetizzabile nell'affermazione di uno dei manager intervistati:

“L'Italia è un Paese importante per la ricerca; realizziamo progetti numerosi e significativi; tuttavia, i troppi vincoli normativi e burocratici ci impediscono di fare molto di più, come potremmo e vorremmo.”

Come evidenziato nel precedente capitolo, l'eccellenza scientifica di molte strutture e del personale medico coinvolto nei progetti ha, fino ad ora, abbastanza ben bilanciato l'avversione regolatoria e burocratica; del resto, la rilevanza del Paese come mercato ha naturalmente spinto le aziende a considerare l'Italia per gli studi multi Paese. I processi globali in atto in questi anni stanno però mettendo fortemente a rischio questa sorta di equilibrio: l'attuale discreta attrattività dell'Italia o, meglio, di alcune delle sue regioni, può deteriorarsi nel giro di pochi anni. Per un verso, le inefficienze stanno diventando sempre meno sostenibili, e nonostante il processo migliorativo in atto, a causa del fatto che in Europa altri Paesi hanno attuato delle riforme radicali ed efficaci a favore della ricerca e dell'innovazione nel farmacologico; d'altro canto, le eccellenze scientifiche e realizzative dei trials clinici sono ormai rinvenibili anche in paesi relativamente *new-comers* in Europa, come la Spagna ma anche la Polonia, oltre ad essere ovviamente sempre più avanzati nei cluster geografici tradizionalmente leader.

In sintesi, altri Paesi stanno colmando il divario dai nostri punti di forza e aumentando il nostro ritardo sui fattori di debolezza⁹³.

È necessaria e urgente una strategia organica per la ricerca clinica e RWE in Italia; persino il “Rapporto Draghi”⁹⁴ richiama la necessità di migliorare le condizioni offerte dal nostro Paese per lo svolgimento della ricerca clinica da parte delle imprese farmaceutiche.

Tale strategia va inquadrata negli scenari internazionali descritti sopra, in particolare per due fattori fondamentali: la Cina ha raggiunto standard scientifici elevati, ormai comparabili a quelli europei; questo, insieme all'ineguagliabile magnete della enorme dimensione del suo mercato e capacità produttiva, la renderà sempre di più fulcro di attrazione delle attività di ricerca. Sempre in Oriente, si osserva anche il forte rilancio del Giappone come sede di attività di ricerca. La seconda questione fondamentale è il nuovo approccio dell'amministrazione federale statunitense finalizzata ad attrarre maggiori investimenti nel Paese (in primo luogo da parte degli stessi gruppi statunitensi) e bilanciare il prezzo dei farmaci venduti nel mercato interno rispetto a quello (generalmente molto più basso) degli stessi farmaci in altre aree geografiche, a partire dai Paesi UE. Siamo dunque in una fase caratterizzata da spinte che non favoriscono gli investimenti in ricerca in Europa e in Italia. È quindi,

⁹³ Utile rilevare che nella “presentazione” dell'ultimo Rapporto AIFA, elaborata dal suo direttore tecnico-scientifico, si riconosce l'emergere di “un quadro che evidenzia ampi spazi di miglioramento, i quali in parte rientrano nelle nostre possibilità e in altra parte dipendono dalla nostra capacità di adattamento alle tendenze determinate dalla competizione su scala globale”.

⁹⁴ Il Rapporto Draghi dedica un paragrafo, a pag.10, su: “R&I per il settore farmaceutico”; si legge: “(occorre) sostenere ed espandere la R&I per il settore farmaceutico, tra l'altro accelerando la digitalizzazione dei sistemi sanitari e dello Spazio europeo dei dati sanitari, aumentando le capacità di sequenziamento del genoma nell'UE, presentando un piano strategico per il periodo post-2026 e fornendo indicazioni chiare e tempestive sull'uso dell'IA nel ciclo di vita dei farmaci. Parallelamente, le autorità di regolamentazione dovrebbero puntare ad aumentare l'attrattiva dell'UE per la conduzione di studi clinici e ad accelerare l'accesso ai mercati per i nuovi farmaci. I finanziamenti UE dovrebbero riorientarsi su un numero limitato di poli di innovazione di prim'ordine nelle scienze della vita per i medicinali per terapie avanzate”.

particolarmente necessario per il nostro Paese attivare concreti fattori di convenienza assoluta e comparativa che spingano le case madri americane ad investire nel nostro Paese in attività di ricerca oltre che in quelle produttive.

Le problematiche sorte in questi ultimissimi anni nelle relazioni economiche (e non solo) tra Stati Uniti e UE hanno riguardato anche l'industria farmaceutica. Non è questa la sede per approfondirne i contenuti e le possibili implicazioni, se non altro perché la situazione appare in continua trasformazione. Tuttavia, nell'economia di questo studio è utile ricordare che negli Stati Uniti⁹⁵, il Governo Federale ha iniziato ad incidere sulle dinamiche del settore farmaceutico già con l'*Inflation Reduction Act* del 2022, intervenendo sui prezzi Medicare e quindi condizionando le strategie di prezzo dei Gruppi farmaceutici americani negli Stati Uniti ma di conseguenza anche nei principali mercati internazionali. Nella prima parte del 2025, l'Amministrazione del Presidente Trump ha concordato con l'UE una cornice generale che prevede un dazio massimo (con possibili eccezioni) del 15% per i farmaci prodotti in Europa e venduti negli Stati Uniti. A ottobre dello stesso anno, l'Amministrazione ha annunciato un ulteriore dazio del 100% sulle importazioni di prodotti farmaceutici "*patented*" o "*branded*", con la possibilità di esenzione per le aziende che investono capacità produttiva negli Stati Uniti. Di fatto, però, questo dazio non è stato ancora applicato; al 31 gennaio 2026, non ci sono segnali concreti che stia per essere applicato, anche se non vi sono atti formali di un loro ritiro. È rilevante che in questi mesi, l'Amministrazione federale americana abbia avviato e in alcuni casi concluso intese con i principali Gruppi del Paese per forti riduzioni dei prezzi di determinati farmaci praticati al programma Medicare negli Stati Uniti e ai pazienti (attraverso accesso ad una piattaforma governativa dedicata) e il riallineamento progressivo di tutti i listini a quelli applicati negli altri Paesi sviluppati, e in primo luogo quelli europei. Nel frattempo, alcuni grandi gruppi europei (Roche, GSK, Astra Zeneca Novartis) hanno annunciato programmi di investimento negli Stati Uniti molto rilevanti; altri hanno anche aderito al programma di riduzione dei prezzi nel mercato americano. Questi eventi vanno considerati anche in relazione al fatto che i Paesi UE hanno storicamente ricevuto la quota più elevata degli investimenti in R&S realizzati dai Gruppi americani al di fuori degli Stati Uniti; tuttavia, ormai da una decina di anni, questa quota ha iniziato a contrarsi significativamente, nonostante un aumento in valore assoluto. Nel dettaglio, tra il 2013 e il 2023, i flussi di investimenti in R&S dagli Stati Uniti ai Paesi UE sono aumentati del 25% (arrivando a circa 22 miliardi), ma la percentuale sul totale globale di flussi di investimenti esteri verso tali Paesi è scesa da circa il 40% a circa il 30%⁹⁶.

Pur non essendo ancora chiaro dove tragaraderanno le politiche commerciali internazionali degli Stati Uniti, così come quelle Cinesi, è certo che gli equilibri che hanno retto fino a pochi anni fa sono ormai superati e non replicabili in futuro, nel farmaceutico, come in gran parte degli altri settori produttivi. È quindi esattamente questo il momento per l'Italia di adottare una chiara strategia per far sì che il Paese si posizioni in modo adeguato tra i contesti più significativi per la ricerca farmaceutica a livello globale.

Nei prossimi paragrafi, elaboriamo i principi guida di tale strategia e le sue principali direttrici operative che le stesse imprese americane ritengono prioritarie, anche in relazione agli orientamenti generali dei Gruppi cui appartengono hanno a livello internazionale. In primo luogo, consideriamo tale strategia nel quadro di azione che l'Europa dovrà attuare per rimanere attrattiva rispetto alle altre principali macroaree.

⁹⁵ Nel prossimo paragrafo, approfondiamo le principali misure prese all'interno della UE per il rilancio della competitività del comparto Life science.

