

Dipartimento di Economia e Gestione delle Imprese
Cattedra di Economia e Gestione delle Imprese Internazionali

**Accesso al mercato farmaceutico italiano:
la prospettiva di un'organizzazione multinazionale**

Relatore:

Professor Matteo Giuliano Caroli;

Correlatore:

Professor Roberto Dandi

Candidato:

Lorenzo Giovagnoli

Matricola 685621

Indice:

<i>Introduzione</i>	5
<i>Il Processo di Internazionalizzazione delle Imprese</i>	7
1.1. Globalizzazione e spinta all'internazionalizzazione dell'impresa	7
1.1.1. Gli effetti della globalizzazione	7
1.1.2. La globalizzazione e l'impresa	8
1.1.3. La globalizzazione del settore farmaceutico	8
1.2. Teorie e modelli di internazionalizzazione	9
1.2.1. Le teorie di Cambridge e Reading	11
1.2.2. Il paradigma Eclettico	12
1.2.3. La scuola scandinava	13
1.2.4. Le teorie Strategiche	15
1.3. Cause e finalità dell'internazionalizzazione delle imprese	17
1.4.1. La definizione della strategia di impresa	20
1.4.2. Le determinanti delle scelte strategiche di internazionalizzazione	22
1.4.3. La strategia di espansione internazionale nel settore farmaceutico	24
1.5. Le modalità di internazionalizzazione	26
1.5.1. Le esportazioni	28
1.5.2. Le alleanze strategiche	30
1.5.3. Gli investimenti diretti esteri	33
1.5.4. Le modalità di entrata nel settore farmaceutico	34
1.6. L'internazionalizzazione della produzione	35
1.6.1. La gestione internazionale della produzione	36
1.7. L'internazionalizzazione delle attività di ricerca e sviluppo	38
1.7.1. Le forze coinvolte	39
<i>Analisi delle Sfide e delle Opportunità che Caratterizzano il Settore Farmaceutico Europeo Italiano</i>	41
2.1. Il settore farmaceutico in Europa e Italia: Gli enti regolatori	42
2.1.1. L'accesso al mercato	43
2.1.2. La rimborsabilità del farmaco in Italia	45
2.2. Il Market Access	47
2.2.1. La funzione strategica e organizzativa del Market Access	47
2.2.2. Market Access e gli interlocutori di riferimento	49
2.2.4. I diversi livelli di attività	51
2.2.5. Le Strutture, i Ruoli e le Competenze	54
2.3. L'espansione internazionale nel mercato farmaceutico italiano	56
2.3.1. Le spinte al cambiamento	61

<i>Il Caso della Bristol Myers Squibb</i>	66
3.1. Bristol Myers Squibb Insight: intervista al direttore della funzione Market Access, Dott.ssa. Chiara Moroni	66
3.2. Presentazione di Bristol Myers Squibb	68
3.2.1. Acquisizioni e Disinvestimenti	71
3.2.2. Il portafoglio prodotti BMS	73
3.2.3. Le attività di Ricerca e Sviluppo	74
3.2.4. BMS e le alleanze strategiche	76
2.3.5. La concorrenza	78
2.3.6. Accesso al mercato e definizione del prezzo	79
2.3.7. Marketing, Distribuzione e Clienti	80
<i>Conclusion</i>	82
<i>Fonti Bibliografiche</i>	83

Introduzione

La salute è un bisogno primario, collegato allo sviluppo dei modelli di consumo, la cui domanda di prodotti destinati a soddisfarlo risulta in continuo aumento. La salute è anche considerata un bene economico collettivo la cui offerta è vincolata dalla presenza di un divario fra risorse disponibili e risorse effettivamente necessarie ad assicurare un eguale ed estesa assistenza sanitaria.

Diversi fattori intervengono nella determinazione del suddetto divario, fra questi l'allungamento della vita e il conseguente aumento delle necessità di assistenza sanitaria, l'incremento delle malattie croniche tipiche della popolazione anziana, l'aumento generale del livello dei prezzi e l'ampliamento dei programmi di assistenza pubblica in ambito sanitario. Fattori che hanno contribuito ad aumentare la spesa diretta alla sanità e di riflesso il valore del rapporto fra spesa pubblica e PIL nei principali paesi OCSE. Fra le principali cause che spiegano l'aumento della spesa sanitaria si registrano le variazioni nella ricerca e nel progresso tecnologico e scientifico, i cui elevati costi legati allo sviluppo di cure innovative hanno modificato le dinamiche sottese all'offerta e alla domanda di salute.

Lo scenario mondiale che caratterizza il settore farmaceutico è in continua evoluzione. Si assisterà ad un ribaltamento del peso delle quote di mercato a livello geografico, in favore dei paesi emergenti. Negli anni a venire si prevede una conferma della posizione di leadership mondiale degli USA, mentre i Paesi europei vedranno diminuire il loro peso in favore dei principali Paesi emergenti. La previsione del suddetto trend è spiegata dalla crescita demografica e dal miglioramento delle condizioni economiche che incidono sulla domanda di salute nei Paesi emergenti contrariamente a quanto avviene nelle economie avanzate, nelle quali la presenza di manovre di contenimento dei costi sta spingendo il mercato verso un processo di rallentamento.

La trasformazione del settore su base mondiale genera delle ripercussioni sul tessuto industriale italiano. Si registra una riduzione degli investimenti, un calo degli studi clinici condotti a livello nazionale e la diminuzione dell'occupazione nel settore. L'Italia rimane comunque fra i principali Paesi nel ranking internazionale del mercato farmaceutico, occupando il settimo posto in Europa e l'ottavo posto nel mondo¹.

Le grandi multinazionali operano in contesti dominati dalla globalizzazione dei mercati, dove l'offerta di prodotti farmaceutici risulta superiore alla capacità di assorbimento della domanda. Perciò il settore è caratterizzato dalla presenza di una intensa competizione per lo sviluppo di molecole e prodotti farmaceutici innovativi che spinge le aziende ad allocare una quota consistente delle proprie risorse verso la ricerca e lo sviluppo. Gli elevati rischi di fallimento associati al processo di R&S, 1 su 10.000 composti raggiunge il mercato impiegando 14 anni per completare il processo di sviluppo clinico, e gli ingenti rendimenti richiesti dagli investitori rendono necessaria un'accelerazione delle attività dirette all'accesso al mercato e al rimborso dei farmaci. Inoltre, l'intensità della competizione combinata ai rischi legati alla temporaneità della copertura

¹ G. Rotondi (2017). *Il business delle industrie farmaceutiche*. Focus. <https://www.focus.it/scienza/salute/il-business-delle-industrie-farmaceutiche-in-una-mappa>

brevettuale che protegge i farmaci innovativi dalla genericazione evidenziano il fattore tempo come elemento critico del successo delle imprese.

Parallelamente al fenomeno della globalizzazione si assiste all'adozione di nuovi comportamenti che caratterizzano la domanda di salute da parte dei pazienti, guidati dall'emergere di nuove forme di comunicazione fra cui l'avvento di nuovi media digitali che hanno cambiato il modo in cui i questi interagiscono con le imprese e con gli altri attori del mercato. Il paziente rivendica una crescente autonomia, richiede maggiore flessibilità, libertà di scelta e maggiore partecipazione nelle decisioni terapeutiche. Si rende perciò necessario un più elevato coinvolgimento che ponga il paziente al centro del processo di cura e parte integrante della strategia aziendale.

Anche il cambiamento dei ruoli degli attori coinvolti nel mercato si presenta come fattore fondamentale per indirizzare le scelte strategiche messe in campo dalle multinazionali. Il medico che prescrive i farmaci non rappresenta più il principale interlocutore di riferimento, a questo si aggiungono altre figure dotate di un consistente potere decisionale, i pagatori. Alle imprese farmaceutiche non è più sufficiente avvalersi soltanto dell'informazione medico-scientifica per promuovere i loro prodotti, devono invece dotarsi di figure professionali, inserite all'interno dell'organizzazione aziendale, che siano in grado di comunicare con tutti gli *stakeholders* coinvolti allo scopo di dimostrare il valore dei loro prodotti.

Il mercato nel quale si trovano ad operare le grandi multinazionali si presenta come un settore altamente regolamentato, le cui norme sono volte ad assicurare non soltanto l'efficacia clinica dei prodotti immessi in commercio ma anche la sicurezza e la tollerabilità dei farmaci. Inoltre, il mercato europeo, caratterizzato negli ultimi anni dalla contrazione della crescita economica e dalla presenza di politiche di contenimento dei costi diretti alla spesa pubblica, aggiunge ulteriori restrizioni che disciplinano l'accesso e il rimborso dei farmaci, con l'obiettivo di garantire un utilizzo appropriato delle scarse risorse disponibili. Le aziende intente a commercializzare i propri prodotti in Italia si trovano di fronte ad un ulteriore problema di sovra negoziazione, in quanto una volta superato il processo di autorizzazione all'immissione in commercio sviluppato dall'ente sovranazionale EMA, sono tenute ad avviare un processo nazionale per la definizione del prezzo e l'ottenimento del rimborso.

Alla luce delle presenti considerazioni, l'elaborato si propone di analizzare le determinanti che guidano le attività internazionali poste in essere dalle aziende operanti nel settore farmaceutico proponendo un'analisi critica delle sfide che caratterizzano l'accesso e il rimborso dei farmaci nel mercato italiano: ottenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio, definizione di un prezzo equo rimborsato e riduzione dei tempi che caratterizzano tale processo sono fattori critici per l'ottenimento del vantaggio competitivo. L'obiettivo è quello di evidenziare le attività poste in essere dalle imprese in risposta a tali criticità e di identificare nuove opportunità strategiche e tattiche.

Il Processo di Internazionalizzazione delle Imprese

1.1. Globalizzazione e spinta all'internazionalizzazione dell'impresa

La costante rivoluzione tecnologica sta guidando il mondo verso una proletarizzazione della comunicazione e dei trasporti. Il risultato è una nuova realtà commerciale che vede emergere mercati globali in cui convergono gli interessi di acquisto e vendita di attori provenienti da ogni parte del globo. Le imprese che prendono parte a questa nuova realtà beneficiano della possibilità di sfruttare vantaggi localizzativi, nonché di raggiungere voluminose economie di scala nell'organizzazione, produzione, promozione e distribuzione dei propri prodotti e servizi².

Il termine Globalizzazione è adoperato per descrivere tale processo e in particolare per indicare un insieme più ampio di fenomeni connessi con la crescita dell'integrazione economica, sociale e culturale tra diverse aree del mondo³. Iniziata a diffondersi agli inizi degli anni '70, l'espressione diventa di uso corrente solo negli anni '90 e ad oggi diversi ricercatori si sono susseguiti nel trattare il tema della globalizzazione, spesso fornendo diversi punti di vista e definizioni. Alcuni di loro ne apprezzano i benefici fruibili dai consumatori, derivanti dal maggior numero di beni e servizi a loro disposizione, mentre altri ne criticano gli effetti colonizzatori nei confronti dei paesi in via di sviluppo. Senza dubbio la globalizzazione è vista come un processo articolato da cui derivano eventi e scelte le cui implicazioni producono effetti in ogni parte del globo⁴.

1.1.1. Gli effetti della globalizzazione

Gli effetti che la globalizzazione produce in ambito economico, sociale e politico possono essere preliminarmente distinti in positivi e negativi: si registrano effetti positivi sull'economia mondiale sia sotto il profilo dell'efficienza che dello sviluppo. In particolare, la liberalizzazione e la crescita degli scambi commerciali e finanziari stimolano un afflusso di investimenti verso le aree scarsamente sviluppate, favorendo la riduzione del divario economico. Un'opposta interpretazione evidenzia che la presenza di voluminose differenze fra le nazioni comporta la non uniforme distribuzione dei benefici derivanti dalla globalizzazione. Ciò significa che i paesi in via di sviluppo potrebbero non essere in grado di avvantaggiarsi dell'integrazione dei mercati allo stesso modo degli altri e che all'interno degli stessi paesi sviluppati si possa verificare un divario fra settori in grado di trarre beneficio dalla globalizzazione e settori prevalentemente danneggiati da questa⁵.

² Robert Z. Aliber, Reid W. Click (1999); The MIT Press Cambridge, Massachusetts, London, England. Readings in International Business: *A Decision Approach*.

³ Enciclopedia Treccani. *Globalizzazione*.

⁴ Lee, K., and Collin, J. (eds.) (2005). *Global change and health*. Open University Press, Maidenhead.

⁵ J. A. Scholte (2015). *Globalization a critical introduction*. Palgrave Macmillan, New York.

Sono diversi gli ambiti in cui è possibile osservare gli effetti della globalizzazione: Il miglioramento delle condizioni economiche evidenzia come questa abbia un effetto positivo sui tassi di crescita e sviluppo; la deindustrializzazione dei paesi avanzati e l'allargamento del settore dei servizi ci consente di osservare l'effetto che la globalizzazione ha sull'occupazione, diretta maggiormente alla fornitura di servizi piuttosto che alle attività industriali; la dispersione salariale registrata negli ultimi anni e la conseguente disuguaglianza nella distribuzione del reddito. Infine, gli effetti indiretti sulla politica economica, influenzata dalle interdipendenze fra nazioni e mercati, conducono ad una ridotta autonomia decisionale e rendono necessario un coordinamento internazionale.

1.1.2. La globalizzazione e l'impresa

La globalizzazione influenza il comportamento strategico dell'impresa. Il processo di integrazione economica e la creazione di mercati globali hanno un effetto concreto sulle scelte strategiche poste in essere. Il rapido sviluppo di nuovi mercati geografici come i Paesi dell'Europa Orientale, la Cina, l'India, il Brasile, la Corea, la Malaysia e probabilmente a breve anche diversi Paesi africani, consente all'impresa operante su scala internazionale di estendere il proprio volume di affari e conoscenze; al contrario per l'impresa locale l'interconnessione dei mercati può rivelarsi una minaccia, costringendola ad affrontare una concorrenza più intensa. Ulteriore ambito in cui si manifestano gli effetti della globalizzazione riguarda l'organizzazione della produzione, spinta al trasferimento di una quota consistente delle attività produttive in paesi diversi da quello di origine, allo scopo di ottenere vantaggi di natura economica, risorse chiave o altri benefici connessi alla delocalizzazione. Risulta infatti crescente il numero di imprese che gestiscono i propri approvvigionamenti in chiave globale, intensificando la competizione per l'acquisizione di materie prime.

La composizione delle risorse umane risente degli effetti della globalizzazione in termini di provenienza, valori ed approcci al lavoro dei propri dipendenti e nonostante sia spesso motivo di conflitti interni, l'attenta gestione di tale diversità consente di accrescere la gamma di competenze ed esperienze strumentali al potenziale successo dell'impresa.

La creazione di circuiti finanziari internazionali può essere fonte di vantaggio competitivo per le organizzazioni operanti a livello internazionale, attraverso un'efficiente gestione del capitale che consenta di mobilitare le proprie risorse a tassi vantaggiosi⁶.

Tale processo di integrazione ed interconnessione appare irreversibile e per certi versi incontrollabile. La scelta cui l'impresa locale è messa di fronte non è di certo banale: attendere l'arrivo di sfidanti internazionali capaci di praticare politiche di prezzo predatorie sostenute da massicce economie di scala, rifugiarsi in nicchie di mercato, o avventurarsi nel complesso processo di internazionalizzazione.

1.1.3. La globalizzazione del settore farmaceutico

⁶ Matteo Caroli (2016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. Gestione delle imprese internazionali

La globalizzazione rappresenta una realtà concreta fondata sul riconoscimento del valore dell'interconnessione tra la tutela della salute e le ricerche condotte a livello mondiale. L'assistenza sanitaria deve diventare una priorità per tutte le nazioni. Non possiamo focalizzarci soltanto su modalità di regolamentazione locali, statali o nazionali che non prendano in considerazione il ruolo significativo ricoperto dalle organizzazioni multinazionali, dall'avanzamento tecnologico e dalle nuove scoperte scientifiche rese disponibili su scala globale.

La salute è un problema globale che rende evidente la necessità di una risposta globale nel settore farmaceutico. Lo sviluppo di nuovi farmaci necessita l'approvazione degli studi di ricerca condotti all'estero e di regolamentazioni che si estendono al di fuori dei confini nazionali, facilitando l'accesso alle cure innovative. Ulteriore aspetto critico riguarda la riduzione del costo dei nuovi farmaci e il rapido accesso alle nuove terapie sviluppate a livello mondiale⁷.

La globalizzazione si presenta come un fenomeno inevitabile e nonostante i numerosi sforzi di integrazione delle regolamentazioni nazionali si rende necessario lo sviluppo di attività dirette all'armonizzazione del settore che coinvolgano i diversi attori. Le multinazionali dovrebbero allocare le proprie risorse e fornire incentivi per migliorare l'attuale sistema regolatorio sviluppando alleanze e collaborazioni che consentano di allineare gli interessi dei diversi stakeholders.

1.2. Teorie e modelli di internazionalizzazione

In un sistema economico l'internazionalizzazione dell'impresa è il processo derivante dallo svolgimento di una o più delle attività che ne caratterizzano il funzionamento lungo una dimensione che coinvolge diversi stati-nazione⁸.

I primi studi relativi all'internazionalizzazione si sviluppano a partire dal contributo di Stephen Hymer (1960)⁹. Prima tale fenomeno era ricondotto a flussi internazionali di beni e capitali, indipendenti dall'internazionalizzazione dell'impresa. Il commercio internazionale era spiegato attraverso modelli riconducibili ad Adam Smith (1776), David Ricardo (1817) e Heckscher e Ohlin (1933)¹⁰:

⁷ J.L. Valverde (2016). *The globalization of medicines ad a challenge for governments*. Pharmaceutical Policy and Law 18: 19-29 IOS Press.

⁸ M. Lossani (2012) *Internazionalizzazione*. Dizionario di Economia e finanza.

⁹ S. H. Hymer (1960). *The International Operations of National Firms: a Study of direct investment*. Ph.D dissertation, MIT published by MIT press 1976.

¹⁰A. Smith (1776). *La Ricchezza delle Nazioni*. Torino: Utet 1975.

D. Ricardo (1817). *On the Principles of Political Economy and Taxation*. London: Macmillan.

Ohlin B. (1933). *Inter-regional and International Trade*. Cambridge, MA: Harvard University press.

- Secondo il modello del **vantaggio assoluto** una nazione esporta i beni che produce ad un costo assoluto inferiore rispetto alle altre nazioni (A. Smith 1776);
- Il modello del **vantaggio comparato** è proposto in due versioni:
 - o La versione di David Ricardo (1817), secondo la quale una nazione esporta i beni prodotti ad un costo relativo inferiore rispetto alle altre nazioni;
 - o La versione di Hecksher e Ohlin (1933) comprensiva di più fattori produttivi, sostiene che ogni nazione gode di un vantaggio comparato nella produzione ed esportazione dei beni per i quali ha una maggiore disponibilità di risorse.

Già negli anni cinquanta appariva evidente che il commercio internazionale potesse essere esclusivamente attribuito a variabili macroeconomiche. Hymer nel 1960 giunge alla conclusione che gli investimenti esteri non sono un semplice movimento internazionale di capitali, quanto piuttosto un sistema organizzato di transazioni riconducibili all'attività di impresa.

Il ricercatore canadese, facendo riferimento all'analisi di Bain (1956)¹¹, sostiene che l'impresa intenta ad insediarsi in un paese estero soffre degli svantaggi connessi alla "liability of foreignness", spiegati dalla sua condizione di società non nazionale. Perciò, si interroga sulle cause che spingono l'impresa locale ad internazionalizzarsi, distinguendo fra vantaggi di costo e di differenziazione. I primi riguardano le imperfezioni dei mercati dei fattori di produzione, in relazione a manodopera e materie prime; le imperfezioni dei mercati finanziari, che consentono di ottenere tassi di interesse favorevoli attraverso la delocalizzazione; e le imperfezioni delle economie reali che attraverso il conseguimento di economie di scala permettono di accrescere il proprio potere contrattuale. Sono vantaggi di differenziazione quelli connessi alle preferenze dei consumatori, il cui indirizzamento può essere subordinato al controllo di punti vendita strategici o ai maggiori investimenti in marketing e promozione su larga scala.

In alcuni casi i vantaggi di costo e differenziazione sono tali da neutralizzare lo svantaggio della natura straniera dell'impresa. Questo differenziale costituisce secondo Hymer la causa dell'internazionalizzazione, cioè lo sfruttamento di vantaggi in grado di attenuare gli effetti negativi che le barriere all'ingresso pongono di fronte alle imprese straniere¹².

A seguito del fondamentale contributo di Hymer nell'inquadramento delle cause sottostanti il fenomeno dell'internazionalizzazione, sono state proposte diverse teorie e modelli utili allo sviluppo dell'attuale definizione. Questi si manifestano principalmente negli Stati Uniti, in Inghilterra e nei Paesi scandinavi.

¹¹ Bain J.S. (1956). *Barriers to New Competition*. Cambridge, MA: Harvard university press.

¹² F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano.

1.2.1. Le teorie di Cambridge e Reading

Presso l'università di Harvard e il MIT, negli Stati Uniti, si sviluppano le *Teorie di Cambridge*, riconducibili agli studi di Vernon (1966, 1971), Kindleberger (1969), Caves (1971) e Wells (1972)¹³. Queste, possono essere suddivise in due principali filoni. Il primo relativo alla teoria del ciclo di vita del prodotto e il filone oligopolistico.

La teoria del ciclo di vita del prodotto si fonda sull'idea che le imprese dei paesi sviluppati pur avendo le stesse opportunità di accesso alle nuove conoscenze, non abbiano eguali probabilità di sfruttamento ed applicazione delle stesse allo sviluppo di nuovi prodotti.

Vernon (1966) distingue diverse fasi caratterizzanti il ciclo di vita del prodotto. Nella fase iniziale, il nuovo prodotto non ancora sufficientemente standardizzato rende necessario un elevato grado di flessibilità che consenta di comunicare rapidamente con clienti, fornitori e concorrenti per eventuali adeguamenti dell'offerta ai bisogni dei consumatori. Perciò la produzione sarà collocata in prossimità del mercato locale, vale a dire dove l'impresa ha sede e commercializza i propri prodotti.

Successivamente, nella fase di maturità del prodotto, in virtù dei vantaggi di differenziazione posseduti, l'impresa inizia a competere nei mercati esteri prima attraverso forme di esportazione per poi espandere gradualmente le attività produttive in tali mercati.

L'ultima fase è caratterizzata dalla scomparsa del vantaggio di differenziazione, spingendo l'impresa a ricercare la competitività attraverso lo sfruttamento di vantaggi di costo. In questa fase la produzione viene delocalizzata e spostata verso paesi in via di sviluppo, in virtù dei bassi costi della manodopera.

La teoria del ciclo di vita del prodotto, nonostante sia stata apprezzata per la capacità di analisi dell'evoluzione temporale dei flussi di commercio e investimento internazionale, ha subito diverse critiche per l'eccessiva attenzione rivolta al prodotto piuttosto che all'impresa.

Sotto influenza diretta del contributo di Hymer, si sviluppa il filone oligopolistico. Comune denominatore di tale approccio è la centralità dell'impresa multinazionale, quale impresa di grandi dimensioni che attraverso lo sfruttamento di un vantaggio competitivo di natura oligopolistica o monopolistica è capace di compensare il divario con le imprese locali, dovuto al suo stato di impresa straniera, e di operare a livello internazionale.

La teoria oligopolistica distingue fra investimenti diretti orizzontali, nei quali le imprese fanno leva sul vantaggio di differenziazione per colmare il divario informativo dovuto al loro status di straniere e investimenti diretti verticali, nei quali la presenza estera è giustificata da vantaggi dovuti all'aumento delle barriere

¹³ R. Vernon (1966). *International Investment and International Trade in the Product Cycle*. The quarterly journal of Economics, 80(2): 190-207.

R. Vernon (1971). *Sovereignty at Bay: The multinational spread of US Enterprises*. New York: Basic Books.

C.P. Kindleberger (1969). *American Business Abroad*. New Haven CT: Yale University Press.

R.E. Caves (1971). *International corporations: The industrial economics of foreign investments*. *Economica* 38(149): 1-27

L.T. Wells (1972). *The product life cycle and international trade*. Cambridge MA: Harvard University Press.

all'entrata nei confronti di concorrenti nazionali e internazionali, vantaggi che aumentano naturalmente in settori in cui l'entrata è consentita ad un numero di imprese limitato, settori oligopolistici¹⁴.

Negli stessi anni, a Reading in Inghilterra, si sviluppano le *Teorie di Reading*, riconducibili agli studi di Dunning (1971, 1973) e all'approccio dei costi di transazione di Buckley e Casson (1976)¹⁵. Secondo tali ricerche l'estensione delle attività economiche all'estero, da parte dell'impresa multinazionale, consegue alla maggiore efficienza organizzativa dell'impresa rispetto al mercato. Questo comporta, infatti, elevati costi di transazione dovuti alla presenza di asimmetrie informative (costi di controllo e supervisione), alla distanza geografica (costi di trasporto e spedizione) e alla diversità ambientale (costi relativi alla raccolta di informazioni e adattamento della produzione). Perciò, l'internazionalizzazione dell'impresa attraverso l'espansione verticale, orizzontale o conglomerale risponde alla necessità di colmare alcuni fallimenti di mercato attraverso la loro internalizzazione, intesa come gestione interna di tali rischi o fallimenti.

1.2.2. Il paradigma Eclettico

Nell'insieme delle teorie di Reading è possibile annoverare anche il paradigma eclettico elaborato da Dunning nel 1977¹⁶. La fama dello studio condotto dall'economista britannico è riconducibile alla capacità di conciliare al suo interno diverse teorie e idee emerse nell'ambito del processo di internazionalizzazione. Primo fondamentale apporto alla letteratura di tale studio consiste nella classificazione delle imprese che operano su scala internazionale in base agli obiettivi perseguiti:

- Imprese spinte dalla ricerca di **input produttivi**: mirano all'acquisizione di input ad un costo inferiore rispetto a quello praticato nel mercato di origine o all'ottenimento di risorse produttive uniche;
- Imprese spinte dalla ricerca di **nuovi mercati di sbocco**: tali imprese puntano sulla ricerca di nuovi mercati in cui offrire i propri prodotti o servizi. Le cause sottostanti tale obiettivo possono dipendere da scelte strategiche offensive o difensive praticate in risposta ai propri concorrenti o per seguire i propri clienti o fornitori;
- Imprese rivolte all'**efficienza**: il loro obiettivo è quello di razionalizzare la posizione internazionale allo scopo di rendere più efficiente la produzione attraverso lo sfruttamento di economie di scala, scopo o diversificazione del rischio;

¹⁴ F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano.

¹⁵ J.H. Dunning (1971). *The Multinational Enterprise*. London: Allen e Unwin.

J.H. Dunning (1973). *The determinants of international production*. Oxford Economic Papers 25(3): 289-336.

P.J. Buckley e M. Casson (1976). *The future of multinational enterprise*. London: Macmillan.

¹⁶ J.H. Dunning (1977). *Trade, location of economic activity and the multinational enterprise: a search for an eclectic approach*. In Ohlin B., Hesselborn O., Wijkman P.M. *The international allocation of economic activity*. London: Macmillan.

- Imprese dedite allo sviluppo di **asset strategici**: aspirano all'ottenimento di conoscenze e competenze innovative, spesso attraverso l'acquisizione di imprese straniere consentendo il trasferimento di informazioni chiave per il consolidamento della propria posizione nel mercato estero.

Oltre alla suddetta classificazione delle imprese intente ad operare su scala internazionale gli studi di John Harry Dunning permettono di individuare tre categorie di vantaggi sui quali le imprese internazionali possono fare leva per competere nei mercati esteri. La classificazione OLI distingue fra vantaggi di natura proprietaria (Ownership), che spiegano il perché dell'internazionalizzazione, vantaggi connessi alla localizzazione (Location), che spiegano il dove, e vantaggi relativi all'internalizzazione (internalization), che spiegano come organizzare le attività della catena del valore.

Nello specifico la variabile O deriva dalla conciliazione di diverse teorie aziendali secondo le quali per operare all'estero l'impresa deve essere in possesso di vantaggi competitivi rispetto alle imprese locali. Tali vantaggi possono dipendere dal possesso o accesso privilegiato ad uno specifico asset strategico o sulla capacità di gestire i suddetti asset in modo più efficiente o efficace rispetto alle imprese locali.

La variabile L è spiegata dal potere attrattivo di alcune nazioni rispetto alle altre. Tale potere attrattivo può dipendere dalla presenza risorse chiave, infrastrutture e dal grado di sviluppo del mercato ed è ciò che indirizza la scelta del dove internazionalizzarsi.

Infine, la variabile I, consente di identificare le modalità da adottare nel processo di internazionalizzazione. Maggiori sono i vantaggi connessi all'internalizzazione delle attività svolte all'estero maggiore sarà la probabilità che l'impresa ricorra a investimenti diretti nel mercato target piuttosto che ad altre forme di internazionalizzazione come esportazioni o forme di alleanze strategiche¹⁷.

Il paradigma eclettico rappresenta il punto di riferimento in materia economica e aziendale per spiegare l'internazionalizzazione delle imprese, in quanto raccoglie diverse teorie e modelli che da soli non avrebbero la stessa valenza che l'economista britannico è riuscito a fornire facendo luce sul fenomeno dell'internazionalizzazione.

1.2.3. La scuola scandinava

Ulteriore contributo interpretativo del processo di internalizzazione è stato fornito dalla cosiddetta scuola scandinava, composta da autori come Johanson, Vahlne e Forsgren¹⁸.

¹⁷ F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano.

¹⁸ J. Johanson, J. E. Vahlne (1977). *The internationalization process of the firm: a model of knowledge development and increasing market commitment*. Journal of international business study, p 23-32.
M. Forsgren (1989). *The concept of learning in the Uppsala internationalization process model: a critical review*. International business review p 274.

Johanson e Vahlne sviluppano un modello che descrive l'internazionalizzazione delle imprese come un processo di graduale acquisizione di conoscenze. A seguito della raccolta di tali informazioni riguardo clienti e mercato target, i ricercatori scandinavi collocano una fase di integrazione ed applicazione delle conoscenze acquisite alle attività di impresa, seguita dalla fase di accrescimento del livello di coinvolgimento e presenza nel mercato target. Alla base di tale modello vi è l'assunzione che la mancanza di tali conoscenze rappresenti un ostacolo allo sviluppo delle operazioni internazionali e che l'acquisizione di tali conoscenze è possibile attraverso il concreto svolgimento delle attività all'estero.

I due studiosi, posto l'obiettivo di teorizzare un modello dinamico che attraverso semplici meccanismi fosse in grado di spiegare l'intero processo di internazionalizzazione dell'impresa, giungono al modello di Uppsala, che analiticamente può essere rappresentato attraverso la seguente funzione:

$$\Delta I = f(I)$$

Dove I rappresenta lo stato del processo di internazionalizzazione.

A livello teorico il modello U distingue fra due tipologie di aspetti coinvolti nell'internazionalizzazione dell'impresa: aspetti *state* ed aspetti *change*.

Sono considerati aspetti *state*, le risorse impiegate nel mercato estero e la conoscenza di tale mercato. Sono aspetti *change*, le decisioni di impiego di tali risorse e le performance delle operazioni di business. La conoscenza del mercato e il grado di coinvolgimento influenzano sia le decisioni che la performance delle attività svolte all'estero e queste provocano effetti di riflesso sul coinvolgimento e sulla conoscenza del mercato target. Perciò, assumendo che l'impresa si sforzi di aumentare i propri rendimenti nel lungo termine, equivalenti al tasso di crescita¹⁹, e di mantenere bassi livelli di rischio, l'internazionalizzazione è vista come un processo di graduale acquisizione di conoscenze la cui accurata gestione ed integrazione con le correnti attività di impresa porta a decisioni di impiego delle risorse nel mercato estero e al conseguente aumento della presenza internazionale²⁰.

Negli anni successivi la pubblicazione dell'U-model, diversi studi e ricerche sono stati diretti a valutare la fondatezza dei risultati empirici. Forsgren si concentra sull'acquisizione delle conoscenze, espressa dal modello Uppsala come risorsa chiave del processo di internazionalizzazione. In particolare, critica il fatto che il modello teorizzato da Johanson e Vahlne sia carente in materia di apprendimento e di tecniche che l'organizzazione potrebbe implementare.

¹⁹ O. E. Williamson (1966). *Peak load pricing and Optimal Capacity under Indivisibility Constraints*. American Economic Review 56.

²⁰ J. Johanson, J. E. Vahlne (1977). *The internationalization process of the firm: a model of knowledge development and increasing market commitment*. Journal of international business study, p 23-32.

I risultati dello studio relativi “all’apprendimento organizzativo” dimostrano che questo può avere molteplici dimensioni, a differenza di quanto teorizzato dall’U-model che tende a focalizzarsi soltanto sull’apprendimento attraverso esperienza. L’acquisizione di conoscenze può essere realizzata in diversi modi: incorporazione di unità di business estere con le conoscenze richieste per operare in un determinato mercato; ricerca di informazioni riguardo possibili business alternativi in cui operare; imitazione di altre organizzazioni e delle scelte strategiche messe in campo dai competitor. Perciò, le possibili strade percorribili appaiono varie e molteplici rispetto a quelle teorizzate dal modello di Uppsala²¹.

