

Dipartimento di: Impresa e Management

Cattedra: Strategie d'Impresa

***LE BUSINESS PARTNERSHIP NEL SETTORE FARMACEUTICO: NUOVE
OPPORTUNITA' STRATEGICHE PER LE BIG PHARMA***

Relatore: Prof. Enzo Peruffo

Candidato: Francesco Miele

Matricola: 660741

Correlatore: Prof. Alessandro Marino

Anno Accademico: 2014/2015

INDICE

Introduzione.....	4
1. Le strategie collaborative.....	8
1.1 L'Equity Joint Venture (EJV).....	15
1.1.1 I vantaggi della EJV.....	18
1.1.2 Gli svantaggi della EJV.....	22
1.2 Le alleanze strategiche contrattuali.....	25
1.2.1 Strategie di out-licensing.....	28
1.2.2 Intellectual Property licensing.....	32
1.3 Le partnership.....	35
1.3.1 I benefici delle partnership.....	38
1.3.2 Le principali criticità.....	40
2. Il settore farmaceutico: nuove condizioni strutturali e dinamiche competitive.....	43
2.1 Mergers and Acquisitions.....	52
2.1.1 I rischi legati all'attività di M&A.....	57
2.1.2 Merger and Acquisition di successo nell'industria farmaceutica.....	60
2.2 Nuovo paradigma per la creazione del valore.....	63
2.2.1 L'open innovation.....	65
2.2.2 Le "academic partnership".....	67
3. Le business partnership.....	76
3.1 Le principali criticità delle business partnership: scelta del partner e governance.....	80
3.1.1 Il coordinamento delle attività.....	83
3.1.2 Focus sul "partner selection process".....	87
3.1.3 La creazione del valore.....	89
3.2 Le business partnership nel settore farmaceutico.....	93
3.2.1 Le partnership con le Contract Research Organization (CRO).....	99
3.2.2 La misurazione delle performance.....	103

3.2.3	<i>La ricerca pre-competitiva: alcuni esempi di successo</i>	107
4.	<i>Le partnership tra grandi e piccole imprese farmaceutiche</i>	112
4.1	<i>Il ruolo delle biotecnologie nell'industria farmaceutica</i>	115
4.1.1	<i>Le performance delle Small Biotech</i>	119
4.1.2	<i>La produttività della Ricerca e Sviluppo</i>	124
4.2	<i>Il "biopartnering"</i>	128
4.2.1	<i>Le Big Pharma come "partner of choice"</i>	130
4.2.2	<i>Il "Trifecta model" per l'innovazione nel settore farmaceutico</i>	133
4.2.3	<i>L'impatto del "biopartnering" sulle performance della R&S</i>	136
4.3	<i>Alcuni casi a confronto</i>	139
4.3.1	<i>La partnership strategica tra Novartis e MorphoSys</i>	139
4.3.2	<i>GlaxoSmithKline e Galapagos contro l'osteoartrite</i>	144
4.3.3	<i>Roche – PTC Therapeutics – SMA Foundation</i>	149
4.3.4	<i>Alcune riflessioni</i>	154
	<i>Considerazioni conclusive</i>	159
	<i>Bibliografia</i>	162
	<i>Sitografia</i>	171

Abstract.

Negli ultimi anni, il settore farmaceutico ha subito notevoli cambiamenti che, in particolare, hanno riguardato le dinamiche competitive sia delle grandi imprese farmaceutiche (Big Pharma) sia delle piccole imprese biotecnologiche. Infatti, la diminuita produttività della Ricerca e Sviluppo, insieme alla diffusione dei farmaci generici, alla scadenza dei brevetti e alla più aspra regolamentazione del settore, hanno spinto le imprese a sperimentare un nuovo modello di business e a rivedere la propria strategia competitiva.

Fino alla metà degli anni 80', gli investimenti in innovazione e la produttività della Ricerca e Sviluppo, hanno permesso alle imprese di adottare un business model incentrato sulla scoperta e sviluppo di nuovi farmaci in-house. Erano gli anni dei c.d. *blockbuster*, cioè prodotti farmaceutici ad elevato potenziale, nel senso che, avendo un ampio mercato di riferimento e potendo godere

della protezione assicurata dai brevetti, rappresentavano un'importante fonte di profitto per le imprese. Oggi, invece, la scadenza dei brevetti e la saturazione del mercato dei farmaci blockbuster costituiscono una minaccia per la redditività delle Big Pharma, in quanto non sono compensate dalla produttività della Ricerca e Sviluppo. Inoltre, i tempi ed i costi per l'approvazione e la commercializzazione di nuovi farmaci sono notevolmente aumentati, e ciò ha determinato un ripensamento delle scelte competitive da parte delle imprese farmaceutiche, le quali hanno posto in essere diverse strategie finalizzate all'accesso a fonti esterne di conoscenza e ad una maggiore focalizzazione in alcune aree terapeutiche.

