

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SALERNO

Scuola di Dottorato "Antonio Genovesi"

*Dottorato di Ricerca in "Ingegneria ed Economia  
dell'Innovazione"*

TESI

Open Innovation e imprenditorialità: la *Contract  
Research Organization (CRO)* come risposta del  
settore biofarmaceutico

**Coodinatore:**

Ch.ma Prof. Alessandra Amendola

**Candidato:**

Dott.ssa Luciana  
Fontana

**Tutor:**

Ch.mo Prof. Roberto Parente

2010-2014

Ciclo XI NS

# Indice

<b>Introduzione</b> .....	pag. 3
<b>Capitolo 1</b>	
<b><i>L'imprenditorialità nello sviluppo dei settori innovativi</i></b>	
1.1 L'imprenditorialità innovativa.....	pag. 7
1.2. Focus sulle variabili esterne nella creazione e scoperta delle opportunità: le nuove prospettive nel settore biofarmaceutico.....	» 14
<b>Capitolo 2</b>	
<b><i>Le strategie di gestione del processo innovativo</i></b>	
2.1 Processi di innovazione chiusi e processi aperti.....	» 21
2.1.1. Cenni sulla <i>Closed Innovation</i> .....	» 23
2.1.2. Il Paradigma dell' <i>Open Innovation</i> .....	» 25
2.1.3. <i>Open Innovation</i> e gestione della Proprietà Intellettuale.....	» 34
2.2 L'importanza della collaborazione dell' <i>Open Innovation</i> .....	» 36
2.3 Forme di collaborazione.....	» 41
2.3.1 Verso il processo di deverticalizzazione.....	» 47
<b>Capitolo 3</b>	
<b><i>Open innovation ed imprenditorialità nel settore biofarmaceutico</i></b>	
3.1 Il settore biotech.....	» 50
3.1.1. Cosa sono le biotecnologie.....	» 50
3.2. Le imprese biotech	» 54
3.2.1. "L'imprenditore biotech".....	» 55
3.3 Origine ed evoluzione dell'industria farmaceutica e la nascita del "BioPharma".....	» 59
3.3.1. Fasi del processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci.....	» 63
3.4 Il ruolo della collaborazione nel settore biofarmaceutico.....	» 66
3.5 L' <i>Open Innovation</i> nel settore biofarmaceutico.....	» 70
3.5.1 Modalità organizzative applicate al settore biofarmaceutico nell'ottica <i>Open Innovation</i> .....	» 73
<b>Capitolo 4</b>	
<b><i>Il ruolo delle CRO nel settore biofarmaceutico</i></b> .....	
4.1 Cosa sono le CRO: <i>Contract Research Organization</i> .....	» 78
4.2 Le CRO nei processi di sviluppo delle imprese biopharma.....	» 81

4.2.1. L'importanza dell'outsourcing nel settore biofarmaceutico..	pag.82
4.3 Modelli di <i>business</i> delle CRO: non solo <i>outsourcing</i> .....	» 84
4.3.1. L' <i>outsourcing</i> transazionale.....	» 85
4.3.2. L' <i>outsourcing</i> funzionale.....	» 86
4.3.3. L' <i>outsourcing</i> virtuale.....	» 89
4.4 Servizi offerti e risorse delle CRO.....	» 91
4.5 Lo sviluppo delle CRO nei Paesi Emergenti.....	» 94
4.6 Le CRO 2.0.....	» 96
4.6.1. <i>e-clinical</i> .....	» 97
4.6.2. <i>e-health</i> .....	» 99
4.6.3. <i>e-marketing</i> .....	» 100
4.7 CRO: piattaforma dell'innovazione.....	» 100
4.8 Le CRO nel panorama italiano.....	» 101
4.8.1 Inquadramento normativo in Italia delle CRO.....	» 104
<b>Capitolo 5</b>	
<b><i>Ricerca empirica sulle CRO in Italia</i></b>	
5.1 Metodologia della ricerca.....	» 107
5.2 Analisi dei dati.....	» 116
5.3 Conclusione sulle analisi.....	» 136
<b>Conclusioni</b> .....	» 140
<b>Appendice</b> .....	» 142
<b>Bibliografia</b> .....	» 177

## Introduzione

Lo sviluppo dell'imprenditorialità e la conseguente nascita di nuove imprese sono il motore per produrre occupazione, innovazioni - tecnologiche e di prodotto - e promuovere lo sviluppo economico.

Alla base della generazione dell'innovazione c'è quindi l'imprenditorialità innovativa rappresentata da imprese dotate di management di prim'ordine che creano valore a tutto campo per i clienti, i collaboratori, gli azionisti ed il territorio, innovando lungo tre sentieri: quello della strategia lungimirante che le porta a fare scelte oculate di sviluppo (nuovi prodotti, mercati, canali distributivi, nuove aree d'affari); quello dell'efficienza operativa, che vede le imprese continuamente impegnate a ridurre i costi, a migliorare la qualità dei prodotti, a svolgere sempre meglio ogni attività; infine, quello dei sistemi di management e di *governance* che le porta continuamente a migliorare. Gli studiosi di imprenditorialità si sono concentrati sugli aspetti cognitivi che inducono l'individuo a riconoscere le opportunità imprenditoriali rilevanti per la creazione di nuove imprese.

L'articolato e trasversale concetto di imprenditorialità e le teoria sviluppate sulle opportunità imprenditoriali sono gli argomenti approfonditi nel Capitolo 1.

Nel Capitolo 2 viene invece analizzato il passaggio dal modello *Closed, Innovation* - in cui tutto proviene dall'impresa - al modello *Open Innovation* - in cui l'impresa ha la possibilità non solo di reperire all'esterno idee, conoscenze e tecnologie che non possiede, ma di cedere ad altre imprese le conoscenze, le idee e le tecnologie proprie non utilizzate. Questo nuovo paradigma ha di certo favorito lo sviluppo dell'imprenditorialità innovativa, consentendo ad un attento imprenditore di cogliere le nuove opportunità imprenditoriali. Le difficoltà che un imprenditore deve considerare nell'approcciarsi ad un modello *Open* è la gestione della proprietà intellettuale giacché la maggiore apertura prevede una trasparenza nella comunicazione e nello scambio che

può indurre a comportamenti opportunistici. L'imprenditore innovativo deve quindi gestire al meglio la conoscenza prodotta, individuando la migliore strategia tra condivisione e protezione. Di contro, con l' *Open Innovation*, sono favorite le collaborazioni e il processo di deverticalizzazione che si concretizza, tra l'altro, con il ricorso all'*outsourcing*.

L'*outsourcing*, se per molte imprese è considerata come una strategia, per altre, invece, è un'opportunità imprenditoriale.

Le acquisizioni della letteratura, trovano conferma, sul piano pratico, nel settore biotecnologico e farmaceutico. Nel Capitolo 3, infatti, viene esaminato lo sviluppo delle imprese biotecnologiche – in relazione alla quali la scoperte biotecnologiche sono l'opportunità imprenditoriale per creare ricchezza e migliorare la qualità della vita – e le imprese farmaceutiche che, a causa della crisi del settore e dell'avvento rivoluzionario delle biotecnologie, hanno dovuto modificare i tradizionali paradigmi ed i vecchi modelli a favore di una “ristrutturazione” del settore, in grado comunque di stimolare la nascita nuove opportunità.

Lo sviluppo delle biotecnologie nel settore farmaceutico ha coinvolto una serie di nuove tecnologie e nuovi approcci di ricerca basati su progressi scientifici in diverse discipline.

L'approccio *Open Innovation* ben si presta ad essere adottato dal “complesso” settore *biofarmaceutico* il quale, con il passar del tempo e gradualmente, ha stabilito nuovi legami con partner esterni: relazioni incentivate dalla necessità di disporre di tecnologie avanzate, di competenze eterogenee, di trasferimento tecnologico, ma anche di capitali.

Tali relazioni generano forme organizzative che si differenziano per grado di integrazione ed eventuale partecipazione al capitale. Livelli di integrazione molto alti con coinvolgimento di capitale si riferiscono a modelli quali *joint venture*, partecipazioni, acquisizioni, fusioni ecc. Forme di collaborazione basate, invece, su una minore integrazione sono le alleanze, i network e le joint R&D.

Attualmente modelli a bassa integrazione e non equity quali *outsourcing* e contratti di ricerca si stanno diffondendo proprio nel settore biofarmaceutico. Imprese che si basano su tali modelli, in particolare, sono le *Contract Research Organization* (Organizzazioni di Ricerca a Contratto). Nel Capitolo 4, viene dunque analizzato il

“*fenomeno CRO*”, con particolare attenzione prestata alla sua diffusione ed ai cambiamenti in atto. La CRO è definita un’organizzazione di ricerca a contratto che assiste le aziende in settori specifici. In particolare, nell’ambito biofarmaceutica, la CRO si propone di fornire al cliente/sponsor competenze di elevato profilo per lo sviluppo di un farmaco o dispositivo medico a scopo diagnostico o terapeutico. La necessità del settore biofarmaceutico di ricorrere all’esternalizzazione è stata l’opportunità imprenditoriale colta da chi invece poteva fornire tali servizi possedendo il giusto *know how*.

Le principali CRO presenti nel panorama mondiale sono: Quintiles, Covance, Pharmaceutical Product Development (PPD), Parexel, Icon Clinical (ICON), Charles River Laboratories (CRL), MDS, Kendle, PRA International, InVentiv Health Clinical, che dominano il mercato globale, un mercato che in generale vede l’industria della CRO in costante crescita.

Il settore biofarmaceutico e conseguentemente le CRO sono interessate anche all’*offshoring*, ovvero a delocalizzare le attività e creare collaborazioni nei Paesi emergenti. Nei cosiddetti Paesi BRICS (Brasile, Russia, India, Cina, Sudafrica), le CRO stanno spostando non solo la produzione, ma anche tutte le altre fasi dello sviluppo del prodotto biofarmaceutico, e in special modo le sperimentazioni cliniche dei farmaci, sfruttando i vantaggi che le aree geografiche offrono.

Le CRO, nate principalmente come società specializzate nella fornitura di servizi a supporto delle aziende farmaceutiche, hanno sviluppato nel tempo diversi modelli di business per rispondere alle esigenze dei propri clienti e garantire una crescente efficienza e produttività nel settore biofarmaceutico in continua evoluzione.

Caratteristica comune ai diversi modelli di business è la capacità di offrire soluzioni caratterizzate da elevata flessibilità e qualità del servizio, riduzione dei costi, accesso rapido al mercato di riferimento.

Nel tempo, le organizzazioni di ricerca a contratto non solo hanno fornito eccellenti servizi “esternalizzati” alle aziende (“*outsourcing service providers*”), ma hanno cominciato ad avere un ruolo strategico all’intero del processo di sviluppo del prodotto, ampliando il portfolio servizi.

Sulla scia dello sviluppo delle CRO in ambito internazionale, anche l’Italia ha visto questo fenomeno diffondersi. In Italia, difatti, si sono costituite numerosi CRO sia su

iniziativa di imprenditori italiani sia ad opera di Multinazionali che hanno deciso di stanziare unità produttive nel territorio italiano.

Il Capitolo 5, quindi, descrive e riporta i dati relativi alla ricerca effettuata somministrando questionari ad un campione di CRO sito in Italia. L'obiettivo della ricerca è stato principalmente quello di conoscere le caratteristiche delle CRO interviste, i modelli di business e le strategie su cui essi si basano e confrontarle con le concorrenti CRO internazionali.

# Capitolo 1

## L'imprenditorialità nello sviluppo dei settori innovativi

### 1.1 L'imprenditorialità innovativa

Nell'attuale mercato globalizzato ed in continua evoluzione, l'innovazione rappresenta per le imprese l'elemento indispensabile per poter sopravvivere ed ottenere vantaggio competitivo. La tesi di Shumpeter secondo cui l'innovazione è vista come la radice dell'imprenditorialità è oggi più che mai attuale. Alla base della generazione dell'innovazione c'è la capacità imprenditoriale di allineare conoscenze tecnologiche, strategie di sviluppo e abilità di gestione dei processi. Solo quando l'innovazione si afferma sul mercato, - sia essa un nuovo prodotto o un nuovo processo - si può sostenere che l'imprenditore ha modificato il paradigma tecnologico creando nuovi scenari e nuovi mercati. Si evidenzia così il lato creativo dell'innovazione, che però distrugge la tecnologia precedente, spiegando quello che è definito come il fenomeno della distruzione creativa<sup>1</sup>.

L'imprenditorialità innovativa è il risultato di un insieme articolato e complesso di fattori e condizioni, capaci di svilupparsi in contesti che forniscono conoscenze ed esperienze adatte alla formazione dei neo imprenditori.

**Fig. 1:** Nostra elaborazione

---

<sup>1</sup> Shumpeter A. J. (1991) *The Economics and Sociology of Capitalism*. Princeton University Press



**I FATTORI CHE INCIDONO SULLO SVILUPPO  
DELL'IMPRENDITORIALITÀ  
INNOVATIVA**



Il concetto di imprenditorialità è in rapida espansione nel campo dell'economia, del management e della finanza. Nel tempo, sono emersi diversi approcci in parte complementari e in parte supplementari che hanno evidenziato caratteristiche del "fenomeno imprenditoriale". Diverse sono, in letteratura, le prospettive che definiscono l'imprenditorialità, tra le quali:

- ✓ la **teoria occupazionale** in cui l'imprenditorialità viene intesa come lavoro autonomo, per cui l'individuo diviene l'unità di analisi (Kihlstrom and Laffont 1979, Shaven and Scopp 1991, Power 2004). È lo spirito imprenditoriale dell'individuo che incoraggia e permette di trovare le opportunità trascurate o ignorate da altri (McGrouth e MacMillen 2000). Lo spirito imprenditoriale si sviluppa attraverso l'esperienza piuttosto che istituzioni formali<sup>2</sup>.

- ✓ Il contributo classico della teoria economica dell'imprenditorialità si basa invece **sull'approccio funzionale** che è estremamente indipendente rispetto al concetto precedente. L'imprenditorialità viene vista da diversi punti di vista: quello del giudizio/valutazione (Cantillon 1795, Knight 1921, Casson 1982, Langlois and Cosgel 1993, Foss e Klein 2005), quello dell'innovazione (Schumpeter 1911), quello dell'adattamento (Schultz 1975/82) quello dell'attenzione (Kirzner 1973/79/92) e quello del coordinamento (Witt 1998/2003). L'attività imprenditoriale, in tale approccio, implica il possesso di determinati

<sup>2</sup>McGrath, R. G. MacMillan (2000) *The entrepreneurial mindset : strategies for continuously creating opportunity in an age of uncertainty*. Boston, Mass.

requisiti e lo svolgimento di determinate funzioni. Si è sentita quindi la necessità di una maggiore specializzazione funzionale indipendentemente dal fatto che le imprese siano di piccole o grandi dimensioni, giovani o mature, a conduzione individuale o in forma societaria.

Autori che hanno dato un valido contributo alla definizione di imprenditorialità, seppur con opposti punti di vista, sono Kirzner e Shumpeter.

L'imprenditorialità, secondo Kirzner<sup>3</sup>, nasce dalla scoperta dell'esistenza di gap, discrepanze, disallineamento delle conoscenze e della presenza di informazioni che gli altri non hanno ancora percepito e quindi sfruttato. In questa prospettiva, gli imprenditori cercano di sfruttare le conoscenze disponibili e le opportunità esistenti promuovendo processi di mercato e riducendo il generale livello di incertezza nel tempo.

L'imprenditorialità schumpeteriana - che ha alla base creatività ed intuizione - è invece in netto contrasto con lo spirito imprenditoriale di Kirzner, dove coerenza e attenzione sono i pilastri del costante miglioramento<sup>4</sup>. Nella visione schumpeteriana, l'imprenditore agisce per disturbare una situazione esistente di equilibrio mentre nella visione kirzneriana l'imprenditore è visto come la forza equilibratrice.

Lo spirito imprenditoriale, al di là di quale sia la sua genesi, risente di fattori esterni che modificano la percezione del riconoscimento e sfruttamento di nuove opportunità di business a cui sono chiamati gli imprenditori stessi.

Per esempio, la presenza delle istituzioni influiscono sull'attività imprenditoriale<sup>5</sup>: il contesto istituzionale dell'imprenditore, definito dal peso normativo e dal ruolo del diritto, condiziona l'iniziativa imprenditoriale e la strategia scelta. I limiti posti dalla burocrazia di certi governi nei confronti della diffusione di reti di imprese (*networks*) riducono i benefici ottenibili e ostacolano l'iniziativa imprenditoriale<sup>6</sup>.

I modelli di accumulazione della conoscenza segnano importanti differenze nel modo in cui gli imprenditori percepiscono l'insieme delle opportunità. L'essenza

---

<sup>3</sup>Kirzner I.M.1(973) *Competition and Entrepreneurship*. Chicago: University of Chicago Press – 1979  
Perception, Opportunity and Profit: Studies in the Theory of Entrepreneurship. Chicago: University of Chicago Press.

<sup>4</sup>Volberda 1998 – *Building the Flexible Firm: How to Remain Competitive*. Oxford University Press

<sup>5</sup>Audreusch D.B. (2007) *Entrepreneurship capital and economic growth*. Oxford Review of Economic Policy

<sup>6</sup>Schwab K. (2010) *The Global Competitiveness Report 2010 2011* – Geneva : World Economic Forum

dell'imprenditorialità innovativa sta nel saper ben collegare lo stock di conoscenze esistenti (passato) con le loro nuove applicazioni (futuro).

Alla base della nascita di una impresa innovativa c'è, quindi, lo spirito imprenditoriale che esamina le attività coinvolte nella concezione (modalità relative al riconoscimento dell'opportunità), lancio, sviluppo e funzionamento di nuove imprese<sup>7</sup>. Poiché l'imprenditorialità è legata all'agire di ogni individuo, gli esseri umani agiscono per perseguire l'opportunità che hanno riconosciuto<sup>8</sup>.

Gran parte della ricerca imprenditoriale si è concentrata sugli aspetti cognitivi che portano l'individuo a riconoscere le opportunità rilevanti, specie per la creazione di nuove imprese.

Il tema dell'opportunità pertanto è estremamente interdisciplinare. L'azione umana è studiata in più campi, come ad esempio il management strategico, l'organizzazione, la psicologia, la sociologia nonché la creazione di impresa.

È di Shane lo studio fondamentale sul concetto di opportunità imprenditoriale.

L'imprenditorialità può essere definita come la creazione, la scoperta e lo sfruttamento di opportunità<sup>9</sup> o, ancora, come l'attività che coinvolge la scoperta, la valutazione e lo sfruttamento delle opportunità per introdurre nuovi beni e servizi che in precedenza non esistevano<sup>10</sup>, ma anche di nuove modalità di organizzazione, mercati, processi e materie prime. In una definizione più generale, l'opportunità può essere anche considerata come la possibilità di incontrare un'esigenza di mercato attraverso una combinazione creativa di risorse per creare valore superiore al costo della loro acquisizione<sup>11</sup>. Quindi il concetto di "opportunità" ha un ruolo centrale nello studio

---

<sup>7</sup>Shane 2003 – A General Theory of Entrepreneurship: The Individual-Opportunity Nexus. New Horizons in Entrepreneurship EE

<sup>8</sup>Baron R. A. (2007) Behavioral and cognitive factors in entrepreneurship: entrepreneurs as the active element in new venture creation . Strategic Entrepreneurial Journal Vol 1pp. 167–182.

<sup>9</sup> Shane S. (2003) *A General Theory of Entrepreneurship: The Individual-Opportunity Nexus*. New Horizons in Entrepreneurship EE

<sup>10</sup>Venkataraman S. (1997) *The Distinctive Domain of Entrepreneurship Research: An Editor's Perspective* in J. Katz & J. Brockhaus (eds), *Advance in Entrepreneurship Firm Emergence and Growth*. Greenwich CT:JAI Press

<sup>11</sup> Alvarez S.A. et Barney J. B.(2007 ) *Discovery and Creation: alternative theories of entrepreneurial action*. Strategic Entrepreneurial Journal,1 pp. 11 - 26

dell'imprenditorialità<sup>12</sup> e descrive una serie di fenomeni che nascono e si sviluppano nel tempo<sup>13</sup>.

Gli studiosi hanno proposto varie spiegazioni sul modo in cui gli imprenditori scoprono nuove opportunità entrando così nel campo delle asimmetria informativa<sup>14</sup>. L'asimmetria informativa si propone quando l'imprenditore possiede informazioni che altri non hanno, ottenendo così un evidente vantaggio. Se gli attori economici, difatti, ottengono nuove informazioni prima di altri possono acquistare le risorse al di sotto del loro valore di equilibrio e guadagnare un profitto imprenditoriale ricombinando le risorse e poi vendendole<sup>15</sup>.

Gli imprenditori potrebbero disporre di informazioni superiori grazie al loro lavoro, alle precedenti esperienze e ai social network o possono ottenere vantaggi attraverso una ricerca attiva di informazioni.

In estrema sintesi è possibile classificare le opportunità a seconda che siano create o scoperte o che siano endogene o esogene. Si può schematizzare la *liaison* tra opportunità create/scoperte ed endogene/esogene come segue:

### **OPPORTUNITÀ ENDOGENE → OPPORTUNITÀ CREATE → CREATION BASED ENTREPRENEURIAL PROCESS THEORY**

(Alvarez e Barney 2007)

Questa teoria sostiene che le opportunità sono “create endogenamente” da coloro che cercano di generare profitti economici. L'opportunità non ha avuto esistenza fino a quando non è stata creata dalle azioni di coloro che cercano di generare profitti.

### **OPPORTUNITÀ ESOGENE → OPPORTUNITÀ SCOPERTE → DISCOVERY BASED ENTREPRENEURIAL PROCESS THEORY(Shane 2003)**

---

<sup>12</sup>Eckhardt J. T. & Scott A. Shane S. (2003) *Opportunity and Entrepreneurship*. Journal of Management 29 pp. 333-349

<sup>13</sup>Arkichvili at al. (2003) *A Theory of Entrepreneurship Opportunity Identification and Development*. Journal of Business Venturing, 18 pp 105 - 123

<sup>14</sup>Gli individui scoprono opportunità che gli altri non riconoscono per due motivi: in primo luogo hanno migliore accesso alle informazioni sull'esistenza di queste opportunità, in secondo luogo sono più in grado di altri di riconoscere le opportunità avendo capacità cognitive superiori

<sup>15</sup>Shane S. e Venkataraman S. (2000) *The promise of entrepreneurship as a field of research*. Academy of Management Review, 25 pp 217-226

Quest'altra teoria, invece, tiene conto dei turbamenti esterni al mercato o settori che inducono alla formazione di imperfezioni competitive negli stessi mercati o settori. In questo contesto vengono scoperte e sfruttate le opportunità formate in via esogena, capaci di generare profitti economici<sup>16</sup>.

Nell'ottica di coloro che cercano di sfruttarle, le opportunità create da turbamenti esogeni al mercato o al settore, appaiono come fenomeni oggettivi e reali in attesa di essere appunto scoperti.

La scoperta viene visualizzata come processo continuo il quale inizia con una ricerca attiva di rilevazione dei costi opportunità e dei costi irrecuperabili dell'attività imprenditoriale. Le opportunità vengono quindi visualizzate come progetti da sviluppare con impegno di tempo e denaro<sup>17</sup>.

Secondo Eckhardt e Shane (2003)<sup>18</sup>, la scoperta imprenditoriale è la percezione di un nuovo quadro mezzi-fini il quale assorbe informazioni che vanno ad incorporarsi nei prezzi, orientando la decisione di allocazione delle risorse altrui.

La percezione dell'opportunità è intimamente legata alle conoscenze pregresse dell'imprenditore e dal modo in cui avverte le esigenze del mercato ( in particolare quello di sbocco), nonché dalla sua abilità al *problem solving*. Nel caso di imprese basate sulla tecnologia, gli scienziati con profonda conoscenza delle loro discipline spesso fanno alcune importanti scoperte in modo accidentale, veicolati da conoscenze pregresse. Non a caso molti ricercatori vedono il riconoscimento delle opportunità come un processo continuo, proattivo, essenziale per la formazione del business<sup>19</sup>.

La creazione, invece, richiede molto più che un semplice riconoscimento delle opportunità già esistenti. È necessario il rilevamento, lo sviluppo, la valutazione e la riformulazione dell'opportunità<sup>20</sup>. Ciò presuppone la presenza di organizzazioni abili a capire l'innovazione, quindi l'idea innovativa è solo l'inizio di un ciclo di attività che dà all'idea il significato strategico, d'affari e tecnologico. Per portare l'idea sul mercato è necessario investire in routine, predisporre l'organizzazione per ottenere l'attenzione e il

---

<sup>16</sup>Casson M. (1982) *The Entrepreneur An Economic Theory*. Rowman& Littlefield

<sup>17</sup>Casson, M. C., and Nigel Wadeson. (2007) *The Discovery of Opportunities: Extending the Economic Theory of the Entrepreneur*. Small Business Economics 28 pp. 285-300

<sup>18</sup>Eckhardt J. Shane S. (2003) *Opportunities and entrepreneurship*. Journal of Management, 29 pp. 333-349

<sup>19</sup> Arkichvili et al. (2003) *A Theory of Entrepreneurship Opportunity Identification and Development*. Journal of Business Venturing, 18 pp 105 - 123

<sup>20</sup> O' Connor e Rice (2001) *Opportunity recognition and breakthrough innovation in large established firms*. California Management Review, 43 p 95

sostegno del management<sup>21</sup> e talvolta anche creare le istituzioni che fanno nascere le nuove imprese che generano nuovi prodotti (come ad esempio nuove tecnologie radicali) e configurano nuovi standard tecnologici.

Le opportunità, che siano scoperte o create, differiscono in modo significativo nella loro durata in base alla facilità/difficoltà ad essere imitate<sup>22</sup>.

Le opportunità, quindi, esistono come realtà oggettive che sono in attesa di essere colte da un imprenditore attento. Gli imprenditori, in un'ottica più ampia, devono essere in grado di guardare in modo diverso le informazioni e vedere il potenziale di profitto che gli altri non sono in grado di scorgere.

L'origine delle opportunità è sicuramente stato uno dei temi che ha suscitato notevole interesse tra gli studiosi. La stessa teoria sul riconoscimento, sulla valutazione e sullo sfruttamento delle opportunità non è universalmente accettata<sup>23</sup>. Persistono disaccordi sull'origine e la natura delle opportunità imprenditoriali<sup>24</sup>.

È di Alvarez e Barney (2007)<sup>25</sup> la teoria secondo cui alcune opportunità sono create mentre altre sono scoperte, dando appunto un importante contributo alla ricerca sulla natura stessa delle opportunità imprenditoriali. Gli autori sostengono che creazione e scoperta crescono in contesti diversi, distinguendo queste differenze in dimensioni multiple che includono la leadership, il processo decisionale, le risorse umane, la strategia, la finanza e i tanti modi di sostenere il vantaggio competitivo. Lo studio di questi autori spiega l'efficacia delle azioni imprenditoriali nel contesto della scoperta e della creazione ex post.

---

<sup>21</sup>Burgerlman R.A. Sayles L.R. (1986) *Inside Corporate Innovation: Strategy, Structure and Management Skills*. Free Press: NY

<sup>22</sup> La difficoltà o facilità ad essere imitate dipende molto dal grado di conoscenze di base, dalla loro grado di comprensione e le conoscenze necessarie per estendere il loro grado di conservazione

<sup>23</sup>Davidsson P. (2004) *Researching Entrepreneurship*. Springer: New York

<sup>24</sup>Eckhardt J. Shane S. (2003) *Opportunities and entrepreneurship*. Journal of Management 29 pp. 333-349

<sup>25</sup>Alvarez S.A. et Barney J. B.(2007) *Discovery and Creation: alternative theories of entrepreneurial action*. Strategic Entrepreneurial Journal,1 pp. 11 - 26

## **1.2. Focus sulle variabili esterne nella creazione e scoperta delle opportunità: le nuove prospettive nel settore biofarmaceutico**

È interessante la teoria che individua un circolo virtuoso e dinamico in cui le opportunità scoperte in un determinato momento, diventano una piattaforma per la creazione di numerose ulteriori opportunità in un momento successivo<sup>26</sup>.

Questo teoria del circolo virtuoso è il frutto di una ricerca durata due decenni che ha puntato la sua attenzione sul governo imprenditoriale<sup>27</sup>, sull'innovazione<sup>28</sup> e tecniche di ricerca<sup>29</sup>. È possibile ritrovare la presenza di questo ciclo in diversi contesti organizzativi, specialmente in imprese basate sulla scienza e la tecnologia, che forniscono appunto, una base importante per la scoperta e la creazione delle opportunità.

Queste opportunità scaturiscono da condizioni di mercato, dalle capacità interne dell'impresa, da risorse e competenze e dall'evoluzioni dell'impresa<sup>30</sup>. Per questo esistono sostanziali differenze sulla natura del processo di ricerca intrapreso da imprenditori che scoprono, verso imprenditori che creano le opportunità. I processi di ricerca variano considerevolmente nel loro campo di applicazione, durata, novità, obiettivi e conoscenze. Tali differenze possono influenzare in modo significativo la percezione, la cognizione e la definizione nonché il riconoscimento dell'opportunità stessa. Il circolo virtuoso sopra descritto arricchisce, quindi, la varietà e la vitalità delle opportunità imprenditoriali.

---

<sup>26</sup> Zahra S.A. (2008) – The Virtuous Cycle of Discovery and Creation of Entrepreneurial Opportunities. *Strategic Entrepreneurship Journal* Vol.2 Issue 3 pp. 243-257

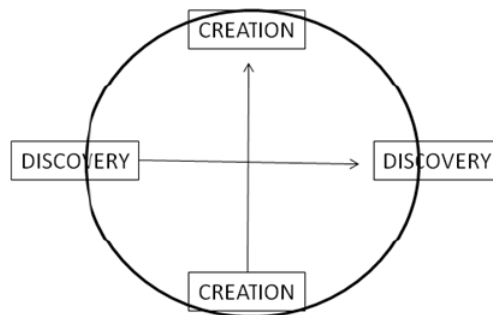
<sup>27</sup> Burgelman R.A. e Sayles L.R (1986) *Inside Corporate Innovation : Strategy, Structure and Management Skills*. Free Press: NY

<sup>28</sup> Dosi G. (1988) *Sources, procedures and microeconomic effects of innovation*. *Journal of Economic Literature*, 26 pp. 1120-1171

<sup>29</sup> Fleming L. Sorenson O. (2004) *Science as a map in technological search*. *Strategic Management Journal*, 25 pp.909-928

<sup>30</sup> Burgelman e Grove (2007) *Let chaos reign, then rein in chaos – repeatedly: managing strategic dynamics for corporate longevity*. *Strategic Management Journal*, 28 Issue10 pp. 965-979

**Fig.2** Ciclo scoperta-creazione dell'opportunità tratto da Zahra S.A. 2008 – The Virtuous Cycle of Discovery and Creation of Entrepreneurial Opportunities. Strategic Entrepreneurship Journal, 2



Il ciclo raffigurato nella fig. 2 conduce all'identificazione di importanti opportunità, genera importanti conoscenze e potenziali effetti nel percorso evolutivo dell'impresa<sup>31</sup>. Esso genera anche conoscenze utili per riconfigurare o ridefinire le attività, la capacità e la tecnologia di base dell'impresa. Inoltre queste conoscenze potrebbero migliorare anche le capacità di assorbimento dell'impresa.

I miglioramenti nella conoscenza di base dell'impresa, attraverso l'accumulo della conoscenza che espande la capacità di assorbimento, possono promuovere la propensione alla tecnologia e alla ricerca formale e informale<sup>32</sup> delle opportunità, per sviluppare e commercializzare nuove tecnologie o adattare al portafoglio tecnologico dell'impresa.

In pratica i risultati del ciclo virtuale scoperta-creazione dipendono: dalla conversione della conoscenza, dalla propensione tecnologica e dalla capacità di assorbimento dell'impresa. In particolare la conversione riguarda la possibilità di poter cambiare la conoscenza da una forma ad un'altra. Ciò consente di tradurre le scoperte scientifiche e tecnologiche in informazioni permettendo l'accesso ad altre tecnologie e business che possano apprezzare le opportunità e il loro potenziale.

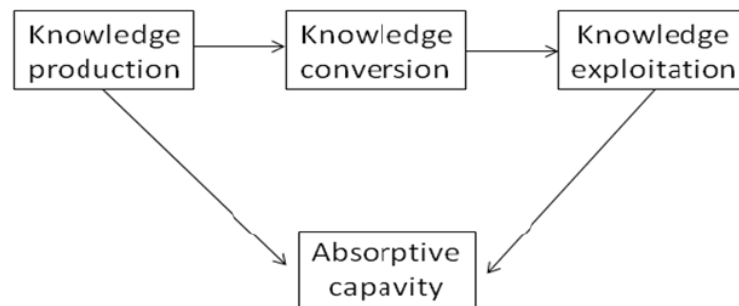
<sup>31</sup> Zahra S.A., Nielsen A.P. Bogner W.C. (1999) *Corporate entrepreneurship, knowledge e competence e devolpment*. Entrepreneurship: Theory and Practice, 23 n. 3 pp. 5-10

<sup>32</sup> Secondo la ricerca di Zahra ( 2010) la **ricerca formale** si svolge vicino ad un nucleo tecnologico d'impresa mentre quella **informale** si verifica ben oltre quel nucleo. Inoltre rispetto alla **ricerca formale**, quella **informale** porta al riconoscimento di più varie opportunità al di fuori della tecnologia di base della società. Infine la **ricerca formale** (indotta) porta al riconoscimento delle opportunità vicino a quelle delle imprese basate sulla tecnologia



I risultati della conversione dipendono dalla capacità di assorbimento. Questa capacità riflette l'attitudine di un'impresa a riconoscere e valorizzare le conoscenze provenienti da fonti esterne e quindi assorbire e assimilare nuove conoscenze<sup>33</sup>.

**Fig. 3** Il ruolo della capacità di assorbimento nella produzione di conoscenza e sfruttamento per il riconoscimento dell'opportunità tratto da Zahra S.A. 2008 – The Virtuous Cycle of Discovery and Creation of Entrepreneurial Opportunities. Strategic Entrepreneurship Journal, 2



Il ciclo di scoperta/creazione genera nuove conoscenze per nuove opportunità individuando come le imprese possono ricercare per innovare perpetuando così il collegamento tra scoperta e creazione. Questo favorisce l'apprendimento organizzativo, alimenta l'attività imprenditoriale e sfrutta la tecnologia di base dell'impresa.

È invece di Zahra<sup>34</sup> lo studio che delinea ex ante il contesto nelle quali l'attività di creazione e scoperta prosperano. Il contesto si riferisce a quelle variabili che modellano le caratteristiche di un ambiente e il comportamento dei diversi attori all'interno di quell'ambiente.

Le nascita di imprese innovative basate su opportunità innovative scoperte e/o create, risentono di variabili interne ed esterne che influenzano la percezione del contesto in cui esse sono collocate. Gli obiettivi perseguiti, le strutture organizzative, la cultura aziendale, le relazioni, le reti che collegano gli attori, le politiche e i valori aziendali sono alcune delle variabili interne; mentre le variabili esterne che possono incidere sono lo stato della scienza, la natura e l'intensità della competizione, l'abilità tecnologica dei

<sup>33</sup>Cohen W. Levinthal D. (1990) *Absorptive capacity: a new prospective on learning and innovation*. Administrative Science Quarterly, 35 n. 1, pp. 128-152

<sup>34</sup> Zahra S.A. (2008) *The Virtuous Cycle of Discovery and Creation of Entrepreneurial Opportunities*. Strategic Entrepreneurship Journal, 2 Issue 3 pp 243-257

rivali e l'accumulazione della conoscenza<sup>35</sup>. Ciò è dimostrato da quanto è accaduto negli ultimi tempi. La dinamicità ambientale legata proprio all'evoluzione innovativa ha reso più rischioso e complicato la nascita di nuove imprese innovative che hanno richiesto anche investimenti in misura crescente. Per rispondere a questi cambiamenti esterni, le imprese hanno riorganizzato il proprio processo innovativo divenendo più aperte all'acquisizione ed all'integrazione di informazioni, conoscenze e competenze che provengono da organizzazioni esterne, ma che sono funzionali alle proprie strategie innovative<sup>36</sup>.

Si è quindi assistito ad un processo di disintegrazione verticale della catena degli assets e delle competenze necessarie all'innovazione. La deverticalizzazione nelle fasi di R&S consiste nella decisione delle imprese di dedicarsi solo ad alcune attività della filiera, lasciando ad altri le restanti attività. Attraverso questo meccanismo si instaurano rapporti con gli altri attori e approcci inevitabili ad un modello di business aperto. Si diffonde così il paradigma dell'*Open Innovation*, secondo cui le aziende cominciano ad acquisire idee e tecnologie provenienti dall'esterno e, nel contempo, fanno sfruttare ad altre imprese le proprie idee e tecnologie inutilizzate.

Il fenomeno della disintegrazione si verifica maggiormente in settori caratterizzati da complessi processi innovativi e tempi lunghi di realizzazione, come nel caso dei settori farmaceutici e biotecnologici.

Negli ultimi anni, infatti, il settore farmaceutico ha risentito di variabili che hanno modificato il sistema rischi/opportunità non più gestibile, quindi, con i vecchi modelli<sup>37</sup>.

Le variabili che hanno significativamente messo in crisi il settore farmaceutico sono:

- ✓ la perdita di produttività della ricerca dovuta all'aumento dei costi. Tale aumento è legato ad un inasprimento dei vincoli regolatori che hanno appesantito la già complessa attività di ricerca e dilatato i tempi della sperimentazione;
- ✓ la riduzione del numero di molecole in sperimentazione;
- ✓ la diminuzione dei profitti legate alla scadenza dei brevetti;

---

<sup>35</sup> Fleming L. Soreson O. (2004) *Science as a map in technological search*. Strategic Management Journal, 25 pp. 909-928

<sup>36</sup> Parente R. Petrone M. (2010) *Strategie di co-evoluzione nei sistemi locali innovativi*. Sinergie n. 83/10 pp.31-52

<sup>37</sup> Pavione E. (2007) *L'impatto delle biotecnologie sulla struttura del settore farmaceutico: verso nuove forme d'impresa*. Insubria University Press. Varese

- ✓ la maggiore richiesta di investimenti conseguente alle nuove scoperte scientifiche biotecnologiche (es. genoma umano ect.).

Inoltre l'avvento della biotecnologia nel settore farmaceutico è stata l'innovazione rivoluzionaria che ha modificato i paradigmi scientifici tradizionali<sup>38</sup>.

I fattori della crisi sono però anche i motivi della rinascita anzi, il motore che ha consentito al settore di ristrutturarsi e di cogliere nuove opportunità imprenditoriali, innescando così il ciclo scoperta-creazione delle opportunità sopra descritto.

Difatti, il modello proposto da Zahra ben si adatta al settore biofarmaceutico in cui spesso si verifica che le opportunità scoperte generino e creino nuove opportunità, ovvero che nuove opportunità conducano a nuove scoperte. Ad esempio, l'introduzione di un nuovo prodotto potrebbe condurre alla creazione di nuove opportunità imprenditoriali come la realizzazione di nuovi processi produttivi relativi al prodotto stesso<sup>39</sup>.

Anche le imprese biotecnologiche devono fronteggiare le difficoltà legate alla loro spesso piccola dimensioni e la mancanza di forza finanziaria necessaria a poter realizzare e sfruttare dell'opportunità di business. La forte incertezza, l'aumento dei rischi, la necessità di nuove e più ampie conoscenze e gli enormi capitali necessari alle imprese biotecnologiche per nascere e sopravvivere non consentono di innovare con mezzi propri. Le imprese biotecnologiche come quelle farmaceutiche sono così necessariamente orientate verso modelli di business alternativi.

Se è vero quanto sostiene Porter (1985) ossia che il modello di business scelto dall'impresa dipende dalla struttura della proprio settore e il sistema dei valori sociali<sup>40</sup>, il modello di business scelto dalle imprese biotecnologiche e farmaceutiche è basato principalmente sulla collaborazione con altre organizzazioni e spesso anche tra esse stesse. Questa necessità spinge le imprese ad adottare principi di *Open Innovation*. La misura in cui tali imprese ricorre a tale paradigma può dipendere dalla strategia imprenditoriale scelta<sup>41</sup>.

---

<sup>38</sup> Khun T. (1969) *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Ed. it. Einaudi Torino

<sup>39</sup> Agarwal R , Audretsch D. e Sarkar M.B. 2007 *The process of creative construction: knowledge spillovers, entrepreneurship and economic growth*. Strategic Entrepreneurship Journal, 1

<sup>40</sup> Porter M.E. (1985) *Competitive Advantage: Creating and Sustaininig Superior Performance*. Simon & Schuster.

<sup>41</sup> Miller D. (1983) *The Correlate Entrepreneurship in Three Types of Firms*. Management Science Vol. 29 Issue 7.

L'adozione dell'Open Innovation può riguardare in un primo momento il coinvolgimento dei clienti, poi dei dipendenti, delle reti esterne fino al ricorso a licenze di PI, a R&D in outsourcing e a partecipazioni esterne<sup>42</sup>.