1.2.4. Le teorie Strategiche

Le teorie strategiche pongono l’attenzione sul fenomeno dell’internazionalizzazione in ritardo rispetto al resto della disciplina economica. A partire dagli anni ’80 gli americani Bruce Mitchel Kogut e Michael Porter forniscono il loro apporto all’arricchimento della disciplina in tema di strategie di internazionalizzazione²².

Kogut si interroga riguardo la natura delle attività internazionali su cui l’impresa dovrebbe concentrare le proprie risorse e sul dove estendere le attività della catena del valore. Il modello di Kogut (1985) si concentra su due fondamentali teorie: la teoria del vantaggio comparato delle nazioni, derivante dalle differenze fra i paesi e la teoria del vantaggio competitivo (Porter 1980), che dipende dalle differenze fra imprese e dalla loro capacità di gestire le risorse a loro disposizione.

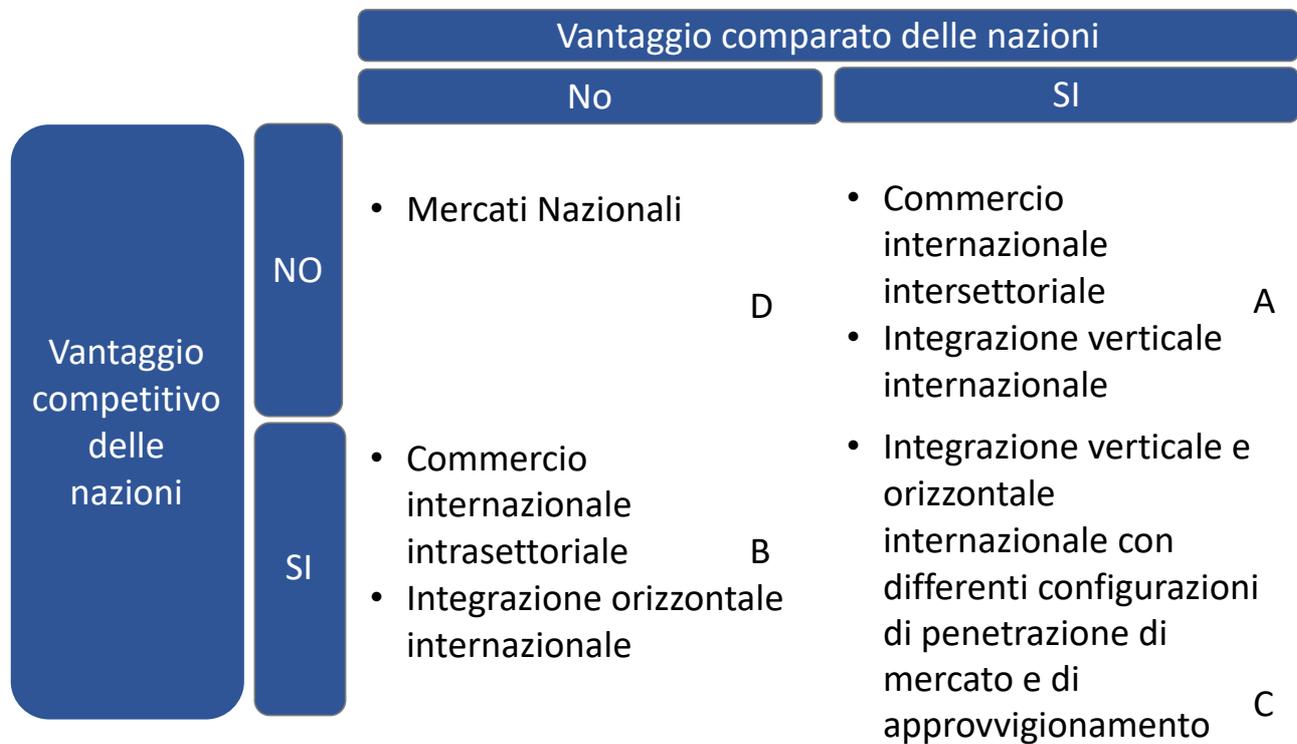
Stando a quanto descritto nel modello la decisione relativa al dove localizzare le attività della catena del valore è influenzata dalla natura del vantaggio comparato delle nazioni, mentre il vantaggio competitivo dell’impresa è idoneo ad influenzare la decisione relativa a quali attività svolgere all’estero e su quali attività concentrare il proprio impegno e risorse. Attraverso l’interazione fra vantaggio comparato e competitivo è possibile individuare diverse modalità di internazionalizzazione²³.

²¹ M. Forsgren (1989). *The concept of learning in the Uppsala internationalization process model: a critical review*. International business review p 274.

²² F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano.

²³ B. Kogut (1985a). *Designing global strategies: comparative and competitive value-added chains*. Sloan management review, 26(4): 15-28.

B. Kogut (1985b). *Designing global strategies: profiting from operational flexibility*. Sloan management review, 27(1): 27-38.



(Immagine 1: Le modalità di internazionalizzazione²⁴)

Il riquadro A identifica una situazione in cui l'unico vantaggio sfruttabile dall'impresa è quello comparato. In tal caso l'attività internazionale avrà natura unidirezionale, dai paesi in possesso di risorse superiori a quelli che ne sono privi e le attività internazionali saranno rivolte all'approvvigionamento in loco attraverso l'integrazione verticale.

Il riquadro B riguarda la situazione opposta, nella quale il vantaggio su cui l'impresa può fare leva è quello competitivo. Il flusso di commercio in questo caso può essere incrociato o intrasettoriale e le attività su cui concentrare le proprie risorse riguardano l'integrazione orizzontale e la penetrazione nel mercato target.

L'ultima modalità riguarda la simultanea interazione fra vantaggio competitivo e comparato determinando una dispersione ed integrazione delle attività d'impresa.

Altro modello fondamentale in tema di teorie strategiche è quello proposto dallo statunitense Michael Porter (1990). Tale modello distingue fra vantaggio competitivo dell'impresa e vantaggio competitivo delle nazioni, sostituendo il concetto di vantaggio comparato proposto da Kogut.

La ricerca di Porter è volta all'identificazione degli elementi che favoriscono il vantaggio competitivo di una nazione ed il conseguente sfruttamento di questo da parte delle imprese che intendono estendere le proprie attività all'estero. Il vantaggio nazionale dipende dall'interazione fra quattro elementi:

- Condizione dei fattori;
- Condizioni della domanda;

²⁴ B. Kogut (1985a). *Designing global strategies: comparative and competitive value-added chains*. Sloan management review, 26(4).

- Settori industriali correlati e di supporto;
- Strategia, struttura e rivalità delle imprese.

La condizione dei fattori in una nazione è determinata dalla dotazione di fattori produttivi. Perciò il vantaggio competitivo dipende dalla presenza o meno di fattori in un dato paese che consentano all'impresa di sviluppare la propria attività produttiva.

La seconda determinante è la condizione della domanda, questa dipende a sua volta da fattori come la composizione della domanda, la dimensione e il suo grado di internazionalizzazione.

La terza determinante dipende dalla presenza a livello internazionale di settori industriali competitivi a monte (fornitori) che consentano un accesso rapido ed efficiente ai mezzi e alle materie prime necessarie alla produzione.

L'ultima variabile considerevole per la valutazione del vantaggio competitivo di una nazione fa riferimento ai modelli organizzativi e di gestione delle imprese e alle possibili rivalità con le società locali. La strategia e struttura delle imprese domestiche dipende dalle differenze nella pianificazione manageriale e nelle competenze e conoscenze necessarie per operare nel mercato estero, fattori che potrebbero sfavorire le capacità competitive dell'impresa che intende internazionalizzarsi²⁵.

All'interazione fra i suddetti elementi si aggiunge l'influenza di due ulteriori variabili: il governo e il caso. Come ad esempio le politiche nazionali volte o meno a favorire l'insediamento di sfidanti internazionali sul territorio nazionale. Insieme questi elementi contribuiscono a creare un terreno fertile per l'internazionalizzazione delle imprese oppure possono svantaggiarle con l'intento di favorire la prosperità delle imprese locali.

1.3. Cause e finalità dell'internazionalizzazione delle imprese

Le motivazioni e finalità sottostanti l'incremento del commercio internazionale possono essere ricondotte a cause di natura interna o esterna. Si parla di cause interne in riferimento alla volontà di sfruttare all'estero un vantaggio competitivo già consolidato a livello locale, nel tentativo di accrescere il proprio potere di mercato (Hymer 1970)²⁶. Tale vantaggio può riguardare sia leadership di costo che lo sfruttamento degli elementi di unicità delle proprie risorse, prodotti o servizi. In tal caso il successo dell'impresa è subordinato alla sua capacità di comprendere e soddisfare la domanda del mercato target, evidenziando un certo grado di incertezza nel perseguimento di un processo di internazionalizzazione fondato sulla suddetta motivazione. Altra causa di natura interna riguarda la ricerca di nuove fonti di vantaggio competitivo all'estero, apparentemente più frequente in presenza di imprese che abbiano già iniziato il processo di espansione estera.

²⁵ M.E. Porter (1980). *Competitive strategy*. New York: the free press.

²⁶ Hymer S.H. (1970). *The efficiency of multinational corporations*. American economic review 60(2) pp 441-448

Sono cause di natura esterna le condizioni ambientali ed istituzionali che pongono di fronte all'impresa vincoli o opportunità tali da rendere l'internazionalizzazione una scelta obbligata per non uscire dal mercato. Mentre le motivazioni interne hanno natura razionale e sono volte alla soluzione di specifici problemi, le motivazioni esterne hanno natura reattiva e sono meno pianificate.

Difficilmente lo sviluppo di un processo di internazionalizzazione è il risultato del verificarsi di cause interne o esterne. Infatti, i fattori coinvolti in una tale decisione sono molteplici e coinvolgono anche la volontà e gli atteggiamenti della proprietà e del management. È evidente che senza l'appoggio della struttura proprietaria e dei vertici aziendali, intraprendere un processo di internazionalizzazione ha poche probabilità di successo.

Un'ulteriore classificazione delle motivazioni sottostanti il processo di espansione estera distingue fra le diverse unità di business oggetto di internazionalizzazione: commerciale, approvvigionamenti, produzione, finanziaria²⁷.

Le principali motivazioni di internazionalizzazione commerciale possono essere classificate come segue:

- Integrazione delle vendite nazionali
- Piani di crescita aziendale
- Sfruttamento di vantaggi competitivi
- Saturazione del mercato interno
- Diversificazione del rischio
- Imitazione della concorrenza

L'internazionalizzazione delle funzioni di approvvigionamento e produzione si colloca in una fase avanzata del processo. L'approvvigionamento in chiave internazionale può avvenire sia attraverso fornitori locali, residenti nel mercato estero, che attraverso la pratica innovativa del global sourcing. In entrambi i casi le cause sottostanti riguardano la ricerca o integrazione di risorse, prodotti o servizi fondamentali per lo svolgimento dell'attività di impresa. La decisione di localizzare la produzione a livello internazionale è influenzata dall'assetto strategico dell'impresa:

- **Resource seeking**: l'impresa ricerca all'estero risorse non disponibili nel paese di origine o ottenibili ad un costo inferiore;
- **Market seeking**: l'impresa ricerca attraverso la localizzazione della produzione all'estero una maggiore vicinanza con i mercati di sbocco;

²⁷ F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano p 53-58.

- **Knowledge seeking:** l'impresa ricerca nuove fonti di conoscenza su cui fare leva per ottenere il vantaggio competitivo.

Le motivazioni sottostanti l'internazionalizzazione della produzione possono essere riassunte come segue:

- Vantaggi sul costo del lavoro;
- Motivazioni *country-specific* derivanti da maggiori competenze della manodopera o manifatturiere;
- Prossimità del mercato di sbocco;
- Sfruttamento di economie di scala, scopo o esperienza;
- Sfruttamento delle conoscenze locali.

Le scelte di finanziamento dell'impresa rispondono ad obiettivi di contenimento del livello di rischio associato alle attività e passività finanziarie e alla riduzione dei costi di finanziamento. La gestione delle attività finanziarie in chiave internazionale consente di minimizzare il carico fiscale e di sfruttare le distorsioni dei mercati per ridurre al minimo i costi. Inoltre, le differenze istituzionali e governative fra i paesi consentono di ridurre il rischio valutario e politico attraverso la diversificazione delle fonti di finanziamento ed investimento. Perciò le motivazioni all'internazionalizzazione finanziaria sono le seguenti:

- Diversificazione del rischio valutario e politico;
- Vantaggi fiscali e di governance;
- Replicazione di una "formula finanziaria di successo".

È evidente che le spinte all'attivazione di un processo di espansione estera riguardano diversi ambiti e possono anche essere influenzate dal settore di appartenenza. In particolare, nel settore farmaceutico le ragioni che guidano le scelte di internazionalizzazione possono essere ricondotte alla necessità di espandersi in nuovi mercati con un minore livello di saturazione, di condurre test clinici che coinvolgano una base di pazienti più ampia, di acquisire informazioni ed expertise utili ad indirizzare le scelte innovative e di trarre vantaggio dall'organizzazione delle attività di ricerca, produzione e distribuzione su scala globale²⁸.

Nonostante lo sviluppo internazionale si presenti come un'opportunità significativa per le aziende farmaceutiche, il processo di espansione e mantenimento della propria posizione cela innumerevoli sfide.

²⁸ G. Carpenter (2015). *For pharmaceutical companies, going global means both opportunity and risk*. Pharmaceutical compliance monitor, Monitor publishing inc.

Innanzitutto, lo sviluppo di prodotti che incontrino gli standard di salute, tossicità ed efficacia clinica a livello globale non è di certo un'impresa facile. Le risorse dirette alla ricerca e sviluppo nel settore sono di circa 1mld per molecola²⁹.

Una volta sviluppati i farmaci innovativi devono essere collocati sul mercato dove incontrano diverse restrizioni legate alle differenti regolamentazioni nazionali in tema di accesso e dove previsto di rimborsabilità. Durante tale processo le aziende hanno la necessità di fissare un prezzo, negoziando con gli enti regolatori, che gli consenta di rientrare degli ingenti costi sostenuti in R&S e delle risorse investite per la predisposizione di *trial* clinici diretti allo sviluppo di dati ed evidenze di valore idonee al superamento delle valutazioni di accesso.

Ulteriore tema di sfida che caratterizza tale processo riguarda i tempi di commercializzazione dei prodotti innovativi. A causa della limitata copertura brevettuale che protegge i farmaci dai rischi di genericazione e a causa dell'intensa competizione che sviluppa continuamente farmaci innovativi, il fattore tempo risulta cruciale per massimizzare i rendimenti ottenibili dal farmaco finché detiene l'esclusività sul mercato.

1.4. La strategia di internazionalizzazione

La diffusione del fenomeno dell'internazionalizzazione delle imprese è osservabile nell'aumento degli scambi di beni e capitali fra paesi diversi. L'aumento delle transazioni internazionali evidenzia la presenza di un processo che porta alla dilatazione spaziale delle filiere o catene del valore che caratterizzano il ciclo produttivo dell'impresa, alla ricerca della localizzazione ottimale.

1.4.1. La definizione della strategia di impresa

Si definisce strategia, di un'impresa operante in un unico business, l'insieme di scelte ed azioni che le consentono di raggiungere l'equilibrio economico, finanziario e patrimoniale, allo scopo di sviluppare e mantenere una posizione competitiva nel mercato. Nel caso di imprese multibusiness alla suddetta definizione si aggiunge la necessità di ottimizzare la complementarietà fra le risorse attraverso lo sfruttamento di sinergie fra le stesse³⁰.

Dalla definizione di strategia è possibile evidenziare la distinzione fra strategia generale adottata dall'impresa a livello corporate e strategie funzionali, volte alla ricerca dell'equilibrio nei singoli mercati di riferimento (mercato delle materie prime, mercato del know how, mercato del lavoro etc.). L'ottenimento del vantaggio competitivo e del suddetto equilibrio è la risultante di un processo articolato, che rende necessario

²⁹ Rischi, costi e tempi associati allo sviluppo di un nuovo farmaco. G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 64.

³⁰ F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano p 37.

il coordinamento fra le scelte strategiche poste in essere nei singoli mercati di riferimento. Perciò, la definizione di modelli in grado di razionalizzare fenomeni complessi come quello della definizione della strategia di internazionalizzazione è tutt'altro che semplice. Alcuni studiosi come Keough e Doman (1992)³¹ sostengono la possibilità di sviluppare modelli capaci di indirizzare le scelte strategiche. La tesi opposta evidenzia che la predisposizione di soluzioni razionali alle scelte strategiche è resa difficoltosa dalla complessità ed incertezza delle dinamiche in gioco.

Nell'attribuzione del compito di ottimizzare le scelte strategiche è possibile distinguere due filoni di pensiero. Da un lato, alcuni studiosi ritengono sia dovere dell'imprenditore o dell'amministratore delegato, attribuendolo ad un singolo soggetto. Per altri tale incarico dipende da un processo sociale-organizzativo nel quale la definizione delle scelte strategiche è subordinata alla conciliazione e coordinamento delle diverse interpretazioni fornite dalla volontà sociale.

Di certo ognuna delle presenti teorie è ragionevole e fondamentale per la comprensione del fenomeno e la risoluzione del problema. Riconoscendo la complessità della definizione di un progetto strategico valido in ogni caso è opportuno ritenere che intervenendo sulla diffusione della conoscenza e sulla struttura organizzativa è possibile conseguire risultati migliori rispetto a quelli ottenibili lasciando le scelte strategiche in balia di eventi che sfuggono al controllo dell'impresa. La cosiddetta intelligenza strategica, quale capacità dei soggetti coinvolti nella ricerca del vantaggio competitivo di scegliere fra giusto e sbagliato, può essere in mano ad una sola persona come diffusa nel tessuto aziendale. Si ritiene perciò, che all'aumentare della diffusione di tale capacità intellettuale nel management aumentino le possibilità di successo per l'impresa³².

Nello specifico, la definizione di scelte strategiche riguardanti il processo di internazionalizzazione tende a coinvolgere fattori di natura multidimensionale riducendo le possibilità di definire modelli sistemici che ne consentano la soluzione in modo razionale.

Gli studi in materia tendono a semplificare il problema attraverso assunzioni che consentono la teorizzazione del modello, dando per scontato il possesso di tutte le informazioni necessarie alla predisposizione della scelta strategica, informazioni che il più delle volte mancano e il cui reperimento comporta costi elevati. Nonostante le semplificazioni, questi strumenti concettuali sono spesso di aiuto a chi si trova a dover prendere tali decisioni. Quindi nel tentativo di contribuire alla formazione delle strategie è necessario partire dalla comprensione del problema e delle motivazioni che spingono un'impresa ad espandersi geograficamente.

La spinta verso nuovi mercati può derivare dall'opportunità di praticare prezzi maggiori, di avere accesso ai fattori produttivi a costi inferiori, di allargare la produzione con lo scopo di sviluppare economie di scala o anche in base a fattori di natura occasionale. La formazione della strategia è guidata da un processo di

³¹ Keough M. e Doman A. (1992). *The CEO as organization designer: an interview with professor W. Forrester, the founder of system dynamics*. The McKinsey Quarterly, 2: 3-30

³² Pascale R.T. (1984). *Perspectives on strategy: the real story behind Hondas success*. California Management Review, XXVI (3): 47-72

Mintzberg H. (1987). *Crafting strategy*. Harvard Business Review, July-August 66-75.

apprendimento che spesso avviene in itinere piuttosto che a priori, attraverso un abile e costante raccolta di informazioni, accrescendo la necessità di predisporre una struttura organizzativa flessibile e dinamica, capace di adattarsi agli eventuali cambiamenti di rotta.

La raccolta ed elaborazione delle informazioni risulta fondamentale per gestire in modo razionale il processo di internazionalizzazione rendendo per certi versi necessaria la predisposizione di investimenti diretti proprio a tale scopo, di contro i costi e l'ingestibilità della massa di informazioni in questione non consente di prevedere i risultati in modo sistematico rappresentando una barriera apparentemente insuperabile che porta le imprese ad operare in modo aleatorio e poco razionale.

Riconoscendo la difficoltà nella definizione a priori di modelli capaci di indirizzare razionalmente le scelte strategiche, è utile evidenziare la necessità di concentrare sforzi ed investimenti all'individuazione di modalità che consentano di reperire e sfruttare il maggior numero di informazioni al minor costo possibile.

1.4.2. Le determinanti delle scelte strategiche di internazionalizzazione

Le ricerche riguardo le strategie di internazionalizzazione sono relativamente nuove, i primi studi risalgono a Stopford e Wells (1972)³³ che analizzarono le modalità di entrata delle imprese internazionali senza tuttavia fornire modelli teorici in grado di spiegarne le scelte strategiche. Solo negli ultimi vent'anni si è osservata una concreta evoluzione della ricerca, portando allo sviluppo dell' *international management* (Werner 2002)³⁴. Gli ambiti più rilevanti riguardano (Hill 2008; Caroli 2011)³⁵:

- Perché? Quali attività svolgere all'estero;
- Dove? In quali mercato espandere le proprie attività;
- Quando? Come sfruttare la stagionalità dei prodotti e in quale momento è più efficace la penetrazione in un mercato;
- Come? Quale modalità di entrata scegliere.

Diverse prospettive teoriche hanno cercato di spiegare ed identificare le determinanti alla base delle strategie di entrata. Le più riconosciute sono contenute negli studi di Brouthers e Hennart del 2007³⁶ e possono essere riassunte come segue: *Transaction Cost Analysis* (TCA); *Resource Based View* (RBV); Teoria del Gradualismo; Teoria Istituzionale; Paradigma Eclettico di Dunning.

³³ Stopford J. E Wells L. (1972). *Manage the multinational enterprise*. Basic Books, New York.

³⁴ Werner S. (2002). *Recent development in international management research: a review of 20 top management journals*. *Journal of management* 28(3), pp 277-305-

³⁵ Hill C.W.L. (2008). *International business*. Hoepli, Milano.

Caroli M. (2011). *Gestione delle imprese internazionali*. II edizione, McGraw-Hill, Milano.

³⁶ Brouthers K.D. e Hennart J. (2007). *Boundaries of the firm: insight from international entry mode research*. *Journal of management* 33(3), pp 395-425.

Secondo la TCA (Williamson 1975)³⁷ la decisione di ricorrere al mercato piuttosto che a forme di controllo gerarchico dipende dall'entità dei costi di transazione, influenzati a loro volta da fattori come il grado di specificità degli asset dell'impresa, la disponibilità di informazioni, l'incertezza e la frequenza delle transazioni.

La RBV sostiene che la motivazione sottostante l'internazionalizzazione risiede nello sviluppo di risorse distintive da parte delle imprese il cui sfruttamento nei mercati internazionali può essere fonte di vantaggio competitivo (Prahalad e Hamel, 1990; Barney, 1991; Grant, 1996; Teece et al, 1997)³⁸.

Il principale contributo delle *teorie gradualistiche* riguarda l'identificazione dell'esperienza e della conoscenza quali elementi chiave del processo di internazionalizzazione. tuttavia, diversi studi ne mettono in discussione la validità, con particolare riferimento al concetto di gradualità, che secondo tale filone di ricerche caratterizza il processo di espansione geografica. Soprattutto negli ultimi, l'evidenza delle imprese born global ha fatto luce sull'argomento mostrando come anche imprese di piccole dimensioni possono affacciarsi sui mercati internazionali e talvolta superare tutti gli stadi caratteristici del processo, vantando un'impostazione internazionale sin dalla nascita.

Secondo la prospettiva istituzionale, la scelta della strategia di internazionalizzazione dipende dall'influenza dello specifico contesto in cui le imprese sono intente ad operare. In particolare, il contesto istituzionale, le cosiddette regole del gioco, che tendono a plasmare le strategie di entrata delle imprese investitrici incidendo sui costi di transazione (Hoskisson et al, 2000; Meyer e Peng, 2005; Tsui, 2004)³⁹. Le prime ricerche riguardo i contesti istituzionali analizzano rischi ed incertezze del paese ospitante enfatizzando le differenze con il paese di origine in base a caratteristiche di natura regolamentare, cognitiva e normativa (Scott, 1995; Yiu e Makino, 2002)⁴⁰. Tali studi distinguono fra istituzioni "forti" e "deboli". Le prime a

³⁷ Williamson O.E. (1975). *Markets and Hierarchies: Analysis and antitrust implications: a study in the economics of internal organization*. The free press, New York.

³⁸ Prahalad C.K. e Hamel G. (1990). *The core competences of the corporation*. Harvard Business Review, 68(3) pp 79-91.

Barney J.B. (1991). *Firm resources and sustained competitive advantage*. Journal of management, 17(1) pp 99-120.

Grant R.M. (1996). *Toward a knowledge-based theory of the firm*. Strategic management journal, 17(1) pp 109-122.

Teece D.J. et al (1997). *Dynamic capabilities and strategic management*. Strategic management journal 18(7) pp 509-533.

³⁹ Hoskisson R.E. et al (2000). *Strategy in emerging economies*. Academy of Management journal, 43 pp 249-267.

Meyer K.E. e Peng M.W. (2005). *Probing theoretically into central and eastern Europe: transactions resources and institutions*. Journal of international business studies, 36(6) pp 600-621.

Tsui A. (2004). *Contributing to global management knowledge: a case of high quality indigenous research*. Asia Pacific journal of management, 21(4) pp 491-531.

⁴⁰ Scott W.R. (1995). *Institutions and organizations*. Sage, Thousand Oaks.

Yiu D. e Makino S. (2002). *The choice between joint venture and wholly owned subsidiary: an institutional perspective*. Organization science 13(6) pp 667-683.

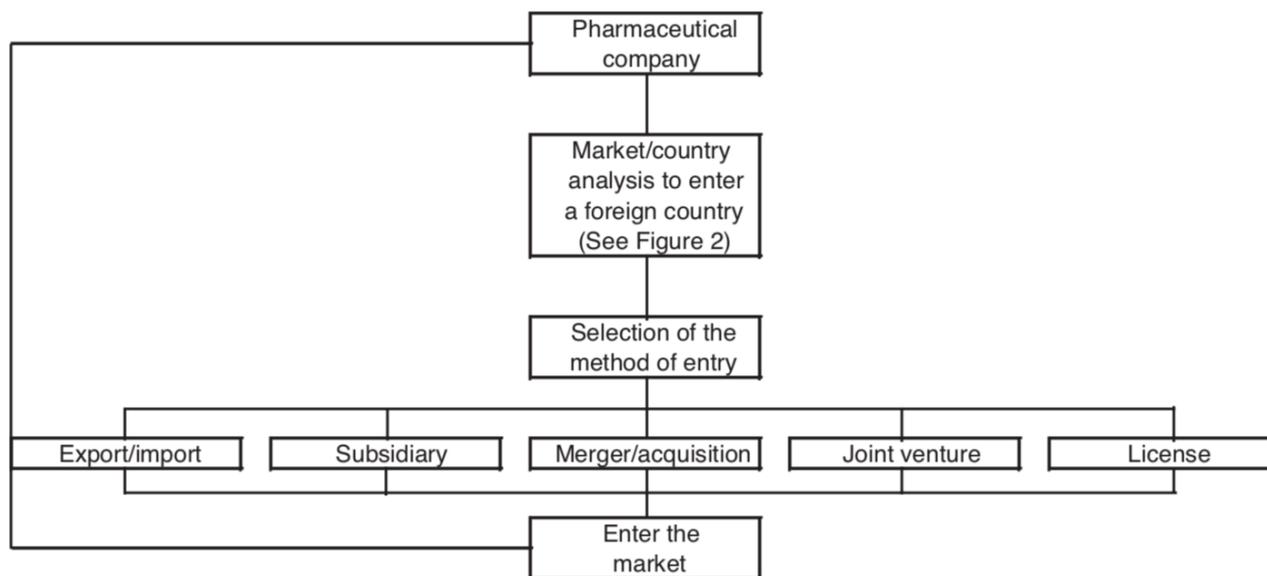
supporto della libertà ed efficienza del mercato, le seconde caratterizzate da scarso controllo e opacità delle transazioni.

Infine, il paradigma eclettico di Dunning (1981) secondo il quale la definizione della strategia di internazionalizzazione dipende dalla capacità dell'impresa di fare leva su vantaggi di natura proprietaria, localizzativi e di internazionalizzazione.

Nonostante la vastità di ricerche e studi in materia, la definizione di un modello di scelta razionale e sistematico appare ancora complessa, ciò non toglie l'utilità di approfondire il tema proponendo raccomandazioni e consigli a coloro che intendono intraprendere tale processo.

1.4.3. La strategia di espansione internazionale nel settore farmaceutico

Rajashekhar Javalgi e Robert Wright⁴¹ sviluppano un modello concettuale che esamina il processo espansione internazionale nel mercato farmaceutico, con l'obiettivo di aiutare le aziende a valutare gli ostacoli all'ingresso nei mercati esteri per formulare strategie di entrata coerenti. Per farlo, distingue tre livelli di decisione strategica che conducono le imprese alla scelta della migliore modalità di entrata.



(Immagine 2: rappresentazione del processo di internazionalizzazione nel settore farmaceutico⁴²)

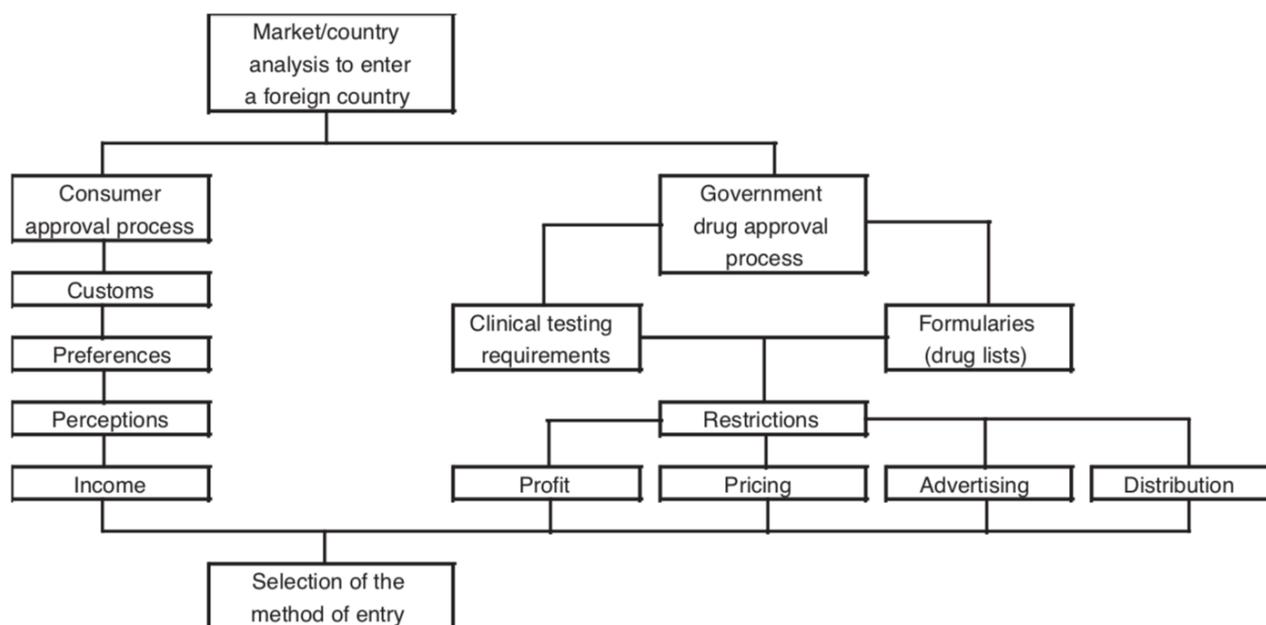
⁴¹ R. G. Javalgi e R. F. Wright (2003). *An international market entry model for pharmaceutical companies: a conceptual framework for strategic decisions*. International journal of medical marketing Vol 3, 4 274 – 286.

⁴² R. G. Javalgi e R. F. Wright (2003). *An international market entry model for pharmaceutical companies: a conceptual framework for strategic decisions*. International journal of medical marketing Vol 3, 4 274 – 286.

Il primo livello di scelta strategica si basa sulla conoscenza delle diverse opportunità di espansione. Il modello identifica due fondamentali componenti di analisi che caratterizzano il processo di espansione internazionale nel mercato farmaceutico:

- Il consumatore/paziente: si rende necessaria l'analisi delle determinanti sottese al processo di adozione del farmaco da parte dei pazienti nonché delle preferenze percezioni e del reddito del target terapeutico;
- Il governo: è fondamentale esaminare il processo di approvazione e le regole che governano la valutazione di commerciabilità del farmaco;

Nello specifico l'analisi dei bisogni terapeutici dei pazienti e delle politiche regolatorie vigenti a livello nazionale evidenzia la necessità di sviluppare un piano strategico che consenta di ottenere i dati clinici ed economici, necessari a dimostrare il reale valore del farmaco, da presentare nei dossier per la registrazione. I due ricercatori sottolineano l'importanza di sviluppare tali dati in risposta alle necessità nazionali consentendo alle autorità regolatorie di condurre un rapido ed efficace processo di valutazione.



