



Banca Monte dei Paschi di Siena

Una storia italiana dal 1472

Pharma Analysis

Un segmento in grande crescita: quello dei farmaci destinati al trattamento delle malattie rare, le “Orphan Drugs”

Area Research & Investor relations



**MONTE
DEI PASCHI
DI SIENA**
BANCA DAL 1472



- Si stima che **le vendite totali di farmaci** nel mondo **possano superare la cifra di mille miliardi di dollari USA** nel corso del 2014 confermando il trend di crescita storica di lungo termine*;

- **Le vendite dei farmaci destinati al trattamento della malattie rare (orphan drugs) hanno mostrato durante gli ultimi anni un tasso di crescita doppio** rispetto ai farmaci ordinari e dovrebbero raggiungere complessivamente i 127 miliardi di dollari USA nel 2018.**

- **Questo particolare settore sta generando un grandissimo interesse** da parte delle principali case farmaceutiche mondiali e dei servizi sanitari nazionali - visto l'alto costo medio di questi farmaci - interesse che verosimilmente aumenterà ancora negli anni a venire.

* Dato IMS Health Market Prognosis.

** Dato Evaluate Pharma





➤	<i>Presentazione</i>	p.4
	<i>I farmaci nel mercato mondiale</i>	
➤	<i>Il mercato farmaceutico nel mondo:una prospettiva di medio termine</i>	p.6
➤	<i>Ripartizione territoriale del consumi</i>	p.7
➤	<i>Le vendite di farmaci per classe terapeutica</i>	p.8
➤	<i>Segmentazione del mercato farmaceutico: l'esempio degli USA</i>	p.9
➤	<i>Il mercato globale del farmaco: i maggiori produttori e i loro investimenti</i>	p.10
➤	<i>Orphan drugs: un mercato in espansione</i>	p.12
➤	<i>Orphan drugs: l'indice MPS-OD</i>	p.15
	<i>FDA ed EMA: il quadro normativo attuale</i>	
➤	<i>Il processo di approvazione dei farmaci negli USA: il modello FDA</i>	p.17
➤	<i>L'EMA: come vengono approvati i farmaci in Europa</i>	p.19
➤	<i>Cosa sono le "malattie rare" ("orphan diseases")</i>	p.20
➤	<i>Cosa sono le "malattie rare": implicazioni farmacologiche</i>	p.22
	<i>Orphan drugs al centro dell'azione</i>	
➤	<i>Un caso aziendale dal manuale: Alexion</i>	p.25
➤	<i>Il prezzo dei farmaci per il trattamento delle malattie rare</i>	p.27
➤	<i>Un tema di discussione: "l'uso off label " dei farmaci</i>	p.28
➤	<i>Il caso Avastin-Lucentis in Italia</i>	p.30



Lo scopo di questo lavoro è quello di **descrivere lo sviluppo attuale e potenziale del settore dei farmaci destinati al trattamento delle malattie rare**, settore che è cresciuto a quasi esponenzialmente dal 2000 in poi.

Molti sono i fattori che hanno contribuito a questa affermazione, fattori che esamineremo in maniera dettagliata nel corso dell'analisi.

Il principale è probabilmente l'assenza o il limitatissimo numero di terapie disponibili per trattare una certa patologia rara e nel contempo grave: la conseguenza è che i pochi farmaci disponibili sono venduti a **prezzi estremamente elevati** che in parte si giustificano con la mancanza di concorrenza; **bisogna comunque sempre tenere conto del fatto che i costi relativi alla ricerca e sviluppo e alla commercializzazione di questi nuovi farmaci che le case farmaceutiche sostengono sono comunque elevatissimi**.

Poca concorrenza significa **alti margini potenziali e spazio di mercato maggiormente difendibile nel tempo**, anche tenuto conto degli ostacoli regolatori e degli investimenti necessari.

I servizi sanitari nazionali sono sotto pressione per le attuali ristrettezze di bilancio e la necessità di garantire nel contempo ai pazienti i farmaci fondamentali: è in corso attualmente **un dibattito molto acceso sull'estensione "off-label"** delle indicazioni terapeutiche, cioè si discute della possibilità di estendere il campo di applicazione di farmaci di costo minore anche senza avere completato integralmente l'iter che la regolamentazione prevede per l'approvazione delle indicazioni terapeutiche a cui può essere destinato un farmaco.

In Italia, il caso Lucentis/Avastin per l'uso in campo oftalmologico di questi prodotti e la sanzione comminata dall'autorità antitrust a Roche e Novartis riflette proprio questo tipo di situazione.

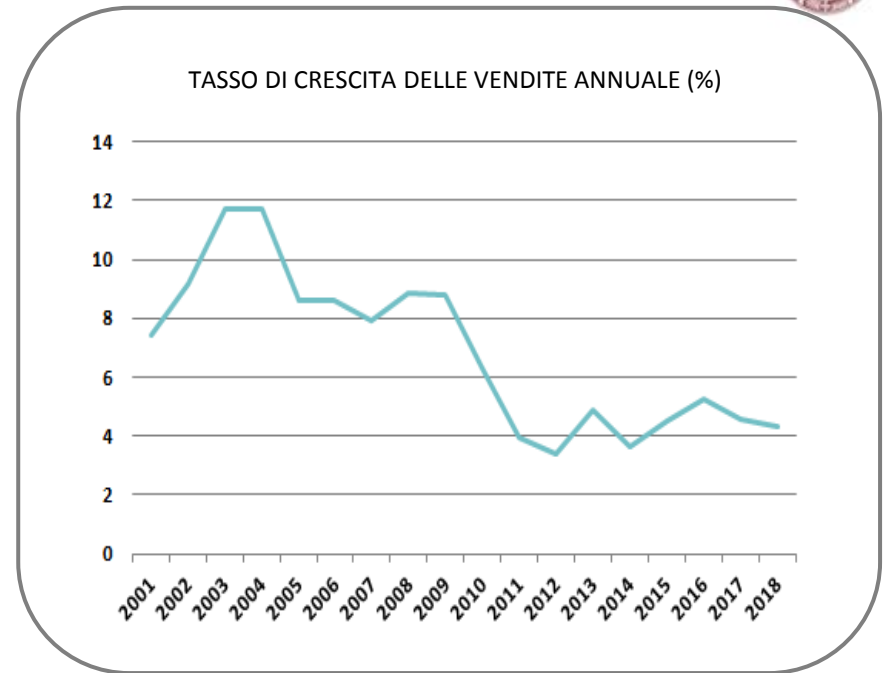
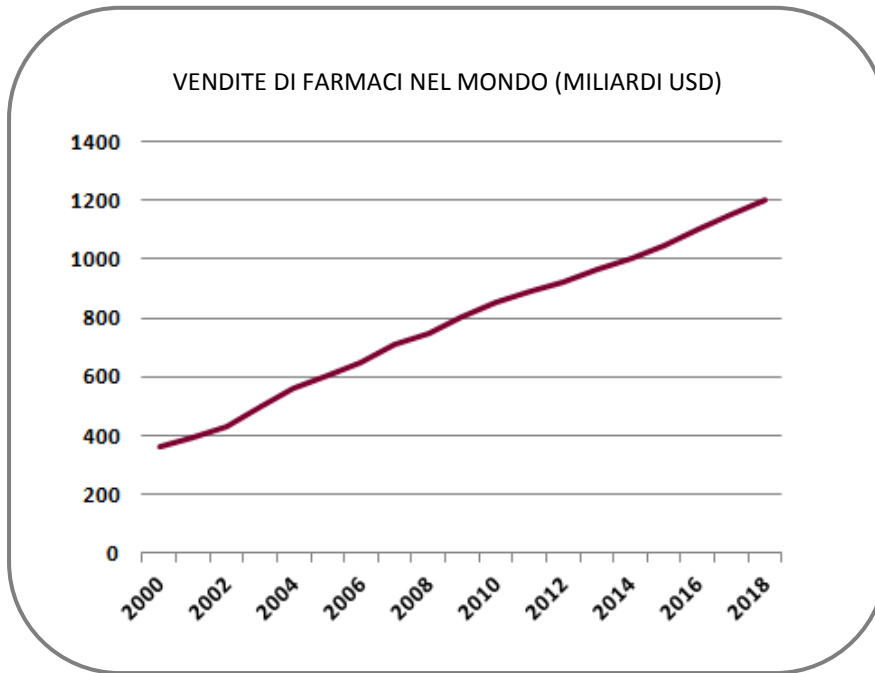


I farmaci nel mercato mondiale.