⁹⁶ Cfr. European Commission (2025) EU industrial R&D Investment Scoreboard pag.118

5.2 Il quadro di azione europea

L'Europa deve contrastare con decisione il processo di contrazione del suo rilievo nella ricerca e produzione farmaceutica. A tal fine, già nel 2020, la UE ha tracciato una precisa strategia per lo sviluppo del settore farmaceutico in Europa, descritta nel documento *"Pharmaceutical strategy for Europe"*; in particolare nella terza parte, definisce le misure a sostegno dell'innovazione e della competitività del settore farmaceutico in Europa. Il punto di partenza della strategia per il settore farmaceutico in Europa è creare un *"stable and flexible regulatory environment, that offers legal certainty for investment and accommodates technological trends"*⁹⁷. In questa prospettiva, sono enfatizzate le seguenti questioni: i) protezione per i prodotti e i processi innovativi, superando le eventuali differenze tra gli Stati membri, eliminando duplicazioni e inefficienze, e facilitando l'accesso agli *health data*, per sfruttare pienamente il grande potenziale delle tecnologie digitali; ii) attivare un nuovo framework che favorisca il disegno di sperimentazioni innovative; iii) completare l'armonizzazione delle modalità di realizzazione dei trials clinici e le condizioni per la loro realizzazione efficiente; iv) individuare un modello di rete delle Agenzie pubbliche per la sanità; v) migliorare l'efficienza dei sistemi regolatori, rendendoli sempre più omogenei negli Stati membri e riducendo i tempi di approvazione dei farmaci ai livelli dei Paesi benchmark⁹⁸.

Va osservato che il Regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche del 2014 (Regolamento UE n. 536/2014, *Clinical trials regulation*), faticosamente entrato in vigore nell'UE il 31 gennaio 2022 ed entrato a pieno regime il 31 gennaio 2025 non è ormai adeguato a mettere in Paesi UE in una posizione competitiva comparabile a Cina e Stati Uniti, per quanto concerne l'efficienza delle procedure autorizzatorie e di avvio degli studi. Del resto, esso è il risultato di un equilibrio tra Paesi più conservativi (come l'Italia) e Paesi più aperti alla deregolamentazione per favorire l'innovazione; questi ultimi, infatti, stanno attuando regole nazionali che vanno oltre le previsioni del Regolamento.

In linea generale, l'UE sta cercando di introdurre misure che migliorino le condizioni per la ricerca e la produzione farmaceutica nei Paesi membri. È significativo il *European Health Data Space Regulation* (EHDS), entrato in vigore a fine marzo dello scorso anno. È finalizzato a creare una struttura comune in Europa per l'uso e lo scambio di dati sanitari. Questo regolamento, per un verso rafforza la capacità delle persone di accedere e controllare i propri dati; per l'altro, rende possibile un corretto riutilizzo dei dati (uso secondario) per finalità di ricerca e attività regolatorie. Naturalmente, ora inizia la cruciale fase di resa operativa dei principi stabiliti nel regolamento e di sua concreta attuazione in tutti gli Stati.

A fine del 2025, è stato raggiunto l'accordo politico tra Consiglio e Parlamento UE per il *"EU pharma package"* che, se definitivamente approvato, avrà piena applicazione dal 2028 con il 2026-28 come periodo di transizione.

⁹⁷ Si veda il documento citato a pag.16.

⁹⁸ Di seguito alcuni *"flagship projects"* indicati nella strategia per la competitività e l'innovazione del settore farmaceutico in Europa: i) *Legislative proposal on a European Health Data Space, enabling better healthcare, health research, innovation and evidence-based decisions*; ii) *Establishing an interoperable data access infrastructure for the European Health Data Space in order to facilitate secure cross-border analysis of health data*; *Propose to revise the pharmaceutical legislation, to adapt to cutting-edge products, scientific developments (e.g. genomics or personalised medicine) and technological transformation (e.g. data analytics and digital tools) and provide tailored incentives for innovation*; *Support collaborative projects bringing together stakeholders to take forward the use of high performance computing and artificial intelligence in combination with EU health data for pharmaceutical innovation*; *Propose to revise the pharmaceutical legislation to provide for simplification, the streamlining of approval procedures and flexibility for the timely adaptation of technical requirements to scientific and technological developments*; *Upgrade the Commission's Union Register of centrally authorised products to include a statistical dashboard and make data fully available for secondary use as part of the EU open data initiative* (pag.17-22).

Introduce un insieme di regole per rafforzare l'accesso di tutti alle medicine e allo stesso tempo rafforzare la competitività del settore farmaceutico in Europa. Tra le misure più significative un periodo di otto anni di protezione dei dati per le imprese che introducono nuovi medicinali nel mercato e un anno (estendibile a due) di protezione dalla competizione di medicinali equivalenti o biosimilari. È anche significativa l'introduzione di un "obbligo di fornitura" da parte delle imprese di medicinali in quantitativi adeguati alle esigenze della domanda in ciascuno Stato della UE.

Occorre sostenere con decisione uno sviluppo consistente di ecosistemi che possano essere attrattivi per l'insediamento di *Research hub* delle grandi compagnie ovviamente europee, ma anche americane e asiatiche. A riguardo, vanno attivati meccanismi che distribuiscano i vantaggi che ne deriverebbero anche al di fuori del singolo Paese ospitante il *Research hub*, coinvolgendo almeno un certo altro numero di territori della UE⁹⁹.

Va sottolineato che l'orientamento politico della UE nella distribuzione delle risorse è sempre stato basato sul favorire una distribuzione equilibrata delle risorse tra gli Stati membri, tenuto conto del livello di loro contribuzione al budget della UE, piuttosto che privilegiare il rafforzamento dei contesti relativamente più forti in una prospettiva di competitività globale. Le dinamiche della competizione tecnologica tra le grandi aree mondiale richiede (non solo per il farmaceutico) un coraggioso cambiamento verso questo secondo approccio (adottato in buona sostanza tanto dagli Stati Uniti, quanto dalla Cina). Se non altro, per ovvie ragioni politiche, tale cambiamento è concretamente attuabile solo nel quadro di una strategia industriale europea che preveda una equilibrata distribuzione dei benefici tra i diversi Stati membri.

È anche cruciale sostenere la nascita e lo sviluppo di nuove imprese biotecnologiche, per disporre di un insieme di imprese emergenti altamente innovative (imprese fino a €500 milioni di fatturato annuo). La loro rilevanza per lo sviluppo dell'innovazione è testimoniata dal fatto che si stima tali imprese generino su scala globale circa due terzi dello sviluppo delle *pipeline* di nuovi potenziali farmaci¹⁰⁰. Una strategia in tal senso è ancor più rilevante considerato che negli ultimi dieci anni, si è ridotta la percentuale di gruppi biotecnologici con la casa madre in Europa, mentre è cresciuta negli Stati Uniti ed è esplosa in Cina.

L'Europa deve anche avviare una strategia per essere più competitiva per gli studi clinici negli ambiti più innovativi, a partire dagli ATMP. Essi richiedono condizioni specifiche in termini, in primo luogo, di flessibilità delle procedure e quindi semplificazione della regolamentazione. È necessario che gli organismi pubblici competenti adottino un approccio regolatorio "adattivo": non rigido e uniforme, ma in grado di essere modificato rispetto alle dinamiche dell'attività di ricerca; adattarsi alle esigenze della ricerca con l'obiettivo di favorirne al massimo la rapidità e l'efficienza. Favorire anche l'"early access" del farmaco al mercato e alle procedure di rimborso pubblico. La regolamentazione deve garantire il rispetto di alcuni principi di fondo senza condizionare le scelte sulle questioni specifiche che i gruppi di ricerca devono affrontare nel processo di studio.

Sono naturalmente decisive anche la specializzazione scientifica, efficienza del contesto, in particolare per quanto riguarda l'individuazione e gestione dei pazienti coinvolti, collaborazione "pubblico-privato" in relazione al più

⁹⁹ A riguardo, è utile evidenziare come negli Stati Uniti, i finanziamenti del NIH (National Institutes of Health) sono fortemente concentrati (in termini di risorse pro capite) nel Massachusetts (Boston area) e tra i grandi Stati, in California. Al contrario le risorse Horizon 2020 non sono distribuite in maniera prevalente negli Stati europei che mostrano una maggiore attività di ricerca e sviluppo. Si veda: Charles River Association (2021) pag. 54-55.