(Immagine 3: rappresentazione del modello di analisi del mercato farmaceutico internazionale⁴³)

La definizione della modalità di entrata, nel settore farmaceutico, risulta perciò subordinata all'analisi dei requisiti richiesti dagli enti regolatori per consentire al nuovo farmaco di essere commercializzato e allo sviluppo dei dati necessari attraverso gli studi clinici.

⁴³ R. G. Javalgi e R. F. Wright (2003). *An international market entry model for pharmaceutical companies: a conceptual framework for strategic decisions*. International journal of medical marketing Vol 3, 4 274 – 286.

Il secondo livello di scelta strategica si concentra sull'analisi del mercato di riferimento. Ad oggi il farmaceutico si presenta come un settore altamente regolamentato le cui norme differiscono drasticamente a seconda del Paese di riferimento. Tali restrizioni riguardano diversi ambiti dal processo di approvazione, alla definizione del prezzo, alla predisposizione delle attività promozionali e di distribuzione.

Diverse società statunitensi hanno tentato di commercializzare all'estero prodotti che avevano avuto successo nel mercato locale, senza predisporre studi clinici che rispondessero ai requisiti esteri e non prendendo in considerazione le valutazioni di impatto economico, conducendo a diversi insuccessi.

Risulta perciò fondamentale un'attenta analisi delle norme che perimetrano l'attività delle imprese a livello nazionale per consentire la dimostrazione del reale beneficio del prodotto farmaceutico che si intende commercializzare. A tale scopo è necessaria l'instaurazione di un rapporto collaborativo con gli interlocutori nazionali, fra questi enti regolatori, pagatori, clinici e pazienti, affinché si lavori insieme per il raggiungimento del comune obiettivo di offrire salute.

Il terzo livello di scelta strategica riguarda appunto la selezione della modalità di entrata. In questa fase risulta fondamentale un accurata valutazione del mercato e delle proprie necessità strategiche per selezionare la modalità che risponda al meglio alle esigenze locali e consenta di ottimizzare gli investimenti, velocizzando l'accesso alle cure.

1.5. Le modalità di internazionalizzazione

La possibilità di sfruttare un vantaggio competitivo, derivante dal possesso di competenze e risorse chiave sviluppate nel tempo o dal vantaggio comparato connesso al paese di origine, può consentire all'impresa di operare facilmente nei mercati esteri.

I primi studi in materia possono essere ricondotti a Stopford e Wells (1972)⁴⁴ nei quali vengono esaminate le modalità di entrata adottate dalle imprese internazionali, senza però giungere alla formulazione di alcun modello teorico in grado di fornire una spiegazione logica che consenta di indirizzare le scelte strategiche verso le migliori modalità di espansione estera. Negli anni successivi diversi autori si sono susseguiti nel tentativo di far luce sulla questione. Depperu (1993)⁴⁵ sostiene che la definizione di una strategia di internazionalizzazione richieda la formulazione di un piano complesso che tenga in considerazione obiettivi, finalità, risorse e politiche aziendali la cui implementazione consenta il controllo delle operazioni internazionali. Appare chiaro che la complessità della definizione di tale piano, dovuta alle innumerevoli alternative perseguibili, rende difficile la definizione a priori di modelli logici sempre validi, portando spesso le imprese ad agire in modo iterativo.

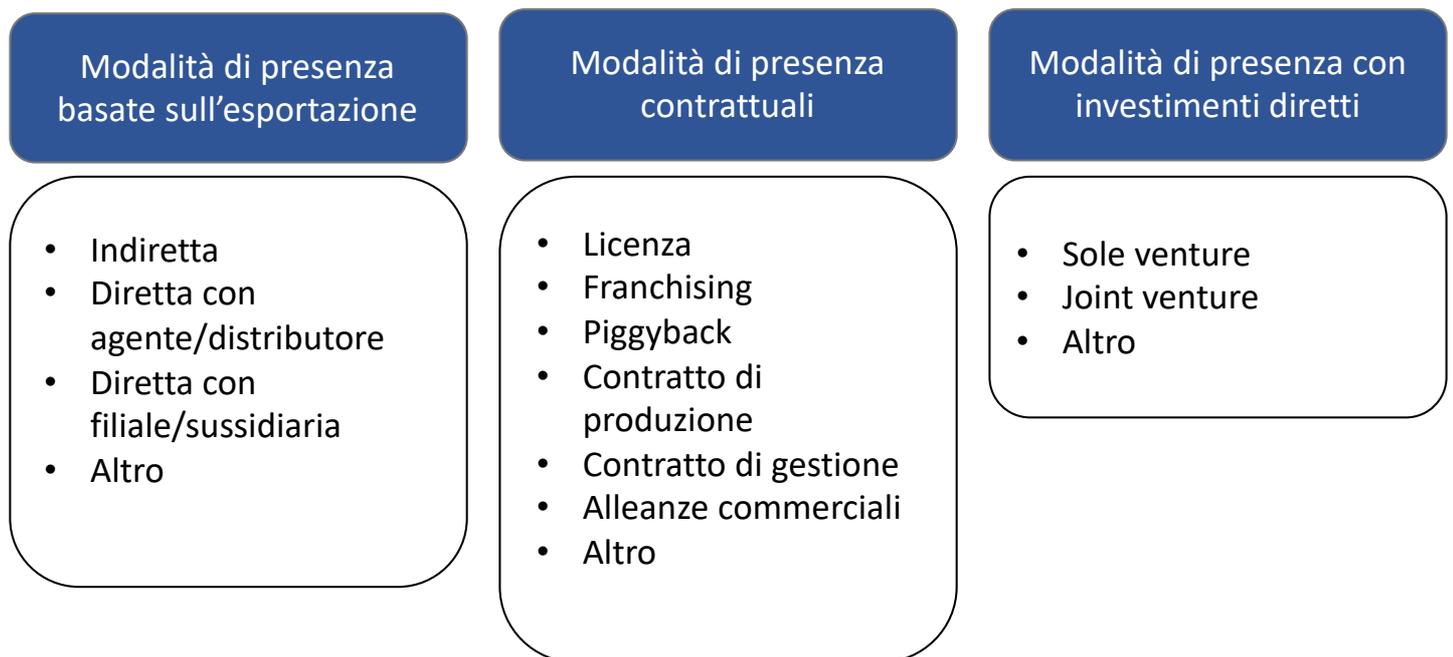
⁴⁴ Stopford J. e Wells L.T. (1972). *Managing the Multinational Enterprise*. New York: Basic Books.

⁴⁵ Depperu D. (1993). *L'internazionalizzazione delle PMI*. Milano: Egea.

La definizione di una strategia di entrata può essere suddivisa in diverse fasi: la fase di valutazione del potenziale del mercato in cui si intende espandersi, la fase di valutazione dell'attrattività del mercato, la fase di concreta formulazione della strategia e infine l'implementazione della stessa.

La classificazione delle modalità di entrata nei mercati esteri può essere focalizzata sul grado di controllo esercitato sulle attività internazionali. È possibile definire il termine controllo come la capacità di influenzare l'organizzazione delle operazioni svolte dagli attori locali, ricoprendo un ruolo fondamentale in grado di decidere le sorti ed il futuro dell'impresa (Anderson e Gatignon 1986)⁴⁶. Il possesso del controllo consente all'impresa di coordinare e orientare le attività estere a proprio piacimento, minimizzando le asimmetrie informative e la possibilità di azzardi morali che gli attori locali potrebbero porre in essere nel perseguimento dei propri interessi. Allo stesso tempo ad un elevato grado di controllo corrisponde l'assunzione di responsabilità ed un conseguente aumento dell'impiego di risorse, dei costi fissi e dei costi di conversione, esponendo l'impresa ad un livello di rischio maggiore rispetto all'implementazione di strategie di internazionalizzazione indirette.

Nel presente capitolo saranno analizzate le diverse modalità di entrata, sulla base del controllo e del profilo rischio/rendimento ad esse associato, distinguendo fra modalità di presenza basate sull'esportazione, vincoli contrattuali e investimenti diretti.



(Immagine 4: Modalità di entrata⁴⁷)

⁴⁶ Anderson E. e Gatignon H. (1986). *Models of foreign entry: a transaction cost analysis and propositions*. Journal of international business studies, 17(3): 1-26.

⁴⁷ F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 90. EGEA s.p.a. Milano.

1.5.1. Le esportazioni

Definiamo esportazione il trasferimento di beni o servizi oltre i confini nazionali attraverso metodi diretti ed indiretti. La presenza sui mercati esteri attraverso la modalità delle esportazioni rappresenta spesso il primo passo per l'internazionalizzazione, aprendo la strada a forme più complesse come gli accordi contrattuali e gli investimenti diretti.

L'internazionalizzazione tramite esportazioni è la pratica più utilizzata da imprese di piccole e medie dimensioni a causa della scarsa necessità di risorse da impiegare e della elevata flessibilità organizzativa, adatta a cambiamenti ed adattamenti continui. Presenta bassi livelli di rischio e coinvolgimento, a discapito del rendimento complessivo delle operazioni internazionali (Young et al 1989).

Le esportazioni indirette prevedono il ricorso ad intermediari internazionali quali operatori locali o attori nazionali che operano nel mercato estero da molto tempo, la cui conoscenza del mercato e degli attori coinvolti li rende fondamentali nei primi stadi del processo di internazionalizzazione. Questi consentono di acquisire informazioni e notorietà nel mercato target, a discapito però del livello di controllo esercitabile. Le imprese che utilizzano tale approccio non trasferiscono alcuna attività della catena del valore all'estero, pertanto esercitano un controllo estremamente limitato sulle attività commerciali.

Nello specifico, l'intermediario acquista dall'impresa determinati quantitativi di merce che rivende per conto proprio, facendosi carico dei rischi di invenduto ma togliendo all'impresa ogni possibilità di implementazione di una strategia di vendita.

Con il termine intermediari internazionali si fa riferimento a tutti quei soggetti che svolgono attività di intermediazione fra imprese aventi sede in paesi diversi, mettendo in contatto produttori e consumatori di diverse aree geografiche. Le principali forme di intermediazione internazionale possono essere riassunte come segue⁴⁸:

- **Il Buyer:** è un soggetto indipendente che svolge una funzione di rappresentanza di più imprese estere creando un contatto fra queste e potenziali fornitori residenti nella sua area geografica. Le attività svolte da tale soggetto sono indicate in una lettera di intenti attraverso la quale vengono riassunte le condizioni alla base delle transazioni oggetto del proprio incarico con i fornitori locali;
- **Il Broker:** è un soggetto la cui funzione è quella di mettere in contatto il produttore con il compratore, fornendo anche supporto consulenziale sulla base delle sue conoscenze del mercato estero. Il broker può agire sia come agente del produttore che essere incaricato dal compratore per svolgere una funzioni di selezione delle offerte migliori;

⁴⁸ Matteo Caroli (20016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. Gestione delle imprese internazionali p 132-134.

- **L'export management company:** si tratta di un'impresa commerciale operante nei mercati esteri che svolge la funzione di unità di vendita, gestendo le esportazioni di un insieme di imprese la cui offerta sia accomunabile e non in concorrenza;
- **La trading company:** imprese specializzate nel commercio internazionale di dimensioni maggiori rispetto alle EMC che acquistano prodotti su larga scala da imprese manifatturiere per rivenderli per conto proprio nel mercato estero. Sono caratterizzate da alti livelli di diversificazione sia in tema di prodotti trattati che di paesi in cui operano.

Con l'esportazione le operazioni commerciali avvengono per conto e in nome dell'impresa, pertanto gli intermediari non si assumono il rischio di esportazione, a differenza delle esportazioni indirette, consentendo di accedere ad un numero maggiore di informazioni e di esercitare un controllo parziale o completo sulla strategia di vendita (definizione del prezzo; distribuzione del prodotto; protezione del marchio). Perciò l'utilizzo di una propria struttura commerciale oltre a consentire un sostanziale recupero del margine economico sulle vendite e maggiore controllo sulle operazioni estere, permette di rafforzare la notorietà ed il valore del marchio, maturando relazioni e competenze specifiche per il mercato target. Le principali modalità di esportazione diretta prevedono⁴⁹:

- **La rete vendita per l'estero:** è una rete vendita costituita appositamente per lo svolgimento delle attività all'estero che può essere formata sia da personale dipendente dell'impresa che da soggetti indipendenti legati all'impresa da vincoli contrattuali di collaborazione. La principale differenza fra l'utilizzo del broker e di soggetti indipendenti di una rete vendita riguarda il rapporto esistente con l'impresa, che nel secondo caso prevede una collaborazione strutturata e tendenzialmente di lungo termine.
- **L'ufficio di rappresentanza:** la costituzione di un'unità di rappresentanza commerciale, generalmente priva di personalità giuridica, risponde all'esigenza di raggiungere una presenza commerciale nel mercato target significativa e spesso corrisponde all'incremento dei volumi di vendita o al cambiamento delle caratteristiche del business in cui si opera.
- **La centrale logistica:** principale funzione di una centrale logistica è quella di favorire la rapidità nella distribuzione e nel trasferimento di informazioni con il mercato estero, garantendo un contatto migliore con l'acquirente e accrescendo la presenza dell'impresa nel mercato;
- **La sussidiaria commerciale estera:** prevede la realizzazione delle esportazioni in un determinato paese attraverso la costituzione di una vera e propria società operativa alla quale vengono trasferite gran parte delle funzioni necessarie alla commercializzazione nel mercato estero. La sussidiaria gode

⁴⁹ Matteo Caroli (20016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. Gestione delle imprese internazionali p 140-145

perciò di elevata autonomia nella definizione della strategia di vendita, pur sempre rispondendo alle direttive emanate dalla casa-madre.

- **Il commercio elettronico:** con l'avvento di internet e la diffusione delle piattaforme di vendita online si sta diffondendo la pratica del commercio elettronico. Questa modalità consente all'impresa di comunicare distribuire la propria offerta in tutto il mondo attraverso l'utilizzo del web, riducendo considerevolmente i costi fissi associati allo sviluppo di relazioni commerciali o all'apertura di sussidiarie estere.

1.5.2. Le alleanze strategiche

Le modalità di entrata attraverso alleanze strategiche sono forme di collaborazione con soggetti terzi, esterni all'impresa, che prevedono una regolamentazione formale e sono finalizzate al raggiungimento di obiettivi di lungo termine strumentali all'implementazione delle strategie competitive nei mercati esteri. Le caratteristiche di tali intese formali le rende idonee al trasferimento di conoscenze e competenze utili alla commercializzazione dei propri prodotti e allo sviluppo della posizione internazionale.

Negli ultimi decenni si osserva un diffuso utilizzo di questa forma di internazionalizzazione, spiegato dai significativi vantaggi ad essa connessi. La formazione di alleanze consente la condivisione degli investimenti fra due o più soggetti, riducendo il livello di risorse impiegate e di conseguenza i rischi ai quali l'impresa si espone operando nel mercato estero. la condivisione di tale processo con altri soggetti consente anche di accedere alle rispettive conoscenze distintive, accrescendo il proprio background di competenze e consente di raggiungere rapidamente la dimensione critica necessaria per essere competitivi nel mercato target. Infine, le alleanze strategiche permettono di aumentare la flessibilità organizzativa e la capacità di adattamento ai fabbisogni della domanda.

I vantaggi connessi alla suddetta forma di internazionalizzazione riguardano anche fattori che coinvolgono i paesi ospitanti, favorendo il trasferimento di conoscenze, accrescendo il livello di occupazione, il valore aggiunto e il livello di esportazioni nel paese dove l'alleanza si concretizza. Grazie alla presenza di tali effetti positivi sul paese ospitante l'impresa può anche facilitare il rafforzamento della propria immagine nel mercato estero.

Esistono diverse forme di alleanze strategiche la cui classificazione può essere effettuata mediante diversi criteri. Possiamo distinguere le alleanze non equity, come accordi strategici e forme di collaborazione contrattuali, dalle alleanze equity, come joint e new venture⁵⁰. Le principali forme di alleanza facenti parte degli accordi strategici sono:

⁵⁰ Matteo Caroli (20016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. Gestione delle imprese internazionali p 147-163

- **Licensing:** il licensing internazionale è una forma di accordo contrattuale attraverso la quale il licenziante concede ad un licenziatario, collocato in un altro paese, il diritto di sfruttare economicamente i propri prodotti o servizi a fronte del pagamento di una quota (*royalty*). Questa forma di accordo consente al licenziatario di avere piena discrezionalità nella definizione della strategia di vendita e allo stesso tempo il controllo è garantito da vincoli come il minimo garantito, *royalty* a volume e dalla possibilità di recedere dal contratto per qualsiasi violazione delle condizioni⁵¹. La suddetta modalità di entrata viene spesso utilizzata da imprese in possesso di particolari tecnologie di prodotto o di processo e di marchi la cui notorietà li renda appetibili per i potenziali consumatori. Non bisogna trascurare i rischi associati a tale forma di presenza estera, legati alla possibilità di creare o rafforzare un concorrente locale o alla perdita del know how oggetto della transazione.
- **Franchising:** il contratto di franchising è una forma di licenza nella quale il franchisor concede al franchisee il diritto di svolgere attività di impresa sfruttando le procedure e le modalità sviluppate dal franchisor per un dato periodo di tempo e in una determinata area commerciale utilizzando anche lo stesso marchio, insegna e ditta, a fronte del pagamento di *royalty*. Tale forma di entrata risponde a finalità principalmente distributive, offrendo un livello di controllo medio, in quanto gli accordi prevedono clausole volte al monitoraggio delle modalità con cui l'offerta è collocata sul mercato allo scopo di non intaccare l'immagine dell'impresa. Il franchising offre vantaggi connessi alla velocità di espansione, alla scarsa necessità di risorse da impiegare per sviluppare la posizione internazionale e alle conoscenze e competenze relative al mercato locale, messe in campo dal franchisee, favorite dalla ampia autonomia concessa. Questa forma di cooperazione non gode soltanto di vantaggi, gli effetti negativi di una simile forma di accordo riguardano la limitazione dei profitti del franchisor, se comparati a quelli ottenibili attraverso la diretta commercializzazione dei propri prodotti, la possibile creazione di nuovi concorrenti e la possibile difformità nel posizionamento dovuta alla gestione dell'offerta con metodi non conformi alle politiche dell'impresa⁵².
- **Piggyback:** nella disciplina internazionale identifica l'accordo fra un'impresa (rider) che intende vendere all'estero i propri prodotti e un'impresa già presente nel mercato locale (carrier). Nello specifico il rider si avvale della rete di distribuzione, già sviluppata, dell'impresa carrier. Condizione fondamentale di tale forma di accordo è che i prodotti delle due società siano fra loro complementari e non in concorrenza. Il piggyback è una formula efficace per entrambe le parti, il rider si avvantaggia della possibilità di espandersi rapidamente nel mercato estero senza esporsi a rischi elevati, allo stesso modo il carrier può espandere la propria gamma di prodotti di prodotti aumentando il potere contrattuale nei confronti della distribuzione al dettaglio⁵³.

⁵¹ Hill C.W. et al (1990). *An eclectic theory of the choice of international entry mode*. Strategic management journal, 11: 117-128.

⁵² F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 90. EGEA s.p.a. Milano.

⁵³ D. Cocuzza. *Definizione di Piggyback*. Glossario-marketing.

Gli accordi contrattuali possono essere distinti in:

- **Contratto di produzione:** il contratto prevede un accordo fra due soggetti, secondo il quale un'impresa affida ad un produttore collocato nel mercato target una determinata produzione destinata alla vendita nel mercato estero. attraverso tale contratto si mantiene il controllo sulla strategia di vendita sviluppando la produzione in outsourcing.
- **Contratto di gestione:** l'accordo viene stipulato fra un'impresa internazionale e un investitore locale e prevede che la prima gestisca un'attività produttiva completamente finanziata dall'investitore locale consentendo di sfruttare la propria capacità produttiva ed organizzativa in un nuovo mercato geografico.
- **Alleanze commerciali:** sono modalità di entrata nei mercati esteri che prevedono l'alleanza fra imprese collocate in diversi paesi ma operanti nello stesso business attraverso l'integrazione delle rispettive offerte. Tali accordi portano alla creazione di un network di intese fra diverse imprese che consente di espandere la propria offerta oltre i confini nazionali senza dover sostenere elevati costi e riducendo l'esposizione ai rischi di internazionalizzazione.

Fra le alleanze strategiche di tipo equity è utile approfondire la modalità di entrata attraverso joint venture. Tale fenomeno si sviluppa in ambito statunitense e rappresenta un modello valido di alleanza, utile allo sviluppo delle operazioni internazionali. La joint venture può essere definita come un accordo tra due o più imprese (co-venturer) che si impegnano a creare una nuova società (joint venture) autonoma rispetto alle partecipanti al contratto, condividendone l'assetto proprietario, allo scopo di realizzare specifiche attività economiche per le quali è richiesto un consistente impegno finanziario e organizzativo.

Le imprese partecipanti all'alleanza non si limitano alla condivisione del capitale necessario allo sviluppo della società, l'accordo si estende anche al controllo del processo produttivo, alla condivisione dei rischi e al godimento dei benefici derivanti dalle attività di impresa. Solitamente le joint venture rispondono ad un obiettivo strategico comune di lungo periodo e consentono alle imprese di integrare le rispettive attività, risorse, conoscenze tecniche e capacità operative per il raggiungimento di tale scopo⁵⁴.

I vantaggi connessi allo sviluppo di tale forma organizzativa consistono nella possibilità di ridurre l'impegno finanziario ed organizzativo, condividendolo con altri soggetti; consentire inoltre una netta separazione competitiva dal mercato locale, garantendo la salvaguardia del brand; infine esporsi a nuove opportunità di sviluppo competitivo. Le principali criticità riguardano il mantenimento della compatibilità fra

⁵⁴ Antonio Ricciardi, Le reti di imprese. Viaggi competitivi e pianificazione strategica, FrancoAngeli 2004 p 39

le co venturer riguardo gli obiettivi preposti e la gestione delle diversità manageriali che possono essere oggetto di conflitto interno⁵⁵.

1.5.3. Gli investimenti diretti esteri

L'ultima forma di entrata da approfondire è rappresentata dagli investimenti diretti esteri (IDE). Una tipologia di investimento internazionale effettuato da un soggetto residente in un dato paese (investitore diretto estero) in un'impresa residente presso un altro paese (impresa oggetto di investimento diretto). Questa modalità ha come obiettivo quello di perseguire un interesse durevole, cioè mira a stabilire una relazione di lungo termine tra l'investitore e l'impresa oggetto di investimento nonché un significativo grado di influenza nella gestione e nel controllo delle attività svolte.

Gli obiettivi perseguiti nella realizzazione di tali investimenti fanno riferimento alla possibilità di ottenere un presidio diretto sul mercato estero attraverso l'instaurazione di un contatto ravvicinato con la domanda permettendo all'impresa di rispondere rapidamente alle nuove esigenze. La creazione di strutture organizzative in loco risponde anche alla necessità di avere accesso ad input produttivi ad un costo inferiore a quello praticato nel mercato di provenienza, o risorse distintive utili all'ottenimento del vantaggio competitivo. Altra finalità perseguibile attraverso gli IDE riguarda la razionalizzazione della struttura produttiva allo scopo di renderla più efficiente e di ottimizzarne la dislocazione geografica.

Le modalità di realizzazione di un investimento diretto estero possono prevedere la creazione di unità organizzative sia attraverso lo sviluppo di nuove iniziative produttive (greenfield) che investendo in attività già utilizzate in passato (brownfield). Altre modalità possono prevedere l'investimento in business o progetti proposti dalle sussidiarie già attive nel territorio o attraverso l'apporto di capitale a favore di controllate estere per il perseguimento delle loro attività o anche mediante l'acquisizione di partecipazioni in organizzazioni locali o rami di azienda⁵⁶.

Mettendo a confronto la modalità di entrata attraverso esportazioni rispetto agli investimenti diretti è possibile osservare come questi ultimi richiedano un più alto livello di impegno finanziario e siano significativamente meno flessibili. Perciò, cosa spinge le imprese multinazionali a preferirli rispetto alla modalità tramite esportazioni?

Diversi ricercatori hanno tentato di rispondere a questa domanda. L'approccio OLI introdotto da Dunning⁵⁷ sostiene che le multinazionali sono spinte ad effettuare un investimento diretto estero in presenza di vantaggi di tipo proprietario, legati alla necessità di proteggere i propri brevetti o marchio, vantaggi localizzativi, connessi al basso costo dei fattori produttivi o all'accesso a risorse distintive, e vantaggi di

⁵⁵ Caroli M. (2011). *Gestione delle imprese internazionali*. II edizione, McGraw-Hill, Milano p 160-163.

⁵⁶ Caroli M. (2011). *Gestione delle imprese internazionali*. II edizione, McGraw-Hill, Milano p 165-166.

⁵⁷ J.H. Dunning (1977). *Trade, location of economic activity and the multinational enterprise: a search for an eclectic approach*. In Ohlin B., Hesselborn O., Wijkman P.M. *The international allocation of economic activity*. London: Macmillan.

internalizzazione, relativi ai benefici derivanti dallo svolgimento di determinate attività all'interno dell'impresa piuttosto che in outsourcing.

La più recente letteratura, in particolare il lavoro di Brainard (1993)⁵⁸ evidenzia come l'attività internazionale svolta dalle imprese multinazionali è guidata da un trade off fra vantaggi legati alla prossimità, del mercato target, e vantaggi di concentrazione. Il primo gruppo di benefici fa riferimento alle economie di scala a livello di impresa, che consentono di trasferire qualsiasi forma di conoscenza alle filiali estere permettendo di mantenere un collocamento ravvicinato con il mercato di sbocco. Mentre i vantaggi di concentrazione derivano dall'ottenimento di economie di scala lato impianto, per le quali è più vantaggioso concentrare la produzione in un'unica sede e ricorrere al metodo esportativo per espandersi nei mercati esteri. Secondo il ricercatore statunitense la presenza di maggiori benefici di prossimità rispetto a quelli di concentrazione spinge le imprese multinazionali a scegliere la modalità degli investimenti diretti esteri piuttosto che le esportazioni. Ciò sembra avvenire maggiormente in settori nei quali i vantaggi derivanti dal possesso di asset immateriali superano i costi di sviluppo di una filiale estera e laddove i costi di trasporto connessi alle esportazioni sono elevati.

Generalmente si evidenzia come le modalità caratterizzate da un elevato livello di controllo siano preferibili in presenza di prodotti altamente diversificati, in particolare nelle aziende che investono molto in innovazione fondando il proprio vantaggio competitivo sul possesso di asset immateriali. Di conseguenza in settori ad alta intensità tecnologica ci si aspetta la presenza di forme di internazionalizzazione che garantiscano un significativo livello di controllo e lo stesso discorso vale in presenza di prodotti complessi o nuovi che l'impresa ha interesse a proteggere dalla concorrenza. Al contrario, forme di internazionalizzazione che necessitano di un minore impiego di capitale, più flessibili e meno rischioso sono più efficaci in presenza di una forte incertezza ambientale.

1.5.4. Le modalità di entrata nel settore farmaceutico

Gli studi di Javalgi e Wright⁵⁹, precedentemente analizzati per trattare il tema della definizione delle scelte strategiche, approfondiscono il tema delle modalità di entrata evidenziando le cinque principali forme utilizzate dalle imprese operanti nel settore farmaceutico:

- **Acquisizioni e fusioni:** le imprese operanti nel settore sono sottoposte ad elevate pressioni riguardo la scoperta e sviluppo di nuovi farmaci. Per mantenere elevati livelli di competitività, si rende

⁵⁸ Brainard S.L. (1993), "A Simply Theory of Multinational Corporation and Trade with a Trade-off between Proximity and Concentration", NBER Working Paper n.4269, February.

⁵⁹ R. G. Javalgi e R. F. Wright (2003). *An international market entry model for pharmaceutical companies: a conceptual framework for strategic decisions*. International journal of medical marketing Vol 3, 4 274 – 286.

necessario il lancio da tre a cinque nuovi prodotti l'anno con potenziali di vendita che sfiorano i 350mln di dollari. Grandi multinazionali statunitensi acquistano selettivamente compagnie di dimensioni inferiori allo scopo di sostituire le linee di prodotto più deboli e di aumentare il personale a disposizione. Esempi di recenti fusioni ed acquisizioni includono quella di Astra e Zeneca, la fusione di Ciba e Sandoz e la conseguente creazione di Novartis, l'acquisto della compagnia Medivaton da parte di Pfizer e la fusione di Glaxo con SmithKline. Le società acquisite sono solitamente le più mature sul mercato con diverse linee di prodotto e buone aspettative di sviluppo. L'unico modo che hanno per competere nel settore è unirsi a compagnie di grandi dimensioni capaci di mobilitare ingenti somme di capitale.

- **Sussidiarie estere:** la strategia che consente di ottenere i più alti livelli di rendimento ma anche di rischio associato all'investimento è lo sviluppo di sussidiarie nel paese estero. Questa modalità consente all'impresa di sfruttare vantaggi connessi al minor costo del lavoro, avere accesso a risorse uniche, evitare tasse di importazione e costi di trasporto. Allo stesso tempo la società si espone a rischi legati all'instabilità politica ed è soggetta a sanzioni economiche governative;
- **Esportazioni/Importazioni:** la modalità più comune di espansione nel mercato *target* è attraverso lo sviluppo di un flusso di esportazioni che consentono all'impresa di ridurre l'impegno finanziario ma allo stesso tempo non garantiscono un elevato controllo sulle attività commerciali. Generalmente le multinazionali farmaceutiche prima di sviluppare sussidiarie e joint venture sfruttano forme di espansione realizzate attraverso accordi contrattuali fra cui gli accordi locali per la ricerca, i contratti di co-promozione e gli accordi di esportazione;
- **Licensing:** considerando gli ingenti investimenti in R&D necessari allo sviluppo di nuovi prodotti, non molte organizzazioni farmaceutiche sono disposte a concedere in licenza le rispettive proprietà intellettuali per il loro sfruttamento da parte di possibili futuri concorrenti. Nonostante ciò gli accordi di licenza consentono alle multinazionali di acquistare proprietà intellettuali altrui senza dover sostenere gli elevati costi di ricerca, generando ritorni utili a finanziare i propri progetti innovativi;
- **Joint Venture:** l'entrata attraverso joint venture consente alle compagnie operanti nel settore di condividere gli investimenti ed i rischi di internazionalizzazione con partner locali o stranieri. Alcuni esempi di accordi commerciali sono l'accordo Bristol Myers Squibb e Mead Johnson Nutritional per la promozione di Enfamil Natalins Rx e la co-promozione con Pfizer per la commercializzazione del farmaco Eliquis.

1.6. L'internazionalizzazione della produzione

Il processo di internazionalizzazione della produzione prevede lo sviluppo di impianti e stabilimenti all'estero, destinati alla trasformazione degli input produttivi in semilavorati e prodotti finiti. La delocalizzazione della produzione risponde ad esigenze connesse allo sfruttamento di vantaggi di costo e di

differenziazione rispetto alla concorrenza, attraverso l'acquisizione di risorse nei mercati locali. Generalmente gli obiettivi perseguiti possono essere distinti in due categorie: a. sfruttamento di risorse locali, quali input produttivi, componenti di lavorazione e manodopera; b. penetrazione nei mercati esteri.

La produzione su base internazionale rappresenta una valida alternativa alle esportazioni di prodotti o importazione di input. La decisione di intraprendere una strategia di internazionalizzazione della produzione è riconducibile alla valutazione dei rendimenti e dei costi associati alle diverse modalità. Le determinanti alla base di tale scelta riguardano in particolare i costi di produzione nel mercato target, i costi di trasporto e dazi, e i costi di transazione. In alcuni casi la produzione su scala internazionale si presenta come unica alternativa perseguibile. Infatti, questa può essere imposta dal governo estero come condizione di accesso. In questi casi la scelta dipenderà dall'attrattiva intrinseca del mercato e da valutazioni riguardo la posizione internazionale che l'impresa intende raggiungere.

Nel caso in cui l'impresa intenda sfruttare vantaggi connessi al minor costo della manodopera, lo spostamento della produzione in aree in cui il costo del lavoro è inferiore a quello locale risulta l'unica strategia valida. Questo in quanto il "valore di mercato" della manodopera è riconducibile a fattori economici e istituzionali che caratterizzano la nazione di appartenenza e se trasferita a livello internazionale si modifica sostanzialmente tale valore. Perciò quando la scelta è guidata da tale ordine di fattori, l'impresa dovrà valutare i differenziali di costo e di rendimento della forza lavoro rispetto ai paesi selezionati.

Ulteriori considerazioni alla base della scelta di delocalizzazione della produzione emergono in tema di replicazione delle caratteristiche organizzative dell'impresa nel paese di destinazione. Nonostante la presenza di livelli di sviluppo economico e di infrastrutture comparabili a quelle nazionali risulta complesso replicare il funzionamento di un'organizzazione all'estero. Fattori di natura istituzionale, culturale e sociale possono influenzare la decisione di internazionalizzazione produttiva e devono essere adeguatamente gestiti per evitare lo sviluppo di conflitti e disfunzioni.