- *Lo sviluppo del mercato farmaceutico mondiale*
- *Ripartizione territoriale dei consumi*
- *Vendite di farmaci per classe terapeutica e segmentazione del mercato*
- *Le case farmaceutiche e i loro investimenti*
- *Orphan drugs: crescita del mercato, i protagonisti, le quote di mercato*
- *L'indice MPS-OD permette di monitorizzare l'andamento del comparto*

*Area Research
e Investor Relations*

Il mercato farmaceutico nel mondo: una prospettiva di medio termine



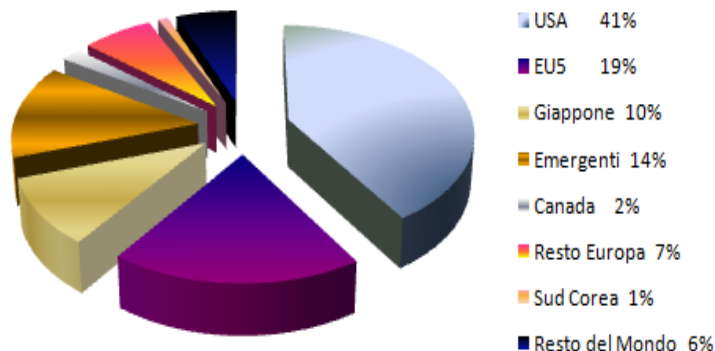
Elaborazioni MPS Research su dati IMS Market Prognosis

- Il grafico mostra rispettivamente il **volume delle vendite complessive dei farmaci** a livello mondiale e il loro tasso di crescita dal 2000, con le proiezioni sino al 2018.
- Il trend globale della vendite totali di farmaci (prescription e generic drugs) è complessivamente in crescita per il quindicesimo anno consecutivo e non ha mostrato flessioni neppure nel periodo 2008-2009, quando i mercati sono stati colpiti dalla crisi economica e dai timori di recessione.
- Il tasso di crescita delle vendite è mediamente in flessione dal 2004, quando si era registrato un massimo e la media dal 2010 si aggira tra il 3 e il 4% annuo.
- La conclusione che si può trarre dall'analisi di questi dati è che il **mercato dei farmaci nel suo complesso rimane in crescita ma è in una fase matura**.

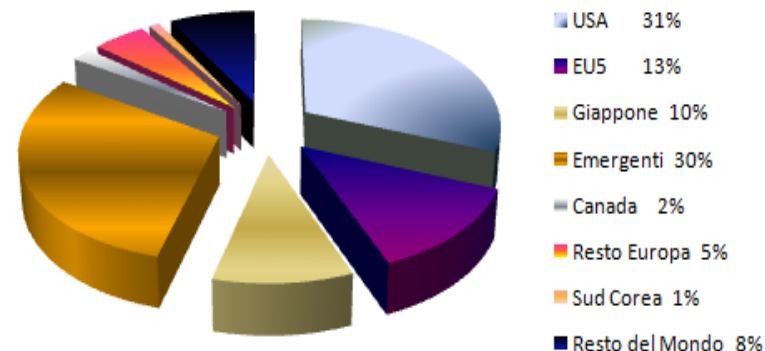
Ripartizione territoriale del consumo di farmaci



FARMACI: VENDITE PER AREA NEL 2006



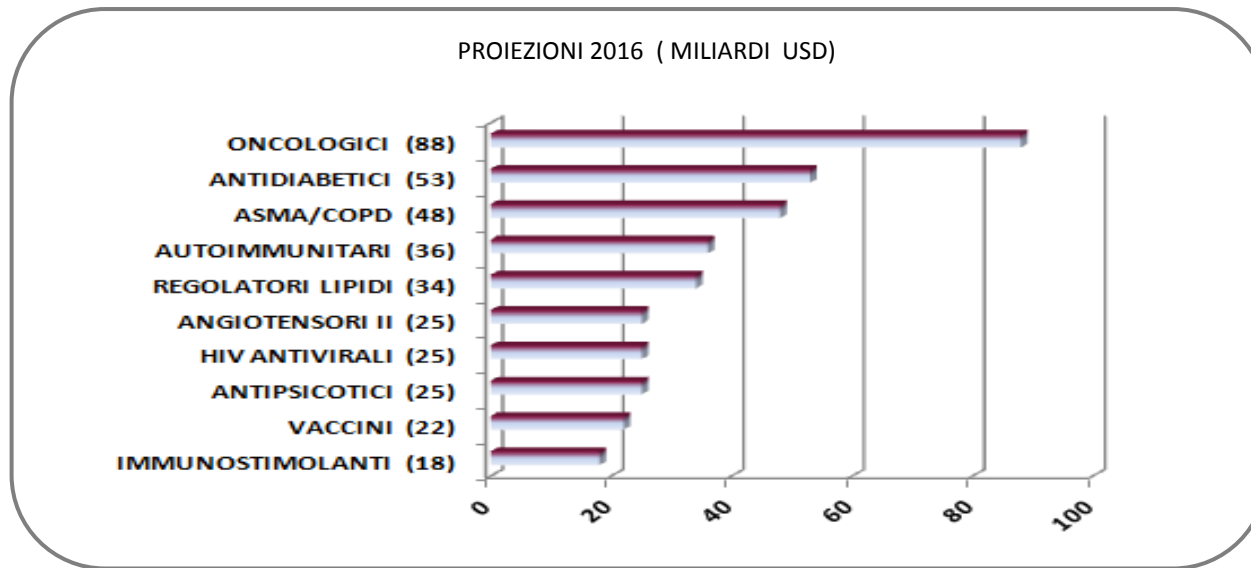
FARMACI: VENDITE PER AREA, STIME 2016



Elaborazioni MPS Research su dati IMS Market Prognosis

- Anche per quanto riguarda le vendite di farmaci nel mondo, dovrebbe ulteriormente **crescere l'importanza dei paesi emergenti**: questi sono Cina, India, Brasile e Russia.
- Il peso relativo di USA ed Europa (Germania, Francia, Regno Unito, Italia, Spagna) dovrebbe in prospettiva ridursi in maniera sostanziale.
- Il Giappone si mantiene un mercato tra i più importanti confermandosi intorno al 10 per cento delle vendite complessive.
- Le vendite nel resto d'Europa calano del 2% e quelle nel resto del mondo dovrebbero aumentare nella stessa percentuale.

Le vendite di farmaci per classe terapeutica



Elaborazione MPS Research su dati IMS Institute for Healthcare Informatics

- Il grafico mostra le vendite attese delle principali 10 classi terapeutiche nel 2016.
- Complessivamente, i farmaci appartenenti a queste categorie generano oltre il 30% delle vendite complessive e possono essere considerati i “market drivers”.
- I farmaci oncologici sono quelli che commercialmente generano il fatturato maggiore: si pensi che il solo Avastin venduto dalla Roche che è un oncologico di tipo antiangiogenetico ha generato nel 2013 vendite pari a 7 miliardi di USD nel mondo.
- I farmaci oncologici, HIV antivirali e gli immunostimolanti sono farmaci di tipo specialistico (speciality medicines) che hanno meccanismi d’azione sviluppati in maniera innovativa mediante studi d’avanguardia.
- Lo sviluppo di questi farmaci coinvolge la maggior parte dei nuovi investimenti nel settore farmacologico.

Segmentazione del mercato farmaceutico : l'esempio degli USA



➤ Nel mondo, il numero totale di farmaci venduti è nell'ordine di svariate migliaia, comprendendo generici e specialistici.

➤ **Le vendite sono fortemente polarizzate:** la parte maggiore del volume delle vendite viene realizzato da un numero limitato di farmaci.

➤ Infatti i primi **120 farmaci più venduti realizzano circa il 35% del fatturato globale.**

➤ La tabella a fianco mostra i **nove farmaci più venduti nel corso del 2013 negli USA** con l'indicazione delle case produttrici.

➤ La somma delle vendite di questi **farmaci corrisponde a circa ad oltre il 10 per cento** del valore delle vendite registrato complessivamente nel 2013 negli USA che **ammontava a circa 350 miliardi di USD.**