Le imprese biofarmaceutiche hanno utilizzato una varietà di modelli di business per entrare ed essere competitivi nei complessi settori della farmacologia e delle scienze della vita<sup>43</sup>. La scelta di tali modelli dipende molto dalla tipologia di innovazione, alcune innovazioni possono preferire l'integrazione verticale, altre alleanze o contratti di outsourcing per R&D<sup>44</sup>.

La strategia di partnership e le alleanze rappresentano, ormai un bisogno ma anche una sfida per le imprese, come la non facile scelta dei partner idonei e disposti a collaborare<sup>45</sup>. L'*Open Innovation* gioca un importante ruolo in questa sfida sia per le piccole imprese biotecnologiche che per le grandi imprese farmaceutiche. L'obiettivo delle partnership è quello di condividere idee e sforzi ma soprattutto costi e rischi. Nella maggior parte delle partnership tradizionali le piccole imprese svolgevano attività di R&D per imprese di maggiori dimensioni trasferendo loro innovazione. Con la diffusione del paradigma *Open Innovation*, cambia il modo di interfacciarsi delle imprese stesse, che cominciano ad interagire diversamente specie nelle prime fasi di R&D, offrendo una "piattaforma neutrale" in cui piccole e grandi imprese studiano congiuntamente tecnologie nuove ed emergenti condividendo, come sottolineato sopra, rischi e costi.

L'approccio aperto all'innovazione spinge alla collaborazione di imprese, indipendentemente dalla loro dimensione e crea nuova opportunità per quelle piccole<sup>46</sup>.

La nascita delle CRO (*Contract Research Organization*) rappresenta un valido esempio di nuova opportunità colta dal settore biofarmaceutico alla luce dei cambiamenti sopra descritti. Le imprese del settore, preso coscienza dell'impossibilità – in termini di costo e di tempo - di possedere internamente le conoscenze e

---

<sup>42</sup> Van de Vrande V. et Al. (2009) *Open Innovation in SMEs: trend, motives and management challenges*. Technovation. Vol. 29 Issue 6-7

<sup>43</sup> Fisker J. e Rutherford J. (2002) *Business Model and Investment Trends in the biotechnology industry in Europe*. Journal of Commercial Management Vol. 8 N. 3 pp.191-199

<sup>44</sup> Pisano G.P. (2006) *Science Business: the promise, the reality and the future of Biotech*. Harvard Business School Press.

<sup>45</sup> O'Doherty D. (1990). *Strategic Alliance, an SME and small economy prospective*. Science e Public Policy. Oxford Journal. Vol. 17 Issue 5. Pp. 303-310

<sup>46</sup> Seger S.P. (2013) *Strategic Partnership and Open Innovation in the Biotechnology Industry in Belgium*. Technology Innovation Management Review. April 2013 pp. 23-28

competenze necessarie per tutte le fasi della catena del valore del farmaco, hanno visto nell'esternalizzazione la strategia vincente per restare ed essere competitivi sul mercato. Le CRO - altamente specializzate specie nella fase della sperimentazione - mettono quindi a disposizione le proprie conoscenze e competenze stipulando con le imprese biofarmaceutiche contratti di outsourcing.

Con il tempo, le stesse CRO, come è accaduto per le altre imprese, hanno dovuto adattare il proprio modello di business alle variazioni dell'ambiente e del mercato. Le CRO, quindi, hanno avviato cambiamenti in riferimento ai servizi offerti (aumentando il proprio portafoglio servizi a supporto della sperimentazione clinica), ai rapporti con i propri clienti (oltre ai contratti di outsourcing le CRO realizzano *partnership* in cui c'è una maggiore condivisione dei rischi/risultati) e alla localizzazione delle proprie attività (instaurando collaborazioni e attività in nuovi territori sfruttandone i vantaggi competitivi).

Per comprendere la logica secondo cui le CRO sono considerate l'opportunità imprenditoriale colta dal settore biofarmaceutico in un contesto di *Open*, si è reso necessario esaminare - nei capitoli successivi - le dinamiche della diffusione del paradigma dell'*Open Innovation*, del settore biotecnologico e farmaceutico nonché proprio del "fenomeno CRO", approfondito ulteriormente dalla ricerca sulle CRO in Italia.

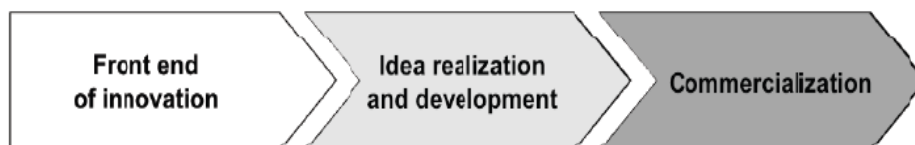
## Capitolo 2

### Le strategie di gestione del processo innovativo

#### 2.1 Processi di innovazione chiusi e processi aperti

Alla base dello sviluppo di una idea innovativa sottesa allo sfruttamento di un'opportunità si colloca il processo innovativo. La definizione del processo innovativo dipende dal tipo di innovazione che lo caratterizza. La letteratura propone questa definizione: *il processo di innovazione si riferisce alle sequenze temporali di eventi che accadono nell'interazione di persone che operano al fine di sviluppare e implementare le loro idee innovative all'interno di un contesto istituzionale*<sup>47</sup>. Più in generale, il processo innovativo può essere composto da più fasi basate sulla funzione di R&S. Tale funzione coinvolge una serie di attività consistenti in indagini esplorative, ricerca sperimentale e commercializzazione<sup>48</sup>. Le fasi principali possono essere così schematizzate:

**Fig.1** Fonte: Cooper R. (1986) *Winning at new products*. Addison-Wesley



1. *Front end of innovation*: riguarda la generazione e selezione di nuove idee, la valutazione del potenziale tecnologico e la capacità di essere inseriti nel mercato. In pratica, questa fase concerne il riconoscimento o la creazione dell'opportunità che si esplicita nella realizzazione dell'idea innovativa.

<sup>47</sup>Poole M. S. and Van de Ven A.H. (1989) *Using Paradox to Build Management and Organization Theories*. The Academy of Management Review Vol. 14, No. 4 pp. 562-578

<sup>48</sup>Shilling M. (2009) *Strategic Management of Technology Innovation*. McGraw Hill Higher Education

2. *Idea realization and development*: attiene alla selezione e allo sviluppo delle idee, si tratta della fase in cui si testano le varie soluzioni e valutano le diverse alternative sulla funzionalità.

3. *Commercialization*: osserva la fase di commercializzazione che si esplicita con la pianificazione e l'inserimento del prodotto sul mercato.

La realizzazione del processo innovativo presuppone la progettazione e l'implementazione di una strategia dell'innovazione che deve valutare come affrontare lo sviluppo di un nuovo prodotto/processo, nonché la ricerca e l'acquisizione di nuove conoscenze e competenze, ponendosi quel "dilemma", già riconosciuto da March (1991), dell'*Exploration Vs Exploitation*. L'*exploration* comprende tutte quelle attività attinenti alla ricerca, al cambiamento, alla sperimentazione, all'assunzione del rischio, alla flessibilità ed all'azione. L'*exploitation*, invece, comprende attività attinenti alla scelta, alla produzione, all'efficienza, all'attuazione ed all'esecuzione.

Oltre al dilemma sopra descritto, la strategia dell'innovazione deve, pertanto, individuare:

- funzione e domanda da soddisfare;
- conoscenze e competenze richieste per realizzare l'idea;
- il mercato di riferimento;
- i processi necessari.

Studi recenti hanno messo in luce aspetti in passato trascurati come quelli relativi al contesto in cui l'innovazione si sviluppa, nonché quelle afferenti la capacità di sviluppare internamente ovvero di acquisire all'esterno dei confini aziendali le proprie risorse e conoscenze.

Pertanto, si parla di "gestione strategica della conoscenza" con riguardo alla scelta della protezione, esplorazione, sfruttamento, trasferimento, condivisione, sostenimento del rischio informativo e tecnologico, nonché in relazione all'acquisizione delle risorse complementari ed all'osservazione degli effetti sul reddito.

Talora, la strategia scelta si fonda su queste due possibili sistemi<sup>49</sup>:

- **sistema completamente proprietario (*Wholly proprietary*)** in cui si ricorre diffusamente ai diritti di proprietà per proteggere la propria conoscenza

---

<sup>49</sup>Shilling M.A. (2005) *Strategic management of technological innovation*. Milano McGraw – Hill Companies

senza però scambiarla. In questo modo, l'impresa cattura il valore massimo della sua conoscenza, la protegge e la conserva al fine di influenzare il settore e dominare il mercato;

- **sistema completamente aperto (Wholly open sistem)** in cui l'impresa non ricorre a diritti di P.I. e lascia la sua conoscenza libera di circolare tra persone, organizzazioni ed imprese. In tal modo, l'impresa cattura il massimo vantaggio dalla conoscenza senza tutela giuridica, promuovendo, dunque, la sua diffusione.

Tali modelli, tuttavia, sono di minima applicazione. Esiste, infatti, un terzo sistema definito **parzialmente aperto** nel quale l'impresa scambia le proprie conoscenze con i partner e sui mercati, e tanto sia quando si cedono al mercato risorse e conoscenze sia quando si acquisiscono ulteriori conoscenze dai propri partner.

La velocità di diffusione della conoscenza, in definitiva, è un aspetto che influenza notevolmente tale scelta. Essa dipende dal numero di legami e dalla varietà di attori con i quali le imprese scambiano conoscenze.

Su tali basi, la più recente letteratura in tema di *management* dell'innovazione ha evidenziato l'avanzare del nuovo paradigma definito come *Open Innovation*, nonché l'abbandono dell'approccio *Closed Innovation*<sup>50</sup>.

### 2.1.1 Cenni sulla *Closed Innovation*

Il modello *Closed Innovation* si basa sulla seguente ipotesi: *un'innovazione di successo richiede controllo*. Un'azienda deve, quindi, controllare il processo generativo delle proprie idee esattamente nel modo in cui controlla le altre aree (produzione, marketing e distribuzione). Pertanto, le Università e le istituzioni non sono coinvolte nelle applicazioni commerciali delle scoperte scientifiche. In conseguenza, siffatta logica di autonomia interna si struttura sulle seguenti regole:

- un'impresa dovrebbe assumere il personale migliore e più intelligente;
- un'impresa può trarre profitto dagli sforzi innovativi scoprendo, sviluppando e vendendo, in totale autonomia. Per essere leader nel proprio mercato, infatti, le scoperte e la ricerca devono provenire dalla propria impresa;

---

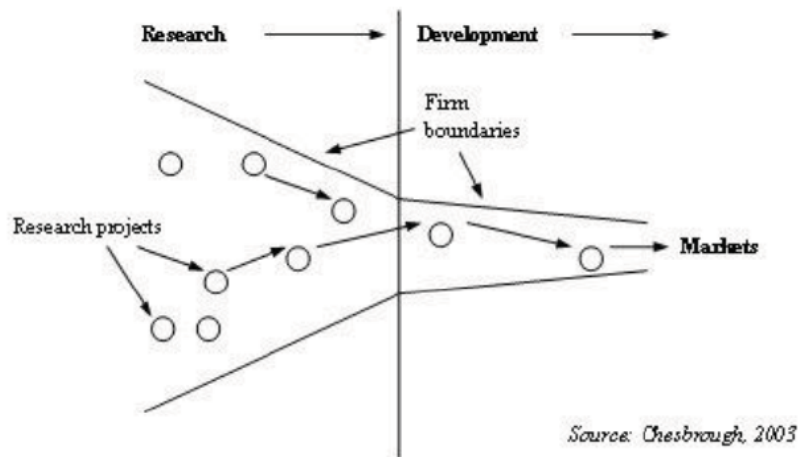
<sup>50</sup>Chesbrough H. (2003) *Open Innovation. The new Imperative for Creating and Profiting from Technology*. Harvard Business School Press



- un' impresa deve impedire alle altre di approfittare delle proprie idee, conoscenze e tecnologie attraverso una gestione preventiva dell'IP (*Intellectual Property*).

Nel modello closed, il processo imprenditoriale - distinto in ricerca di base, ricerca applicata e sviluppo<sup>51</sup> - tende a mantenere queste attività all'interno delle imprese evitando così ogni contatto con l'esterno.

**Fig.2** tratto da Chesbrough H. ( 2003) *Open Innovation. The new Imperative for Creating and Profiting from Techonology*. Harvard Business School Press. Boston.



Questo modello, nel tempo, ha evidenziato alcuni limiti e criticità, tra cui:

- l'impossibilità di utilizzare le idee sviluppate ma scartate;
- l'impossibilità di procedere all'utilizzo alternativo di un processo;
- il sottoutilizzo delle risorse interne;
- la perdita di numerose opportunità;
- la difficoltà di commercializzare attraverso la sola rete interna;
- la ridotta abilità dell'azienda nel raggiungere i benefici strategici.

Al fine di superare tali limiti, con il tempo, si è creato un mercato della conoscenza proteso alla conoscenza condivisa nell'ambiente tra fornitori, clienti, concorrenti, Università, centri di ricerca. Sono emersi quindi fattori che hanno posto le basi per il cambiamento attraverso:

<sup>51</sup>**Ricerca di base:** genera nuove conoscenze sui fenomeni e formula teorie

**Ricerca applicata:** genera nuove conoscenze per uno scopo pratico e nuovi metodi e strumenti. Segue la progettazione tecnica che riguarda la dimostrazione delle fattibilità tecnica e la selezione dei metodi, tecnologie e materiali. **Sviluppo:** traduce opportunità tecnologiche di nuovi prodotti e modelli

- lo sviluppo di un flusso continuo di risorse intangibili che si muovono tra le varie aziende e interagiscono con l'ambiente. Tali risorse sono generate dai dipendenti che, nel momento in cui lasciano l'azienda, portano con se la conoscenza accumulata negli anni;
- la crescente mobilità e disponibilità di persone altamente specializzate che ha portato una considerevole quantità di conoscenza disponibile al di fuori dei laboratori di ricerca delle grandi aziende;
- la crescita dell'importanza dei ruoli che le altre società presenti nella catena del valore ricoprono nel processo di innovazione, mettendo a disposizione una quantità di risorse sempre crescente (i fornitori ma anche i clienti stessi);
- il significativo aumento negli ultimi anni della possibilità di accedere a *venture capital*, che ha ingenerato la possibilità per idee e tecnologie promettenti di essere sviluppate ulteriormente all'esterno dell'azienda (ad esempio attraverso la formazione di *spin off* o attraverso contratti di licenza).

Le imprese hanno iniziato a cercare e valutare nuovi schemi per migliorare l'efficacia e l'efficienza dei processi innovativi, sfruttando la disponibilità di risorse esterne non considerate in passato.

Si è così gradualmente compresa la minore efficacia del modello di *Closed Innovation*, spostando quindi l'interesse verso un nuovo modello: quello *Open*.

### 2.1.2 Il paradigma dell' *Open Innovation*.

Con il modello *Open Innovation*, l'impresa non usa solamente conoscenze e idee prodotte internamente, ma si rivolge anche all'esterno. Nel processo innovativo, ad esempio, si ricercano nuove tecnologie e idee all'esterno da integrare con quelle sviluppate internamente. Si è dato vita, per l'effetto, a collaborazioni e cooperazioni con fornitori e concorrenti al fine di creare maggior valore.

Pertanto, l'approccio *Open* basa il suo modello su questi assunti:

- ✓ la consapevolezza che non tutte le persone capaci lavorano all'interno dell'impresa, quindi è necessario valorizzare le competenze che sono al di fuori di essa;

- ✓ la possibilità di creare maggiore valore dalla R&S, (quella interna è solo una parte di ciò che si può generare);
- ✓ la possibilità di non generare internamente R&S, ma di ottenere comunque benefici;
- ✓ la capacità di valorizzare ricerche prodotte all'esterno e trasferirle all'interno dell'impresa.

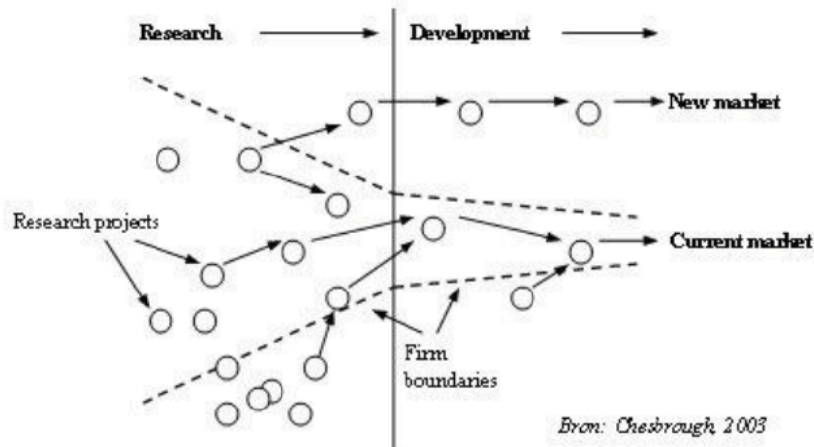
L'*Open Innovation* si fonda sulla possibilità delle imprese di sfruttare maggiormente idee e tecnologie esterne e di lasciare che le idee inutilizzate possano essere sfruttate da altre imprese<sup>52</sup>.

Questo modello incoraggia fonti di innovazioni interne ed esterne integrando l'attività di esplorazione con le risorse e competenze dell'impresa e sfruttando, attraverso diversi canali, le opportunità che si presentano<sup>53</sup>.

Le idee e le tecnologie sono considerate come un bene commerciabile, da vendere ed acquistare sul mercato in circostanze adatte. Molto spesso, dunque, le imprese mettono a disposizione le proprie conoscenze, idee e tecnologie all'esterno per ottenere collaborazioni<sup>54</sup>.

Il processo innovativo, in un ottica *Open Innovation*, si presenta come segue:

**Fig.3** tratto da Chesbrough H. ( 2003) *Open Innovation. The new Imperative for Creating and Profiting from Techonology*. Harvard Business School Press. Boston.



<sup>52</sup>Chesbrough H. (2006) *Open Business Models: How to Thrive in the new Innovation Landscape*. Harvard Business Press, Boston.

<sup>53</sup>West J.Gallagher S. (2006) *Challenges of Open Innovation: The Paradox of Firm's Investment in Open Source Software*. *Ricerca e Sviluppo Management* Vol.36 n. 3 pp. 319-331

<sup>54</sup>Henkel J. (2006) *Selective Revealing on Open Innovation Process: The Case of Embedded Linux*. *Research Policy* Vol. 35 pp. 953-969

A differenza del modello di innovazione chiuso, l'avvio di un progetto innovativo può avvenire da fonti interne o esterne, che possono essere immesse nel processo di innovazione in qualsiasi momento e con vari mezzi. In particolare, le imprese possono commercializzare le idee interne attraverso canali che non riguardano il proprio *business* specifico, al fine di generare valore per l'organizzazione (ne sono un esempio *start-up* e contratti di licenza per la concessione e l'utilizzo all'esterno). A ciò si integra un flusso contrario caratterizzato dallo sfruttamento interno di idee originate all'esterno dei laboratori aziendali.

La scelta di utilizzare un approccio piuttosto che un altro è dettata da una serie di elementi sia interni che esterni. Tra questi:

- **la conoscenza** - imprese che per essere innovative hanno bisogno di un elevato grado di conoscenza tacita possono ottenere vantaggi proprio dall'*Open Innovation*;
- **la dimensione dell'impresa** - secondo Lichtenthaler<sup>55</sup>, approcci *Open* sono stati per buona parte condotti da grandi imprese in ragione della difficoltà di contare sulle sole attività interne per acquisire la varietà di conoscenze, idee e tecnologie;
- **la velocità di innovazione** - secondo Gassmann ed Enkel<sup>56</sup> indica quando le aziende possono trarre vantaggio dall'applicazione del modello Open. Di solito, industrie con un elevato grado di velocità vedono nell'apertura del processo innovativo un vantaggio elevato, diverso da quello che potrebbero invece avere le imprese con una velocità innovativa sostanzialmente bassa;
- **il prodotto** - le caratteristiche del prodotto e la sua diversificazione possono incidere sulla scelta dell'approccio. Normalmente, con un'elevata diversificazione del prodotto, si sfruttano di più le tecnologie esterne, diversamente da quanto potrebbero fare le imprese con una bassa diversificazione che, con molta probabilità, saranno in grado di sviluppare internamente le tecnologie. In buona sostanza, le imprese più aperte sono solitamente più diversificate;

---

<sup>55</sup>Lichtenthaler U. (2008) *Opening up the innovation process: the role of technology aggressiveness*. R&D Management Vol. 39 Issue 1 pp. 38-54

<sup>56</sup>Gassmann O. Enkel E. Chesbrough H.W. (2009) *Open R&S and Open Innovation: exploring the phenomenon* R&D Management Vol. 39 Issue 4 pp. 311-316

- **il ruolo delle variabili di contesto** – il contesto incide sulla scelta della strategia competitiva, impattando sul grado di apertura del processo di innovazione;

- **la strategia tecnologica** – secondo Lichtenthaler e Ernst, la strategia tecnologica è decisiva per la definizione del grado di apertura del processo di innovazione che tiene in considerazione tre variabili: la tecnologia aggressiva, l'intensità della R&S e la tendenza alle innovazioni radicali. Le imprese che sostengono una strategia aggressiva credono molto di più nella valorizzazione della tecnologia esterna e nei processi innovativi aperti. Inoltre, esse prestano particolare attenzione alle opportunità ed alle sfide manageriali di commercializzazione della tecnologia esterna. Gli stessi autori sostengono che l'*open innovation* sia complementare alla R&D interna; difatti le imprese, con un forte bisogno di sviluppare nuove conoscenze, si basano, contemporaneamente, su fonti interne ed esterne. Inoltre, imprese che sviluppano innovazioni radicali possono contare sull'acquisizione di conoscenze e tecnologia all'esterno, qualora non siano in grado di sviluppare internamente tutte le conoscenze necessarie. Infine, una maggiore quantità di nuove conoscenze che non vengono applicate all'interno dell'organizzazione possono essere commercializzate all'esterno.

Ciò che differenzia, sostanzialmente, il paradigma *Closed Innovation* dall'*Open Innovation* è la modalità con la quale le imprese individuano, tra le idee interne, quelle con possibili sviluppi per il *core business*. In ogni processo di R&S, i ricercatori e i manager devono separare le proposte che non garantiscono applicazioni da quelle che potrebbero invece avere uno sviluppo significativo, al fine di poter scartare le prime e commercializzare le ultime.

L'approccio *Open* non è, ovviamente, senza criticità. È importante che le imprese comprendano le capacità, le abilità e le conoscenze che le rendono uniche sul mercato, affinché possano definire, in maniera univoca, in che punto del processo innovativo si presentino necessità di risorse esterne.

E' altresì importante assicurare i diritti di IP e la minimizzazione dei rischi di perdita di conoscenza attraverso appropriate strategie di protezione.

**Tabella 1:** Principi di Closed e Open Innovation. Fonte Chesbroug H.W. Open Innovation: The New Imperative for Creating and Profiting from Technology

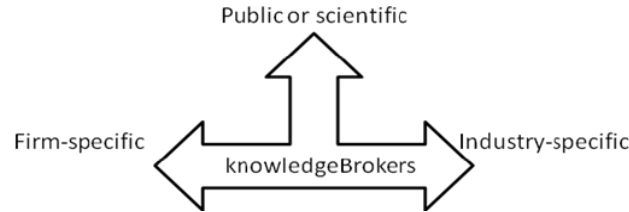
Principi del Closed innovation	Principi dell'Open Innovation
Le persone specializzate lavorano per noi	Non tutte le persone specializzate lavorano per noi. E' necessario lavorare con le persone presenti sia all'interno che all'esterno dell'azienda
Per creare profitto dalla R&S dobbiamo essere noi a scoprire, sviluppare, approfittare	La R&S esterna può creare valore significativo: la ricerca interna è necessaria per sviluppare alcune porzioni di quel valore
Se lo scopriamo noi stessi, saremo i primi ad averlo sul mercato	Non dobbiamo creare l'idea per poterne approfittare
L'azienda che entra con l'innovazione sul mercato per prima, vince	Creare un business model migliore è meglio che entrare per primi sul mercato
Se creiamo la maggioranza e le migliori idee nell'industria, vinceremo	Se facciamo il miglior uso di idee esterne ed interne, vinceremo
Dovremmo controllare la nostra proprietà intellettuale, affinché i nostri concorrenti non possano trarre profitto dalle nostre idee	Dovremmo approfittare dell'uso che gli altri possono fare della nostra proprietà intellettuale, e dovremmo comprare la loro ogni qualvolta può migliorare il nostro business model

Nel processo di *Open Innovation* possono avere un ruolo importante gli intermediari dell'innovazione, che forniscono informazioni, conoscenze tecniche e finanziamenti. Essi possono essere considerati come fornitori che concedono in licenza la propria IP a produttori ed innovatori, agevolando la condivisione e la conoscenza tra ricerca pubblica, industriale e aziendale e, quindi, favorendo la collaborazione<sup>57</sup>. Gli intermediari svolgono anche una funzione di *scouting*/esplorazione per individuare ed analizzare potenziali soluzioni.

Si possono identificare tre categorie di intermediari: gli agenti, i broker e i market maker. In particolare i *knowledge brokers* permettono di accelerare la combinazione delle conoscenze complementari e delle abilità necessarie a risolvere i problemi di innovazione, apportando le giuste connessioni tra chi ha necessità di risolvere problemi e chi offre soluzioni. Esistono, in termini di competenze e conoscenze, tre principali tipologie di *knowledge brokers*: pubblico - scientifici, industriali e specifici dell'impresa.

<sup>57</sup>Chesbrough, H., Vanhaverbeke, W. and West, J. (2006) *Open Innovation: Researching a New Paradigm*. Harvard University Press, Cambridge, Mass

**Fig.4** Nostra elaborazione



Ciò che distingue i *knowledge brokers* da altri fornitori di conoscenze è il ruolo attivo che i primi rivestono nel fornire i collegamenti e lo sviluppo di relazioni che indirizzano l'innovazione verso i propri clienti.

Ritornando al concetto di *Open innovation*, esso si struttura in due dimensioni:

1. *Inbound Open Innovation (Open Innovation in entrata)* e consiste nella pratica di sfruttare le scoperte di altri instaurando rapporti con organizzazioni esterne per accedere alle loro competenze tecniche e scientifiche;
2. *Outbound Open Innovation (Open Innovation in uscita)* che suggerisce la possibilità di affidarsi interamente a percorsi interni al mercato, cercando all'esterno modelli di *business* più adatti alla commercializzazione di una determinata tecnologia. In altre parole, essa consente di stabilire relazioni con organizzazioni esterne allo scopo di sfruttare commercialmente opportunità innovative.

Sia l'*Inbound* che l'*Outbound Open Innovation* possono essere osservate nella prospettiva della capacità di ottenere ritorni finanziari. Di seguito, si riporta una matrice in cui si individuano le possibili combinazioni tra le dimensioni *outbound - inbound* e le relative caratteristiche pecuniarie e non pecuniarie:<sup>58</sup>

---

<sup>58</sup>Dahlander L. Gann D.M. (2010) *How open is innovation?* Research Policy 39 pp. 699-709

**Fig.5** Nostra elaborazione tratto da Dahlander L. Gann D.A. (2010) *How open is innovation* Research Policy

	INBOUND	OUTBOUND
PECUNIARIA	INNOVAZIONE APERTA IN ENTRATA - PECUNIARIA	INNOVAZIONE APERTA IN USCITA - PECUNIARIA
NON PECUNIARIA	INNOVAZIONE APERTA IN ENTRATA - NON PECUNIARIA	INNOVAZIONE APERTA IN USCITA - NON PECUNIARIA

- **Innovazione aperta in entrata – non pecuniaria:** si riferisce alla possibilità che hanno le imprese di ottenere benefici indiretti nel ricorrere a fonti esterne di innovazione. Può accadere che le imprese, prima di ricorrere alla R&D interna, osservino l’ambiente esterno per verificare se le idee e le tecnologie di cui hanno bisogno risultino già disponibili all’esterno. Il vantaggio, come è evidente, sta nel creare una sinergia tra i propri processi e le idee esterne disponibili, beneficiando così di una vasta gamma di idee e conoscenze già esistenti: cosa che, talora e paradossalmente, può rappresentare uno svantaggio in ragione della difficoltà di scegliere e combinare le diverse alternative<sup>59</sup>. Inoltre, possono esserci anche dei limiti dettati dalle differenze che ci sono tra le imprese che interagiscono, come ad esempio le differenze culturali che originano difficoltà cognitive.

- **Innovazione aperta in entrata - pecuniaria:** si riferisce all’acquisizione di risorse per il processo innovativo attraverso il mercato e, quindi, attraverso uno scambio. L’impresa ha la possibilità di prendere in licenza ed acquisire all’esterno competenze. Questa dimensione consente di fare ricorso

<sup>59</sup> Sapienza, H.J., Parhankangas, A., Autio, E., (2004) *Knowledge relatedness and postspin- off growth*. Journal of Business Venturing 19 (6), pp. 809-829



ad un elevato grado di apertura quando è presente un certo livello di controllo sugli elementi del network (controllo dettato dal mercato) e sono possedute determinate competenze. Il limite, in questo caso, sta nell'individuare fino a quando, effettivamente, le fonti esterne generano un effetto positivo. Per esempio, l'ottenimento di conoscenze troppo vicine a quelle che l'azienda già possiede può ostacolare l'effetto positivo delle risorse esterne. L'efficacia dell'apertura, infatti, è legata sostanzialmente alla disponibilità delle risorse dei partner ed alla gestione della difficoltà di mantenere un gran numero di legami con i diversi partner.

- **Innovazione aperta in uscita – non pecuniarie:** si riferisce a come le imprese rilevino risorse interne senza una immediata ricompensa finanziaria ma con benefici indiretti. Le imprese di solito adottano sia metodi formali (quali brevetti, marchi o di protezione del copyright), sia metodi informali (*lead time*, vantaggi dei *first mover*, *lock-in*) per divulgare informazioni. Ciò però non significa, sempre, ridurre la probabilità di avere successo<sup>60</sup> per le imprese che divulgano. Anzi. L'assenza di una forte tutela sulla proprietà intellettuale in alcuni casi può aumentare la possibilità di progresso<sup>61</sup>. E' noto, infatti, che un'eccessiva enfasi sulla protezione delle conoscenze può generare una "miopia protettiva"<sup>62</sup>.

L'obiettivo è quello di trovare la migliore combinazione tra i diversi mezzi di protezione. Lo svantaggio che può sorgere è, infatti, quello di non trovarsi nella posizione migliore per catturare i benefici ottenibili e, quindi, non effettuare la giusta scelta delle risorse interne da rilevare per l'ambiente esterno.

- **Innovazione in uscita – pecuniaria:** questo tipo di apertura si riferisce al modo in cui le imprese commercializzano le loro invenzioni e tecnologie - attraverso la vendita o la licenza di risorse sviluppate - in favore di altre organizzazioni. Alcune imprese hanno sviluppato un eccesso di brevetti a causa degli incentivi utilizzati nella R & S per incoraggiare la brevettazione, spesso

---

<sup>60</sup>Henkel, J., (2006) *Selective revealing in open innovation processes: the case of embedded Linux*. Research Policy 35 pp. 953-969

<sup>61</sup>Levin, R.C., Klevorick, A.K., Nelson, R., Winter, S., (1987) *Appropriating the returns from industrial research and development*. Brookings Papers on Economic Activity 3 pp. 783-832

<sup>62</sup>Laursen, K., Salter, A.J., (2006) *My Precious Technology: The Role of Legal Appropriability Strategy in Shaping Innovative Performance*. Working Paper. Tanaka Business School, Imperial College London

senza importanza, per il business considerato. Con la vendita o licenza, le imprese possono così sfruttare appieno i loro investimenti in R&S, attraverso accordi con attori abili a portare le invenzioni sul mercato. Questo procedimento si sta diffondendo prepotentemente<sup>63</sup>. In termini generali, il problema che si può generare è la riluttanza degli inventori a rivelare la propria invenzione, causa questa del fallimento del mercato. Quando un inventore è pronto a concedere in licenza le proprie informazioni ad un potenziale licenziatario, è necessario che riveli alcune informazioni. Il paradosso implica che il potenziale licenziatario riceve informazioni senza corrispettivo e che potrebbe, in linea di principio, agire opportunisticamente, “rubando” l’idea. Arrow ha sostenuto che questi problemi causano i fallimenti del mercato perché rendono gli inventori riluttanti a rivelare la loro tecnologia o conoscenza<sup>64</sup>. La letteratura di settore, inoltre, afferma che il mercato della tecnologia sostiene significativi costi di transazione coinvolti nel trasferimento di tecnologie tra le organizzazioni, non sfruttando così il potenziale di vendita delle tecnologie<sup>65</sup>. Un ostacolo che impedisce spesso alle imprese di dare in licenza tecnologie è proprio la difficoltà ad anticipare il loro potenziale valore.

In molti ambienti tecnologici, i brevetti forniscono alle imprese il mezzo per superare il problema della divulgazione. L’*open innovation* richiede che il compratore ed il venditore raggiungano un accordo. L’IP è quindi importante per il commercio, ma è altrettanto importante fare attenzione ai mezzi di appropriabilità nell’*open innovation*, osservando il grado di apertura e commercializzazione delle stesse imprese.

Le problematiche legate all’implementazione di un approccio *open* sono riscontrabili specialmente in contesti basati su piccole e medie imprese (come nel caso dell’Italia) in cui il modello trova difficoltà a causa:

- della cultura dell’individualismo e di chiusura all’interazione con diversi attori;

---

<sup>63</sup>Rivette, K., Kline, D., (2000) *Rembrandts in the Attic: Unlocking the Hidden Value of Patents*. Harvard Business School Press, Boston, MA.

<sup>64</sup>Arrow, K., (1962) *Economic welfare and the allocation of resources of invention*. In: Nelson, R. (Ed.), *The Rate and Direction of Inventive Activity: Economic and Social Factors*. National Bureau of Economic Research. Princeton University Press, Princeton

<sup>65</sup>Gambardella, A., Giuri, P., Luzzi, A., (2007) *The market for patents in Europe*. *Research Policy* 36, Issue 8, pp. 1163-1183

- della cultura imprenditoriale non adeguata;
- delle difficoltà finanziarie legate al reperimento di capitali per il sostenimento di progetti di ricerca/innovazione;
- della diffidenza nel mondo accademico e della ricerca.

In estrema sintesi, l'*Open Innovation* è fondato su una logica di condivisione della conoscenza in cui clienti, fornitori, competitors ed altri agenti esterni all'impresa sono inseriti nel processo di creazione e diffusione dell'innovazione. Si ottengono, quindi, vantaggi nell'acquisire PI altrui, dopo aver predisposto il proprio modello di *business innovation*; ma anche nel concedere ad altri l'uso della propria PI. Si riscontra, quindi, un cambiamento nell'utilizzo degli strumenti di protezione dei diritti di PI. Diventa determinante per l'impresa capire quali informazioni esterne portare al proprio interno e quali informazioni interne cedere all'esterno. Per questo motivo, si avverte sempre crescente la necessità di individuare strumenti di condivisione, così come l'opportunità di ricorrere a forme collaborative e di network, funzionali alla creazione di un *trade-off* tra protezione e diffusione della conoscenza.

### 2.1.3 *Open innovation e gestione della Proprietà Intellettuale*

Il paradigma dell'*open innovation* ha orientato le imprese verso la collaborazione. Ciò ha richiesto vari cambiamenti nella percezione e gestione delle Proprietà Intellettuale (PI), nonché nelle strategie e nei modelli di *business* delle imprese.

Secondo tale approccio "collaborativo", possedere da soli PI può non dare vantaggi competitivi sostenibili. Per generare e catturare il valore dall'innovazione, le imprese devono prendere in considerazione ipotesi estranee al tradizionale concetto di titolarità esclusiva del diritto di proprietà intellettuale. La stessa PI, del resto, può essere applicata in diversi mercati. Per esempio, l'impresa che ha creato la PI può cederla in licenza ad un'altra impresa per utilizzarla in un mercato diverso. È facile intuire, inoltre, che esistono aspetti che rendono difficile coordinare l'*open innovation* e la proprietà intellettuale. In primo luogo, l'*open innovation* implica risorse e conoscenze fuori dai confini dell'impresa: ciò aumenta il numero dei titolari di potenziali diritti di PI (sia in entrata che in uscita) nelle collaborazioni. Emergono, così, diversi titolari di diritti con interessi eterogenei. Un secondo aspetto cruciale del modello *open* è la trasparenza nella

comunicazione nello scambio, la quale implica una maggiore attenzione nella gestione dei diritti della PI. Tali diritti sulla PI sembrano però non regolare né i rapporti che si vanno a instaurare tra i co-inventori, i co-proprietari e i co-creatori, né come questi diritti debbano essere coordinati e gestiti, magari stabilendo una gerarchia tra gli stessi.

Nella gestione della PI., talvolta, le imprese sono costrette ad interfacciarsi con la *Closed Innovation*. In conseguenza, l'*open innovation* si può concretamente manifestare solo quando esiste un'apertura gestita con una fluida comunicazione e che richiede una diversa strategia in tema di PI: una strategia, anzitutto, caratterizzata dal ricorso a sistemi contrattuali adatti e, comunque, specificamente orientata al modello di *business*. In questa prospettiva, si rinvengono modelli di *Open Innovation* gestiti sia formalmente (attraverso *governance* formali come contratti ed esplicite norme) che informalmente (attraverso norme comunitarie, fiducia ed implicita cultura d'impresa).

Si tratta quindi di scegliere quale tra i diritti sulla PI o quali forme contrattuali alternative siano più indicate ai fini dello sviluppo del modello *open*.

I diritti di PI forniscono comunque incentivi all'innovazione, proteggono la proprietà e coordinano le modalità di scambio. Ovviamente, non tutta la conoscenza ha valore commerciale. Quella parte di conoscenza tacita che appartiene all'impresa, in quanto frutto di esperienza passata non necessita di tutela, ma è fondamentale per acquisire nuove conoscenze. Il bisogno di tutelare e proteggere deve quindi considerare il pericolo che un'eccessiva politica di riservatezza possa inibire le collaborazioni.

È altrettanto possibile, come sopra descritto, tutelare la conoscenza, attraverso forme contrattuali, (ad esempio ricorrendo a clausole di non divulgazione)<sup>66</sup>. In assenza di un'adeguata tutela giuridica, i contratti richiedono un maggiore impegno nel valutare i rischi di un approccio aperto.

L'innovazione aperta e collaborativa richiede che le imprese, più attivamente e strategicamente coinvolte nella gestione della PI, siano non solo attente alla sua acquisizione e difesa, ma anche al suo utilizzo ed alla sua eventuale generazione.

---

<sup>66</sup>Lee N. 2008 From Tangible to intangible - Contracting Capabilities for Intangible Innovation. Corporate Contracting Capabilities Ed. University of Joensuu Publications in Law n. 21

## 2.2 L'importanza della collaborazione nell'*Open Innovation*

L'*Open Innovation* si presenta come l'antitesi del modello di integrazione verticale in cui i nuovi prodotti derivano dalla R&S (ad esempio, un'integrazione tra imprese appartenenti a punti della filiera diversi, ma nello stesso settore). Lo sviluppo di tale approccio riflette la percezione che il processo innovativo si è evoluto, passando da imprese integrate verticalmente ad imprese di grandi e piccole dimensioni che svolgono un ruolo attivo all'interno di un network<sup>67</sup>. L'organizzazione in network è un metodo di lavoro particolarmente efficiente in ambienti altamente specializzati ed in presenza di condizioni ambientali in continua evoluzione<sup>68</sup>. Le alleanze potrebbero ridurre i rischi indotti dai rapidi cambiamenti dell'ambiente tecnologico, dall'incertezza politica e dell'economia di mercato<sup>69</sup> e, quindi, ridurre il problema dei falsi positivi e dei falsi negativi ossia il rischio di puntare su progetti apparentemente validi, ma che poi risultano un cattivo investimento, oppure abbandonare progetti apparentemente non interessanti ma che, sorprendentemente, risultano validi.

Tendenzialmente, attraverso joint venture, accordi di licenza e altre forme di alleanza, si combinano la conoscenza specializzata della piccola impresa e la maggiore capacità di distribuzione della grande impresa (per esempio, ciò che accade tra piccole imprese biotech e le grandi multinazionali farmaceutiche).

L'approccio implica un ampio uso di relazioni inter-organizzative per scambiare idee e tecnologie e portare i prodotti sul mercato attraverso accordi di licenza e alleanze. Fattore chiave del passaggio all'*open innovation* è, in sintesi, il cambiamento del modo in cui le imprese ricercano idee e tecnologie<sup>70</sup>.