Con particolare riferimento al settore farmaceutico si evidenzia un trend nella delocalizzazione della produzione di farmaci volto alla razionalizzazione degli investimenti e dei costi di produzione. La produzione farmaceutica è un'attività di nicchia e altamente complessa sotto il profilo tecnologico. Tuttavia, come qualsiasi altro business è guidata da scelte economiche che non sempre riescono ad essere allineate con gli obiettivi clinici. Le multinazionali farmaceutiche si trovano a dismettere gran parte dei loro impianti di produzione, alla ricerca di nuove modalità che consentano di ridurre i costi per sopravvivere in un contesto economico caratterizzato da dinamicità e imprevedibilità. Al contempo si rende necessaria la selezione di siti produttivi idonei a sviluppare i farmaci rispettando le "good clinical practices". Le presenti considerazioni rendono il processo di internazionalizzazione della produzione e la conseguente selezione dei siti produttivi un fattore cruciale per il successo delle multinazionali.

1.6.1. La gestione internazionale della produzione

Diversi sono i fattori che influenzano la scelta di definire una strategia di produzione internazionale. Il grado di estensione verticale delle attività e la loro dimensione, fattori organizzativi e gestionali, quali la politica di gestione delle scorte, di controllo qualità e di gestione del personale rappresentano elementi fondamentali nell'indirizzamento delle scelte strategiche (Miller e Roth 1994)⁶⁰.

La localizzazione internazionale degli impianti di trasformazione risponde innanzitutto agli obiettivi perseguiti dall'impresa: riduzione generale dei costi, riduzione dell'imposizione fiscale, superamento di barriere tariffarie e non, diversificazione del rischio, minaccia dei concorrenti, avvicinamento ai fornitori ecc. Tali obiettivi possono essere ricondotti ad impostazioni strategiche *resource seeking*, volte all'ottenimento di risorse non disponibili nel mercato locale; *market seeking*, nei casi in cui la vicinanza al mercato di sbocco risulta fondamentale; e *knowledge seeking*, il cui obiettivo è quello di sfruttare conoscenze e competenze distintive rispetto alla concorrenza (Dunning 1993).

In risposta alle necessità strategiche dell'impresa è possibile configurare diverse forme di internazionalizzazione della produzione, classificabili in sei categorie (Ferdows 1997)⁶¹:

- **Offshore**: permettono di accedere alla manodopera o altri input produttivi necessari a sviluppare una strategia volta alla riduzione dei costi, attraverso siti produttivi caratterizzati da minimi investimenti in risorse tecniche e manageriali sufficienti per garantire la produzione. I manager locali raramente sono dotati di discrezionalità nella scelta di fornitori o metodi di produzione e rispondono a istruzioni e regole predeterminate.
- **Source**: perseguono lo stesso obiettivo della precedente categoria ma i manager godono di una maggiore discrezionalità nella selezione dei fornitori, nella gestione della produzione, dei processi e della logistica. Tale forma di impianti tende ad essere localizzata in aree in cui i costi della manodopera sono relativamente bassi, in presenza di un sufficiente sviluppo delle infrastrutture e dove è possibile reperire manodopera qualificata.
- **Server**: il loro ruolo è quello di collocare la produzione in specifici mercati di sbocco permettendo di superare barriere tariffarie, ridurre l'imposizione fiscale e il rischio di cambio. Tali siti produttivi godono di un'autonomia produttiva e gestionale molto limitata se paragonati alle forme source.
- **Contributor**: hanno la stessa funzione della forma precedente ma al contrario dei siti server godono di una maggiore autonomia e discrezionalità nella scelta dei fornitori, progettazione dei processi produttivi e contribuzione allo sviluppo di nuovi prodotti con i siti nazionali.
- **Outpost**: svolgono principalmente una funzione di raccolta delle informazioni e solitamente sono localizzati in mercati ad alta competizione.

⁶⁰ Miller J.G., Roth A.V. (1994). *A taxonomy of manufacturing strategy*. Management science 40(3): 385-304.

⁶¹ Ferdows K. (1997). *Making the most of foreign factories*. Harvard business review, March-April 73-88.

- **Lead:** si concentrano sullo sviluppo ed applicazione ai nuovi prodotti di tecnologie innovative e di nuovi processi produttivi. Godono perciò di ampia autonomia decisionale.

Lo sviluppo della strategia internazionale di produzione non sempre risponde a regole precise e spesso gli impianti possono assumere più ruoli contemporaneamente. Anche nel corso del tempo gli obiettivi strategici dei siti produttivi possono essere soggetti a cambiamenti sulla base delle modifiche strategiche a livello corporate o in adattamento alle tendenze di mercato.

La delocalizzazione della produzione può avvenire sia attraverso l'acquisizione di impianti già in uso e operativi (brownfield) che mediante lo sviluppo di impianti ex novo (greenfield). La scelta dipende dalle necessità dell'impresa e dall'origine delle risorse impiegate. La prima modalità prevede che l'apporto di risorse provenga principalmente dall'impresa straniera rispondendo ad obiettivi di adattamento locale. La forma greenfield al contrario attinge le risorse produttive dall'impresa di origine integrandole con gli asset sviluppati nel mercato estero⁶².

Le decisioni relative all'approvvigionamento degli input produttivi rientrano nel tema del sourcing della produzione. Secondo i ricercatori Kotabe e Zhao 2002 è possibile classificare diverse forme di approvvigionamento internazionale in base alle diverse configurazioni e modalità di accesso agli input⁶³. Si parla di *local sourcing* quando i fornitori sono collocati direttamente nella nazione estera; quando i fornitori sono insediati in nazione straniera sia rispetto a quella di origine che quella in cui è collocata la produzione si fa riferimento a modelli di *offshore sourcing*; modelli di *home sourcing* quando gli input produttivi provengono dalla nazione di origine o dove ha sede la casa madre; *complex sourcing* in presenza di fornitori insediati in diverse nazioni. Le suddette configurazioni rispondono alle necessità strategiche dell'impresa e alla presenza di barriere geografiche, economiche e politiche locali.

1.7. L'internazionalizzazione delle attività di ricerca e sviluppo

Negli ultimi anni l'evoluzione delle dinamiche competitive, l'estensione della distribuzione e la crescente specializzazione delle competenze tecnologiche hanno indotto una evoluzione nelle modalità di ricerca, registrando un consistente aumento degli investimenti in ricerca e sviluppo (R&D) al di fuori dei confini nazionali. La spesa mondiale in ricerca e sviluppo effettuata da compagnie operanti nel settore farmaceutico e delle biotecnologie è aumentata da 108mld di dollari americani nel 2006 a 141mld\$ nel 2015.

⁶² YM. Cheng (2009). *Determinants of FDI mode choice: acquisition, brownfield and greenfield entry in foreign market*. Canadian journal of administrative science 23(3), 202-219.

⁶³ Kotabe M., Zhao H. (2002). *A taxonomy of sourcing strategic types for MNCs operating in China*. Asia pacific journal of management, 19(1): 11-27.

Tale ingente aumento nella spesa in ricerca è attribuibile principalmente a 16 compagnie farmaceutiche fra cui Novartis, Roche, Johnson & Johnson e Pfizer⁶⁴.

A livello teorico diversi ricercatori enfatizzavano l'adattamento alle esigenze dei mercati locali come causa dell'internazionalizzazione⁶⁵, riuscendo a spiegare solo parzialmente la natura dei flussi internazionali di capitali diretti in ricerca e sviluppo e mettendo in secondo piano il ruolo che i centri specializzati dislocati all'estero svolgono nell'indirizzamento delle scelte strategiche poste in essere dalle imprese.

Appare innanzitutto opportuno precisare cosa si intende per attività di ricerca e sviluppo in ambito economico e di gestione delle imprese. Definiamo attività di ricerca il processo di scoperta scientifica applicata allo sviluppo di nuovi prodotti commerciabili e di processi produttivi innovativi. Al suo interno possiamo distinguere fra ricerca di base, diretta alla risoluzione di specifici problemi o alla soddisfazione di obiettivi commerciali attuali, e ricerca applicata, volta alla definizione di nuove forme di prodotti⁶⁶. Con il termine sviluppo identifichiamo il processo di creazione di nuovi prodotti e processi attraverso l'applicazione dello stock di conoscenza disponibile. Anche in questo caso è possibile effettuare una distinzione fra sviluppo di prodotto, il cui scopo è quello di creare nuovi prodotti commerciabili, e sviluppo di processo, diretto appunto alla ricerca di nuovi processi produttivi.

1.7.1. Le forze coinvolte

L'internazionalizzazione delle attività R&D si presenta come un'espansione o integrazione delle attività svolte nel paese di origine, piuttosto che un completo trasferimento della funzione aziendale in un altro paese. Dai dati appare evidente la consistenza di questo fenomeno e le determinanti sottostanti tale processo possono essere distinte in due principali categorie di fattori: fattori legati alla domanda e fattori legati all'offerta⁶⁷. Rientra nella prima categoria la spinta a rispondere alle esigenze dei mercati locali o ad accrescere il proprio potenziale di mercato, nonché il sostentamento del sistema di produzione internazionale. In questo caso la finalità dell'espansione delle attività di ricerca e sviluppo è quella di fornire nuove tecnologie produttive o di adattare prodotti e servizi alla vendita nei mercati locali.

I fattori legati all'offerta che spingono le imprese a delocalizzare le attività di ricerca e sviluppo riguardano la possibilità di accedere a competenze specializzate, pool di ingegneri qualificati e programmatori;

⁶⁴ A. Shuhmacher, O. Gassmann, M. Hinder (2016). *Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies*. Journal of translation medicine.

⁶⁵ Ohlin B. (1933). *Interregional and international trade*. Cambridge MA: Harvard University Press.
Bartlett C.A., Ghoshal S. (1989). *Managing across borders: the transnational solution*. Boston: Harvard Business School Press.

Cantwell J. (1995). *The globalization of technology: what remains of the product cycle model*. Cambridge journal of economics 19(1): 155-174.

⁶⁶ Grandstrand O. (1982). *Technology management and markets: an investment of R&D and innovation in industrial organizations*. New York: St Martin's Press.

⁶⁷ Ronstadt R. (1977). *Research and development abroad by US multinationals*. New York: Praeger.

lo sfruttamento di vantaggi di costo; le opportunità di sviluppo di prodotti diretti ad una clientela più ampia rispetto a quelli sviluppabili nel mercato locale; la possibilità di partecipare a progetti cooperativi di ricerca sfruttando istituti specializzati e fondi comuni. Di contro, l'esigenza di sfruttare economia di scala nello sviluppo di tale attività genera dei vincoli al decentramento, rendendo più efficiente una gestione centralizzata che consenta di ammortizzare i costi di impianto. Inoltre, la necessità di proteggere conoscenze e tecnologie innovative spinge le imprese a mantenere un controllo centralizzato sulla suddetta funzione aziendale.

Le due categorie di fattori sopra elencate possono essere riassunte in termini di vantaggi ai quali le imprese sono interessate. I fattori legati alla domanda spingono le imprese all'estero per ricercare benefici nei progressi tecnologici del paese ospitante, i fattori legati all'offerta hanno come obiettivo lo sfruttamento delle proprie conoscenze in mercati più ampi.

Generalmente le forze che spingono l'impresa a delocalizzare la ricerca e sviluppo presentano caratteri di complementarità piuttosto che alternativi, discorso a sé riguarda una terza categoria di fattori relativa alla competitività dell'impresa sul mercato: i fattori competitivi. Il decentramento delle attività di R&D può consentire il rapido sviluppo di varianti di prodotti o l'accesso a nuove tecnologie sconosciute nel mercato locale che consentono di mantenere un adeguato livello di competitività nel settore.

Soprattutto nel settore farmaceutico dove l'ingenza degli investimenti necessari per la ricerca e la necessità di sviluppare molecole innovative per far fronte all'intensa competizione si registrano pressioni che spingono le imprese a sviluppare la R&S su scala internazionale, attraverso la costituzione di centri di ricerca multipli che consentano di sfruttare le conoscenze dislocate in diverse aree geografiche, alimentando l'acquisizione di informazioni attraverso modalità interattive e trasversali. L'implicazione generale che emerge dall'analisi del fenomeno è che l'impresa dovrebbe scegliere di localizzare le attività di R&S nelle aree in cui si trovano le migliori condizioni in riferimento alla specifica "innovazione" da sviluppare, alle proprie competenze scientifiche o per lo specifico segmento di mercato che si intende servire.

Analisi delle Sfide e delle Opportunità che Caratterizzano il Settore Farmaceutico Europeo Italiano

I dati pubblicati da EvaluatePharma⁶⁸ riguardo le vendite realizzate dalle aziende operanti nel settore farmaceutico riportano nel 2017 un valore aggregato di 789mld\$ evidenziando la magnitudine e la rilevanza degli interessi coinvolti nell'ambito dello sviluppo, produzione e commercializzazione dei prodotti farmaceutici. Le vendite di farmaci su prescrizione nel periodo 2011-2017 sono cresciute dell'1,2%, calcolato attraverso il CAGR⁶⁹, e si stima un CAGR del 6.4% per il periodo 2018-2024. Tale aumento nel tasso di crescita annuale composto testimonia la presenza di voluminose opportunità di business, consentite dal rapido sviluppo del settore guidato dal lancio di nuove molecole e terapie innovative.

Attualmente le compagnie protagoniste a livello mondiale sono Novartis, Pfizer, Roche, Johanson & Johanson, Sanofi, GlaxoSmithKline e da sole rappresentano il 22% delle vendite registrate nel 2017 con un valore aggregato di 226mld\$, evidenziando una sostanziale polarizzazione del mercato. Questo in quanto l'ottenimento del vantaggio competitivo nel settore è subordinato al superamento di ostacoli come la necessità di dedicare ingenti risorse alla ricerca e sviluppo e di incontrare le stringenti esigenze dei pagatori⁷⁰.

Nel 2017 gli investimenti diretti alla ricerca e sviluppo di nuove molecole nel settore oncologico hanno raggiunto il valore 50mld\$ con oltre 1600 nuove molecole in sviluppo in studi di fase I-II-III, evidenziando una focalizzazione degli investimenti verso settori ad elevata remunerabilità. Tale fenomeno è spiegato dall'esigenza delle imprese di produrre e commercializzare ad un prezzo che consenta loro il recupero dei costi in ricerca, stimati al di sopra di 2mld\$ per molecola lanciata sul mercato includendo i costi dei fallimenti e il costo opportunità dei mancati investimenti alternativi.

Il settore farmaceutico si caratterizza per essere altamente regolamentato e per la presenza di un cospicuo numero di norme che disciplinano l'inserimento in commercio di un nuovo farmaco, volte ad assicurare non soltanto l'efficacia clinica del prodotto ma anche la tollerabilità e sicurezza del farmaco. Inoltre, con particolare riferimento al mercato europeo, negli ultimi anni la contrazione della crescita economica, le risorse limitate e le politiche di contenimento della spesa pubblica hanno comportato un irrigidimento della disciplina di accesso e rimborsabilità dei farmaci, diretta ad un più efficiente utilizzo delle risorse disponibili. Perciò, la conoscenza delle regole che disciplinano il settore e delle barriere dirette al contenimento della spesa farmaceutica si presentano come fattori critici per il successo delle imprese. A tale scopo le multinazionali hanno sviluppato all'interno del proprio assetto organizzativo una funzione dedicata, il Market Access, con un ruolo di estrema importanza strategica e organizzativa che consente di allineare gli obiettivi strategici della casa madre a quelli degli interlocutori locali cui compete la decisione di rimborso dei farmaci.

⁶⁸ A. Malik (2018). Evaluate Pharma, *World Preview 2018, Outlook to 2024*. Evaluate Ltd, London, United Kingdom. P (8-12).

⁶⁹ Il tasso annuale di crescita composto, noto nell'acronimo anglosassone Compounded Average Growth Rate, rappresenta la crescita percentuale media di una grandezza in un lasso di tempo.

<https://www.borsaitaliana.it/notizie/sotto-la-lente/cagr-259.htm>

⁷⁰ B. Albrecht et al (2018). *Pursuing breakthrough in cancer drug development*. McKinsey cancer center.

Nel presente capitolo saranno espone le regole che disciplinano il mercato farmaceutico europeo e italiano, descrivendo le attività svolte dagli enti regolatori e dagli attori coinvolti nel processo di accesso e rimborso dei farmaci. Successivamente sarà proposta una descrizione dell'unità aziendale Market Access esaminandone la funzione strategica e organizzativa nonché i ruoli e le competenze necessarie. Infine, sarà proposta un'analisi critica delle determinanti che caratterizzano le sfide all'accesso nel mercato farmaceutico italiano: l'ottenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio, la definizione di un prezzo equo rimborsato e la riduzione dei tempi che caratterizzano tale processo sono fattori critici per l'ottenimento del vantaggio competitivo. Lo scopo è quello di evidenziare le attività poste in essere dalle imprese in risposta a tali criticità ed identificare nuove opportunità strategiche e tattiche.

2.1. Il settore farmaceutico in Europa e Italia: Gli enti regolatori

Il sistema normativo europeo per la commercializzazione e rimborso dei farmaci si fonda su una rete di 50 autorità di regolamentazione appartenenti ai paesi del SEE (in Italia AIFA agenzia italiana del farmaco), la Commissione europea e l'EMA (European Medicines Agency).

La rete è costituita da esperti provenienti da ogni parte dell'Europa incoraggiando lo scambio di conoscenze ed idee con l'obiettivo di fornire le migliori competenze scientifiche per la regolamentazione dei medicinali nell'UE e di fornire la migliore consulenza scientifica possibile.

Oltre a collaborare e condividere le rispettive competenze nella valutazione dei nuovi farmaci, il continuo scambio di informazioni fra EMA e gli stati membri consente un costante aggiornamento in termini di sorveglianza sulle sperimentazioni cliniche, sugli effetti indesiderati dei farmaci, e riguardo l'osservanza delle buone prassi di fabbricazione, distribuzione e farmacovigilanza. Tale flusso di informazioni è facilitato dall'utilizzo di sistemi informatici che collegano tutte le parti coinvolte nella rete.

In questo contesto la Commissione Europea assume un ruolo fondamentale. In base ad una valutazione fornita dall'EMA può rilasciare o rigettare, modificare o sospendere le autorizzazioni valutate attraverso la procedura centralizzata; può adottare provvedimenti idonei a risolvere problematiche che coinvolgono l'UE in relazione a prodotti approvati a livello nazionale. Inoltre, la commissione può agire su diversi aspetti della regolamentazione dei farmaci, proponendo nuovi atti legislativi, adottando misure di esecuzione del diritto dell'UE e assicurando la collaborazione con i partner internazionali.

L'EMA è responsabile della valutazione scientifica dei medicinali innovativi e altamente tecnologici destinati alla commercializzazione nel mercato europeo. L'Agenzia europea è stata istituita nel 1995 con l'obiettivo di garantire un'adeguata valutazione, sorveglianza e farmacovigilanza dei medicinali; si compone di esperti suddivisi in comitati scientifici e gruppi di lavoro, selezionati in base alle loro competenze per la valutazione dei farmaci: comitato per i medicinali per uso umano (CHMP); comitato per la valutazione di rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC); comitato per i medicinali veterinari (CVMP); comitato per i medicinali orfani (COMP); comitato per i medicinali vegetali (HMPC); comitato per le terapie

avanzate (CAT); comitato pediatrico (PDCO). L'elevata specializzazione consente all'organo regolatorio di fornire valutazioni veritiere che contemplino sia gli interessi sociali che economici⁷¹.

Avvenuto il rilascio dell'autorizzazione, le decisioni sul prezzo e sul rimborso sono prese dai singoli stati membri prendendo in considerazione il ruolo e il potenziale impiego del farmaco nel sistema sanitario nazionale. L'autorità di regolamentazione italiana AIFA, istituita con la Legge 326 del 2003⁷², autorizza e controlla l'immissione dei farmaci nel mercato italiano garantendone qualità e sicurezza. Fra i principali compiti svolti da questa istituzione pubblica rientrano l'autorizzazione all'immissione in commercio dei nuovi farmaci, il costante monitoraggio della rete di farmaco-vigilanza e la sorveglianza sulla produzione delle aziende farmaceutiche. L'obiettivo di questo organismo è la tutela della salute attraverso la promozione di una politica di commerciabilità del farmaco e di un'informazione trasparente rivolta ai consumatori e agli operatori del settore⁷³. Il raggiungimento degli obiettivi prefissati è consentito dall'attività di due distinte commissioni: la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) che si occupa di valutare ed esprimere pareri sulle domande di registrazione dei nuovi farmaci; Il Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) che svolge attività di negoziazione con le aziende farmaceutiche per la definizione del prezzo dei farmaci.

La rilevanza dei prodotti farmaceutici ha condotto allo sviluppo di procedure di autorizzazione all'immissione in commercio che tutti i farmaci devono superare prima di poter essere collocati sul mercato. Questo in quanto la tutela della salute pubblica e la necessità di assicurare la disponibilità di medicinali di qualità, sicuri ed efficaci si presentano come temi di cruciale importanza che le imprese intente ad operare nel settore devono necessariamente conoscere e rispettare.

2.1.1. L'accesso al mercato

L'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un farmaco, cioè di ogni principio attivo e ogni sua formulazione e dosaggio, è subordinata al superamento di procedure di accettazione sviluppate dalla commissione europea EMA e dall'ente regolatorio italiano AIFA. In questo contesto le società si trovano a dover sviluppare dati clinici a supporto del valore del farmaco. Nello specifico il sistema regolatorio vigente in Europa prevede due differenti procedure di commercializzazione: procedura centralizzata, procedura decentralizzata.

La procedura per l'AIC centralizzata consente di vendere il farmaco in tutta l'area economica europea (Unione Europea, Norvegia, Islanda). La richiesta di immissione in commercio del principio attivo è condizionata al possesso di uno dei seguenti requisiti:

⁷¹ European Medicines Agency (2016). *Il sistema normativo europeo per i medicinali*. p:1-3.

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf

⁷² Legge 326/2003 AIFA.

http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.42553.11466446734191bc6.pdf

⁷³ AIFA: cos'è e cosa fa. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-cosè-e-cosa-fa>

- Ottenimento attraverso processi biotecnologici;
- Novità e indicazione per patologie particolari come cancro, malattie neurodegenerative e autoimmuni, diabete, HIV e malattie virali;
- Appartenenza alla classe dei medicinali orfani.

La procedura centralizzata prevede che il richiedente notifichi all'EMA la propria intenzione di fare richiesta di accettazione almeno 7 mesi prima della sottomissione, presentando una stima realistica del mese di presentazione e fornendo un elenco delle caratteristiche del prodotto e delle giustificazioni di eleggibilità. L'attivazione della procedura prevede la nomina di un relatore, fra i membri del comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP). Questo ha il ruolo di fornire una valutazione scientifica del prodotto presentando al comitato un rapporto idoneo a giudicarne la commerciabilità. Il richiedente invia ad EMA un dossier contenente le informazioni necessarie al superamento della procedura: informazioni amministrative; dati chimici, farmaceutici e biologici; relazioni degli studi clinici; riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo. L'ottenimento dei dati e delle informazioni richieste nel dossier deve avvenire attraverso le “*good clinical and manufacturing practices*” che prevedono standard internazionali di etica e qualità scientifica.

Al termine della fase di valutazione, nel caso di esito positivo, il produttore riceve una lettera dall'agenzia europea contenente l'autorizzazione all'immissione in commercio. Nel caso di esito negativo dovrà ritirare il dossier e presentare una nuova richiesta di AIC.

La procedura di autorizzazione nazionale o decentralizzata è utilizzata dal produttore nel caso in cui il principio attivo non presenti le caratteristiche necessarie per l'implementazione della procedura centralizzata. L'accettazione è subordinata ad una valutazione svolta a livello nazionale (in Italia presso AIFA) e successivamente o contemporaneamente, l'azienda produttrice, può richiedere il mutuo riconoscimento dell'AIC ai singoli stati membri dell'Unione Europea.

La procedura decentralizzata prevede che il richiedente presenti la domanda di AIC direttamente alle autorità competenti di ogni stato membro in cui intende commercializzare il prodotto. Come per la richiesta centralizzata deve essere presentato un dossier con le stesse caratteristiche di quello da predisporre per EMA. La domanda deve inoltre contenere una lista degli Stati interessati e il richiedente deve scegliere uno Stato di riferimento che provveda alla stesura di un rapporto di valutazione del farmaco. La validità della richiesta deve essere confermata da tutti gli stati interessati, controllando che siano stati presentati tutti i documenti richiesti e che questi siano a norma di legge.

Entrambe le procedure prevedono diverse fasi e la loro durata è in media di 210 giorni, escludendo i giorni che l'azienda utilizza per rispondere ai chiarimenti richiesti dalle agenzie regolatorie (*clock-stop*)⁷⁴.

⁷⁴ C. Braun e P. Mosconi Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (2010). *Farmaci: la lunga strada per l'autorizzazione all'immissione in commercio*. @Partecipasalute.
https://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1542

Risulta perciò opportuno sottolineare la lunghezza caratterizzante il processo di AIC che le aziende sono tenute ad affrontare per commercializzare i propri prodotti nel mercato europeo. Inoltre, ulteriori ritardi sono ascrivibili al processo di negoziazione del prezzo ed eventuale rimborso che si svolge a seguito dell'ottenimento dell'autorizzazione alla commerciabilità del farmaco. Tenendo inoltre in considerazione la presenza di una intensa competizione per lo sviluppo di molecole innovative e la limitata copertura brevettuale che protegge le aziende dalla genericazione, il fattore tempo risulta critico e rilevante a livello strategico per competere nel mercato.

2.1.2. La rimborsabilità del farmaco in Italia

Secondo il Report Istat, nel 2016 la spesa sanitaria è stata pari a 149mld di euro con un'incidenza sul prodotto interno lordo nella misura dell'8,9%, sostenuta per il 75% dal settore pubblico e per la restante parte dal settore privato. La spesa per i prodotti farmaceutici e altri apparecchi terapeutici è pari all'importo di 31mld di euro con un'incidenza del 21% sul totale della spesa sanitaria⁷⁵.

Un dato interessante, rilevato dall'ISTAT, riguarda il confronto con i principali paesi dell'Unione Europea. La spesa sanitaria in Italia è significativamente inferiore sia in termini di valore pro capite che in rapporto al PIL. Infatti, a fronte dei circa 2.400 euro per abitante spesi in Italia, Regno Unito Francia e Germania spendono tra i 3.000 e 4.000 euro. L'incidenza sul PIL nei suddetti paesi è di circa l'11%, rispetto al 9% di Italia e Spagna. Il minor valore registrato in Italia è spiegato dalla politica di contenimento dei costi che sommato al tema della scarsità di risorse genera delle sfide concrete per le aziende intente a negoziare il prezzo ed il rimborso dei farmaci diretti al mercato nazionale.

Il processo di negoziazione del prezzo dei farmaci è guidato dal bilanciamento degli intenti strategici impartiti dalle multinazionali a livello globale con le politiche vigenti a livello nazionale. La casa madre fissa un prezzo che ritiene che gli consenta di recuperare gli investimenti effettuati in R&S e di ottenere un livello di rendimento adeguato rispetto ai rischi cui si espone e ai ritorni richiesti dai propri investitori. Al contempo le filiali locali sono tenute a rispettare le politiche di spesa impartite a livello nazionale, in Italia caratterizzate dal contenimento dei costi diretti alla spesa sanitaria e ancora più stringenti riguardo la spesa farmaceutica.

La determinazione del prezzo dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) prevede un processo di negoziazione con l'ente nazionale AIFA. I criteri utilizzati nel processo negoziale, definiti dalla delibera CIPE 3/2001, sono:

- Rapporto costo/efficacia positivo: il farmaco è utile per il trattamento di patologie per le quali non esiste alcuna terapia efficace o risulta migliore rispetto a quelli esistenti;
- Rapporto rischio/beneficio migliore rispetto alle cure disponibili;
- Valutazione dell'impatto economico sul SSN;

⁷⁵ Costi della sanità in Italia dati ISTAT 2016. <https://www.fasi.it/costi-della-sanita-italiana-dati-istat/>

- Stima delle quote di mercato acquisibili;
- Confronto con prezzi e consumi di altri Paesi europei.

Nel processo di negoziazione del prezzo con le aziende farmaceutiche, AIFA si avvale della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) operando allo stesso tempo da valutatore tecnico e negoziatore dei prezzi. All’Agenzia nazionale spetta anche il compito di mantenere l’equilibrio economico in relazione al tetto fissato per la spesa farmaceutica, che gestisce attraverso misure di ripiano come *il pay back* e l’incentivazione all’impiego di medicinali equivalenti⁷⁶.

Un particolare meccanismo di negoziazione sviluppato da AIFA in risposta all’innalzamento del prezzo dei farmaci innovativi e all’urgenza di consentire l’accesso alle cure nel minor tempo possibile, in particolare in oncologia, è rappresentato dai *Managed Entry Agreements* (MEA). Tali accordi negoziali vengono fissati fra AIFA e la singola azienda farmaceutica e possono essere distinti in accordi di condivisione del rischio e accordi di carattere finanziario⁷⁷.

Rientrano nella categoria degli accordi di condivisione del rischio il *Payment by Result* (PbR), *Risk Sharing* (RS) e *Success Fee* (SF):

- Il *Payment by Result* (PbR) prevede un rimborso sul valore totale della terapia da parte dell’azienda farmaceutica per i pazienti che non rispondono al trattamento;
- Il *Risk Sharing* (RS) prevede l’applicazione di uno sconto sul prezzo del farmaco richiesto dall’azienda, proporzionale al numero di pazienti non rispondenti al trattamento;
- Il *Success Fee* (SF) prevede che il pagamento del prezzo del farmaco avvenga a posteriori e solo nel caso di successo del trattamento.

Mentre fanno parte della categoria degli accordi a carattere finanziario il *Cost Sharing* (CS) e il *Capping o Payback*:

- Il *Cost Sharing* (CS) consiste nell’applicazione di uno sconto sui primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento;
- Il *Capping/payback* prevede che l’azienda farmaceutica eroghi a proprie spese la quantità di farmaco che supera quella prevista nell’accordo negoziale.

Questi accordi consentono alle filiali locali di proteggere il prezzo visibile (prezzo del farmaco reso pubblico sulla Gazzetta Ufficiale) attraverso l’applicazione di sconti confidenziali e meccanismi di rimborso

⁷⁶ AIFA: Negoziazione e rimborsabilità. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/negoziazione-e-rimborsabilità>

⁷⁷ L. Ricci. *Managed Entry Agreements: procedura di rimborso*. BollettinoSIFO.

pay for performance evitando così ripercussioni derivanti dal confronto dei prezzi da parte delle altre agenzie regolatorie nazionali e i flussi di commercio parallelo fra i diversi Paesi.

Ulteriore tema che ha assunto rilevanza nell'ultimo anno, a riprova dell'urgenza nell'accesso alle terapie innovative, riguarda l'istituzione, dal 1° gennaio 2017, di due fondi per l'acquisto dei medicinali innovativi e dei medicinali oncologici innovativi. Entrambi hanno una dotazione di 500 milioni di euro ciascuno a valere sul livello del finanziamento del fabbisogno sanitario nazionale cui concorre lo stato⁷⁸. L'importanza dell'istituzione di tali fondi è riconducibile alla possibilità di garantire un esteso accesso alle cure non andando a gravare sull'equilibrio economico nazionale.

2.2. Il Market Access

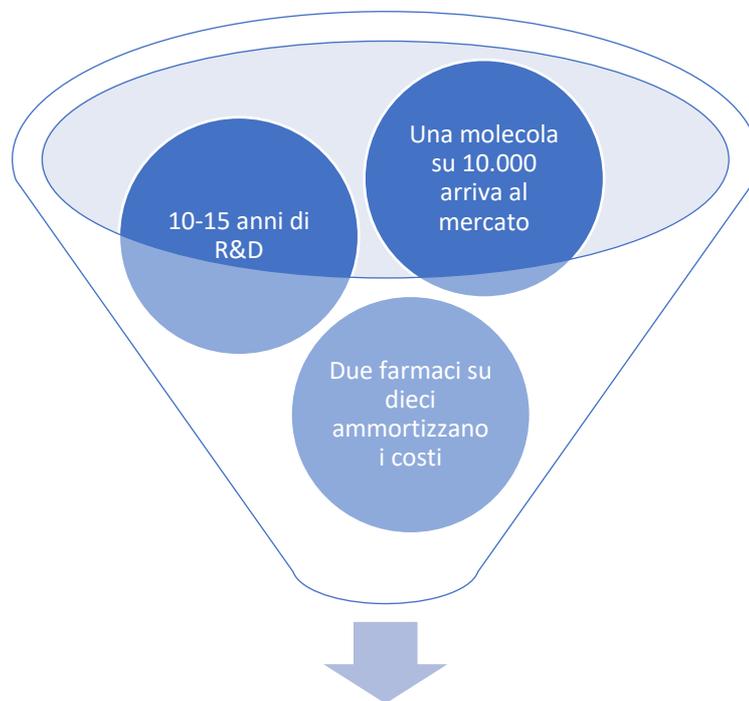
La presenza di innumerevoli criticità nel processo di autorizzazione all'immissione in commercio e in fase di definizione del prezzo e del rimborso, rende cruciale la predisposizione di attività dirette alla peculiare gestione di questi temi. Il Market Access consente alle multinazionali di implementare una strategia di accesso su scala globale e di declinarla a livello nazionale permettendogli di rispondere alle esigenze locali con l'obiettivo di proteggere il valore dei propri prodotti. Compito di tale funzione è la predisposizione di una strategia interfunzionale che coinvolga l'intera azienda, allo scopo di dimostrare ai diversi interlocutori il valore incrementale dei propri farmaci innovativi sia sotto il profilo clinico che economico.