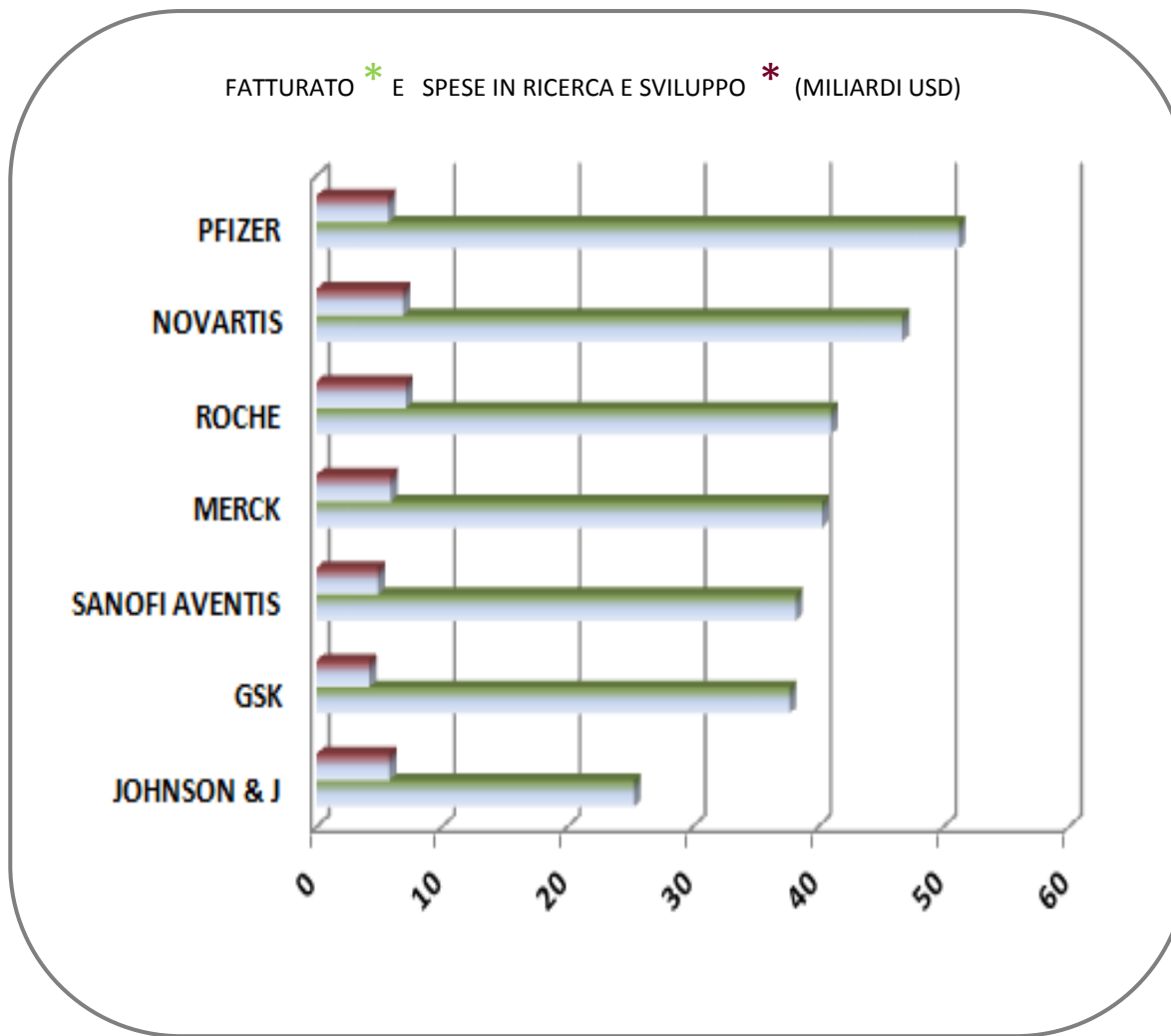
➤ La tipologia è diversificata; Abilify è un farmaco psicotropo contro il disturbo bipolare e la schizofrenia; Nexium viene usato contro il reflusso esofageo mentre Humira è un antireumatico e antiartritico.

USA: I FARMACI PIU' VENDUTI NEL 2013 (x 000 USD)

Posizione	Farmaco	Produttore	Vendite
1	Abilify	Otsuka Pharmaceutical Co.	6,293,801
2	Nexium	AstraZeneca Pharmaceuticals	5,974,550
3	Humira	AbbVie, Inc.	5,428,479
4	Crestor	AstraZeneca Pharmaceuticals	5,195,930
5	Cymbalta	Eli Lilly and Company	5,083,111
6	Advair Diskus	GlaxoSmithKline	4,981,108
7	Enbrel	Amgen Inc.	4,585,701
8	Remicade	Merck	3,980,556
9	Copaxone	Centocor Ortho Biotech, Inc	3,603,958

Elaborazione MPS Research su dati drugs.com

Il mercato globale del farmaco: I maggiori produttori e i loro investimenti 1/2

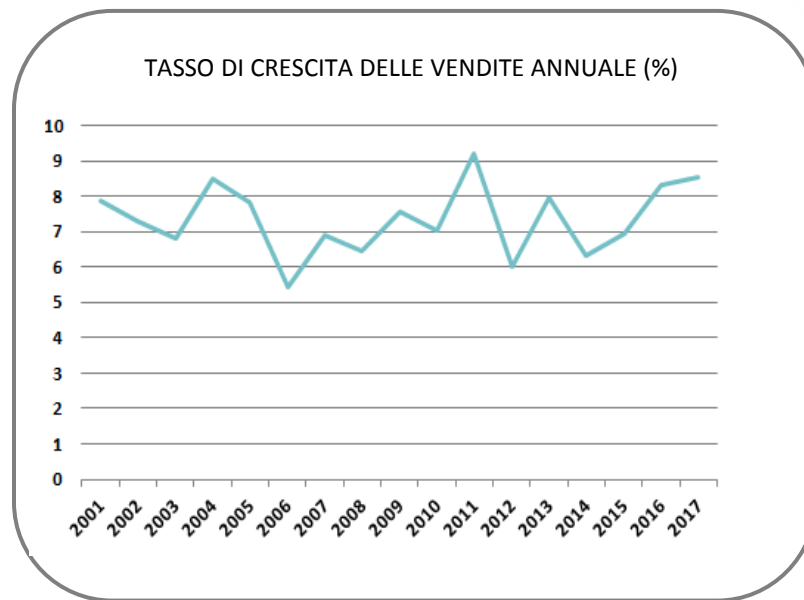
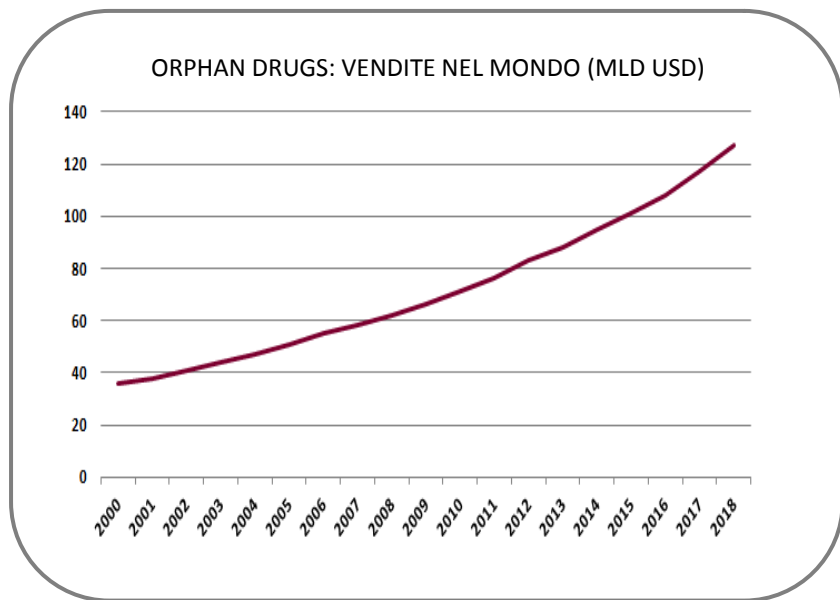


Anno 2013, elaborazioni MPS Research sui dati di bilancio, R&D da Totalbiopharma



- Il diagramma della pagina precedente ci mostra con immediatezza **il fatturato e gli investimenti in ricerca e sviluppo dei principali gruppi** operanti nel settore farmaceutico a livello mondiale.
- **Pfizer, con vendite superiori a 51 miliardi di USD** a livello globale si confermata anche nel 2013 la prima in graduatoria grazie alla leadership nel segmento delle cosiddette **“blockbuster drugs”, cioè dei prodotti farmaceutici più utilizzati.**
- Questa azienda è molto forte nei farmaci destinati al cardiovascolare, urologia, sistema nevoso e trattamento del dolore. **Il brevetto del “Lipitor” un farmaco destinato al contenimento del colesterolo LDL è scaduto nel 2011.** E' stato questo il prodotto farmaceutico più venduto di tutti i tempi, che ha generato vendite per complessivi **77 miliardi di dollari dal 1996, anno in cui è stato immesso sul mercato.**
- Si osserva che il gruppo leader nella ricerca e sviluppo è invece **Roche** - primo nel mondo nei farmaci oncologici- che nel 2013 ha investito oltre 7 miliardi di dollari.
- Alcuni prodotti **molto venduti vengono sviluppati e messi sul mercato grazie allo sforzo congiunto di più aziende:** è questo il caso di Plavix, un antitrombotico che è stato messo a punto da Sanofi-Aventis e Bristol Mayers Squibb che nel 2011 aveva fatto registrare negli USA vendite per 6,8 miliardi di USD.
- Nel diagramma sono citati i primi 7 gruppi farmaceutici in base ai parametri citati **ma ci sono anche altre aziende operanti su scala globale molto importanti,** come **AstraZeneca, Ely Lilly, la stessa Bristol Mayers Squibb, Bayer Pharmaceutical, Teva (Israele), Baxter,** oltre alla giapponese **Takeda** che è la principale nel paese del sol levante ma anche un importantissimo player a livello mondiale.