Questo lavoro si propone, perciò, di analizzare i fattori che costituiscono la causa principale del cambiamento della competizione tra le imprese farmaceutiche e il loro impatto sulle scelte strategiche. In primis, ci si vuole soffermare sull'importanza delle strategie collaborative come risposta alle criticità del settore farmaceutico, individuando le principali forme attraverso cui esse si manifestano. Molto spesso, le Big Pharma hanno reagito ricorrendo alle operazioni di Merger and Acquisition (Pfizer, Sanofi, GlaxoSmithKline, Novartis), finalizzate all'acquisizione delle imprese biotecnologiche ad elevato potenziale innovativo. Tuttavia, tali scelte strategiche a volte si sono rivelate fallimentari, a causa dell'elevato impiego di risorse finanziarie ed organizzative e le difficoltà relative alla valutazione del premio da pagare per acquisire il controllo dell'impresa target insieme a quelle relative all'implementazione del processo di integrazione post-merger, spesso, impediscono di raggiungere le sinergie sperate, determinando, di conseguenza, una perdita di valore per l'azienda.

Per queste ragioni, le Big Pharma, hanno deciso di sperimentare nuove forme di relazioni inter-organizzative, meno onerose dal punto di vista del coinvolgimento finanziario ed organizzativo, ma allo stesso tempo efficaci in termini di accesso a risorse distintive e sviluppo di nuova conoscenza. In particolare, si è osservato un graduale passaggio da un modello di business competitivo e chiuso a modelli caratterizzati da maggiore cooperazione ed interdipendenza, dove gli investimenti in Ricerca e Sviluppo in-house cedono il passo all'open innovation e alla creazione di uno spazio pre-competitivo in cui poter svolgere le prime fasi della ricerca per la scoperta di nuove molecole, attraverso la condivisione, anche con imprese concorrenti, di conoscenze e competenze.

Le alleanze strategiche implementate hanno diversa natura, possono riguardare collaborazioni che hanno come conseguenza la nascita di una nuova società (*Equity Joint-Venture*), l'acquisto di partecipazioni azionarie dirette, accordi di natura contrattuale (*Licensing, Franchising etc.*), partnership con istituti universitari o altri enti di ricerca, alleanze non formali.

In questa sede, si vuole, in particolare, focalizzare l'attenzione sulle strategie di collaborazione informali, individuandone le caratteristiche, i punti di forza e di debolezza, e l'importanza che ricoprono per la creazione del valore ed il raggiungimento del vantaggio competitivo sostenibile. Pertanto, l'obiettivo di questo elaborato vuole essere quello di definire l'importanza delle business partnership nel settore farmaceutico, provando a spiegare, sulla base di alcune evidenze empiriche, le ragioni per cui esse possono rappresentare una strategia di successo per le Big Pharma.

Il Capitolo 1 è dedicato ad una breve introduzione delle principali strategie collaborative, evidenziandone i rispettivi vantaggi e criticità. Le strategie collaborative rappresentano l'insieme delle relazioni inter-organizzative e delle attività finalizzate al perseguimento di uno o più obiettivi comuni. Esse si manifestano attraverso la condivisione di risorse e competenze, la cui organizzazione congiunta contribuisce a creare maggior valore per le imprese che costituiscono la collaborazione.

La letteratura economica e, in particolare, gli studi e l'applicazione della teoria dei giochi, ha dimostrato che la cooperazione tra i soggetti che partecipano al gioco può condurre a risultati positivi superiori rispetto alla scelta di non collaborare ("dilemma del prigioniero"). Tuttavia, il passaggio dalla competizione alla cooperazione si configura, ancora oggi, come una sfida per le imprese, le quali per anni hanno adottato un modello competitivo e, nonostante i benefici potenziali, queste relazioni sono difficili da gestire così com'è difficile realizzare la cooperazione reciproca. Tra le forme di collaborazione vengono, in particolare, analizzate le alleanze strategiche contrattuali (accordi di "in-licensing" o "out-licensing"), l'equity joint-venture, le partnership informali.

Il ricorso, enormemente diffuso, alle più svariate forme di collaborazione nel settore farmaceutico, ne ha profondamente mutato le condizioni strutturali e le dinamiche competitive: *"Dato che un concorrente su un progetto può diventare partner di un altro, la competizione sembrerebbe assimilabile non ad una corsa di cavalli, ma ad una partita di rugby, in cui i giocatori cambiano frequentemente le loro uniformi"*. In particolare, le imprese di successo, sono quelle che, invece di monopolizzare i risultati della collaborazione attraverso lo sviluppo di partnership esclusive, che vedono coinvolto un limitato e ristretto numero di organizzazioni, si pongono al centro del network collaborativo fungendo da "hub" per lo sviluppo di partenariati allargati in diverse fasi della filiera, traendone profitto.