Le reti innovative hanno permesso di aumentare il numero di fonti esterne e la misura in cui le imprese attingono dalle stesse per sviluppare la propria attività innovativa. Infatti, la collaborazione fra le imprese può essere vista come un mezzo di apprendimento organizzativo attraverso il quale le competenze di base possono essere

---

<sup>67</sup>Langlois R.N. 2003 The vanishing hand: the changing dynamic if industrial capitalism. Industrial and Corporate Change Vol. 12

<sup>68</sup>Achrol R.S., Kotler P. (1999) – Marketing in the network economy – Journal of Marketing, 63.

<sup>69</sup>Dickson K. & Lawton Smith H. (2003) – Geo-cultural influences and critical factors in inter-firm collaboration – International Journal of Technology Management, Vol. 25, Numbers 1-2

<sup>70</sup>Laursen, K., Salter, A., 2006. Open for innovation: the role of openness in explaining innovation performance among UK manufacturing firms. Strategic Management Journal 27 Issue 2 pp.132-150

incrementate. Le imprese sono impegnate in gare di apprendimento anche se la vera sfida è imparare a collaborare<sup>71</sup>. Un limite delle imprese potrebbe essere proprio la carenza di competenze ed esperienza necessaria a collaborare con l'esterno.

Diverse sono le dinamiche sottese alla formazione dell'alleanze. Sulla base della loro origine le stesse possono essere<sup>72</sup>:

- **alleanze spontanee** che nascono tra imprese che volontariamente intraprendono una collaborazione specialmente quando le motivazioni individuali convergono in logiche di gruppo;
- **alleanze spinte dall'impresa**, anch'esse volontarie ma basate su una scelta strategica. Questo tipo di alleanza risulta più stabile grazie al clima di fiducia che si instaura tra i partner che vengono ripetutamente coinvolti<sup>73</sup>;
- **le alleanze orchestrate** le quali sono caratterizzate dalla presenza di una terza parte che aiuta le imprese ad allearsi. Il network che si crea però è meno stabile in quanto non tutti i membri sono convinti della collaborazione e, per questo, possono dimostrare comportamenti opportunistici;
- **le alleanze imposte** per le quali una terza parte spinge o impone l'alleanza. Questo tipo di alleanza è basata su una bassa fiducia che rende più difficile ipotizzare una probabilità di successo.

Molteplici possono essere le classificazioni delle alleanze, per esempio, secondo la durata, la localizzazione geografica, il numero di imprese coinvolte, la tipologia di soggetti coinvolti, etc.

Per identificare un'alleanza, di qualsiasi tipo, è necessario che essa possieda determinati requisiti, ossia:

- che le imprese coinvolte abbiano convergenza di obiettivi ma che rimangano comunque indipendenti;
- che attraverso l'attribuzione di ruoli possano concorrere ai benefici ed al controllo;

---

<sup>71</sup>Powell W. (1998) *Learning from collaboration: knowledge and networks in the biotechnology and pharmaceutical industries*. California Management Review Vol. 40 n.3

<sup>72</sup>Adobor H. (2006) *Inter-Firm Collaboration: Configurations and Dynamics*. Competitiveness Review 16, 2 pp. 122-134

<sup>73</sup>Rousseau D.M., Sitkin S.B., Burt R.S. e Camerer C. (1998) *Not so Different After All: A Cross-Discipline View of Trust* Academy of Management Review; 23 pp. 393- 404

– che tutti i partner possano contribuire allo sviluppo delle aree strategiche<sup>74</sup>.

I motivi che spingono le imprese ad adottare strategie di cooperazione tecnologica interaziendale sono classificati e proposti da Hagedoorn (1993).

I) Motivazioni relative alla ricerca di base e applicata, nonché concernenti alcune caratteristiche generali dello sviluppo tecnologico:

aumento della complessità e natura intersettoriale delle nuove tecnologie, monitoraggio dell'evoluzione delle tecnologie, sinergie tecnologiche, accesso alle conoscenze scientifiche ed alla tecnologia complementare, riduzione, minimizzazione e condivisione dell'incertezza della R & S, riduzione e ripartizione dei costi di R & S.

II) Motivi legati ai concreti processi di innovazione: cattura delle conoscenze tacite del partner, trasferimento tecnologico, riduzione del ciclo di vita del prodotto, riduzione del periodo che intercorre tra invenzione e introduzione sul mercato.

III) Motivi legati all'accesso al mercato e alla ricerca di opportunità: monitoraggio del cambiamento ambientale e delle opportunità, l'internazionalizzazione, la globalizzazione e l'ingresso in mercati esteri, nuovi prodotti e mercati, l'accesso al mercato, l'espansione della gamma di prodotti.

Indubbiamente, il rapido cambiamento tecnologico porta le imprese ad adottare strategie che rispondano nel più breve tempo possibile alla necessità di acquisire nuove “capacità dinamiche” ossia le capacità dell'impresa di integrare, costruire e riconfigurare competenze interne ed esterne per affrontare, appunto, la rapida evoluzione ambientale<sup>75</sup>. Le alleanze e le collaborazioni, pertanto, risponderebbero all'esigenza di acquisire nuove tecnologie. A questo concetto, si lega quello della capacità di assorbimento (*Absorptive Capacity*)<sup>76</sup>, ossia la capacità di utilizzare sia internamente che esternamente la conoscenza generata ai fini produttivi. Gli autori

---

<sup>74</sup>Yoshino M.Y. e Rangan U.S. (1995) *Strategic Alliances: An Entrepreneurial Approach to Globalization*. Boston, MA: Harvard School Press.

<sup>75</sup>Teece D.J. Pisano G. Shuen A. (1997) *Dynamic Capabilities and Strategic Management*. Strategic management Journal 18, n.7 pp. 509-533

<sup>76</sup>Cohen W. M. e Levinthal D.A. (1990) *Absorptive Capacity: a New Perspective on Learning and Innovation*. Administrative Science Quarterly Vol. 35 n.1 Special Issue pp. 128-152.

Zahra e George (2002) definiscono le capacità di assorbimento come un set di routine organizzativa e di processi strategici con cui le imprese acquisiscono, assimilano, trasformano e sfruttano le conoscenze per produrre la capacità organizzativa dinamica.

Le alleanze sono analizzate sotto diversi aspetti. L'economia dei *costi di transazione*<sup>77</sup> si concentra sul costo e la riduzione dei rischi in ragione della formazione delle alleanze; l'approccio *Resource Based View*<sup>78</sup> focalizza l'attenzione sull'acquisizione delle attività complementari; ancora l'approccio sopra descritto delle *capacità dinamiche* considera le alleanze come strumento di apprendimento. Difatti, la probabilità che una grande impresa abbia successo partecipando ad un'alleanza aumenta quando si implementa una strategia di apprendimento volta ad aumentare le capacità di assorbimento.

In pratica, le ragioni che spingono ad allearsi sono legate alla capacità di creare valore come ad esempio la possibilità di realizzare attività ad un costo inferiore o a un basso rischio o la capacità di generare valore delle nuove risorse acquisite. I vantaggi derivanti da una strategia di collaborazione sono:

- ✓ la possibilità di accedere a risorse e a competenze critiche con rapidità;
- ✓ la riduzione del vincolo da risorse e l'aumento del grado di flessibilità;
- ✓ l'apprendimento da parte dei partner attraverso l'acquisizione di nuove competenze;
- ✓ la condivisione con i partner dei rischi e investimenti associati all'innovazione;
- ✓ il rafforzamento dei legami di cooperazione a sostegno di uno standard comune<sup>79</sup>.

Al centro di questi approcci vi è comunque l'impresa. Esiste però un altro approccio teorico che pone al centro del fenomeno alleanze la generazione di beni comuni, la cosiddetta "visione relazionale". Questa suggerisce che l'alleanza o il network può sviluppare un'attività comune che costituisce la base di un vantaggio competitivo

---

<sup>77</sup>I costi di transazione sono l'insieme dei costi sostenuti dai soggetti che sono protagonisti di uno scambio allo scopo di definire, iniziare, controllare e completare una transazione (Dudek e BaertWiener, 1996).

<sup>78</sup>La Resource BasedView si basa sulla capacità delle risorse di generare vantaggio competitivo. La strategia per avere successo devono trarre il Massimo vantaggio delle risorse e delle competenze, essere usata al massimo del loro potenziale, sviluppare e rafforzare le risorse e competenze. Siccome l'ambiente è dinamico le risorse e le capacità dell'impresa sono una base per definire la propria identità e il proprio business (Grant 1991)

<sup>79</sup>Schilling M.A. (2005) *Gestione dell'Innovazione*. The MacGraw-Hill Companies



condiviso<sup>80</sup>. Esistono diversi fattori che determinano l'aumento delle cosiddette "rendite relazionali" generate da un'alleanza. Tali rendite saranno tanto più alte quando maggiore è il valore dell'investimento effettuato nell'alleanza. Inoltre maggiore è la percentuale di sinergia delle risorse complementari dedicate all'alleanza, maggiore è l'investimento da parte dei partner e la condivisione della conoscenza e maggiore, ancora, è il numero dei partner con specifiche capacità di assorbimento.

Il rischio delle alleanze è quello che gli eventuali partner possano imitare, eliminando così ogni vantaggio competitivo: è necessario, dunque, evitare che le potenziali rendite siano erose dagli imitatori. È ovviamente fondamentale essere in grado di prevedere come il valore generato sia ripartito tra i partner all'interno dell'alleanze. Ulteriori rischi, inoltre, sono legati alla potenziale scarsità delle risorse tecniche e gestionali<sup>81</sup>, nonché alla insufficiente chiarezza dei termini contrattuali<sup>82</sup>.

Peraltro, collaborare con un numero elevato di attori richiede un alto dispendio di risorse, non sempre necessario, atteso che collaborazione con più partner produce vantaggi per l'impresa fino al punto in cui non si verifica un "effetto saturazione" che tende ad abbassare le prestazioni aziendali<sup>83</sup>.

Le strategie di collaborazione comportano una condivisione del potere di controllo ed una ripartizione dei profitti, oltre a dover scontare il rischio di comportamenti sleali ed opportunistici del partner.

Le alleanze condizionano e sono condizionate dall'ambiente in cui operano. Per tali ragioni, esse sono legate alla presenza delle università, dei centri di ricerca, delle istituzioni pubbliche presenti sul territorio in cui esse si generano.

---

<sup>80</sup>Dyer J. e Singh H. (1998) *The relational view: Cooperative strategy and sources of interorganizational competitive advantage*. Academy of Management Review vol. 23 No. 4 pp. 660-679

<sup>81</sup>Rothwell R. Dodgson M. (1994) *Innovation and size of the firm*. The handbook of industrial innovation.

<sup>82</sup>Slowinski G. e Sagal M.W.(2006) *Allocating Patent Rights in Collaborative Research Agreements*. Research Technology Management; Jan/Feb; 49, 1, pp.51-59

<sup>83</sup>Laursen, K. and Salter A. (2006), *Open for Innovation: The role of openness in explaining innovative performance among UK manufacturing firms*. Strategic Management Journal, Vol. 27. Issue 2 pp. 131-150

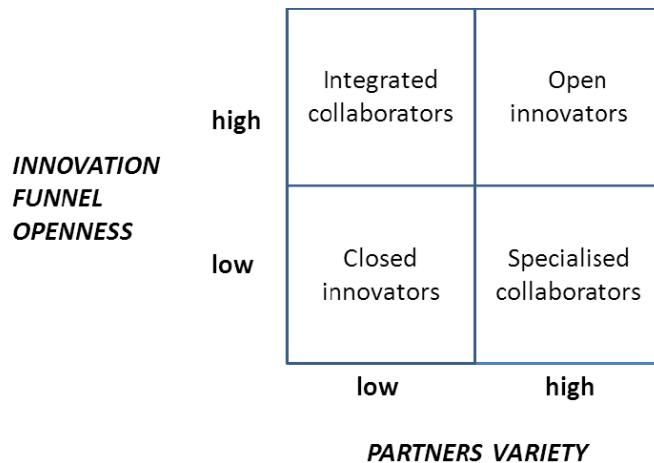
## 2.3 Forme di collaborazione

La letteratura dimostra che la partecipazione ad alleanze ha un effetto positivo sull'innovazione in "uscita"<sup>84</sup>.

Le relazioni inter-organizzative possono essere istituite con l'intento esplorativo o di sfruttamento (March 1991). Questo suggerisce che le imprese ad innovazione aperta dovrebbero essere in grado di gestire reti diverse per scopi diversi.

La combinazione tra il numero e la tipologia di partners coinvolti ed il grado di apertura alle fasi del processo di innovazione individua una serie di possibili tipologie di collaborazioni riscontrabili nel modello Open<sup>85</sup>.

**Fig.6** tratta da Lanzarotti V. , Manzini R. (2009) *Different modes of open innovation: a theoretical frame work and an empirical study* – International Journal of Innovation Management



Secondo tale schema, il grado di apertura del processo produttivo dipende dal numero e dalla tipologia delle fasi del processo di innovazione per le quali l'azienda si rivolge all'esterno. Si va dal completo grado di chiusura delle aziende che sono focalizzate nell'innovazione di poche fasi, con pochi partner e formate da soggetti che considerano l'*open* troppo rischioso - limitando così le collaborazioni e definendo regole e controlli rigidi - e si arriva all'*open* ideale, in cui le aziende considerano le

<sup>84</sup>Shan W. Walker G. e Kogut B. (1994) *Interfirm cooperation and startup innovation in biotechnology Industry*. Strategic Management Journal vol. 15. Issue 5 pp. 387-394

<sup>85</sup> Lanzarotti V e Manzini R. (2009) *Different modes of open innovation: a theoretical frame work and an empirical study* . International Journal of Innovation Management. Vol. 13 N. 4 pp. 615-636

collaborazioni tecnologiche come un'opportunità strategica cui dedicare tempo e risorse ai fini della loro esplorazione.

La matrice sopra indicata (Fig.6) individua quattro figure:

- *Closed innovators*: aprono il processo innovativo a pochi attori ed è composta da una singola fase;
- *Specialized collaborators*: aprono il processo innovativo che si avvia ad una sola fase ma è composto da partner diversi;
- *Integrated collaborators*: aprono il processo di innovazione in tutte le sue fasi, ma con poche relazioni con l'esterno e quindi poche tipologie di partner;
- *Open innovators*: aprono interamente il loro processo innovativo e sono in grado di gestire un elevato numero di collaborazioni tecnologiche coinvolgendo molti partner.

Secondo tale classificazione, il grado di apertura dipende anche dal numero e dalla tipologia di partner con cui l'azienda interagisce e instaura un processo di collaborazione.

Von Hippel (1988) propone un elenco delle principali fonti esterne di conoscenza<sup>86</sup>:

- **fornitori e clienti** – i fornitori possono contribuire al processo innovativo fornendo idee soprattutto in merito a componenti e materiali da utilizzare nel prodotto e/o alla fase di sviluppo del prodotto stesso. Una rapida scelta di risorse e fattori della produzione rappresenta un forte vantaggio in termini di riduzione dei costi, dei tempi e di aumento della qualità. Si crea, quindi, un network a monte. È altrettanto diffuso ed importante un network a valle, in cui sono coinvolti i clienti definiti *lead user*. Questi consentono di anticipare le richieste e il fabbisogno del mercato, consentendo di realizzare prodotti innovativi e competitivi. Questi clienti sono coinvolti dalla fase di generazione alla fase di *testing* del prodotto;
- **Università, governo, centri di ricerca** – la possibilità di poter ricorrere agli studi prodotti dalle Università e dai centri di ricerca consentendo di sfruttare l'effetto *spillover*<sup>87</sup> esterno;

---

<sup>86</sup> Von Hippel E. (1988) *The Sources of Innovation*. Oxford University Press

<sup>87</sup> Spillover: fenomeno per cui un'attività economica volta a beneficiare un determinato settore o una determinata area territoriale produce effetti positivi anche oltre tali ambiti.

- **concorrenti** – spesso imitati da fonti esterne per generare soluzioni innovative;

- **altri tipi di organizzazioni o Nazioni.**

La scelta del partner riguarda una serie di valutazioni, verificando:

- ✓ se le risorse sono compatibili ossia se il potenziale partner è coerente con il fabbisogno di risorse necessario;

- ✓ se la strategia è compatibile, quindi se gli obiettivi, gli stili imprenditoriali e i comportamenti dei partner sono coerenti;

- ✓ l'impatto delle opportunità e delle minacce dell'ambiente competitivo, cioè l'influenza che la collaborazione esercita sul potere contrattuale dei clienti e fornitori nonché sul grado di rivalità e l'eventuale minaccia di nuovi entranti o prodotti sostitutivi;

- ✓ la valutazione sui punti di forza e di debolezza dell'organizzazione ossia se la collaborazione riuscirà a rafforzare le competenze dell'impresa, se riuscirà a riequilibrare le competenze ed ottenere vantaggio competitivo;

- ✓ la verifica sull'impatto dell'orientamento strategico, quindi se la collaborazione riuscirà a dare il giusto contributo nel raggiungimento dell'intento strategico<sup>88</sup>.

La selezione dei partner è quindi una scelta strategica il cui scopo riflette la struttura interna ed i processi dell'organizzazione. Di solito, le imprese, in una fase giovane, preferiscono allearsi con partners che hanno simili scopi strategici in modo tale da poter internalizzare le conoscenze tecnologiche possedute da imprese già presenti sul mercato; di contro, le imprese mature hanno una maggiore inclinazione a formare alleanze con *partners* con scopi strategici differenti così da poter disporre di nuove e diverse conoscenze e *assets*<sup>89</sup>.

Le alleanze e la loro durata, tendenzialmente, dipendono dal grado di fiducia e del *commitment* che c'è tra i partner. Per *commitment*, si intende la volontà delle parti di intraprendere una relazione per lungo tempo<sup>90</sup>, mentre la fiducia prevede che le parti

---

<sup>88</sup>Schilling M.A. (2005) *Gestione dell'Innovazione*. The MacGraw-Hill Companies srl

<sup>89</sup> Hwang Y.S., Park S.H. (2006) *The Evolution of Alliance Formation in Biotech Firms: An Organisational Lifecycle Framework*. Management Dynamics;15, 4 pp. 40-54

<sup>90</sup> Anderson E., Weitz B. (1992) *The Use of Pledges to Build and Sustain Commitment in Distributions Channels*. Journal of Marketing Research; 54 pp. 42-58

possano mantenere l'impegno assunto e gli obblighi contrattuali assicurando dinamicità alla relazione collaborativa su cui hanno investito<sup>91</sup>.

Gli accordi di collaborazione possono essere adottati per molteplici scopi ed assumere diverse forme ognuna delle quali presenta benefici e rischi. Gli accordi possono essere di natura formale ed informale, fra due o più partner, allo scopo di collaborare per una finalità.

Si possono individuare, altresì, le collaborazioni informali, prive di contratto, che compensano la mancanza di una protezione legale attraverso la forte motivazione dei *partners*, l'iniziativa del top *management*, il tipo e la qualità di risorse coinvolte, il carattere di reciprocità degli scambi, la disponibilità a rinunciare ad un'appropriazione esclusiva dei risultati.

Costituiscono collaborazioni formali quelle fondate su un contratto di acquisizioni di licenze, sebbene senza scambio di capitali. I contratti di licenza, infatti, consentono di accedere rapidamente a nuove tecnologie con costi inferiori, velocizzando il processo di sviluppo di nuovi prodotti nonché l'entrata sul mercato. Essi, inoltre, riducono i rischi connessi al mercato ed alla tecnologia, pur presentando generalmente rigide clausole imposte dal venditore, potenziali elevati di transazione di ricerca, negoziazione e adattamento<sup>92</sup>.

Esistono, infine, le collaborazioni formali con scambio di quote di capitale e forme più strutturate di interazione, quali fusioni, acquisizioni e *joint venture*.

Con riferimento a quanto detto sopra, è possibile pertanto identificare alcune delle più comuni forme di collaborazione.

**Tabella 2:** nostra elaborazione. Forme più comuni di collaborazione

<b>JOINT VENTURE</b>	una forma particolare di alleanza che richiede ai partecipanti di adottare una struttura formale, quasi sempre una nuova entità giuridicamente separata, dotata di capitale proprio, caratterizzato da una bassa velocità, costi condivisi, controllo condiviso, valorizzazione di competenze esistenti, sviluppo di
----------------------	--

<sup>91</sup>Gulati R. (1995) *Does Familiarity Breed Trust? The Implications of Repeated Ties in Contractual Choice in Alliances*. Academy of Management Journal; 38 pp. 85-112

<sup>92</sup>Tidd, J., Bessant J. & Pavitt, K. (2005) *Managing Innovation. Integrating Technological, Market and Organisational Change*. John Wiley & Sons Ltd.

	nuove competenze e accesso alle competenze di altre imprese
<b>LICENSING</b>	un accordo contrattuale che conferisce a un'organizzazione (o a un individuo) i diritti d'uso di una proprietà intellettuale di un'altra organizzazione, di norma in cambio di una <i>royalty</i> . Esso può essere suddiviso in <b>licensing in</b> ossia acquisizione di licenza e <b>licensing out</b> o concessione di licenza. Il primo è ad elevata velocità, costi medi, basso controllo, una sporadica valorizzazione delle competenze esistenti, sviluppo delle competenze e accesso delle competenze di altre imprese. La seconda è caratterizzata da una elevata velocità, bassi costi, controllo medio, valorizzazione delle competenze mentre non sviluppa nuove competenze e ha uno sporadico accesso alle competenze di altre imprese.
<b>OUTSOURCING</b>	una formula in base alla quale un'impresa trasferisce all'esterno determinati processi piuttosto di realizzarli al proprio interno. Essa è caratterizzata da un'elevata velocità, costi e controlli medi, accesso alle competenze di altre imprese, sporadica valorizzazione delle competenze esistenti e la mancanza dello sviluppo di nuove competenze
<b>ORGANIZZAZIONI DI RICERCA</b>	organizzazioni costituite per favorire la collaborazione fra un gruppo di soggetti, per esempio imprese ed enti pubblici di ricerca. Caratterizzata da una bassa velocità, costi e controllo variabili, valorizzazione delle competenze esistenti, sviluppo di nuove competenze e l'accesso alle competenze delle altre imprese <sup>93</sup> .

Non meno importanti sono le collaborazioni con le Università le quali, negli ultimi anni, sono state spronate dalle autorità politiche ad assumere un ruolo nel processo innovativo e nella produzione di ricchezza. Le forme di collaborazione tra Università ed

<sup>93</sup>Schilling M.A. (2005) *Gestione dell'Innovazione*. The MacGraw-Hill Companies

impresa possono essere sinteticamente così classificate: collaborazioni di ricerca e di consulenza (*cooperation*), trasferimento di tecnologie con brevetti e licenze (*technology transfer*) e creazione di nuove imprese (*spin-off*)<sup>94</sup>.

Una volta individuati i *partners*, in riferimento a ciò che è stato detto sopra, è quindi necessario individuare la forma contrattuale migliore in grado di garantire maggiore sicurezza ed una disciplina giuridica funzionale a regolare i rapporti tra le parti.

Per esempio, il contratto di licenza è un contratto di trasferimento della conoscenza che può avere ad oggetto un brevetto, *know how* o un insegnamento tecnico. Esso prevede che un'organizzazione o un individuo (il licenziatario o *licensee*) ottenga i diritti d'uso di una tecnologia di proprietà di un'altra organizzazione o individuo (*licenziante* o *licensor*)<sup>95</sup>. A seconda del punto di vista, si può parlare di *licensing-in* quando un'impresa acquista il diritto d'uso di una tecnologia da un'altra impresa dietro pagamento di una somma di denaro; di *licensing-out* quando un'impresa cede il diritto d'uso di una tecnologia in cambio di una *royalty*; di *cross-licensing* quando due imprese si scambiano reciprocamente tecnologie. Questo tipo di contratto è particolarmente utilizzato nel rapporto tra imprese e università.

Quale che sia la forma contrattuale prescelta, la loro struttura prevedono, in linea di massima, la disciplina dei seguenti profili:

- il contributo che ciascun partner si impegna a fornire;
- il grado di controllo per ciascun partner;
- le modalità e i tempi in cui si distribuiscono i risultati della collaborazione;
- le modalità di valutazione dello stato di avanzamento;
- forme e modalità di scioglimento del rapporto.

---

<sup>94</sup>Atkinson S.H. (1994) *University Affiliated Venture Capital Funds*. Health Affairs; Summer.

<sup>95</sup>Shilling M.A. (2005) *Gestione dell'Innovazione*. McGraw-Hill Companies, Inc.

### 2.3.1. Verso il processo di de verticalizzazione

Nel recente passato le imprese tendevano a ricorrere ad integrazioni verticali, a monte o a valle. Con l'integrazione a monte si cercava di ridurre i costi relativi ai potenziali rischi di instabilità dei prezzi nei mercati di approvvigionamento, mentre con l'integrazione a valle si cercava di ottenere benefici da un controllo più diretto del mercato di sbocco. Con tale tipologia di integrazione, l'impresa inglobava una o più fasi del processo di produzione e di distribuzione precedentemente svolta da altre imprese. Con questa strategia, inoltre, l'impresa tentava ad eliminare i costi superflui legati alle transazioni di mercato, trattandosi di un processo consigliabile quando l'impresa è in grado di produrre al suo interno una determinata merce/servizio ad un costo sostanzialmente inferiore rispetto al prezzo di acquisto del mercato oppure quando è possibile generare maggiori profitti. Con l'integrazione verticale è quindi possibile ridurre i rischi ed ampliare le capacità dell'impresa per rispondere alle esigenze del mercato. Di contro, gli svantaggi di questa strategia sono la perdita di controllo, con conseguenti problemi di gestione specialmente legati alle fasi decisionali.

Attualmente, in ragione di un approccio *open* e della globalizzazione, le imprese stanno scegliendo strategie diverse come l'*outsourcing* e la disintegrazione verticale<sup>96</sup>. Con l'*outsourcing*, le imprese assegnano a fornitori esterni, in un periodo di tempo contrattualmente definito, la gestione di una o più attività che in precedenza veniva svolta nell'impresa stessa<sup>97</sup>.

Si assiste così ad un processo di deverticalizzazione in cui il primo passo è definire quale sia il proprio *core business* o meglio quali sono i processi che caratterizzano l'impresa e che quindi non possono essere esternalizzati. Per fare questo, è necessario individuare i processi svolti all'interno dell'impresa e, in particolar modo, essi danno il proprio contributo nella creazione del valore<sup>98</sup>. Una volta individuati quali sono i processi che compongono la catena del valore e le attività che formano il *core business* e le attività di supporto, l'impresa deve ricercare il fornitore più idoneo cui affidare l'attività, avviando così il processo di esternalizzazione.

---

<sup>96</sup>Grossman G. Helpman E. (2002) *Outsourcing in a global economy*. London:Centre for Economic Policy Research.

<sup>97</sup>Boin A. Savoldelli S. Merlino M. (1998) *Outsourcing: uno strumento operativo o una moda?* Sistemi & Impresa, 1. pp. 49-54

<sup>98</sup>Bressani M. (2001) *La centralità di un approccio per processi*. De Qualitate Settembre



Dopo una serie di valutazioni sulle caratteristiche interne dell'impresa (struttura organizzativa e capacità tecnico produttive), sulle caratteristiche del fornitore (se detiene le competenze e capacità ricercate) ed un'attenta valutazione dei costi sia interni che esterni, l'impresa deciderà se ricorrere al processo di deverticalizzazione e quindi - se l'*outsourcing* risulta opportuno sia dal punto di vista strategico che economico - l'impresa stipula un contratto con il fornitore/fornitori prescelti.

Il contratto di *outsourcing* è molto complesso, specie sotto l'aspetto della regolamentazione delle modalità operative, dei criteri di valutazione delle prestazioni, delle responsabilità delle parti e delle sanzioni/penalità da applicare in caso di inadempimento.

In passato, le attività che potevano rientrare nel processo di *outsourcing* erano molto limitate, mentre attualmente si ricorre ad esso per un'ampia gamma di servizi e fasi di processo

Altra modalità di deverticalizzazione è la costituzione di *spin off*.

Lo *spin off* è nuova attività economica che nasce dall'iniziativa di alcuni soggetti che decidono di abbandonare la precedente attività svolta all'interno di un ente o di un'impresa già esistente. In pratica la neo impresa nasce come sostegno all'impresa madre per poi diventare indipendente.

La possibilità di focalizzarsi sul *core business*, l'aumento della flessibilità e lo snellimento della struttura aziendale, i numerosi vantaggi derivanti dalle relazioni con i partner (contenimento dei costi, contrazione dei tempi, miglioramento della qualità di esecuzione) sono gli elementi comuni all'*outsourcing* ed agli *spin off*. Ovviamente, mentre il presupposto dell'*outsourcing* è la ricerca di un fornitore specializzato, quello degli *spin off* è la costituzione di una nuova impresa che svolge la funzione del fornitore specializzato, il che implica la maggiore rischiosità della seconda modalità di deverticalizzazione.

In sintesi, agli *spin off* si ricorre quanto non esistono fornitori adatti all'attività da esternalizzare o quando si vuole ricorrere ad una alternativa alla strategia di *outsourcing*.

In diversi settori si possono riscontrare processi di delocalizzazione: alcune fasi del processo produttivo vengono trasferite fuori dal contesto territoriale dove erano svolte in precedenza. La delocalizzazione può essere di subfornitura - in cui c'è una netta

scomposizione delle fasi dei processi - e di filiera – ipotesi per la quale si verifica la dislocazione di unità produttive interdipendenti con un discreto margine di autonomia decisionale<sup>99</sup>. La scelta delle aree geografiche in cui allocare le unità o i processi sono condizionate, come è intuibile, da ragioni sistemiche come fattori geopolitici, la qualità del lavoro e lo sviluppo delle infrastrutture. Il vantaggio, in questi casi, non è solo la riduzione dei costi ma anche il trasferimento dei rischi nel mercato dell'area geografica scelta.

---

<sup>99</sup>Lorenzoni G. (1997). *Imprese, relazioni fra imprese, distretti industriali nello sviluppo delle Pmi. Il distretto industriale tra logica di impresa e logiche di sistema*. Milano Angeli.

## Capitolo 3

### *Open innovation* ed imprenditorialità nel settore biofarmaceutico

#### **3.1 Il settore biotech**

##### *3.1.1 Cosa sono le biotecnologie*

Oggi più che mai si parla di biotecnologie, ma talvolta c'è confusione nel dare una corretta definizione di queste che sono tecnologie apparentemente recenti ma che, invece, hanno origini lontane.

Le **biotecnologie** “sono tutte quelle tecnologie che usano organismi viventi, o parti di essi allo scopo di produrre quantità commerciali di prodotti utili all'uomo per migliorare piante ed animali e sviluppare microrganismi utili per usi specifici”<sup>100</sup> o ancora possono essere definite come “tecnologie che utilizzano microrganismi formati da una o più cellule (batteri, lieviti) al fine di selezionare microrganismi adatti a specifici usi o cellule vegetali e animali di organismi più complessi per poter migliorarne le caratteristiche e produrre particolari sostanze anche a scopo terapeutico”<sup>101</sup>.

Esistono pertanto sia biotecnologie tradizionali che riguardano prevalentemente tecnologie produttive utilizzate da millenni per la zootecnica e l'agricoltura che sfruttavano le attività fermentative dei microrganismi, sia biotecnologie innovative che si sono invece sviluppate nel corso degli ultimi due secoli, raggiungendo un livello di conoscenza molto elevato. Ne è un esempio la scoperta di microrganismi ad opera di

---

<sup>100</sup>MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI – Dipartimento dell'Innovazione – Direz. Gen. Della ricerca scientifica e tecnologica

<sup>101</sup>L. Cipollina, S. Capri, G. Panella (2004) *L'innovazione farmaceutica nel contesto internazionale*. Sole 24. Milano.

Pasteur definito il padre della biotecnologia. Egli ha scoperto i microrganismi che permettono la produzione della birra, la fermentazione del latte e del burro ed ha individuato i componenti del lievito definiti enzimi. Inoltre, selezionando dei virus ha creato il vaccino per la rabbia anticipando la biotecnologia moderna basata sull'ingegneria genetica. È a Griffith, però, che viene riconosciuta la paternità dell'ingegneria genetica attraverso la scoperta dei batteri e della loro formazione. La linea di confine tra biotecnologie tradizionali e biotecnologie innovative è data proprio dall'avvento delle tecnologie basate sul DNA e la capacità di modificare il patrimonio genetico. È quindi possibile che determinate applicazioni, pur non servendosi di microrganismi, possano essere definite biotecnologiche. Le biotecnologie sono infatti utilizzate anche nello sviluppo di nuove terapie mediche e di strumenti per la diagnostica medica. Nella tabella 1 sono riportate le tappe della biotecnologia.

**Tabella 1** (fonte: Assobiotech)

<b>8000 a.C.</b>	Raccolta delle sementi per ottenere un raccolto. Conferme in Mesopotamia dell'uso frequente dell'incrocio (selezione artificiale) al fine di migliorare il bestiame
<b>6000 a.C.</b>	Lieviti utilizzati (ad esempio in Egitto) per le prime fermentazioni al fine di produrre birra, vino e pane.
<b>4000 a.C.</b>	Produzione di yogurt e formaggio attraverso batteri fermentanti di tipo lattico (Cina).
<b>1500</b>	Con le grandi scoperte geografiche, ampia diffusione delle specie vegetali dai luoghi d'origine in tutto il mondo
<b>1675</b>	Anton van Leeuwenhoek scopre l'esistenza di microrganismi al microscopio.
<b>1700</b>	I naturalisti identificano alcuni tipi di piante ibride, che derivano, cioè, dall'incrocio di più varietà vegetali
<b>1857</b>	Gregor Mendel scopre le leggi dell'ereditarietà.
<b>1861</b>	Louis Pasteur definisce il ruolo dei microrganismi. È considerato il fondatore della microbiologia.
<b>1865</b>	Dopo un approfondito studio delle caratteristiche specifiche ritrovate in numerose piante e tramandate alle generazioni successive, Gregor Mendel

	formula le tre fondamentali leggi sulla trasmissione ereditaria.
<b>1900</b>	Correns, Tschermak e De Vries, botanici europei, 'riscoprono' l'importanza delle leggi di Mendel, fino ad allora trascurate, e le utilizzano per migliorare alcune specie di piante.
<b>1919</b>	Karl Ereky, un agronomo ungherese, usa per la prima volta il termine biotecnologia.
<b>1950</b>	Per la prima volta, intere piante vengono generate da una coltura in vitro
<b>1953</b>	Francis Crick, James Watson e Maurice Wilkins identificano la struttura a doppia elica del DNA, responsabile della trasmissione di informazioni da una generazione all'altra.
<b>1972</b>	La composizione del DNA umano è scoperta essere identica al 99% a quello di scimpanzé e gorilla.
<b>1973</b>	Stanley Cohen dell'Università di Stanford e Herbert Boyer dell'Università di San Francisco in California ricombinano con successo le estremità di DNA batterico, dopo aver tagliato a metà un gene estraneo. Nasce la moderna biotecnologia.
<b>1975</b>	Kohler e Milstein mettono a punto la produzione di anticorpi monoclonali
<b>1980</b>	Si scopre come trasferire un pezzo di informazione genetica da un organismo all'altro e quindi determinare l'espressione di una caratteristica desiderabile. È la nascita dell'ingegneria genetica. Il batterio procariote Escherichia coli viene ingegnerizzato per produrre molecole come l'insulina nella sua forma umana (circa il 5% dei diabetici è allergico all'insulina di origine animale somministrata precedentemente).
<b>1981</b>	Gli scienziati cinesi sono i primi a clonare un pesce, la carpa dorata
<b>1982</b>	Prima applicazione commerciale delle biotecnologie: vengono utilizzate per produrre insulina umana per i diabetici
<b>1983</b>	Kary B. Mullis mette a punto la tecnica della reazione a catena della polimerasi (Polymerase Chain Reaction o PCR), destinata a rivoluzionare il mondo della biotecnologia. Nello stesso anno viene sviluppata la prima pianta transgenica di tabacco
<b>1988</b>	Viene approvato in Svizzera l'uso alimentare di un altro prodotto della tecnologia genetica: la chimosina ricombinante

<b>1990</b>	<p>Publicazione delle prime due Direttive europee sull'uso confinato e sull'immissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.</p> <p>Vengono approvati due catalizzatori della lavorazione dei cibi, ottenuti usando la tecnologia genetica: un enzima impiegato nella produzione del formaggio negli Stati Uniti e un lievito usato nella produzione del pane in Gran Bretagna.</p>
<b>1994</b>	<p>La Food and Drug Administration statunitense (FDA) approva il primo alimento geneticamente modificato: il pomodoro "Flavr Savr".</p> <p>Nello stesso anno nell'Unione Europea si registra la prima autorizzazione al commercio di una pianta di tabacco transgenica, resistente ad un erbicida</p>
<b>1996</b>	<p>L'Unione Europea autorizza l'importazione e l'uso alimentare della soia transgenica, modificata per tollerare un comune erbicida</p>
<b>1997</b>	<p>Il gruppo di lavoro coordinato da Ian Wilmut del Roslin Institute scozzese clona per la prima volta una grande mammifero, una pecora (Dolly), utilizzando il DNA di due cellule di pecora adulta</p>
<b>2000</b>	<p>Viene completato il Progetto Genoma di lettura e mappatura dei segmenti di DNA umano.</p>
<b>2002</b>	<p>Viene sequenziato interamente il genoma della pianta di riso, la principale fonte nutrizionale di due terzi della popolazione terrestre. Il riso è la prima specie di uso agricolo ad essere interamente sequenziata.</p>
<b>2007</b>	<p>Viene depositato presso lo US patent &amp; trademark Office il brevetto numero 20070122826, intitolato "Minimal bacterial genome" ovvero l'essere vivente con il più piccolo corredo genetico, capace di vita propria.</p>

La biotecnologia usa la scienza della biologia, della chimica, della fisica, dell'ingegneria, l'informatica, la tecnologia dell'informazione

Il biotech è suddiviso principalmente in tre settori:

- **il Red biotechnology (biotecnologia rossa):** si occupa dei settori biomedici e farmaceutici. Le biotecnologie sono applicate alla salute dell'uomo come nuovi metodi biotecnologici per lo sviluppo di prodotti terapeutici,

vaccini, tecnologie ed attività di drug delivery, metodologie per la diagnostica molecolare, cosmesi;

- **la White biotechnology o anche Grey biotechnology (biotecnologia bianca o grigia):** si occupa di processi biotecnologici di interesse industriale come ad esempio la costituzione di microrganismi per produrre sostanze chimiche;

- **il Green biotechnology (biotecnologia verde):** si applica prevalentemente ai processi agricoli come ad esempio lo studio per creare organismi che siano in grado di crescere in determinate condizioni ambientali al fine di produrre soluzioni agricole con un impatto ambientale ridotto rispetto ai processi classici.

Nel campo del red biotech, è possibile individuare una serie di prodotti utilizzati nel campo della terapia come proteine ricombinate, anticorpi monoclonali, vaccini ricombinati, oligonucleotidi antisenso e altre tecnologie applicate (applicazioni terapeutiche e diagnostiche non presenti nei precedenti).

### 3.2. Le imprese biotech

Le imprese che si occupano di biotecnologie possono far parte di uno o più settori tra quelli sopra descritti.

L'Assobiotec opera un'ulteriore e più specifica distinzione in base a quello che è il *core business* aziendale. Pertanto, si possono individuare:

- ◆ **pure biotech:** nel quale rientrano le imprese che hanno come *core business* attività legate esclusivamente alle biotecnologie;
- ◆ **altre biotech:** del quale fanno parte le imprese che utilizzano almeno una tecnica biotecnologica per produrre beni e servizi e per fare ricerca in campo biotech, senza che questa risulti essere il *core business* dell'impresa stessa;
- ◆ **GPTA (genomica, proteomica e tecnologie abilitanti):** nel quale si annoverano le imprese che si occupano di tecniche e metodi di genomica (analisi della struttura e funzione dei geni), proteomica (analisi di espressione, struttura, modificazione post- tradizionali, interazione e funzione di proteine), tecnologie bioinformatiche, bio-chip e altri strumenti collegati alle biotecnologie, produzioni biofarmaceutiche e altre;

◆ **multicore**: imprese che operano in almeno due o più settori.

Le biotecnologie, per loro natura, sono trasversali; per questo, non sempre appartengono ad una definita area industriale, basti pensare alle applicazioni che hanno nel campo agroalimentare, ambientale e della salute. In quest'ultimo campo, ricorrono alle biotecnologie: aziende farmaceutiche che producono e portano sul mercato farmaci biotecnologici, società specializzate che dotano di piattaforme tecnologiche di supporto alle imprese farmaceutiche e biotecnologiche; imprese così dette *Dedicated Biotechnology Firms* (DBF). Le DBF realizzano prodotti e processi innovativi investendo molto in R&S e sono suddivise in *Product Biotech* - che oltre alla R&S sono impegnate nella produzione e commercializzazione del prodotto e che sono caratterizzate da un *business model* simile a quello delle imprese farmaceutiche - e *Drug Agent Biotech* (DAB) che non sono impegnate nella produzione e commercializzazione del prodotto, ma danno in licenza i risultati della ricerca.

Esistono, inoltre, anche imprese denominate *Complementary Product/ Service Supplier*, le quali, pur non avendo come *core business* la ricerca, sono presenti nel settore biotech offrendo prodotti e servizi complementari da utilizzare nei processi di R&S.