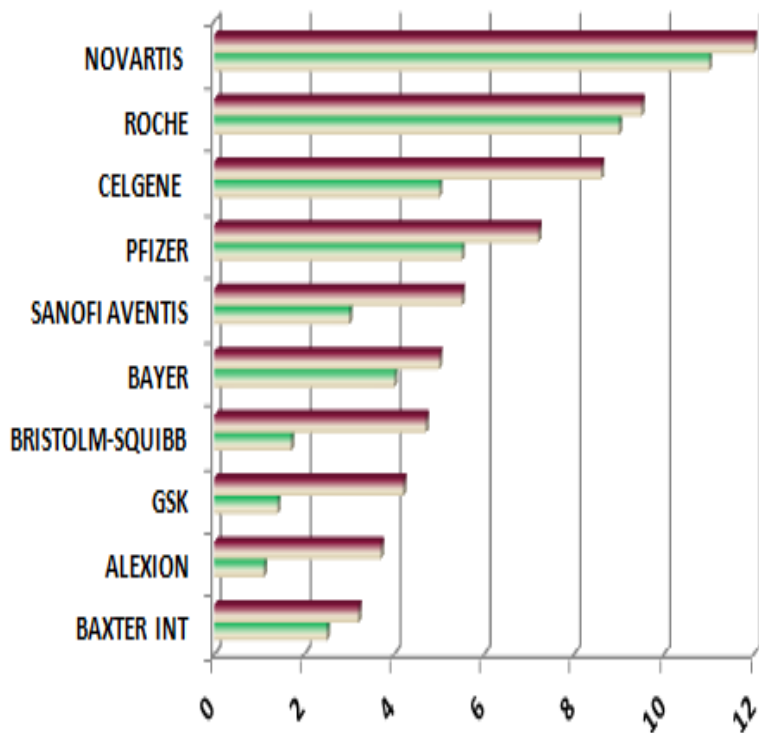
Elaborazioni MPS Research su dati EvaluatePharma

- Il grafico a sinistra mostra il trend crescente delle vendite dei prodotti farmaceutici destinati al trattamento delle malattie rare: mentre nel 2000 il fatturato globale ammontava a poco più di 30 miliardi di USD, le proiezioni per l'anno 2018 stimano le vendite in ragione di 127 miliardi di dollari.
- Il diagramma a destra mostra invece il tasso di crescita delle vendite che dal 2000 sino ad oggi ha oscillato tra il 6 e il 9%: si osservi che comunque dal 2010 ad oggi il tasso medio è stato di circa 7,5%, il doppio di quello osservato nell'intero comparto farmaceutico, comprendente i farmaci che devono essere prescritti ("prescription drugs") e i generici ("generics drugs").
- Questi numeri aiutano a capire perché le case farmaceutiche si interessano a questo settore investendo massicciamente in ricerca e sviluppo allo scopo di portare sul mercato prodotti nuovi che di sovente sono gli unici destinati al trattamento di una certa patologia definita "rara".



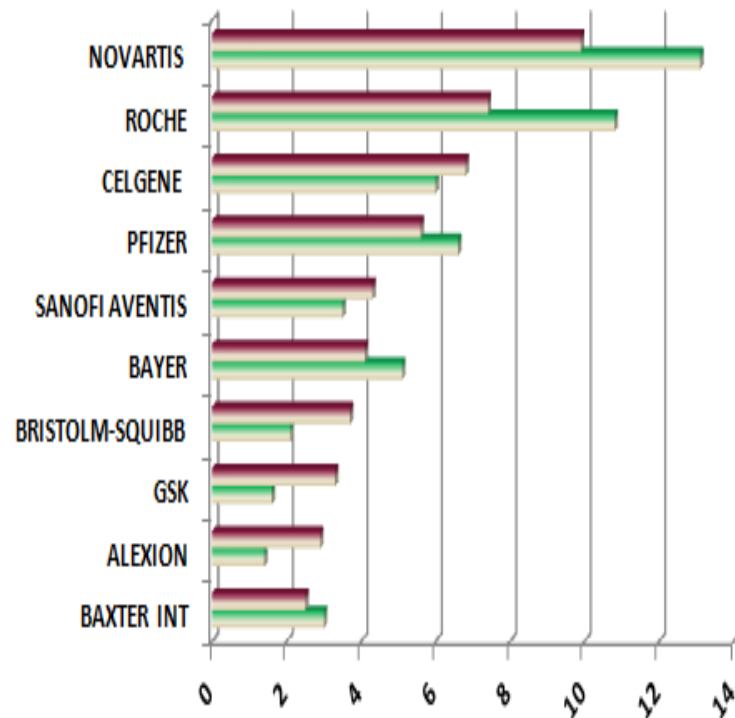
VENDITE ORPHAN DRUGS (MLD USD)

confronto anno 2012* vs. 2018*



QUOTE DI MERCATO DEI PRINCIPALI PRODUTTORI (%)

confronto anno 2012* vs. 2018*

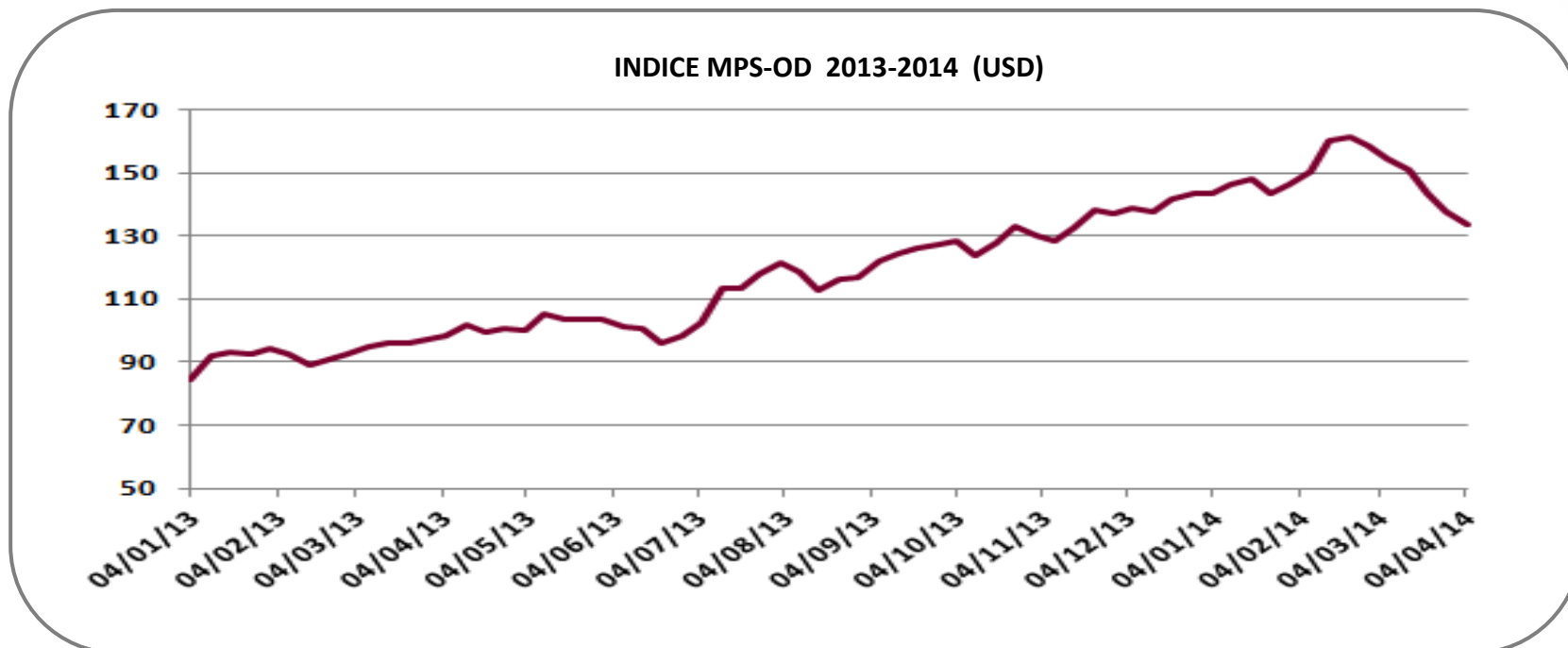


Elaborazione MPS Research su dati "Evaluate Pharma 2013"



- I grafici riportati nella slide precedente sono **estremamente importanti perché mostrano il fatturato e le quote di mercato** delle case farmaceutiche che di fatto “fanno” il mercato delle orphan drugs.
- Delle prime quattro, **Novartis, Roche e Pfizer occupano anche i primi posti** nella graduatoria della vendite degli altri farmaci.
- **L'importanza relativa di Celgene**, un gruppo specializzato in questo settore, è cresciuta molto nel tempo e sembra destinata a continuare in questa tendenza, sia come fatturato che come quote di mercato.
- Tra le case farmaceutiche principali, **soltanto Bristol-Mayers- Squibb (BMY) dovrebbe aumentare la sua importanza relativa intermini di quote di mercato** che secondo le proiezioni di “EvaluatePharma” passerebbe dal 2% a poco meno del 4% nel 2018. Ciò è frutto di una scelta strategica precisa che ha portato il gruppo a crescere anche con acquisizioni di altre aziende: Inhibitex (INHX) era stata comprata da BMY nel gennaio 2012.
- **Sanofi-Aventis cresce anch'essa a livello di market share**, unico tra i grandi gruppo farmaceutici europei. In effetti Sanofi commercializza il quinto farmaco più costoso al mondo - il Myozyme - destinato al trattamento di una malattia molto rara, il morbo di Pompe.
- Si osserva che **le quote di mercato di Novartis, Roche e Pfizer secondo le proiezioni dovrebbero contrarsi** notevolmente nel 2018 rispetto al 2012.
- Pur rimanendo in termine di vendite le più importanti, **questo trend riflette la comparsa di aziende totalmente nuove nel settore delle orphan drugs che vanno ad erodere quote di mercato ai gruppi maggiori.**
- **E' il caso di Alexion (ALXN)**, che esamineremo in maniera più dettagliata successivamente: si tratta di un'azienda farmaceutica che partendo da un solo farmaco commercializzato – **Soliris** - ha acquisito un ruolo prominente nel settore.