È evidente che i fattori critici di successo sono, in questo contesto, sempre più legati alla capacità di gestione delle collaborazioni e della complessità che deriva dall'appartenenza ad un network

globale. Altra criticità è rappresentata dall'organizzazione dei processi di apprendimento e trasferimento delle informazioni. Nei settori come quello farmaceutico e delle biotecnologie, trainati dall'innovazione tecnologica, le imprese necessitano di quelle expertise che le consentano di assimilare il know-how dei partner ed impiegarlo nello sviluppo di processi innovativi. Pertanto, le competenze interne e le collaborazioni esterne sono complementari; infatti, le prime, sono indispensabili ai fini della valutazione delle idee o delle abilità sviluppate esternamente, mentre le seconde sono funzionali al reperimento di risorse indisponibili, che non sarebbe possibile generare internamente.

In questa prospettiva, si può cogliere l'importanza delle strategie collaborative, determinanti per lo sviluppo di un vantaggio competitivo sostenibile.

Nel Capitolo 2 vengono descritte le nuove condizioni strutturali e le recenti dinamiche competitive nel settore farmaceutico, con particolare attenzione alle operazioni di Merger and Acquisition, da una parte, e all'open innovation dall'altra.

Tra i fattori esogeni che stanno esercitando una significativa pressione sulle imprese farmaceutiche, tale da spingerle a reinventare il modello di business, troviamo la scadenza dei brevetti dei farmaci di successo e la scarsa innovazione. Basti pensare che solo la scadenza dei brevetti nel 2012 ha determinato una perdita di 46 miliardi di dollari (rispetto ai 39 miliardi del 2011). Infatti, l'ingresso dei farmaci generici nel mercato ha determinato una forte diminuzione del prezzo dei farmaci originari, rispetto ai quali costano in media il 61% in meno. Ciò spiega l'importanza per le Big Pharma di recuperare la produttività della Ricerca e Sviluppo per sostenere l'innovazione; si pensi che il valore totale delle late-stage pipeline delle dodici più importanti imprese farmaceutiche è diminuito da 1.369 a 913 miliardi di dollari nel 2013, anche se questo trend sembra si sia invertito. Al contrario, i costi sono più che raddoppiati rispetto agli inizi del 2000, infatti, il processo di sviluppo di un nuovo farmaco può costare oltre 2,6 miliardi di dollari (inclusi i costi di fallimento).

Tuttavia, l'industria farmaceutica è in crescita; infatti, nel 2014, il mercato farmaceutico globale è cresciuto del 5,46% rispetto al 2013, superando mille miliardi di dollari, e, secondo le stime di IMS Health, raggiungerà 1,3 trilioni di dollari entro il 2018.

La scadenza dei brevetti, in particolare quelli relative a prodotti farmaceutici di successo e ad alto valore, e la scarsa produttività della Ricerca e Sviluppo, hanno, però, rallentato i ritmi di crescita del settore; infatti, come si può osservare dal grafico sottostante, le vendite delle Big Pharma hanno registrato una sensibile diminuzione nel 2012 e nel 2013.

Come conseguenza della crisi del settore farmaceutico e dell'evoluzione del paradigma della creazione del valore, si è registrato un crescente numero di strategie di integrazione orizzontale tra le Big Pharma, alla ricerca di economie di scala e di scopo. Per questa ragione, le “Merger and Acquisition” hanno rappresentato una delle risposte più frequenti alle suddette criticità; si pensi che tra la fine degli anni '80 ed il 2004 sono state effettuate più di 22 operazioni rilevanti. I dati più recenti mostrano come le Big Pharma sembrano continuare a preferire questa strategia; basti pensare che solo nella prima metà del 2014 sono stati conclusi accordi, a livello globale, per un ammontare superiore ai 317 miliardi di dollari. In particolare, le operazioni commerciali finalizzate all'acquisizione delle imprese biotech hanno raggiunto dall'inizio del 2015 i 59 miliardi di dollari, con un incremento del 94% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente.

Tuttavia, le operazioni di M&A non sono sempre state in grado di offrire una soluzione efficiente e stabile alle grandi imprese, non solo a causa della loro complessità, ma anche a causa dell'inasprimento della normativa settoriale. Si pensi, ad esempio, alle norme che vietano le operazioni di M&A finalizzate alla mera diminuzione del *corporate tax rate*, mediante trasferimento della sede legale all'estero (*tax inversion*). Da qui l'esigenza per le Big Pharma di ripensare alla loro strategia di business e individuare percorsi più facilmente perseguibili, al fine di migliorare la produttività della Ricerca e Sviluppo e contrastare il problema relativo alla scadenza dei brevetti.

Negli ultimi anni, il valore delle partnership in R&S tra le imprese farmaceutiche è cresciuto sensibilmente. La possibilità di accedere a risorse e competenze distintive, senza dover pagare premi elevati per l'acquisizione delle imprese biotech, ha senz'altro favorito lo sviluppo delle collaborazioni finalizzate alla scoperta di nuovi farmaci. Le partnership consentono di evitare tutti i rischi connessi alla fase di gestione del processo di integrazione post-merger, con un notevole risparmio di tempo e costi; inoltre, presentano notevoli vantaggi anche dal punto di vista della flessibilità.