¹⁰⁰ Si veda: IQVIA Institute for Human Data Science (2022)

<https://www.iqvia.com/insights/the-iqviainstitute/reports/emerging-biopharma-contribution-to-innovation>

elevato rischio di fallimento di questi studi. In questi ambiti, l'UE deve dare priorità al rafforzamento degli attuali centri di eccellenza, sulla base di un chiaro e credibile impegno di quelli selezionati a raggiungere gli standard di eccellenza su scala mondiale.

Un ulteriore ambito ove è necessaria una consistente strategia di rafforzamento riguarda le tecnologie digitali e di AI. Si è rilevato come la ricerca, sia di base sia quella clinica, utilizza già oggi largamente e sempre di più nei prossimi anni tali tecnologie. Un elevato livello di strutture e di competenze in questo ambito sarà, quindi, decisivo per attrarre investimenti in R&S. La necessità di un forte impegno in questa direzione è enfatizzata dalla circostanza che nessuno dei grandi Stati Europei (Italia, compresa) risulta tra i primi al mondo per competitività digitale¹⁰¹.

Tutto questo richiede ingenti investimenti pubblici che possano rappresentare una leva sufficiente per l'attivazione di quelli privati in misura adeguata. È opportuno tenere conto che in questi due-tre decenni, il successo del settore biotecnologico negli Stati Uniti è stato propiziato da una spesa del Governo e del NIH (National Institute of Health) di enorme portata e continua negli anni. Esattamente lo stesso vale per la Cina, il cui Governo nazionale sta attuando da circa un decennio una politica di intensi investimenti a favore della ricerca biotecnologica.

I limiti dell'Italia rispetto ai Paesi europei leader nell'innovazione farmaceutica e biotech sono per molti versi simili a quelle della UE nel suo complesso rispetto a Stati Uniti e Cina; il nostro Paese ha, dunque, bisogno di una doppia spinta: recuperare in Europa e partecipare attivamente al recupero dell'Europa nel mondo. A tal fine, occorre agire su due direttrici fondamentali: i) il potenziamento della ricerca e innovazione generata nel Paese; ii) il rafforzamento della attrattività delle aree del Paese già competitive per il settore farmaceutico (Lombardia, Toscana, Lazio, Piemonte) per i grandi gruppi internazionali e in particolare statunitensi.

5.3 I principi guida di una strategia a favore della ricerca farmaceutica

La prima necessità nel nostro Paese è una concreta strategia nazionale per lo sviluppo sostenibile dell'intera filiera del *life science*, finalizzata a creare le condizioni economico-produttive per l'attuazione effettiva dell'art.32¹⁰² della nostra Costituzione. L'azione organica a favore della ricerca e dell'innovazione deve rappresentare la componente centrale, caratterizzante tale strategia nazionale, anche per scongiurare il rischio che a livello internazionale l'Italia sia percepito un Paese conservativo, poco sensibile alla ricerca innovativa, soprattutto a confronto con altri contesti europei ed extraeuropei. Le misure a favore della ricerca clinica e RWE devono quindi essere raccordate con le azioni per favorire la più generale competitività internazionale delle imprese della filiera e l'efficienza dei meccanismi del mercato farmaceutico.

È necessario, dunque, che il Paese si doti di una strategia per il comparto delle Scienze della vita che consideri la ricerca, l'offerta assistenziale e clinica e la produzione come parti integrate della duplice (e sinergica) sfida di garantire a tutti i cittadini le cure migliori e più innovative, e di favorire il prosperare di una filiera produttiva di

¹⁰¹ Si veda ad esempio la classifica IMD World Competitiveness Center, su appunto *World digital competitiveness*, che vede solo Danimarca e Svizzera tra i primi dieci Stati, per altro molto ben posizionati, rispettivamente al primo e qui to posto. <https://www.imd.org/centers/world-competitiveness-center/rankings/world-digital-competitiveness/>

¹⁰² La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti (...).

prodotti e servizi avanzati a tale fine. Per raggiungere la prioritaria finalità di garantire a tutti il diritto alla salute è cruciale rafforzare l'attrattività dell'Italia come sede della ricerca e della produzione farmaceutica; creare un quadro normativo e regolatorio favorevole in tal senso ha importanza analoga alla ottimizzazione della spesa direttamente finalizzata ai servizi sanitari.

La ricerca clinica e RWE deve essere vista come una componente rilevante del Sistema sanitario, utile al miglior funzionamento delle altre componenti e quindi da gestire in maniera integrata con esse. Nello specifico, va in primo luogo valorizzata la sua funzione di assistenza a pazienti ai quali consente di beneficiare di terapie almeno potenzialmente migliorative di quelle disponibili, in largo anticipo rispetto alla loro introduzione diffusa e senza doverne sostenere i costi a livello né individuale, né collettivo. Inoltre, con riferimento agli studi RWE, la ricerca fornisce una robusta e concreta evidenza dell'impatto di un determinato trattamento, essenziale per ottimizzare le terapie e allo stesso tempo la spesa sostenuta per esse, oltre a consentire, di nuovo, notevoli risparmi diretti.

L'elevata qualità delle strutture di ricerca coinvolte determina risultati di grande rilievo scientifico oltre che pratico; questo, unitamente ai benefici evidenziati in precedenza rende davvero insostenibile la posizione di chi ancora considera la ricerca privata non apprezzabile quanto quella non sponsorizzata; si tratta di una visione ideologica dannosa e retrograda. Vanno sostenute entrambe, poiché entrambe contribuiscono al progresso delle conoscenze scientifiche e alla continua innovazione dell'offerta farmaceutica e alla soddisfazione degli *unmet medical needs*. Del resto, si è evidenziato come molte delle aziende del campione, accanto all'impegno nella ricerca clinica e RWE, collaborino con università e strutture di ricerca per la promozione di iniziative scientifiche non funzionali ad obiettivi di mercato.

In questi ultimissimi anni, il Governo e il regolatore hanno attuato iniziative incoraggianti; ma si è trattato di miglioramenti incrementali, attuati peraltro in modo non uniforme, non sufficienti per colmare il divario con altri Paesi che invece si sono mossi con decisione e coraggio. Servono quindi misure che favoriscano un "cambio di passo", con la visione di voler diventare un Paese leader almeno in Europa nella ricerca clinica e RWE, valorizzando al meglio le notevolissime competenze scientifiche che tutta l'industria farmaceutica internazionale ci riconosce. Oltre che innovative, tali misure devono essere strutturali: chiare e certe, superando il notevole limite del legislatore italiano di modificare frequentemente le norme, aggiungendo disposizioni che non di rado confliggono con la situazione esistente e determinando un quadro normativo farraginoso, non di rado contraddittorio, e comunque difficile da interpretare. Le parole di un esponente di rilievo di una delle aziende coinvolte nello studio, ben sintetizzano quanto detto:

"L'Italia ha il potenziale per continuare a essere un hub strategico per le imprese americane e internazionali in genere; data la competizione internazionale, deve però attuare con determinazione alcuni cambiamenti rilevanti: garantire stabilità normativa, una regolamentazione che favorisca concretamente l'impegno delle imprese nella ricerca; un contesto che favorisca ritorni *fair* sugli investimenti, una governance della spesa sanitaria che consideri anche la prospettiva delle imprese; infine, il Governo nazionale deve favorire l'impegno sinergico degli attori pubblici e di quelli privati nella realizzazione di grandi progetti di sistema"

Va sottolineato che, per una strategia così "visionaria e strutturale", occorre un convinto sostegno politico sia nella definizione dei contenuti, sia nel seguire l'attivazione dei meccanismi che portano alla concreta attuazione delle innovazioni normative e regolatorie adottate.

C'è un ulteriore importante aspetto di cui la strategia per la ricerca e l'innovazione deve tenere conto, conseguente all'evidenza emersa dal nostro studio relativamente al ruolo che le società italiane dei Gruppi

americani svolgono nel promuovere l'attenzione della casa madre verso il nostro Paese. Gli attori pubblici devono innanzi tutto essere pienamente consapevoli di tale ruolo, ma anche del fatto che esso viene svolto anche dalle società che lo stesso gruppo controlla in altri Paesi, ovviamente a favore del Paese nel quale ciascuna è localizzata. Di conseguenza, tanto il governo nazionale, quanto quelli regionali devono attuare una interazione continua e positiva con le imprese americane operanti in Italia per metterle nelle migliori condizioni di stimolare la propria casa madre ad aumentare gli investimenti in Italia, assegnando alle società nel Paese funzioni ad alto valore aggiunto. È evidente come la collaborazione tra attori pubblici e società statunitensi in Italia non possa che essere di tipo *“win-win”*, come ha ben chiarito un esponente di rilievo di una delle imprese che ha partecipato all'indagine.