Ciò che determina lo sviluppo di un'impresa biotecnologica sono le scelte che essa compie in termini di capitale umano, di partnership promosse, di brevetti posseduti e di strategie, di localizzazione e di scelte di finanziamento (ad esempio i venture capital).

### 3.2.1 L "imprenditore *biotech*"

L'attività delle imprese *biotech* - produrre prodotti biotecnologici di successo per il mercato - nasce dagli sforzi e dalle capacità dell'imprenditore biotech. Egli costituisce l'impresa per varie ragioni, oltre l'innegabile speranza di produrre ricchezza, utili ed ottenere vantaggio competitivo: la motivazione peculiare di questa categoria consiste nella soddisfazione di creare un prodotto rivoluzionario che possa migliorare la vita di milioni di persone. Questa motivazione è ancora più forte nel settore *red biotech* dove gli sforzi sono indirizzati nel cogliere l'opportunità di influenzare il mondo, sviluppando, appunto, un prodotto/medicinale capace di combattere le malattie che oggi affliggono l'umanità.



L'imprenditore *biotech*, per affrontare questa sfida ambiziosa, deve possedere particolari caratteristiche personali e competenze, tali da consentirgli di fronteggiare le insidie e le problematiche del percorso intrapreso<sup>102</sup>.

Oltre alle caratteristiche tipiche di un imprenditore, quali il senso di indipendenza, di fiducia, il desiderio di intraprendere nuove strade, la passione per il lavoro e la tenacia, l'imprenditore *biotech* ha più di tutti una forte propensione al rischio. Non è raro che siano proprio professionisti (medici bioingegneri), con un grado di istruzione elevato, quelli che talora, volontariamente, lasciano una posizione ben remunerata per un'attività più rischiosa ed incerta.

In riferimento al background degli imprenditori *biotech*, è possibile raggrupparli in quattro categorie ognuna delle quali presenta punti di forza e di debolezza, idee, *skills* e motivazioni diverse. Ovviamente, non c'è nessuna categoria che riduca o aumenti le probabilità di successo di un'attività *biotech*. I quattro più comuni backgrounds delle imprese *life science*<sup>103</sup> sono:

1. scienziati, medici, bioingegneri che provengono da istituzioni accademiche (es. università, fondazioni di ricerca, istituti di ricerca no profit);
2. scienziati, medici, bioingegneri che provengo già da imprese *life science* come ad esempio imprese *biotech*;
3. uomo d'affari come un per esempio ex dirigenti nel settore *life science*, farmaceutico o in società *venture capital*;
4. un insieme di individui che sono *spin off* di altre organizzazioni *life science* all'interno del settore.

Al di là della categoria in cui venga collocato un potenziale imprenditore *biotech*, questi deve acquisire, per essere tale e continuare la sua attività nel tempo, quelle competenze che mancano, ammettendo le proprie carenze e creando un proprio percorso di formazione che dia, ad esempio agli scienziati, un minimo di competenze manageriali ed agli uomini d'affari basi scientifiche. Talvolta, esistono conflitti quando sono presenti entrambe le categorie, pertanto è necessario, per creare un giusto equilibrio, che

---

<sup>102</sup>Shimasaki C.D. (2009) *What goes into making a Biotechnology Product*. The Business of Bioscience, XIII. Springer

<sup>103</sup>Life Science: tradotto scienze della vita, è utilizzato per indicare le imprese nel campo della biotecnologia, farmaceutica, tecnologie biomediche, cosmesi, trasformazione prodotti alimentari e più in generale che riguardano tutte le scienze che hanno a che fare con organismi – piante, animali e esseri umani.

essi comprendano insieme i limiti scientifici e le esigenze di mercato, superando, di concerto, le criticità e le problematiche che possono emergere in un percorso così incerto.

Una società *biotech* è una fusione tra scienza ed affari e quindi crea un “*business di incertezza scientifica*”. In effetti, si produrrà un prodotto che porta in sé, prima ancora di entrare sul mercato, imprevisti sia biologici che tecnici, dovuti principalmente alla difficoltà di dimostrare la tecnologia di base. Inoltre, ulteriore incognita è l’ottenimento delle autorizzazioni necessarie dopo le varie fasi di *testing*, che potrebbero anche non essere ottenute e quindi non consentire l’ingresso del prodotto sul mercato. Questo è uno dei problemi principali che si aggiungono a quelli che deve affrontare un “normale imprenditore innovativo”.

La capacità di attivare un circuito virtuoso di iniziative imprenditoriali, finalizzate a scommettere sulla valenza commerciale dell’innovazione tecnologica, aumenta ovviamente quando si intravedono segnali di opportunità di *business* e prospettive di redditività incoraggianti<sup>104</sup>. Pertanto, nei casi in cui il *know how* presenta caratteristiche tali da renderlo meno attaccabile ad opera di iniziative imitative e concorrenziali, cresce anche l’incentivo ad investire. Talvolta, solo il ricorso alla protezione brevettuale potrebbe mantenere attrattivo e vitale il mercato della conoscenza.

I produttori di innovazione, e nel caso specifico di prodotti *biotech*, godono del privilegio di conoscere molto bene i punti di forza e di debolezza che caratterizzano il piano scientifico della propria scoperta. Di contro, però, questa asimmetria blocca gli investitori che sono poco propensi ad investire in qualcosa che non conoscono bene.

Studi autorevoli<sup>105</sup> hanno rilevato che gli scienziati coinvolti in prima persona nella gestione dell’attività imprenditoriale, avviata per investire nella potenzialità economica delle proprie scoperte, sono particolarmente produttivi. Inoltre, è emerso una correlazione positiva tra l’avanzamento della conoscenza e lo sviluppo delle nuove imprese specialmente quelle sorte in ambito accademico. Questo ha dato vita al fenomeno della creazione dei distretti tecnologici - finalizzati alla offerta di servizi ed attività economiche - nei pressi delle Università di maggiore prestigio, proprio per

---

<sup>104</sup>Gans e Stern (2003) *The product and the market for ideas: commercialization strategies for technology entrepreneurs*. Research Policy 32 pp 333-350

<sup>105</sup>Zucker, Darby e Armstrong (2002) *Commercializing, knowledge: università science, knowledge capture and firm performance in biotechnology*. Management Science , 48 pp. 138-143

incentivare gli scienziati a fare impresa<sup>106</sup>. Numerose sono le imprese di provenienza accademica che nascono dallo spirito imprenditoriale di ricercatori e docenti che decidono di puntare sulle capacità commerciali della propria ricerca, cercando di trovare mercati interessati ad utilizzare e remunerare i risultati generati.

Resta anche in questo caso, il problema di trovare partner industriali e soprattutto finanziari che siano in grado di comprendere gli elementi base dell'innovazione e di comprenderne il potenziale. L'imprenditore a capo di uno *spin off* accademico può però beneficiare del prestigio e della reputazione dell'università da cui proviene, magari facilitati dalla presenza dei distretti sopra citati e della nascita successiva di *cluster*<sup>107</sup>.

In questi contesti, la collaborazione e l'integrazione (contrattuale o proprietaria) tra gli scienziati e il mercato, diventa un modello di riferimento nei processi di valorizzazione delle risorse scientifiche ed economiche di cui dispone un certo territorio. La ricerca scientifica, oggi specialmente riconducibile al biotech ed alla figura dell'imprenditore, sta rappresentando un vero fattore distintivo, soprattutto nei Paesi occidentali che si trovano a concorrere con forti economie emergenti.

Questo sta accadendo anche in Italia dove sta affiorando sempre più velocemente un sapere scientifico efficiente, flessibile ed aperto ad interazioni con altri operatori economici, in cui il ruolo dell'imprenditore diventa fondamentale affinché questo sapere diventi prodotto.

È emblematico il caso del rafforzamento delle sinergie nel campo della ricerca biotecnologica e farmaceutica. Questa, una volta trasformata in "attività imprenditoriale", potrebbe consolidare i filoni di ricerca più importanti dal punto di vista scientifico ed intraprendere iniziative più congeniali ad avviare collaborazioni con noti partner internazionali, cui proporre i prodotti della ricerca e con cui condividere investimenti e rischi per attuare i progetti di sviluppo delle innovazioni.

---

<sup>106</sup>Raffa M. e Iandoli L. (2005) *Entrepreneurship competitiveness and local development*, Napoli, ESI

<sup>107</sup>Un cluster è un gruppo di aziende geograficamente prossime interconnesse e collegate con istituzioni in un campo specifico basato sugli elementi in comune e complementari

### 3.3. Origine ed evoluzione dell'industria farmaceutica e la nascita del "BioPharma"

L'industria farmaceutica, per sua natura, è considerata un'industria strettamente legata alla conoscenza scientifica. E' quindi molto forte l'impatto della ricerca di base sul suo processo innovativo. La R&S costituisce la variabile fondamentale nella competizione delle imprese farmaceutiche. Fino agli inizi del Novecento, l'attività farmacologica era basata sulla sintesi chimica di piccole molecole o molecole derivanti da piante medicinali per le quali bisognava verificarne l'efficacia farmacologica, di solito sperimentata su cavie animali. Gli ingenti investimenti e le risorse organizzative previste per questo tipo di attività potevano essere apprestati solo da grandi imprese farmaceutiche. La selezione e l'identificazione delle molecole, in particolare, si basava su uno screening di massa di tipo casuale (definita "roulette delle molecole")<sup>108</sup> e non su conoscenze di tipo biologico e molecolare riferite alle patologie per le quali venivano condotte le sperimentazioni<sup>109</sup>.

È a partire dalla metà del XX secolo che il processo di scoperta di nuovi farmaci ha puntato l'attenzione sulla biologia molecolare e cellulare e sulla biochimica. Il focus della ricerca si è orientato verso lo studio delle patologie osservando i meccanismi e le alterazioni molecolari sottese alla loro genesi<sup>110</sup>. Ciò è stato reso possibile grazie al grande contributo che hanno dato le nuove conoscenze biotecnologiche. Le imprese farmaceutiche hanno compreso che, per diventare più competitive e introdurre sul mercato farmaci innovativi, devono basarsi su conoscenze relative al funzionamento fisiologico e patologico degli organismi viventi. Proprio gli avanzamenti della biochimica e della biologia molecolare hanno rivoluzionato la farmacologia dando origine a uno dei periodi più fertili della farmaceutica industriale<sup>111</sup>. In questo modo,

---

<sup>108</sup>Nightingale P. Mahdi S. (2006) *The Evolution of Pharmaceutical Industry* in M. Mazzucato, G. Dosi (eds) *Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma-Biotech*. Cambridge University Press.

<sup>109</sup>Gambardella A. (1995) *The US Pharmaceutical Industry during the 1980's*. *Science and Innovation*. Cambridge University Press.

<sup>110</sup>Nightingale P. (2000) *Economies of Scale in Experimentation: Knowledge and Technology in Pharmaceutical R&D*. *Journal of Industrial and Corporate Change*, 9.n.2 pp. 315-355

<sup>111</sup>Fumero S. (2003) *Ricerca e sviluppo nell'industria biotecnologica e farmaceutica. Strategie, processi, organizzazione, pianificazione e altre considerazioni*. Bollati Boringhieri, Torino.

sono aumentati i target<sup>112</sup> e le opportunità di ricerca di farmaci che possono agire sulle patologie individuate.

Il diffondersi delle conoscenze biomolecolari e biologiche delle patologie hanno promosso l'aumento delle biotecnologie farmaceutiche e, di conseguenza, la diffusione di imprese biotech che, a loro volta, hanno esercitato un ruolo fondamentale nello sviluppo delle strategie di ricerca delle imprese farmaceutiche *incumbent*.

Lo sviluppo delle biotecnologie nel settore farmaceutico ha coinvolto una serie di nuove tecnologie e nuovi approcci di ricerca fondati su nuovi progressi scientifici ottenuti da diverse discipline<sup>113</sup>, come è accaduto negli anni settanta con le tecniche di DNA ricombinato e negli ultimi decenni con la proteomica e la genomica<sup>114</sup>, spostando così la ricerca di nuovi farmaci da target noti a target sconosciuti.

**Tabella 2:** Nostra Elaborazione. Fonte: Sorrentino M. (2008) *Le imprese science –based. Strategie di ricerca e imprenditorialità*. Carocci

<b>Evoluzione dell'industria biotecnologica con effetti nel settore farmaceutico</b>	
<b>I generazione di imprese 1975/1986</b>	Basate sulla scoperta del DNA ricombinato e anticorpi monoclonali al fine di identificare nuove molecole di grandi dimensioni, ricorrendo a proteine naturali, senza ricorso alla sintesi chimica.
<b>II generazione di imprese – metà anni '80 e inizi anni'90</b>	Basate sullo studio di specifiche patologie e sull'integrazione fra i metodi

<sup>112</sup>Target: proteine, enzima, recettore, gene o qualsiasi altra componente cellulare che è all'origine della patologia. Sorrentino M. (2008) *Le imprese science –based. Strategie di ricerca e imprenditorialità*. Carocci.

<sup>113</sup>Pisano G.P. (2006) *The Promise, Reality and Future of Biotech. Science Business*. Harvard Business School Press.

<sup>114</sup>**DNA Ricombinato:** sequenza di DNA ottenuto dalla ricombinazione di materiale genetico di diversa origine. Questa tecnica ha dato vita ad un nuovo ramo della biotecnologia che ha condizionato positivamente la funzione di scoperta del settore farmaceutico.

**Proteomica:** disciplina scientifica che identifica le proteine e le associa ad uno stato fisiologico. Permette di correlare il livello di proteine prodotte da una cellula o da un tessuto e l'inizio o la progressione di uno stato di stress e di individuare le relazioni tra le proteine e i singoli geni potenzialmente responsabili delle patologie.

**Genomica:** branca della biologia molecolare che si occupa dello studio del genoma degli organismi viventi. Essa è legata alla proteomica in quanto la manipolazione genetica ha permesso di ottenere numerose proteine.

	biotecnologici e sintesi chimica razionale.
<b>III generazione di imprese – seconda metà degli anni ‘90</b>	Basati sulla genomica, bioinformatica, tecniche computerizzate di screening, progressi proteomica e farmacogenomica.

In questo modo, si è passati da un approccio impostato sullo screening casuale ad un approccio di tipo razionale (*rational drug design*) basato sull'intenzione di progettare composti e sostanze potenzialmente in grado di agire in modo mirato su specifiche patologie<sup>115</sup>. Con questo approccio sono aumentate le conoscenze scientifiche sulle patologie che non hanno fatto, però, venir meno le sperimentazioni pratiche, le quali, difatti, continuano ad avere un ruolo critico nello sviluppo di nuovi farmaci. I risultati delle prove cliniche forniscono riscontri ed evidenze utili a riprogettare le ipotesi teoriche iniziali<sup>116</sup>. Il proliferarsi di conoscenze scientifiche ha portato ad un aumento delle opportunità di ricerca legate all'incremento del numero di target e dei relativi *lead*, nonché alle diverse combinazioni *lead- target* che possono essere approfondite<sup>117</sup>. Questo ha però intensificato il grado di incertezza dei processi di ricerca e dei suoi risultati, nonché le scarse conoscenze sui possibili esiti<sup>118</sup>: è difficile poter prevedere o verificare *ex ante* se ciò che è stato scoperto a livello molecolare sia riscontrabile anche nel corpo umano, il quale presenta struttura e meccanismi di funzionamento sicuramente più complessi<sup>119</sup>.

Sebbene le biotecnologie rappresentino il modello prevalente che ha consentito e sta consentendo al settore farmaceutico di adottare nuovi strumenti e tecnologie, esse comunque non hanno sostituito l'approccio tradizionale basato sulla sintesi chimica, proprio a causa della sua intrinseca incertezza. I due paradigmi sono tra di loro complementari, dal momento in cui partecipano e concorrono al processo di sviluppo di

<sup>115</sup>Gambardella A. (1995) *The US Pharmaceutical Industry during the 1980's. Science and Innovation*. Cambridge University Press.

<sup>116</sup>Sorrentino M. (2008) *Le imprese science-based. Strategie di ricerca e imprenditorialità*. Carocci.

<sup>117</sup> Agenti terapeutici in grado di agire sui target.

<sup>118</sup>Pamolli F. (1996). *Innovazione, concorrenza e strategia di sviluppo nell'industria farmaceutica*. . Guerini Scientifica, Milano

<sup>119</sup>Fumero S. (2003) *Ricerca e sviluppo nell'industria biotecnologica e farmaceutica. Strategie, processi, organizzazione, pianificazione e altre considerazioni*. Bollati. Boringhieri, Torino.

nuovi farmaci<sup>120</sup>. Inoltre la ricerca biotecnologica non è riuscita a ridurre i tempi, i costi ed i rischi del processo di R&D. I tempi di scoperta e sperimentazione clinica sono aumentati a causa dell'incertezza; i rischi sono legati all'aumento dei *lead* e alle nuove tecniche di *screening* che non hanno garantito una maggiore possibilità di successo; mentre i costi sono notevolmente aumentati a causa dell'onerosità della ricerca e delle sperimentazioni cliniche. Un'area su cui si sta puntando e che potrebbe ridurre costi e tempi è la farmacogenomica che studia le caratteristiche ideali del paziente rispetto all'uso di determinati farmaci, al fine di progettare farmaci personalizzati riducendo i costi della specializzazione<sup>121</sup> e migliorando la qualità della vita (uno degli obiettivi dell'imprenditore biotech).

Nonostante le criticità evidenziate, è indubbio che lo sviluppo delle biotecnologie farmaceutiche è un paradigma tecnologico che ha stravolto e continuerà a modificare le attività di ricerca e il processo di produzione dei farmaci.

Il settore farmaceutico/biofarmaceutico è un settore peculiare sia per le innovazioni che genera, sia per le modalità di tutela. Il brevetto rimane lo strumento che consente di proteggere gli investimenti in ricerca effettuati dalle imprese e può essere anche indicatore positivo di partnership, come conferma il fatto che la valutazione dell'*output* innovativo dell'impresa può compiersi anche in termini di numero di brevetti realizzati<sup>122</sup>.

Il brevetto, oltre che tutelare l'inventore consentendogli di essere l'unico a poter disporre della scoperta e a godere dei suoi profitti, stimola la ricerca sulle basi di quanto scoperto<sup>123</sup>.

La protezione brevettuale può essere di prodotto - ossia quando viene protetto un determinato principio attivo alla base della formazione del farmaco - e di procedimento - che tutela solo il processo di una certa molecola.

La brevettabilità delle molecole ha comunque delle criticità in termini economici ma anche etici, argomento su cui si sta dibattendo con riguardo alla diffusione di farmaci generici per i quali non c'è brevetto.

---

<sup>120</sup>Sorrentino M. (2008) *Le imprese science-based. Strategie di ricerca e imprenditorialità*. Carocci

<sup>121</sup>Chiesa V. (2003) *La bioindustria. Strategie competitive e organizzazione industriale nel settore delle biotecnologie farmaceutiche*. Etas, Milano.

<sup>122</sup>Shan W. Walker G. Kogut B. (1994) *Interfirm cooperation and start up innovation in the biotechnology industry*. Strategic Management Journal vol. 15 n. 5 pp. 387-394

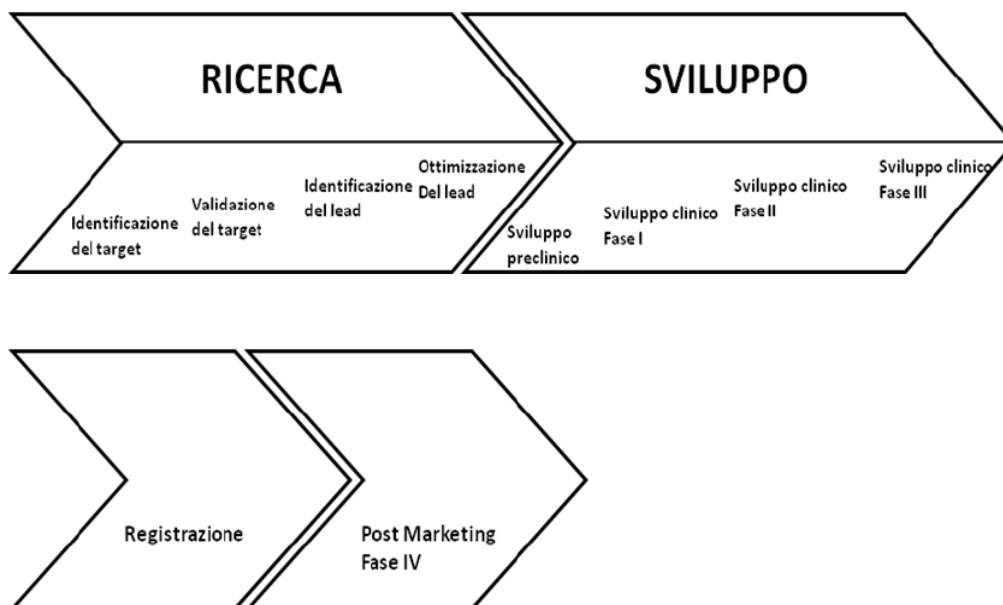
<sup>123</sup>Burrow S.A. Berghammer J.J. (2006) *Patent Protection in the Biotechnology Industry: A Unique Approach to Obtaining Fast Patent Rights*. Intellectual Property & Technology Law Journal.

Oltre alla tutela brevettuale, la scelta della localizzazione delle imprese, le sue dimensioni, le competenze e le scelte legislative dei territori sono alcuni dei fattori che influenzano, all'evidenza, il processo innovativo dei farmaci innovativi.

### 3.3.1 Fasi del processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci

Il processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci prevede tempi, costi e rischi elevati ed è estremamente complesso. Sono presenti più fasi relative sia alla ricerca di nuovi composti che al loro sviluppo clinico e sperimentale<sup>124</sup>.

Fig.1 nostra elaborazione



Durante il periodo di scoperta, gli studi sulla qualità farmacologica e clinica sono molto variabili e dipendono dalla quantità di ricerca necessaria per individuare il composto più vantaggioso. Non è sempre individuabile il momento in cui la fase di scoperta finisce e comincia la fase di sviluppo.

La ricerca è composta dalle seguenti fasi:

- **Identificazione del target:** si basa sull'individuazione di una componente cellulare (es. proteina, recettore, enzima, gene) alla base di una certa patologia, studiandone i meccanismi. Questo consentirebbe l'identificazione

<sup>124</sup>Sorrentino M. (2008) *Le imprese science-based. Strategie di ricerca e imprenditorialità*. Carocci



del composto che agirebbe proprio sui target autori del manifestarsi della patologia. È proprio in questa fase che si è maggiormente sviluppata la biotecnologia farmaceutica soprattutto con l'avanzare della biologia molecolare, della genomica e della proteomica.

- **Validazione del *target*:** premesso che non tutti i *target* agiscono allo stesso modo sulla patologia e non per tutti viene trovato un composto farmacologico, è necessario dopo l'identificazione del *target*, la validazione dello stesso. Questa consiste nel porre l'attenzione sui *target* che incidono sulla patologia e che sono pertanto più aggredibili dall'azione dei principi attivi. La validazione consiste quindi in una serie di test e tecniche ad elevata specializzazione.
- **Identificazione del *lead*:** consiste nell'identificare la molecola (*lead*) che è in grado di produrre effetti terapeutici sulla patologia, quindi riguarda la ricerca di un composto farmaceutico potenzialmente efficace considerando l'aspetto biologico della malattia. Si selezionano, quindi, una serie di composti che presumibilmente limitano i *target*.
- **Ottimizzazione del *lead*:** una serie di test sulle molecole individuate servono ad analizzare il rapporto *lead/target* al fine di migliorare la struttura biochimica dei composti selezionati.

Lo sviluppo è propedeutico all'ingresso del farmaco sul mercato per la necessità di verificarne - attraverso indagini e sperimentazioni - la sicurezza, efficacia e tollerabilità. Le fasi individuabili sono quattro ed i confini tra le varie fasi non sono nettamente delineati, essendo riscontrabile, solitamente, una sovrapposizione tra il completamento di una fase e l'inizio di quella successiva. Le fasi sono le seguenti:

- **Sviluppo preclinico:** sui nuovi composti vengono effettuati test *in vitro* e *in vivo* su animali per valutarne la sicurezza e l'efficacia prima di iniziare la sperimentazione clinica sull'uomo. Pertanto vengono valutati gli aspetti tossicologici, farmacologici e metabolici del *lead*. I risultati vengono poi trasmessi alle autorità regolatorie ed ai comitati etici per ottenere l'autorizzazione ad avviare l'attività di sperimentazione clinica sui campioni di esseri umani.

- **Fase I:** in questa fase, si studiano la tollerabilità e gli eventuali effetti collaterali emersi attraverso la somministrazione graduale del farmaco su volontari solitamente sani. Qualora dovessero emergere parametri di intolleranza ed effetti collaterali elevati, il farmaco viene automaticamente scartato.
- **Fase II:** in questa fase, si effettuano controlli per ottenere prove più convincenti sull'efficacia del farmaco confermando ciò che è emerso in fase preclinica e fase I. Viene poi individuato un intervallo di dosaggio terapeutico utilizzabile per le future sperimentazioni su larga scala. Difatti, il farmaco in questa fase viene somministrato ad un ristretto numero di pazienti affetti dalla patologia oggetto di studio. Talvolta, viene effettuato un confronto tra gli effetti sortiti da questi ultimi e soggetti a cui viene somministrato il farmaco al momento leader per la cura della malattia analizzata.
- **Fase III:** come accennato sopra, in questa fase la sperimentazione è affidata ad un ampio numero di soggetti (migliaia). In questa fase, l'obiettivo è confermare in modo statistico ciò che è emerso nella fase II in termini di efficacia terapeutica e sicurezza del farmaco. Spesso vengono effettuati gli studi ricorrendo a centri clinici specializzati presenti in diversi continenti. Se i risultati emersi nella fase III sono favorevoli si procede alla fase di registrazione e sorveglianza post-marketing (fase IV).
- **Registrazione:** si inoltrano alle autorità competenti la richiesta di autorizzazione per far entrare sul mercato il nuovo farmaco. Solitamente, viene presentata una relazione contenente i risultati emersi dalle varie fasi, ma non si esclude che le autorità possano richiedere informazioni aggiuntive. Il riconoscimento e la validazione riguardano la conformità a prassi riconosciute a livello internazionale dagli organismi certificatori. Questi organismi sono suddivisi in: GLP (Good Laboratory Practice) ovvero buone prassi di laboratorio che riguardano prove e analisi precliniche; GCP (Good Clinical Practice) ossia buone prassi cliniche riferibili alle sperimentazioni di farmaci sull'uomo e GMP (Good Manufacturing Practice) buone prassi di produzioni relative alle fasi del processo produttivo.

- **Sorveglianza post-marketing (Fase IV):** anche dopo aver lanciato il farmaco sul mercato, le imprese devono comunque monitorare gli effetti del farmaco accertando il suo valore terapeutico ed eventuali anomalie non emerse nel corso degli studi clinici.

Le attività di biotecnologia terapeutica hanno avuto un ruolo importante nella produzione di farmaci biotecnologici, il che ha permesso al settore farmaceutico di essere ancora un settore competitivo al di là dell'andamento del sistema economico e del sistema sanitario di ogni singolo Paese che influenza il settore.

Si è assistito ad un processo di co-evoluzione tra imprese farmaceutiche e biotecnologiche in cui le prime sono state costrette ad adattarsi alle nuove conoscenze (potenzialmente *destroying*), mentre le seconde hanno dovuto adattare scelte, comportamenti, *skills* tecnologici, conoscenze, all'evoluzione strategica delle aziende farmaceutiche. L'obiettivo è la crescita e la sopravvivenza di piccole imprese biotecnologiche e la sviluppo di grandi imprese farmaceutiche, riuscendo a far fronte alla "rivoluzione *biotech*" e mantenendo una posizione dominante<sup>125</sup>.

### 3.4. Il ruolo della collaborazione nel settore biofarmaceutico

Una fittissima rete di collaborazione, alleanze, accordi di licenza tra università, DBF e imprese farmaceutiche sono un elemento ormai caratterizzante il settore biofarmaceutico: la continua condivisione di tecnologie, servizi, prodotti e conoscenze è, infatti, divenuta un fattore critico di successo. Le collaborazioni alimentano gli avanzamenti scientifici e le dinamiche innovative del settore farmaceutico, avvalorando così l'aumento delle partnership nella ricerca<sup>126</sup>.

Ogni impresa che decide di collaborare può scegliere il suo modello di *business*. Tra questi, in particolare, emergono:

- o *modelli di business focalizzati sul prodotto* (in cui le innovazioni sono di tipo radicale, non si rivolgono solo al mercato finale ma anche al mercato delle

---

<sup>125</sup>Chiaroni D. Chiesa V. Frattini F. (2008) *Patterns of collaboration along the bio-pharmaceutical innovation process*. Journal of Business Chemistry vol. 5 (1). Pp. 7-22

<sup>126</sup>Hagedoorn J. (1993) *Understanding the Rationale of Strategic Technology Partnering: Interorganizational Modes of Cooperation and Sectoral Difference*. Strategic Management Journal, 14,n.5 pp.371-385 .

licenze, presentano un alto rischio ma anche un alto rendimento perché legati al mercato dei capitali);

- *modelli di business focalizzati su piattaforme tecnologiche* (focalizzati sulla piattaforma tecnologica, esso richiede più *partner* rispetto al *product focus* ed ha un ruolo importante specialmente nelle prime fasi della catena del valore);

- *modelli di business ibridi* (attualmente molto utilizzato in quanto è più facile monitorare la catena del valore e permette la gestione di un elevato numero di clienti e *partner*)

- *modelli di business pienamente integrati* (possono riguardare grandi case farmaceutiche e ha difficoltà a generare valore in ogni parte della catena; per questo si sta passando ad un modello di tipo verticale virtuale)<sup>127</sup>.

Al di là del modello di *business* scelto, le collaborazioni ed i legami tra imprese si fondano su logiche sociali basate su fiducia reciproca, scambio delle informazioni ed intenzione di condividere i risultati scientifici ottenuti<sup>128</sup>.

Le DBF hanno il ruolo di fare da tramite tra ricerca scientifica e attività di ricerca farmaceutica, attraverso collaborazioni con le Università. Queste ultime hanno molto spesso sottoscritto svariati accordi con le imprese farmaceutiche, fornendo loro competenze in ambito biotecnologico. Il settore biofarmaceutico instaura una fitta rete di relazioni con Università ed Enti pubblici in particolar modo per la ricerca di base.

La complessità della R&S, frutto dell'aumento delle conoscenze in ambito biotecnologico, è uno dei fattori che genera collaborazioni tra DBF ed aziende farmaceutiche. Difatti, è difficile che una sola impresa posseda tutti gli *skills* necessari per sviluppare un farmaco innovativo. Come risposta al cambiamento tecnologico indotto dalle biotecnologie, è emersa la divisione del lavoro innovativo che ha come riflesso la partnership tra "*biotech e pharma*"<sup>129</sup>.

Attraverso le alleanze, il settore biotech riesce ad essere concorrenziale: le imprese farmaceutiche mettono a disposizione i propri canali di mercato ed i propri capitali; in cambio, esse ottengono ottenere *know how* e competenze che internamente non sempre riuscirebbero a procurarsi, mettendo sul mercato, conseguentemente, prodotti che da

---

<sup>127</sup>Greiner R. Ang S. H. (2010) *Biotechnology collaboration: does business model metter?* Journal of Management & Governance vol. 16 n.3 pp. 377-392

<sup>128</sup>Liebeskind J. P. Oliver A.L. Zucker L. Brewer M. (1996) *Social Networks, Learning and Flexibility: Sourcing Scientific Knowledge in New Biotechnology Firms*. Organization Science, 7, 4. Pp. 428-443

<sup>129</sup>Sorrentino M. (2008) *Le imprese science-based. Strategia di ricerca e imprenditorialità*. Carocci.

sole ben difficilmente avrebbe potuto realizzare. Evidentemente, una costante collaborazione tra *big pharma* e DBF consente di velocizzare i processi di scoperta dei farmaci e l'ingresso nel mercato di nuovi prodotti. Tendenzialmente, le imprese biotech si occupano di realizzare nuove scoperte scientifiche per lo sviluppo di farmaci, diventando gli ideatori della tecnologia; viceversa, il compito di commercializzare, sulla base della maggiore esperienza nel campo del marketing e della gestione del processo di sperimentazione clinica, spetta ad imprese farmaceutiche<sup>130</sup>. Si instaurano, per questa via, delle alleanze a valle tra imprese farmaceutiche e biotecnologiche. Queste ultime, peraltro, mantengono legami con le Università finalizzate allo sfruttamento delle scoperte scientifiche. Il che permette alle stesse imprese biotecnologiche l'instaurazione di alleanze a monte con le Università.

Alleanze a monte ed alleanze a valle, quindi, implicano la divisione verticale del lavoro lungo la catena del valore in alternativa a collegamenti orizzontali tra imprese operanti in attività simili.

Alcuni dei vantaggi che le imprese possono trarre dalle collaborazioni sono:

- il miglioramento della posizione competitiva e strategica;
- la possibilità di accedere più facilmente a risorse finanziarie;
- la riduzione dei costi (rif. teoria costi di transazione);
- la possibilità di accedere più facilmente a risorse tecnologiche e conoscenze anche tacite altamente specifiche;
- isolare le imprese da minacce ambientali;
- la creazione di sinergie.

Di contro, si evidenziano rischi riguardanti:

- comportamenti opportunistici;
- imprevedibilità degli effetti sullo sviluppo;
- imprevedibilità degli effetti sulle performance;
- eccessiva dipendenza finanziarie ed esposizione tecnologica;
- fallimento e conseguente spreco delle risorse<sup>131</sup>.

---

<sup>130</sup>Teece D.J. (1986) *Profiting from technological innovation – implication for integration, collaboration, licensing and public policy*. Research Policy 15 (6) pp. 285-305

<sup>131</sup>Hagedoorn J. (1993) *Understanding the Rationale of Strategic Technology Partnering: Interorganizational Modes of Cooperation and Sectoral Differences*. Strategic Management Journal Vol. 14 n. 5 371-385

Ciò che determina la crescita delle collaborazioni specialmente nell'ambito della R&S è l'impatto che la collaborazione ha sulle *performance* e sulla produttività delle imprese coinvolte, nonché il ruolo delle parti nelle varie forme di collaborazione (l'incidenza delle proprie capacità e competenze).

La collaborazione può sfociare in un *network* quando si crea una fitta rete di alleanze che garantisce una eterogeneità delle informazioni, flussi di conoscenze e capacità complementari che realizzano ottime performance. L'appartenere ad un network migliora la reputazione delle imprese coinvolte facilitando, tra l'altro, l'accesso alle risorse e l'interazione tra i soggetti.

È da sottolineare che la valutazione delle performance non è questione affatto semplice, e ciò a causa dei lunghi tempi del processo di sviluppo di un farmaco e senza contare che una valutazione di breve periodo potrebbe risultare poco attendibile. Esiste la possibilità di ricorrere a criteri di misurazione degli effetti delle partnership sulle performance di impresa. La **misurazione di tipo oggettiva** fa riferimento ad una serie di indicatori :

- ✓ output innovativo ossia numero di brevetti o i prodotti in via di sviluppo
- ✓ risultati economici sia intesi come *knowledge exploration* (attività inerenti a creazione e protezione della conoscenza scientifica) sia *knowledge exploitation* (capacità di ottenere ritorni economici verificabile attraverso indici di bilancio, ricavi ecc.)
- ✓ crescita verificabile, ad esempio monitorando il numero dei dipendenti
- ✓ effetti sul mercato azionario che consiste nel verificare come reagisce il mercato azionario con l'instaurarsi di una nuova alleanza strategica.

La misurazione soggettiva, invece, si basa su valutazioni del *management* direttamente coinvolto nell'alleanza in riferimento alle competenze che ottiene dalla collaborazione. Tale tipologia di misurazione, essendo frutto di valutazioni personali, appare meno attendibile di quella oggettiva.

La crescente collaborazione in ricerca e sviluppo nel processo innovativo rappresenta un fattore chiave di successo: per questo, è necessario studiare, sotto tutti i punti di vista, tale fenomeno, al fine di comprenderne anche le prospettive future. È quindi opportuno osservare:

- in che misura le imprese ricorrono alla collaborazione per scoprire nuovi farmaci;
- che tipo di modalità organizzativa viene scelta per le collaborazioni;
- che tipo di partner vengono selezionati;
- come evolve la modalità organizzativa lungo le fasi del processo.

I risultati derivanti dall'osservazione degli elencati elementi, peraltro, schiude la prospettiva dell'acquisizione del paradigma dell'*Open Innovation* nel quadro del settore *biopharma*.

### 3.5. L'*Open Innovation* nel settore biofarmaceutico

L'adozione del paradigma dell'*Open Innovation* non è generalmente documentato e dichiarato dalle imprese, ma si palesa nelle scelte strategiche effettuate. In una prospettiva manageriale<sup>132</sup>, infatti, l'*open innovation* nel settore biofarmaceutico si riconosce attraverso un modello di innovazione composto in cinque fasi:

- 1) ricerca delle opportunità;
- 2) valutazione del mercato potenziale e dell'innovazione;
- 3) reclutamento dei potenziali partner per lo sviluppo delle opportunità;
- 4) cattura del valore della commercializzazione;
- 5) estensione dell'offerta innovativa<sup>133</sup>.

L'approccio *Open* ben si presta ad essere adottato dal "complesso" settore biofarmaceutico, il quale, con il passar del tempo, ha modificato il proprio approccio nell'acquisizione di conoscenze e tecnologie, aprendosi gradualmente verso legami con partner esterni. al fine di sfruttare competenze, le tecnologie avanzate, , trasferimento tecnologico, rapporti con università e centri di ricerca, frequente necessità di ricorrere al mercato di capitali.

Nel settore biofarmaceutico, infatti, numerosi sono i partner con i quali è possibile instaurare relazioni. Tra questi, è possibile individuare quattro macro gruppi:

---

<sup>132</sup>Fetterhoff T.J. Voelkel D. (2006) *Managing Open Innovation in biotechnology. Research. Technology Management* 49 (3) pp. 14-18

<sup>133</sup>Bianchi M. Cavaliere A. Chiaroni D. Frattini F. Chiesa V. (2011) *Organisational modes for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: an exploratory analysis*. Technovation. Special Issue "Open Innovation", Vol. 31 pp. 34-43

- **aziende farmaceutiche**, solitamente sono grandi società già operanti nel settore ed in diverse aree geografiche. Si occupano di tutta la fase di ricerca, produzione e commercializzazione del farmaco;
- **imprese biotecnologiche**, tendenzialmente piccole imprese sorte negli ultimi trent'anni che effettuano scoperte biotecnologiche al fine di farli diventare nuovi prodotti;
- **imprese con piattaforme biotecnologiche**, che hanno alla base una forte specializzazione per la scoperta, produzione e distribuzione di nuovi farmaci, dispositivi e processi di sviluppo.;
- **università e centri di ricerca sia pubblici che privati** che si occupano essenzialmente di ricerca di base.

Attraverso l'acquisizione di tecnologie esterne, si ottengono vantaggi che variano a seconda delle scelte dei *partner*, dei rapporti instaurati, della fase del processo in cui è richiesta la collaborazione (ricerca di base applicata, sviluppo ecc.) e dell'innovazione sviluppata.

Come nel settore farmaceutico anche in quello biofarmaceutico, il processo di ricerca e sviluppo è suddiviso in una fase *drug discovery* e una fase *drug development*. Tendenzialmente si verifica *open innovation* in entrata nella prima fase del processo, mentre si registra *open innovation* in uscita nella seconda fase.

Nell'ottica "**Open Inbound**", le imprese entrano in contatto con il proprio *partner* attraverso diversi modelli organizzativi<sup>134</sup>, tra i quali si riconoscono:

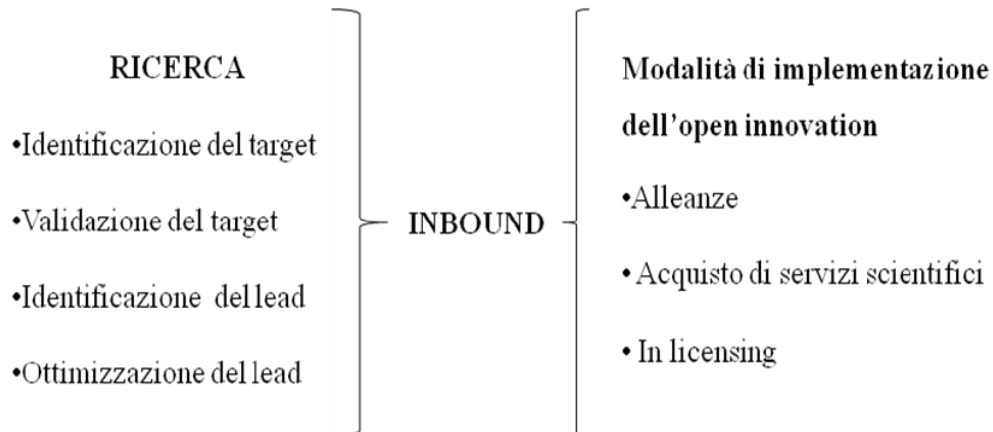
- *le alleanze* in cui le imprese biofarmaceutiche implementano *partnership* allo scopo di perseguire uno obiettivo comune innovativo. Esse si realizzano specialmente nelle prime fasi della ricerca (identificazione e validazione del *target*);
- *acquisto di servizi scientifici* in cui le imprese farmaceutiche esternalizzano una fase del processo produttivo attraverso un accordo contrattuale. Questo modello si compie specialmente nelle ultime fasi della ricerca (identificazione e ottimizzazione del *lead*);

<sup>134</sup> Chiesa V., Toletti G. (2004), *Network of collaborations for innovation: the case of biotechnology*. Technology Analysis & Strategic Management, 16 (1) pp. 73-96.