Anche il ricorso alle partnership con le università rappresenta una valida alternativa alla strategia di M&A; infatti, attraverso la collaborazione con università ed enti di ricerca è possibile sostenere e migliorare tutti gli aspetti che riguardano le fasi di scoperta di nuovi prodotti di successo. L'integrazione con questi enti ha permesso lo sviluppo di un nuovo paradigma per la creazione del valore, non più basato sull'investimento esclusivo nella Ricerca e Sviluppo in-house, ma sulla logica di “open innovation”. Tale sistema, che si fonda sulla partecipazione ad un network costituito da diversi attori (imprese, istituti di ricerca pubblici, investitori privati etc.), consente l'accesso a fonti di conoscenza esterne le quali sono funzionali allo sviluppo di processi innovativi globali. L'open innovation business model permette, quindi, non solo di acquisire risorse e know-

how a costi bassi, ma anche di distribuire il rischio associato alle attività di Ricerca e Sviluppo tra una molteplicità di operatori.

Nel Capitolo 3 si vuole offrire un focus sulle business partnership, individuandone le caratteristiche principali e il modo in cui esse possono creare valore per le imprese. A tal fine ci si discosterà, in parte, dalla definizione legale di partnership vigente nel diritto anglosassone, che vede le *limited partnership* contrapposte alle *general partnership*, per considerare la partnership, in una prospettiva strategica, come accordi di collaborazione “informali” alternativi rispetto alle alleanze strategiche discusse in precedenza. La caratteristica principale delle business partnership risiede proprio nella loro informalità, ossia nel più ampio grado di libertà riconosciuto ai partner. Infatti, queste forme di collaborazione si distinguono dalle altre proprio perché si basano su una stretta di mano piuttosto che su accordi verbali che non presuppongono la redazione di un contratto e, pertanto, non obbligano le parti al rispetto di comportamenti predeterminati. Ciò, però, non vuol dire che le parti non definiscono i rispettivi ruoli e gli obiettivi della partnership, passaggi che restano comunque imprescindibili per l’esecuzione della strategia di collaborazione.

Le alleanze non formali, anche quelle strategiche pluriennali, sono sempre più diffuse nei settori industriali trainati dall’innovazione, in quanto rappresentano una soluzione concreta per le imprese per rispondere alle esigenze del mercato e alla necessità di sviluppare nuove tecnologie. Infatti, nel settore farmaceutico, le Big Pharma stanno riscoprendo l’importanza delle partnership finalizzate alla creazione di uno spazio precompetitivo in cui accelerare i tempi di scoperta di nuove molecole, in risposta alle criticità del settore.

La scelta delle business partnership comporta notevoli risparmi di costo rispetto alle altre alleanze strategiche, per effetto del minor livello di complessità relativa all’implementazione e all’esecuzione della partnership, tutto ciò insieme alla rapidità di tali operazioni e al minore coinvolgimento organizzativo, ben compensa le scarse forme di tutela legale. Anche la maggiore autonomia e dipendenza, di cui godono i partner, rende la collaborazione più flessibile e più facilmente rinegoziabile.

La scelta del partner rappresenta il principale aspetto critico relativo alla costruzione del rapporto di collaborazione. Infatti, è necessario che i partner siano allineati da un punto di vista strategico, allo scopo di condividere le stesse aspettative della collaborazione; sarebbe altresì auspicabile, per il successo della partnership, che le parti possiedano risorse e competenze complementari, la cui gestione congiunta possa dare vita alle sinergie insieme pianificate per accrescere così la redditività del business. Il successo delle business partnership, oltre ad essere legato alla fase di configurazione della collaborazione, dipende anche dalla capacità di sviluppare meccanismi di

coordinamento finalizzati al corretto governo delle relazioni tra i partner e funzionali al perseguimento degli obiettivi definiti nell'accordo. I principali fattori che influenzano le performance delle business partnership sono, quindi, cinque: 1) struttura organizzativa, 2) operations management, 3) leadership, 4) competenze organizzative, 5) ambiente favorevole allo sviluppo della partnership.

Nonostante il fatto che il fenomeno delle strategie collaborative non sia nuovo nell'industria farmaceutica, negli ultimi anni, si sono sviluppate nuove tipologie di business partnership che in parte si allontanano da quelle precedenti. La prima può essere definita come 1-to-1 partnership ed è caratterizzata dalla cooperazione di due soggetti. Tuttavia, nonostante questo tipo di operazione sia poco complessa, almeno dal punto di vista della gestione dei rapporti con la controparte, lungi dall'essere irrilevante rispetto alle dinamiche competitive del settore. Infatti, le recenti collaborazioni, in particolare quelle siglate tra una grande impresa farmaceutica e una start-up biotecnologica, stanno muovendo enormi quantità di denaro e offrono dei risultati innovativi tutt'altro che trascurabili. Un esempio è l'investimento da parte di Celgene, di 130 milioni di dollari, in tre anni a partire da aprile 2010, nella piccola impresa biotech Agios, per il co-sviluppo delle fasi iniziali della piattaforma oncologica. L'accordo prevedeva l'opzione per Celgene di dare in licenza qualsiasi farmaco di Fase I (studio clinico) derivante dalla collaborazione con Agios. Opzione che Celgene ha utilizzato per licenziare, a livello mondiale, il farmaco AG-221, ad elevato potenziale commerciale.