Ho tutta la convenienza ad attrarre in Italia il maggior numero di investimenti per la ricerca da parte dei nostri Headquarter, vincendo la concorrenza ei colleghi di Francia, Spagna e Germania. Per farlo, ho bisogno che il Governo mi metta nelle condizioni di garantire che il contesto sia (almeno nella Regione dove noi siamo più presenti) *“research friendly”*: efficiente, veloce, valorizzante i risultati della ricerca condotta in Italia.

5.4 Le linee di azione prioritarie

Sulla base di questi principi di fondo illustrati, si illustrano in modo sintetico le seguenti tre linee di azione che dalla nostra indagine presso le imprese emergono come prioritarie: i) rafforzare la complessiva attrattività del Paese per le imprese farmaceutiche; ii) migliorare le condizioni di realizzazione della ricerca clinica e RWE; iii) ridurre le tempistiche di accesso dei farmaci ai pazienti.

5.4.1 Rafforzare la complessiva attrattività del Paese per le imprese farmaceutiche

Nella logica di una politica che innova rispetto al passato, un intervento consistente è l'introduzione di un sistema premiale per l'impegno rilevante e continuo nel tempo nella ricerca e innovazione, a favore tanto delle imprese sponsor, quanto delle strutture sanitarie coinvolte nella realizzazione dello studio.

Utile ricordare che in altri Paesi UE, i Governi hanno già adottato meccanismi che vanno in questa direzione; in concreto, si possono prevedere incentivi fiscali automatici per gli investimenti in ricerca e in innovazione, applicati per un periodo almeno di medio termine. Per le imprese, sarebbe molto importante che i farmaci generati da una significativa ricerca clinica svolta in Italia beneficino di un più rapido accesso al mercato finale.

Per i farmaci cui AIFA riconosce lo status di innovativi (e i relativi benefici) e che derivano da investimenti in ricerca realizzati in quota significativa in Italia, sarebbe molto efficace allungare la durata di tale beneficio, magari contenendo progressivamente l'entità del vantaggio economico, dopo un certo numero di anni.

Una considerazione specifica riguarda gli studi osservazionali. Sarebbero fortemente stimolati se si prevedesse la possibilità di aumentare il prezzo del farmaco nel caso dimostrino un suo impatto molto rilevante, in particolare nel rendere più efficiente/rapida e quindi meno costosa una determinata terapia.

Adeguati sistemi incentivanti vanno introdotti anche a favore delle strutture sanitarie e dei centri di ricerca, per rafforzare il loro orientamento a collaborare con le imprese nei progetti sponsorizzati ed effettuare gli investimenti in tecnologie e capitale umano necessari per rafforzare la propria capacità realizzativa (oltre l'eccellenza scientifica, in molti casi già raggiunta). Tali incentivi devono riguardare tanto le singole persone (medici, ricercatori, personale di supporto), quanto la struttura dove lo studio clinico è realizzata in termini di finanziamento pubblico e di altre facilitazioni.

Per quanto riguarda i ricercatori nel percorso accademico, è importante che il loro impegno nella ricerca clinica sponsorizzata sia valorizzato nelle valutazioni scientifiche e nei meccanismi di progresso di carriera, al pari dei contributi di natura più puramente accademica.

A livello regionale, vanno stimulate le strutture sanitarie e di ricerca a stipulare con le imprese Protocolli di intesa per le collaborazioni scientifiche che prevedano l'impegno comune ad abbattere (nel rispetto della normativa generale) tutta la burocrazia "a scarso valore aggiunto" nel processo di attivazione di uno studio clinico, per ridurre i tempi e rendere più efficiente tutto il percorso. Si tratta di facilitare iniziative "*bottom-up*" che possono divenire buone prassi su scala nazionale. In concreto, si potrebbero sperimentare delle "*regulatory sandbox*", contesti in cui introdurre, sotto la supervisione del Regolatore pubblico, innovazioni operative in condizioni definite per osservare e comparare i vantaggi con i rischi che esse comportano.

Insieme alle linee di azione specifiche per la ricerca clinica (studi interventistici e osservazionali), occorre agire su tutto lo spettro dei fattori di contesto che incidono sulla competitività dell'impresa e sulla sua produttività. A riguardo, è bene tenere conto della diversa prospettiva e anche percezione del Paese delle imprese di grandi dimensioni e con una presenza storicamente consolidata in Italia, rispetto a quelle, essenzialmente le biotecnologie, operanti da meno tempo anche nostro Paese. Per le prime, è possibile far leva sul rilievo fino ad ora avuto dall'Italia nel loro *footprint* globale; per le seconde, si tratta piuttosto di far aumentare strutturalmente il rilievo della loro presenza in Italia per rendere il Paese uno dei contesti rilevanti nella organizzazione globale della loro catena del valore.

In linea generale, occorre rendere la strategia per l'attrazione e il consolidamento degli investimenti delle imprese internazionali più strutturale, efficiente e percepita dagli stessi potenziali investitori.

A riguardo, superare il meccanismo del "payback" è considerato prioritario da tutte le imprese; si ritiene cruciale una immediata azione di mitigazione dei suoi impatti, e l'avvio di un processo che, nel medio termini, porti appunto alla definitiva eliminazione di tale meccanismo. Si evidenzia come il payback sia stato originariamente introdotto come misura emergenziale per contenere la spesa pubblica; successivamente, è stato normalizzato con la generazione di forte incertezza in tutta la filiera con effetti negativi sia sugli investimenti in ricerca, sia sull'espansione di capacità produttiva nel nostro Paese. Le aziende evidenziano tre grosse problematiche: i) elevata imprevedibilità dell'entità; ii) complessità dei meccanismi di calcolo e conseguente ulteriore incertezza, e per certi versi opacità; iii) applicazione indifferenziata del meccanismo.

Come in molte altre filiere industriali, anche per il farmaceutico è importante una efficace integrazione dell'azione dei Ministeri le cui politiche influenzano la convenienza per le imprese farmaceutiche ad investire in Italia, quindi: MEF, MSAL, MAECI, MIMIT, anche con il coordinamento (cabina di regia) della Presidenza del Consiglio. Il successo di un'azione coordinata dipende in primo luogo ovviamente dalla volontà politica degli attori chiamati in causa; altrettanto rilevante è l'allineamento dei livelli di competenza tecnica e capacità gestionale nelle Direzioni ministeriali coinvolte.

Facendo ancora una volta tesoro delle strategie attuate dai Paesi di maggior successo, anche in Italia, il governo nazionale dovrebbe focalizzare gli investimenti con l'obiettivo di favorire il rafforzamento di uno o al massimo due eco-sistemi di eccellenza internazionale, piuttosto che disperdere le risorse in numerosi contesti geografici¹⁰³.

¹⁰³ A livello nazionale, il Regno Unito, ad esempio, ha adottato nel 2021 una strategia decennale per la competitività globale del comparto Life Sciences che punta esplicitamente a favorire la crescita solo di quei pochissimi cluster (per altro tra loro

Come a livello di Stati Europei, tale strategia è politicamente attuabile solo se si individuano dei meccanismi chiari e consistenti per diffonderne gli effetti positivi nella regione ove sono concentrate le risorse anche al di fuori di essa. A riguardo, si richiama l'assoluta necessità di agire sulla base di una strategia di livello nazionale.

5.4.2 *Migliorare le condizioni di realizzazione della ricerca clinica e RWE*

Su questo punto, si riprendono alcune indicazioni fornite nel già citato studio di Farmindustria sulla ricerca clinica in Italia. La contrattualistica è un primo ambito prioritario di miglioramento per il quale, si suggerisce lo snellimento della fase di negoziazione attraverso l'adozione di modelli di accordo predefiniti; altrettanto cruciale è ottimizzare e semplificare le procedure legate alla privacy e alla gestione della fornitura dei farmaci ausiliari.