- *in licensing* (prendere in licenza) in cui le imprese biofarmaceutiche acquistano i diritti da altri attori (imprese biotech, farmaceutiche e anche università).

**Fig.2** Nostra elaborazione

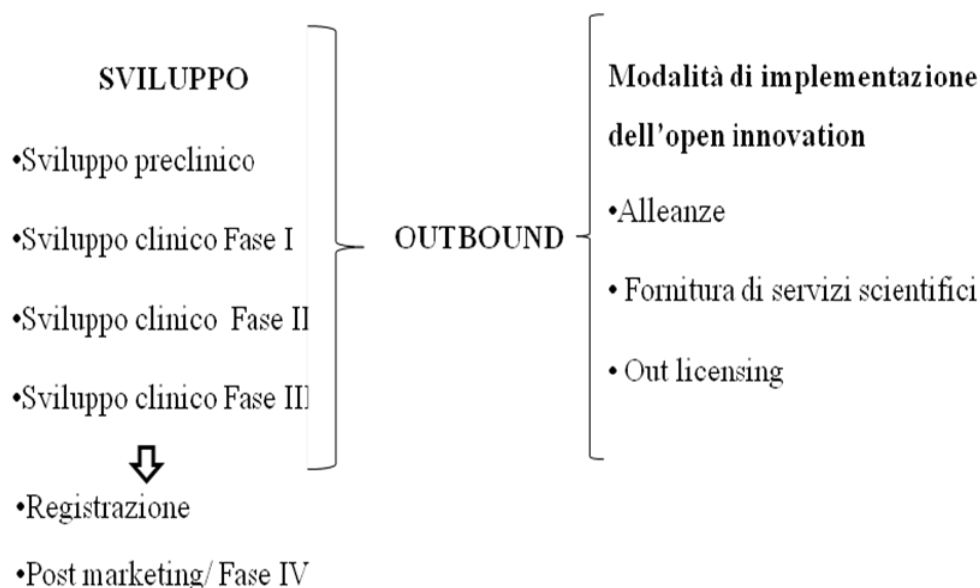


Nell'ottica **Open Outbound**, invece si possono rinvenire<sup>135</sup>:

- *le alleanze*, ma in questo caso le imprese biofarmaceutiche diventano *partner* di altre imprese al fine di accedere ad attività complementari necessarie per portare il farmaco sul mercato;
- *fornitura di servizi scientifici* dove le imprese biofarmaceutiche forniscono ad altre imprese servizi tecnici e scientifici che incidono sulla scoperta del farmaco;
- *out licensing* in cui è l'impresa a dare in licenza il proprio ritrovato, dando a terzi il pieno potere di utilizzarlo.

<sup>135</sup> *Ibidem.*

Fig.3 Nostra elaborazione



In considerazione dei fini che perseguono, è evidente quanto le alleanze rivestano un ruolo fondamentale tanto nell'*Inbound* che nell'*Outbound*, espressione di un approccio *Open* che vede nella ricerca di legami lo sviluppo delle imprese e, segnatamente, di quelle biofarmaceutiche.

### 3.5.1 Modalità organizzative applicate al settore biofarmaceutico nell'ottica *Open Innovation*

Le collaborazioni strategiche sono un fattore chiave nello sviluppo delle imprese biofarmaceutiche: per migliorare le prestazioni del processo di R&S è necessario che queste instaurino rapporti con organizzazioni esterne per usufruire di nuove fonti di conoscenze e competenze<sup>136</sup>.

La letteratura<sup>137</sup> si è occupata di osservare la crescita di queste collaborazioni considerando vari aspetti:

- ◆ impatto delle collaborazioni sulle performance innovative;
- ◆ ruolo dei partner sulla scelta delle forme di collaborazioni;

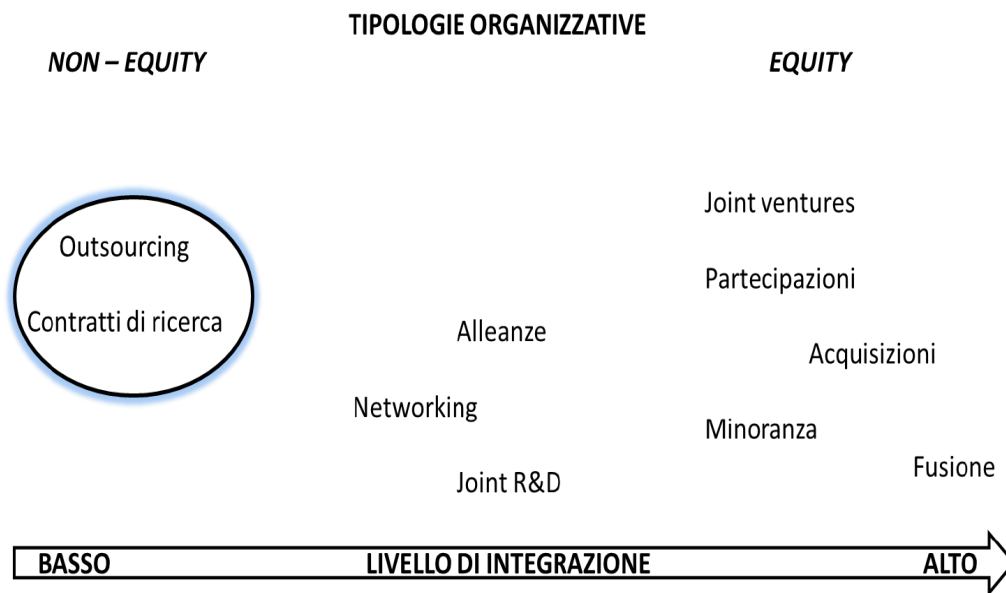
<sup>136</sup>Chiesa V. Toletti G. (2004) *Network of collaborations for innovation: the case of biotechnology*. Technology Analysis & Strategic Management, 16 (1) pp. 73-96

<sup>137</sup>Chiaroni D. Chiesa V. Frattini F. (2008) Patterns of collaboration along the bio-pharmaceutical innovation process. Journal of Business Chemistry, 5 (1) pp. 7-22

- ◆ motivi di successo ed insuccesso delle collaborazioni nella fase di R&S.

Nel procedere alla classificazione delle diverse tipologie di modelli organizzativi, gli autori del settore hanno fatto riferimento a diversi criteri: il livello di integrazione più o meno elevato che il modello implica a carico dei *partners*; regolazione dei rapporti tra i *partners* di tipo *equity* ovvero *non-equity*. Come è noto, per *equity* si intendono partnership in cui alcune ovvero ciascuna delle imprese sono titolari di quote di partecipazioni e mettono a disposizione capitali oltre che competenze; *non-equity*, invece, sono quelle partnership in cui i vari *partners* non mettono in comune capitali e partecipazioni, ma preferiscono collaborare attraverso contratti o accordi.

Fig.4 Elaborazione adattata da Sorrentino (Fonte Chiesa e Manzini (1998))



Costituiscono modelli organizzativi prevalentemente *equity* e con un elevato livello di integrazione le *joint venture*, le partecipazioni, le fusioni e le acquisizioni.

All'opposto del grado di integrazione che si rinviene nella tipologia organizzativa sopra descritta, vi sono altri modelli come *outsourcing* e contratti di ricerca. Modelli intermedi di integrazione tra i *partners* sono garantiti, invece, da alleanze, networking e join R&S.

La tipologia di collaborazione viene scelta, ovviamente, considerando le finalità da raggiungere, la struttura organizzativa dell'impresa e la strategia più appropriata per la gestione della PI.

Dal grafico sopra riportato, in particolare, si evince che l'opzione *equity/non-equity* e quella verso un livello intenso o meno di integrazione dipende, massimamente, dalla necessità di capitali per finanziare la propria ricerca e per l'acquisizione di conoscenze, competenze e tecnologie non possedute e difficilmente generabili con le sole risorse interne<sup>138</sup>.

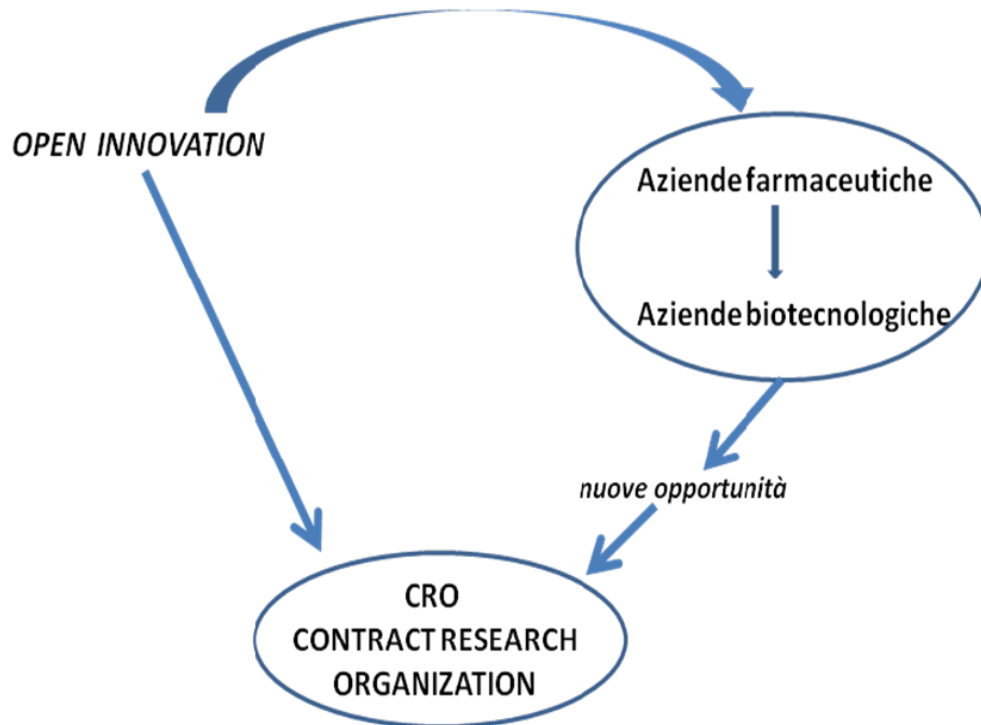
Attualmente, affiancandosi ai tradizionali modelli (*joint venture*, M&A, *networking* etc.), l'*outsourcing* si sta consolidando, in via preminente, nel campo della ricerca e della tecnologia. Le imprese biofarmaceutiche ricorrono all'esternalizzazione proprio perché l'unione tra farmaceutica e biotecnologia ha aumentato il fabbisogno di conoscenze nelle diverse fasi del processo.

L'acquisizione del modello *Open* ha consolidato l'importanza e l'espansione dell'esternalizzazione che, a sua volta, si è posta come fonte di opportunità imprenditoriali colte dal settore: si tratta della nascita di imprese che forniscono servizi concernenti la ricerca nel campo clinico/farmaceutico e che sono conosciute come CRO (*Contract Research Organization*). Queste, peraltro, si distinguono dalle *Clinical Research Organization* – con cui condividono l'acronimo - le quali gestiscono e svolgono per lo più attività legate ai soli studi clinici e che, come tali, vanno piuttosto considerate come sottoinsieme delle *Contract Research Organization*.

---

<sup>138</sup> Powell W. et al., (1996), *Interorganizational Collaboration and the Locus of Innovation: Networks of Learning in Biotechnology*. *Administrative Science Quarterly*, 41, 1, pp. 116 – 145.

Fig.5 Nostra elaborazione



Una CRO può essere una grande società internazionale o anche una piccola azienda che si rivolge a nicchie di elevata specializzazione. Le CRO sono sorte negli anni '70-'80 e, negli ultimi anni, la loro presenza si è diffusa non solo in ambito internazionale ma anche in Italia: indice di quanto la ricerca clinica, nonostante i tanti ostacoli, sia in costante e continua crescita e diffusione.

Accanto alle CRO (organizzazioni di ricerca) si vanno affermando anche le CMO (*Contract Manufacturing Organization*) ossia organizzazioni di produzione a contratto. A differenza delle CRO, le CMO forniscono alle aziende del settore biofarmaceutico servizi inerenti la fase di produzione del farmaco ossia quella che va dallo sviluppo di formulazione del principio attivo fino alla produzione commerciale.

Si può affermare che le *organizzazioni di ricerca a contratto* sono società in grado non solo di fornire eccellenti servizi esternalizzati alle aziende (come “*outsourcing service providers*”), ma anche di svolgere un ruolo strategico nell'intero processo di sviluppo del prodotto. Flessibilità, competenza e condivisione del rischio imprenditoriale sono, infatti, le caratteristiche principali della CRO, il cui capitale umano, tecnologico e commerciale costituisce una risorsa fondamentale per il settore

biofarmaceutico nella sempre più complessa missione che quest'ultimo ha di confrontarsi con un mercato diversificato e difficile da penetrare.

## Capitolo 4

### Il ruolo delle CRO nel settore biofarmaceutico

#### 4.1. Cosa sono le CRO: *Contract Research Organization*

La CRO (*Contract Research Organization*) è un'organizzazione di ricerca a contratto che assiste le aziende in settori specifici.

In ambito biofarmaceutico, la CRO si propone di fornire al cliente/sponsor competenze di elevato profilo per lo sviluppo di un farmaco o dispositivo medico, a scopo diagnostico o terapeutico. La definizione ricavabile delle linee guida internazionali emanate dall'ICH (Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano) – e condivisa dalle autorità regolatorie di Europa (EMA), Stati Uniti (FDA) e Giappone (MHLW) – afferma, infatti, che la CRO è "*una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica, o altro) che ha stipulato un contratto con uno sponsor per effettuare una o più attività/funzioni legate alla sperimentazione dello sponsor*"<sup>139</sup>.

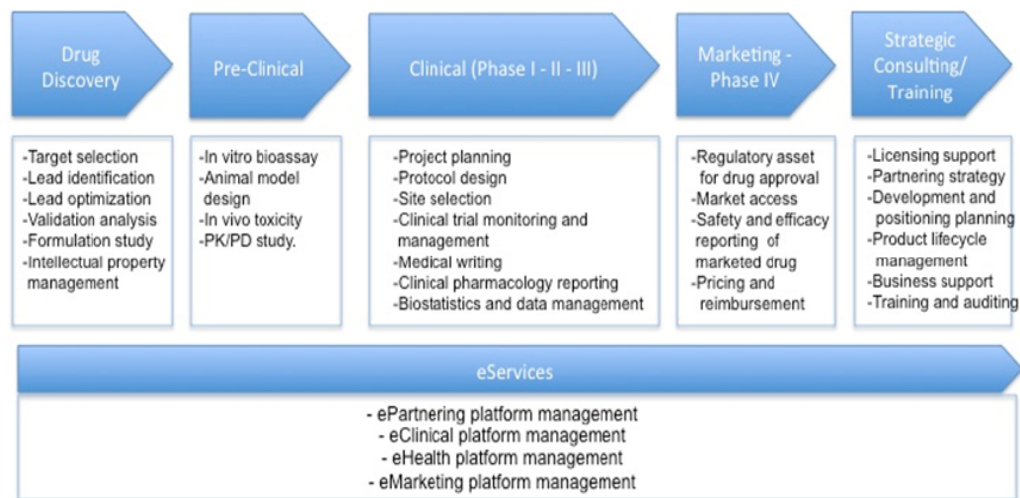
Le attività fornite dalla CRO possono interessare le diverse fasi sperimentali lungo la catena di valore del farmaco (Fig. 1): dalla ricerca applicata alla fase pre-clinica, dallo studio clinico di fase I fino alla fase III, così come le complesse procedure regolatorie indispensabili per l'approvazione e l'immissione in commercio del farmaco, la fase di vigilanza post-marketing (fase IV), le attività di consulenza strategica e una vasta gamma di servizi correlati ad una piattaforma digitale.

---

<sup>139</sup> Tripartite harmonised ICH Guideline 1996 [http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy\\_single/article/good-clinical-practice.html](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy_single/article/good-clinical-practice.html)  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf))

In generale, la CRO fornisce supporto principalmente nelle attività relative alla fase centrale delle sperimentazioni cliniche dei prodotti biofarmaceutici o dispositivi medico-diagnostici, in particolare: il disegno dello studio, la stesura del protocollo medico, la scelta dei centri sperimentali coinvolti, l'arruolamento dei pazienti, il monitoraggio dei siti, la raccolta dei dati e l'analisi dei risultati secondo parametri biostatistici. In questi ultimi casi, il termine CRO, come visto, viene anche indifferentemente utilizzato come acronimo per Organizzazione di Ricerca Clinica (*Clinical Research Organization*).

**Fig. 1** catena del valore del farmaco



Le principali CRO presenti nel panorama mondiale sono considerate le seguenti: *Quintiles*, *Covance*, *Pharmaceutical Product Development (PPD)*, *Parexel*, *Icon Clinical (ICON)*, *Charles River Laboratories (CRL)*, *MDS*, *Kendle*, *PRA International*, *InVentiv Health Clinical*, che dominano il mercato globale con un fatturato annuale che può superare i 150 milioni di dollari.

Un mercato che, in generale, vede l'industria della CRO in costante crescita, con cifre previsionali (*GBI research*) che suggeriscono un valore pari a circa \$56 B nel



2018, con un tasso di crescita annuale CAGR (*Compound Annual Growth Rate*) del 12,8%. (Fig. 2)<sup>140</sup>.

**Fig. 2:** Mercato globale della CRO (fonte GBI Research)



Tale mercato considera anche la forte tendenza generale del settore biofarmaceutico all'*offshoring*, ovvero a delocalizzare le attività del biofarmaceutico verso i Paesi emergenti. I cosiddetti Paesi BRICS (Brasile, Russia, India, Cina, Sudafrica) si stanno affermando, infatti, sul mercato come sedi in cui realizzare non solo la produzione, ma anche tutte le altre fasi dello sviluppo del prodotto biofarmaceutico, in particolar modo le sperimentazioni cliniche dei farmaci. Si tratta di un processo graduale ma concreto, che vede al contempo in quei territori l'insorgenza di un numero crescente di CRO, le quali fungono da intermediari indispensabili della ricerca di settore, interagendo con le officine farmaceutiche, i centri di sperimentazione clinica e le Autorità Regolatorie locali.

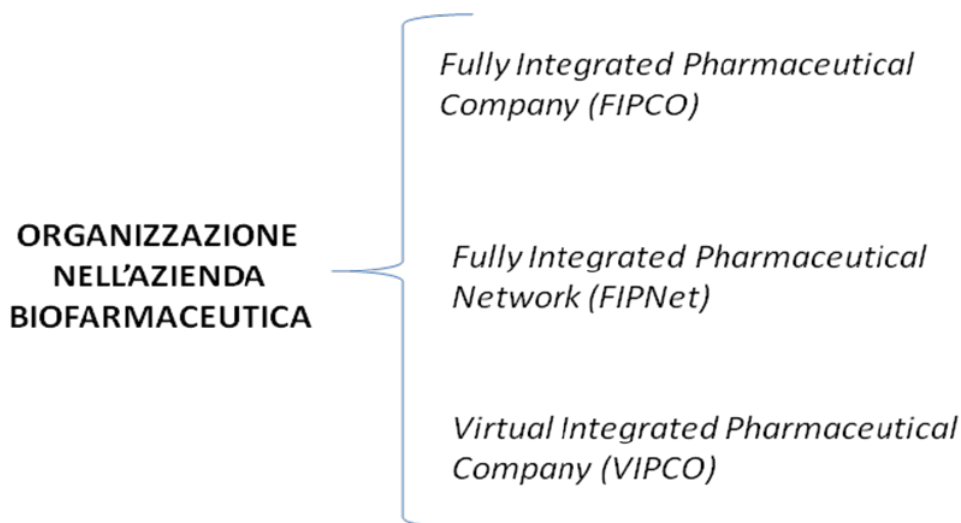
---

<sup>140</sup> GBI Research: "Contract Research Organizations (CROs) Market to 2018 - Public-Private Partnerships to Strengthen Research Capacities and Advance Clinical Development Programs" – Aprile 2012.

## 4.2 Le CRO nei processi di sviluppo delle imprese *biopharma*

In generale, la CRO fornisce i propri servizi specializzati secondo modalità di *business* che vengono adattate alle esigenze dell'azienda committente ma che, allo stesso tempo, hanno subito un'importante evoluzione legata a cambiamenti del settore riconducibili a tre tipi di organizzazione dell'azienda biofarmaceutica: FIPCO, FIPNet, VIPCO.

Fig.3 Nostra elaborazione



L'organizzazione nota come FIPCO (*Fully Integrated Pharmaceutical Company*) rappresenta un'azienda verticalmente integrata che adotta un *business* di tipo opportunistico in accordo con il cosiddetto modello *blockbuster*<sup>141</sup>, basato sull'investimento incrementale legato ai farmaci ad altissimo potere commerciale. Tale modello si è rivelato nel tempo non più applicabile, sostituito dalla struttura aziendale FIPNet (*Fully Integrated Pharmaceutical Network*): l'azienda si focalizza sulle opportunità di *business* nelle aree terapeutiche più promettenti e favorisce al contempo le *partnership* con soggetti esterni cui affidare *in outsourcing* alcune funzioni interne, per un processo produttivo coordinato e più efficiente.

<sup>141</sup> I farmaci *blockbuster* sono farmaci ad elevato consumo i cui ricavi superano 1 miliardo di dollari ogni anno – Fonte: Fazio F. (2009) *La disponibilità dei farmaci equivalenti opera come garanzia della sostenibilità del sistema di welfare*. Il sole 24 Spec. Sanità 3 Novembre 2009

Tale organizzazione sta andando nella direzione di una sempre maggiore integrazione del network dei partner aziendali, verso il cosiddetto modello virtuale VIPCO (*Virtual Integrated Pharmaceutical Company*).

Il contesto socio-economico globale e la sfida della medicina personalizzata inducono, infatti, l'azienda a puntare su prodotti e servizi realmente innovativi, che assicurino efficienza terapeutica e più elevati profitti futuri. Ciò rafforza inevitabilmente l'interazione tra l'azienda "virtuale" e la CRO, che offre in *outsourcing* servizi fondamentali per il processo di ricerca e sviluppo aziendali, dando accesso a risorse troppo difficili o costose da reperire internamente all'azienda.

La *governance* di tali collaborazioni dipende dalle necessità dell'azienda e può seguire tre modelli di riferimento<sup>142</sup>.

Si sceglie un rapporto di tipo transazionale (*Transaction Cost Economics*) quando si tratta di migliorare l'efficienza dell'azienda in termini di riduzione di costi e tempi e la qualità oppure ridurre il rischio finanziario: è il caso del contratto unilaterale tradizionale dell'*outsourcing*.

Un rapporto basato sulle risorse (*Resource based view*) risponde, invece, alla necessità dell'azienda di acquisire conoscenze e tecnologie, mantenendo determinate risorse/funzioni critiche per il vantaggio competitivo dell'azienda ed esternalizzando quelle non centrali. Il terzo modello enfatizza le relazioni aziendali (*Relation based view*), ovvero il ruolo del *network* di collaborazioni e *outsourcing partner* in cui l'azienda è inserita: si parla del cosiddetto capitale sociale che, oltre al capitale tecnico e commerciale, può rappresentare la vera risorsa di un'azienda e il *trade off* della CRO<sup>143</sup>.

#### 4.2.1 L'importanza dell'*outsourcing* nel settore biofarmaceutico

La crescente esigenza dell'industria biofarmaceutica di esternalizzare le attività interne all'azienda (*outsourcing*) può essere meglio compresa identificando i *driver* principali che influenzano tale scelta: Segnatamente:

---

<sup>142</sup>Mazzola E., Perrone G. (2013) *A strategic needs perspective on operations outsourcing and other inter-firm relationships*. Int. J. Production Economics, 144, 1, 256-267.

<sup>143</sup>Dunne D. D. , Gopalakrishnan, S. Scillitoe J. L. . (2009) *An empirical study of the impact of firm resources on alliance governance structures*. J. Eng. Technol. Manage. 26, 181-195

- un accelerato *time to market*<sup>144</sup>, ormai un fattore critico nel processo di sviluppo di un farmaco che, grazie alle capacità della CRO, può così competere in un mercato in cui i cicli di vita dei brevetti sono sempre più brevi;
- un maggiore sviluppo globale, con le CRO che hanno una presenza multinazionale e sono in grado di aiutare il processo di sviluppo tramite una combinazione di conoscenza locale e gestione del progetto a livello globale;
- un accesso rapido alle tecnologie e alle conoscenze più avanzate, usando le infrastrutture messe a disposizione dalla CRO e riducendo molto i costi e i tempi di acquisto e installazione, così come del *training* dello staff aziendale.

Il vantaggio maggiore per l'azienda che esternalizza è, in ogni caso, l'opportunità di avere una finestra sulla scienza, esplorando in maniera più rapida ed efficace i risultati della ricerca innovativa condotta a livello globale.

Allo stesso tempo, l'azienda può avvantaggiarsi di una più elevata flessibilità nella riallocazione del budget e delle risorse interne da destinare ai progetti di ricerca e sviluppo, abbattendo i costi fissi a favore di quelli variabili, con un ridotto rischio imprenditoriale legato alle varie fasi di sperimentazione e al potere commerciale del nuovo candidato farmaco.

L'*outsourcing* consente, infatti, all'azienda di procedere nello sviluppo senza investimenti a lungo termine e di poter interrompere il processo evitando le ripercussioni che si avrebbero altrimenti *in house*.

Sin dalla loro nascita le CRO hanno vissuto una evoluzione costante del proprio profilo aziendale, fino ad assumere un ruolo fondamentale per le industrie del settore biofarmaceutico, che ora si rivolgono alle CRO come parte integrante della loro azienda<sup>145</sup>.

---

<sup>144</sup> *Time to market*: indica la lunghezza del tempo impiegata affinché un'idea di prodotto diventi commerciabile ed abbia collocazione sul mercato.

<sup>145</sup> Piachaud. B.S. (2002) *Outsourcing in the pharmaceutical manufacturing process: an examination of the CRO experience*. Technovation 22 (2002) 81–90

#### 4.3. Modelli di *business* delle CRO: non solo *outsourcing*

Le CRO sono nate principalmente con il ruolo di società specializzate nella fornitura alle aziende farmaceutiche di servizi di supporto allo sviluppo e lancio sul mercato di un prodotto farmaceutico.

E' possibile tracciare un percorso che vede la CRO sviluppare nel tempo diversi modelli di *business* per rispondere alle esigenze dei propri clienti e garantire una crescente efficienza e produttività nel settore biofarmaceutico in continua evoluzione.

Tali modelli si distinguono essenzialmente per le modalità operative ed il tipo di coinvolgimento finanziario/contratto della CRO.

Il principale valore aggiunto comune ai diversi modelli di *business* è comunque la capacità di offrire soluzioni caratterizzate da elevata flessibilità e qualità del servizio, capacità di contenimento dei costi, accesso rapido al mercato di riferimento.

Questi modelli si sono evoluti nel tempo e si possono a grandi linee suddividere in tre tipologie, che vanno da un approccio di tipo tattico ad uno cosiddetto strategico: in particolare si può parlare di:

- “*outsourcing* transazionale”,
- “*outsourcing* funzionale”,
- “*outsourcing* virtuale”.

Tali approcci possono essere tutti applicati in modo più o meno personalizzato dalla CRO in merito all'offerta di servizi, sulla base delle esigenze del cliente/azienda partner (Fig. 4)

**Fig. 4. Modelli di *business* della CRO** (Fonte: Nostra elaborazione su osservazione dei siti Covance, Parexel Internationa, Quintiles)

<i>CRO BUSINESS MODEL</i>	<i>Transactional Outsourcing</i>	<i>Functional Outsourcing</i>	<i>Virtual Outsourcing</i>
<b>Operational Relationship</b>	Multiple providers	Preferred providers	End-to-End providers
<b>Customer Relationship</b>	Project-by project	Partnership	Integration
<b>Financial Relationship</b>	Fee For Service	Pay for performance	Co-financing
<b>Customer</b>	Fully Integrated Pharmaceutical Company (FIPCO)	Fully Integrated Network Pharmaceutical Company (FIPNet)	Virtually Integrated Pharmaceutical Company (VIPCO)



#### 4.3.1. L'Outsourcing Transazionale

Il modello transazionale rappresenta l'approccio iniziale, generalmente a breve termine, che s'instaura tra la CRO e l'azienda. Si tratta di un modello di tipo "tattico", che è stato introdotto con i primi contratti di ricerca e prevede che la CRO fornisca i servizi di competenza richiesti, nei tempi e costi prestabiliti, in base alle risorse dedicate dall'azienda a uno specifico progetto. In termini finanziari, si parla di *fee-for-service*, ovvero la CRO richiede un pagamento calcolato secondo procedure standardizzate, in relazione alle risorse-lavoro impiegate per progetto.

Tale modello può includere il cosiddetto *insourcing*, ovvero le risorse fornite dalla CRO affiancano e implementano lo staff dell'azienda e il tipo di contratto prevede l'utilizzo dei sistemi e dei processi interni, allo scopo di aumentare la scalabilità del processo, garantendo al tempo stesso la continuità del sistema aziendale.

Questa soluzione consente all'azienda di affidare contemporaneamente più progetti o più attività di un medesimo progetto a differenti CRO selezionate mediante vari meccanismi. Ciò comporta generalmente due principali svantaggi:

- l'azienda ha difficoltà a gestire una situazione complessa con elevati costi fissi imposti da ciascuna CRO;
- la CRO, che ha accesso a settori limitati dell'azienda e non stabilisce con quest'ultima un rapporto di collaborazione continuativa, ha scarse possibilità di ottimizzare la gestione del *business* aziendale, che finisce per conservare i limiti del sistema preesistente.

L'azienda conserva dunque il controllo pressoché totale sulle attività e l'intero processo di sviluppo, che sono svolti principalmente *in-house*, secondo il modello aziendale FIPCO.

La scelta dell'*insourcing* è stata adottata di recente da aziende farmaceutiche come la GSK (GlaxoSmithKline), che ha portato nuovamente al proprio interno delle risorse per la produzione e altre attività, al fine di tagliare i costi e migliorare l'efficienza dell'azienda. L'obiettivo dichiarato è stato, infatti, quello di guadagnare più controllo sull'intero processo di sviluppo dei propri prodotti, riorganizzando la R&D in *team* più piccoli, come nelle start up biotecnologiche, il cui finanziamento progredisce gradualmente con il tempo.

Anche l'azienda Eli Lilly ha scelto di recente l'*insourcing*, portando *in house* 40 ricercatori a contratto della CRO AMRI per lavorare sui propri progetti, usando i laboratori dell'azienda vacanti per la riduzione del personale e siglando un contratto di *insourcing/outsourcing* di ben 6 anni. Obiettivo: tagliare i costi del personale e favorire la collaborazione più stretta della CRO con il proprio *team*, grazie all'integrazione della forza lavoro. D'altra parte, per AMRI è utile avere come cliente Eli Lilly, che offre la struttura in cambio di *training*, *expertise* e condivisione dei risultati della ricerca, evitando alla CRO di ampliare la propria infrastruttura.

#### 4.3.2 L'*Outsourcing Funzionale*

L'organizzazione tradizionale del settore farmaceutico, tuttavia, è andata incontro a profonde ristrutturazioni nel tempo. Il mercato globale degli anni '90 dominato dai farmaci cosiddetti *blockbuster* si è trovato ad affrontare nuove e difficili sfide legate all'affermazione delle biotecnologie, che dalla ricerca di base sono riuscite a introdurre

nuovi biofarmaci diretti verso importanti *target* terapeutici, e sfide correlate ai costi sempre più elevati del processo di ricerca e sviluppo.

In questo contesto, la CRO diventa partner dell'azienda grazie all'esperienza e alle infrastrutture acquisite nel corso degli anni: si diffonde, infatti, la consapevolezza che la CRO possa rappresentare un valore aggiunto per l'azienda, supportandola nelle attività considerate *non core*, ovvero non fondamentali. Si afferma così il modello di tipo trasformatore, noto come *outsourcing* funzionale o FSP (*Functional Service Provider*).

L'azienda affida alla CRO una o più funzioni specifiche, a supporto di diversi protocolli di studio, per uno o più prodotti, in più aree terapeutiche.

Dal punto di vista operativo, le aziende scelgono di affidare la fornitura di servizi specializzati ad un numero molto limitato di CRO "preferite" (*preferred provider*), selezionate accuratamente in numero massimo generalmente di due o tre: la CRO può così ridurre i costi grazie ad un *business* incrementale; l'azienda raggiunge lo scopo di fare maggiore leva sui costi e migliorare la gestione delle diverse attività necessarie per uno sviluppo rapido ed efficace del prodotto biofarmaceutico.

Questa modalità di interazione consente di stabilire delle relazioni a più lungo termine tra la CRO, che fornisce le risorse dedicate, e lo staff aziendale, favorendo una maggiore familiarità con i progetti e i processi interni all'azienda.

Anche dal punto di vista finanziario il tipo di contratto si evolve nella direzione di una maggiore flessibilità: si tratta di un sistema cosiddetto ibrido, che include il sistema di pagamento *fee-for-service*<sup>146</sup>, ma anche un approccio di tipo FTE (*Full Time Equivalent*) ossia l'azienda versa alla CRO un corrispettivo che prevede un numero fisso di unità-lavoro a disposizione dell'azienda in un periodo definito: tali unità possono fornire in modo equivalente diverse attività di supporto all'azienda stessa in relazione agli obiettivi di quest'ultima.

In generale, il modello trasformatore/funzionale favorisce l'integrazione della CRO nel contesto aziendale, potenziando la scalabilità del processo, la produttività, l'efficienza e la qualità del servizio fornito: l'ottimizzazione dell'intero sistema consente all'azienda di poter investire anche in nuovi mercati ed utilizzando un modello organizzativo aziendale di tipo FIPNet.

---

<sup>146</sup> *Fee for service*: pagamento a prestazione



Il modello FSP (*Functional Service Provider*) è stato largamente adottato nel tempo da varie CRO, secondo schemi operativi diversi ma tutti altamente integrati con infrastrutture *fit for purpose*, ossia adatti allo scopo, o meglio allineate agli obiettivi dell'azienda, in modo da favorire un processo decisionale chiaro, rapido ed efficace nelle diverse aree di responsabilità.

Nell'ecosistema dell'integrazione delle competenze tra azienda e CRO preferite, considerati ormai come partner dell'innovazione, ci sono un numero sempre più elevato di accordi di collaborazione, che spaziano attraverso un vasto *range* di responsabilità, dalla *drug discovery* alla tossicologia preclinica, alla ricerca clinica. Esempi noti sono le *partnership* tra Covance ed Eli-Lilly, tra Aptuit e GSK, così come tra Novartis e Lonza per lo sviluppo, la fase clinica e la produzione della linea di farmaci biologici. Recente anche l'accordo di *partnership* da \$2 B del 2010 tra l'azienda farmaceutica Sanofi e Covance<sup>147</sup>, alla quale sono state affidate per un periodo di 10 anni le funzioni di supporto ai settori di *discovery*, tossicologia, chimica farmaceutica e sperimentazione clinica. Alleanze che hanno riguardato anche le attività nei Paesi emergenti: è del 2011 l'accordo secondo cui la Pfizer ha deciso di affidare una parte della sua unità di chimica farmaceutica alla CRO cinese WuXi. Allo stesso modo la Boehringer Ingelheim ha colto l'opportunità della Cina, dove aprirà nel 2016 un sito di produzione per i farmaci biologici, investendo \$45 M con il partner CRO locale ZJ Base<sup>148</sup>.

In generale, si può affermare che l'*outsourcing* funzionale è favorito rispetto all'internalizzazione delle risorse quando la tecnologia innovativa non dà possibilità di sviluppare un vantaggio competitivo sostenibile. La soluzione del network, infatti, non solo sostiene la globalizzazione, ma consente di ottenere un più alto profitto a fronte dell'opportunità di condivisione del rischio imprenditoriale<sup>149</sup>.

---

<sup>147</sup> <http://www.covance.com/investors/financial-info/press-releases/press-release.php?reqtype=releasetxt&reqid=1477501>

<sup>148</sup> [http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2013/06\\_june\\_2013\\_biopharmaceuticalsinchina.html](http://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2013/06_june_2013_biopharmaceuticalsinchina.html)

<sup>149</sup> Lo Nigro G. (2011) Abbate L. *Risk assessment and profit sharing in business networks*. Int. J. Production Economics. 131, 234–241

### 4.3.3 L'Outsourcing Virtuale

Il modello di *partnership* FSP è destinato comunque ad evolversi, in ragione del processo di trasformazione in atto del mondo biofarmaceutico. Negli ultimi anni, infatti, si è assistito ad uno scenario biofarmaceutico in crisi per una spesa sempre crescente in ricerca e sviluppo a fronte del ridotto numero di nuovi farmaci lanciati sul mercato, ad un progressivo consolidarsi della ricerca biotecnologica e una drastica riduzione della spesa farmaceutica legata ad un contesto socio-economico globalmente in crisi.

A questo si deve aggiungere l'evoluzione del contesto normativo volto a regolamentare e armonizzare l'iter di approvazione di un farmaco che, sia a livello europeo con l'EMA che negli USA con l'FDA, ha comportato un sistema di controllo molto più esigente sui prodotti e di fatto ha allungato la *timeline* di approvazione di un nuovo prodotto, riducendo ulteriormente lo spazio di tempo restante per la protezione brevettuale<sup>150</sup>.

Tutto ciò in un periodo che vede la scadenza di molti brevetti di farmaci anche biotecnologici (2014-2015) e la forte promozione a livello comunitario dei cosiddetti farmaci generici<sup>151</sup> e biosimilari<sup>152</sup>, il cui principio attivo ha perso la protezione brevettuale.

In questo scenario, si moltiplicano le alleanze strategiche tra le grandi imprese farmaceutiche (*Big Pharma*), così come tra la *Big Pharma* e la piccola azienda biotecnologica, tra le aziende e il mondo accademico della ricerca scientifica di base, a favore della valorizzazione delle idee innovative tramite la nascita di numerose *start up* di settore ed alcun *spin-off*.

Nel processo di ulteriore deverticalizzazione del mondo biofarmaceutico ed industriale in generale, la CRO si posiziona come alleato strategico fondamentale,

---

<sup>150</sup> Tale argomento è stato dibattuto nel Workshop tenutosi a Milano il 14 Novembre 2013 dal titolo "CRO in Italia: presente e futuro"

<sup>151</sup> Il *farmaco generico* è definito come imitazione di un prodotto originale privo di protezione brevettuale; quest'ultima caratteristica permette la produzione del generico a qualsiasi impresa. In linea teorica, il generico viene messo in commercio senza un marchio commerciale definito, ma sotto la cosiddetta Denominazione Comune Internazionale (DCI). (fonte [www.generici.com](http://www.generici.com))

<sup>152</sup> I *biosimilari* sono medicinali biotecnologici introdotti nel mercato farmaceutico negli anni Ottanta e non più protetti da copertura brevettuale sono commercializzati con principio attivo analogo, ma non identico, a quello del medicinale di riferimento. About Pharma "Biosimilari: definizione e caratteristiche regolatorie". 01 Ottobre 2012

diventando partner indispensabile anche nella fase di co-sviluppo di un nuovo prodotto, pure tramite la scelta del co-investimento/*joint venture*.

Si afferma dunque il modello virtuale, in cui la CRO consolida ulteriormente il suo posizionamento strategico nella gestione della gran parte delle attività *core* e *non core* dell'azienda biofarmaceutica "virtualizzata", molto spesso delocalizzate a livello globale. Si parla di anche di *full study outsourcing*, che si accompagna al modello aziendale VIPCO.

La CRO virtuale (vCRO) offre una piattaforma completa delle possibilità di collaborazione che un'azienda partner può avere a disposizione per il processo di ricerca e sviluppo di un determinato prodotto: la forza della CRO sta nel coordinare ed ottimizzare l'intero studio secondo un modello di *partnership end to end*, anche noto come *one stop shop*.

All'azienda resta il compito di creare valore e poi monitorare l'intero processo, garantendo uno scambio equo tra i *partner*, oltre ad una buona comunicazione ed un'elevata trasparenza. Ciò riduce al minimo i costi fissi per infrastrutture e staff, producendo valore in tempi più brevi e di conseguenza un ritorno sugli investimenti più rapido.