Orphan drugs: l'indice MPS-OD



Indice elaborato da MPS Research su dati Bloomberg

- Per permettere agli interessati di seguire l'andamento del comparto, il servizio Research di MPS ha elaborato un indice completamente nuovo - l'MPS-OD – una media aritmetica ponderata dei prezzi in borsa delle principali aziende farmaceutiche mondiali il cui fatturato è totalmente dipendente dalla vendita delle orphan drugs. Da questo punto di vista, MPS-OD è un vero e proprio benchmark settoriale, il sistema di ponderazione è elaborato da MPS research.
- Sono state prese in considerazione Celgene, Alexion, Shire, Biomarin, Jazz, in base a considerazioni relative ad importanza assoluta dell'azienda nel settore e all'importanza relativa dei farmaci attualmente commercializzati appartenenti alla categoria "orphan drugs". Infatti Alexion, Shire e Biomarin hanno, come vedremo meglio in seguito, i 3 farmaci più costosi attualmente in commercio.
- L'indice mostra la performance stellare del settore nel corso del 2013, con un apprezzamento di oltre il 100% da gennaio 2013 a inizio febbraio 2014. Del marzo di quest'anno è in atto una notevole flessione tutt'ora in corso: il calo dell'indice è stato di circa il 18% rispetto al picco di febbraio.



FDA ed EMA: Il quadro normativo attuale

- *Il processo di approvazione FDA negli USA: il modello più rigoroso.*
- *L'EMA: funzionamento dell'agenzia per i farmaci europea*
- *Che cos'è una malattia rara*
- *Le condizioni normative che hanno favorito lo sviluppo delle Orphan Drugs*

*Area Research
e Investor Relations*



IL PROCESSO DI APPROVAZIONE DEI FARMACI : LO SCHEMA DELLA FEDERAL AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

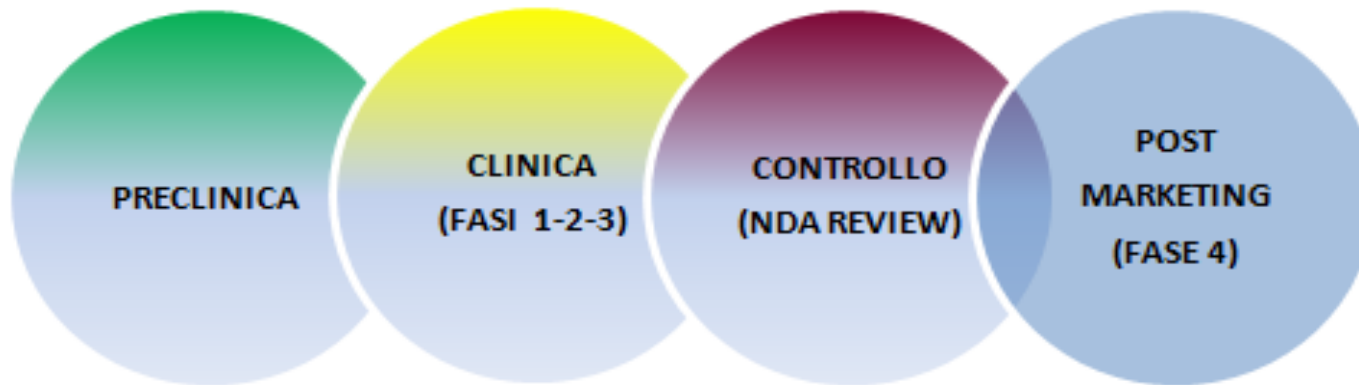


Diagramma elaborato da MPS-Research su informazioni FDA

- Questo **costituisce certamente lo standard più rigoroso** esistente per l'inserimento sul mercato dei farmaci nuovi.
- Il **processo si snoda in 4 fasi principali**: la **fase clinica consta a sua volta in 3 fasi** che esamineremo nel dettaglio.
- La **fase preclinica** riguarda tutte le prove che devono essere fatte preliminarmente prima che il nuovo farmaco possa essere sperimentato sugli esseri umani.
- Le **fasi di controllo e post-marketing** consistono in tutte quelle operazioni successive all'approvazione del farmaco che servono a garantire la correttezza delle informazioni, e del monitoraggio successivo all'introduzione sul mercato del farmaco nuovo.



COME SI ARTICOLA LA FASE CLINICA DI SPERIMENTAZIONE DELLA FEDERAL DRUG ADMINISTRATION

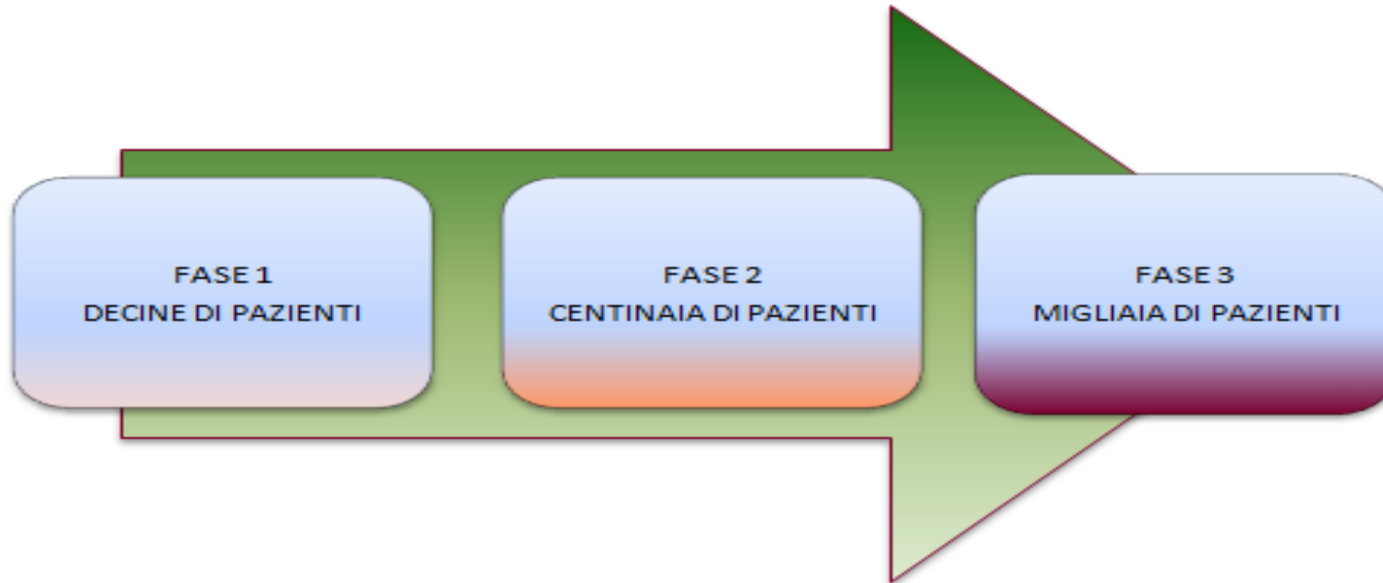
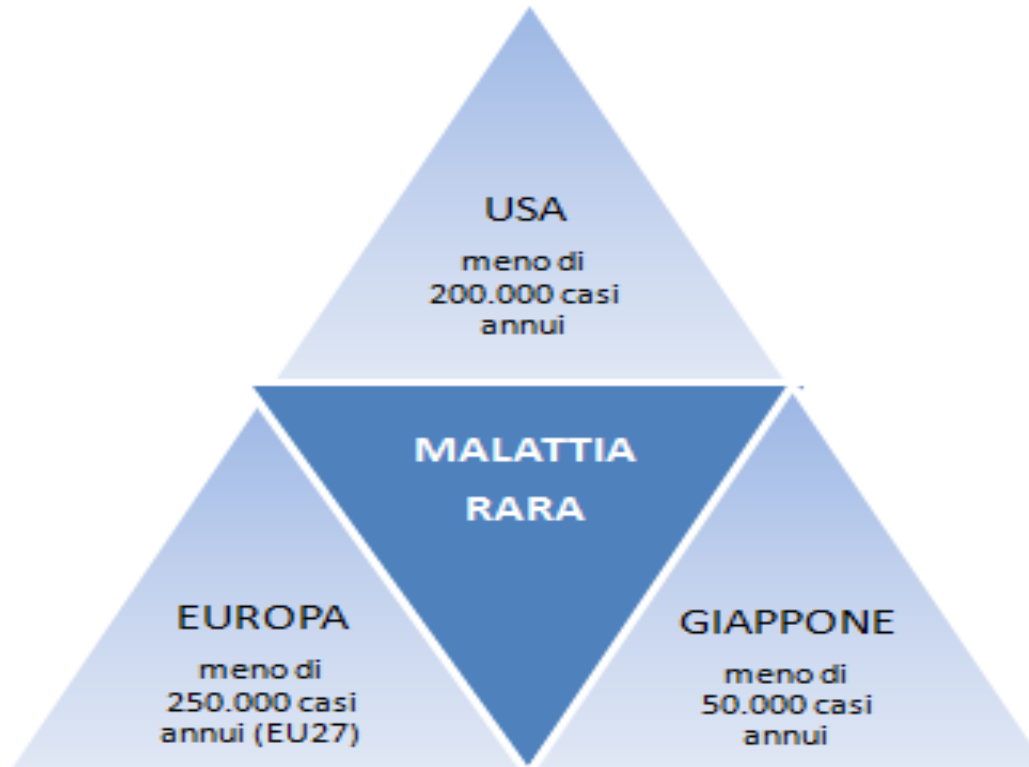