Altrettanto rilevante è far fronte alla carenza di personale dedicato alla ricerca clinica e rafforzare l'impegno delle risorse disponibili verso tale attività. Proprio a tal fine, è essenziale introdurre quei meccanismi incentivanti richiamati al punto precedente, oltre a migliorare il livello di competenze del personale dedicato, attraverso adeguati programmi formativi. Sul piano della disponibilità di capitale umano, è urgente regolare il formale inquadramento delle figure professionali richieste nella gestione dei progetti di ricerca e in particolare la figura del "data manager". Una recente (positiva) disposizione ha introdotto la possibilità per le imprese sponsor di contrattualizzare figure esterne in grado di svolgere professionalmente tale attività. Non è però ancora chiarito, quali caratteristiche esse debbano avere, in particolare sul fronte delle competenze, e con quale modalità di collaborazione e contratto possano essere coinvolte; va anche precisato il loro perimetro di responsabilità, con riferimento tra l'altro all'accesso e utilizzazione ai dati dei pazienti coinvolti.

Infine, si suggerisce l'attivazione di modalità operative che migliorino l'integrazione delle attività di ricerca nei percorsi assistenziali ordinari, con l'obiettivo di alleggerire il carico di lavoro sui ricercatori e il personale coinvolto, e migliorare l'utilizzo efficiente delle risorse disponibili.

5.4.3 *Ridurre le tempistiche di accesso dei farmaci ai pazienti*

Le modalità di accesso di un nuovo farmaco al mercato è un aspetto determinante la sua attrattività che, a sua volta, è una dei principali aspetti che un'impresa considera per valutare la più generale vantaggiosità di un Paese per i suoi investimenti; per tale ragione, trattiamo questo aspetto in modo a sé stante.

Con riferimento al periodo 2017-2020¹⁰⁴, si stima che in Italia occorran 429 giorni in media per la disponibilità del prodotto sul mercato (inteso come numero di giorni che intercorrono in Italia tra l'autorizzazione di un nuovo farmaco o trattamento terapeutico e la possibilità di accedervi da parte dei pazienti). È un tempo molto lungo, soprattutto se confrontato con i 133 giorni necessari in Germania e i 294 in Olanda. È tuttavia un valore migliore della media Europea (511 giorni) e tra l'altro dei quasi 500 giorni richiesti in Francia e 517 in Spagna. Il nodo critico è che a questo intervallo temporale, occorre aggiungere i tempi di accesso regionali che sono fortemente variabili e comunque lunghi, compresi tra circa 300 giorni e addirittura 900.

fortemente interdipendenti) che hanno raggiunto un concreto potenziale di raggiungere una posizione competitiva nell'R&D su scala globale. Interessante notare che questi sono considerati in modo distinto rispetto alle aree di maggiore competitività per la produzione dei farmaci. Si veda: HM Government (2021) Life Sciences Vision. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/lifesciences-vision>

¹⁰⁴ Si veda: Federchimica – Assobiotech (2023) Dare valore e fare crescere il settore biotech in Italia, pag.18; Elaborazioni EY su dati Farmindustria.

È necessario accelerare i tempi di accesso ai nuovi farmaci, individuando strumenti normativi che consentano alle Regioni di rendere rapidamente disponibili tutti i farmaci approvati dall'AIFA e inseriti nel PFN, poiché solo in questo modo è possibile ottenere risultati concreti in termini di accesso e innovazione. Una prima risposta a queste esigenze potrebbe arrivare dalla nuova proposta di Testo Unico sulla farmaceutica, promossa dal Sottosegretario alla Salute.

Conclusioni: le evidenze relative alle ipotesi di ricerca

Lo studio conferma che le imprese farmaceutiche americane in Italia considerano il nostro Paese una sede storicamente importante per la ricerca clinica; questo grazie all'elevata qualità scientifica esistente e alla rilevanza ancora notevole del suo mercato. Nel loro footprint europeo, l'Italia si conferma uno dei Paesi di maggiore riferimento.

Nel corso del 2024, gli investimenti nella ricerca clinica delle imprese americane sono stati molto significativi; quelli del campione di aziende che ha partecipato alla ricerca hanno superato i €173 milioni, in aumento rispetto agli anni precedenti. Salvo un ulteriore peggioramento delle relazioni economiche internazionali, la quasi totalità delle imprese prevede che tali investimenti potranno aumentare anche nei prossimi anni.

Tuttavia, emerge in maniera altrettanto forte che, negli ultimi anni, gli investimenti in ricerca sono stati al di sotto del potenziale; questa tendenza potrebbe proseguire in futuro a causa della crescente competizione sia all'interno della UE per attrarre investimenti in ricerca clinica, sia a livello globale tra Area UE, Paesi europei extra UE (Svizzera e UK) e, soprattutto, Cina e Stati Uniti.

Lo studio evidenzia anche che le imprese americane attivano nel nostro Paese un sistema articolato di relazioni scientifiche con strutture di ricerca di eccellenza, concentrate in alcune regioni del Paese. I rilevanti investimenti in ricerca clinica e studi osservazionali si riflettono in un sistema di relazioni strategiche con Centri di ricerca e dipartimenti universitari molto ampio e ben strutturato. La maggioranza delle imprese sottolinea la propria soddisfazione per la collaborazione con numerose strutture considerate di eccellenza internazionale; alcune sono attive anche in collaborazioni scientifiche di tipo "non profit" e nel sostegno alla ricerca accademica.

In aggregato, le imprese americane sono il principale generatore di ricerca clinica in Italia; I dati rilevati da AIFA evidenziano che le imprese americane rappresenta di gran lunga il maggior generatore di ricerca clinica in Italia, sia per numero di studi realizzati, sia in termini di numerosità delle imprese attive nella ricerca. Sono anche decisive nell'introdurre farmaci innovativi nel nostro mercato.

L'indagine evidenzia come Le attuali dinamiche internazionali della ricerca clinica enfatizzano i fattori di debolezza dell'Italia come sede della ricerca clinica. La totalità del campione considera i fattori di debolezza dell'Italia (regolamentazione sfavorevole, eccesso di burocrazia, inefficienze operative), sempre più penalizzanti, dato il progresso compiuto da alcuni Paesi UE, in un contesto globale dove per altro l'Area UE è in forte regresso rispetto a Cina e Stati Uniti.

Una efficace collaborazione tra Autorità pubbliche e Controllate italiane dei Gruppi americani rafforzerebbe il posizionamento dell'Italia percepito dalla casa madre negli Stati Uniti. La quasi totalità del campione riconosce come proprio interesse la promozione presso la casa madre dell'Italia come sede della ricerca clinica. Ritene quindi essenziale la collaborazione con il Governo nazionale e con quello regionale e con l'Autorità di regolamentazione per superare i fattori di svantaggio competitivo dell'Italia.

Occorre dare un rilievo molto maggiore alla ricerca clinica e agli studi osservazionali nell'ambito di una forte politica per lo sviluppo del comparto farmaceutico e biotecnologie in Italia. La totalità del campione sottolinea la necessità che il nostro Paese si doti al più presto (come hanno fatto i principali Paesi concorrenti) di una strategia organica e consistente, volta a potenziare la competitività di tutto il sistema "life science". Nell'ambito di tale

strategia, devono trovare spazio una serie di misure per favorire la ricerca clinica e RWE, considerati come una componente rilevante dell'assistenza sanitaria ed integrata con le altre misure.

Una regolamentazione più favorevole e l'efficientamento delle procedure autorizzatorie ed amministrative farebbero aumentare in modo consistente il numero e la dimensione degli studi clinici condotti in Italia. La totalità del campione segnala l'urgenza di interventi strutturali sulla regolamentazione e le procedure burocratiche che penalizzano fortemente le condizioni di realizzazione della ricerca clinica e RWE in Italia. Altrettanta convergenza si ha sulla necessità di una regolamentazione più favorevole alla ricerca clinica condotta con metodologie innovative. La maggior parte del campione ritiene che, se tali interventi fossero attuati, le imprese aumenterebbero in modo significativo gli investimenti in Italia.