Il secondo modello innovativo riguarda le partnership relative allo sviluppo delle fasi iniziali del processo di ricerca e, pertanto, vengono sviluppate in un ambiente pre-competitivo. Queste collaborazioni che, in genere, coinvolgono un numero elevato di organizzazioni pubbliche e private, sono finalizzate a velocizzare la ricerca pre-clinica, attraverso il continuo scambio di informazioni scientifiche. Un esempio è rappresentato dall'*Accelerating Medicines Partnership (AMP)*, una collaborazione di cinque anni tra il *National Institutes of Health (NIH)*, l'*FDA*, dieci aziende biofarmaceutiche e alcune organizzazioni no-profit.

Un'altra modalità di partnership, meritevole di attenzione, è quella finalizzata alla standardizzazione dei test clinici. Nel settembre del 2012, dieci tra le più importanti Big Pharma, tra cui AbbVie, BI, BMS, Eli Lilly, GSK, J&J, hanno stretto un'alleanza che ha dato luogo alla formazione di un'organizzazione no-profit (*TransCelebrateBiopharma*), con lo scopo di favorire l'innovazione delle fasi di R&S, identificando e trovando una soluzione alle sfide comuni.

Inoltre, la fine dell'era dei blockbuster, l'aumento dei requisiti regolatori e l'aumento dei tempi e dei costi per lo sviluppo, insieme alla necessità di mantenere una ricerca innovativa sempre più

costosa, hanno indotto le imprese farmaceutiche a focalizzarsi sulle competenze “core” favorendo la nascita di collaborazioni con le CRO (*Contract Research Organization*). Le partnership con le CRO consentono di esternalizzare parte delle attività di ricerca necessarie per lo sviluppo di un nuovo farmaco passando da un modello interno di R&S a costo fisso, ad un modello esterno all’azienda, più flessibile e con costi variabili.

Questi modelli di collaborazione pongono delle sfide importanti per quanto riguarda le fasi di implementazione e di gestione. E’ fondamentale che le organizzazioni partner siano supportate da un management esperto, che sia in grado di gestire le opportunità e le minacce relative al nuovo paradigma di creazione del valore ed è altresì importante che le parti si dotino di strumenti per il controllo e la misurazione delle performance della collaborazione, secondo un’ottica non individualistica, ma di portafoglio. Tuttavia, sono poche le imprese che utilizzano strumenti di analisi delle performance adeguati; ciò è dovuto ad almeno tre fattori: 1) le differenze nei metodi di analisi e reporting dei dati tra i partner, 2) l’autonomia operativa rende difficile l’individuazione dei costi e dei benefici, 3) la gestione di portafoglio delle collaborazioni ne rende più complessa la valutazione individuale.

Gli indici finanziari o di redditività, infatti, non sono sufficienti per la misurazione delle performance di business, specialmente quando il modello di business dell’azienda dipende dalle collaborazioni con altri soggetti. In questi casi, assumono ancora più importanza altre variabili, complementari alle prime, quali la qualità dei prodotti, la soddisfazione dei clienti, il livello di innovazione. Per questo, si rende necessaria l’implementazione di innovativi indicatori di performance (*Key Performance Indicators*), al fine di valutare lo “stato di salute” delle relazioni inter-organizzative.

Uno degli studi più vasti e dettagliati per la valutazione delle performance delle partnership è stato quello condotto da Danzon et al. (2005), il quale misurò la produttività di ogni fase della Ricerca e Sviluppo di 900 imprese. Danzon, più che concentrarsi sulle economie di scala, si è focalizzato sull’esperienza, misurata dal numero di farmaci in fase di sviluppo. I risultati hanno dimostrato che l’esperienza ha un effetto positivo sulla produttività con rendimenti decrescenti per la Fase II e III, con il massimo che si verifica a 25 farmaci in sviluppo. Tuttavia, le analisi empiriche eseguite da Danzon sono prive di una considerazione delle forme specifiche di collaborazione tra le imprese e del livello d’integrazione delle attività di R&S, facendo, invece, riferimento solo alle dimensioni e all’esperienza. In generale, a differenza dei risultati ottenuti dall’analisi degli effetti delle acquisizioni e fusioni, gli studi mostrano che le partnership hanno un effetto positivo sulle performance della Ricerca e Sviluppo. In particolare, è stato trovato un legame tra l’esperienza e le probabilità di successo delle attività, in particolare quelle relative alle ultime fasi di R&S.