Diagramma elaborato da MPS-Research su informazioni FDA

- Questo diagramma **rappresenta il “cuore” del processo implementato dall’FDA.**
- **La fase 1 ha lo scopo di verificare la sicurezza** del farmaco e coinvolge mediamente tra 20 a 80 pazienti.
- **La fase 2 si propone di stabilire se il farmaco sia efficace** o meno: sono necessarie alcune centinaia di pazienti sottoposti a sperimentazione per stabilirlo.
- **La fase 3 si rende necessaria per valutare sicurezza ed efficacia del farmaco su un campione più rappresentativo di pazienti**, con dosaggi differenti, e spesso insieme ad altri farmaci di comprovata efficacia. La fase 3 prevede la sperimentazione su un campione di oltre 1000 pazienti.
- Con la fase preclinica **possono essere necessari oltre 10 anni per avere un nuovo farmaco, e i costi sono davvero molto rilevanti.**



- L'EMA (European Medicines Agency) è l'organismo sovranazionale che a livello europeo può autorizzare l'immissione sul mercato di un farmaco nuovo.
- Esistono quattro diversi modi di procedere: autorizzazione nazionale (national authorization procedure); procedura decentralizzata (decentralized procedure); procedura di mutuo riconoscimento (mutual recognition procedure) e infine una procedura centralizzata (centralized procedure).
- Con la procedura di autorizzazione nazionale l'azienda interessata può sottoporre il proprio farmaco all'autorità competente di un dato paese membro dell'Unione Europea seguendo la prassi necessaria.
- La procedura decentralizzata consiste nel sottoporre simultaneamente il farmaco agli enti preposti in diversi paesi dell'Unione Europea simultaneamente. In questo modo può aumentare la probabilità che il farmaco riceva il nulla osta, anche se l'eventuale bocciatura in un certo paese può avere delle conseguenze.
- Con la procedura di mutuo riconoscimento, un dato farmaco può essere approvato da un certo paese UE ed adottato contestualmente da altri sulla base del mutuo riconoscimento dell'approvazione.
- L'EMA ha invece elaborato la procedura di centralizzata che deve essere necessariamente presa in considerazione da tutte quelle aziende farmaceutiche che intendono commercializzare le seguenti categorie di prodotti: **agenti biologici realizzati mediante tecnologie avanzate; prodotti destinati al trattamento dell'HIV/AIDS, oncologici, diabete, patologie neurogenerative, disfunzioni autoimmuni ed altre malattie virali e – infine - i farmaci destinati al trattamento delle malattie rare.**
- Per chi utilizza questa procedura, il **grande vantaggio potenziale** è una maggiore velocità ed il fatto che una volta approvato dall'EMA il farmaco può essere commercializzato in tutti i paesi appartenenti all'Unione Europea con evidenti benefici per l'applicante; bisogna tuttavia tenere presente che un **eventuale esito negativo inficia inesorabilmente l'approvazione del farmaco in tutti i paesi dell'Unione.**
- I nuovi farmaci destinati al trattamento delle malattie rare devono necessariamente seguire questa strada, non potendo essere approvate individualmente dai singoli paesi.
- In sostanza, ogni azienda farmaceutica che intende portare sul mercato una nuova "orphan drug" deve necessariamente seguire la procedura centralizzata EMA.



- **Ci sono complessivamente circa 7000 patologie rare sino ad ora identificate:** la carenza di ribosio-5-isomerasi fosfato riguarda un solo paziente a livello mondiale. Le definizioni cambiano a seconda delle aree di riferimento.
- **Negli USA**, in base al rare disease act del 2002, **la malattia rara interessa 1 persona su 1500, circa 200.000 casi all’anno.**
- **In Europa**, è considerata rara una malattia che colpisce **5 persone su 10.000**, meno di 250.000 casi all’anno.
- **In Giappone** il rapporto è di 1 caso ogni 2.500 persone, **meno di 50.000 casi all’anno.**



- **La scarsa disponibilità di terapie, la mancanza di risorse e la natura grave di queste patologie** sono elementi fondamentali che hanno contribuito a promuovere il termine di origine inglese “**ORPHAN DISEASES**” per definirle: per questo “orphan disease” è un sinonimo universalmente adottato di malattia rara.
- **La legislazione più avanzata in materia è quella vigente negli USA (United States Drug Act)** che comprende nel suo insieme malattie rare e non rare per le quali però lo sviluppo di un farmaco idoneo comporta costi di ricerca e sviluppo tali da non potere essere recuperati con le vendite nel solo territorio degli Stati Uniti, visto il numero limitato di casi.
- **Il concetto di “Prevalenza”, cioè del numero delle persone che in un certo momento hanno una data patologia, e non quello di “Incidenza”** (numero delle nuove diagnosi di una certa patologia nel corso dell’anno) è utilizzato per descrivere l’impatto delle malattie rare: le stime di Global Genes Project indicano in circa 350 milioni le persone che nel mondo hanno sviluppato una malattia rara.
- **La diffusione di queste patologie cambia molto a seconda della loro natura**, una malattia rara in certe zone del mondo può essere più comune in altre: per esempio la fibrosi cistica – una malattia di carattere genetico - è piuttosto rara in Asia, ma relativamente diffusa in Europa. Altre malattie, come alcune rare forme oncologiche, non hanno distribuzione geografica, ma sono semplicemente rare.
- **Un aspetto molto interessante delle malattie rare è che sono in larga parte di origine genetica - circa l’80% - ed in minor misura di origine infettiva ed allergica** dovute a condizioni degenerative che ne favoriscono l’insorgenza. Data la loro origine genetica, ne deriva la cronicità con situazioni di grave sofferenza molto frequenti nei bambini, un gruppo che è colpito in maniera particolare dalle malattie rare.
- **La legislazione vigente tiene conto delle difficoltà oggettive nello sviluppo dei farmaci destinati al trattamento delle malattie rare** e riconosce ai farmaci in via di sviluppo tempi di approvazione più veloci: **dalla fase 2 all’approvazione i tempi medi per le “Orphan Drugs” sono di soli 3,9 anni contro i 5,42 anni richiesti per gli altri farmaci***: questo si traduce in costi di ricerca e sviluppo molto inferiori.

* Dato riportato da “Drug Discovery Today”

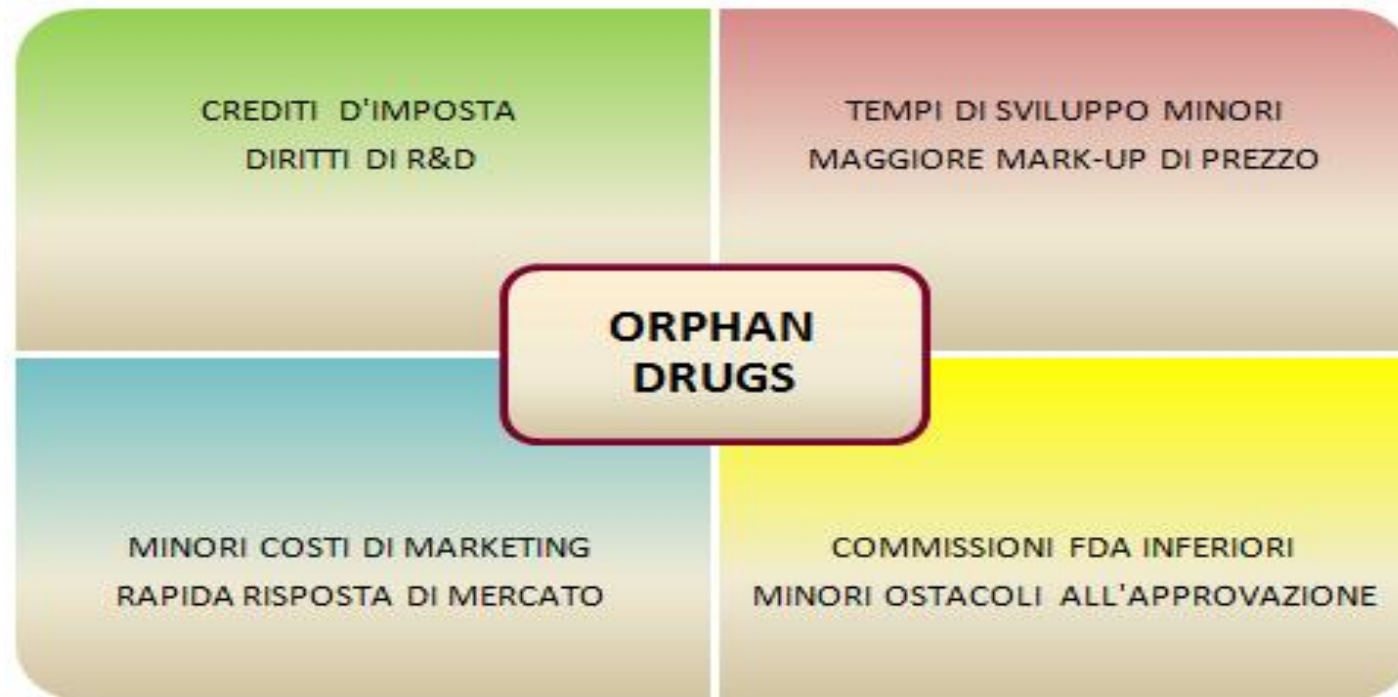


Diagramma elaborato da MPS Research

- Il diagramma mostra i vantaggi che lo status di “orphan drug designation” può attribuire alle case farmaceutiche che intendono portare sul mercato farmaci destinati al trattamento delle malattie rare.
- **Questi vantaggi possono rendere questo settore particolarmente interessante dal punto di vista economico e commerciale in rapporto a quello dei farmaci tradizionali** e spiega perché gli investimenti nel settore sono aumentanti molto nel corso dell’ultimo decennio anche da parte dei gruppi più importanti e già affermati negli altri settori farmacologici.