2.2.1. La funzione strategica e organizzativa del Market Access

Negli ultimi anni l'evoluzione del settore farmaceutico, in Italia, ha spinto le aziende a modificare la propria struttura organizzativa per adattarsi alle nuove dinamiche di mercato. Tra i fattori sottostanti tale cambiamento è possibile identificare: la crisi economica, che genera una crescente attenzione al contenimento dei costi in sanità; lo spostamento del potere decisionale verso nuove categorie di stakeholders (pagatori, enti regolatori e pazienti); l'accrescimento del peso della variabile innovatività nel processo di autorizzazione all'immissione in commercio; la complessità del sistema regolatorio e la sua continua evoluzione; la crescente richiesta di salute da parte dei cittadini.

Insieme questi fattori rendono il contesto nel quale si trovano ad operare le multinazionali farmaceutiche altamente sfidante. In aggiunta l'aumento del livello di rischio associato agli investimenti in R&S, dovuto alla lunghezza dei tempi e al grado di incertezza relativo all'immissione in commercio dei nuovi farmaci, spinge le imprese a dotarsi di funzioni organizzative specializzate.

⁷⁸ Camera dei deputati (2018). *I farmaci e la spesa farmaceutica*.
<http://www.camera.it/temiap/documentazione/temi/pdf/1104820.pdf>



Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede in media più di 1mld di investimenti

(Immagine 5: Rischi, costi e tempi associati allo sviluppo di un nuovo farmaco⁷⁹)

Possiamo definire il Market Access (MA) come una strategia interfunzionale di accesso al mercato che consente di instaurare un dialogo con diversi interlocutori attraverso strumenti idonei a dimostrare il valore terapeutico, economico e sociale dei prodotti e mantenendo una costante focalizzazione sul paziente⁸⁰. Perciò il MA si presenta come un approccio strategico e organizzativo volto alla comprensione dei bisogni del mercato e degli stakeholders di riferimento così da pianificare lo sviluppo di un nuovo farmaco dalla fase di ricerca e sviluppo, includendo driver di valore utili a far percepire il valore clinico ed economico del nuovo farmaco, alle fasi più avanzate del ciclo di vita.

Le attività di MA dovrebbero essere svolte attraverso un approccio interfunzionale che coinvolga le diverse funzioni aziendali. Spesso però tali attività sono concentrate soltanto a ridosso del lancio del prodotto, non consentendo di sviluppare concrete evidenze di valore. L'innovatività di un farmaco agli occhi dei pagatori risulta rilevante solo se associata a benefici incrementali tangibili e dimostrabili. Perciò ad oggi la strategia di sviluppo e lancio di un nuovo farmaco deve concentrarsi sullo sviluppo di fattori che consentano di percepire il valore aggiunto.

Ulteriore aspetto fondamentale di competenza della funzione MA riguarda lo sviluppo di dati *real world*. Si tratta di evidenze cliniche ottenibili attraverso la raccolta di dati durante il trattamento dei pazienti, piuttosto

⁷⁹ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 64.

⁸⁰ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 65-66.

che attraverso trial controllati e pianificati. I vantaggi connessi all'utilizzo di questa tipologia di dati riguardano innanzitutto la possibilità di contribuire a migliorare l'aderenza dei pazienti alle terapie e inoltre consentono di sviluppare quelle evidenze richieste dagli organi regolatori e dagli enti pagatori. La crescente domanda di evidenze terapeutiche di lungo termine rende questa tipologia di dati fondamentale per la soddisfazione dei bisogni degli stakeholders di riferimento, inoltre il minore costo rispetto ai *trial* clinici randomizzati li rende diffusi a livello internazionale e anche l'Italia sta seguendo questo trend. Perciò appare chiaro che lo sviluppo di un processo di internazionalizzazione nel mercato farmaceutico Italiano richieda la raccolta e l'elaborazione di tali dati da parte delle funzioni di MA.

Altra importante evoluzione richiesta alle aziende intente a commercializzare i propri prodotti in Italia, e in diversi paesi europei, riguarda la focalizzazione sul paziente, mediante la costruzione di programmi finalizzati al miglioramento dei risultati terapeutici e ad una migliore risposta alle cure. Il modello aziendale di successo sembra tendere verso forme che contemplino non soltanto l'offerta di farmaci innovativi ma anche di servizi terapeutici e di *follow up* del paziente. Questo in quanto il miglioramento della qualità di vita del paziente consente di instaurare un coinvolgimento attivo di quest'ultimo traducendo la maggiore soddisfazione in fedeltà al brand o all'azienda; di migliorare le condizioni di definizione del prezzo e di rimborso del farmaco grazie ai minori costi sostenuti dai pagatori a causa dei servizi finalizzati al miglioramento dell'efficacia terapeutica; e di migliorare la propria competitività a livello internazionale attraverso l'ottenimento di risultati clinici positivi.

Sotto il profilo organizzativo il Market Access dovrebbe occupare un ruolo centrale nelle aziende operando in maniera sinergica con le altre funzioni, agendo da collante fra queste ed esercitando la leadership in tutti gli aspetti legati all'accesso. Tali attività non dovrebbero limitarsi alla fase di lancio del prodotto ma estendersi dalla fase di sviluppo al monitoraggio durante il ciclo di vita. Inoltre, l'orientamento al cliente e la focalizzazione sui driver di valore rendono necessario il riconoscimento del MA come parte integrante della cultura aziendale risultando indispensabile lo sviluppo di attività interfunzionali che coinvolgano l'intera azienda. Infine, le compagnie farmaceutiche che adottano un modello *value-driven* dovrebbero dedicare al MA le stesse risorse economiche che prima erano dirette a funzioni considerate chiave come il marketing e l'area commerciale.

2.2.2. Market Access e gli interlocutori di riferimento

Abbiamo precedentemente analizzato il ruolo che gli enti regolatori ricoprono nei sistemi sanitari, in particolare in Italia, e appare evidente l'importanza di tali figure nel processo di autorizzazione all'immissione in commercio, definizione del prezzo e rimborso dei farmaci. Risulta inoltre utile sottolineare l'evoluzione che sta caratterizzando tale sistema negli ultimi anni, da modelli di valutazione basati su variabili cliniche, nei quali gli interlocutori di riferimento erano medici, pazienti e aziende ospedaliere, a modelli nei quali gli

endpoint rilevanti riguardano l'impatto economico e l'innovatività del farmaco in cui i pagatori sono i nuovi attori con cui interfacciarsi.

In tutti i sistemi sanitari esistono diverse tipologie di pagatori con diverse funzioni e livelli di operatività: nazionale, regionale, locale e ospedaliero. È proprio questa variabilità a incidere negativamente sulla complessità dell'intero sistema, in particolare in Italia dove il dualismo fra sistema sanitario nazionale e regionale aumenta gli ostacoli all'internazionalizzazione.

La frammentazione dei poteri in sanità nel sistema italiano è più elevata che in qualsiasi altra nazione e le aspettative, i bisogni e le priorità cambiano drasticamente a seconda dei diversi interlocutori rendendo le sfide che le aziende devono affrontare particolarmente articolate. Inoltre, la presenza di diversi sistemi di valutazione dei farmaci dal livello centrale (AIFA) a quello regionale e locale rendono difficile l'adozione omogenea di un farmaco su tutto il territorio, spesso consentendone la disponibilità a pazienti residenti in determinate aree piuttosto che ad altri. In queste circostanze risulta opportuno interrogarsi su quali sono i fattori che incidono sul processo di valutazione attuato dai pagatori.

Innanzitutto, l'innovatività del farmaco intesa come beneficio incrementale rispetto alle terapie esistenti e il miglioramento delle condizioni di salute dei pazienti rispetto agli standard clinici. Sotto questi aspetti le evidenze dei dati *real world* rappresentano un elemento fondamentale per dimostrare il reale valore del nuovo farmaco.

Altra categoria di fattori riguarda l'impatto economico derivante dall'immissione in commercio. Fattori che in teoria non dovrebbero prevalere sulle decisioni di accesso rispetto ai vantaggi dimostrabili in termini di salute. Ma le sopramenzionate politiche di contenimento della spesa rappresentano un limite alla valutazione dell'effettivo beneficio incrementale che rischia di porre un freno all'innovazione.

Altri elementi idonei ad influenzare le scelte dei pagatori sono i progetti collaborativi che le aziende promuovono con l'obiettivo di migliorare la qualità dei prodotti contribuendo alla sostenibilità del sistema e alla riduzione dei costi complessivi delle cure. I benefici percepiti dai pagatori riguardano principalmente la maggiore efficacia delle terapie e il miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Appare evidente che il raggiungimento degli obiettivi di commercializzazione delle imprese nel mercato italiano, quanto europeo nel suo complesso, è subordinato alla dimostrazione ai diversi *stakeholders* del valore aggiunto dai propri prodotti in termini di salute consentendo di superare il limite imposto dai tetti di spesa. Perciò, in questo contesto la funzione del MA sarà quella di instaurare un dialogo costante con gli interlocutori di riferimento allo scopo di rendere chiaro il beneficio incrementale dei farmaci e di dimostrare l'efficacia delle nuove terapie.

2.2.3. Le barriere all'entrata

La presenza di innumerevoli vincoli all'accesso al mercato dei farmaci è comune a molti paesi ma indubbiamente l'Italia rappresenta un caso limite che al meglio identifica le difficoltà che le aziende farmaceutiche si trovano a fronteggiare.

Uno dei fattori che maggiormente caratterizzano questa complessità è dovuto alla regionalizzazione e al conseguente decentramento del potere dallo stato alle regioni appunto, provocando una duplicazione delle barriere e delle valutazioni di commerciabilità dei farmaci.

Fra i prodotti di maggiore rilevanza, i farmaci oncologici catturano l'interesse di numerosi pagatori sia per la loro rilevanza clinica che per il consistente impatto economico: questa tipologia di farmaci assorbe circa il 50% delle risorse finanziarie dirette alla spesa farmaceutica. Nonostante l'importanza di questa categoria di farmaci e gli ingenti investimenti in R&S necessari allo sviluppo di molecole innovative, il *time to market* richiede ancora tempi piuttosto lunghi, provocando ritardi nell'accesso alle cure e riducendo i ritorni attesi dalle imprese.

Per la maggioranza dei prodotti farmaceutici i tempi di accesso al mercato rappresentano un fattore significativo. In Italia il tempo medio di accesso ai farmaci è di oltre un anno, prolungato dalla necessità di ottenere un'ulteriore autorizzazione all'immissione in commercio da parte di proutuari regionali e locali rendendo disomogenea la disponibilità delle terapie ai pazienti collocati nelle diverse aree geografiche⁸¹.

Oltre all'aumento dei tempi di accesso dovuto alla regionalizzazione, anche la fase di definizione del prezzo e di conseguente rimborso con AIFA rappresentano sfide notevoli che le case farmaceutiche si trovano a fronteggiare, non soltanto per la dimostrazione del valore incrementale rispetto alle terapie esistenti, per la negoziazione del prezzo vincolata dai tetti di spesa o per i necessari accordi di *risk sharing* ma anche per le dilazioni nei processi decisionali e per i rinvii delle fasi finali, i cui ritardi ostacolano la commercializzazione nel nostro Paese mettendo a rischio gli investimenti delle multinazionali. Un esempio è quello del farmaco orfano Ponatinib (iclusing) per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica. Il farmaco nel luglio 2013 aveva ottenuto l'approvazione alla commercializzazione da parte di EMA, ma mentre nella maggior parte dei paesi europei era già rimborsato da diversi mesi, in Italia la negoziazione con AIFA ha subito un ritardo di 14 mesi registrando una dilazione non indifferente⁸².

2.2.4. I diversi livelli di attività

L'implementazione delle strategie di accesso al mercato avviene su diversi livelli e generalmente vengono definite a livello globale. Nelle imprese multinazionali la funzione *Market Access corporate* è

⁸¹ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 80-81.

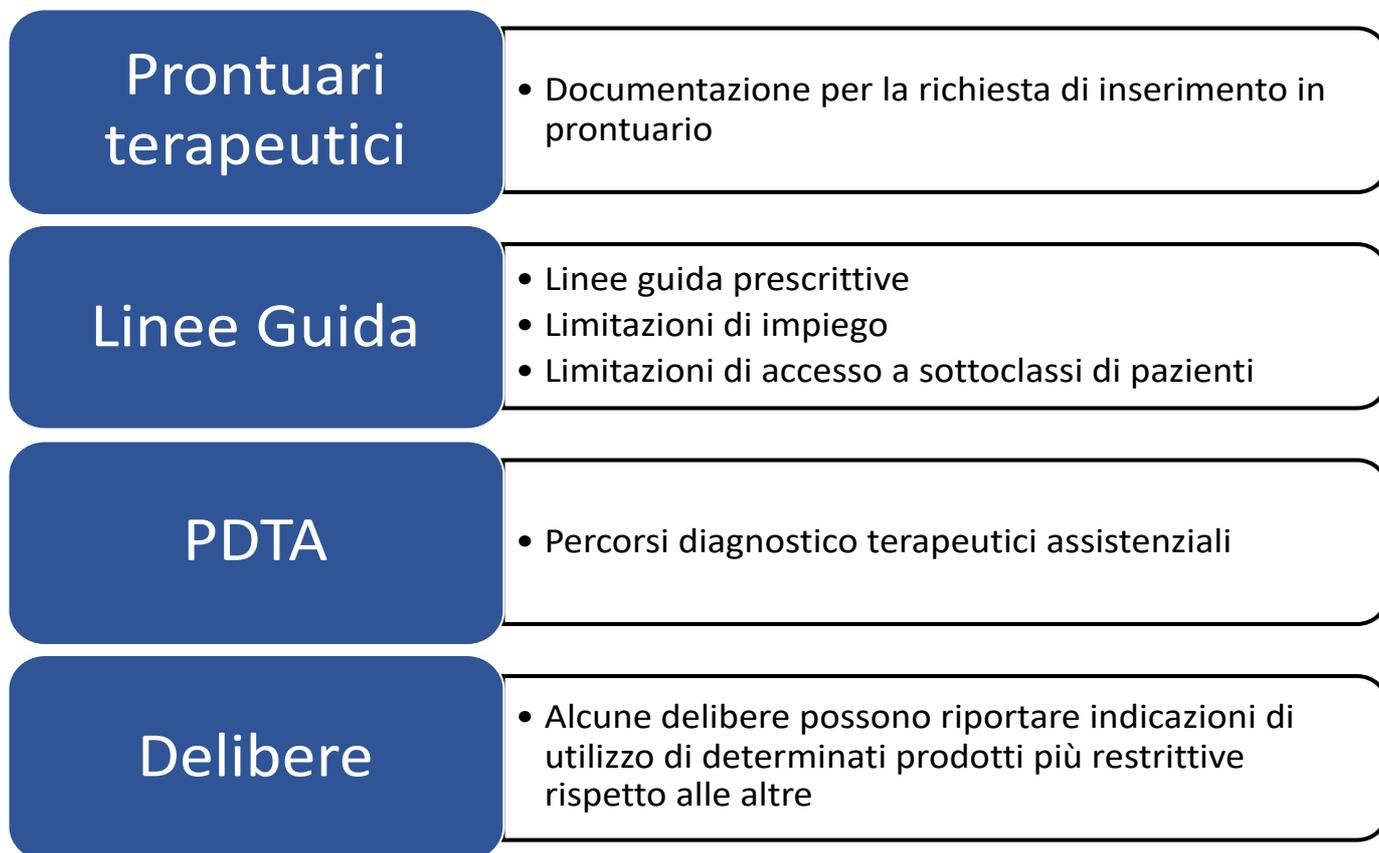
⁸² G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 85-86.

responsabile delle fasi precoci di sviluppo come la ricerca clinica e i processi di registrazione con gli enti regolatori internazionali, come EMA per l'Europa e FDA (*Food and Drug Administration*) per gli Stati Uniti. Gli approcci decisionali di questi due agenzie regolatorie differiscono significativamente e complessivamente si osserva una maggiore severità di EMA rispetto a FDA. Oltre allo sviluppo e alla registrazione dei farmaci il MA a livello *corporate* si occupa di definire la strategia di prezzo internazionale e di fissare i corridoi di prezzo da negoziare con gli enti nazionali, selezionando il *floor price* per il processo di P&R (*pricing and reimbursement*) nei diversi paesi.

Il successivo livello di attività è quello nazionale, strettamente legato alla negoziazione del prezzo e al rimborso del farmaco, come avviene in Italia. Durante questo stadio il MA a livello nazionale svolge numerose attività in sinergia con la casa madre, sviluppando una documentazione solida a sostegno del valore del nuovo farmaco con evidenze cliniche ed economiche da presentare ad AIFA. Durante questa fase in Italia assistiamo spesso, in particolare per i prodotti specialistici e ad alto costo, ad un esteso utilizzo di accordi come il *payment by results*, il cui obiettivo è quello di garantire ai pagatori, a fronte degli elevati costi sostenuti, l'efficacia delle terapie. Inoltre, AIFA stabilisce per alcuni prodotti specifiche imposizioni come il monitoraggio attraverso registri di categoria terapeutica o limitazioni prescrittive che tendono a restringere la rimborsabilità dei farmaci rendendo l'accesso al mercato italiano più oneroso in termini economici.

Nella pratica aziendale spesso accade che la strategia di accesso venga definita a livello *corporate* senza coinvolgere adeguatamente le filiali estere nella pianificazione e sviluppo delle attività. Oltre ad imporre le scelte strategiche, anche i modelli organizzativi risentono dell'influenza della casa madre risultando a volte incompatibili con le realtà locali e le caratteristiche del mercato nazionale. Nonostante questa situazione sia ben nota alle compagnie multinazionali talvolta alle filiali non è concessa la necessaria autonomia nella definizione delle scelte strategiche e di tipo organizzativo risultando in una rigidità che non consente di adattarsi alle peculiarità locali.

A livello regionale le attività del Market Access si concentrano sull'ulteriore ricerca di evidenze del valore del farmaco in ragione delle richieste avanzate dai Prontuari Farmaceutici Ospedalieri Regionali (PTOR). Queste che possiamo definire "barriere sub-nazionali" influiscono sulla commerciabilità del farmaco, ritardandola: un esempio ne è il Veneto nel quale in passato prodotti senza evidenze di efficacia clinica aggiuntive non hanno ottenuto l'accesso, a differenza di quanto avvenuto in altre regioni.



(Immagine 6: Alcune tra le principali barriere all'accesso regionale su cui dovrebbero concentrarsi le attività di Market Access⁸³)

Il decentramento del potere dal livello nazionale a quello regionale pone di fronte alla funzione MA innumerevoli sfide. In sostanza da un modello di sanità nazionale ci si trova a dover interagire con oltre venti diversi modelli sanitari ciascuno con i propri criteri di valutazione ed aspettative. Il superamento della barriera regionale è subordinato alla presentazione della documentazione che comprovi le evidenze terapeutiche ed economiche relative al farmaco con lo scopo di ottenere l'inserimento nel PTOR di riferimento. Le attività regionali non si limitano a tale inserimento, è infatti necessario prolungare il più possibile l'adozione del prodotto nel tempo attraverso lo sviluppo di programmi che pongano il paziente al centro dell'assetto strategico con l'obiettivo di migliorarne l'aderenza alla terapia.

L'ultimo livello è quello locale, in cui gli interlocutori di riferimento sono attori operanti nelle aziende ospedaliere locali o ASL e le strategie da implementare sono analoghe a quello attuate negli altri livelli mantenendo la focalizzazione sulla dimostrazione dell'efficacia del farmaco attraverso studi osservazionali e adottando una logica *patient centric* (focalizzazione sul paziente).

⁸³ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 84-85.

2.2.5. Le Strutture, i Ruoli e le Competenze

Le compagnie multinazionali hanno la necessità di dotarsi di funzioni di MA a livello globale e di sviluppare tale funzione, per i paesi nei quali l'accesso risulta particolarmente articolato, anche nelle diverse filiali con l'obiettivo di adattarsi alle caratteristiche del mercato locale.

La principale sfida in ambito organizzativo è quella di ripartire correttamente responsabilità e competenze fra il livello *corporate* e quello locale. Generalmente si collocano a livello globale aspetti come la definizione della strategia di accesso, di pricing, di sviluppo delle evidenze richieste per l'autorizzazione all'immissione in commercio, la definizione dei programmi *patient centric* e le decisioni riguardo l'allocazione degli investimenti nei diversi paesi.

A livello nazionale vengono gestite peculiarità relative al mercato locale come la fase di P&R e la definizione di accordi per la suddivisione dei rischi. La separazione delle attività fra funzioni globali e locali non deve risultare così drastica, è necessaria piuttosto l'instaurazione di un rapporto interfunzionale fra i due livelli.

Le funzioni nazionali dovrebbero acquisire una profonda conoscenza del mercato locale e raccogliere informazioni utili alla corporate per sviluppare le strategie di accesso e di sviluppo dei farmaci. Inoltre, la maggior parte dei programmi di collaborazione con i pagatori e pazienti vengono disegnati dalle funzioni locali e grazie al successo di tali attività viene stabilita la strategia globale, in risposta al riconoscimento del valore del nuovo farmaco da parte del paese di destinazione. Perciò appare complicata la definizione dei confini che delimitano le attività delle funzioni che si occupano di accesso, aggravata dalla necessità di definire responsabilità e ruoli da assegnare nei diversi livelli organizzativi e dalla diversità dei sistemi sanitari di riferimento.

Le competenze richieste dalle multinazionali per ricoprire un ruolo nel MA si sono sensibilmente modificate negli ultimi anni, anche a causa del cambiamento degli stakeholders con cui interagire, e si evidenziano delle differenze sostanziali fra le competenze richieste da aziende che collocano il MA nell'ambito del *public affairs* e aziende che lo collocano in ambito di *marketing*. Generalmente il possesso di capacità organizzative, di vendita e relazionali sono caratteristiche fondamentali dei KAM (*key account managers*), seguono capacità di project management, presentazione, orientamento ai risultati, focalizzazione sul cliente e si rende anche necessaria un'approfondita conoscenza delle dinamiche di accesso regionali e locali. Per i RAM (*regional affair managers; field managers*), managers collocati a livello regionale, sono richieste competenze di *networking*, *teamworking*, orientamento al risultato, nonché competenze relazionali e di comunicazione⁸⁴.

⁸⁴ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 90-95.

Le caratteristiche delle due tipologie di managers più comuni nell'ambito del MA, i KAM e i RAM, differiscono per l'ambito geografico, gli stakeholders di riferimento e per le competenze necessarie. I *Manager field* svolgono un ruolo a livello locale che li spinge a relazionarsi con attori regionali su scala più ampia come direttori di aziende ospedaliere, rappresentanti di associazioni pazienti e responsabili di servizi farmaceutici, portandoli a sviluppare maggiormente competenze di tipo relazionale. I KAM invece svolgono la loro funzione ad un livello dei singoli account, a metà fra la definizione di obiettivi relazionali e commerciali. Appare evidente che tra queste figure sia necessario instaurare un rapporto sinergico che consenta il perseguimento delle strategie globali a allo stesso tempo l'adattamento alle peculiarità locali.

Nonostante la definizione di un modello organizzativo di successo, valido in ogni caso, appaia alquanto complessa, le funzioni apicali di MA dovrebbero collocarsi a riporto diretto del vertice aziendale consentendogli di supervisionare e coordinare tutte le figure operanti nel processo di accesso al mercato.

Nello specifico i *Key Account Managers* si occupano della definizione delle strategie territoriali, mantenendo una stretta focalizzazione al cliente. Infatti, alla base di questi ruoli vi è la profonda conoscenza del cliente, dei suoi bisogni e aspettative. Ulteriore elemento caratterizzante le loro attività è quello di essere riconosciuti come punto di riferimento e di essere responsabili dello scambio di valore fra l'azienda e il cliente finale. Inoltre, il KAM dovrebbe occuparsi del coordinamento delle attività e di allocare efficientemente le risorse negli account di sua competenza. Per fare ciò è necessaria una attenta pianificazione delle attività che consenta di raggiungere gli obiettivi prefissati, come l'instaurazione di collaborazioni solide con gli enti locali e la persecuzione di una strategia di lungo termine⁸⁵.

La specificità di tali competenze rende necessaria una formazione continua la cui offerta differisce sensibilmente a seconda degli enti erogatori e del target di riferimento. Società private e università danno avvio a corsi e master che offrono conoscenze specializzate di Market Access. I principali destinatari di questa offerta formativa sono neolaureati interessati a ricoprire ruoli junior in aziende farmaceutiche e i partecipanti alle funzioni locali di MA che attraverso tale formazione possono colmare i gap di conoscenze e acquisire informazioni di carattere tecnico. In ottica interfunzionale anche le altre unità di business possono beneficiare dalla partecipazione a corsi di formazione di MA rendendo più efficiente l'implementazione delle attività e delle strategie poste in essere a livello corporate. Ultimo aspetto di formazione riguarda la necessità di sviluppare nel management le soft skills. La complessità delle sfide che caratterizzano il settore rende fondamentale lo sviluppo di capacità manageriali che consentano di gestire la visione strategica e l'accesso al mercato.

In conclusione, tra gli aspetti di rilievo nel processo di espansione internazionale e di miglioramento delle performance aziendali, lo sviluppo di competenze individuali consente di rendere le attività organizzative e strategiche più efficaci adattandosi alle realtà locali. Attraverso la mappatura, valutazione, sviluppo e

⁸⁵ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 97-99.

monitoraggio di tali competenze è possibile ottenere un ulteriore forma di avanzamento e di risposta alle esigenze del mercato.

2.3. L'espansione internazionale nel mercato farmaceutico italiano

L'industria farmaceutica si presenta come un'industria globale caratterizzata da un elevato valore economico e sociale, i cui protagonisti sono rappresentati da imprese multinazionali che operano su ampi mercati di sbocco facendo leva su diversi fattori critici di successo.

Il mercato farmaceutico è evidentemente un settore complesso nel quale convergono interessi in conflitto che generano sfide di governance non indifferenti. Da un lato le multinazionali farmaceutiche spingono per la rapida immissione in commercio dei loro prodotti innovativi a prezzi che consentano il recupero degli investimenti in R&D, dall'altro i pagatori (in Europa gli Stati, adottando il sistema Beveridge) il cui obiettivo è quello di garantire la salute dei cittadini e di mantenere intatto l'equilibrio economico. Infine, gli interessi di pazienti e medici rivolti al rapido accesso alle cure.

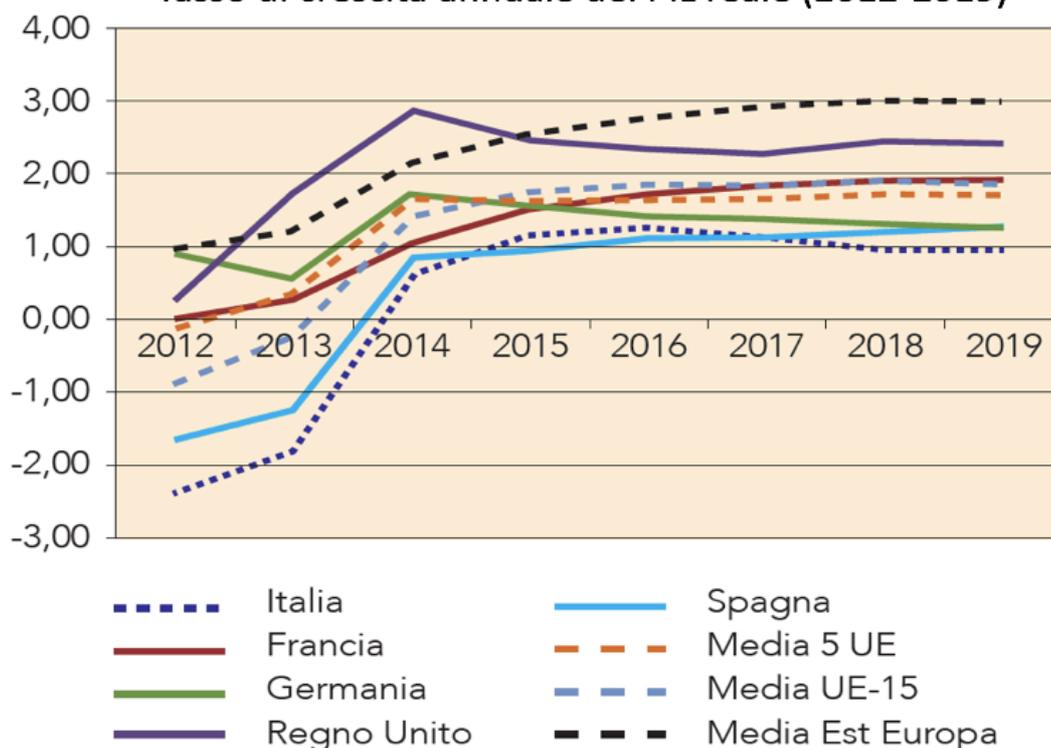
Il contesto macroeconomico a livello europeo si caratterizza per la tendenziale ripresa del PIL reale e per il graduale allineamento del saldo corrente delle amministrazioni pubbliche al pareggio di bilancio. In questo ambito l'Italia presenta le seguenti criticità⁸⁶:

Tasso di crescita del PIL reale inferiore agli altri paesi appartenenti all'Unione Europea, che porta a condizionare le politiche di spesa sanitaria e di assistenza farmaceutica.

Rilevanza del debito pubblico e dei conseguenti interessi che condizionano negativamente, in termini comparativi rispetto ad altri paesi europei, l'utilizzo delle risorse pubbliche per i servizi di assistenza sanitaria e farmaceutica.

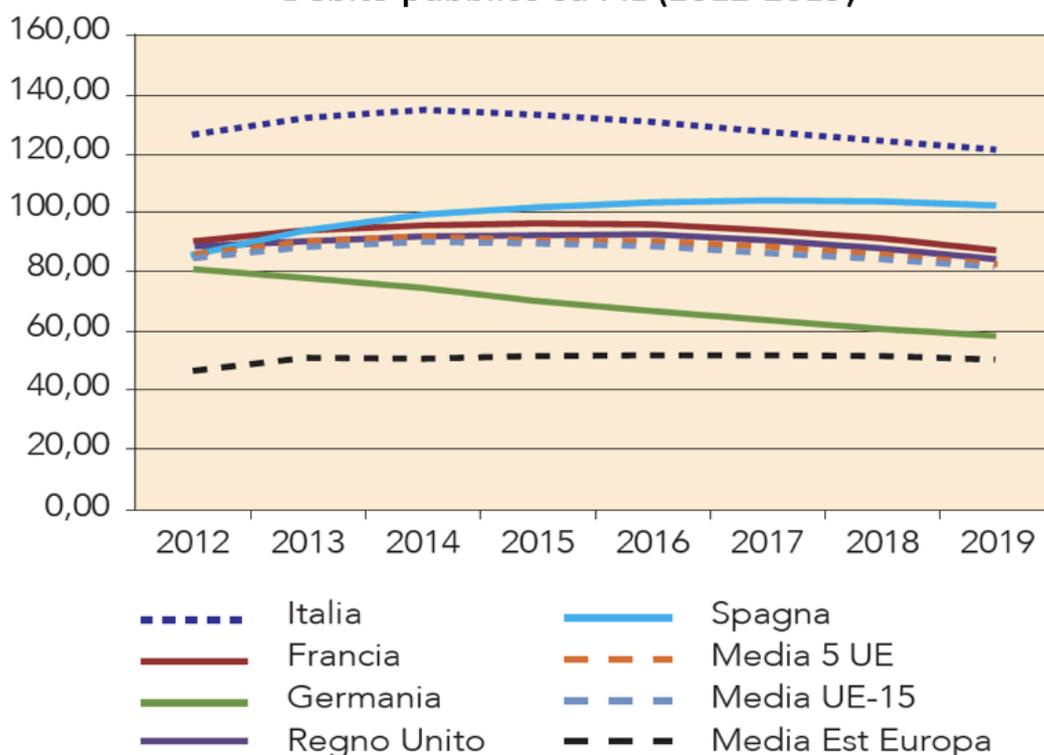
⁸⁶ N. Martini, C. Jommi et al. (2015). *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. Accademia nazionale di medicina. p (7-12).

Tasso di crescita annuale del PIL reale (2012-2019)



(Immagine 7: Tasso di crescita annuale del PIL reale 2012-2019⁸⁷)

Debito pubblico su PIL (2012-2019)



(Immagine 8: Debito pubblico su PIL 2012-2019⁸⁸)

⁸⁷ N. Martini, C. Jommi et al. (2015). *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. Accademia nazionale di medicina. p 8

⁸⁸ N. Martini, C. Jommi et al. (2015). *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. Accademia nazionale di medicina. p 8.

In Italia il valore della spesa sanitaria registra valori pro-capite, in percentuale sul PIL, inferiori rispetto a quelli degli altri paesi UE. La crescente attenzione dei pagatori di prestazioni e tecnologie sanitarie ad un uso efficiente delle risorse è spiegata dalla contrazione della crescita economica, dalla presenza di risorse limitate e dalle politiche di consolidamento della spesa, dirette ad un suo contenimento⁸⁹.