Appendice 1 – Le aziende di matrice statunitense operanti in Italia

Tab. 1.1. Le imprese a capitale statunitense

Impresa	Settore di specializzazione	Sedi in Italia	Attività	Regione
ABBOTT	Farmaceutica/Biotecnologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
		Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
ABBVIE	Farmaceutica/Biotecnologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
		Aprilia (LT)	Produzione	Lazio
ADARE PHARMACEUTICALS	CDMO	San Giuliano (MI)	Produzione	Lombardia
		Pessano (MI)	Sviluppo e produz	Lombardia
ALNYLAM ITALY	Biotechologico	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
AMGEN	Biotechologico	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
BIOGEN ITALIA	Biotechologico	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
BLUEPRINT MEDICINES (ITALY)	Biotechologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
BRISTOL-MYERS SQUIBB	Farmaceutica/Biotecnologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
CATALENT ITALY	Farmaceutica/Biotecnologico	Aprilia (LT)	Servizi e ricerca	Lazio
CURIA ITALY	CDMO	Origgio (VA)	Produzione	Lombardia
ELI LILLY	Farmaceutica/Biotecnologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
		Sesto Fiorentino (FI)	Produzione	Toscana
GILEAD SCIENCES	Biotechologico	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
INCYTE BIOSCIENCES ITALY	Biotechologico	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
JANSSEN CILAG (JOHNSON & JOHNSON INNOVATIVE MEDICINE)	Farmaceutica	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
		Latina (LT)	Servizi e produz	Lazio
MODERNA ITALY	Biotechologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
MSD	Farmaceutica/Biotecnologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
PAREXEL INTERNATIONAL	CRO	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
PFIZER	Farmaceutica/Biotecnologico	Roma (RM)	Servizi	Lazio
		Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
		Ascoli Piceno (AP)	Produzione	Marche
		Catania (CT)	Produzione	Sicilia
PTC THERAPEUTICS ITALY	Biotechologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio
REGENERON ITALY	Biotechologico	Milano (MI)	Servizi e ricerca	Lombardia
VERTEX PHARMACEUTICALS	Biotechologico	Roma (RM)	Servizi e ricerca	Lazio

Fonte: nostra elaborazione

Appendice 2 – La stima dell’impatto delle imprese farmaceutiche statunitensi in Italia: nota metodologica

La stima dell’impatto socio-economico tramite moltiplicatori settoriali

Per l’analisi dell’impatto economico, la letteratura propone diversi strumenti che, pur con i limiti legati alle ipotesi alla base delle varie metodologie di stima, consentono di stimare non solo gli effetti diretti – cioè i pagamenti netti effettuati dalle imprese verso soggetti residenti nell’area oggetto di studio – ma anche di valutare le ricadute indirette e indotte generate sul territorio. Queste ultime derivano dalla successiva circolazione e reinvestimento delle risorse immesse nel sistema economico locale. Un elemento comune a tali metodologie è l’idea che un’attività economica o un investimento possano determinare un impatto complessivo sul reddito più elevato rispetto alla spesa iniziale, grazie all’attivazione di effetti indiretti e indotti che amplificano il contributo economico originario.

La stima degli impatti economici può essere realizzata utilizzando i moltiplicatori settoriali della produzione ricavati dalle tavole input-output. Questo tipo di analisi fa ricorso ai moltiplicatori di Leontief, calcolati a partire dalle matrici che descrivono le interazioni tra i vari settori produttivi, con l’obiettivo di misurare come variazioni nella domanda finale di beni possano influire sull’economia di riferimento.

Il metodo si fonda sul principio macroeconomico secondo cui, in una situazione di equilibrio, il valore della produzione di ciascun settore viene destinato come input per altri comparti oppure per soddisfare la domanda finale tramite consumi, investimenti ed esportazioni. L’analisi pone particolare attenzione ai collegamenti tra settori e alla struttura produttiva locale che alimenta, a monte, l’attività oggetto di studio.

Nel quadro metodologico illustrato, il primo passaggio consiste nell’individuazione degli effetti diretti, ossia l’impatto immediato sull’economia locale generato dall’attività analizzata.

Gli effetti indiretti, invece, rappresentano le ulteriori variazioni di produzione che si manifestano in seguito agli impatti diretti. Per soddisfare la crescita della domanda finale, i comparti produttivi incrementano l’impiego di beni intermedi e di altri fattori produttivi. A loro volta, i fornitori a monte, coinvolti nell’approvvigionamento di questi input, sostengono nuove spese verso i propri partner commerciali, attivando una catena di effetti lungo l’intera filiera (effetto moltiplicativo di tipo I).

Gli effetti indotti, infine, rappresentano la parte dell’impatto economico collegata alla spesa che si origina dai redditi generati lungo l’intera filiera produttiva. L’aumento di reddito, prodotto dagli effetti diretti e indiretti, si traduce infatti in una maggiore capacità di spesa delle famiglie, che stimola la domanda di beni e servizi sul territorio. Questo meccanismo, noto come effetto moltiplicativo di tipo II, contribuisce ad amplificare ulteriormente l’impatto complessivo sull’economia locale.

Il calcolo dei moltiplicatori nei settori di attività economica delle imprese

Per stimare l’impatto complessivo di un investimento — includendo sia gli effetti immediati sul settore interessato che quelli generati a monte lungo la filiera — sono stati calcolati i moltiplicatori di tipo I utilizzando la tavola input-output. A partire da quest’ultima, si è ricavata la matrice dei fabbisogni totali, nota anche come inversa di Leontief, espressa con la seguente formulazione:

$$X = (I - A)^{-1}Y$$

La matrice così ottenuta indica l’aumento complessivo di produzione richiesto per soddisfare una variazione autonoma della domanda finale in ciascun settore economico. Per ogni branca, il moltiplicatore di tipo I è stato calcolato come somma dei valori presenti nella rispettiva colonna della matrice dei fabbisogni totali (ovvero, la somma dei cosiddetti moltiplicatori parziali). Applicando questo moltiplicatore al valore aggiunto del settore considerato, si ottiene una stima dell’impatto economico complessivo, che include sia l’effetto diretto che quello indiretto.

Per il calcolo dei moltiplicatori di tipo II — che tengono conto non solo degli effetti diretti e indiretti, ma anche di quelli indotti — si è integrato il ruolo delle famiglie all’interno del modello economico considerato. A tal fine, nella matrice iniziale sono stati inclusi sia la colonna relativa alla domanda finale delle famiglie sia la riga che rappresenta i redditi da esse percepiti. Questa integrazione comporta un ampliamento della matrice dei coefficienti tecnici, che rispetto alla versione precedente presenta un’ulteriore riga e una colonna; la nuova matrice viene convenzionalmente indicata con A' . La corrispondente matrice dei fabbisogni complessivi aggiornati assume quindi la forma:

$$X = (I - A')^{-1}Y$$

Il calcolo dei moltiplicatori di tipo II avviene secondo un’impostazione metodologica analoga a quella utilizzata per i moltiplicatori di tipo I. La differenza principale consiste nel fatto che, in questa configurazione, il settore delle famiglie viene considerato parte integrante del sistema (endogeno), con conseguente modifica dei valori dei moltiplicatori parziali. L’applicazione di tali coefficienti al valore aggiunto generato da ciascun comparto consente di ottenere una valutazione complessiva dell’impatto economico, risultante dalla combinazione degli effetti diretti, indiretti e indotti.

Nel 2024, le aziende farmaceutiche a controllo statunitense hanno generato un valore aggiunto complessivo di circa 2,2 miliardi di euro. La ripartizione di tale valore, suddivisa per settore di attività economica secondo la classificazione Ateco 2007, è riportata nella Tabella seguente.

Tab. 2.1. Valore aggiunto delle imprese farmaceutiche a controllo statunitense per comparto (milioni di euro)

NACE	Settore di attività economica – Ateco (2007)	Valore aggiunto (2024)
V21	Fabbricazione di medicinali e altri preparati farmaceutici; Fabbricazione di prodotti farmaceutici di base e di preparati farmaceutici; Fabbricazione di prodotti farmaceutici di base	1.254,21
V46	Commercio all'ingrosso di medicinali; Commercio all'ingrosso di articoli medicali ed ortopedici	810,21
V72	Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle scienze naturali e dell'ingegneria; Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle biotecnologie	115,96
V74	Altre attività professionali, scientifiche e tecniche nca	2,77
V82	Altri servizi di supporto alle imprese	10,61
Totale complessivo		2.193,76

Fonte: nostra elaborazione su dati AIDA-BVD

I moltiplicatori settoriali per valore aggiunto e occupazione sono riportati nella Tabella seguente.