Nel quarto capitolo, infine, vengono analizzate le relazioni tra le Big Pharma e le piccole e medie imprese biofarmaceutiche, e l'impatto che esse hanno sulla produttività della Ricerca e Sviluppo; inoltre, si vogliono offrire alcune evidenze empiriche che dimostrano gli effetti positivi delle business partnership con le SMEs in termini di creazione del valore, ed il ruolo cruciale che esse ricoprono per lo sviluppo di un vantaggio competitivo sostenibile. Non si tralascerà di considerare anche il ruolo delle *Small and Medium-Sized Enterprises (SMEs)* nello scenario competitivo farmaceutico attuale e dimostrare, proprio attraverso le collaborazioni con queste ultime, come sia possibile sostenere un processo di generazione di nuova conoscenza continuo, fondamentale per l'innovazione e l'ottenimento della leadership.

Le relazioni tra grandi e piccole imprese si sono evolute, passando dalle forme tradizionali di collaborazione, basate sullo sviluppo di singoli progetti, a partnership strategiche, grazie alle quali, le piccole imprese si inseriscono nei network collaborativi per l'innovazione.

Nel settore bio-farmaceutico, le imprese di piccole dimensioni giocano un ruolo fondamentale per l'innovazione e le performance delle attività di Ricerca e Sviluppo. In particolare, le piccole imprese biotecnologiche, nate dagli spin-off degli istituti universitari, possiedono la conoscenza e le competenze scientifiche complementari alle risorse delle grandi imprese e necessarie per la scoperta di nuovi farmaci. D'altra parte, le piccole imprese, le quali mancano spesso delle risorse finanziarie, tecnologiche e dei canali distributivi adeguati per la commercializzazione dei farmaci, possono accrescere il proprio business e migliorare il tasso d'innovazione.

Il contributo delle piccole e medie imprese biotech per l'approvazione delle *new molecular entities* (NMEs), le quali hanno ottenuto delle performance superiori rispetto a quelle delle Big Pharma, è notevolmente cresciuto negli ultimi anni. In particolare, la figura in basso mostra che le SMEs rappresentano, oggi, la principale fonte d'innovazione, mentre la percentuale di farmaci brevettati dalle prime venti Big Pharma ha subito calo, passando dal 29% nel 2004 al 23% nel 2014.

Le business partnership rappresentano una scelta competitiva in via di sviluppo, soprattutto tra le micro e piccole imprese farmaceutiche, e la loro evoluzione è fondamentale per accrescere la produttività della R&S biofarmaceutica e diminuire i costi e i tempi per lo sviluppo di farmaci innovativi, in un contesto in cui le Big Pharma da sole non sono in grado di affrontare le recenti sfide del settore. In uno studio sul settore delle biotecnologie canadese, Baum *et al.* hanno trovato che le piccole imprese che riescono a sfruttare la leva delle partnership, in particolare quelle in R&S, hanno fatto registrare il tasso di crescita più elevato. Gli stessi risultati sono emersi dalle indagini condotte sulle performance delle imprese biotecnologiche europee. In particolare, dagli

studi è emerso che le collaborazioni che hanno luogo durante la fase di start-up hanno un impatto significativo sui risultati aziendali.

Al contrario, le operazioni di M&A finalizzate al rinnovamento delle pipeline, spesso non si sono rivelate soddisfacenti. Come Robbins-Roth spiega nel suo libro, le acquisizioni delle piccole imprese biotecnologiche da parte delle Big Pharma, non riescono a compensare la diminuita produttività della Ricerca e Sviluppo. Ciò è dovuto, soprattutto, al differente approccio utilizzato nel compiere le attività di R&S, che non consente alle imprese biotech di esprimere a pieno le capacità innovative. Per questo, lo sviluppo di un modello di business aperto alle collaborazioni con più organizzazioni può essere una soluzione rispetto all'elevata incertezza del settore e alle asimmetrie informative.

Il “*biopartnering*” può essere definito come la ricerca, la formazione e la gestione delle collaborazioni da parte delle imprese biofarmaceutiche, le quali, attraverso i processi di due-diligence, valutazione e negoziazione sviluppano un network di relazioni basato sulla fiducia reciproca. Uno studio condotto da IBM *Institute for Business Value*, mostra che le Big Pharma preferite dalle piccole imprese farmaceutiche sono quelle che, oltre ad avere i tassi di crescita più elevati del settore, hanno implementato strategie specifiche per l'esternalizzazione della R&S, sviluppando una cultura del partnering. Ad esempio, Roche ha sviluppato un “*innovation network*” che include più di 150 partner a livello globale. Similmente, Eli Lilly ha stabilito partnership di lungo termine con diversi service provider, tra cui Covance e Fisher Clinical, al fine di passare da *fully integrated pharmaceutical company (FIPCO)* a *fully integrated pharmaceutical network (FIPNET)*. Il mutato ambiente competitivo premia le Big Pharma che possiedono le qualità che contano per le Small Biotech, e rivestono le caratteristiche di “*partner of choice*”.