In passato i Paesi UE adottavano differenti sistemi di regolamentazione dell'accesso al mercato rimborsato da soggetti pubblici. In alcuni Paesi, come Germania e Regno Unito, non esistevano liste di farmaci rimborsabili e i prezzi industriali erano liberi al lancio. In paesi come Francia e Italia i prezzi erano stabiliti dal pagatore in base ad una logica di recupero dei costi sostenuti dall'impresa per lo sviluppo del farmaco (*cost-plus*). Dagli anni '90 si è osservato un processo di convergenza dei sistemi di contrattazione del prezzo verso una logica basata sul valore aggiunto (*value-based*) che garantisce la coerenza fra costo del farmaco innovativo e valore clinico.

L'attuale tendenza che caratterizza il processo di accesso e negoziazione del prezzo segue una logica *value-based*. Il target terapeutico, la scelta del comparatore, la definizione degli *endpoint* significativi e la valutazione del beneficio incrementale rispetto ai farmaci alternativi disponibili sul mercato rappresentano fattori chiave che condizionano le scelte di accesso al mercato e di definizione del prezzo. Elementi che si trovano alla base del percorso di valutazione del grado di innovatività approvato nel 2007 dalla commissione tecnico scientifica dell'AIFA.

L'incertezza e incompletezza delle informazioni disponibili sul mercato al momento del rilascio dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) evidenziano la presenza di problematiche nell'applicazione della logica *value-based*, dando spazio alla possibilità di stipulare accordi di rimborso subordinati alla raccolta di informazioni *post-marketing* (cioè a seguito dell'immissione in commercio).

Tali accordi, che rientrano nella categoria dei MEA (*Managed Entry Agreements*), prevedono che l'effettiva definizione del prezzo ed il conseguente rimborso da parte del pagatore all'impresa titolare dell'AIC avvenga a seguito dell'immissione in commercio e della raccolta di informazioni sufficienti a stabilire il reale impatto economico e clinico del nuovo farmaco. Tale valutazione viene effettuata sia in base a fattori di natura finanziaria, riguardo la dimensione del target e della spesa associata, che attraverso indicatori di esito, volti a verificare l'efficacia terapeutica del farmaco. La letteratura a riguardo, pubblicata dalla *Task Force* dell'*International Society of Pharmaco-economics and Outcome Research (ISPOR)*⁹⁰, distingue queste forme di accordo *post-marketing* in base alle modalità di valutazione dell'impatto distinguendo fra:

⁸⁹ N. Martini, C. Jommi et al. (2015). *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. Accademia nazionale di medicina. p 8.

⁹⁰ LP. Garrison, A. Towse, A. Briggs, et al. (2013). *Performance-based risk sharing arrangements good practices for design, implementation and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing task force*. Value Health 16(5): 3-19.

- Accordi che valutano l'impatto del nuovo farmaco sull'intera popolazione: *Coverage with Evidence Development*, tetti di spesa, accordi prezzo-volume o sconti nascosti;
- Accordi che valutano l'impatto del nuovo farmaco sul singolo paziente: *Pay for Performance*, tetti di spesa per paziente o condivisione dei costi relativi ai primi cicli di terapia.

Un ulteriore aspetto negativo che appare opportuno evidenziare riguarda il tema della trasparenza. Al termine del processo di valutazione del beneficio incrementale del nuovo farmaco e del relativo impatto economico, sarebbe opportuno che AIFA pubblicasse un dossier riassuntivo in cui venga esplicitato il rationale sottostante le decisioni adottate. Ciò potrebbe favorire eventuali revisioni della documentazione sottomessa dall'azienda richiedente o consentire di focalizzarsi fin dal principio del processo di sviluppo di un nuovo farmaco sui criteri rilevanti in sede di valutazione.

Una possibilità di avanzamento riguarda l'introduzione di un criterio univoco ed oggettivo di valutazione del valore terapeutico aggiunto dal nuovo farmaco. L'odierno sistema normativo presenta diverse definizioni di innovatività collegate ad agevolazioni di accesso piuttosto che all'ottenimento di vantaggi nella definizione del prezzo, come ad esempio avviene in Francia. Potrebbe risultare vantaggioso ridefinire il concetto di innovatività e associare il *ranking* del beneficio incrementale a dei premi di prezzo da attribuire ai farmaci innovativi.

Altro tema rilevante che caratterizza le attività svolte dalle multinazionali farmaceutiche in Italia riguarda i tempi di negoziazione del prezzo e di rimborso dei nuovi farmaci. Secondo l'analisi condotta dalla EFPIA (*European Federation of the Pharmaceutical Industry Association*) i tempi di approvazione all'immissione in commercio di farmaci in Italia sono in media di un anno, senza considerare i successivi tempi di accesso a livello regionale⁹¹. Tempi durante i quali le multinazionali sono minacciate dall'immissione in commercio di eventuali farmaci generici, riducendo i ritorni ottenibili dalla commercializzazione sotto copertura brevettuale.

L'introduzione di forme di accesso immediato antecedenti alla negoziazione di prezzi e rimborso è stata criticata per l'inefficacia applicativa e per i riflessi sulla scarsa equità nell'accesso. La definizione di un processo di approvazione più rapido richiede ancora sforzi nello sviluppo di criteri univoci di sottomissione del dossier prezzo-rimborso e una maggiore trasparenza riguardo gli esiti della valutazione che consenta alle imprese di rendere tale processo routinario e standardizzato.

In questo contesto è possibile identificare anche diversi aspetti positivi che caratterizzano il sistema regolatorio del processo di negoziazione dei prezzi e di rimborso dei farmaci. A differenza del rigido sistema inglese (costo-efficacia), l'applicazione di una logica multidimensionale nella valutazione dei farmaci innovativi consente una gestione flessibile dei processi negoziali. L'utilizzo di accordi di rimborso

⁹¹ D. Lidonnici, V. Ronco, C. Jommi, et al. (2018). *Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: Analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco*. SAGE Publishing.

condizionati alla risposta terapeutica dei pazienti, come i contratti *Pay for Performance*, ha consentito all'Italia di garantire l'accesso alle cure attraverso farmaci i cui costi altrimenti sarebbero risultati troppo elevati.

	Italia	Francia	Germania	UK
Ranking valore aggiunto	4 livelli (non più applicato)	5 livelli (ASMR)	6 livelli	no ranking
Endpoint	Tutti (endpoint finali preferiti)	Tutti (endpoint finali preferiti)	Finali	QUALY
Comparatore/i	Proposto dall'impresa/deciso da AIFA	Proposto dall'impresa/deciso da HAS	Deciso da G-BA dopo possibili contatti con le imprese	Deciso da NICE, dopo confronto con gli stakeholders, nella fase di scoping
Effetto del beneficio incrementale	<i>Innovazione importante e potenziale</i> Accesso immediato ai mercati regionali No compartecipazione al payback No sconto 5% +5%	<i>ASMR I-III</i> Premium price Fondo specifico per il finanziamento di farmaci usati in ambito ospedaliero	<i>Livello beneficio I-III</i> Sconto (taglio di prezzo) dipende, tra gli altri fattori, dal beneficio incrementale <i>livello beneficio V-VI</i> Possibile applicazione del prezzo di riferimento su classi terapeutiche	Nessun effetto diretto Possibili raccomandazioni negative in caso di costo-efficacia sopra soglia (no rimborsabilità o rimborsabilità su popolazioni ristrette)
Costo-eficacia	Considerata utile per i farmaci per malattie orfane e fortemente innovativi	Introdotta per farmaci con ASMR I-III e a impatto rilevante sulla spesa ma con un ruolo molto limitato	Presa in considerazione come uno dei criteri in caso di mancato accordo negoziale	Criterio chiave con valori soglia
MEA	Accordi finanziari Accordi basati su outcome (individual based)	Accordi finanziari (soprattutto prezzi/volume) Limitate esperienze di CED	-	Accordi finanziari Accordi basati su outcome (population-based)

(Immagine 9: Elementi chiave della valutazione dei farmaci nei quattro principali paesi UE⁹²)

⁹² C. Jommi (2015). *Innovazione e regolazione del prezzo e del rimborso dei farmaci: un confronto tra Italia e gli altri principali Paesi Europei*. Global & Regional Technology Assessment 2(3): 117-124.

2.3.1. Le spinte al cambiamento

L'intento del presente paragrafo è quello di definire le principali criticità che le multinazionali farmaceutiche affrontano durante il processo di autorizzazione alla commercializzazione e rimborso dei propri prodotti allo scopo di evidenziare le attività poste in essere dalle imprese internazionali operanti in Italia in risposta a tali sfide ed identificare nuove opportunità strategiche.

Lo sviluppo di una offerta di salute estesa ed innovativa rappresenta una sfida concreta per le multinazionali farmaceutiche intente ad espandersi nel mercato italiano. L'ottenimento delle autorizzazioni alla rimborsabilità, la determinazione dei prezzi e la riduzione dei tempi si presentano come criticità che le aziende si trovano ad affrontare costantemente. Compito di tali organizzazioni è quello di sviluppare e distribuire terapie innovative che consentano di migliorare lo stato di salute dei pazienti. Allo stesso modo è compito degli enti regolatori valutare quali fra le terapie disponibili sul mercato risultano essere le migliori, ponendosi come obiettivo quello di effettuare una selezione efficace per fornire ai pazienti le più efficaci possibilità di cura. Si evidenzia perciò la presenza di un obiettivo comune nelle strategie poste in essere dagli attori coinvolti nel settore, **“offrire salute”**.

Per raggiungere il comune obiettivo è necessario che siano contemplati tanto gli interessi delle compagnie quanto quelli degli enti nazionali e sovranazionali e non ultimi gli interessi dei pazienti quali destinatari dell'attività svolta. In quest'ottica lo sviluppo di un maggiore dialogo, di una maggiore comprensione reciproca e di collaborazione fra le aziende, AIFA ed i pazienti è auspicabile per ridurre gli ostacoli che caratterizzano l'accesso in questo settore e di conseguenza la rapidità e l'efficacia delle cure offerte.

Considerando che una quota consistente del fatturato delle multinazionali farmaceutiche viene realizzato nel mercato statunitense ed evidenziando le voluminose differenze esistenti nelle tecniche di valutazione della commerciabilità dei farmaci applicate dalla Food and Drug Administration (FDA), meno restrittive e più incentivanti rispetto ad EMA, appare chiaro che le compagnie sono maggiormente interessate a settare *i trial* clinici con l'obiettivo di ottenere la commerciabilità nel vasto mercato US lasciando intravedere una possibile perdita dell'opportunità di accesso ai farmaci innovativi per i pazienti europei.

In aggiunta anche i ruoli delle due agenzie EMA e AIFA differiscono per i *driver* di valore considerati nelle loro valutazioni. EMA valuta la consistenza del nuovo farmaco in termini di rischio-beneficio cioè di efficacia e tollerabilità del nuovo farmaco verso il farmaco di confronto mentre AIFA ne valuta la convenienza per il sistema sanitario nazionale attraverso *driver* di costo-beneficio in relazione alle terapie esistenti valutando se opportuno allocare risorse alla diffusione della terapia innovativa.

Alla luce di queste considerazioni è possibile identificare la “prima sfida” che si pone di fronte alle multinazionali, sviluppare dati a supporto del valore clinico incrementale e del beneficio economico del farmaco innovativo che consentano la commerciabilità e il rimborso.

Prima sfida: sviluppo di dati a supporto del valore del farmaco.

Opportunità strategiche e tattiche:

- Disegnare gli studi clinici inserendo dalle fasi iniziali di ricerca i *driver* di valore richiesti da EMA e AIFA;
- Inserire negli studi clinici valutazioni farmaco-economiche;
- Sviluppare dati clinici locali.

Volendo concentrare l'attenzione sull'espansione nel mercato italiano, sarebbe auspicabile che le *big pharma* conducessero gli studi clinici, svolti a livello globale, inserendo sin dalle fasi iniziali i *driver* di valore richiesti innanzitutto da EMA e successivamente da AIFA per superare le fasi di *assessment* (es. utilizzare un braccio di confronto conforme alle norme previste da AIFA piuttosto che farmaci non inclusi nello *standard of care* nazionale) in modo da sviluppare le evidenze cliniche richieste e avere maggiori opportunità di ottenere la commerciabilità, garantendo ai pazienti italiani l'accesso alle cure.

Risulta inoltre fondamentale l'inserimento di valutazioni farmaco-economiche, ad oggi raramente introdotte nei dossier sottomessi ad AIFA, che consentano di dimostrare non soltanto il beneficio clinico ma anche il valore economico attraverso dati relativi all'impatto del trattamento complessivo piuttosto che incentrati sul singolo farmaco. Questo consentirebbe di facilitare il compito svolto da AIFA, volto alla determinazione del valore complessivo aggiunto dalla nuova terapia, beneficiandone in sede di negoziazione. Ulteriore tema, relativo alla raccolta di evidenze, riguarda l'opportunità di generare, prima del processo di approvazione e rimborso, dei dati clinici locali che confermerebbero la risposta nazionale al farmaco e avvalorerebbero quanto dimostrato dagli studi condotti a livello globale.

“La seconda sfida” che le multinazionali si trovano ad affrontare una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA e successivamente da AIFA riguarda la definizione di un prezzo equo che consenta il recupero degli investimenti e rientri negli standard nazionali di contenimento della spesa. In questo processo di negoziazione la casa madre si presenta come uno degli attori maggiormente influenti definendo un *floor price* e il livello di *skim*, cioè il numero massimo di strumenti tecnici attraverso i quali è disposta a combinare le percentuali di sconto fissate attraverso gli accordi negoziali (MEA).

Seconda sfida: definizione del prezzo.

Opportunità strategiche e tattiche:

- Utilizzo più esteso di accordi di rimborso (MEA);
- Sviluppo di registri di patologia

In questa fase risulta essenziale la protezione del prezzo visibile in quanto è compito degli enti regolatori in Europa vigilare sul prezzo praticato dalle compagnie farmaceutiche nei diversi Paesi garantendone una sommaria uniformità per evitare il commercio parallelo.

Caratteristica fondamentale del sistema di negoziazione in Italia è la possibilità di stipulare degli accordi confidenziali (MEA) con AIFA che non impattano sul prezzo visibile e consentono di ridurre il costo complessivo del farmaco risultando di estrema importanza per le multinazionali in quanto permettono di proteggere il prezzo reso pubblico sulla Gazzetta Ufficiale. Tali accordi prevedono diversi livelli di confidenza: dagli sconti confidenziali, visibili ai farmacisti ospedalieri, fino agli accordi di *cost sharing* o *pay by performance* che presentano il maggiore livello di confidenza.

La presenza di diversi interessi in gioco e di diversi strumenti che impattano sulla definizione del prezzo rende il processo di negoziazione alquanto articolato, tenendo anche conto della natura duplice di tale processo che coinvolge sia AIFA che la casa madre e aggravato dalla presenza delle regioni, ulteriore fattore limitante e di ritardo, si genera un evidente sfida di sovra negoziazione.

Sotto questo aspetto appare utile evidenziare che l'Italia è stato il primo paese ad utilizzare i MEA grazie all'utilizzo di una piattaforma informatica, i "web registers", che consente ad AIFA il controllo dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci in base alle caratteristiche patologiche del paziente, permettendo di applicare i MEA per rimborsare le compagnie solo in base pazienti che rispondono al trattamento.

Questo registro però si presenta come un registro di farmaco piuttosto che come un registro di patologia che non tiene conto degli esami strumentali effettuati sul paziente né delle ospedalizzazioni, tralasciando di considerare una parte consistente dei costi a carico del sistema sanitario nazionale. Inoltre, la piattaforma consente agli ospedali di inviare una nota di credito alle aziende soltanto alla fine del trattamento generando un evidente problema di *cash flow* tanto nelle aziende ospedaliere quanto nelle compagnie farmaceutiche.

Si crea perciò un'opportunità di avanzamento nello sviluppo di tale piattaforma per renderla più flessibile e adatta a rispondere alle esigenze di spesa consentendo di esplodere l'utilizzo dei MEA oltre le forme classiche evidenziate in precedenza. Inoltre, potrebbe risultare utile modificare tali registri e tenere traccia non solo dei farmaci somministrati ma anche delle prestazioni sanitarie erogate al paziente come diagnostica, rivalutazioni, ospedalizzazioni e *day hospital* fino alle cure domiciliari, trasformando la piattaforma da registro di farmaco a registro di patologia.

Tenendo conto che l'appropriatezza prescrittiva si trova al massimo del suo sviluppo in termini di efficacia, la presenza di consistenti inapproprietezze nelle prescrizioni sanitarie collaterali all'uso del farmaco fa spazio a possibilità ulteriori di contenimento dei costi che gravano tanto sullo stato quanto sulle regioni. Perciò appare opportuno lavorare sull'intero percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per allocare le risorse dove il beneficio clinico risulta essere maggiore per il paziente abbattendo i silos esistenti fra spesa farmaceutica e spesa sanitaria spingendo per la valutazione del costo patologia piuttosto che del costo farmaco.

La “terza sfida” che caratterizza l’accesso al mercato Italiano riguarda la riduzione dei tempi di commercializzazione. L’Italia è tra i paesi con i maggiori tempi di accesso ai farmaci in Europa. Questo prolungamento del processo di accettazione e rimborso è dovuto alla presenza di innumerevoli interlocutori che intervengono nelle fasi di *assessment* dell’efficacia terapeutica, dei rischi clinici del nuovo farmaco e dell’impatto economico. Dopo aver superato l’approvazione del farmaco da parte di EMA è prevista una revisione del dossier da parte della commissione tecnico scientifica e della commissione prezzo e rimborso di AIFA. A seguito della negoziazione nazionale, una volta ottenuta la rimborsabilità e la pubblicazione del farmaco nella Gazzetta Ufficiale, le regioni identificano i centri autorizzati a prescrivere il nuovo farmaco restringendone ulteriormente l’accesso. Tutto ciò comporta che i pazienti italiani accedono ai farmaci mediamente 10-12 mesi⁹³ in ritardo rispetto all’approvazione EMA.

Terza sfida: riduzione dei tempi di commercializzazione

Opportunità strategiche e tattiche:

- Sviluppo di strumenti che consentano l’accesso precoce al mercato per i farmaci ad alto contenuto innovativo;
- Istituzione di un rapporto collaborativo con AIFA

La sfida del tempo crea problemi sia di carattere economico, riducendo i ritorni attesi dalle aziende, che di carattere etico impattando sullo stato di salute dei pazienti.

Per velocizzare i tempi di accesso ai farmaci potrebbe essere opportuno ispirarsi ai modelli di *early access* vigenti in Germania. A riguardo la legge 648/96⁹⁴ prevede per i farmaci a “straordinario” impatto clinico un’autorizzazione precoce di accesso, a carico dello stato con un prezzo fissato dall’azienda, legge che viene scarsamente utilizzata in quanto grava direttamente sulle casse dello stato e non consente di procedere attraverso la usuale negoziazione del prezzo.

Una possibile soluzione potrebbe essere quella di sviluppare strumenti più flessibili e meno straordinari per i farmaci ad elevato valore clinico, consentendogli di entrare nel mercato a seguito dell’approvazione EMA. Questi strumenti di accesso precoce potrebbero prevedere la definizione di un prezzo equo che risulti dalla media dei prezzi praticati negli altri Paesi *early launch* (dove il farmaco è già approvato), con l’impegno per le multinazionali che una volta negoziato l’azienda restituirà la differenza fra il prezzo praticato e il prezzo negoziato.

⁹³ G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 84-85.

⁹⁴ AIFA, Legge 648/96. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>

Ulteriore opportunità di rendere più fluido e rapido il processo di valutazione risiede nella possibilità di collaborare assieme all'agenzia (AIFA) pianificando incontri periodici che consentano di illustrare in anticipo i programmi di R&S di nuovi farmaci o delle nuove indicazioni per i farmaci già in commercio. Ciò consentirebbe alle compagnie di comprendere se i farmaci sono di interesse per l'agenzia e di indirizzare le scelte strategiche. Allo stesso tempo AIFA potrebbe beneficiare da questi incontri programmando al meglio la gestione delle risorse e consentendo una più corretta allocazione della spesa farmaceutica verso le reali novità e avanzamenti scientifici.

Questo pre-allineamento permetterebbe di minimizzare i tempi di negoziazione e di allineare la visione della casa madre con gli obiettivi di AIFA auspicabilmente ottenendo delle pre-autorizzazioni sulla strategia negoziale.

SFIDE	Prezzo definire un prezzo equo che consenta il recupero degli investimenti e rientri negli standard nazionali di spesa	Tempi riduzione dei tempi impiegati per la commercializzazione dei farmaci
<p data-bbox="357 1016 724 1211">Disegnare gli studi clinici, condotti a livello globale, inserendo dalle fasi iniziali di ricerca i <i>driver</i> di valore richiesti da EMA e AIFA</p> <p data-bbox="357 1413 687 1525">Inserire negli studi clinici valutazioni farmaco-economiche</p> <p data-bbox="357 1603 719 1637">Sviluppare dati clinici locali</p>	<p data-bbox="762 1016 1118 1095">Utilizzo più esteso di accordi di rimborso (MEA);</p> <p data-bbox="762 1413 1043 1491">Sviluppo di registri di patologia</p>	<p data-bbox="1158 1016 1509 1211">Sviluppo di strumenti che consentano l'accesso precoce al mercato per i farmaci ad alto contenuto innovativo</p> <p data-bbox="1158 1413 1501 1491">Istituzione di un rapporto collaborativo con AIFA</p>

(Immagine 10: opportunità strategiche e sfide che le multinazionali affrontano per accedere al mercato farmaceutico italiano)

Il Caso della Bristol Myers Squibb

3.1. Bristol Myers Squibb Insight: intervista al direttore della funzione Market Access, Dott.ssa Chiara Moroni

La spesa farmaceutica e la spesa sanitaria in Italia risultano essere inferiori rispetto alla media europea. In Italia si osserva un tema evidente di *budget constraint* che sommato alla scarsità di risorse e all'organizzazione del sistema sanitario "a silos" genera delle sfide di accesso non indifferenti. Essendo la spesa farmaceutica una percentuale del fondo sanitario nazionale ed essendo ulteriormente suddivisa fra spesa *retail* e ospedaliera, con la presenza di due diversi tetti di spesa che non consentono reciproci bilanciamenti, si genera un problema di rigidità che non consente di allocare in modo efficiente le risorse dirette alla spesa sanitaria. Nello specifico, secondo le norme che disciplinano il settore, lo sfondamento dei tetti di spesa nel mercato retail viene ripianato coinvolgendo l'intera catena del farmaco tra cui grossisti, farmacisti e industrie farmaceutiche andando ad impattare sui rispettivi guadagni. Riguardo la spesa ospedaliera, che si presenta come gravemente sotto finanziata, lo sfondamento dei suddetti tetti viene ripianato in egual misura dall'industria farmaceutica e dalle regioni.

In questo contesto si colloca l'attività svolta dalle multinazionali farmaceutiche, che sono in possesso di portafogli di prodotti innovativi e si trovano tendenzialmente ad operare nel campo ospedaliero, sostenendo il massiccio impatto del suddetto ripiano, chiamato *payback*, che ne riduce i guadagni rendendo la commercializzazione dei prodotti in Italia meno profittevole rispetto agli altri mercati. Inoltre, l'estrema instabilità legislativa caratterizzante le norme che sovrintendono la *governance* farmaceutica, complica il perseguimento delle attività di pianificazione e lo sviluppo di *routine*, attività che per le compagnie multinazionali risultano essere di estrema importanza.

Ad aggiungersi a queste problematiche di carattere ambientale, si osservano diversi ostacoli di ordine tecnico, legati al meccanismo di negoziazione dei prezzi e del rimborso dei farmaci, di cui AIFA è incarica. Tali meccanismi risentono naturalmente del problema dello sfondamento dei tetti sulla spesa farmaceutica e delle politiche di contenimento rendendo il processo di negoziazione estremamente restrittivo.

Sulla base di queste considerazioni si sottolinea che la principale sfida per l'Italia non è tanto l'attrazione di nuovi investitori internazionali in campo sanitario, quanto il mantenimento di quelli già esistenti. Ribadendo il tema della provenienza del fatturato di una multinazionale come BMS, principalmente frutto delle attività commerciali nel mercato US e considerando le innumerevoli differenze fra le norme di autorizzazione emanate dalla FDA rispetto ad EMA e maggiormente rispetto ad AIFA, si intravede un significativo problema di accesso alle cure che potrebbe caratterizzare i Paesi europei.

Ulteriore ambito di sfida riguarda la ricerca di farmaci innovativi, processo che si caratterizza per gli ingenti investimenti in tempo e denaro che la BMS si procura attraverso l'attrazione di investitori come Venture Capital. Data l'elevata rischiosità degli investimenti diretti alla ricerca di molecole innovative, il ciclo finanziario presenta rendimenti molto elevati rendendo necessaria un'accelerazione del processo di ricerca per

rientrare rapidamente di tali investimenti. Lo sviluppo di nuovi farmaci si presenta come un processo lungo, costoso e rischioso. La R&S richiede circa 14 anni e in media solo 1 su 10.000 composti dimostrano di essere abbastanza efficaci e sicuri da essere approvati dagli enti regolatori ed ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, circa il 92% dei composti che rientrano nello sviluppo di fase I non riescono ad ottenere l'approvazione, i prodotti che rientrano in fase II presentano un tasso di fallimento dell'80% e il 30% fallisce in fase III.

Le spese totali di R&S comprensive dei costi di scoperta, sviluppo preclinico, sviluppo delle fasi iniziali e tardive di formulazione dei farmaci, nonché la commercializzazione e il supporto post trattamento hanno raggiunto i 6,4 miliardi di dollari nel 2017, 4,9 miliardi di dollari nel 2016 e 5,9 miliardi di dollari nel 2015. Con un impiego di forza lavoro nel 2017 pari a 7.700 dipendenti fra cui medici scienziati e personale tecnico qualificato. Questo per evidenziare la voluminosità delle attività e dei capitali in gioco che se poste in relazione ai tassi di fallimento nel processo di autorizzazione all'immissione in commercio evidenziano le complessità relative alla commercializzazione dei farmaci innovativi.

Nel mercato farmaceutico la maggior parte del valore commerciale di un prodotto innovativo si realizza nel periodo durante il quale il prodotto gode dell'esclusività di mercato. Questa è realizzabile attraverso diverse forme di protezione della proprietà intellettuale: i brevetti detenuti dalla compagnia innovatrice o altre forme regolatorie che garantiscano tale esclusività. I brevetti si presentano come forme fondamentali di protezione dell'esclusività commerciale per la maggior parte dei prodotti farmaceutici consentendo alla compagnia innovatrice di negare ai competitor la possibilità di genericazione dei propri prodotti. I brevetti proteggono la compagnia da eventuali violazioni riguardo la proprietà del principio attivo, dei vari usi e somministrazioni del farmaco, delle diverse formulazioni farmaceutiche e dei processi produttivi. Il periodo di copertura varia a seconda della regolamentazione in tema di scadenza brevettuale prevista dal singolo Paese e a seconda della tipologia di brevetto adottata.

Sebbene i rischi di genericazione, la complessità e i ritardi che caratterizzano l'accesso al mercato europeo e italiano si presentano come sfide concrete che la BMS si trova a fronteggiare, in Italia, per tutti i prodotti autorizzati all'immissione in commercio dopo Ottobre 2005, è possibile estendere la copertura brevettuale attraverso la formula "8+2+1". Otto anni dopo che l'innovatore ha ricevuto la prima autorizzazione comunitaria, un'azienda generica può presentare domanda di AIC alle autorità sanitarie. Nel caso in cui la domanda di commercializzazione viene accettata, la società non può immettere in commercio il proprio prodotto generico prima che siano trascorsi 10 o 11 anni dall'autorizzazione iniziale, rilasciata in favore della società innovatrice. Tale possibilità di estendere il periodo di copertura brevettuale è concessa all'innovatore se durante gli otto anni di commercializzazione il farmaco ha ottenuto un'ulteriore indicazione che evidenzia il beneficio clinico significativo rispetto ai trattamenti esistenti. Per questo motivo è compito dell'unità di Market Access assicurarsi della raccolta di dati *real world*, durante tutto il ciclo di vita del prodotto, che dimostrino il concreto beneficio incrementale del farmaco dando la possibilità alla società di estendere i diritti di esclusività e di accrescere i possibili ritorni derivanti dalla vendita.

Nonostante la possibilità di estendere la copertura brevettuale abbia un effetto positivo sui rendimenti attesi dal lancio del prodotto, la presenza di una competizione aggressiva, attraverso il lancio di prodotti innovativi, rischia di vanificarne gli effetti. Di conseguenza il tempo durante il quale i farmaci restano competitivi sul mercato è sempre più breve. In questo contesto di accelerazione dell'innovazione la soluzione è velocizzare la commercializzazione delle nuove molecole per assicurare un ritorno sugli ingenti investimenti in ricerca e sviluppo attraverso la conduzione di rapidi *trial clinici* (di fase I, II) che solitamente vengono approvati dalla FDA ma non a livello europeo e tantomeno in Italia. Si rende perciò auspicabile un'oggettivizzazione del processo di *assessment* sviluppato da AIFA e l'instaurazione di un rapporto collaborativo e continuativo con l'agenzia che potrebbe consentire di allineare i rispettivi obiettivi permettendo di lavorare insieme per garantire un'offerta di salute innovativa.

Infine, la definizione del prezzo per una compagnia internazionale operante in Italia risulta fondamentale nel processo di definizione dell'assetto strategico dell'impresa dovendo rispettare da una parte le politiche di prezzo impartite a livello Global e al contempo favorire la negoziazione con AIFA caratterizzata dalla presenza di tetti e dal contenimento della spesa. Il superamento di questa criticità avviene attraverso l'utilizzo di accordi confidenziali negoziabili con AIFA permettendo di proteggere il prezzo visibile definito dalla casa madre. Questa soluzione consente di mantenere il prezzo nel "corridoio" fissato da Global e allo stesso tempo di ottemperare alle richieste dell'agenzia. Inoltre, l'ottenimento di un prezzo equo è supportato dalla dimostrazione del beneficio incrementale che il farmaco è in grado di offrire ai pazienti/clienti della società. L'azienda è perciò coinvolta in attività dirette al raggiungimento dell'eccellenza scientifica che consentano di offrire farmaci innovativi e di alta qualità a pazienti affetti da malattie gravi e si impegna a rendere ampiamente e facilmente disponibili le informazioni relative ai nuovi prodotti e ai farmaci in commercio adottando una logica che pone il paziente al centro dell'assetto strategico.

3.2. Presentazione di Bristol Myers Squibb

Fondata nel 1933 nello stato americano del Delaware con il nome di Bristol Myers Company, nel 1989 la società cambia il proprio nome a seguito di una fusione in Bristol Myers Squibb (BMS). Organizzata su scala globale, l'azienda ha sede negli Stati Uniti e nel 2017 presenta un fatturato di 20,78 miliardi di dollari, registrando un aumento del 7% rispetto l'anno precedente con investimenti in R&S pari a 4,5 miliardi di dollari focalizzati in aree terapeutiche ad estrema necessità clinica come Oncologia, Virologia, Cardiologia e Immunoscienze.

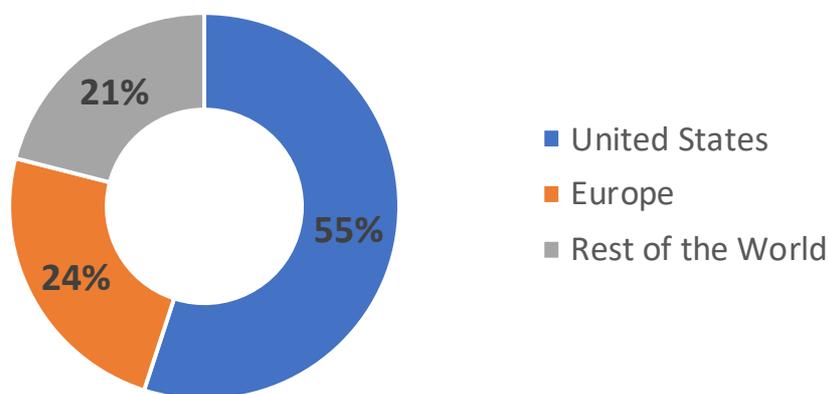
La mission aziendale è quella di scoprire sviluppare e rendere disponibili cure innovative concentrandosi su aree terapeutiche e bisogni di salute insoddisfatti per pazienti affetti da patologie gravi con l'obiettivo di migliorarne la qualità di vita e gli standard di salute. La BMS presenta una fra le *pipeline* più produttive

all'interno del settore, negli ultimi dieci anni ha sviluppato 14 farmaci innovativi e detiene oltre 35 molecole innovative in sviluppo⁹⁵.

La strategia della multinazionale si concentra sulla combinazione di risorse e competenze in campo farmaceutico attraverso un approccio rapido e focalizzato all'innovazione. Le priorità strategiche riguardano il miglioramento delle performance, il mantenimento di un portafoglio prodotti diversificato, il disciplinamento nell'allocazione dei capitali e l'instaurazione di alleanze strategiche e collaborazioni con l'obiettivo di fornire cure e terapie innovative ai propri clienti/pazienti. Tali attività vengono implementate mantenendo una logica *patient centric* dove il paziente si presenta come punto focale e principale destinatario della proposta di valore promossa dalla società. Questo a riprova di quanto nonostante la moltitudine di stakeholders di riferimento, la BMS e le altre compagnie multinazionali operanti in questo settore, concentrino le proprie forze sul miglioramento dello stato di salute dei pazienti dimostrando il valore clinico e terapeutico dei farmaci innovativi agli occhi dei *payer*.