Tab. 2.2. Moltiplicatori dell'industria farmaceutica per settore di attività economica

NACE	Settore di attività economica – Ateco (2007)	VA	Occupazione
V21	Fabbricazione di medicinali e altri preparati farmaceutici; Fabbricazione di prodotti farmaceutici di base e di preparate farmaceutici; Fabbricazione di prodotti farmaceutici di base	1,66	4,48
V46	Commercio all'ingrosso di medicinali; Commercio all'ingrosso di articoli medicali ed ortopedici	1,86	10,73
V72	Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle scienze naturali e dell'ingegneria; Ricerca e sviluppo sperimentale nel campo delle biotecnologie	1,36	7,65
V74	Altre attività professionali, scientifiche e tecniche nca	1,70	15,33
V82	Altri servizi di supporto alle imprese	1,94	17,08

Fonte: nostra elaborazione su dati ISTAT

Appendice 3 – Quadro sinottico dei risultati della ricerca in relazione alle ipotesi di ricerca

L'indagine sul campione di imprese farmaceutiche americane in Italia, condotta attraverso due serie di interviste ad un insieme qualificato di manager di ciascuna di tali imprese, ha fornito le evidenze utili per corroborare o meno, le ipotesi che lo studio ha inteso verificare e descritte nella sua parte introduttiva.

In questa appendice sono illustrate in modo sinottico le risposte a tali domande, Per ogni singola ipotesi oggetto di analisi, sono sinteticamente richiamate le evidenze osservate nell'indagine che sostengono o meno le varie sub-ipotesi prese in considerazione.

Ip.1. L'impegno in R&S in Italia è stabilito nel quadro della strategia R&S della casa madre a livello internazionale

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
L'Italia non è attualmente una sede competitiva per la ricerca "discovery" che è comunque realizzata principalmente negli Stati Uniti	L'ipotesi è pienamente confermata dalla totalità del campione e spiegata dalle logiche di gestione dell'innovazione nei gruppi americani e internazionali in genere, consolidate su scala globale. Trova anche conferma il fatto che i protocolli della ricerca clinica sono stabiliti dalla casa madre, la quale ne coordina l'attuazione in determinati Paesi esteri, con il supporto di soggetti specializzati. Di conseguenza, la decisione di dove localizzare gli investimenti in ricerca clinica è attuata essenzialmente a livello di casa madre, sulla base della comparazione della competitività dei Paesi target
L'Italia è una sede storicamente importante per la ricerca clinica, per l'elevata qualità scientifica esistente e per l'importanza del suo mercato	L'ipotesi è confermata pienamente per quanto riguarda la componente del campione costituita dalle imprese presenti in Italia da molti decenni. Questi riconoscono che l'Italia è uno dei principali contesti del loro <i>footprint</i> europeo, grazie principalmente all'elevata qualità dei centri di ricerca operanti nel Paese e alla rilevanza del suo mercato La rilevanza di questi due ultimi aspetti è testimoniata anche dalle imprese biotecnologiche arrivate in Italia da ancora non moltissimi anni.

Ip.2. Gli investimenti in ricerca clinica delle imprese americane sono stati molto rilevanti; l'andamento della competizione internazionale ha avuto riflessi problematici che potrebbero proseguire in futuro

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
Gli investimenti nella ricerca clinica sono stati molto rilevanti e diffusi in tutte le imprese americane	Nel 2024, il solo insieme di imprese americane operanti in Italia che ha partecipato all'indagine condotta in questo studio ha realizzato un investimento complessivo di €173,5 milioni. Tutte le imprese hanno realizzato investimenti consistenti, pur con una elevata varianza
L'elevata qualità scientifica delle strutture sanitarie continua a rendere l'Italia una sede vantaggiosa per la ricerca clinica, nonostante alcune criticità	La totalità del campione considerato riconosce l'elevata qualità scientifica delle strutture di ricerca in Italia e la notevole reputazione internazionale di molte di esse e dei "principal investigators". Questa eccellenza è maggiormente concentrata nelle tre-quattro regioni dove la filiera farmaceutica (non solo di matrice americana) è storicamente più presente Essa continua a rappresentare e rappresenterà in futuro la determinante primaria degli investimenti in ricerca realizzati dalle imprese americane in Italia
Negli ultimi anni, gli investimenti in ricerca sono stati al di sotto del potenziale e questa tendenza potrebbe proseguire in futuro	La quasi totalità del campione evidenzia che da alcuni anni, gli investimenti in ricerca in Italia sono stati consistenti ma minori rispetto alle opportunità e al potenziale del Paese. La crescente competizione sia tra i Paesi UE, sia a livello globale rischia di accentuare questa tendenza La maggioranza del campione mantiene comunque un sentiment positivo sugli investimenti in ricerca in Italia nei prossimi anni

Ip.3. La localizzazione in Italia della ricerca clinica è più consistente nelle imprese operanti nel paese da molti anni e con una rilevante presenza di mercato

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
Le imprese con maggiore presenza di mercato in Italia mostrano maggiore impegno nella ricerca clinica	Non si rileva una correlazione tra presenza di mercato attuale dell'impresa e il suo impegno nella ricerca clinica Tuttavia, molte imprese del campione sottolineano che un fattore che riduce l'impegno nella ricerca clinica è il tempo più lungo in Italia necessario per introdurre nuovi farmaci nel mercato
Le imprese che hanno attività produttive in Italia hanno anche un elevato impegno nella ricerca clinica nel Paese	Per una certa parte delle aziende vi è una corrispondenza tra dimensione produttiva e investimenti in ricerca. Tuttavia, non si rileva alcuna relazione di causa - effetto

Ip.4. Le imprese americane sono un attore rilevante negli eco-sistemi della ricerca in Italia

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
Le imprese americane attivano un sistema articolato di relazioni scientifiche con strutture di ricerca di eccellenza, concentrate in alcune regioni del Paese	I rilevanti investimenti in ricerca clinica e studi osservazionali si riflettono in un sistema di relazioni strategiche con Centri di ricerca e dipartimenti universitari molto ampio e ben strutturato La maggioranza delle imprese sottolinea la propria soddisfazione per la collaborazione con numerose strutture considerate di eccellenza internazionale Alcune imprese sono attive anche in collaborazioni scientifiche di tipo “non profit” e nel sostegno alla ricerca accademica
Gli investimenti in ricerca clinica delle imprese americane costituiscono un significativo fattore di crescita della ricerca in alcune regioni italiane	Le imprese americane costituiscono un perno centrale della crescita della filiera farmaceutica in Italia e in particolare nelle principali regioni dove sono localizzate La maggior parte del campione ritiene che gli studi clinici realizzati rappresentino un rilevante fattore di crescita della ricerca in Italia

Ip.5. Le imprese americane sono protagoniste della ricerca clinica in Italia e dell'introduzione di prodotti innovativi

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
In aggregato, le imprese americane sono il principale generatore di ricerca clinica in Italia	I dati rilevati da AIFA evidenziano che l'aggregato delle imprese americane rappresenta di gran lunga il maggior generatore di ricerca clinica in Italia, sia per numero di studi realizzati, sia in termini di numerosità delle imprese attive nella ricerca
Le aziende americane hanno avuto e hanno un ruolo decisivo nell'innovazione dei farmaci disponibili in Italia	Al 31/8/2025, nell'elenco AIFA dei farmaci innovativi, il 25% sono delle aziende nel campione oggetto di questa indagine, e circa il 40% di aziende americane. La rilevazione presso le aziende del campione dei farmaci che le stesse considerano innovativi, in quanto utili per “unmet medical needs”, mostra un numero significativo di farmaci innovativi introdotti da tali aziende nel mercato italiano, sia nel periodo 2022/3 sia nel prossimo triennio

Ip.6. Tra i Paesi UE, l'Italia è una sede significativa per la ricerca clinica, ma sempre più condizionata da rilevanti fattori di debolezza che ne limitano lo sviluppo