- Nel 1998 le Orphan Drugs rappresentavano soltanto il 5,1% dell'intero mercato farmaceutico (prescription drugs) nel mondo, fatte salve le attuali previsioni di crescita di questo mercato si stima che **nel 2018 la quota delle vendite di questa categoria dei farmaci dovrebbero salire al 15,9%** esclusi i farmaci generici*.
- La normativa favorevole varata negli USA già nel 1983 e rivista nel 1993 ha fatto da “apripista” per gli altri paesi: in Giappone una legislazione analoga è stata promulgata nel 1993 e nell'Unione Europea nel 2000.
- **L'effetto è stato quello di una forte accelerazione delle “orphan drugs designations”** che sono aumentate del 44% nell'Unione Europea e del 33% in Giappone nel 2012 rispetto al 2011*.
- **Per quanto riguarda gli USA, ancora oggi il paese leader nel settore**, dal 1983 a fine 2013 sono stati designati come Orphan Drugs ben 2843 composti dei quali 442 sono stati approvati e divenuti farmaci regolarmente venduti sul mercato. Nel 2012 sono stati approvati complessivamente 39 nuovi farmaci di cui 13 erano destinati al trattamento delle malattie rare e circa 200 nuovi farmaci vengono posti nella fase iniziale di sviluppo ogni anno**.
- **Le Orphan Drugs hanno costituito in questi anni una nicchia di mercato unica** in un settore - quello del farmaco - caratterizzato da una complessità in continuo aumento per quanto riguarda crescenti restrizioni nei budgets dei servizi sanitari nazionali.
- **Le alte barriere all'entrata costituite dalla necessità di avere tecnologie e strumenti di ricerca innovativi** hanno reso il settore appetibile anche alle case farmaceutiche di maggiori dimensioni che hanno investito molto e che in alcuni casi hanno fatto acquisizioni importanti per avere un ruolo prominente.
- **Un caso che merita di essere citato è quello dell'acquisizione di Genzyme da parte di Sanofi Avenis nel 2011 per oltre 20 miliardi di USD, Genzyme è considerata un'azienda pionieristica nel settore delle Orphan Drugs.**

* Dati riportati da “Evaluate Pharma”

** Dati riportati da Reuters Thompson



Orphan drugs al centro dell'azione

- *Un caso aziendale da manuale: Alexion*
- *Uso Off-label delle Orphan Drugs*
- *Il caso Lucentis-Avastin in Italia*



*Area Research
e Investor Relations*

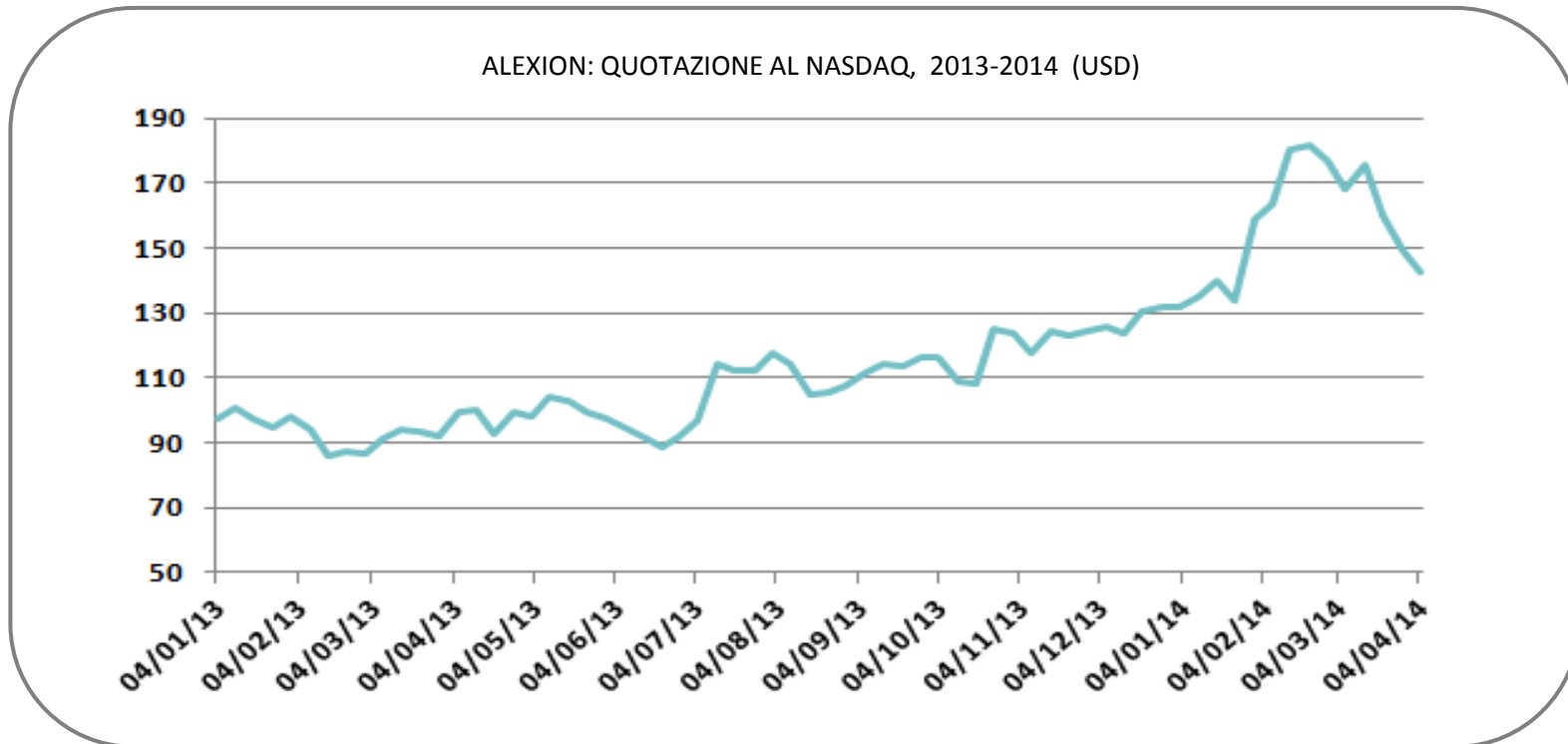


Grafico elaborato da MPS Research su dati Bloomberg

- Le quotazioni di Alexion Pharmaceutical Inc. sono altamente significative per l'intero settore delle orphan drugs: il grafico mostra la straordinaria performance del 2013, l'apprezzamento è stato del 100% nel periodo compreso tra il febbraio 2013 e il febbraio 2014 prima della "correzione attuale".
- Bisogna tener presente che il prezzo nel 2004 si aggirava intorno ai 4 dollari: l'aumento complessivo è stato di circa 20 volte in 10 anni a dimostrazione dell'interesse del mercato per il settore.



- Il “caso” **Alexion** è emblematico perché aiuta a comprendere come **un’azienda farmaceutica basata su un solo prodotto** - che è un’orphan drug - **possa raggiungere il successo sui mercati mondiali diventando un punto di riferimento per un certo modello di business.**
- **Il farmaco lanciato dal Alexion è il Soliris**, (l’inibitore eculizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato), approvato nel 2007 sia negli USA che in Europa, l’unico farmaco esistente al mondo per trattamento dell’emoglobinuria parossistica notturna (PNH), una malattia rara del sangue che può condurre a trombosi e ad altre complicazioni molto serie.
- La PNH colpisce da 1 a 6 persone ogni milione di abitanti, per cui si tratta di una patologia molto rara.
- Questa patologia è rara, **ma un ciclo di terapia annuale di Soliris costa circa 400 mila dollari USA** – il più caro del mondo - ed è l’unica opzione farmacologica esistente. **L’altra possibilità è chirurgica** ed è costituita dal trapianto di midollo osseo, con tutti i rischi clinici che ne conseguono.
- La strategia perseguita dal top management di Alexion è stata quella di cercare di **estendere l’uso del soliris ad altre patologie** come la sindrome emolitico-uremica atipica (aHUS): in questo caso l’alternativa è la dialisi giornaliera per il paziente con un costo pari a circa 70 mila dollari USA all’anno in America.
- **L’azienda ha negoziato duramente con i servizi sanitari europei** riuscendo a dimostrare che il prezzo del Soliris è pienamente giustificato anche se da parte del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) nel Regno Unito ha sollevato obiezioni. Il farmaco è stato comunque successivamente approvato anche in Francia.