Uno studio condotto da Deloitte Center for Health Solutions mostra come gran parte del valore (in media il 58%) relativo alle pipeline delle Big Pharma oggetto di analisi, derivi da strategie di collaborazione nella R&S e, più in generale, da alleanze strategiche con altre imprese biofarmaceutiche. Grazie alle loro conoscenze scientifiche combinate alle tecnologie d'avanguardia, le Small Biotech sono in grado di colmare l'*innovation gap* delle grandi imprese farmaceutiche, le quali spesso non riescono a rifornire le pipeline, e creare valore nel lungo termine. In particolare, gli studi condotti sulle principali imprese farmaceutiche mostrano che le partnership capaci di generare performance più elevate, nel lungo termine, sono quelle che vengono sviluppate sin dalle prime fasi (early-stage) della R&S. Ciò è da attribuire al fatto che gli accordi early-stage hanno costi e rischi più bassi rispetto a quelli relativi alle fasi successive (late-stage) del processo di sviluppo.

Di seguito, si riportano, in breve, tre esempi recenti di business partnership, con un elevato potenziale commerciale, tra Big Pharma ed imprese di dimensioni inferiori.

La partnership strategica tra Novartis e MorphoSys

MorphoSys e Novartis hanno iniziato a lavorare insieme nel 2004, in una collaborazione informale che finora ha portato alla nascita e sviluppo di più programmi di anticorpi terapeutici; il primo farmaco è stato depositato nel 2007 presso il FDA, per ottenere i permessi per effettuare gli studi clinici, solo tre anni dopo l'inizio della partnership. Nel 2007, MorphoSys e Novartis hanno sostanzialmente ampliato la loro precedente relazione che si è trasformata in un'alleanza strategica finalizzata alla scoperta e sviluppo di prodotti biofarmaceutici. La collaborazione si riferisce ad un periodo di dieci anni, e si basa su pagamenti annuali (*milestone payments*) di oltre 600 milioni di dollari, da parte di Novartis, per la copertura degli investimenti in R&S effettuati da MorphoSys, ad eccezione dei costi sostenuti per le attività di ricerca iniziali, e l'accesso alla tecnologia HuCAL. L'accordo prevede che i pagamenti possano superare, potenzialmente, un miliardo di dollari, al verificarsi di scoperte e sviluppi di successo, che portino all'approvazione di più prodotti biofarmaceutici. In aggiunta a questi pagamenti annuali, MorphoSys ha il diritto a royalties o partecipazioni agli utili derivanti dalle vendite dei prodotti. Inoltre, MorphoSys ha la possibilità di partecipare ad alcune attività di sviluppo in vari programmi, con una parte dei costi iniziali sostenuti da Novartis. Nel 2009, Novartis ha deciso di estendere la durata della partnership strategica con MorphoSys; questa decisione si è basata sugli eccellenti risultati raggiunti da MorphoSys nello sviluppo della sua tecnologia proprietaria. La collaborazione durerà fino al 2017, con la possibilità di un prolungamento di altri due anni alle stesse condizioni finanziarie. Questa strategia ha portato allo sviluppo di otto composti, tra cui BHQ880 contro il cancro, VAY736 contro le malattie infiammatorie e Bimagrumab (BYM338) contro le malattie muscoloscheletriche, i quali sono attualmente in corso di valutazione in studi clinici.

GlaxoSmithKline e Galapagos contro l'osteoartrite

La collaborazione tra il colosso farmaceutico GlaxoSmithKline (GSK) e l'impresa biotecnologica Galapagos è finalizzata alla scoperta, sviluppo e commercializzazione di farmaci innovativi contro l'osteoartrite (OA). La struttura di questo accordo si distacca notevolmente rispetto ai tradizionali programmi di finanziamento della ricerca posti in essere dalle Big Pharma: l'elemento essenziale consiste nella condivisione del rischio e dei profitti. GSK, attraverso la sua divisione CEEDD (*Center of Excellence for External Drug Discovery*), ha sviluppato una strategia che "smaterializza" parte del processo di scoperta del farmaco. Inoltre, Galapagos è responsabile

dell'esecuzione del programma "Proof of Concept" (PoC), attraverso cui realizza la Fase I e II degli studi clinici.

L'obiettivo della partnership, il cui inizio può essere datato nel 2006, è quello di combinare l'esperienza e le abilità di GSK nella comprensione delle esigenze del target finale, con le tecnologie innovative di Galapagos. A differenza delle alleanze tradizionali e delle opzioni di in/out – licensing, questa collaborazione è stata sviluppata al fine di garantire a Galapagos, la quale opera autonomamente, lo sviluppo indipendente dei composti preclinici attraverso il PoC. Grazie a questa collaborazione, Galapagos può ampliare il proprio portafoglio di target biomolecolari nel campo dell'osteoartrite, al fine di individuare e selezionare i composti da sviluppare fino alla fase preclinica. La partnership è perfettamente in linea rispetto alla strategia di Galapagos, la quale può supportare, attraverso l'acquisizione delle conoscenze, expertise e risorse finanziarie di GSK, i propri obiettivi di crescita nel settore biofarmaceutico e divenire un'impresa biotecnologica integrata. D'altra parte, GSK ha la possibilità di sviluppare con successo il programma OA, avvalendosi delle tecnologie innovative di un'impresa in forte crescita, condividendo i rischi associati allo sviluppo delle terapie OA.