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
Le attuali dinamiche internazionali della ricerca clinica enfatizzano i fattori di debolezza dell'Italia come sede della ricerca clinica	La totalità del campione considera i fattori di debolezza dell'Italia (regolamentazione sfavorevole, eccesso di burocrazia, inefficienze operative), sempre più penalizzanti, dato il progresso compiuto da alcuni Paesi UE Questo svantaggio è reso ancora più grave dalla forte crescita della competitività della Cina nella ricerca e dagli orientamenti di politica industriale degli USA
Le case madri americane hanno una percezione di alcuni altri Paesi UE e dell'UK generalmente migliore dell'Italia	La maggioranza del campione ritiene l'Italia sia meno competitiva rispetto ad altri Paesi europei come sede di ricerca clinica
Una efficace collaborazione tra Autorità pubbliche e Controllate italiane dei Gruppi americani rafforzerebbe il posizionamento dell'Italia percepito dalla casa madre negli Stati Uniti	La quasi totalità del campione riconosce come proprio interesse la promozione presso la casa madre dell'Italia come sede della ricerca clinica Ritiene quindi essenziale la collaborazione con il Governo nazionale e con quello regionale e con l'Autorità di regolamentazione per superare i fattori di svantaggio competitivo dell'Italia

Ip.7. Il miglioramento di alcune precise condizioni di svolgimento della ricerca darebbe forte impulso agli investimenti in tale attività da parte delle aziende farmaceutiche americane

<i>Ipotesi specifiche</i>	<i>evidenza</i>
Occorre dare un rilievo molto maggiore alla ricerca clinica e agli studi osservazionali nell'ambito di una forte politica per lo sviluppo del settore farmaceutico	La totalità del campione sottolinea la necessità che l'Italia si doti al più presto (come hanno fatto i principali Paesi concorrenti) di una strategia consistente e di medio termine per un rilancio strutturale del settore farmaceutico nel Paese Nell'ambito di tale strategia, devono trovare spazio una serie di misure per favore la ricerca clinica e RWE, considerati una componente rilevante dell'assistenza sanitaria ed integrata con le altre misure
Una regolamentazione più favorevole e l'efficientamento delle procedure autorizzatorie ed amministrative farebbe aumentare in modo consistente il numero e la dimensione degli studi clinici condotti in Italia	La totalità del campione segnala l'urgenza di interventi strutturali sulla regolamentazione e le procedure burocratiche che penalizzano fortemente le condizioni di realizzazione della ricerca clinica e RWE in Italia Altrettanta convergenza si ha sulla necessità di una regolamentazione più favorevole alla ricerca clinica condotta con metodologie innovative La maggior parte del campione ritiene che, se tali interventi fossero attuati, le imprese aumenterebbero in modo significativo gli investimenti in Italia

Appendice 4 – Bibliografía del paragrafo 3.4

- Acs, J. Z., & Audretsch, D. B. (1989). Patents as a measure of innovative activity. *Kyklos*, 42(2), 171-180.
- Bresman, H., Birkinshaw, J., & Nobel, R. (1999). Knowledge transfer in international acquisitions. *Journal of international business studies*, 30(3), 439-462.
- Chen, K., Kou, M., & Fu, X. (2018). Evaluation of multi-period regional R&S efficiency: An application of dynamic DEA to China's regional R&S systems. *Omega*, 74, 103-114.
- Cohen, W. M., & Levin, R. C. (1989). Empirical studies of innovation and market structure. In: Schmalensee, R., Willig, R. (Eds.), *Handbook of Industrial Organization*, vol. 2. Elsevier, Amsterdam, pp. 1059–1107.
- Cohen, W. M., Levinthal, D. A. (1990), Absorptive capacity: a new perspective on learning and innovation, *Administrative Science Quarterly*, Vol. 35, No. 1, pp. 128–152.
- Collinson, S. (2001). Knowledge management capabilities in R&S: a UK--Japan company comparison. *R&S Management*, 31(3), 335-347.
- Cruz-Cázares, C., Bayona-Sáez, C., & García-Marco, T. (2013). You can't manage right what you can't measure well: Technological innovation efficiency. *Research policy*, 42(6-7), 1239-1250.
- DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RA. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&S costs. *Journal of Health Economics* 2016;47:20-33.
- Duysters, G., & Hagedoorn, J. (2001). Do company strategies and structures converge in global markets? Evidence from the computer industry. *Journal of International Business Studies*, 32(2), 347-356.
- García-Valderrama, T., Sanchez-Ortiz, J., & Mulero-Mendigorri, E. (2023). Knowledge production and commercialization from R&S: the pharmaceutical sector. *Management Decision*, 61(13), 222-247.
- Gemser, G., & Leenders, M. A. (2001). How integrating industrial design in the product development process impacts on company performance. *Journal of Product Innovation Management: an International Publication of the Product Development & Management Association*, 18(1), 28-38.
- Grant, K., Matousek, R., Meyer, M., & Tzeremes, N. G. (2020). Research and development spending and technical efficiency: evidence from biotechnology and pharmaceutical sector. *International Journal of Production Research*, 58(20), 6170-6184.
- Griliches, Z. (1998). *R&S and Productivity: The Econometric Evidence*. The University of Chicago Press, Chicago.
- Kinch MS (2023), Keeping apace on the pharmaceutical treadmill, *Drug Discovery Today*, Volume 28, Issue 7.
- Kinch MS, Horn C, Kraft Z, Schwartz T. Expanding roles for academic entrepreneurship in drug discovery. *Drug Discov Today*. 2020 Sep 11;25(11):1905–9. doi: 10.1016/j.drudis.2020.09.004.
- Lakdawalla, D. N. (2018). Economics of the pharmaceutical industry. *Journal of Economic Literature*, 56(2), 397-449.
- Manders EA, van den Berg S, de Visser SJ, Hollak CEM. Drug pricing models, no 'one-size-fits-all' approach: a systematic review and critical evaluation of pricing models in an evolving pharmaceutical landscape. *Eur J Health Econ*. 2025 Jun;26(4):683-696. doi: 10.1007/s10198-024-01731-w.
- Mao YunShi, M. Y., Li JianRui, L. J., & Liu YangChun, L. Y. (2014). Evaluating business performance of China's pharmaceutical companies based on Data Envelopment Analysis.
- Mullard, A. New drugs cost US\$2.6 billion to develop. *Nat Rev Drug Discov* 13, 877 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrd4507>
- Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Dec;8(12):959-68. doi: 10.1038/nrd2961. PMID: 19949401.
- Shimura H, Masuda S, Kimura H. Research and development productivity map: visualization of industry status. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Apr;39(2):175-80. doi: 10.1111/jcpt.12126. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24438433.
- Schuhmacher A., Hinder M., Dodel A., Gassmann O. e Hartl D. (2023), "Investigating the origins of recent pharmaceutical innovation", *Nature Reviews Drug Discovery*, 22, 781-782, <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00102-z>
- Schuhmacher A., Wilisch L., Kuss M., Kandelbauer A., Hinder M., Gassmann O. (2021), R&S efficiency of leading pharmaceutical companies – A 20-year analysis, *Drug Discovery Today*, Volume 26, Issue 8, Pages 1784-1789

- Schuhmacher A, Gassmann O, Hinder M. Changing R&S models in research-based pharmaceutical companies. *J Transl Med.* 2016 Apr 27;14(1):105. doi: 10.1186/s12967-016-0838-4.
- Shimura H, Masuda S, Kimura H. (2014), Research and development productivity map: visualization of industry status. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr;39(2):175-80. doi: 10.1111/jcpt.12126.
- Smietana, K., Ekstrom, L., Jeffery, B., & Møller, M. (2015). Improving R&S productivity. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(7), 455-456.
- Stiller, I., van Witteloostuijn, A. & Cambré, B. (2022), Determinants of radical drug innovation: a systematic literature review. *Manag Rev Q* 72, 967–1016.
- OECD (2008). Handbook on Constructing Composite Indicators: Methodology And User Guide
- Teece, D.J., Pisano, G. and Shuen, A. (1997), Dynamic capabilities and strategic management. *Strat. Mgmt. J.*, 18: 509-533. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0266\(199708\)18:7<509::AID-SMJ882>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0266(199708)18:7<509::AID-SMJ882>3.0.CO;2-Z)
- Tyagi, S., Nauriyal, D. K., & Gulati, R. (2018). Firm level R&S intensity: evidence from Indian drugs and pharmaceutical industry. *Review of Managerial Science*, 12(1), 167-202.
- Wang, Y., Pan, J. F., Pei, R. M., Yi, B. W., & Yang, G. L. (2020). Assessing the technological innovation efficiency of China's high-tech industries with a two-stage network DEA approach. *Socio-Economic Planning Sciences*, 71, 100810.
- Yiu, L. D., Lam, H. K., Yeung, A. C., & Cheng, T. C. E. (2020). Enhancing the financial returns of R&S investments through operations management. *Production and Operations Management*, 29(7), 1658-1678.