- Il Soliris prodotto dall'Alexion introduce **un tema molto delicato che è quello relativo al prezzo dei farmaci destinato al trattamento delle malattie rare.**
- Infatti è interessante osservare che i **primi cinque farmaci più costosi al mondo** in assoluto sono tutte “orphan drugs” e sono nell'ordine:
 - **Soliris (prodotto da Alexion)** per il trattamento dell'**Emoglobinuria Parossistica Notturna**: costo medio di un ciclo terapeutico 409.500 USD. Negli USA ci sono circa 8000 casi conosciuti di persone afflitte da questo morbo.*
 - **Elaprase (prodotto da Shire)** per il trattamento della **Sindrome di Hunter**: costo medio di un ciclo terapeutico negli USA 375.000 USD. Al momento si tratta di circa 2000 casi conosciuti della malattia a livello mondiale.*
 - **Naglzyme (prodotto da BioMarin Pharmaceutical)**, una terapia enzimatica per i pazienti affetti da **mucopolisaccaridosi VI**, circa 1100 casi in tutto il mondo: costo medio di un ciclo terapeutico negli USA 365.000 USD.*
 - **Cinryze (prodotto da Viropharma attraverso Lev pharmaceuticals)** per il trattamento dell' **angioedema ereditario**, malattia che affligge 6000 pazienti negli USA: costo medio di un ciclo terapeutico è di 350000 USD.*
 - **Myozyme (prodotto da Sanofi)** per la cura della **malattia di Pompe**, una rarissima malattia di origine enzimatica che affligge circa 900 pazienti in tutto il mondo. In questo caso il costo medio è di circa 300.000 USD all'anno.*
- Tutti questi farmaci **sono stati approvati anche in Europa** per cui sono prescrivibili in tutti i paesi appartenenti all'UE tra cui anche l'Italia.*

* Dati riportati da “Drugs.com” e “Thefool.com”



- L'elevatissimo prezzo di questi farmaci che abbiamo appena visto pone **una questione di carattere generale della quale molto si è parlato** e che recentemente ha dato luogo a un dibattito molto acceso: **"E' possibile utilizzare farmaci meno costosi per curare una data patologia, qualora gli studi clinici indichino che tale farmaco è equivalente a uno più costoso ma approvato ufficialmente?"**
- Le dimensioni del fenomeno sono molto rilevanti e riguardano ampie branche terapeutiche, le maggiori sono quelle oncologiche, cardiache e anticonvulsivanti; **nello studio di Radley "Off-label prescribing among office - based physicians.m Arch Intern Med" del 2006 viene indicato che il 21% dei farmaci viene utilizzato off-labels e che nel 73% dei casi le prescrizioni non sono supportate da indicazioni ottimali di efficacia e sicurezza.**
- Negli USA, le case farmaceutiche che intendono estendere il campo di applicabilità di un farmaco devono sottoporre necessariamente la domanda al CDER (Center of Drug and Evaluation Research) che vaglia la domanda (NDA, New Drug Application) sulla base dell'evidenza scientifica e può dare l'approvazione per un particolare uso, e sono molto importanti le informazioni accessorie che la casa farmaceutica appone nell'etichettatura del farmaco.
- Se è vero che l'FDA ha il potere di regolamentare tutti gli aspetti relativi ai farmaci che riguardano i produttori, è altrettanto vero che non ha potere sull'attività prescrittiva del medico.
- In altre parole, **un farmaco può essere prescritto "off-label" legalmente dal medico, ma non può essere promosso "off label" dalla casa farmaceutica.**
- Un caso famoso è stato quello di Cephalon, azienda farmaceutica statunitense multata pesantemente nel 2008 per avere illegalmente promosso Actiq un farmaco per la cura del dolore negli ammalati di cancro.



In Italia, esiste una normativa molto articolata che disciplina l'uso dei farmaci "off label" ed è composta dalle seguenti leggi:

- La legge 648/1996: medicinali erogabili a totale carico del SSN.
- La legge 94/1998: normativa sull'uso speciale dei farmaci «Legge Di Bella».
- Il Decreto Ministeriale del 18 maggio 2001: malattie rare.
- Il Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003: accesso anticipato o allargato.
- La finanziaria 2007 lettera Z e la finanziaria 2008.
- **Molto importante è la legge 648 del 1996 che stabilisce i criteri per l'erogazione dei farmaci off-label da parte del Servizio Sanitario Nazionale:** devono essere farmaci utilizzabili nel caso non ne esistano altri per trattare un a certa patologia, essere stati sperimentati in questo senso ed essere ufficialmente approvati dalla competente autorità. Questi criteri danno luogo a un elenco.
- **È necessaria, inoltre, un'analisi (monitoraggio) epidemiologica sull'impiego di questi medicinali** per quelle patologie che non hanno una valida alternativa terapeutica. **L'elenco che contiene questi medicinali è periodicamente aggiornato dalla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).**
- **Quindi è l'AIFA ad essere responsabile** per l'introduzione dei nuovi farmaci nella lista "off label".
- **La richiesta di inserimento di un farmaco nella lista**, può avvenire per iniziativa dalla stessa CTS o tramite la richiesta da parte di Associazioni varie, Società Scientifiche, Aziende Sanitarie, Università e tutte quelle strutture a carattere scientifico. **Per richiedere l'inserimento è necessario che questi Enti facciano pervenire alla CTS dell'AIFA una documentazione articolata.**



Il caso Lucentis-Avastin in Italia



- Anche se i due farmaci in questione non sono “orphan drugs” nel senso stretto del termine, il caso ha generato un acceso dibattito sui prezzi con evidenti implicazioni potenziali anche per questa categoria.
- Il **Lucentis** è il nome commerciale di ranibizumab, un anticorpo monoclonale che ha attività antiangiogenica ed è stato approvato per il trattamento della degenerazione maculare età correlata (AMD) di tipo umido; che è una comune causa di cecità nell'anziano. E' stato prodotto negli USA ed in Europa è commercializzato da Novartis.
- Questo anticorpo è stato sviluppato partendo da un altro (bevacizumab), il cui nome commerciale è **Avastin** ed è distribuito da Roche per la cura di diverse forme oncologiche.
- L'azienda americana che ha messo a punto i due anticorpi è la stessa e si chiama **Genentech**, che è stata acquisita dal gruppo Roche nel 2009 per 46,8 miliardi di USD.
- Il fatto che Novartis commercializzi un anticorpo di proprietà Roche ha dato luogo a sospetti di collusione tra le due aziende, sospetti il cui fondamento deve essere dimostrato.
- La questione è che essendo il **costo completamente diverso** (un'iniezione di Lucentis costa circa 10 volte una di Avastin) e la dinamica di azione dell'anticorpo analoga, si è pensato che potesse essere prescritto **Avastin al posto del Lucentis per la stessa patologia**.
- Le due case farmaceutiche sono state quindi **condannate a pagare 180 milioni di euro** di multa dall'autorità antitrust.
- In realtà **Avastin non poteva essere utilizzato per la cura della degenerazione maculare in quanto rimosso dalla lista AIFA in precedenza per possibili effetti collaterali dannosi**.
- A una più attenta analisi la responsabilità dell'accaduto non pare quindi da ritenersi a carico delle due aziende il cui comportamento deve comunque essere ricostruito in maniera corretta.
- Questo fatto ha comunque messo il settore sotto i riflettori facendo prendere coscienza che il prezzo dei farmaci in futuro potrebbe essere oggetto di estenuanti negoziazioni tra case farmaceutiche e servizi sanitari nazionali.



Contatti

Responsabile Area Research & Investor Relations

Alessandro Santoni, PhD

Email: alessandro.santoni@banca.mps.it

Tel:+39 0577-296477

Autori Pubblicazione

Andrea Dardi

Email: andrea.dardi@banca.mps.it

Tel:+39 0577-294352

Si ringrazia vivamente TLS (Toscana Life Sciences) per la collaborazione prestata, in particolare i Dott.ri Andrea Paolini, Francesco Senatore e la Dott.sa Tinti.

Disclaimer

This analysis has been prepared solely for information purposes. This document does not constitute an offer or invitation for the sale or purchase of securities or any assets, business or undertaking described herein and shall not form the basis of any contract. The information set out above should not be relied upon for any purpose. Banca Monte dei Paschi has not independently verified any of the information and does not make any representation or warranty, express or implied, as to the accuracy or completeness of the information contained herein and it (including any of its respective directors, partners, employees or advisers or any other person) shall not have, to the extent permitted by law, any liability for the information contained herein or any omissions therefrom or for any reliance that any party may seek to place upon such information. Banca Monte dei Paschi undertakes no obligation to provide the recipient with access to any additional information or to update or correct the information. This information may not be excerpted from, summarized, distributed, reproduced or used without the consent of Banca Monte dei Paschi. Neither the receipt of this information by any person, nor any information contained herein constitutes, or shall be relied upon as constituting, the giving of investment advice by Banca Monte dei Paschi to any such person. Under no circumstances should Banca Monte dei Paschi and their shareholders and subsidiaries or any of their employees be directly contacted in connection with this information