Dopo solo due anni e mezzo circa dall'inizio della collaborazione, Galapagos ha annunciato il primo *drug candidate*, che è valso all'azienda un notevole apporto di risorse finanziarie; infatti, Galapagos ha ottenuto, fino all'anno in questione, *milestone payments* per un valore di 25,5 milioni di euro. Queste risorse hanno permesso lo sviluppo di oltre 30 programmi di ricerca nel campo dell'osteoartrite. Fino al 2014, la partnership strategica tra GSK e Galapagos ha prodotto ottimi risultati, soprattutto in termini di produttività della R&S di entrambe le imprese. In particolare, sono stati individuati da Galapagos cinque *drug candidates* (tra cui GLPG0555 e GLPG0778), due dei quali sono stati inglobati nella pipeline di GSK, che, dopo averne acquisito il diritto esclusivo di sviluppo e commercializzazione mediante un'operazione di in-licensing, si occupa di proseguire gli studi clinici. L'ultimo accordo tra i partner prevede che Galapagos possa ricevere fino a 200 milioni di euro in *milestone payments*, più una percentuale in relazione alla futura commercializzazione dei prodotti farmaceutici.

Roche – PTC Therapeutics – SMA Foundation

PTC Therapeutics è una piccola imprese biotecnologica che ha messo a punto, in collaborazione con la SMA Foundation, un serie di composti, i quali hanno come target una malattia rara denominata atrofia muscolare spinale (SMA). La SMA è una malattia che colpisce il motoneurone e causa il progressivo indebolimento del sistema muscolare. Di questo grave disturbo soffre un bambino su 10.000, e purtroppo, ancora oggi, non esiste alcun trattamento efficace.

Nel 2011, Roche ha stipulato una collaborazione con PTC Therapeutics e SMA Foundation per il co-sviluppo dei composti preclinici fino a quel momento individuati. L'accordo, dal valore potenziale di 460 milioni di dollari, permette a Roche di acquisire una licenza mondiale per lo "SMA Program" di PTC. Lo "SMA Program" è stato introdotto ed inizialmente sviluppato da PTC in partnership con SMAF. La collaborazione originariamente prevedeva l'utilizzo della tecnologia proprietaria di PTC per l'individuazione e lo sviluppo delle molecole per il trattamento o la prevenzione della SMA. Nel novembre del 2011, Roche ha acquisito la licenza per lo sviluppo a livello globale dello "SMA Program", attraverso l'avanzamento degli studi clinici sui composti preclinici individuati, in particolare su quello denominato RG7800. In cambio della licenza esclusiva, Roche ha corrisposto a PTC un pagamento anticipato di 30 milioni di dollari; inoltre, l'accordo prevede *milestone payments* per un ammontare complessivo di 460 milioni di euro, da corrispondere a seconda degli obiettivi di ricerca raggiunti.

Nel novembre del 2014, PTC ha annunciato che il suo programma di sviluppo congiunto di RG7800, con Roche e SMAF, ha raggiunto la Fase Ib/IIa di studi clinici nei pazienti adulti e pediatrici. Quindi, aumentano le probabilità che questo farmaco possa combattere la causa primaria della SMA, aumentando il livello di proteine necessarie allo sopravvivenza dei motoneuroni.

Il numero di accordi collaborativi siglati dalle principali imprese farmaceutiche, come Novartis, GSK e Roche, con aziende biofarmaceutiche di dimensioni inferiori, e i risultati finora raggiunti in termini di aumento del valore della pipeline e di approvazione di nuovi farmaci, esprimono l'importanza delle partnership ai fini dell'innovazione e del raggiungimento del vantaggio competitivo. Le business partnership, in particolare le collaborazioni sui progetti di ricerca e sviluppo, offrono, quindi, una soluzione concreta per le Big Pharma alle criticità del settore e ad esse si può, in parte, attribuire il miglioramento della produttività della R&S registrato nel 2013 e nel 2014. Ad esempio, la collaborazione in R&S tra Johnson & Johnson e Pharcycyclics ha portato, nel 2013, allo sviluppo e commercializzazione del farmaco Imbruvica, il cui potenziale in termini di vendite è stimato intorno ai 5,3 miliardi di dollari. Inoltre, le analisi condotte sulle pipeline delle principali aziende farmaceutiche mostrano come un numero sempre maggiore di prodotti farmaceutici sia frutto delle collaborazioni sui progetti in Ricerca e Sviluppo.

Infine, dal confronto effettuato tra le principali scelte strategiche delle Big Pharma, emerge che le business partnership rappresentano un'opportunità concreta per implementare un nuovo blockbuster business model, non più basato sulla Ricerca e Sviluppo in-house, ma sulla condivisione di risorse e competenze con imprese ad elevato potenziale innovativo.