Operante in più di 40 paesi la multinazionale ha esteso le proprie attività internazionali in Italia nel 1946, anno in cui ha portato alla diffusione della penicillina nel nostro Paese, oggi con oltre 1.000 dipendenti la filiale italiana rappresenta una delle più rilevanti e strategiche per la BMS sia in Europa che nel mondo, portandola a sviluppare nel 1966 un sito produttivo ad Anagni che esporta in tutto il globo, compresi gli Stati Uniti.

BMs Global sales



(Immagine 11: vendite globali Bristol Myers Squibb⁹⁶)

La società tradizionalmente attiva in oncologia, da oltre 50 anni, fornisce costantemente terapie innovative per la cura dei tumori, terapie pioniere che agiscono direttamente sul sistema immunitario a

⁹⁵ Bristol Myers Squibb Annual Report (2017). <https://www.bms.com/about-us.html>

⁹⁶ BMS Company overview (2017). <https://www.bms.com/investors/financial-reporting/annual-reports.html>

carattere meno invasivo e con risultati vantaggiosi rispetto ai trattamenti precedentemente disponibili sul mercato. Studiando una vasta gamma di molecole per la cura del cancro, ha reso disponibile anche in Italia, ipilimumab un farmaco oncologico altamente innovativo che sta rivoluzionando il percorso terapeutico e le aspettative di vita di pazienti affetti da mieloma metastatico.

Nel 2017 il portafoglio diretti all'immuno-oncologia ha giocato un ruolo fondamentale, rendendo il prodotto Opdivo una terapia all'avanguardia con significative prospettive di crescita future. Al momento approvato per il trattamento di nove tipologie di tumori in 15 indicazioni, le vendite di Opdivo hanno registrato un aumento del 31% chiudendo l'anno con 4,9 miliardi di dollari di vendite, guidando la società verso nuovi orizzonti di avanzamento scientifico.

In concomitanza allo sviluppo di nuovi prodotti e alle attività di ricerca, la società mantiene un approccio disciplinato di allocazione del capitale, nel 2017 si registra un riacquisto di azioni per il valore di 2,5 miliardi di dollari e un aumento nei dividendi per gli anni a venire, enfatizzando la necessità di adottare una logica a 360° che tenga in considerazione non solo degli interessi dei pazienti, della comunità scientifica e degli enti regolatori ma anche dei propri azionisti.

La multinazionale è anche attiva a servizio della comunità, operando in tutto il mondo per migliorare gli *outcome* di salute attraverso lo sviluppo di programmi di supporto dei pazienti e fornendo assistenza a coloro che hanno accesso alle cure innovative sviluppate dalla multinazionale. Sotto questo aspetto la *BMS Foundation* sta sviluppando programmi volti alla riduzione delle disparità di salute e ad estendere l'accesso alle cure in paesi sottosviluppati. In Africa sono stati attivati programmi di formazione e trattamento intensivo per la cura del cancro e di disordini sanguigni. In America tali attività si concentrano sull'eliminazione di barriere che impediscono l'accesso alle cure innovative per il trattamento del cancro ai polmoni, e inoltre vengono attivati programmi di supporto e reintegrazione diretti ai veterani di guerra. In Europa centrale ed Europa dell'est si evidenziano programmi di sensibilizzazione, prevenzione e cura di pazienti affetti da epatite e malattie oncologiche.

Nel 2017 si registrano anche innumerevoli sforzi diretti al mantenimento e allo sviluppo di una forza lavoro altamente coinvolta con competenze diversificate e conoscenze specializzate che consentano alla società di adattarsi alle dinamiche locali sfruttando un vasto *background* di esperienze. Con 24.000 dipendenti dislocati nelle filiali operanti in diverse aree del mondo, la diffusione di una chiara cultura aziendale ricopre un ruolo fondamentale nell'indirizzamento delle attività locali. Si enfatizza il ruolo dei manager come fonte di sviluppo ed inclusione di una forza lavoro diversificata che consenta di gestire e sfruttare tale diversità a proprio vantaggio. Quest'anno sono stati introdotti programmi di condivisione e sviluppo di conoscenze e competenze diretti sia all'interno che all'esterno dell'azienda con l'obiettivo di arricchire il proprio *background*.

3.2.1. Acquisizioni e Disinvestimenti

Lo sviluppo internazionale di qualsiasi business può assumere diverse forme, abbiamo parlato in precedenza di internazionalizzazione commerciale, di internazionalizzazione della produzione e delle attività di R&S come modalità di ampliamento delle proprie attività su scala globale, senza fornire modelli univoci e razionali di scelta. In particolare, nel settore farmaceutico si evidenzia un'estesa implementazione di acquisizioni, disinvestimenti, accordi commerciali e alleanze strategiche che rispondono alla necessità di coprire gli elevati costi, sostenuti per la ricerca e lo sviluppo di farmaci innovativi, e all'importanza di velocizzare il processo di commercializzazione delle nuove cure.

Solo nel 2017 la multinazionale ha concluso più di 45 accordi di commerciali inclusa la *partnership* con Halozyme, l'acquisizione di IFM therapeutics e da febbraio l'instaurazione di un'alleanza globale con Nektar Therapeutics, compagnie multinazionali dedite alla ricerca e sviluppo di terapie anticancro. In passato acquisizioni come Crmorant e Padlock nel 2016, Cardioxyl e Flexus nel 2015, Ipiarian nel 2014, e disinvestimenti come per il sito produttivo in Irlanda nel 2017, per le attività commerciali e di sviluppo di molecole contro l'HIV nel 2016 e contro il diabete nel 2014 hanno caratterizzato il progressivo sviluppo internazionale della compagnia⁹⁷. Grazie a questa flessibilità strategica, consentita dallo sviluppo di accordi piuttosto che dalla predisposizione di investimenti diretti, permette alla società di focalizzarsi sulle attività più redditizie, indirizzando le proprie forze e la strategia di impresa verso le migliori opportunità di crescita e di generazione di valore nel lungo periodo.

La predisposizione di acquisizioni e accordi di licenza consentono alle imprese internazionali di assumere la flessibilità strategica necessaria per potersi focalizzare sulle opportunità di business più redditizie. Le aree di business su cui la BMS è maggiormente focalizzata riguardano l'oncologia, le Immunoscienze, il cardiovascolare e le fibrosi. Di seguito si evidenziano i principali accordi che hanno segnato il processo di sviluppo dell'impresa:

Accordi conclusi nel 2017:

- Ono: la Bristol ha acquisito un accordo di licenza per lo sviluppo e commercializzazione di ONO-4578. Ha acquisito i diritti su scala globale escluso il Giappone, la Sud Korea, e Taiwan dove la licenza è stata aggiunta alle esistenti collaborazioni e in Cina e nei paesi appartenenti all'ASEAN dove la compagnia ONO ha mantenuto i propri diritti di sviluppo e commercializzazione;
- Halozyme: BMS e Halozyme hanno preso parte ad una collaborazione globale e ad un accordo di licensing per lo sviluppo di farmaci immuno-oncologici attraverso lo sfruttamento delle tecnologie distributive della società Halozyme che hanno consentito una rapida distribuzione delle nuove terapie iniettive;

⁹⁷ Bristol Myers Squibb 2017 10-K FINAL p 3. <https://www.bms.com/investors/financial-reporting/annual-reports.html>

- IFM: BMS ha acquisito tutte le azioni circolanti della società IFM garantendosi il diritto di sfruttamento di programmi di trattamento del cancro sviluppati dalla società tedesca;
- Biogen: la BMS ha concesso in licenza alla Biogen diritti esclusivi di sviluppo e commercializzazione di un composto anti-paralisi;
- Roche: ha concesso in licenza al colosso farmaceutico Roche diritti esclusivi di sviluppo e commercializzazione di un composto per la cura della distrofia muscolare;
- CytomX: le due organizzazioni hanno esteso il proprio accordo strategico, risalente al 2014, per lo sviluppo di programmi diretti alla scoperta di cure innovative anticancro.

Accordi conclusi nel 2016:

- PsiOxus: la BMS ha acquisito diritti globali esclusivi per la ricerca e lo sviluppo di cure contro tumori solidi nello stadio preclinico;
- Padlock: la BMS ha acquisito tutte le azioni in circolazione della società Padlock ottenendo pieni diritti sul programma di sviluppo di terapie di cura dei pazienti affetti da artrite reumatoide;
- Cormorant: attraverso l'acquisizione delle azioni della Cormorant la Bristol si è assicurata i diritti sull'anticorpo monoclonale HuMax-IL8 sviluppato dalla competitor;
- Nitto Denko: la BMS ha acquisito una licenza globale di sviluppo e commercializzazione di molecole sviluppate dalla Nitto Denko per la cura della fibrosi epatica e l'opzione di ottenere una licenza per ulteriori molecole utili al trattamento di fibrosi ai polmoni e altri organi.

Accordi conclusi nel 2015:

- Flexus: BMS ha acquisito le azioni circolanti della Flexus fornendo alla BMS diritti esclusivi per lo sviluppo di terapie in campo oncologico. Inoltre, la transazione includeva la partecipazione ad un programma di ricerca promosso dalla Flexus per lo sviluppo di cure anticancro;
- Cardioxyl: BMS ha acquistato le azioni circolanti della Cardioxyl acquisendo i diritti sullo sviluppo di molecole innovative per la cura di disturbi cardiaci;
- FivePrime: BMS e FivePrime hanno preso parte ad un accordo di licenza e collaborazione esclusivo su scala globale per lo sviluppo e commercializzazione di indicazioni nell'ambito dell'immunoncologia. BMS è così responsabile dello sviluppo, produzione e commercializzazione del farmaco cabiralizumab, soggetto all'opzione di FivePrime di condurre studi sulla molecola in combinazione con le proprie pipeline;
- Promedior: l'acquisizione di warrant da parte di BMS le ha garantito il diritto all'acquisizione della compagnia Promedior azienda leader nel trattamento di fibrosi polmonari e mielofibrosi;

- Bavarian Nordic: BMS ha acquisito una licenza globale di sviluppo e commercializzazione del farmaco Prostavac per lo sviluppo di immunoterapie volte alla cura del cancro alla prostata;
- uniQure: BMS ha sviluppato una collaborazione e un accordo di licenza con la uniQure garantendo a BMS una licenza esclusiva sull'utilizzo di una piattaforma tecnologica per lo sviluppo di terapie geniche su 10 *target* clinici. La collaborazione includeva una terapia genetica di cui la uniQure era proprietaria per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

3.2.2. Il portafoglio prodotti BMS

Il portafoglio prodotti della BMS appare altamente diversificato spaziando da prodotti farmaceutici, che includono molecole e prodotti chimico-sintetici, a prodotti ottenuti attraverso processi biologici. La multinazionale detiene e concede in licenza un elevato numero di brevetti nel mercato US, in Europa e nel resto del mondo e negli ultimi anni ha sviluppato un consistente numero di brand e marchi per la commercializzazione dei propri prodotti.

Opdivo	<ul style="list-style-type: none"> • Opdivo è un farmaco biologico, anticorpo monoclonale che ha ottenuto l'approvazione per diverse indicazioni anti-cancro tra cui vescica, sangue, colon, testa, colon, rene, fegato, polmone, melanoma e stomaco.
Eliquis	<ul style="list-style-type: none"> • Eliquis è un inibitore del fattore Xa orale mirato alla prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale e alla prevenzione e al trattamento dei disturbi TEV.
Orencia	<ul style="list-style-type: none"> • Orencia è una proteina per il trattamento di pazienti adulti con AR e PSA moderatamente o gravemente attivi che hanno avuto una risposta inadeguata a determinati trattamenti attualmente disponibili.
Sprycel	<ul style="list-style-type: none"> • Sprycel è un inibitore della tirosin-chinasi multi-target approvato per il trattamento di prima linea di adulti con LMC positiva
Yervoy	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonale per il trattamento di adulti e pazienti pediatrici con melanoma non resecabile o metastatico.
Empliciti	<ul style="list-style-type: none"> • Prodotto biologico, è un anticorpo monoclonale umanizzato per il trattamento del mieloma multiplo.
Baraclude	<ul style="list-style-type: none"> • Potente e selettivo inibitore del virus dell'epatite B.
Sustiva	<ul style="list-style-type: none"> • Inibitore non nucleotidico per il trattamento dell'HIV,
Reyetaz	<ul style="list-style-type: none"> • Inibitore della proteasi per il trattamento dell'HIV
Hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> • Inibitore della proteasi NS3 della piccola molecola orale per il trattamento dell'HCV

(Immagine 13: portafoglio prodotti Bristol Myers Squibb)

Il possesso di un estesa gamma di prodotti consente alla multinazionale di diversificare i rischi connessi alla violazione delle proprietà intellettuali e all'immissione in commercio di farmaci generici che minacciano i rendimenti attesi, già circoscritti ad un arco temporale limitato. Questa minaccia spinge l'organizzazione ad un costante monitoraggio e ad una attenta protezione dei propri brevetti, licenze e diritti sulle proprietà intellettuali per ostacolare possibili violazioni e assicurarsi un cospicuo ritorno sugli elevati investimenti sostenuti in R&S.

3.2.3. Le attività di Ricerca e Sviluppo

Le attività di R&S svolgono un ruolo chiave nell'indirizzamento della strategia di lungo termine consentendo all'impresa di mantenere il proprio vantaggio competitivo. La BMS concentra i propri sforzi in aree terapeutiche ad elevato bisogno clinico: oncologia, immunoscienze come artrite reumatoide e malattie intestinali infiammatorie, cardiovascolare con priorità in disturbi cardiaci e malattie fibrotiche ai polmoni e al fegato.

In aggiunta alla scoperta e sviluppo di nuove molecole, i centri di ricerca sono costantemente attivi nella ricerca di modalità che consentano di espandere il valore terapeutico dei prodotti esistenti attraverso la loro adozione in nuove indicazioni e fornendo nuove formulazioni che possano offrire un beneficio aggiuntivo ai pazienti. Per fare ciò si avvale di 14 centri di ricerca dislocati in tutto il mondo che gli consentono di raccogliere informazioni ed *expertise* diversificati utili ad accrescere il valore della propria offerta e a mantenere elevati livelli di innovatività:

- Bangalore, India: Biocon Bristol Myers Squibb Research and Development (BBRC) sviluppato in collaborazione con la Syngene international, operativo dal 2009 il sito di ricerca si occupa di identificazione del target clinico e di promozione di scoperte innovative dalla fase di ricerca di prodotti farmaceutici e biomarcatori;
- Braine-L'Alleud, Belgio: il Bristol Myers Squibb European Research and Development è stato stabilito nel 2003 e si compone di otto edifici dislocati in un parco scientifico;
- Cambridge, Massachusetts: gli scienziati di Cambridge concentrano i propri sforzi sulla scoperta di nuove molecole e sullo sviluppo di piattaforme di ricerca all'avanguardia;
- Hopewell, New Jersey: acquisito nel 1977 il sito è stato uno dei più importanti centri di ricerca della compagnia;
- Moreton, UK: centro dedicato allo studio di nuovi composti medicinali e alla loro produzione su larga scala;
- New Brunswick, New Jersey: fondato nel 1905 questo campus si compone di 40 edifici. Ha subito una radicale evoluzione da centro di produzione a centro di eccellenza per la ricerca di composti terapeutici;

- Princeton Pike, New Jersey: fondato nel 2016 ospita dipendenti impiegati nell'area commerciale e partner di ricerca e sviluppo in fase avanzata nonché team di produzione e fornitura globali;
- Lawrenceville, New Jersey: quartier generale della ricerca e sviluppo della BMS. Qui gli scienziati sviluppano molecole e farmaci per la cura del cancro e di malattie cardiovascolari;
- Rueil-Malmaison, Francia: aperto nel 2002 nei pressi di Parigi il sito gode di fama architettonica internazionale;
- Redwood City, California: la struttura situate nei pressi di centri di ricerca come l'università della California Berkeley, l'università di San Francisco e l'università di Stanford svolge attività di ricerca dirette allo sviluppo di terapie anticorpali.
- Seattle, Washington: fondato a seguito dell'acquisizione della ZymoGenetics nel 2010 questo sito scopre e sviluppa proteine terapeutiche per la prevenzione e il trattamento di malattie gravi;
- Tokio, Giappone: fondato nel 1995 il centro di ricerca si trova in un grattacelo di Tokio;
- Wallingford, Connecticut: fondato nel 1985 ospita ricercatori dediti alla scoperta di nuove terapie e applicazioni cliniche;
- Waltham, Massachusetts: questa struttura supporta l'identificazione e l'ottimizzazione di farmaci innovativi.

Affinché un nuovo farmaco possa raggiungere il mercato le norme di settore applicate negli Stati Uniti e in Europa prevedono che ne sia dimostrata l'efficacia clinica e la sicurezza attraverso test preclinici e clinici controllati. Lo sviluppo della terapia e l'immissione in commercio richiedono in genere studi di fase I, fase II e fase III progettati per una specifica applicazione del farmaco su particolari indicazioni.

Gli studi di fase I prevedono il coinvolgimento di piccolo numero di volontari in salute o di pazienti affetti dalla malattia per testare la sicurezza e il corretto dosaggio del farmaco. Gli studi di fase II coinvolgono una popolazione di pazienti più ampia per studiare gli effetti collaterali, l'efficacia e il dosaggio ottimale. Gli studi di fase III sono condotti per confermare i risultati precedenti su una popolazione pazienti significativa e per fornire dati di sicurezza affidabili.

Durante queste fasi è compito dei centri di ricerca effettuare i *trial* clinici ma allo stesso tempo sarà la funzione di MA a dover dimostrare agli enti regolatori, attraverso la presentazione dei dati, il reale beneficio clinico del farmaco agendo da intermediari fra gli *stakeholders* di riferimento e l'unità medica della società. Perciò risulta fondamentale la definizione di driver di valore, idonei all'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio e alla successiva fase di negoziazione del prezzo e del rimborso per il nuovo farmaco, fino dagli stadi iniziali degli studi di R&S.

Fra le principali attività svolte dalle unità di R&S rientrano proprio i programmi volti alla registrazione di nuovi prodotti a testimonianza dell'importanza che tale fase ricopre nel processo di crescita e di miglioramento delle performance aziendali. Tali programmi possono includere sia prodotti sperimentali in fase I, II e III che prodotti già commercializzati che si intende espandere in ulteriori indicazioni. Un esempio

ne è il farmaco Opdivo che in combinazione con Yervoy e altri agenti può garantire la possibilità di sviluppo di nuove indicazioni terapeutiche.

In ottica evolutiva la BMS intende trasformare la conformazione geografica attraverso una razionalizzazione dei propri centri di R&S per favorire la velocità e l'efficacia innovativa. Questa trasformazione prevede la chiusura di alcuni centri di ricerca fra cui quello di Hopewell, New Jersey e Wallingford per investire nello sviluppo di nuove strutture. Per fare ciò è prevista l'integrazione dei programmi interni di ricerca con alleanze e accordi di collaborazione che aiuteranno la multinazionale nello sviluppo di nuove conoscenze competenze e piattaforme innovative.

3.2.4. BMS e le alleanze strategiche

Lo sviluppo di alleanze strategiche e accordi commerciali rappresenta la modalità strategica di espansione internazionale maggiormente utilizzata nel settore farmaceutico. La stipulazione di alleanze con terze parti consente di trasferire i diritti di sviluppo, produzione e commercializzazione di prodotti farmaceutici permettendo di condividere rischi ed investimenti in ragione dell'elevato tasso di fallimento associato a tutti i livelli e fasi di sviluppo del farmaco innovativo.

Le forme maggiormente diffuse di alleanze strategiche in campo farmaceutico includono accordi di licenza, accordi di co-sviluppo, accordi di co-marketing, accordi di co-promozione e joint venture. Tuttavia, nonostante i consistenti benefici derivanti dalla condivisione dei rischi di insuccesso caratterizzanti il processo di autorizzazione all'immissione in commercio, la redditività dei prodotti oggetto dell'alleanza è generalmente inferiore rispetto ai profitti ottenibili operando in esclusiva. Perciò la presenza di tale *trade-off* rende le attività dirette allo sviluppo di alleanze e accordi commerciali particolarmente rilevanti alla stregua delle attività di scoperta, sviluppo, accesso e commercializzazione del farmaco.

La rilevanza di tali attività spinge le multinazionali come BMS a tutelarsi da possibili comportamenti opportunistici perseguiti dai partner commerciali. Gli accordi sviluppati dalla compagnia statunitense si caratterizzano per la presenza di disposizioni di risoluzione anticipata applicabili a seguito di violazioni materiali del contratto, bancarotta, o problemi relativi alla sicurezza del prodotto. Il preavviso per la richiesta di risoluzione anticipata varia generalmente da immediatamente dopo la notifica a 180 giorni dopo il ricevimento della notifica, a seconda del tipo di contratto stipulato.

La rescissione immediata è generalmente disponibile quando l'altra parte presenta una richiesta volontaria di fallimento o se si presentano problemi di sicurezza che pongono di fronte alla società rischi di tipo clinico, incompatibili con gli standard di salute e benessere dei pazienti rendendo impossibili lo sviluppo e la commercializzazione del farmaco innovativo.

La risoluzione con termine di preavviso si rende disponibile nel caso in cui sia stata presentata una petizione di fallimento involontaria o si sia verificata una violazione dei termini contrattuali. La maggior parte degli accordi sviluppati da BMS consentono anche di recedere dal contratto senza giusta causa, esercitando

tale diritto attraverso la presentazione di una notifica scritta anticipata esercitabile, talvolta, solo dopo che sia trascorso un determinato periodo di tempo, successivo alla firma dell'accordo. Inoltre, tali alleanze generalmente non contengono disposizione che garantiscano all'altra parte il diritto di rescindere dall'alleanza. La predisposizione di tali disposizioni contrattuali consente alla società di tutelarsi nei confronti della controparte proteggendo l'immagine della compagnia e riducendo i rischi di azzardo morale.

Generalmente la BMS non conserva diritti sui prodotti o sulla proprietà intellettuale a seguito della cessazione di un'alleanza. Nonostante la perdita dei diritti su uno o più prodotti sviluppati e commercializzati in virtù di un'alleanza potrebbe intaccare i flussi di cassa derivanti dalle vendite del suddetto prodotto, come è consuetudine nell'industria farmaceutica, i termini di scadenza delle alleanze coincidono con il periodo di esclusività di commercializzazione, perciò una volta terminata l'alleanza l'introduzione di farmaci generici avrebbe comunque ridotto i ritorni derivanti dalle vendite del prodotto.

Di seguito vengono descritte le alleanze più significative per la Bristol:

- Pfizer: BMS e Pfizer hanno sviluppato e commercializzato congiuntamente il prodotto *Eliquis*. Le disposizioni di tale accordo prevedono che i profitti e le perdite derivanti dalla vendita del prodotto siano suddivisi in parti uguali tranne per alcuni paesi in cui Pfizer commercializza da sola il prodotto e paga a BMS delle commissioni in percentuale sulle vendite;
- Otsuka: BMS e Otsuka promuovono congiuntamente il prodotto *Sprycel* negli Stati Uniti e nell'UE. L'accordo prevede che BMS paghi una commissione in percentuale sulle vendite a fronte dell'incasso dei profitti;
- Ono: BMS è proprietaria del diritto esclusivo di sviluppo, produzione e commercializzazione del farmaco *Opdivo* in tutto il mondo tranne che in Giappone, Corea del Sud e Taiwan. BMS riconosce le vendite nette del prodotto e paga royalties pari al 4% in Nord America e pari al 15% in tutte le altre aree di vendita; Oltre ad *Opdivo* le due multinazionali sviluppano e commercializzano congiuntamente il prodotto *Yervoy* e diversi composti sperimentali in Giappone, Corea del Sud e Taiwan. In questo caso profitti, perdite e costi di sviluppo sono equamente ripartiti; inoltre BMS e Ono sviluppano e commercializzano congiuntamente il prodotto *Orencia* in Giappone e secondo l'accordo BMS è responsabile per la distribuzione della somministrazione endovenosa mentre Ono è responsabile per formulazione sottocutanea.
- AbbVie: BMS e AbbVie sviluppano congiuntamente il farmaco *Empliciti*. L'accordo prevede che AbbVie finanzi il 20% dei costi di sviluppo globale e che BMS rappresenti l'unico responsabile delle attività di fornitura, distribuzione, vendita e marketing;
- Gilead: l'alleanza con Gilead prevede ha previsto la costituzione di una joint venture per lo sviluppo e commercializzazione di *Atripla* negli Stati Uniti, Canada e in Europa.

2.3.5. La concorrenza

La Bristol affronta la concorrenza in mercati ampi e altamente competitivi. Compagnie farmaceutiche di dimensioni globali, aziende di ricerca più piccole con focus terapeutici limitati e produttori di farmaci generici rappresentano i principali antagonisti della multinazionale. I fattori critici di successo che consentono l'ottenimento del vantaggio competitivo possono essere distinti come segue: efficacia del prodotto; sicurezza; semplicità d'uso; prezzo; efficacia del marketing; supporto ai clienti/pazienti. In un mercato altamente dinamico, in continuo cambiamento, rendimenti e ricavi di vendita possono essere influenzati da una molteplicità di fattori, dalla pubblicazione di nuovi studi che descrivono il prodotto della concorrenza come più sicuro o più efficace, alla regolamentazione di nuovi requisiti di sicurezza ed efficacia portando a riduzioni nel volume di vendita o nel livello dei prezzi o in entrambi.

Anche nel ramo dell'immuno-oncologia, parte fondamentale dell'organizzazione, i progressi nel trattamento del cancro e il continuo evolversi delle terapie hanno portato all'approvazione, in America da parte di FDA, di nuovi farmaci con diverse indicazioni. Inoltre, sulla base di studi che combinano i prodotti immuno-oncologici con i chemioterapici la compagnia prevede per i prossimi anni un radicale incremento della concorrenza con possibili effetti negativi sulle quote di mercato e conseguentemente sui ricavi di vendita.

Ulteriore sfida competitiva che la Bristol, e come lei molte altre compagnie operanti nel settore, proviene dai produttori di farmaci generici. In Europa e negli Stati Uniti il processo normativo di commercializzazione esenta i generici dalla predisposizione dei costosi *trial* clinici volti a testare la sicurezza e l'efficacia consentendo alle compagnie di fare affidamento sulla sicurezza ed efficacia del prodotto innovatore. Conseguentemente gli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati dai produttori di farmaci generici risultano estremamente contenuti consentendogli di praticare politiche di prezzo predatorie. Perciò quando un prodotto farmaceutico "di marca" perde la propria esclusività si trova a dover affrontare un'intensa concorrenza di prezzo. Con il termine della copertura brevettuale spesso si assiste ad un repentino calo delle vendite e alla perdita del potere di mercato.

Al termine dell'esclusività il tasso di diminuzione delle vendite di un prodotto varia a seconda del Paese di destinazione, generalmente si registra un calo declino maggiore dei paesi sviluppati e più negli Stati Uniti piuttosto che nell'UE. Anche la natura del farmaco influisce sulla repentina riduzione dei ricavi. Prodotti destinati ad un'ampia popolazione pazienti subiscono riduzioni più veloci rispetto ai farmaci destinati ad aree terapeutiche specializzate. Pertanto, il posizionamento strategico di lungo periodo della BMS e più in generale di una compagnia che intenda mantenere elevati livelli di competitività nel settore, presuppone una costante innovazione che consenta di sviluppare prodotti che rispondano ad esigenze terapeutiche insoddisfatte, insieme alla capacità di produrre e commercializzare in modo efficiente la propria offerta.

2.3.6. Accesso al mercato e definizione del prezzo

La definizione del prezzo dei farmaci commercializzati dalla Bristol si basa su diversi fattori fra cui il valore dell'innovazione scientifica per i pazienti e per la società in ottica di spesa complessiva per l'assistenza sanitaria, e fattori economici che influenzano la capacità dei sistemi sanitari di fornire un accesso esteso e sostenibile alle cure contemplando la necessità dell'organizzazione di recuperare gli ingenti investimenti in R&S per creare piattaforme di innovazione che consentano di colmare gravi esigenze cliniche insoddisfatte. L'elemento centrale su cui si fonda il processo di definizione del prezzo è rappresentato dal valore clinico che l'innovazione apporta al mercato comparato con il panorama delle opzioni terapeutiche alternative mantenendo come obiettivo quello di garantire ai pazienti l'accesso ai prodotti innovativi e di sostenere gli investimenti in ricerca. La multinazionale esplora continuamente nuove forme di determinazione dei prezzi attraverso l'offerta di licenze volontarie, supporto per il rimborso, programmi di assistenza dei pazienti che ottimizzino l'accesso e proteggano l'innovazione, politiche e infrastrutture sanitarie sostenibili e facendo leva sul contributo dei *payer*. Inoltre, la predisposizione di partnership e progetti dimostrativi consente alla società di raccogliere e presentare le evidenze cliniche richieste per l'accesso al mercato.

Abbiamo precedentemente evidenziato che l'accesso ai mercati farmaceutici si presenta come un processo articolato e complesso e come la presenza di differenti regimi normativi, a seconda delle diverse realtà nazionali, rende il percorso di autorizzazione ancora più dispendioso in termini di tempo e risorse. Abbiamo anche sottolineato come, in Italia, la regionalizzazione renda tali attività ancora più sfaccettate necessitando di un estremo adattamento alle esigenze locali. In questo contesto le compagnie farmaceutiche, e con loro la Bristol, competono in modo aggressivo per includere i propri prodotti nelle liste di farmaci autorizzati alla commercializzazione e per ottenere il rimborso nei sistemi sanitari ove previsto. La competizione si fonda sulla dimostrazione di evidenze cliniche che presentino il prodotto innovativo come unico, maggiormente efficace rispetto a quelli in commercio, con un minor numero di effetti collaterali e caratterizzato da un costo complessivo inferiore.

In diversi mercati al di fuori degli Stati Uniti, la compagnia opera in un contesto caratterizzato da programmi di contenimento dei costi imposti dal governo. In questi mercati, una componente significativa dei finanziamenti per i servizi sanitari, il processo di determinazione dei prezzi e dei rimborsi dei prodotti farmaceutici sono soggetti al controllo di enti regolatori governativi. Di conseguenza, molti dei prodotti sviluppati dalla compagnia sono soggetti a restrizioni di accesso imposte da parte di soggetti pubblici e privati sottoponendoli a valutazioni di carattere comparativo riguardo l'efficacia clinica rispetto ai prodotti concorrenti. Diversi governi impongono restrizioni sulle prescrizioni effettuate dai medici e sui rimborsi effettuati in favore dei pazienti imponendo un maggiore utilizzo di farmaci generici o promuovendo tagli dei prezzi e metodi di contenimento dei costi. Nella maggior parte dei Paesi UE il governo regola i prezzi di un farmaco innovativo al momento del lancio, attraverso controlli diretti dei prezzi, confronti internazionali, controlli dei profitti o utilizzando prezzi di riferimento.

Negli stati membri dell'UE, esemplare il caso Italiano, sono state aggiunte ulteriori misure di contenimento dei costi per i prodotti farmaceutici prevedendo sconti sui volumi, condivisione dei costi, schemi di determinazione dei prezzi basati sui risultati, offerte gratuite per i primi periodi di commercializzazione e altri accordi utili a tale contenimento. Negli ultimi anni l'Italia ha anche imposto riduzioni obbligatorie di prezzo e la presenza di questi differenziali all'interno dell'UE causati dalle diverse leggi nazionali hanno generato flussi di commercio parallelo e comportamenti opportunistici. In aggiunta le compagnie possono anche incontrare notevoli ritardi nell'accesso al mercato per i prodotti innovativi, in Italia, Francia, Spagna e Belgio i tempi medi di attesa fra il momento dell'ottenimento dell'AIC alla reale immissione in commercio sono di circa un anno⁹⁸. Le suddette considerazioni consentono di evidenziare le innumerevoli criticità che una compagnia statunitense affronta per espandersi e mantenere la propria posizione internazionale nel mercato europeo rimarcando la necessità di innovazione delle modalità attraverso le quali si sviluppa l'offerta di salute per rendere il processo di fluido ed armonico.

2.3.7. Marketing, Distribuzione e Clienti

Le attività di marketing e di distribuzione dei prodotti promosse dalla multinazionale prevedono l'implementazione di una logica *patient centric* che come abbiamo evidenziato in precedenza si propone come regola fondamentale di comportamento per dimostrare l'efficacia e l'innovatività del farmaco sia durante gli stadi di lancio del prodotto che durante le fasi più avanzate che ne caratterizzano il ciclo di vita.

Le attività di promozione delle modalità più appropriate di utilizzo del prodotto dirette ad operatori sanitari, medici, infermieri, farmacisti, tecnologi e ospedali effettuate attraverso mezzi di comunicazione come stampa, radio, televisione e altri mezzi digitali, consentono di educare il pubblico rispetto alle attività di ricerca medica innovativa e alla missione aziendale garantendo un costante contatto con i consumatori e fornendo gli strumenti utili ad adottare le migliori pratiche cliniche. Questi accorgimenti permettono all'impresa di raccogliere dati *real world* che rappresentino in maniera concreta il beneficio terapeutico dei propri farmaci consentendogli di fornire agli enti regolatori le evidenze cliniche richieste.