Dal punto di vista finanziario, le collaborazioni si evolvono dalla forma del contratto sulla base degli *input/attività*, al pagamento in base agli *output/performance*, prevedendo la condivisione del rischio imprenditoriale anche per le collaborazioni con le Università ed enti pubblici.

Il modello virtuale si adegua anche alle *start up* biotecnologiche, che possono così concentrarsi sul proprio *asset* di innovazione, lasciando le altre funzioni importanti per il lancio del prodotto/servizio sul mercato all'industria globale delle CRO, che potrà far leva sull'esperienza, il bagaglio di conoscenze e relazioni, e soprattutto sulla consapevolezza dei costi di processo, per garantire tempi e costi molto inferiori rispetto a quelli normalmente registrati da una gestione tutta interna.

Un esempio di *full virtual outsourcing* è rappresentato dall'accordo del 2011 con Covance e Quintiles dell'azienda farmaceutica Takeda, che ha investito circa \$5B per affidare ai due partner CRO tutte le aree terapeutiche della *pipeline*, ad eccezione dell'oncologia, per la quale essa ha in essere la *partnership* con la società *Millennium*.

Un esempio di CRO nata virtuale è InSymbiosis, una vCRO fondata nel 2005, che fornisce all'industria biofarmaceutica globale servizi altamente personalizzati per lo sviluppo del farmaco. Si basa su un modello di business *one stop shop*, con servizi altamente integrati dalla *discovery* fino al *Proof of Concept* (PoC) clinico nelle diverse aree terapeutiche, offrendo competenze scientifiche qualificate e diverse strategie di costo. Tali competenze interne rappresentano l'interfaccia per la gestione di una serie di *partner* operativi, attraverso i quali vengono forniti alle aziende biofarmaceutiche i servizi *in outsourcing*, globali e di nicchia.

Il *network* esterno virtuale lavora in modo indipendente per raggiungere le *milestone* e creare innovazione, ma è considerato parte integrante del *team*.

In un'organizzazione virtuale, il *network* consente infatti di mantenere una struttura aziendale agile, ma allo stesso tempo capace di pro-reagire al cambiamento e ridurre la variabilità nei risultati. Le potenziali fonti di rischio comunque esistono e sono legate alle notevoli risorse tangibili e intangibili messe insieme nel *network* e fra loro interdipendenti. La dipendenza, come in precedenza evidenziato, può essere infatti essere una fonte di rischio, che però funziona anche come *driver* della condivisione del profitto, che nel *network* viene stabilito in base al contributo del singolo *partner* al progetto<sup>153</sup>.

#### **4.4. Servizi offerti e risorse delle CRO**

La CRO ha ampliato nel tempo il suo portfolio servizi, coprendo segmenti di mercato molto importanti nella catena di valore del farmaco, a partire dalle sperimentazioni cliniche.

Le sperimentazioni cliniche rappresentano, infatti, una fase fondamentale nel processo di sviluppo di un farmaco, ma hanno costi sempre più elevati e tempi molto lunghi di *time to market*.

E' stato stimato che il 53% circa dei trial clinici si svolge in USA; il 24% in Europa; il 23% nel resto del mondo e che la maggior parte delle aziende farmaceutiche globali ha da tempo affidato la gestione di tali studi alle CRO, sulla base di un approccio contrattuale dettato dalle linee guida GCP (Good Clinical Practice).

---

<sup>153</sup> Lo Nigro G., Abbate L. (2011) *Risk assessment and profit sharing in business networks*. Int. J. Production Economics. 131, 234–241 .

Il mercato dell'*outsourcing* dei *trial* clinici è stato quantificato come pari a \$30.6 B nel 2015<sup>154</sup> ed è previsto aumentare principalmente per la fase II e III della sperimentazione, ma anche per la fase I, la quale dà modo allo Sponsor dello studio di bloccare il *trial* del farmaco candidato ad uno stadio più precoce dello sviluppo, nel caso in cui la sperimentazione non dia i risultati attesi<sup>155</sup>.

La CRO ha investito anche per fornire al cliente un'ampia possibilità di servizi nella fase di sviluppo precoce del farmaco, dalla *drug discovery* agli studi pre-clinici, grazie ad acquisizioni e *partnership* nel settore.

Le aziende farmaceutiche e biotecnologiche scelgono infatti di collaborare con le CRO, ma anche con le università e i centri di riferimento governativi, anche per disegnare nuovi modelli di ricerca del nuovo farmaco più rapidi ed efficaci.

GBI *research* ha stimato il mercato globale dell'*outsourcing* per la *drug discovery* pari a \$16.6 B nel 2015<sup>156</sup>, mentre per la fase preclinica il mercato è stato quantificato in \$ 3,8 B nel 2009 ed in crescita fino a \$7,9 B nel 2016<sup>157</sup>.

Tali attività richiedono un personale altamente qualificato in studi in vitro e in vivo, con esperienza in biologia molecolare, genetica, biologia computazionale e bioinformatica, nonché tossicologia e farmacologia, così come in modelli sperimentali su animali.

Tra le top CRO che si occupano di *early stage outsourcing* ci sono Charles River Laboratories, Covance e Cyprotex, che offrono servizi sia standard che personalizzati. Anche le CRO dei Paesi asiatici, specialmente India e Cina, stanno emergendo con servizi preclinici personalizzati: ad esempio Jubilant Biosys, Advinus, Shanghai ChemPartner.

In India e Cina, dal 2007 in particolare, è stato possibile osservare anche un forte aumento delle CRO in *drug discovery*, soprattutto grazie alle collaborazioni con l'Università e la Comunità scientifica locali e le grandi CRO internazionali. Un esempio è rappresentato da WuXi in Cina, la quale ha come clienti le più grandi aziende biofarmaceutiche del mondo, oppure CRO come AbMax Biotechnology, Chemizon,

---

<sup>154</sup> Visiongain-gennaio 2013: "Pharma Clinical Trial Services: World Market 2013-2023

<sup>155</sup> Bryde D.J., Joby R. (2007) *Product-based planning: the importance of project and project management deliverables in the management of clinical trials*. R&D Management 37, 4, pp. 363-377

<sup>156</sup> Vision gain - Novembre 2012: "DRUG DISCOVERY OUTSOURCING: WORLD MARKET 2013-2023

<sup>157</sup> GBI research 2011 - "Preclinical Models- Preclinical CRO's will Continue to Improve the Quality and Accuracy of Data for Targeted Therapies

Pharmaron. L'India si distingue maggiormente per la ricerca clinica a contratto, ma ci sono anche CRO specifiche per la *drug discovery*, come Advinus Therapeutics, Chemobiotek, Syngene Pvt Ltd: tale trend è stato favorito dall'introduzione della normativa TRIPS (*Trade Related Intellectual Property*) relativa alla proprietà intellettuale in vigore soltanto dal 2005 ed alla collaborazione con la FDA.

Una crescente richiesta nel settore dell'*outsourcing* biofarmaceutico è stata registrata anche per gli studi di farmacovigilanza (fase IV), che sono molto utili per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del farmaco commercializzato. Tale analisi post-marketing richiede tempi lunghi e un numero elevato di registrazioni di effetti collaterali del farmaco, ma consente allo Sponsor di approfondire la validità del prodotto e programmare la distribuzione e gli investimenti successivi. Secondo Frost and Sullivan<sup>158</sup> il mercato dell'*outsourcing* per i servizi di farmacovigilanza potrà raggiungere i \$2252 M nel 2015, soprattutto mediante lo sviluppo di tecnologie avanzate per la creazione di *database* dedicati alla rilevazione degli effetti collaterali del farmaco.

La dinamica dell'industria CRO è fortemente influenzata anche dal mercato globale dei generici, che è stato stimato da MarketLine pari a \$187.2 B nel 2011 ed in aumento a \$273.6 B nel 2016, con i generici che raggiungeranno il 85.1% del volume totale dei farmaci<sup>159</sup>.

Le aziende di farmaci generici non necessitano di attività di ricerca né di verifiche cliniche del prodotto in *pipeline*, ma soltanto di studi di biodisponibilità e bioequivalenza del farmaco generico, il cui principio attivo è già stato approvato. Il rate di *outsourcing* da parte di tale aziende è dunque molto alto, poiché la necessità primaria è quella di arrivare sul mercato prima degli altri competitor. Le CRO si stanno dunque organizzando anche per acquisire competenze in questo settore in forte espansione.

---

<sup>158</sup> World Pharmacovigilance Markets in Lifes Sciences – 2009

<sup>159</sup> "Generics: Global Industry Guide - Agosto 2012

#### 4.5. Lo sviluppo delle CRO nei Paesi Emergenti

La crescente crisi economica e la globalizzazione dei mercati degli ultimi dieci anni ha favorito fortemente lo sviluppo del settore biofarmaceutico nei Paesi emergenti dell'America latina, dell' Europa orientale e soprattutto dell' Asia, in particolare l'India e la Cina.

I fattori determinanti riguardano le sperimentazioni cliniche, che in Asia hanno raggiunto quasi il 20% dei *trial* clinici mondiali, così come le fasi più precoci del processo di ricerca e sviluppo del farmaco, e consistono principalmente nella significativa riduzione dei costi e dei tempi di lancio sul mercato di un nuovo prodotto. In tale prospettiva, il vantaggio competitivo di questi Paesi è rappresentato, senz'altro, da una ridotta austerità da parte delle Autorità Regolatorie e diverse forme d'incentivazione previste dai Governi locali, che consentono ad esempio nelle sperimentazioni cliniche una serie di agevolazioni nel reclutamento dei pazienti, nel processo di approvazione del protocollo e conclusione della fase III del *trial* clinico, con un risparmio complessivo nei costi che va dal 30 al 65% rispetto a Europa e USA. Ne consegue l'immissione più veloce sul mercato, una più lunga durata dei diritti sulla proprietà intellettuale, un vantaggio notevole sui competitor e di conseguenza un più rapido ritorno sugli investimenti (ROI) iniziali.

Tali Paesi diventano così attraenti per gli investimenti da parte del mondo farmaceutico, in particolare India e Cina, anche grazie alla possibilità di accedere ad infrastrutture ICT e cliniche all'avanguardia, cui va aggiunta l'ottima prospettiva di mercato per la vendita locale dei propri farmaci.

Ovviamente, ci sono ancora molte difficoltà per l'armonizzazione internazionale delle procedure che riguardano la tutela della proprietà intellettuale e la conduzione del processo di ricerca e sviluppo farmaceutico, ma qui s'inserisce la CRO, che nasce in questi territori come sede distaccata di grandi CRO internazionali ma che, nel tempo, si è rigenerata dando luogo a diverse CRO locali gestite generalmente da professionisti che provengono dalle aziende farmaceutiche del mondo occidentale e che hanno intuito le opportunità che offre il contesto. Tali CRO sorgono in questi luoghi con un ruolo ben definito: fare da intermediari per le aziende farmaceutiche, al fine di garantire la *compliance* degli studi clinici, l'aderenza alle normative regolatorie internazionali, il rispetto della *timeline* prestabilita. Tuttavia le CRO stanno conducendo anche una

politica di collaborazioni sul territorio con centri di ricerca e università importanti, per progetti di studio che coinvolgono alleanze strategiche con le grandi aziende farmaceutiche.

La Cina e l'India rappresentano i due Paesi dall'economia in forte espansione in cui il mercato delle CRO ha raggiunto addirittura una quota pari al 7-10 % del mercato globale.

In particolare, in Cina il mercato globale dell'industria CRO è stato valutato tra i \$3.5B e \$4.5B nel 2011-2012<sup>160</sup>, con circa 500 CRO locali operanti nel mercato cinese, ovvero il 14 % del mercato complessivo in Cina. Tra le principali ci sono la WuXi AppTec Co, la ShangPharma Corp e la Hangzhou Tigermed Consulting, con guadagni pari a \$374 M, \$94.5 M e \$29.84 M, rispettivamente.

Il mercato asiatico ha raggiunto, comunque, cifre molto alte anche in ragione di acquisizioni importanti tra il 2007 e il 2011, come quella di Wuxi Pharmatech nel 2010 da parte di Charles River Laboratories, oppure in virtù di importanti accordi di partnership tra CRO internazionali, come tra ICON e Tigermed Consulting sempre nel 2010. Grandi investimenti in Cina hanno coinvolto altre società molto note, incluse Quintiles, Covance, PPD, CRL, spinte dal basso costo del lavoro e dalle risorse disponibili; allo stesso modo aziende farmaceutiche storiche hanno stabilito alleanze strategiche con le grandi CRO cinesi: ultima, nel gennaio 2013, l'alleanza tra la Bayer e la JOINN laboratories con base a Beijing per sviluppare il biomedicale in Cina.

Il valore di mercato dell'industria CRO in India è stato, invece, di \$485 M nel periodo 2010-2011 e stimato pari a \$1 B nel 2016<sup>161</sup>, principalmente grazie alle attività di *outsourcing* delle sperimentazioni cliniche (fase I-IV), che ammontano al 5% del mercato globale e hanno portato a numerose collaborazioni con grandi CRO internazionali e aziende farmaceutiche globali in varie aree terapeutiche, compresa l'area emergente della diagnostica. Basta pensare alla Novartis, alla Pfizer o alla Eli Lilly, la quale ultima, già nel 2007, stringeva un accordo con la CRO indiana Tata Consultancy Services per l'analisi statistica e la gestione dei dati clinici.

---

<sup>160</sup> Research and Markets 2013: "China Contract Research Organization (CRO) Industry Report, 2012-2013 – Febbraio 2013

<sup>161</sup> Frost and Sullivan: "*Strategic Analysis of the Clinical Research Organization Market in India*" – Luglio 2012



La crescita del mercato CRO è anche dovuta all'autorità regolatoria dell'India, la Drug Controller General of India (DCGI), che ha adottato numerosi provvedimenti normativi per creare un ambiente regolatorio favorevole ai *trial* clinici, in termini di standardizzazione delle pratiche cliniche sperimentali e linee guida di ricerca ufficiali sulla scorta di quelle internazionali.

Cina e India hanno anche iniziato a penetrare un nuovo mercato, quello dei biosimilari, ovvero farmaci biotecnologici il cui brevetto è scaduto. Si tratta di un processo difficile, che vedrà le CMO locali, specializzate nel settore, interagire con le grandi CRO e le aziende farmaceutiche al fine di produrre questa nuova generazione di generici, il cui mercato globale raggiungerà i \$2.45 B entro la fine del 2013, ovvero circa il 2% del mercato dei farmaci biologici<sup>162</sup>. Gli anticorpi monoclonali (mAB) e l'insulina, in particolare, rappresenteranno circa il 60% del mercato dei biosimilari nel 2023, soprattutto tra il 2013 e il 2017, in cui scadranno molti brevetti di mAB blockbuster.

Intanto, Cina e India si sono già rivelati nel 2012 i leader del mercato per la produzione in tale settore, superando in ricavi globali USA, Europa e Giappone, che insieme hanno condiviso soltanto il 20% del mercato.

Nonostante la forte crescita del settore biofarmaceutico in questi Paesi, restano ancora grandi barriere all'ingresso per il mercato delle CRO, principalmente correlate al controllo della qualità e della trasparenza delle procedure nel processo di ricerca e sviluppo.

#### **4.6. La CRO 2.0**

La diffusione del modello di CRO virtuale e dell'*offshoring* si deve anche alla rivoluzione digitale in corso del settore farmaceutico.

Allo scenario finora descritto si deve, infatti, aggiungere un'altra componente importante nel processo di innovazione delle CRO, ovvero il cosiddetto *digital pharma*, che può essere identificato in tre grandi filoni: *e-clinical*, *e-health*, *e-marketing*.

---

<sup>162</sup> Visiongain Aprile 2013: "Biosimilars and Follow-On Biologics: World Market 2013-2023"

**Fig.5** Nostra elaborazione



#### 4.6.1 *e-clinical*

L'*e-clinical* nello specifico è una combinazione di tecnologia, prodotti e servizi che lavorano insieme per gestire i dati relativi alle sperimentazioni cliniche, in genere multicentriche, dai dati anagrafici dei pazienti arruolati fino ai risultati della sperimentazione stessa effettuata nei vari centri deputati. In generale, l' *e-clinical* rappresenta una soluzione tecnologica a un problema che riguarderà una serie di attività del mondo biofarmaceutico e sanitario, ovvero la gestione e la condivisione di una sempre crescente mole di dati, cosiddetti *Big Data* e *Open data*. Le abitudini di vita delle persone potenziali pazienti, la ricerca di base, i dati clinici, i fattori ambientali, sono solo un esempio delle informazioni che possono essere raccolte in modo più o meno sistematico, allo scopo di comprendere la base di molte patologie e ridurre la spesa farmaceutica tramite la medicina personalizzata. Ne è un esempio l'iniziativa di una decina tra le aziende farmaceutiche più importanti al mondo, denominata TransCelerate, che mira a raccogliere e condividere i risultati delle sperimentazioni cliniche, con esito sia positivo che negativo, in modo da ottimizzare le risorse e trarre i maggiori vantaggi dalle esperienze comuni.

Una piattaforma *e-clinical* assicura integrazione e collaborazione tra le funzioni svolte nell'ambito della sperimentazione clinica di un farmaco, una migliore qualità della comunicazione, la visibilità e la trasparenza per tutti gli stakeholder in relazione al progetto e ai dati riportati: ne consegue una riduzione del 20-30% delle risorse impiegate. In più, le *e-Solution* secondo l'analisi pubblicata di recente (Gennaio 2014)

da Markets and Markets<sup>163</sup>, Services, Buyers (Pharma/Biopharma, CROS, Healthcare Providers) & Delivery Modes<sup>164</sup> raggiungeranno una considerevole quota di mercato pari a circa \$5 B nel 2018 e rappresentano la sfida corrente delle CRO, in un periodo di così forte globalizzazione farmaceutica.

Esistono al momento sul mercato un certo numero di soluzioni *eClinical* differenti sviluppate e/o utilizzate dalle CRO, ad esempio: ePRO (electronic patient-reported outcomes), EDC solutions (Electronic Data Capture), CTMS (Clinical Trials Management System), CDMS (Clinical Data Management System), IVRS/IWRS (Interactive Voice/Web Response Systems), RTSM (Randomization and Trial Supply Management systems), diari elettronici dei pazienti e altro.

La CRO offre tale servizio agli utenti finali, costituiti principalmente dalle aziende farmaceutiche che esternalizzano i *trial* clinici e i professionisti del settore salute, sulla base di tre modelli: *licensed enterprise* (software in licenza usato localmente dal cliente), *web hosted* (server accessibile dal web su richiesta del cliente), e *cloud-based* (server virtuale). L'adozione di un *electronic medical record* (EMR) a livello globale favorirà notevolmente la raccolta di dati legati al protocollo di ricerca, l'identificazione delle popolazioni target dello studio, le analisi di fattibilità, il reclutamento dei pazienti, il *follow up* e in generale la riorganizzazione del sistema salute per la medicina 2.0.

Medidata Solutions è la CRO leader del mercato nel settore *eClinical* e ha sviluppato una piattaforma specializzata in soluzioni *cloud-based* per l'intero processo di sviluppo clinico, dal disegno dello studio clinico alla scelta del sito, pianificazione e gestione del trial reporting e analisi del business. Allo stesso modo la CRO Parexel International è proprietaria della nota piattaforma Perceptive Informatics e MyTrial data management, che si sta diffondendo molto anche nel mercato cinese, grazie ad una stretta collaborazione con l'Università di Shenyang per formare i laureati nella conduzione delle sperimentazioni cliniche e gestione dei dati.

---

<sup>163</sup> eClinical Solutions Market by Products (CDMS/EDC, CTMS, Ecoa , Randomization & Trial Supply Management, Safety

<sup>164</sup> Web Hosted, on-Premise, Cloud-Based - Global Forecast to 2018

#### 4.6.2 *e – health*

Il *digital pharma* è strettamente correlato anche ai servizi di *e-Health*, che in generale comprendono tutto ciò che riguarda la tecnologia mobile, il *web marketing*, il *social networking* e l'*e-detailing* associati al settore salute e che possono essere molto utili per meglio comprendere le necessità del cliente e di conseguenza del mercato.

Il trend dell'*e-health* è sempre ispirato a una piattaforma di tipo *open* e al *networking* e, secondo un'analisi recente<sup>165</sup> un valore del mercato globale pari a \$2 B nel 2013 è stato attribuito alla mobile *Health* (mHealth), che include tutte le tecnologie di *eHealth*, telemedicina e informatica incentrata sul settore salute.

I benefici potenziali dell'*e-Health* sono rilevanti per il miglioramento del sistema salute, tramite la raccolta e l'analisi dei dati relativi ai pazienti e/o alla popolazione in generale, così come della gestione di malattie croniche con lo scambio dei dati in remoto tra medici, pazienti e aziende, giusta l'utilizzo di dispositivi dedicati.

La CRO, anche in questo caso, può generare e trarre profitto dall'ecosistema digitale, tramite applicazioni che possono essere utilizzate da vari utenti, a partire dal comune cittadino fino ad arrivare alle strutture governative, agli ospedali e alle aziende farmaceutiche, in grado così pianificare meglio i propri investimenti.

Tra le innovazioni *smart* legate al settore salute, ispirate all'*open source* ed allo sviluppo di applicazioni mobile, è possibile citare le seguenti: i2b2, un sistema di *discovery* clinica; Indivo, un avanzato sistema di registrazione personale del proprio stato di salute; OpenMRS, una piattaforma comune per i dati medici nei Paesi in via di sviluppo; Blue Chip, per il reclutamento e l'ottimizzazione del sito di sperimentazione e l'educazione del paziente al *trial*.

Ancora, iniziative di aziende farmaceutiche come la Novo Nordisk, la quale ha creato la piattaforma DAWN per la condivisione di dati sul diabete, una patologia che sta assumendo sempre maggior importanza a livello mondiale; oppure le aziende Boehringer Ingelheim ed Eli Lilly, che lo scorso maggio hanno lanciato Complications Combat, un nuovo gioco educativo digitale incentrato sul tema del diabete di tipo 2, per conoscere meglio la community dei pazienti e i loro problemi. Anche la Novartis ha

---

<sup>165</sup> Visiongain: “WORLD MOBILE HEALTHCARE (MHEALTH) MARKET 2013-2018, eHealth, Telemedicine & Health informatics” – Aprile 2013

inserito nel proprio piano di marketing le iniziative digitali per penetrare in modo più rapido ed efficace il mercato.

#### 4.6.3. e-marketing

Il marketing digitale rappresenta un'altra fonte di *revenue* per la CRO, che sarà chiamata a sviluppare e gestire in futuro sempre più numerose iniziative di questo tipo: si tratta infatti di un *trend* positivo ma lento, perché ancora in attesa di una normativa definitiva dell'FDA per la promozione diretta al consumatore del prodotto.

In ogni caso, l'*e-marketing* rappresenta un'enorme opportunità potenziale per i fornitori di servizi in campo biomedico, dato l'elevato uso del web e delle applicazioni per dispositivi mobile da parte della popolazione e dei professionisti del settore per vari scopi: cercare e condividere informazioni sulla salute; monitorare i bio-dati e le terapie personalizzate, soprattutto in caso di malattie croniche; effettuare programmi di prevenzione; controllare i dispositivi medico-diagnostici a distanza.

#### 4.7. CRO: piattaforma dell'innovazione

La CRO è un'organizzazione che supporta le aziende farmaceutiche, biotecnologiche e dei dispositivi medici con servizi di ricerca esternalizzati sulla base di un contratto. I servizi possono includere la ricerca applicata, la ricerca preclinica e clinica, la commercializzazione e la consulenza strategica, insieme alla gestione di una piattaforma digitale.

La CRO ha modificato nel tempo il suo modello di *business*, mantenendo però sempre costante il suo valore fondamentale: fornire un supporto efficiente, dal punto di vista tattico e strategico, al settore biofarmaceutico. Le caratteristiche principali della CRO restano, infatti, la consapevolezza del rapporto costo-beneficio di ogni operazione e un sistema aperto in termini di *know-how* e potere d'investimento.

Il valore è stato preservato negli anni dalla CRO grazie all'implementazione di risorse, attività, clienti/partner, infrastrutture/canali per soddisfare le esigenze dei propri clienti, così come le modalità operative e finanziarie relative alla fornitura di servizi specializzati.

La CRO si fa dunque promotrice e interprete del cambiamento, dettando al mondo biofarmaceutico, e non solo, la regola principale del business: l'innovazione continua, in un mercato di riferimento in continua evoluzione.

La CRO s'inserisce ora in uno scenario biofarmaceutico di R&D virtuale, in cui la competenza *core* delle aziende farmaceutiche del futuro sarà principalmente quella di sviluppare, attraverso una serie di discipline differenti, la capacità di *networking* e *partnering*, ovvero di interagire con organizzazioni virtuali e combinare tutte le risorse a disposizione per valorizzare il processo, il prodotto e l'azienda nel suo complesso.

In questo contesto, un efficace *outsourcing* ha proprio il ruolo di apportare continuamente competenze, modi di pensare e forme organizzative innovativi, non sempre presenti in molte aziende.

La CRO diventa dunque una piattaforma che si può definire di *netsourcing*, in cui si crea una rete di collaborazioni e competenze tale da rispondere alle esigenze di tutti i possibili *stakeholder*, fino ad arrivare al paziente/utente finale, che potrà usufruire di un prodotto/servizio innovativo, efficace e personalizzato.

#### **4.8. Le CRO nel panorama italiano**

Negli ultimi decenni, anche in Italia hanno cominciato a diffondersi le *Contract Research Organization*, in grado di seguire l'intero processo di produzione e sviluppo del prodotto, distribuite principalmente in prossimità di aziende che operano nel settore biofarmaceutico.

Le numerose CRO italiane di minori dimensioni rivelano una realtà costituita da un mercato di nicchia che richiede competenze specializzate e l'intermediazione tra le piccole aziende biotecnologiche, le *start-up* e gli *spin off* di settore con le cosiddette *big pharma* e le autorità sanitarie locali e internazionali.

In Italia, è presente l'AICRO (Associazione Italiana *Contract Reserch Organization*) composta attualmente da 13 membri che sono per lo più sedi italiane di grandi aziende multinazionali (Chiltern International, ICON plc ,INC Research Italia S.r.l., Medidata S.r.l., Parexel International S.r.l., Phidea Group S.r.l., Pierrel Research Italy S.p.a., PPD Italy S.r.l, PRA International, Premier Research Group S.r.l. Quintiles S.p.a.

SynteractHCR Inc. ,TFS). Questa associazione nata nel 2004 ha come propri obiettivi quelli di:

- promuovere l'utilizzo delle G.C.P. (Good Clinical Practise) nella sperimentazione clinica e delle altre normative di riferimento (GLP, GMP, etc.) nonché delle linee guida nazionali ed internazionali, ove applicabili, indipendentemente dall'avvenuta registrazione del farmaco sperimentato;
- assicurare gli standard di qualità nella pratica dei membri;
- rappresentare le posizioni dei soci su questioni riguardanti la ricerca clinica;
- rappresentare i membri delle Società di fronte alle Autorità Regolatorie sia a livello nazionale sia internazionale;
- collaborare con altre autorità competenti e/o Ordini e Associazioni riconosciuti allo scopo di sviluppare ulteriormente la ricerca clinica, tenendo particolarmente conto della sicurezza del farmaco;
- promuovere una corretta informazione riguardo la ricerca clinica attraverso i media<sup>166</sup>.

L'Aicro segue con attenzione quanto indicato da: Farmaindustria, ACRO (Association of Clinical Research Organization), EUCROF (European CRO Federation), AIFA (Associazione Italiana del Farmaco), European Medicine Agency, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (Settore Salute) , FDA (U.S. Food and Drug Administration) in quanto possono fornire parametri guida e informazioni sulle attività sviluppate dalle CRO membri dell'Associazione.

Proprio l'AICRO insieme a SSFA (Società di Scienze Farmacologiche Applicate) ha organizzato un *Workshop* dal titolo "*Cro in Italia: presente e futuro*", svoltosi a Milano il 14 Novembre 2013, nel corso del quale sono state dibattute le principali problematiche e criticità che interessano il settore CRO e in particolare:

- il futuro della sperimentazione clinica, degli attori principali dei cambiamenti e delle opportunità nel panorama delle CRO in Italia<sup>167</sup> e, segnatamente, del ruolo dei comitati etici che influiscono notevolmente sull'operato delle stesse CRO;

---

<sup>166</sup> [www.aicro.it](http://www.aicro.it)

<sup>167</sup> Intervento del Dott. C. Tomino ( AIFA)

- la diffusione non solo delle CRO nel nostro Paese ma anche all'estero e soprattutto nei Paesi Emergenti<sup>168</sup>, evidenziando quindi le nuove prospettive territoriali delle CRO;
- il caso TransCelerate – citato anche nel paragrafo dell'*e-clinical* - come nuova realtà imprenditoriale del settore *biopharma*, fondata sulla *coopetizione* ossia la capacità di ottenere vantaggi sia della competizione sia della cooperazione, diventando così un nuovo modello strategico (in linea con l'*open innovation*) e potenziale punto di riferimento della ricerca clinica industriale<sup>169</sup>,
- l'importanza del settore farmaceutico come patrimonio che l'Italia non può perdere<sup>170</sup>,
- il difficile processo di selezione di una CRO da parte dello sponsor<sup>171</sup>,
- i cambiamenti nell'ambito della ricerca clinica ed l'avanzare del ruolo delle CRO<sup>172</sup>,
- gli aspetti legali relativi ai ritardi della pubblica amministrazione<sup>173</sup>.

All'interno dello stesso *workshop*, è stato presentato uno studio eseguito dal gruppo di lavoro dello SSFA<sup>174</sup>, con l'obiettivo di fotografare il fenomeno CRO in Italia. La *survey* è stata inviata ad un campione di CRO tratto dall'*11° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2012*. Il questionario poneva quesiti su dati identificativi, fatturato, clienti, tipologia di studi clinici, informazioni sul personale, certificazione e audit. Hanno risposto al questionario 24 società: 11 CRO Italiane, 8 affiliate e 5 CRO *no monitoring*.

Sotteso alla *survey*, vi è un progetto di ricerca preordinato a descrivere la struttura e l'organizzazione aziendale delle CRO in Italia. Nell'ambito del *workshop*, gli organizzatori hanno chiaramente rappresentato come si attendessero un maggior

<sup>168</sup> Dott. S. Marini (EUCRAF) - In particolare è emerso che tra i veri paesi emergenti oltre la Cina o l'India, spiccano l'Europa Orientale.

<sup>169</sup> Dott.ssa B. Grassi, EU Clinical Operations Head, GSK On behalf of TransCelerate Italy

<sup>170</sup> Dott.G. Caruso, Capo Area Ricerca, Direzione Tecnico Scientifica

<sup>171</sup> Dott. S. Giro Global Medical & Regulatory Affairs Responsible for Global Outsourcing and Contract Management EU BRACCO IMAGING S.p.A.

<sup>172</sup> Dott.ssa Antoinette van Dijk Direttore Scientifico AICRO Senior Director INC Research

<sup>173</sup> Prof. Avv. Francesco Goisis Of Counsel Baker&McKenzie, Milano Straordinario di diritto amministrativo, Università degli Studi di Milano

<sup>174</sup> Dott. G. Fiori Direttore Scientifico Medidata s.r.l. e Dott. L. Godi Managing Director SynteractHCR Italia S.r.l



riscontro ad opera degli intervistati, salvo riconoscerne le ragioni nella politica delle CRO di diffidenza a divulgare all'esterno informazioni.

#### 4.8.1 *Inquadramento normativo in Italia delle CRO*

Le CRO italiane sono attualmente regolamentate dal Decreto Ministeriale del 15 Novembre 2011 (in GURI n. 11 del 14 Gennaio 2012)<sup>175</sup> che reca disciplina di dettaglio della materia nell'alveo della cornice normativa sovraordinata previgente.

**Tabella 1.** Fonti della disciplina normativa delle CRO

<b><i>Decreto Ministeriale 15 luglio 1997</i></b>	Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale. 191 del 18 agosto 1997
<b><i>Decreto legislativo 24 giugno 2003, n.21</i></b>	Pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.184 del 9 agosto 2003, recante «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle norme della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico». In particolare, l'art. 20, comma 3, prevede che con decreto del Ministro della salute sono stabiliti i requisiti minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione connesse con la medesima, e considerato che tali organizzazioni si identificano con le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) di cui al paragrafo 1.20 dell'allegato 1 al richiamato decreto ministeriale 15 luglio

<sup>175</sup> <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/decreto-ministeriale-15-novembre-2011>

	1997
<b><i>Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200</i></b>	<p>Publicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale. 261 del 9 novembre 2007, recante «Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali». In particolare, l'art. 6, comma 3, disciplina la possibilità di delega delle proprie funzioni da parte del promotore a società, istituzioni od organizzazioni, nonché persone fisiche, in possesso dei richiamati requisiti minimi.</p>
<b><i>Decreto del Ministro della salute 31 marzo 2008.</i></b>	<p>Recante «Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali».</p>

Il D.M. del 15 Novembre 2011 stabilisce i requisiti minimi per le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei Medicinali. In particolare:

a) Nell'art. 1 sono evidenziati gli ambiti di applicazione ossia i requisiti minimi di cui devono essere in possesso le organizzazioni private o qualsiasi altro organismo, cui il promotore della sperimentazione ha affidato una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione cliniche.

b) Nell'art. 2 invece sono riportate le definizioni:

- delle CRO,
- delle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP),
- del Promotore della sperimentazione (sponsor),
- del Monitor,
- dell'Assicurazione di Qualità (QA),
- della Verifica e auditing,
- del Responsabile della verifica e Auditor,

- del Direttore medico o scientifico,
- del Responsabile statistico,
- del Monitor esperto,
- dell'Auditor esperto,
- della Sperimentazione.

c) L'Art. 3 individua i *requisiti minimi generali*, che le CRO devono soddisfare per poter operare:

- requisiti di carattere organizzativo e strutturale;
- requisiti di qualità;
- requisiti di aggiornamento del personale.

Inoltre le CRO dovranno dotare il proprio personale di determinati requisiti qualora svolgano:

- attività di monitoraggio (Art. 4);
- attività di auditing sulle sperimentazioni e sui centri sperimentali (Art. 5);
- attività di analisi statistica di dati provenienti da sperimentazioni cliniche (Art. 6).

d) All'art. 7 sono previsti casi in cui possono operare CRO in deroga dei requisiti precedenti.

Quanto precede dimostra che la disciplina giuridica delle CRO impone a queste ultime, sotto il profilo della struttura, delle risorse e del funzionamento, condizioni particolarmente onerose ai fini della propria operatività. Trattasi, peraltro, di condizioni cui si aggiunge, ovviamente, la disciplina rigidissima, di rilievo comunitario ed internazionale, in tema sperimentazione clinica<sup>176</sup> posta dall'AIFA. Il tutto a dimostrazione del delicatissimo ruolo svolto dalle CRO nel quadro della Ricerca e Sperimentazione cui corrisponde l'attenzione dei regolatori nel dettare regole rigide per consentire il loro funzionamento.

---

<sup>176</sup> <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>

## Capitolo 5

### Ricerca empirica sulle CRO in Italia

#### 5.1. Metodologia della ricerca

L'esigenza di uno studio sulle CRO in Italia muove dalla necessità di comprendere se, ed in quale misura, quanto registrato nel settore biofarmaceutico, a livello mondiale, si sia manifestato anche nel nostro Paese.

Il settore farmaceutico italiano ha certamente risentito – e pesantemente - della crisi economica globale degli ultimi anni; ma è innegabile che, alla crisi globale, si accompagni, da qualche decennio, una crisi interna al settore destinata ad aggravare la sofferenza complessiva delle imprese che in esso operano.

In tale contesto - allo stesso tempo segnato per via endogena ed esogena - maggiore e crescente rilevanza, invece, hanno registrato le biotecnologie, considerate, da subito, come l'opportunità attorno alla quale costruire non solo nuova imprenditorialità, ma pure la rinascita delle grandi imprese farmaceutiche.

Collaborare al fine di poter condividere rischi, capitali e conoscenze estremamente specializzate, e per produrne ulteriori, diviene, per questa via, la parola chiave per gli operatori del settore.

È su tale sfondo che si inserisce la nascita delle CRO, che vengono individuate come un validissimo interlocutore per fornire, in *outsourcing*, servizi relativi – in un primo momento - alla fase clinica e - successivamente - alla fase pre-clinica ed alla

farmacovigilanza, nonché per apprestare ulteriori e diversificate prestazioni comunque legate al settore.

In Italia, Ernst & Young pubblica annualmente specifici *report* che fotografano la situazione farmaceutica e biotecnologica del Paese.

In questi rapporti sono illustrati i dati relativi alle imprese presenti sul territorio ed al loro fatturato; i dati concernenti i farmaci biotecnologici attualmente in commercio e quelli in sperimentazione; lo stato attuale della normazione del settore e l'iter legislativo di approvazione di un farmaco; le criticità del settore stesso ed i suoi punti di forza.

Nessuna menzione delle CRO, tuttavia, si rinviene nei report esaminati.

Si tratta di osservazione che non produce significativo stupore, laddove si consideri l'estrema difficoltà che caratterizza il reperimento dei dati relativi alle CRO, mancando, infatti, uno specifico database che ospiti l'elenco di tali società in Italia.

Il punto di partenza della ricerca - e quindi la "*popolazione di riferimento*" per effettuare lo studio e l'indagine - è rappresentato da un documento di recente elaborazione ossia l'elenco delle CRO pubblicato nell' "*11° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2012*" .

Si tratta, in maggior dettaglio, di una lista in cui vengono indicate le *Contract Research Organizations* coinvolte nelle procedure di registrazione dello studio in OsSC (*Osservatorio italiano sulle sperimentazioni cliniche*) e che, come detto, è stata presentata solo nell' 11° Rapporto.

In alcuno dei *Report* precedenti, difatti, né in quello successivo del 2013, un tale (o diverso) elenco è stato reso disponibile.

Anzi, allo stato, questo elenco rimane l'unica fonte in cui sono "censite" le CRO in Italia<sup>177</sup>.

Nell'elenco in questione sono riportate 96 CRO: alcune rappresentano sedi italiane di multinazionali, le altre, invece, sono società sorte direttamente nel nostro Paese.

Di seguito, pertanto, per semplificare l'esposizione dei dati, ci riferiremo, convenzionalmente, alle CRO nate nel nostro Paese con la locuzione "CRO italiane", mentre useremo la locuzione "CRO multinazionali" per indicare le sedi italiane di CRO multinazionali.

---

<sup>177</sup> Tale elenco costituisce la popolazione di riferimento anche per lo studio congiunto condotto da AICRO e SSFA presentato nel Convegno tenutosi a Milano il 14 Novembre 2013, di cui si è detto nel capitolo precedente.

Ai fini dello svolgimento dell'indagine – effettuata, come si vedrà, mediante la somministrazione di un questionario via mail - si è reso necessario, preliminarmente, acquisire tutti gli indirizzi *e-mail* delle CRO, elaborando, conseguentemente, una *mailing list*.

Quest'ultima è il risultato di una ricerca mirata, realizzata, anzitutto, mediante navigazione in internet sui siti allestiti dalle società. Qualora il reperimento dell'indirizzo mail non è stato rinvenuto dal sito sociale si è provveduto a recuperarlo attraverso telefonate dirette. In questa fase di ricerca, è stato peraltro acquisito all'indagine che molte delle società presenti nell'elenco non hanno sedi, in senso tecnico, in Italia, ma, più semplicemente, mere domiciliazioni. Altre società ancora, poi, pur presenti nell'elenco, non risultano invece operative.

A seguito di questa propedeutica selezione - che esclude dalla platea investigata soggetti privi di operatività ovvero di mera rappresentanza - i questionari sono stati inviati a n. 50 CRO, utilizzando il programma *Survey Monkey*.

Alle aziende intervistate, dunque, era reso possibile rispondere, direttamente, tramite l'accesso ad un link, mentre i dati sarebbero stati subito acquisiti dal programma utilizzato.

Il questionario è stato strutturato, prevalentemente, con domande a risposta multipla, in modo che risultasse più facile e veloce la compilazione ad opera dell'intervistato.

Solo poche domande sono state lasciate aperte, nell'obiettivo di riportare informazioni aggiuntive di tipo qualitativo: in sintesi, la strutturazione del questionario ha risposto alla duplice esigenza di rivelarsi semplice e discreto.

La scelta di utilizzare *range*, inoltre, ha prevenuto possibili omissioni nelle risposte per ragioni di riservatezza.

Il questionario si articola in complessive dieci domande, di cui alcune sono anagrafiche (le prime cinque) e le altre (le seconde cinque) non anagrafiche.

Attesa la penuria di dati in tema di CRO in Italia, di cui sopra si è detto, è evidente come il fine delle domande anagrafiche risponda alla necessità di individuare le varie tipologie di CRO intervistate ed acquisire, conseguentemente, maggiori e più articolate informazioni sulle stesse.

Le domande non anagrafiche, invece, mirano a comprendere quale strategia e modello di business le CRO in Italia hanno adottato e stanno adottando e se, tali scelte, rispecchiano quelle effettuate dalle CRO internazionali.

Nello specifico si riporta la *survey* inviata alle CRO intervistate.

