

Tema del giorno

Si chiamano **red biotech**, 295 aziende di ricerca medica innovativa. Partono da batteri, lieviti, cellule, oppure da parti di essi, dna, organelli ed enzimi, **per sviluppare kit diagnostici**, medicine e vaccini. A partire da quello contro il coronavirus | **Maddalena Guiotto**

Al top nelle terapie avanzate

SONO 295 LE IMPRESE BIOTECNOLOGICHE attive in Italia nella ricerca e nella manifattura per la salute. Investono, individuano e testano cure per quelle patologie che non hanno ancora una terapia, partendo da organismi viventi, cioè batteri, lieviti, cellule, oppure da parti di essi, dna, organelli ed enzimi. L'obiettivo è sviluppare sistemi diagnostici, vaccini, farmaci. Queste aziende di biotecnologie mediche, dette red biotech, sono circa metà delle 641 biotech italiane (le altre lavorano per svariati settori industriali) e rappresentano, con oltre 8,5 miliardi di euro, il 74% del fatturato dell'intero settore. Primeggiano anche per investimenti in r&s: l'88,5% del totale. In 3 anni, il fatturato delle aziende biotecnologiche è cresciuto

del 16% (a fronte di una crescita del 7% dell'intera industria manifatturiera), superando complessivamente 11,5 miliardi di euro. Anche gli investimenti in ricerca e sviluppo registrano una crescita a doppia cifra (+22% gli ultimi dati disponibili), secondo un'analisi condotta da Assobiotec, associazione di Federchimica, ed Enea, l'agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo sostenibile. I numeri sono pubblicati nel report del 2018-19.

Dopo le red biotech, le aziende più numerose sono quelle dedicate a industria e ambiente (29% e 12% del giro d'affari), le Gpta, che si occupano di genomica proteomica e tecnologie avanzate (12% e 1%) e le aziende impegnate in agricoltura e zootecnia (9% e 8%).

L'80% delle imprese si trova nel Centro-Nord e quasi il 90% del fatturato delle attività biotech si concentra in Lombardia, Lazio e Toscana. La Lombardia è prima per numero di imprese (181), quota di fatturato (48%) e investimenti (intra muros) in r&s (30%).

Il red biotech italiano investe su patologie senza risposte terapeutiche adeguate che riguardano oncologia e oncoematologia, malattie autoimmuni o di crescente rilievo clinico ed epidemio-

logico, come le patologie neurologiche e neurodegenerative (sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, atrofia muscolare spinale, Alzheimer e Parkinson). Negli ultimi anni la ricerca italiana ha reso disponibili terapie che hanno saputo restituire la vista dopo una le- ▶▶

▶ sione, trattamenti capaci di garantire una nuova prospettiva di vita in caso di malattie rare, cure che hanno permesso di intervenire sul rigetto dei trapianti.

Grandi investimenti sono indirizzati verso le malattie infettive e lo sviluppo di vaccini. L'epidemia di coronavirus mette in luce il valore di queste tecnologie innovative, di cui sono un esempio Diasorin nella diagnostica, come pure Advent-Irbm, Reithera e Takis nella ricerca di un vaccino contro l'epidemia

Covid-19 (articoli precedenti). Rispetto a una rilevazione del 2016, l'area legata alla dermatologia ha triplicato i prodotti in sviluppo clinico.

Anche le terapie avanzate geniche, cellulari e rigenerative, sono tra i settori di eccellenza del biotech italiano. Le prime sono applicate nelle malattie genetiche rare. Si individua il difetto e si corregge con l'ingegneria genetica. Le cellule si moltiplicano, si infondono e vanno a sostituire quelle malate. Un

esempio di terapia genica è per il trattamento dei bambini bolla (con sindrome Ada Scid), che devono vivere in ambiente asettico per l'incapacità del sistema immunitario di difenderli da infezioni anche banali. È sviluppata e prodotta da Molmed. Sono terapie costose in ricerca e in processo di produzione, ma con un'infusione portano a guarigione.

Le terapie cellulari note come Car-T

sono arrivate in Italia lo scorso agosto. Sono indicate per alcuni tumori del sangue che non rispondono alle cure tradizionali. Consistono nell'armare i linfociti T (cellule immunitarie) del paziente con un gene (Car) che produce una proteina (anticorpo) in grado di attaccare le cellule tumorali ed eliminarle. Anche



in questo caso l'infusione delle cellule trattate del paziente è risolutiva. «Terapie di frontiera», le definisce **Riccardo Palmisano**, presidente di **Assobiotec**, «e per questo con un margine di rischio dal punto di vista economico, però sono il futuro per la cura dei tumori sia ematologici (linfomi e leucemie) sia solidi (prostata, cervello)».