Attraverso la predisposizione di programmi di vendita sul campo vengono spiegati rischi e benefici connessi all'utilizzo dei farmaci sviluppati lavorando per ottenere l'accesso ai piani di rimborso previsti dagli enti nazionali. La compagnia è costantemente attiva nell'implementazione di attività di marketing e vendita che consentano di sviluppare dati scientifici e altre informazioni riguardo potenziali usi aggiuntivi del prodotto e tali informazioni sono rese disponibili durante congressi che coinvolgono la comunità scientifica o attraverso pubblicazioni su riviste scientifiche.

Le operazioni di marketing e vendita vengono implementate attraverso diverse forme organizzative specifiche e dirette a determinate classi di clienti per garantire il massimo adattamento alle esigenze locali e

⁹⁸ Bristol Myers Squibb 2017 10-K FINAL p 15. <https://www.bms.com/investors/financial-reporting/annual-reports.html>

ai bisogni della comunità. In particolare, le forze vendita si concentrano sulla comunicazione di informazioni relative ai nuovi prodotti e agli usi approvati, inoltre la promozione ai medici risulta sempre più mirata a figure specialistiche che trattano esclusivamente pazienti che necessitano della terapia. Si evidenzia perciò un'attività di promozione e vendita estremamente focalizzata e customizzata che risponde alle esigenze dei consumatori e garantisce un uso appropriato del prodotto con l'obiettivo di migliorare gli *outcome* clinici e successivamente raccogliere le evidenze terapeutiche necessarie.

La distribuzione viene effettuata attraverso l'instaurazione di rapporti commerciali con intermediari, grossisti e distributori specializzati, in misura inferiore attraverso rivenditori, ospedali, cliniche, agenzie governative e farmacie.

Conclusione

In un settore caratterizzato dalla focalizzazione sul miglioramento degli outcome di salute, e dalla crescente attenzione al contenimento dei costi da parte dei soggetti pagatori, risulta fondamentale contemplare gli interessi dei diversi *stakeholders* coinvolti nel mercato. Interessi che ad oggi risultano profondamente diversi.

Da un lato le Aziende intente a commercializzare rapidamente i propri prodotti ad un prezzo che gli consenta di rientrare degli investimenti effettuati in R&S. Dall'altro i pagatori il cui interesse è il contenimento della spesa farmaceutica e di conseguenza il contenimento dei prezzi dei farmaci. Inoltre, i clinici le cui attività sono dirette all'offerta dei migliori trattamenti. Infine, non per importanza, i pazienti bisognosi di ricevere le migliori opportunità di cura.

In questo contesto il ruolo svolto dalle multinazionali farmaceutiche è quello di allineare i diversi interessi. Per farlo si rende necessario un cambiamento del paradigma che consenta di passare dal superamento delle sfide alla creazione di opportunità per tutti identificando l'offerta di salute come obiettivo e intento comune. In quest'ottica lo sviluppo di un maggiore dialogo volto alla comprensione e collaborazione tra tutti gli *stakeholders* è auspicabile per ridurre le barriere all'entrata e fornire rapidamente ai pazienti le cure innovative.

Fonti Bibliografiche

- Robert Z. Aliber, Reid W. Click (1999); The MIT Press Cambridge, Massachusetts, London, England. *Readings in International Business: A Decision Approach*.
- Anderson E. e Gatignon H. (1986). *Models of foreign entry: a transaction cost analysis and propositions*. *Journal of international business studies*, 17(3): 1-26.
- Antonio Ricciardi, *Le reti di imprese. Viaggi competitivi e pianificazione strategica*, FrancoAngeli 2004 p 39
- B. Albrecht et al (2018). *Pursuing breakthrough in cancer drug development*. McKinsey cancer center.
- P.J. Buckley e M. Casson (1976). *The future of multinational enterprise*. London: Macmillan.
- Brouthers K.D. e Hennart J. (2007). *Boundaries of the firm: insight from international entry mode research*. *Journal of management* 33(3), pp 395-425.
- Barney J.B. (1991). *Firm resources and sustained competitive advantage*. *Journal of management*, 17(1) pp 99-120.
- Brainard S.L. (1993), "A Simply Theory of Multinational Corporation and Trade with a Trade-off between Proximity and Concentration", NBER Working Paper n.4269, February.
- G. Carpenter (2015). *For pharmaceutical companies, going global means both opportunity and risk*. Pharmaceutical compliance monitor, Monitor publishing inc.
- Matteo Caroli (2016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. *Gestione delle imprese internazionali*
- R.E. Caves (1971). *International corporations: The industrial economics of foreign investments*. *Economica* 38(149): 1-27
- Matteo Caroli (20016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. *Gestione delle imprese internazionali* p 132-134.
- Matteo Caroli (20016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. *Gestione delle imprese internazionali* p 140-145
- Matteo Caroli (20016); McGraw Hill Education Srl, Italia, Milano. *Gestione delle imprese internazionali* p 147-163
- Caroli M. (2011). *Gestione delle imprese internazionali*. II edizione, McGraw-Hill, Milano p 160-163.
- Caroli M. (2011). *Gestione delle imprese internazionali*. II edizione, McGraw-Hill, Milano p 165-166.
- J.H. Dunning (1971). *The Multinational Enterprise*. London: Allen e Unwin.
- J.H. Dunning (1973). *The determinants of international production*. *Oxford Economic Papers* 25(3): 289-336.
- J.H. Dunning (1977). *Trade, location of economic activity and the multinational enterprise: a search for an eclectic approach*. In Ohlin B., Hesselborn O., Wijkman P.M. *The international allocation of economic activity*. London: Macmillan.
- Depperu D. (1993). *L'internazionalizzazione delle PMI*. Milano: Egea.
- D. Cocuzza. *Definizione di Piggyback*. Glossario-marketing.
- G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 65-66.

- G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 80-81.
- G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 85-86.
- G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 84-85.
- G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 90-95.
- G. Data, P. Mariani (2015). *Market Access nel settore healthcare. Strategie, attori, attività e processi*. FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italia. P 97-99.
- M. Forsgren (1989). *The concept of learning in the Uppsala internationalization proces model: a critical review*. International business review p 274.
- Fredows K. (1997). *Making the most of foreign factories*. Harvard business review, March-April 73-88.
- Grant R.M. (1996). *Toward a knowledge-based theory of the firm*. Strategic management journal, 17(1) pp 109-122.
- Grandstrand O. (1982). *Technology management and markets: an investment of R&D and innovation in industrial organizations*. New York: St Martin's Press.
- LP. Garrison, A. Towse, A. Briggs, et al. (2013). *Performance-based risk sharing arrangements good practices for design, implementation and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing task force*. Value Health 16(5): 3-19.
- S. H. Hymer (1960). *The International Operations of National Firms: a Study of direct investment*. Ph.D dissertation, MIT published by MIT press 1976.
- Hymer S.H. (1970). *The efficiency of multinational corporations*. American economic review 60(2) pp 441-448
- Hill C.W.L. (2008). *International business*. Hoepii, Milano.
- Hoskisson R.E. et al (2000). *Strategy in emerging economie*. Academy of Management journal, 43 pp 249-267.
- Hill C.W. et al (1990). *An eclectic theory of the choice of international entry mode*. Strategic management journal, 11: 117-128.
- J. Johanson, J. E. Vahlne (1977). *The internationalization processof the firm: a model of knowledge development and increasing market commitment*. Journal of international business study, p 23-32.
- R. G. Javalgi e R. F. Wright (2003). *An international market entry model for pharmaceutical companies: a conceptual framework for strategic decisions*. International journal of medical marketing Vol 3, 4 274 – 286.
- J.H. Dunning (1977). *Trade, location of economic activity and the multinational enterprise: a search for an eclectic approach*. In Ohlin B., Hesselborn O., Wijkman P.M. The international allocation of economic activity. London: Macmillan.

- C. Jommi (2015). *Innovazione e regolazione del prezzo e del rimborso dei farmaci: un confronto tra Italia e gli altri principali Paesi Europei*. *Global & Regional Technology Assessment* 2(3): 117-124.
- C.P. Kindleberger (1969). *American Business Abroad*. New Haven CT: Yale University Press.
- B. Kogut (1985a). *Designing global strategies: comparative and competitive value-added chains*. *Sloan management review*, 26(4): 15-28.
- B. Kogut (1985b). *Designing global strategies: profiting from operational flexibility*. *Sloan management review*, 27(1): 27-38
- Keough M. e Doman A. (1992). *The CEO as organization designer: an interview with professor W. Forrester, the founder of system dynamics*. *The McKinsey Quarterly*, 2: 3-30
- Lee, K., and Collin, J. (eds.) (2005). *Global change and health*. Open University Press, Maidenhead.
- M. Lossani (2012) *Internazionalizzazione*. *Dizionario di Economia e finanza*.
- D. Lidonnici, V. Ronco, C. Jommi, et al. (2018). *Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: Analisi delle tempistiche di valutazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco*. SAGE Publishing.
- Mintzberg H. (1987). *Crafting strategy*. *Harvard Business Review*, July-August 66-75.
- Meyer K.E. e Peng M.W. (2005). *Probing theoretically into central and eastern Europe: transactions resources and institutions*. *Journal of international business studies*, 36(6) pp 600-621.
- Miller J.G., Roth A.V. (1994). *A taxonomy of manufacturing strategy*. *Management science* 40(3): 385-304.
- Malik (2018). *Evaluate Pharma, World Preview 2018, Outlook to 2024*. Evaluate ltd, London, United Kingdom. P (8-12).
- N. Martini, C. Jommi et al. (2015). *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. *Accademia nazionale di medicina*. p (7-12).
- N. Martini, C. Jommi et al. (2015). *Un nuovo modello di governance per il market access dei nuovi farmaci in oncologia*. *Accademia nazionale di medicina*. p 8.
- Ohlin B. (1933). *Inter-regional and International Trade*. Cambridge, MA: Harvard University press.
- F. Perretti, C. Demattè, E. Marafioti (2013). *Strategie di internazionalizzazione*. p 3-30. EGEA s.p.a. Milano.
- M.E. Porter (1980). *Competitive strategy*. New York: the free press.
- Pascale R.T. (1984). *Perspectives on strategy: the real story behind Hondas success*. *California Management Review*, XXVI (3): 47-72
- Prahalad C.K. e Hamel G. (1990). *The core competences of the corporation*. *Harvard Business Review*, 68(3) pp 79-91.
- D. Ricardo (1817). *On the Principles of Political Economy and Taxation*. London: Macmillan.
- Ronstadt R. (1977). *Research and development abroad by US multinationals*. New York: Praeger.
- J. A. Scholte (2015). *Globalization a critical introduction*. Palgrave Macmillan, New York.
- A. Smith (1776). *La Ricchezza delle Nazioni*. Torino: Utet 1975.
- Stopford J. E Wells L. (1972). *Manage the multinational enterprise*. Basic Books, New York.
- Scott W.R. (1995). *Istitutions and organizations*. Sage, Thousand Oaks.

- Stopford J. e Wells L.T. (1972). *Managing the Multinational Enterprise*. New York: Basic Books.
- Tecee D.J. et al (1997). *Dynamic capabilities and strategic management*. Strategic management journal 18(7) pp 509-533.
- Tsui A. (2004). *Contributing to global management knowledge: a case of high quality indigenous research*. Asia Pacific journal of management, 21(4) pp 491-531.
- J.L. Valverde (2016). *The globalization of medicines ad a challenge for governments*. Pharmaceutical Policy and Law 18: 19-29 IOS Press.
- R. Vernon (1966). *International Investment and International Trade in the Product Cycle*. The quarterly journal of Economics, 80(2): 190-207.
- R. Vernon (1971). *Sovreignty at Bay: The multinational spread of US Enterprises*. New York: Basic Books.
- L.T. Wells (1972). *The product life cycle and international trade*. Cambridge MA: Harvard University Press.
- Werner S. (2002). *Recent development in international management research: a review of 20 top management journals*. Journal of management 28(3), pp 277-305-
- Williamson O.E. (1975). *Markets and Hierarchies: Analysis and antitrust implications: a study in the economics of internal organization*. The free press, New York.
- Yiu D. e Makino S. (2002). *The choice between joint venture and wholly owned subsidiary: an institutional prospective*. Organization science 13(6) pp 667-683.

Webgrafia

- <https://www.focus.it/scienza/salute/il-business-delle-industrie-farmaceutiche-in-una-mappa>
- Enciclopedia Treccani. *Globalizzazione*. <http://www.treccani.it/enciclopedia/globalizzazione>
- European Medicines Agency (2016). *Il sistema normativo europeo per i medicinali*. p:1-3.
http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf
- Legge 326/2003 AIFA.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.42553.11466446734191bc6.pdf
- AIFA: cos'è e cosa fa. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-cosè-e-cosa-fa>
- C. Braun e P. Mosconi Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (2010). *Farmaci: la lunga strada per l'autorizzazione all'immissione in commercio*. @Partecipasalute.
https://www.partecipasalute.it/cms_2/node/1542
- Costi della sanità in Italia dati ISTAT 2016. <https://www.fasi.it/costi-della-sanita-italiana-dati-istat/>
- Camera dei deputati (2018). *I farmaci e la spesa farmaceutica*.
<http://www.camera.it/temiap/documentazione/temi/pdf/1104820.pdf>
- AIFA, Legge 648/96. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896>
- Bristol Myers Squibb Annual Report (2017). <https://www.bms.com/about-us.html>
- BMS Company overview (2017). <https://www.bms.com/investors/financial-reporting/annual-reports.html>

Bristol Myers Squibb 2017 10-K FINAL p 3. <https://www.bms.com/investors/financial-reporting/annual-reports.html>

Bristol Myers Squibb 2017 10-K FINAL p 15. <https://www.bms.com/investors/financial-reporting/annual-reports.html>

<https://www.glossariomarketing.it/significato/piggyback/>

AIFA: autorizzazione all'immissione in commercio.

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/l'autorizzazione-all'immissione-commercio>

<https://www.borsaitaliana.it/notizie/sotto-la-lente/cagr-259.htm>

**Accesso al mercato farmaceutico italiano:
la prospettiva di un'organizzazione multinazionale
(Riassunto)**

La salute è un bisogno primario la cui domanda di prodotti e servizi destinati a soddisfarlo risulta in continuo aumento. Questa tendenza di dimensioni globali rende necessaria una risposta di eguale portata. Per sviluppare farmaci innovativi è fondamentale riconoscere il valore dell'interconnessione fra i mercati e condurre ricerche a livello mondiale e consentire un esteso accesso.

La salute è anche un bene collettivo la cui offerta è vincolata dalla presenza di un divario fra risorse disponibili e risorse effettivamente necessarie ad assicurare un'eguale ed efficace assistenza sanitaria. Diversi sono i fattori che intervengono nella determinazione del suddetto divario, fra questi l'allungamento della vita e il conseguente aumento delle necessità di cura, l'incremento delle malattie croniche tipiche della popolazione anziana, l'ampliamento dei programmi di assistenza pubblica in campo sanitario e il generale aumento del livello dei prezzi. Insieme questi fattori contribuiscono ad aumentare la spesa sanitaria e di riflesso la spesa pubblica rispetto al prodotto interno lordo nei principali Paesi OCSE (Organizzazione per lo Sviluppo Economico).

Il farmaceutico si presenta come un settore altamente polarizzato nel quale le grandi multinazionali competono per sviluppare prodotti innovativi. In un contesto dominato dalla globalizzazione dove l'offerta di prodotti farmaceutici risulta superiore alla capacità di assorbimento della domanda si genera una intensa competizione dove l'innovazione è un fattore cruciale di successo.

Le organizzazioni globali operanti nel settore sono solite allocare ingenti risorse alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole esponendosi a consistenti rischi di fallimento. Soltanto 1 su 10.000 composti innovativi raggiunge il mercato e in media i tempi richiesti per il processo di sviluppo sono di oltre 14 anni richiedendo fino a 1mld\$ di investimenti per lo sviluppo un nuovo farmaco. In aggiunta, la richiesta di ingenti ritorni da parte degli investitori, spiegata dall'esposizione a ragguardevoli rischi, rende necessaria un'accelerazione delle attività dirette a consentire l'accesso al mercato e, dove necessario, al conseguente rimborso dei prodotti farmaceutici da parte dello Stato. Sotto questo aspetto l'intensità della competizione, combinata ai rischi legati alla temporaneità della protezione della proprietà intellettuale attraverso i brevetti, che protegge i farmaci innovativi dalla genericazione, rende il tempo un ulteriore fattore critico per il successo delle imprese.

Parallelamente al fenomeno della globalizzazione si assiste all'adozione di nuovi comportamenti che caratterizzano la domanda di salute da parte dei pazienti, guidati dall'emergere di nuove forme di comunicazione fra cui l'avvento di nuovi media digitali che hanno cambiato il modo in cui i pazienti interagiscono con le imprese e con gli altri attori del mercato. Rivendicano una crescente autonomia,

richiedono maggiore flessibilità, libertà di scelta e maggiore partecipazione nelle decisioni terapeutiche. Si rende perciò necessario un più elevato coinvolgimento che li ponga al centro del processo di cura e parte integrante della strategia aziendale.

Anche il cambiamento dei ruoli degli attori coinvolti nel mercato si presenta come fattore fondamentale per indirizzare le scelte strategiche messe in campo dalle multinazionali. Il medico che prescrive i farmaci non rappresenta più il principale interlocutore di riferimento, a questo si aggiungono altre figure dotate di un consistente potere decisionale, i pagatori. Alle imprese farmaceutiche non è più sufficiente avvalersi soltanto dell'informazione medico-scientifica per promuovere i loro prodotti, devono invece dotarsi di figure professionali, inserite all'interno dell'organizzazione aziendale, che siano in grado di comunicare con tutti gli *stakeholders* coinvolti allo scopo di dimostrare il valore dei loro prodotti.

Il mercato nel quale si trovano ad operare le grandi multinazionali si presenta come un settore altamente regolamentato, le cui norme sono volte ad assicurare non soltanto l'efficacia clinica dei prodotti immessi in commercio ma anche la sicurezza e la tollerabilità dei farmaci. Inoltre, il mercato europeo, caratterizzato negli ultimi anni dalla contrazione della crescita economica e dalla presenza di politiche di contenimento dei costi diretti alla spesa pubblica, aggiunge ulteriori restrizioni che disciplinano l'accesso e il rimborso dei farmaci, con l'obiettivo di garantire un utilizzo appropriato delle scarse risorse disponibili. Le aziende intente a commercializzare i propri prodotti in Italia si trovano di fronte ad un ulteriore problema di sovra negoziazione, in quanto una volta superato il processo di autorizzazione all'immissione in commercio sviluppato dall'ente europeo, la European Medicines Agency (EMA), sono tenute ad avviare un processo nazionale, con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per la definizione del prezzo e l'ottenimento del rimborso.

Le presenti considerazioni lasciano intravedere la possibilità di una concreta evoluzione del settore farmaceutico. Tenendo conto che la maggior parte del fatturato delle multinazionali che dominano il settore proviene dal mercato statunitense, il mantenimento di una posizione competitiva in Europa potrebbe non risultare più vantaggioso per le aziende americane, generando un significativo problema di accesso alle cure. Si potrebbe assistere ad un ribaltamento del peso delle quote di mercato a livello geografico, in favore dei paesi emergenti. Negli anni a venire si prevede una conferma della posizione di leadership mondiale degli USA, mentre i Paesi europei vedranno diminuire il loro peso in favore dei principali Paesi emergenti. La previsione di questo trend è spiegata dalla crescita demografica e dal miglioramento delle condizioni economiche che incidono sulla domanda di salute nei Paesi emergenti contrariamente a quanto avviene nelle economie avanzate, nelle quali la presenza di manovre di contenimento dei costi sta spingendo il mercato verso un progressivo rallentamento del processo di sviluppo.

La trasformazione del settore su base mondiale genera delle ripercussioni sul tessuto industriale italiano. Si registra una riduzione degli investimenti, un calo negli studi clinici condotti a livello nazionale e la

diminuzione dell'occupazione nel settore. L'Italia rimane comunque fra i principali Paesi nel ranking internazionale del mercato farmaceutico, occupando il settimo posto in Europa e l'ottavo posto nel mondo.

L'intento dell'elaborato è di definire le principali criticità che le multinazionali affrontano durante il processo di autorizzazione alla commercializzazione e rimborso dei propri prodotti, con l'obiettivo di evidenziare le attività poste in essere dalle imprese internazionali operanti in Italia in risposta a tali sfide ed identificare nuove opportunità strategiche.

Lo sviluppo di una offerta di salute estesa ed innovativa rappresenta una sfida concreta per le multinazionali farmaceutiche intente ad espandersi nel mercato italiano. L'ottenimento delle autorizzazioni alla rimborsabilità, la determinazione dei prezzi e la riduzione dei tempi si presentano come criticità che le aziende si trovano ad affrontare costantemente. Compito di tali organizzazioni è quello di sviluppare e distribuire terapie innovative che consentano di migliorare lo stato di salute dei pazienti. Allo stesso modo è compito degli enti regolatori valutare quali fra le terapie disponibili sul mercato risultano essere le migliori, ponendosi come obiettivo quello di effettuare una selezione efficace per fornire ai pazienti le più efficaci possibilità di cura. Si evidenzia perciò la presenza di un obiettivo comune nelle strategie poste in essere dagli attori coinvolti nel settore, **“offrire salute”**.

Ribadendo il tema della provenienza del fatturato delle multinazionali farmaceutiche, realizzato principalmente nel mercato statunitense ed evidenziando le voluminose differenze esistenti nelle tecniche di valutazione della commerciabilità dei farmaci applicate dalla Food and Drug Administration (FDA), meno restrittive e più incentivanti rispetto ad EMA, appare chiaro che le compagnie sono maggiormente interessate a settare *i trial* clinici con l'obiettivo di ottenere la commerciabilità nel vasto mercato US lasciando intravedere una possibile perdita dell'opportunità di accesso ai farmaci innovativi per i pazienti europei.

In aggiunta anche i ruoli delle due agenzie EMA e AIFA differiscono per i *driver* di valore considerati nelle loro valutazioni. EMA valuta la consistenza del nuovo farmaco in termini di rischio-beneficio cioè di efficacia e tollerabilità del nuovo farmaco verso il farmaco di confronto mentre AIFA ne valuta la convenienza per il sistema sanitario nazionale attraverso *driver* di costo-beneficio in relazione alle terapie esistenti valutando se opportuno allocare risorse alla diffusione della terapia innovativa.

Alla luce di queste considerazioni è possibile identificare la “prima sfida” che si pone di fronte alle multinazionali, sviluppare dati a supporto del valore clinico incrementale e del beneficio economico del farmaco innovativo che consentano la commerciabilità e il rimborso.

Prima sfida: sviluppo di dati a supporto del valore del farmaco.

Opportunità strategiche e tattiche:

- Disegnare gli studi clinici inserendo dalle fasi iniziali di ricerca i *driver* di valore richiesti da EMA e AIFA;
- Inserire negli studi clinici valutazioni farmaco-economiche;
- Sviluppare dati clinici locali.

Volendo concentrare l'attenzione sull'espansione nel mercato italiano, è auspicabile che le aziende farmaceutiche conducano gli studi clinici, svolti a livello globale, inserendo sin dalle fasi iniziali i *driver* di valore richiesti innanzitutto da EMA e successivamente da AIFA per superare le fasi di *assessment* (es. utilizzare un braccio di confronto conforme alle norme previste da AIFA piuttosto che farmaci non inclusi nello *standard of care* nazionale) in modo da sviluppare le evidenze cliniche richieste e avere maggiori opportunità di ottenere la commerciabilità, garantendo ai pazienti italiani l'accesso alle cure.

Risulta inoltre fondamentale l'inserimento di valutazioni farmaco-economiche, ad oggi raramente introdotte nei dossier sottomessi ad AIFA, che consentano di dimostrare non soltanto il beneficio clinico ma anche il valore economico attraverso dati relativi all'impatto del trattamento complessivo piuttosto che incentrati sul singolo farmaco. Questo consentirebbe di facilitare il compito svolto da AIFA, volto alla determinazione del valore complessivo aggiunto dalla nuova terapia, beneficiandone in sede di negoziazione.

Ulteriore tema, relativo alla raccolta di evidenze, riguarda l'opportunità di generare, prima del processo di approvazione e rimborso, dei dati clinici locali che confermerebbero la risposta nazionale al farmaco e avvalorerebbero quanto dimostrato dagli studi condotti a livello globale.

“La seconda sfida” che le multinazionali si trovano ad affrontare una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte di EMA e successivamente da AIFA riguarda la definizione di un prezzo equo che consenta il recupero degli investimenti e rientri negli standard nazionali di contenimento della spesa. In questo processo di negoziazione la casa madre si presenta come uno degli attori maggiormente influenti definendo un *floor price* e il livello di *skim*, cioè il numero massimo di strumenti tecnici attraverso i quali è disposta a combinare le percentuali di sconto fissate attraverso gli accordi negoziali (MEA).

Seconda sfida: definizione del prezzo.

Opportunità strategiche e tattiche:

- Utilizzo più esteso di accordi di rimborso (MEA);
- Sviluppo di registri di patologia

In questa fase risulta essenziale la protezione del prezzo visibile in quanto è compito degli enti regolatori in Europa vigilare sul prezzo praticato dalle compagnie farmaceutiche nei diversi Paesi garantendone una sommaria uniformità per evitare il commercio parallelo.

Caratteristica fondamentale del sistema di negoziazione in Italia è la possibilità di stipulare degli accordi confidenziali (MEA) con AIFA che non impattano sul prezzo visibile e consentono di ridurre il costo complessivo del farmaco risultando di estrema importanza per le multinazionali in quanto permettono di proteggere il prezzo reso pubblico sulla Gazzetta Ufficiale. Tali accordi prevedono diversi livelli di confidenza: dagli sconti confidenziali, visibili ai farmacisti ospedalieri, fino agli accordi di *cost sharing* o *pay by performance* che presentano il maggiore livello di confidenza.

La presenza di diversi interessi in gioco e di diversi strumenti che impattano sulla definizione del prezzo rende il processo di negoziazione alquanto articolato, tenendo anche conto della natura duplice di tale processo che coinvolge sia AIFA che la casa madre e aggravato dalla presenza delle regioni, ulteriore fattore limitante e di ritardo, si genera un evidente sfida di sovra negoziazione.

Sotto questo aspetto appare utile evidenziare che l'Italia è stato il primo paese ad utilizzare i MEA grazie all'utilizzo di una piattaforma informatica, i "web registers", che consente ad AIFA il controllo dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci in base alle caratteristiche patologiche del paziente, permettendo di applicare i MEA per rimborsare le compagnie solo in base ai pazienti che rispondono al trattamento.

Questo registro però si presenta come un registro di farmaco piuttosto che come un registro di patologia che non tiene conto degli esami strumentali effettuati sul paziente né delle ospedalizzazioni, tralasciando di considerare una parte consistente dei costi a carico del sistema sanitario nazionale. Inoltre, la piattaforma consente agli ospedali di inviare una nota di credito alle aziende soltanto alla fine del trattamento generando un evidente problema di *cash flow* tanto nelle aziende ospedaliere quanto nelle compagnie farmaceutiche.

Si crea perciò un'opportunità di avanzamento nello sviluppo di tale piattaforma per renderla più flessibile e adatta a rispondere alle esigenze di spesa consentendo di esplodere l'utilizzo dei MEA oltre le forme classiche evidenziate in precedenza. Inoltre, potrebbe risultare utile modificare tali registri e tenere

traccia non solo dei farmaci somministrati ma anche delle prestazioni sanitarie erogate al paziente come diagnostica, rivalutazioni, ospedalizzazioni e *day hospital* fino alle cure domiciliari, trasformando la piattaforma da registro di farmaco a registro di patologia.

Tenendo conto che l'appropriatezza prescrittiva si trova al massimo del suo sviluppo in termini di efficacia, la presenza di consistenti inapproprietezze nelle prescrizioni sanitarie collaterali all'uso del farmaco fa spazio a possibilità ulteriori di contenimento dei costi che gravano tanto sullo stato quanto sulle regioni. Perciò appare opportuno lavorare sull'intero percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per allocare le risorse dove il beneficio clinico risulta essere maggiore per il paziente abbattendo i silos esistenti fra spesa farmaceutica e spesa sanitaria spingendo per la valutazione del costo patologia piuttosto che del costo farmaco.

La "terza sfida" che caratterizza l'accesso al mercato Italiano riguarda la riduzione dei tempi di commercializzazione. L'Italia è tra i paesi con i maggiori tempi di accesso ai farmaci in Europa. Questo prolungamento del processo di accettazione e rimborso è dovuto alla presenza di innumerevoli interlocutori che intervengono nelle fasi di *assessment* dell'efficacia terapeutica, dei rischi clinici del nuovo farmaco e dell'impatto economico. Dopo aver superato l'approvazione del farmaco da parte di EMA è prevista una revisione del dossier da parte della commissione tecnico scientifica e della commissione prezzo e rimborso di AIFA. A seguito della negoziazione nazionale, una volta ottenuta la rimborsabilità e la pubblicazione del farmaco nella Gazzetta Ufficiale, le regioni identificano i centri autorizzati a prescrivere il nuovo farmaco restringendone ulteriormente l'accesso. Tutto ciò comporta che i pazienti italiani accedono ai farmaci mediamente 10-12 mesi in ritardo rispetto all'approvazione EMA.

Terza sfida: riduzione dei tempi di commercializzazione

Opportunità strategiche e tattiche:

- Sviluppo di strumenti che consentano l'accesso precoce al mercato per i farmaci ad alto contenuto innovativo;
- Istituzione di un rapporto collaborativo con AIFA

La sfida del tempo crea problemi sia di carattere economico, riducendo i ritorni attesi dalle aziende, che di carattere etico impattando sullo stato di salute dei pazienti. Per velocizzare i tempi di accesso ai farmaci potrebbe essere opportuno ispirarsi ai modelli di *early access* vigenti in Germania. A riguardo la legge 648/96 prevede per i farmaci a "straordinario" impatto clinico un'autorizzazione precoce di accesso, a carico dello stato con un prezzo fissato dall'azienda. Questa modalità, purtroppo, è scarsamente utilizzata in quanto

grava direttamente sulle casse dello stato e non consente di procedere attraverso la usuale negoziazione del prezzo.

Una possibile soluzione potrebbe essere quella di sviluppare strumenti più flessibili e meno straordinari per i farmaci ad elevato valore clinico, consentendogli di entrare nel mercato a seguito dell'approvazione EMA. Questi strumenti di accesso precoce potrebbero prevedere la definizione di un prezzo equo che risulti dalla media dei prezzi praticati negli altri Paesi *early launch* (dove il farmaco è già approvato), con l'impegno per le multinazionali che una volta negoziato l'azienda restituirà la differenza fra il prezzo praticato e il prezzo negoziato.

Ulteriore opportunità di rendere più fluido e rapido il processo di valutazione risiede nella possibilità di collaborare assieme all'agenzia (AIFA) pianificando incontri periodici che consentano di illustrare in anticipo i programmi di R&S di nuovi farmaci o delle nuove indicazioni per i farmaci già in commercio. Ciò consentirebbe alle compagnie di comprendere se i farmaci sono di interesse per l'agenzia e di indirizzare le scelte strategiche. Allo stesso tempo AIFA potrebbe beneficiare da questi incontri programmando al meglio la gestione delle risorse e consentendo una più corretta allocazione della spesa farmaceutica verso le reali novità e gli avanzamenti scientifici.

Questo pre-allineamento permetterebbe di minimizzare i tempi di negoziazione e di allineare la visione della casa madre con gli obiettivi di AIFA auspicabilmente ottenendo delle pre-autorizzazioni sulla strategia negoziale.

Per concludere, in un settore caratterizzato dalla focalizzazione sul miglioramento degli outcome di salute, e dalla crescente attenzione al contenimento dei costi da parte dei soggetti pagatori, risulta fondamentale contemplare gli interessi dei diversi *stakeholders* coinvolti nel mercato. Interessi che ad oggi risultano profondamente diversi.

Da un lato le Aziende intente a commercializzare rapidamente i propri prodotti ad un prezzo che gli consenta di rientrare degli investimenti effettuati in R&S. Dall'altro i pagatori il cui interesse è il contenimento della spesa farmaceutica e di conseguenza il contenimento dei prezzi dei farmaci. Inoltre, i clinici le cui attività sono dirette all'offerta dei migliori trattamenti. Infine, non per importanza, i pazienti bisognosi di ricevere le migliori opportunità di cura.

In questo contesto il ruolo svolto dalle multinazionali farmaceutiche è quello di allineare i diversi interessi. Per farlo si rende necessario un cambiamento del paradigma che consenta di passare dal superamento delle sfide alla creazione di opportunità per tutti identificando l'offerta di salute come obiettivo e intento comune. In quest'ottica lo sviluppo di un maggiore dialogo volto alla comprensione e collaborazione tra tutti gli *stakeholders* è auspicabile per ridurre le barriere all'entrata e fornire rapidamente ai pazienti le cure innovative.