Nella domanda n. 1 si richiedono informazioni sulla sede principale della CRO, indicando anche il decennio di costituzione: in questo modo, è possibile comprendere se la diffusione delle CRO costituisce o meno un fenomeno piuttosto recente<sup>178</sup>.

1	Indicare quando e come è stata fondata in Italia la CRO				
	a	b	c	d	e
	anni '70	anni '80	anni '90	anni 2000	ultimi 5 anni
<b>A</b> - come sede principale di una società nata da imprenditori italiani					
<b>B</b> - come sede distaccata di una società multinazionale					

La seconda domanda riguarda l'origine della CRO, ossia se essa è nata come una comune *start up* o come *spin off* (accademico o industriale) o ancora da altro. Questa domanda è stata posta per comprendere, in particolare, quanto significativa fosse la presenza anche in questo settore degli *spin off* accademici.

2	Indicare l'origine della CRO in Italia
<b>A</b>	Start up d'impresa
<b>B</b>	Spin off industriale
<b>C</b>	Spin off accademico
<b>D</b>	Specificare altra origine della CRO

La terza e quarta delle domande poste, invece, si riferiscono alle dimensioni dell'impresa in termini di numero di dipendenti e fatturato<sup>179</sup>. Relativamente al numero dei dipendenti, è stato richiesto di specificare la percentuale di essi titolare di un

<sup>178</sup> In riferimento alla scelta "anni 2000", nella domanda è stato evidenziato che il periodo considerato era 2000 – 2008. Difatti le CRO costituite dal 2009 rientrano nella risposta "ultimi 5 anni".

<sup>179</sup> La classificazione fa riferimento alla *Raccomandazione 2003/361/CE della Commissione, del 6 maggio 2003, relativa alla definizione delle microimprese, piccole e medie imprese, testo integrale dell'atto (GUCE L 124 del 20.05.2003)*.

dottorato di ricerca, anche al fine di capire se il titolo in questione risulti spendibile nel settore.

3	Indicare le dimensioni delle CRO	
	A	Micro (meno di 10 dipendenti)
	B	Piccola (meno di 50 dipendenti)
	C	Media (meno di 250 dipendenti)
	D	Grande (più di 250 dipendenti)
		indicare in % il num. Dipendenti con dottorato di ricerca
4	Indicare il fatturato medio annuo della CRO	
	A	Inferiore a 2 milioni di euro
	B	Inferiore a 10 milioni di euro
	C	Inferiore a 50 milioni di euro
	D	Superiore a 50 milioni di euro

La quinta domanda chiede alle imprese intervistate se esse sono state oggetto di operazioni straordinarie, come fusioni, scorporazioni, acquisizioni ecc. La domanda è stata posta per comprendere se, anche in Italia, si è reso necessario ricorrere a queste operazioni, ridefinendo la struttura societaria, per rendere realizzabile la *mission* delle CRO, così come è avvenuto per molte società internazionali.

5	Dalla sua fondazione ha subito operazioni straordinarie	
	A	Fusione aziendale
	B	Acquisizione aziendale
	C	Scorporazione aziendale
	D	Nessuna operazione
		In caso affermativo specificare con quale azienda

Le domande dalla 6 alla 10 attengono, più direttamente, agli obiettivi della ricerca. La domanda n. 6 chiede alle imprese se esse siano titolari o contitolari di diritti di proprietà intellettuale. Per loro natura, infatti, le CRO gestiscono conoscenza e collaborano con altre società. E' stato interessante comprendere, dunque, se le CRO producono o co-producono proprietà intellettuale.



6	Indicare se la CRO è titolare o contitolare di PI		
	a	b	c
	CRO unico titolare	CRO contitolare	CRO non titolare
<b>A</b> - Brevetti per tecnologie innovative			
<b>B</b> - brevetti per prodotti farma innov.			
<b>C</b> - Copyright			
<b>D</b> - Altro da specificare			

La domanda n. 7 chiede di indicare i servizi offerti, seguendo, inoltre, un criterio temporale. Le risposte “DA SEMPRE” e “ULTIMI 5 ANNI” sono considerate come risposte affermative in quanto indicano che, quel servizio, fa parte del *core business* della CRO. La distinzione tra le due risposte permette di evidenziare se, negli ultimi anni, le CRO hanno modificato il proprio portafoglio servizi.

La risposta “MAI” è invece la risposta negativa e porta alla ragionevole conclusione che non c’è alcuna intenzione, ad opera della CRO, di fornire quel determinato tipo di servizio; mentre con la risposta “IN FUTURO” si ha la possibilità di comprendere se c’è l’intenzione o l’idea di poter ampliare, in futuro appunto, la gamma dei servizi attualmente resi dalla CRO.

7	Che tipo di servizi offre la CRO nell'ambito della R&S .....			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
<b>A</b> - Ricerca applicata				
<b>B</b> - Studio pre-clinico				
<b>C</b> - Studio Clinico (Fasi I - II - III)				
<b>D</b> - Piattaforma digitale e clinical				
<b>E</b> - Marketing				
<b>F</b> - Farmacovigilanza				
<b>G</b> - Consulenza Strategica				
<b>H</b> - Affari Regulatori				
<b>I</b> - Formazione				
<b>F</b> - Specificare altre attività				

La domanda n. 8 chiede di indicare con quali clienti/partner le CRO hanno rapporti, seguendo lo stesso criterio temporale della domanda precedente. Ciò per comprendere se ci siano state, nel corso del tempo, modifiche del portafoglio clienti/partner e se ci sia la possibilità che certe relazioni nascano in futuro.

8	Quali sono i clienti/partner della CRO e da quanto tempo:			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
<b>A</b> - Grandi aziende farmaceutiche				
<b>B</b> - Medie/piccole aziende pharma				
<b>C</b> - Piccole aziende biotecnologiche				
<b>D</b> - Università				
<b>E</b> - Centri di ricerca pubbl./priv.				
<b>F</b> - Organizz. Ricerca no profit				
<b>G</b> - Strutture ospedaliere				

Sulla base dello stesso elenco clienti, nella domanda n. 9, si è invece richiesto di indicare la tipologia di rapporto che si è instaurata con essi. La risposta a tale quesito permette di comprendere se il classico contratto di *outsourcing* stia cedendo il passo alla *strategic partnership*, così come è accaduto per alcune grandi CRO internazionali<sup>180</sup>.

Nel quesito viene specificato che per *outsourcing* s'intende un contratto di collaborazione a breve termine che stabilisce il pagamento dei servizi offerti dalla CRO sulla base delle attività svolte per l'azienda/cliente; mentre per *Strategic Partnership* s'intende un contratto di collaborazione a lungo termine che stabilisce il pagamento dei servizi offerti dalla CRO sulla base dei risultati ottenuti per l'azienda/cliente e prevede la condivisione di risorse fisiche e/o intellettuali

In relazione a questa domanda, il questionario somministrato ha accordato all'intervistato la possibilità di rispondere affermativamente anche ad entrambe le tipologie, nonché la possibilità di indicare anche l'ipotesi di insussistenza di alcuna delle due.

<sup>180</sup> Le Strategic Partnership costituisce un modello relazionale e di business tra CRO ed Aziende Biofarmaceutiche che tende al superamento dell'outsourcing inteso come esternalizzazione di un servizio/attività a fronte del pagamento di un corrispettivo predeterminato. In particolare, la Strategic Partnership rappresenta un'alleanza/collaborazione, a medio – lungo termine, tendenzialmente preordinata ad un efficientamento dei tempi e dei costi relativi alla ricerca e sperimentazione, nonché alla condivisione dei rischi. Per approfondimenti relativi a concreti esempi di Outsourcing e Strategic Partnership, si rinvia a quanto esposto sul sito della società multinazionale Covance (<http://www.covance.com/products/strategic-partnering/index.php>).

9	Che tipo di relazioni la CRO sceglie con il cliente:		
	a	b	c
	Outsourcing	Strategic Partnership	Nessuna relaz
<b>A</b> - Grandi aziende farmaceutiche			
<b>B</b> - Medie/piccole aziende pharma			
<b>C</b> - Piccole aziende biotecnologiche			
<b>D</b> - Università			
<b>E</b> - Centri di ricerca pubbl./priv.			
<b>F</b> - Organizz. Ricerca no profit			
<b>G</b> - Strutture ospedaliere			

L'ultima domanda, la n. 10, invece, richiede informazioni circa il fenomeno della diffusione delle attività e delle collaborazioni delle CRO intervistate nei Paesi BRICS. È stato infatti chiesto, sempre seguendo il criterio temporale sopra descritto, se e in quale Paese, o meglio, quale determinata area geografica<sup>181</sup>, le CRO hanno deciso di svolgere le attività o collaborazioni: fenomeni, questi ultimi, che possono sottendere la delocalizzazione e/o mirare ad essa. Si precisa infatti che la delocalizzazione è una tendenza, riscontrabile in ogni settore produttivo, molto diffusa negli ultimi anni e che è funzionale a sfruttare i vantaggi competitivi offerti dalla area geografica prescelta (contesto normativo più favorevole, procedure di validazione dei farmaci, costi di produzione e del lavoro ect.).

In conseguenza, era necessario comprendere se, anche in Italia, sia avvenuto lo stesso negli ultimi anni; in quali Paesi prevalentemente e quali siano le prospettive future. Si delinea così un quadro di insieme che vede in discussione la competitività dell'Italia nella prospettiva delle CRO.

10	Indicare se la CRO svolge attività/collaborazione nei P.E.:			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
<b>A</b> - Europa Orientale				
<b>B</b> - America Latina				
<b>C</b> - Asia				
<b>D</b> - Sud Africa				
	Specificare il paese con cui si collabora			

Per ottenere risultati più attuali e fedeli possibili, il primo invio dei questionari è avvenuto a fine giugno 2013. A settembre 2013, inoltre, è stato effettuato un secondo

invio dopo aver sollecitato, nuovamente, le CRO per via telefonica. La *deadline* del questionario è stata fissata al 31 ottobre 2013.

La prima fase dell'analisi è stata impiegata per la codifica dei risultati. Ciò è avvenuto assegnando a ciascuna potenziale risposta un riferimento letterale singolo ("A", "B" etc.) ovvero articolato ("Aa", "Ab", "Ba", "Bb", etc. nel caso di risposte a matrice). Il vantaggio di tale codificazione delle opzioni a disposizione dell'intervistato sta nel fatto che, ad ogni opzione selezionata in concreto, viene assegnato il valore 1, mentre, nel caso di opzione non selezionata, il valore assegnato è 0. È così possibile, ai fini dell'analisi descrittiva dei risultati, comprendere immediatamente, per ogni quesito, quante volte una certa opzione è stata selezionata, ricavandone, conseguentemente, il dato in percentuale. Non solo. È infatti possibile, attraverso questa metodologia, ottenere ed isolare i dati parziali che si desiderano evidenziare. Nel caso di specie, per esempio, si è proceduto ad estrapolare i dati relativi alle sole CRO italiane e quelle multinazionali: è stato così possibile analizzare le differenze tra le due tipologie e confrontarle. Analogamente, sono stati estrapolati ed osservati i dati in funzione delle caratteristiche dimensionali, dell'origine, del fatturato delle CRO.

A sostegno dell'analisi descrittiva appena esposta è stata effettuata un'ulteriore analisi basata sullo studio delle correlazioni, con la quale si evidenzia l'eventuale relazione lineare tra le variabili oggetto di analisi. Assumendo che il campione sia rappresentativo della popolazione, sono state effettuate anche considerazioni di natura inferenziale<sup>182</sup>. Le variabili messe in "correlazione" sono le stesse messe a confronto nell'analisi descrittiva (ad esempio relazione tra CRO italiane e dimensione, fatturato, attività svolte, partner ect.).

Per realizzare questo tipo di analisi, si è reso necessario ricodificare le risposte in modo da rendere le variabili (dimensione, fatturato, attività svolte, clienti/partner, sede, tipologia di rapporto etc.) leggibili dal programma statistico utilizzato – in questo caso STATA.

Sono state messe in correlazione tutte le variabili ritenute interessanti (come da risultati in appendice) e sono emerse quasi sempre relazioni lineari sia positive che

---

<sup>182</sup> L'inferenza statistica è una metodologia che trae conclusioni sulla popolazione attraverso informazioni ricavate dal campione, il quale deve essere rappresentativo della popolazione e quindi solitamente individuato con un campionamento casuale in cui tutti gli individui della popolazione hanno la stessa probabilità ad essere inclusi nel campione. Fonte: Blalock H.M.j.(1960) *Social Statistic*. McGraw-Hill . NY

negative<sup>183</sup>, perfettamente corrispondenti alle informazioni ottenute dall'analisi descrittiva. È emerso però che poche correlazioni sono risultate “significative”<sup>184</sup>- assumendo che sono statisticamente significative quando  $p < 0,05$ .

Espletata l'analisi del questionario, l'attenzione si è rivolta ad una ulteriore analisi concernente le eventuali pubblicazioni scientifiche prodotte dalle CRO osservate. In una prospettiva di condivisione del sapere, appare interessante stabilire se, di là dalla erogazione di servizi, si debbano alle CRO anche pubblicazioni scientifiche che portano alla divulgazione di analisi, dati, conoscenze scientifiche, studi e lavori e, ancora, se una tale produzione si avvalga anche della partecipazione fattiva di Università.

Per tale finalità, è stata utilizzata la banca dati “Scopus” in quanto ritenuta capace di operare una pertinente sintesi quali/quantitativa dei risultati ricercati, specie perché continuamente aggiornata. Al fine di ottenere informazioni attuali, la rilevazione è stata effettuata il 21 gennaio 2014 e sono state analizzate tutte le CRO che hanno risposto al questionario. Per ciascuna, è stato rilevato il numero di pubblicazioni in cui l'autore dichiarava l'affiliazione alla CRO medesima e l'eventuale numero di pubblicazioni che indicava la partecipazione di Università.

## 5.2. Analisi dei Dati

Effettuata la selezione preliminare di cui sopra si è detto, il questionario è stato somministrato alle n. 50 CRO indicate nella tabella di sotto riportata.

**Tabella 1** Ubicazione delle CRO

<b>ELENCO CRO</b>	<b>Ubicazione</b>
KANTAR HEALTH	Milano
MEDPACE	Milano
ACCELERA	Neviano (MI)
BIOIKOS	Bologna
CRONO SRL	Milano
HIPPOCRATES RESEARCH	Genova

<sup>183</sup> Relazione lineare positiva si ha quando al crescere di una variabile cresce anche l'altra. Relazione lineare negativa si ha quando al crescere di una variabile, l'altra diminuisce.

<sup>184</sup> Per *significatività* si intende che ciò che è stato osservato difficilmente è dovuto al caso. Nella fattispecie, invece, i valori indicanti la significatività erano tutti maggiori del parametro 0,05. In conseguenza la relazione che emerge è del tutto casuale.

RICERCHE NUOVE	Navacchio (Pisa)
INNOPHARMA	Desio (Monza e Brianza)
ECRON ACUNOVA	Bergamo
INC RESEARCH ITALIA	Saronno (Varese)
PIERREL RESEARCH	Sesto San Giovanni (MI)
CHILTERN	Milano
CROMSOURCE	Milano
PAREXEL	Milano
QUINTILES	Cassina De' Pecchi (MI)
SYNTERACTHCR	Ciampino (Roma)
PRA INTERNATIONAL	Milano
COVANCE	Roma
ICON CLINICAL RESEARCH	Milano
MEDIDATA	Modena
INFORMACRO	Roma
PHIDEA GROUP	Corsico (MI)
PPD	Segrate (MI)
	Segrate (MI)
TFS CRO	Roma
CLINICAL TRIAL CONSULTING	Roma
SINTESI RESEARCH	Milano
PREMIER RESEARCH	Milano
CRO ALLIANCE	Mendrisio (Chieti)
QB GROUP	Padova
	PAVIA
GB PHARMA SERVICE	Roma
OPIS	Desio (Monza e Brianza)
MEDIOLANUM CARDIO RESEARCH	Milano
CROMNIA SRL	Roma
IST. RIC. FARMACOLOGICHE M. NEGRI	Milano
ORION CRO	Roma
CLIREST	Ferrara
CD PHARMA	Milano
OPBG CLINICAL & RESEARCH SERVICES	Roma

EMS - EUROPEAN MEDICAL SERVICES	Mede (Pavia)
LB CLINICAL TRIAL MANAGEMENT	Cantù (Como)
EUDAX	PAVIA
	Milano
	Siena
NEXTRASEARCH	Granze (PD)
FOURPHARMA	Sulmona (AQ)
MEDI SERVICE	Agrate Brianza (MB)
	Genova
PSI	Gessate MI
FARMASTUDIO	Rovigo
WORLD WIDE CLINICAL TRIAL	Roma
SGS CLINICAL RESEARCH	Milano
CLINICAL RESEARCH TECHNOLOGY	Salerno
THEOREM CLINICAL RESEARCH	Cassano D'Adda (MI)

Come emerge dalla tabella di cui sopra, oltre il 70% del campione è localizzato nelle regioni del Nord Italia, mentre il restante è stanziato nelle regioni del Centro o del Centro–Nord. Alcune CRO, inoltre, hanno più sedi, benché, in ogni caso, esse siano sempre distribuite nelle richiamate aree geografiche. Solo una CRO ha sede nel Sud Italia.

Le motivazioni della evidenziata concentrazione geografica delle CRO sono verosimilmente da attribuirsi, anzitutto, a ragioni di prossimità geografica: si nota infatti che le attività delle CRO tendono a svilupparsi laddove sorgono grandi imprese farmaceutiche e distretti tecnologici. Conseguentemente, siffatta prossimità non sussiste nelle regioni del Sud Italia, le quali scontano, tra l'altro, il gap infrastrutturale e l'appesantimento burocratico che trasversalmente è di ostacolo alla nascita e sviluppo di attività imprenditoriali.

Le società che hanno risposto al questionario sono state 22 ossia il 44% degli interpellati, rispondendo a tutti i quesiti. Premessa quindi la metodologia utilizzata, si è proceduto ad analizzare le risposte ottenute. L'analisi ha quindi prodotto le informazioni di seguito riportate.

Come mostra il grafico n. 1 in Italia, il periodo di massima espansione del fenomeno CRO si colloca tra gli anni '90 e 2000: affermazione vera tanto per le CRO italiane, quanto per quelle multinazionali. Infatti, in tale periodo di riferimento, l'analisi del campione intervistato rivela che sorgono, nel nostro Paese, l'82,4% delle complessive CRO italiane e l'80% delle CRO multinazionali.

Dalle risposte al quesito n. 1 emerge inoltre che:

- a) la quasi totalità delle CRO multinazionali sorge tra gli anni '90 e 2000;
- b) alcuna CRO multinazionale sorge negli anni '80;
- c) il 20 % delle CRO multinazionali sorge solo negli ultimi 5 anni.

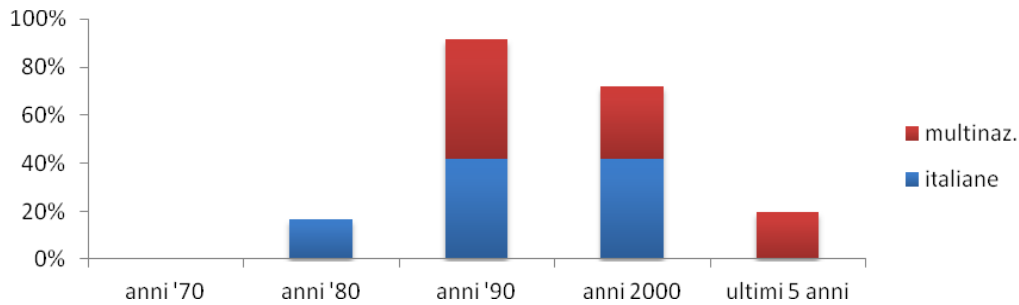
L'interpretazione di questo dato – che rivela il periodo temporale di maggior concentrazione di nuove CRO multinazionali – ci porta a ritenere che l'insediamento di tali nuovi attori si verifica prima dell'avvento della crisi economica globale, ma nel pieno svolgersi della cd. globalizzazione economica e dei mercati, in cui si sono registrati ingenti investimenti dall'estero in Italia. Tale riflessione pare confermata dal fatto che, negli anni '80, si costituiscono esclusivamente CRO autoctone: ciò avviene in un momento storico nel quale manca la liberalizzazione dei mercati esplosa nel decennio successivo.

Di contro, l'osservazione del dato relativo alle CRO nate nell'ultimo quinquennio dimostra che, in tale periodo, sono sorte esclusivamente CRO multinazionali. Vi è da ritenere che, nel profondo della crisi economica che ha interessato il nostro Paese, l'imprenditorialità italiana abbia sofferto, molto più dei *competitors* multinazionali, la difficoltà di accedere al credito bancario per dar vita a nuovi investimenti sul territorio, unitamente alla crisi di liquidità generale.

L'analisi dei dati sopra riportati suggerisce, in ogni caso, la conclusione per cui esiste una contrazione nella nascita di nuove CRO. Il dato temporale dell'ultimo quinquennio – dimostrativo della conclusione – tuttavia è troppo esiguo per stabilire, in maniera definitiva, se la contrazione sia imputabile a criticità interne al fenomeno CRO oppure a condizionamenti e variabili ad esso esterne.



**Grafico 1** CRO Italiane e Multinazionali: epoca di fondazione in Italia.

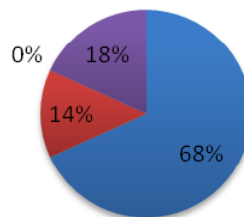


Il grafico n.2 e le origini delle CRO, evidenziando che circa il 68% di esse nasce come *start up*, il 14% da *spin off* industriali e il restante 18% da altro (operazioni straordinarie, *spin off* da associazioni ect.). Nessuna delle intervistate, dunque, si descrive come *spin off accademico*. Tale circostanza legittima la conclusione per cui non si è ancora consolidata l'idea che la conoscenza prodotta in ambito universitario è essa stessa, potenzialmente, un'opportunità di *business*.

**Grafico 2**

### Origine CRO

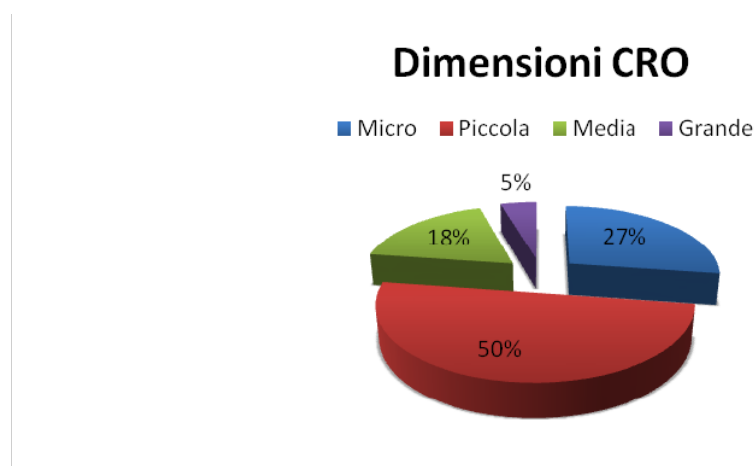
■ Start up ■ Spin off ind. ■ Spin off acc. ■ Altro



Le CRO intervistate sono prevalentemente piccole (50%) e micro (27,3%) imprese, mentre solo il 4,5 % di esse riveste grandi dimensioni. Il dato fotografa la realtà dimensionale delle imprese italiane le quali, infatti, sono prevalentemente costituite da micro e piccole imprese. Più precisamente, peraltro, l'osservazione del dato delle sole CRO italiane conferma che la dimensione micro/piccola è quella più largamente diffusa, rappresentando oltre l'80% di esse. Inferiore al 20% è, invece, il peso delle medie imprese.

Quanto alle CRO multinazionali<sup>185</sup>, la maggior parte di esse (60%) sono piccole imprese, mentre il residuo 40% è così ripartito: 20% medie imprese; 10% micro imprese e 10% grandi imprese.

**Grafico 3**



Come sopra segnalato, al quesito n. 3 è stata altresì abbinata la possibilità, per l'intervistato, di specificare quale fosse la percentuale di dipendenti con dottorato di ricerca. Dei 22 soggetti che hanno risposto al quesito n. 3, solo 12 hanno dato le informazioni richieste. In particolare, 4 di essi hanno dichiarato di non annoverare nel proprio organico alcun dipendente titolare di dottorato di ricerca. In relazione agli ulteriori 8 intervistati (cfr. tabella 2) che hanno riscontrato tale parte della domanda n. 3, si è proceduto a riportare la risposta fornita con la dimensione aziendale indicata, in modo tale da evidenziare l'incidenza della risorsa umana sull'organico complessivo e, dunque, la conseguente ricaduta del titolo di istruzione conseguito ai fini occupazionali.

**Tabella n. 2** Dimensione imprese e percentuale numero di dipendenti con dottorato di ricerca

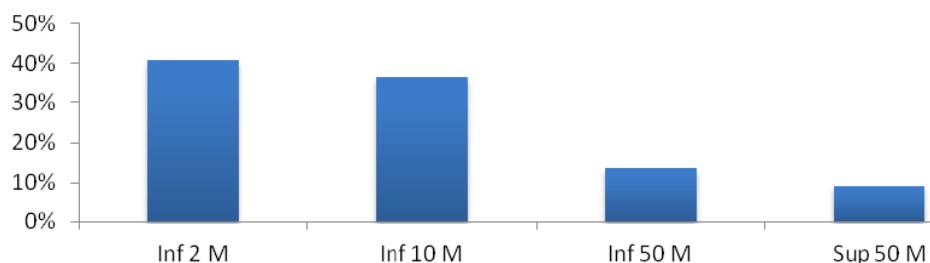
<sup>185</sup> I dati relativi alla dimensione n. dipendenti e fatturato è relativa alla sola filiale locale.

N. risp.	DIMENSIONE	% DEI DIPENDENTI CON DOTTORATO DI RICERCA
1	Piccola (meno di 50 dipendenti)	0%
2	Media (meno di 250 dipendenti)	80%
3	Media (meno di 250 dipendenti)	40%
4	Piccola (meno di 50 dipendenti)	15%
5	Media (meno di 250 dipendenti)	12%
6	Piccola (meno di 50 dipendenti)	20%
7	Piccola (meno di 50 dipendenti)	5%
8	Piccola (meno di 50 dipendenti)	0%
9	Micro (meno di 10 dipendenti)	30%
10	Piccola (meno di 50 dipendenti)	8%
11	Micro (meno di 10 dipendenti)	0%
12	Piccola (meno di 50 dipendenti)	0%

L'incidenza evidenziata in tabella, quindi, conferma che il titolo di dottore di ricerca inizia ad essere astrattamente utilizzabile in contesti aziendali e non solo universitari. È da ritenere che ciò possa dipendere dalla domanda di risorse umane altamente specializzate formulata dalle imprese del settore.

I risultati delle interviste, con riguardo al fatturato, si allineano sostanzialmente ai dati dimensionali sopra descritti. Difatti, il 40,9% degli intervistati dichiara di sviluppare un fatturato inferiore ai 2 mln di euro; il 36,4% un fatturato inferiore a 10 mln di euro; il 13,6% inferiore a 50 mln di euro e solo il 9,1% un fatturato superiore a 50 mln di euro.

**Grafico 4** Fatturato Medio Annuo delle CRO



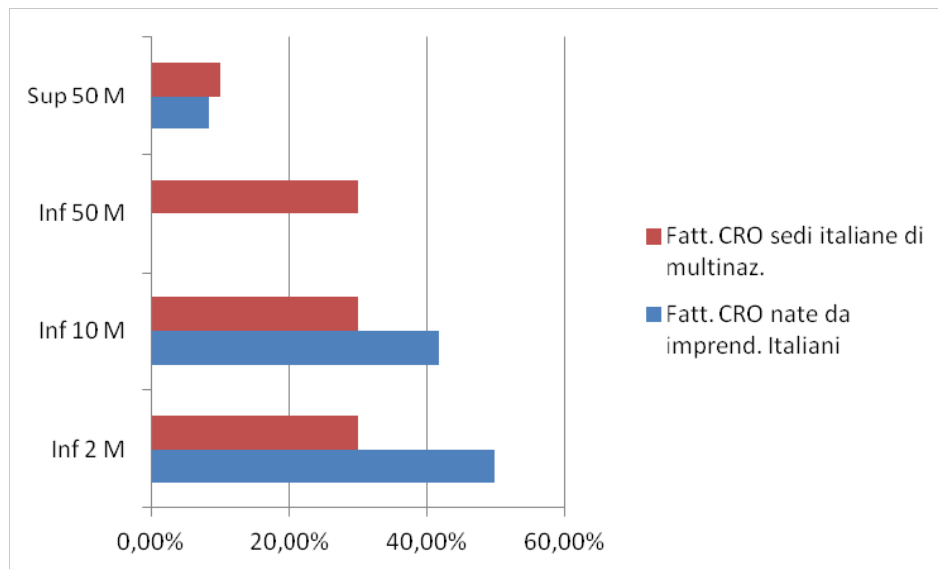
Sulla scorta dei dati acquisiti, si rivela utile ed interessante un confronto tra CRO italiane e multinazionali.

Più precisamente, il confronto rivela un sostanziale parallelismo in relazione alle imprese che sviluppano un fatturato superiore a 50 mln di euro: in questo caso, infatti, la

percentuale di CRO multinazionali che supera la massima soglia di fatturato indicata è pari a circa il 10% e, dunque, sostanzialmente uniforme alla percentuale (l'8,3%) delle CRO italiane che superano la stessa soglia. Il parallelismo termina, invece, con riguardo alle altre tre soglie di fatturato indicate (ossia, inferiore a 2 mln; inferiore a 10 mln; inferiori a 50 mln di euro).

In dettaglio, si osserva che le CRO multinazionali si distribuiscono in modo estremamente omogeneo all'interno dei tre *range* (30%, 30% e 30%, come emerge dal grafico 4bis). Di contro, non è dato rilevare la stessa omogeneità in relazione alle CRO italiane: il 50% dichiara un fatturato inferiore ai 2 mln di euro ed il 41,7% un fatturato inferiore a 10 mln di euro. In altri termini, a differenza delle CRO multinazionali, nessuna delle CRO italiane intervistate sviluppa un fatturato superiore ai 10 mln di euro ed inferiore ai 50 mln di euro, derivandone che, salvo eccezioni, le CRO italiane vanno pienamente ascritte alla categoria delle micro e piccole imprese e ricalcano, conseguentemente, gli standard tipici dell'impresa italiana.

**Grafico 4bis** Comparazione tra fatturato dichiarato da CRO italiane e multinazionali.



Il grafico 5 mostra che ben il 68% del campione intervistato non è stato interessato da alcuna operazione societaria straordinaria. Si registrano poche operazioni di fusione (il 9,1% delle CRO ), mentre poco più consistenti sono le acquisizioni aziendali (il

27,3% delle CRO). In un caso soltanto, la stessa CRO è stata interessata da entrambe le operazioni sopra citate.

Isolando il dato relativo alle CRO italiane, si evidenzia che solo l'8,3% dichiara di essere stata interessata da una fusione, mentre il 91,7% da alcuna operazione straordinaria. Come si vede, dunque, il fenomeno delle operazioni straordinarie riguarda pressoché esclusivamente le CRO multinazionali. Tale dato si presta ad una duplice lettura: per un verso, è possibile ipotizzare una cultura prevalentemente conservativa dell'imprenditore italiano; per altro, ad un *appeal* scarso della CRO italiana agli occhi di terzi.

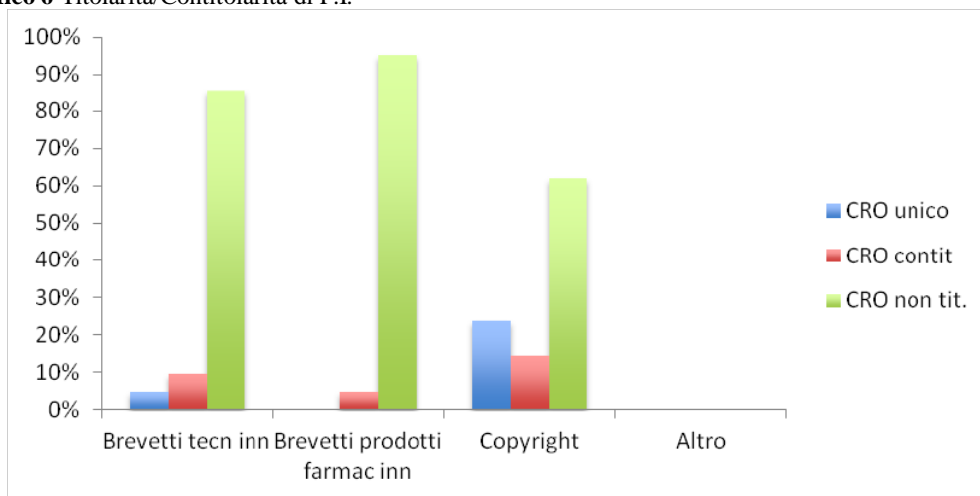
**Grafico 5**



La ricerca svolta sui brevetti evidenzia un dato importante, ossia che le CRO, nonostante i rapporti con imprese biotecnologiche e farmaceutiche, producono o coproducono pochissima P.I. Difatti, l'81,8% dichiara di non essere titolare di brevetti per tecnologie innovative, mentre il 90,9% afferma di non avere brevetti per prodotti farmaceutici innovativi. Solo per i copyright emergono percentuali di titolarità/con titolarità poco più rilevanti ( il 22,7% asserisce di essere unico titolare di copyright e il 13,6% di essere contitolare di copyright). La titolarità/contitolare di copyright può essere giustificata dal fatto che questa P.I. è funzionale all'attività stessa delle CRO. I dati sopra riportati, quindi, fanno comprendere che effettivamente non c'è ancora una

vera e propria cultura che spinga le CRO ed i propri clienti a cooperare e co-generare<sup>186</sup>. Le modeste percentuali di titolarità/con titolarità, inoltre, si riferiscono alle risposte di CRO prevalentemente multinazionali e di media dimensione (sia in termini di dipendenti che di fatturato): caratteristica quest'ultima che consente di gestire un portafoglio brevetti benché modesto.

**Grafico 6** Titolarità/Contitolarità di P.I.



Dal grafico 7 è possibile comprendere le scelte di business attualmente effettuate dalle CRO in Italia, così come anche il potenziale orientamento verso nuovi settori e/o servizi. In particolare, come era intuibile, l'analisi dei dati raccolti dimostra, anzitutto, come lo studio clinico (Fase I –II III) costituisca il *core business* delle CRO sin dal momento della loro costituzione. Infatti più del 90% degli intervistati dichiara di svolgere tale attività. Seguono gli affari regolatori, la consulenza strategica e la formazione. Tali ultime tre attività rappresentano una fetta importantissima del portafoglio servizi, come dimostrato dalle percentuali che seguono:

- a) il 72% degli intervistati afferma di espletare affari regolatori da sempre, mentre il 9,1% negli ultimi 5 anni;
- b) il 59% degli intervistati dichiara di svolgere consulenza strategica da sempre, mentre il 13,6% negli ultimi 5 anni;

<sup>186</sup> Nel caso specifico, si ha co-generazione quando le CRO risultano tra i titolari o inventori della PI generata

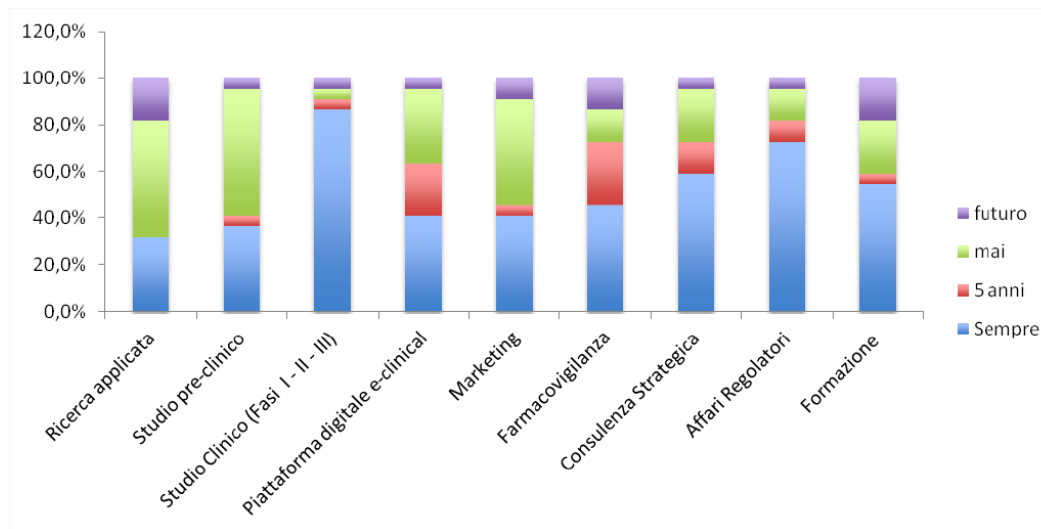
c) il 54,5 degli intervistati asserisce di svolgere attività di formazione da sempre, mentre il 4,5 negli ultimi 5 anni.

Di assoluto rilievo è la percentuale di coloro che dichiarano di non aver MAI svolto fino ad oggi le attività di ricerca applicata (50%), di studio pre-clinico (54%) e di marketing (45,5%), sebbene per il futuro gli interessati, tra queste tre attività, abbiano mostrato un certo interesse ad implementare la ricerca applicata (18,2%).

Negli ultimi 5 anni, invece, le CRO intervistate hanno inteso consolidare o avviare principalmente i seguenti servizi: farmacovigilanza (27,3%) e piattaforma digitale e-clinical (22,7%): la prima, dunque, per effetto dei cambiamenti normativi in tema di valutazione sulla sicurezza dei farmaci; la seconda come servizio maggiormente innovativo che può rendere più snelle ed efficienti le prestazioni. In questa prospettiva, appare evidente che anche le CRO in Italia hanno recepito il trend internazionale.

Sotto il profilo delle correlazioni, sono emerse inoltre, per la maggioranza dei casi, relazioni positive tra le dimensioni aziendali e le attività svolte, ossia le imprese di maggiore dimensione sono quelle che realizzano il maggior numero di servizi.

**Grafico 7** Portafoglio servizi CRO in Italia

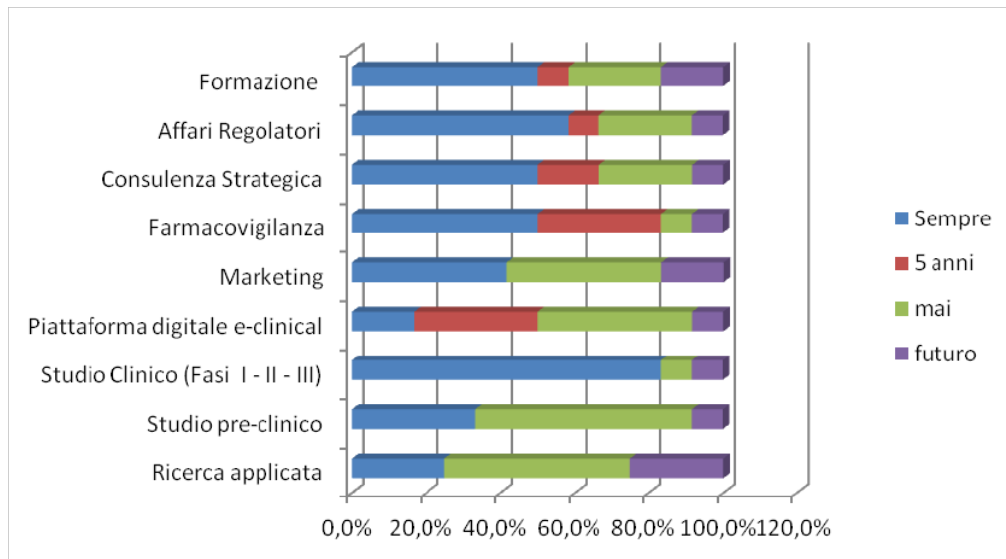


Un confronto tra il portafoglio servizi delle CRO italiane e delle CRO multinazionali permette di affermare la maggiore dinamicità di queste ultime nel cogliere nuove opportunità di business e di individuare, con maggiore velocità e chiarezza, i nuovi servizi da offrire. Se infatti solo negli ultimi 5 anni le CRO italiane hanno compreso

l'importanza di includere nel proprio portafoglio servizi anche prestazioni diverse (rispetto a quelle originariamente erogate, es. piattaforma e-clinical, farmacovigilanza), le CRO multinazionali, sin dalla propria nascita, hanno reso siffatte prestazioni. Anzi, in relazione alle CRO multinazionali, si nota che il relativo portafoglio servizi presenta una vasta gamma di prestazioni che, sin dall'origine della loro costituzione, vanno ben oltre anche gli ulteriori nuovi servizi che le CRO italiane hanno inteso implementare solo nell'ultimo quinquennio.