Le terapie rigenerative prelevano la cellula malata di un organo, la correggono, la moltiplicano prima del reimpianto nel corpo. In questo modo si può curare una cornea opacizzata per ustioni chimiche o fisiche e restituire la vista, come fa Chiesi in collaborazione decennale con Holostem. L'azienda italiana, con sede a Parma, sta inoltre costruendo un portfolio di prodotti avanzati per le malattie lisosomiali rare e/o ultrarare. ►►



► Tra questi c'è **Velmanase alfa**, la prima terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche della **alfa-mannosidosi**. Chiesi, inoltre, ha recentemente ottenuto i diritti per la commercializzazione di una

nuova formulazione a rilascio immediato di **cisteamina cloridrato** per la cura di pazienti affetti da **cistinosi nefropatica** e per il trattamento della malattia di **Fabry**.

La ricerca accademica italiana vanta il maggior numero di pubblicazioni

scientifiche in materia di malattie rare. Dei sei prodotti di terapia avanzata autorizzati al commercio in Ue, tre sono frutto della r&s italiana. Un ruolo speciale riguarda la diagnostica, che si affianca alla farmaceutica e alla terapeutica, soprattutto in vista della personalizzazione della cura della medicina di precisione: non tutti i tumori sono uguali. Ci sono farmaci che funzionano su alcuni sottotipi e altri no. «La companion diagnostic ha un valore elevatissimo per la sostenibilità del sistema», dice Palmisano, «poiché individuando il sottotipo di tumore dà indicazioni sulla terapia specifica per ogni paziente». L'eccellenza italiana in questo settore è **Diatech Pharmacogenetics** di Jesi (Ancona). Partita negli anni Novanta per fornire test genetici in grado di individuare i pazienti sui quali la chemioterapia risultava tossica, si è specializzata nella diagnostica molecolare per identificare i farmaci antitumorali più indicati in base al profilo genetico del paziente e/o del tumore. Questa procedura permette di migliorare le cure ed evitare anche lo spreco di risorse.

«Nei prossimi 10 anni ci aspettiamo 50 nuove terapie avanzate, cinque all'anno», prevede Palmisano. «Siamo solo all'inizio di una rivoluzione nelle cure che potrebbero portare a guarigioni definitive. La prossima rivoluzione è il gene editing, cioè la possibilità di inserire geni in grado di correggere il dna del singolo paziente. Darà i primi risultati nei prossimi 4-5 anni». ■

Esempi di acquisizioni di startup biotech

Società	Operazione	Valore
Gilead/Kite Pharma	Gilead Sciences acquisisce Kite Pharma	11,9 miliardi di dollari
Sanofi/Bioverativ (biotech di Biogen)	Accordo per il trattamento di malattie rare del sangue	11,6 miliardi
Celgene/Juno	Celgene Corporation acquisisce Juno Therapeutics, con l'obiettivo di diventare leader globale nella immunoterapia cellulare	9 miliardi
Takeda /Ti Genix	Takeda annuncia l'intenzione di acquisire TiGenix	520 milioni di euro

Destino di una piccola biotech della salute

Servono miliardi per portare un prodotto biotecnologico per uso medico dal laboratorio al mercato. Le aziende red biotech nascono solitamente a livello accademico, con poche persone e capitali. Se riescono ad attrarre capitali, arrivano alla fase di sviluppo più vicina possibile alla sperimentazione clinica. E, se arriva ad avere un sufficiente portfolio prodotti innovativo, l'azienda procede in maniera autonoma, attivando produzione e struttura commerciale. È il caso dell'inglese **Orchard Therapeutics**, che anche se giovane ha preso da **Gsk** i prodotti di **Tiget-Telethon** per la cura di una malattia rara (**Ada Sid**) e ne sta registrando uno per la **leucodistrofia metacromatica**, mentre costruisce una struttura commerciale in Ue e Usa. Stesso percorso per biotech attive sulle terapie rare come **Actelion** e **Biomarin**. Fatturano centinaia di milioni, sono ormai multinazionali di nicchia. L'altro exit è la vendita della neoimpresa. Il valore è ovviamente tanto più alto quanto più avanzato è lo sviluppo di prodotti. **Kite** è stata acquisita da **Gilead** per 11,9 miliardi di dollari, **Juno** assorbita da **Celgene** per 9 miliardi. Queste biotech avevano prodotti con clinica avanzata e hanno offerto agli azionisti motivi di minor rischio.

Valore di terapie autorizzate dall'Agenzia europea dei farmaci (Ema)

Società	Farmaco	Prezzo rimborso
MolMed/GSK Telethon	Strimvelis®. Terapia genica per il trattamento dell'ADA-SCID (approvata EMA)	594.000 euro in Italia
Novartis	Kymriah®. Terapia cellulare CAR-T per il trattamento di bambini e adulti con leucemia linfoblastica acuta (approvata FDA)	475.000 dollari in Usa
Kite Pharma	Yescarta®. Terapia cellulare CAR-T per il trattamento di pazienti adulti con linfoma refrattario alle terapie tradizionali (approvata FDA)	373.000 dollari in Usa
Spark Therapeutics	Luxturna®. Terapia genica per il trattamento della patologia della retina (approvata Fda)	425.000 dollari (per occhio) in Usa
Novartis, Kite Pharma	Kymriah® e Yescarta® (approvate EMA)	Rispettivamente 282.000 e 300.000 euro per paziente in Uk