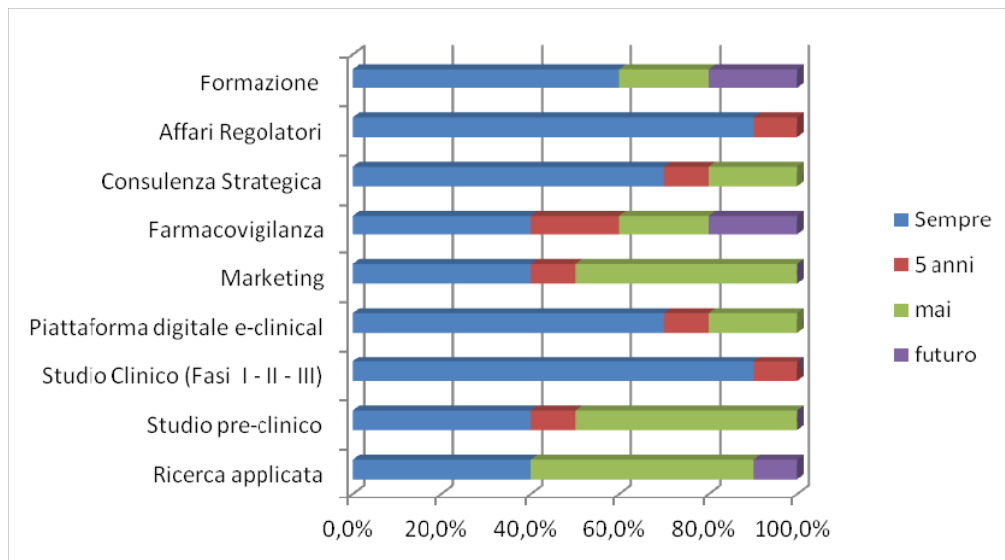
**Grafico 7bis** confronto tra portafoglio servizi CRO italiane e CRO multinazionali

Cro italiane





## CRO multinazionali



Per la quasi totalità delle CRO intervistate, i principali clienti/partner sono le aziende farmaceutiche - sia di grandi che di piccole e medie dimensioni. Il grafico 8 mostra con chiarezza quanto affermato, evidenziando inoltre che, immediatamente a seguire, integrano significativamente il portafoglio clienti delle CRO le aziende ospedaliere (59,1% indica di avere rapporti “DA SEMPRE” e 13,6% negli “ULTIMI 5 ANNI”). Ciò trova giustificazione nel fatto che proprio nelle strutture ospedaliere avviene la sperimentazione clinica ossia la somministrazione del farmaco sui volontari e sui pazienti.

Interessante osservare che anche le aziende biotecnologiche sono ritenute dalle CRO clienti/partner importanti, considerando che il 45,5% degli intervistati asserisce di avere “DA SEMPRE” rapporti con esse e il 22,7% di averne instaurati negli ultimi “5 ANNI”. Anzi, si tratta di dati potenzialmente destinati a crescere se è vero che il 18,2% degli intervistati afferma di voler intrattenere rapporti con aziende biotecnologiche “IN FUTURO”, segno evidente che tale interlocutore viene considerato dalle CRO un cliente/partner appetibile.

I dati in nostro possesso rivelano inoltre che, nell’ultimo quinquennio, le CRO hanno instaurato rapporti con:

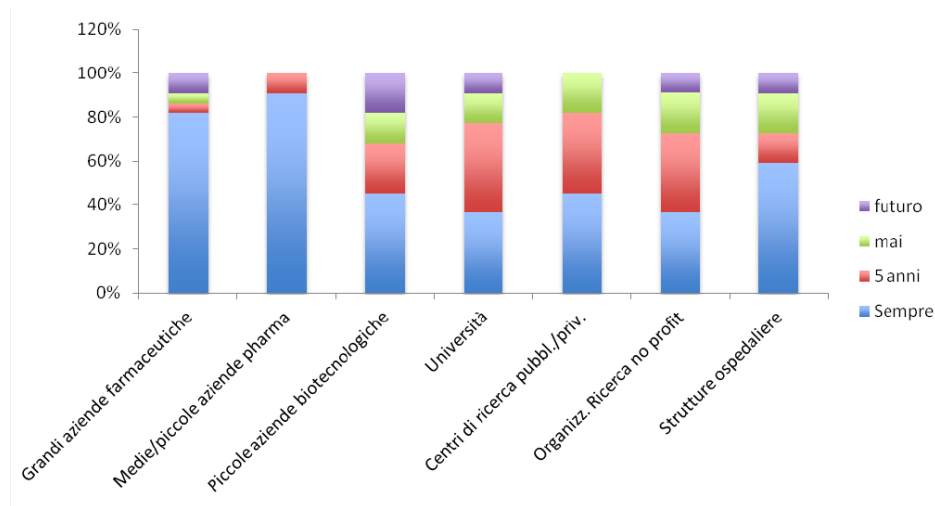
- università, per il 40,9% degli intervistati;
- Centri di ricerca pubblici e privati, per il 36,4% degli intervistati;

- Organizzazioni di ricerca no profit, per il 36,4% degli intervistati.

Cresce dunque l'interesse per le Università come luogo di produzione della conoscenza e quindi come soggetto con il quale proficuamente collaborare per sfruttarne il potenziale business (dato che non emerge in relazione agli *spin off accademici*). Lo stesso si rileva per le Organizzazioni no profit ed i Centri di ricerca che nel tempo hanno assunto la natura di validi interlocutori cui le CRO possono apprestare i propri servizi.

Peraltro, anche in questo caso esiste, salvo per poche eccezioni, una relazione positiva tra dimensione/fatturato e rapporti con i clienti/partner: maggiori sono le dimensioni aziendali maggiori sono i rapporti instaurati con essi.

**Grafico 8** Clienti/partner delle CRO in Italia



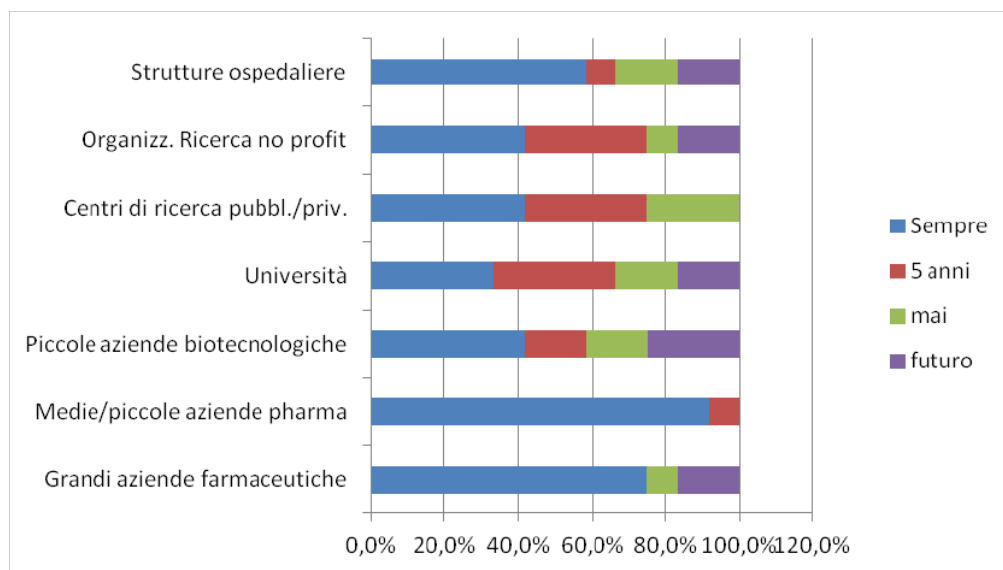
In relazione al portafoglio clienti, il confronto tra CRO italiane e multinazionali (cfr. grafico 8bis) rivela una sostanziale omogeneità di dati, nel senso che, per entrambe, prevalgono i rapporti con le aziende farmaceutiche, strutture ospedaliere, organizzazioni no profit e aziende biotecnologiche<sup>187</sup>. La discrasia più rilevante, nell'atteggiamento delle due tipologie, si registra con riguardo al rapporto con le Università ed i Centri di Ricerca pubblici e privati. Le CRO multinazionali, infatti, negli ultimi 5 anni hanno incrementato e consolidato i rapporti con tali due interlocutori e lo hanno fatto in un

<sup>187</sup> È da rilevare, però, che in riferimento alle relazioni emerse dalle correlazioni, le CRO italiane hanno maggiori rapporti con le Organizzazioni di ricerca no profit rispetto agli altri clienti/partner che invece si rapportano di più con le multinazionali.

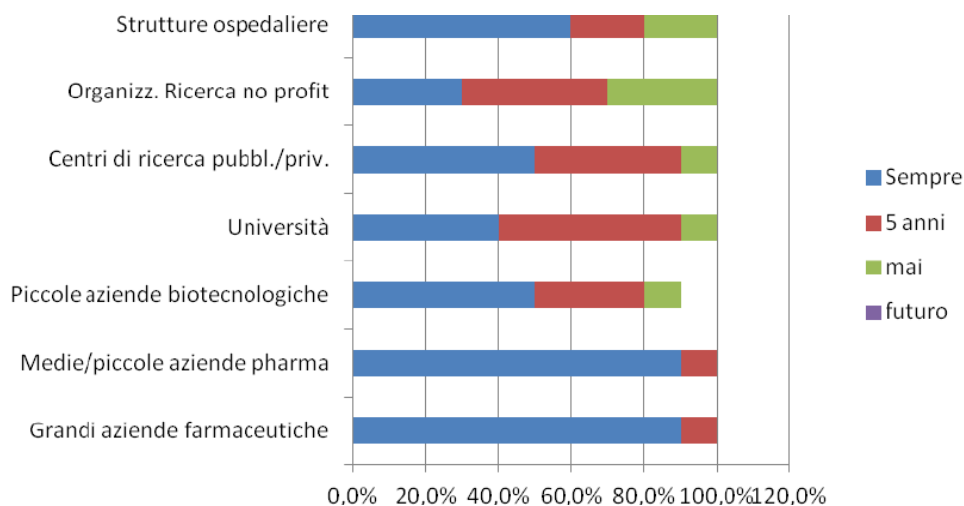
misura più decisa di quanto avvenuto per le CRO italiane. Considerando, specificatamente, le Università, peraltro, si ha modo di osservare come esse abbiano rappresentato per le CRO multinazionali un importante cliente/partner sin dal momento della loro nascita (40% degli intervistati ha risposto di avere rapporti da “DA SEMPRE”), meritevole di essere consolidato anche negli ultimi 5 anni (il 50% degli intervistati ha affermato di aver intrattenuto rapporti con le Università nell’ultimo quinquennio). Viceversa, le CRO italiane hanno sì avuto da sempre rapporti con le Università, ma hanno inteso incrementare, negli ultimi 5 anni, tali rapporti in misura inferiore (33,3%) rispetto alle CRO multinazionali. Rimane confermato dunque una maggiore dinamicità delle CRO multinazionali nel relazionarsi con il mondo della ricerca universitaria italiana, mentre quest’ultima vede nelle CRO multinazionali, un’impresa strutturalmente più completa e capace di fornire una maggiore gamma di servizi.

**Grafico 8bis** Confronto clienti/partner tra CRO italiane e CRO multinazionali.

CRO italiane.



## CRO multinazionali

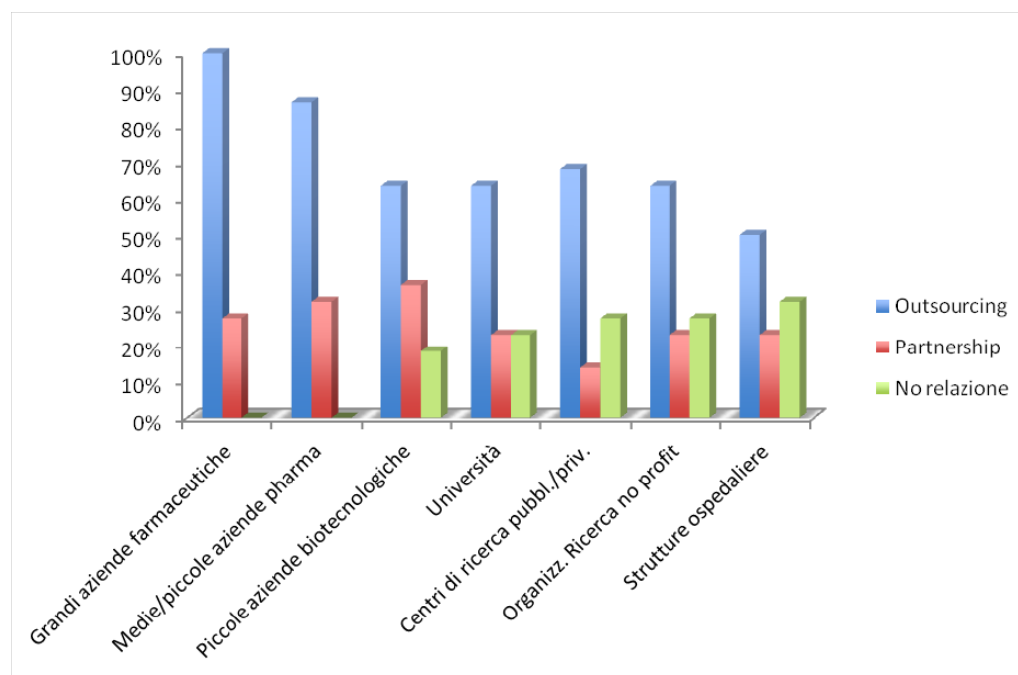


Le risposte al quesito n. 9 consentono di conoscere la natura dei contratti sottoscritti ai rapporti che le CRO intervistate instaurano con i clienti/partner. Le riflessioni si incentrano sui dati relativi alle risposte identificate come *outsourcing* e *strategic partnership* oggetto di interesse in questa ricerca. Pertanto, le risposte rese in termini di “NESSUNA RELAZIONE”, benché rilevino ulteriori tipologie contrattuali, non vengono in questa sede analizzate.

Come indicato dal grafico 9, la tipologia contrattuale prevalente è l'*outsourcing*. In particolare, il 100% degli intervistati ha asserito di avere, con le aziende farmaceutiche, contratti di *outsourcing*, mentre il 50% di essi riferisce di stipulare contratti di *outsourcing* con tutte le tipologie di clienti indicati. Il 36,4% delle CRO intervistate dichiara invece di instaurare *partnership* con aziende biotecnologiche. Si tratta della soglia percentuale più alta e ciò avviene presumibilmente perché le aziende biotecnologiche, solitamente di piccole dimensioni e con capitali non elevati, preferiscono stipulare alleanze strategiche per condividere rischi e sviluppare conoscenze. Non è difficile immaginare, inoltre, che la *strategic partnership* conoscerà nel futuro una sempre maggiore diffusione, rappresentando lo strumento ottimale per dare risposta ai maggiori problemi che interessano il settore: scarsità di risorse da investire, eccessivi costi fissi, tempi lunghi di validazione del farmaco ect. I risultati, però, allo stato descrivono il ricorso alla *partnership* ancora come residuale.

Con riguardo alla *strategic partnership*, si osserva altresì come si tratti di una tipologia relazionale alla quale le CRO italiane ricorrono più delle CRO multinazionali. In relazione alle Università, benché siano le multinazionali a stabilire maggiori rapporti con esse (cfr. grafico 8bis), sono le CRO italiane, invece, ad instaurare partnership<sup>188</sup>. Ciò porta alla conclusione che le CRO italiane preferiscono stabilire degli approcci collaborativi con le Università, al fine di implementare con esse nuovi progetti.

**Grafico 9** Tipologia di relazioni con i clienti/partnership



L’analisi relativa alle pubblicazioni prodotte dalle CRO chiarisce ulteriormente il rapporto *CRO – università*.

Delle 22 società che hanno risposto al questionario, le CRO che hanno prodotto pubblicazioni sono 17, di queste 7 sono CRO italiane. Nella relativa tabella, sono riportati i dati ricavati da *Scopus*. È da evidenziare che il numero di pubblicazioni relative alle “multinazionali” non riguarda la sola unità produttiva italiana (presa in

<sup>188</sup> Nelle correlazioni si evidenzia che le CRO italiane hanno minori rapporti con le varie tipologie di clienti/partner. Di contro le correlazioni evidenziano una relazione positiva tra le CRO italiane e le partnership con piccole aziende farmaceutiche, università, centri di ricerca, organizzazione di ricerca *no profit* e strutture ospedaliere. Si evidenziano altresì relazioni positive tra CRO italiane e rapporti di *outsourcing* con piccole aziende farmaceutiche, università e organizzazioni di ricerca *no profit* (statisticamente significativa).

considerazione nel presente lavoro), ma la multinazionale nel suo complesso. Ai fini della ricerca, è rilevante notare il comportamento delle CRO italiane che tendenzialmente producono pubblicazioni anche con la partecipazione delle Università: dato che conferma l'apertura del mondo universitario alle CRO e al settore biofarmaceutico.

**Tabella 3**

Tipologia società	n. pubblicazioni	n. pubbl. con partecipazione universitaria
Italiana	2	2
Multinazionale	24	7
Italiana	2	0
Italiana	50	12
Multinazionale	70	30
Multinazionale	197	42
Multinazionale	3	3
Multinazionale	85	21
Italiana	1	1
Italiana	13	6
Italiana	1	1
Multinazionale	5	1
Multinazionale	7	0
Multinazionale	5	1
Multinazionale	33	6
Italiana	2	1

Attraverso l'esame della risposte all'ultimo quesito somministrato agli intervistati, si perviene alla definizione di un quadro generale circa l'atteggiamento delle CRO verso la localizzazione dei propri interessi nei Paesi BRICS. Si osserva che una percentuale pari circa al 50% degli intervistati, riferisce di non aver "MAI" svolto attività e collaborazione in tali aree geografiche, ad eccezione, comunque, dell'Europa Orientale (risponde "MAI" il 27,3% degli intervistati). Di contro, emerge che "DA SEMPRE" svolge attività o collaborazioni in Europa Orientale il 18,2% degli intervistati: si tratta della percentuale più elevata (come il Grafico 10 dimostra) in relazione all'opzione "DA SEMPRE" (queste le ulteriori percentuali: America Latina 13,6%; Asia 9,1%, Sud Africa 4,5%). L'esame delle risposte rese, con riguardo all'opzione "NEGLI ULTIMI CINQUE ANNI", fornisce i seguenti dati, degni di grande attenzione:

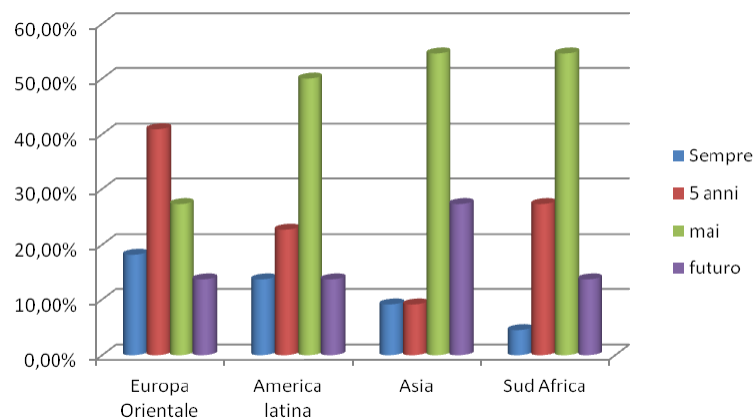
- a) Europa Orientale 40,9%:
- b) America Latina 18,2%;
- c) Asia 9,1%

d) Sud Africa 27,3%.

Le risposte acquisite, dunque, dimostrano - benché le risposte “MAI” abbia una significativa incidenza sul totale intervistato - una controtendenza negli ultimi cinque anni. In tale periodo, infatti, le CRO hanno rivolto i propri interessi verso i Paesi BRICS, intensificando attività e collaborazioni non solo nella già esplorata Europa Orientale, ma anche in territori prima non considerati, come dimostrano i dati appena riportati.

Appare meritevole di considerazione il fatto che, negli ultimi cinque anni, l’attenzione degli intervistati non si sia rivolta, al pari di quanto avvenuto in ambito internazionale (sia per il fenomeno sia per ogni altro settore industriale), verso l’ASIA (CINA e India su tutti). Verso tale area, dunque, le CRO in Italia hanno verosimilmente nutrito riserve ovvero una difficoltà oggettiva di inserimento, in controtendenza, si ripete, rispetto allo scenario internazionale. Tuttavia, l’ASIA costituisce lo scenario territoriale di maggiore prospettiva, posto che gli intervistati - che hanno risposto “IN FUTURO” – vedono proprio qui la propria potenziale espansione (27,3%) rispetto alle altre aree considerate<sup>189</sup>. Si è verificato, inoltre, che tendono ad avere rapporti con Europa Orientale ed America Latina imprese tendenzialmente piccole ma con più alto fatturato.

**Grafico 10** Le aree geografiche dei Paesi BRICS, di interesse delle CRO

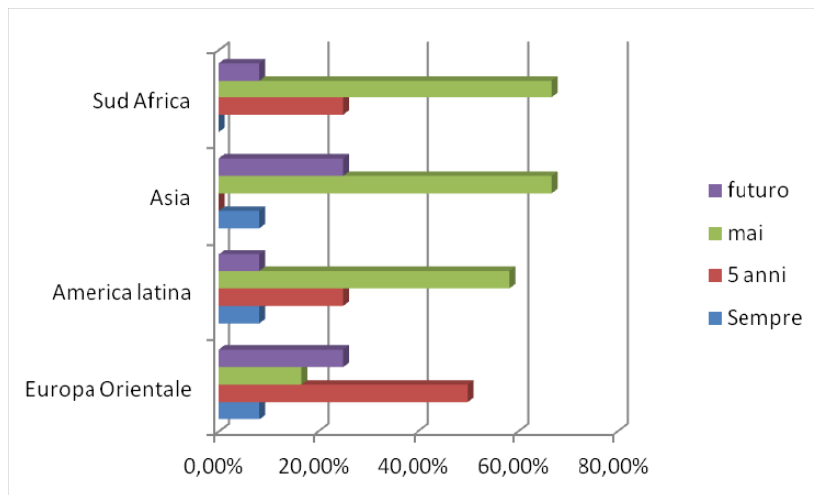


<sup>189</sup> I dati raccolti, dunque, convergono con le risultanze del Convegno “CRO in Italia: presente e futuro” svoltosi a Milano il 14.11.2013 come indicato nel Capitolo precedente in relazione all’intervento del Dr. S. Marini.

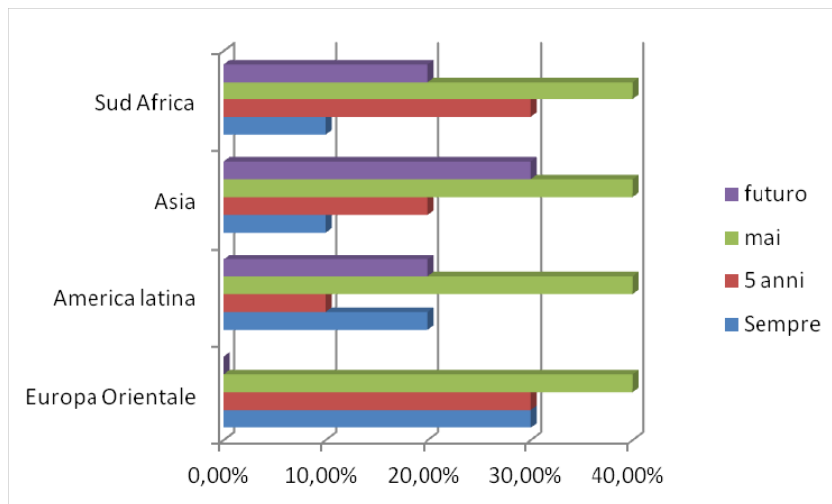
Il confronto tra CRO italiane e Multinazionali evidenzia, inoltre, che la localizzazione di interessi, attività e collaborazioni nelle aree geografiche considerate risulta, per le seconde, una realtà consolidata con la loro stessa nascita, mentre, per le prime, un fenomeno relativamente nuovo che emerge solo nell'ultimo quinquennio. Il grafico 10 bis, infatti, rende immediatamente evidente il dato. Ancora più evidente è, poi, lo scarso rapporto che le CRO italiane hanno con l'ASIA, a differenza di quanto registrabile per le multinazionali che seguono, in ciò, il trend mondiale.

**Grafico 10bis** CRO italiane e multinazionali nelle aree dei Paesi Brics

CRO italiane



CRO multinazionali





### 5.3. Conclusioni sull'analisi

Una lettura congiunta dei dati a nostra disposizione, e sopra analiticamente descritti, abilita alcune considerazioni conclusive in ordine al fenomeno CRO in Italia. È possibile affermare, infatti, che il fenomeno CRO conosce nel nostro Paese il proprio periodo di massima espansione tra gli anni '90 e 2000, in concomitanza con la globalizzazione dell'economia e dei mercati. La contrazione nella nascita di nuove CRO è forte negli ultimi cinque anni, allorché, complici maggiori risorse a disposizione e da investire, si insediano solo nuove CRO multinazionali. La geografia italiana delle CRO riferisce di una significativa concentrazione di tali società nel Nord Italia, in una linea di ideale ed effettiva contiguità territoriale con i grandi poli farmaceutici e biofarmaceutici esistenti nel nostro Paese. Le CRO in Italia, inoltre, si inscrivono, in misura assai significativa, nel profilo (per numero di dipendenti e fatturato) dimensionale tipico dell'impresa italiana, costituendo le stesse, per lo più, micro e piccole imprese. Esse dimostrano, inoltre, un certo distacco rispetto al mondo della ricerca universitaria italiana, in quanto la loro genesi è estranea all'ipotesi dello *spin off accademico*. Certo l'Università non manca di rappresentare un interlocutore delle CRO, ma essa – soprattutto per le CRO multinazionali – costituisce principalmente un cliente o – principalmente per le CRO italiane – un partner: segno evidente del fatto che, nel nostro Paese, non si è ancora consolidata l'idea che la conoscenza prodotta in ambito universitario è essa stessa, potenzialmente, un'opportunità di business. Sul versante del rapporto CRO – Università meritano di essere segnalata le circostanze per cui, nel quadro degli organici di tali società, è dato rinvenire, con più marcata convinzione, l'impiego di dottori di ricerca. In merito, inoltre, è osservabile anche una congiunta produzione di pubblicazione tra le CRO e le università.

A differenza di quelle italiane, le CRO multinazionali si dimostrano, in termini tendenziali, più dinamiche, pronte a cogliere nuove opportunità di *business* e a conformare la propria azione alla realtà in cui operano, dimostrandosi delle *full service providers*<sup>190</sup>. Tale dinamicità, tra l'altro, si manifesta nella propensione verso operazioni societarie straordinarie come fusioni ed acquisizioni, laddove le CRO italiane sembrano

---

<sup>190</sup> Sono tali le CRO che offrono tutti i tipi di servizi. Cfr. A. Zamorano, *CRO Trends in 2014*, in Life Science Nation Newsletter Archive, consultabile al seguente link <http://blog.lifesciencenation.com/2013/12/05/cro-trends-in-2014/>

avvicinarsi in modo più conservativo. Non solo. Le CRO multinazionali, infatti, hanno rivelato, sin dalla propria nascita, la tendenza a localizzare i propri interessi, attività e collaborazioni in diverse aree geografiche quali l'Europa Orientale, il Sud Africa, l'Asia ed America Latina e, dunque, ad internazionalizzare in queste aree le proprie aspettative di *business*. Una tale tendenza, viceversa, si registra per le CRO italiane solo nell'ultimo quinquennio e dunque a distanza di anni dalla loro costituzione. Dal punto di vista della produzione brevettuale, le CRO, pur avendo continui rapporti con le aziende farmaceutiche e biotecnologiche, non posseggono consistenti portafogli brevettuali, ma solo copyright molto probabilmente funzionali all'attività svolta. Questo è un segno evidente del fatto che le CRO e i clienti/partner sono ancora poco inclini a cooperare. Il *core business* delle CRO risulta essere sempre lo studio clinico, anche se, negli ultimi anni, si sta assistendo ad un fenomeno di diversificazione dei servizi offerti, specie i servizi di farmacovigilanza e la più innovativa piattaforma digitale e-clinical, le quali – in linea con il panorama internazionale – si dimostrano la vera prospettiva di business per il futuro.

Attraverso la ricerca dunque, è possibile delineare i seguenti tratti distintivi tra le due tipologie di CRO insediate in Italia, così come descritto nel grafico 11.

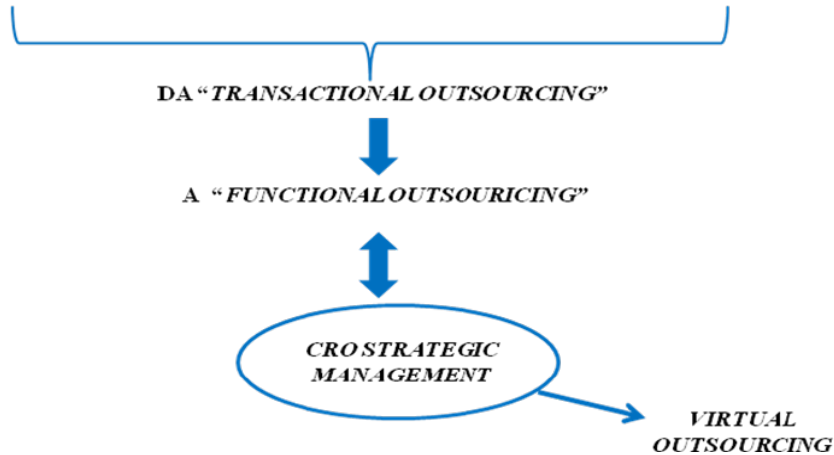
**Fig.1** Nostra elaborazione

**CRO ITALIANE**

- Costituite negli anni '80 – 90 – 2000
- nata come start up
- micro-piccole dimensioni (n. dip e fatturato)
- modesta propensione ad operazioni straordinarie
- modesta propensione ad essere titolare/contitolare di P.I.
- tendenzialmente più specializzata, solo negli ultimi 5 anni verso una diversificazione dei servizi offerti
- rapporti di *outsourcing* – maggiore propensione alla *partnership*
- solo negli ultimi anni interesse verso aree geografiche dei Paesi BRICS

**CRO MULTINAZIONALI**

- Costituite negli anni '90 – 2000 /2013
- nata come start up/spin off
- piccole-medie dimensioni (n. dip e fatturato)
- propensione ad operazioni straordinarie
- propensione ad essere titolare/contitolare di P.I.
- *full service providers*
- rapporti di *outsourcing* – minore propensione alla *partnership*
- consolidato interesse verso aree geografiche dei Paesi BRICS



Le differenze sostanziali riguardano ovviamente la cultura aziendale. E' verosimile pensare, infatti, che le CRO multinazionali rispecchino la visione imprenditoriale della società capogruppo, senz'altro diversa da quella propria delle società nate in Italia. È anche abbastanza evidente quanto le CRO italiane, benché con lentezza, stiano modificando le proprie scelte strategiche, orientandosi quindi ad un modello *Open*. A fronte delle differenze, non vi è dubbio, comunque, che entrambe le tipologie di CRO esaminate, italiane e multinazionali, si dirigano verso il medesimo modello di *business* che, seppur con estrema lentezza, cerca di ispirarsi ai modelli dei competitors internazionali.

Le CRO osservate, difatti, stanno abbandonando il modello "*Transactional Outsourcing*" - già descritto precedentemente - approcciandosi al modello "*Functional Outsourcing*" o anche "*Functional Service Provider*". Infatti, alla stregua dei dati acquisiti, si può senz'altro affermare che il ricorso alla *partnership* con i clienti – tratto questo che caratterizza il modello teorico del *Functional Outsourcing* e, nel contempo, lo distingue dal *Transactional Outsourcing* – rappresenta, ormai, una costante delle

dinamiche strategiche delle società considerate. Ciò implica, evidentemente, una crescente collaborazione tra CRO e clienti che si allontana dal mero *fee for service* a vantaggio della instaurazione di relazioni di lungo termine fondate sullo sviluppo di progetti ed una maggiore condivisione di rischi e risultati. Una tale tipologia di interazione, normalmente, consente al cliente della CRO di vedersi fornite risorse dedicate e staff aziendale, il che garantisce una maggiore familiarità con i progetti e i processi interni all'azienda. Viceversa, una prudente valutazione degli stessi dati, ci consente di ipotizzare un futuro passaggio delle CRO verso il modello *virtual outsourcing*. Infatti, l'interesse nutrito nei confronti di servizi tipici delle CRO 2.0 (né è un esempio la diffusione di piattaforme *e-clinical*) e verso le opportunità presenti in diverse aree geografiche cd. emergenti (su tutte India e Cina), sono segnali tangibili di come le CRO attualmente si stiano aprendo ad una prospettiva di sviluppo, allo stato, comunque, non attuale e non realizzata. In sintesi, anche per le CRO considerate, si può dire ormai destrutturato il modello della *Vertical Integration* a favore di uno modello basato sullo *Strategic Management*.

## Conclusioni

Negli ultimi decenni, il settore farmaceutico è stato attraversato da profondi e radicali cambiamenti, frutto dell'interazione di variabili che hanno modificato il sistema rischi/opportunità: perdita di produttività della ricerca dovuta all'aumento dei costi; inasprimento dei vincoli regolatori; crescita del *time to market*; diminuzione dei profitti legati alla scadenza dei brevetti; necessità di investimenti sempre più massicci indotti dalle nuove scoperte scientifiche e biotecnologiche.

Lo stesso settore biotecnologico spesso ha dovuto fare i conti con la difficoltà di gestire le scoperte, considerata con la carenza di forza finanziaria necessaria per realizzare e sfruttare delle opportunità di *business*.

Pertanto, sia le imprese farmaceutiche sia quelle biotecnologiche hanno dovuto profondamente riorganizzare i propri modelli di *business* e le proprie strategie, approcciandosi inoltre ad un modello di *Open Innovation*.

In questo contesto, l'*outsourcing* è stato visto come il modello organizzativo più idoneo per ovviare al problema dei crescenti costi da sostenere per acquisire conoscenze specializzate, soprattutto nelle fasi di sperimentazione clinica. Da qui, la nascita delle *Contract Research Organizations* (CRO) ossia di organizzazioni di ricerca a contratto che assistono le aziende fornendo loro servizi in *outsourcing*, possedendo elevate competenze per lo sviluppo di farmaci e dispositivi medici.

Negli ultimi decenni il “fenomeno CRO” si è diffuso con rapidità nel settore biofarmaceutico. Numerose sono le grandi multinazionali che dominano il mercato, un mercato tra l'altro in costante crescita. L'osservazione delle scelte strategiche di queste multinazionali ha permesso di delineare i modelli di *business* che si sono susseguiti nel tempo in relazione ai cambiamenti del mercato. Le CRO, quindi, nel tempo hanno subito dei cambiamenti, ma è presumibile pensare che ve ne saranno altri e ben più radicali: le cd. CRO 2.0 ed il *virtual outsourcing*, infatti, sembrano essere i modelli a cui si ispirano le nuove generazioni di CRO. Analogamente, il cambiamento delle CRO riguarda anche l'ubicazione di alcune attività presso le aree geografiche dei cd. Paesi emergenti (Cina ed India su tutti) in grado di offrire una serie di vantaggi.

Meno dinamica è la realtà delle CRO in Italia. Sicuramente, la diffusione di queste società, nel nostro Paese, è legata alla convinzione per cui il settore biofarmaceutico può ancora generare ricchezza. Tuttavia, lo studio di questa realtà evidenzia che si è ben lontani dallo scenario internazionale e dai cambiamenti che in esso si registrano. Le CRO in Italia risentono, infatti, dei limiti – burocratici, normativi, istituzionali, economico/finanziari etc. - che caratterizzano il contesto in cui operano e che non consentono loro di stare al passo con i propri competitors internazionali. L'analisi dei dati a nostra disposizione conferma comunque che seppur lentamente, le CRO in Italia tentano di adeguarsi ai modelli internazionali e che, complessivamente, esse presentano interessanti prospettive di crescita. Resta però da verificare, in ogni caso, se quanto rilevato sia estensibile all'intero panorama italiano delle CRO, permeato purtroppo da una scarsa apertura verso la condivisione, per finalità scientifiche, di informazioni e dati che consentano un'approfondita conoscenza del fenomeno.

## Appendice

### Appendice 1

Di seguito è riportato il questionario inviato con *Survey Monkey*.

#### 1. Indicare quando e come è stata fondata in Italia la CRO:

	Anni '70	Anni '80	Anni '90	Anni 2000	Ultimi 5 anni
come sede principale di una società nata da imprenditori italiani	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
come sede distaccata di una società multinazionale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Per "Anni 2000" s'intende il periodo 2000 - 2008	<input type="text"/>				

#### 2. Indicare l'origine della CRO in Italia:

- Start up d'impresa
- Spin off industriale
- Spin off accademico
- Specificare altra origine della CRO

#### 3. Indicare le dimensioni della CRO:

- Micro (meno di 10 dipendenti)
- Piccola (meno di 50 dipendenti)
- Media (meno di 250 dipendenti)
- Grande (più di 250 dipendenti)

Indicare in percentuale i dipendenti che sono in possesso di un Dottorato di Ricerca:

#### 4. Indicare il fatturato medio annuo della CRO in Italia:

- Inferiore a 2 milioni di euro
- Inferiore a 10 milioni di euro
- Inferiore a 50 milioni di euro
- Superiore a 50 milioni di euro

**5. Dalla sua fondazione, la CRO è stata oggetto di operazioni straordinarie di:**

- Fusione aziendale
- Acquisizione aziendale
- Scorporazione aziendale
- Nessuna operazione

In caso affermativo, specificare con quale azienda

**6. Indicare se la CRO è titolare oppure contitolare di proprietà intellettuale:**

	CRO unico titolare	CRO contitolare	CRO non titolare
Brevetti per tecnologie innovative	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brevetti per prodotti farmaceutici innovativi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Copyright (software)	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Altro (specificare)			

**7. Che tipo di servizi offre la CRO nell'ambito della Ricerca e Sviluppo del settore biofarmaceutico:**

	Da sempre	Di recente (ultimi 5 anni)	Mai	In futuro
Ricerca applicata	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Studio Pre-clinico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



	Da sempre	Di recente (ultimi 5 anni)	Mai	In futuro
Studio Clinico (Fasi I-II-III)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Piattaforma digitale e-Clinical per gli studi clinici	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Marketing	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Farmacovigilanza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Consulenza strategica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Affari Regulatori	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Formazione	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Specificare altre attività				

### 8. Quali sono i clienti/partner della CRO e da quanto tempo:

	Da sempre	Di recente (ultimi 5 anni)	Mai	In futuro
Grandi aziende farmaceutiche ("Big Pharma")	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medie e piccole aziende farmaceutiche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Piccole aziende Biotecnologiche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Università	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Centri di ricerca pubblici/privati	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Organizzazioni di ricerca no profit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Strutture ospedaliere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Specificare altri clienti				

### 9. Che tipo di relazione la CRO sceglie con il cliente:

*Outsourcing	*Strategic Partnership	Nessuna relazione delle precedenti
--------------	------------------------	------------------------------------

	*Outsourcing	*Strategic Partnership	Nessuna relazione delle precedenti
Grandi aziende farmaceutiche ("Big Pharma")	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medie e piccole aziende farmaceutiche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piccole aziende Biotecnologiche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Università	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Centri di ricerca pubblici/privati	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Organizzazioni di ricerca no-profit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Strutture ospedaliere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\*Per Outsourcing s'intende: contratto di collaborazione a breve termine che stabilisce il pagamento dei servizi offerti dalla CRO sulla base delle attività svolte per l'azienda/cliente. \*Per Strategic Partnership s'intende: contratto di collaborazione a lungo termine che stabilisce il pagamento dei servizi offerti dalla CRO sulla base dei risultati ottenuti per l'azienda/cliente e prevede la condivisione di risorse fisiche e/o intellettuali.

### 10. Indicare se la CRO svolge attività/collaborazioni nei Paesi emergenti:

	Da sempre	Di recente (ultimi 5 anni)	Mai	In futuro
Europa Orientale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
America Latina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sud Africa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Specificare il Paese con cui si collabora

## Appendice 2

Le risposte ottenute dal questionario

1	Indicare quando e come è stata fondata in Italia la CRO				
	a anni '70	b anni '80	c anni '90	d anni 2000	e ultimi 5 anni
A - come sede principale di una società nata da imprenditori italiani	0,0%	16,7%	41,7%	41,7%	0,0%
B - come sede distaccata di una società multinazionale	0,0%	0,0%	50,0%	30,0%	20,0%

2	Indicare l'origine della CRO in Italia		%
	A	Start up d'impresa	
B	Spin off industriale	13,6%	
C	Spin off accademico	0,0%	
D	Specificare altra origine della CRO	18,2%	

3	Indicare le dimensioni delle CRO		%
	A	Micro (meno di 10 dipendenti)	
B	Piccola (meno di 50 dipendenti)	50,0%	
C	Media (meno di 250 dipendenti)	18,2%	
D	Grande (più di 250 dipendenti)	4,5%	
	indicare in % il num. Dipendenti con dottorato di ricerca		

4	Indicare il fatturato medio annuo della CRO		%
	A	Inferiore a 2 milioni di euro	
B	Inferiore a 10 milioni di euro	36,4%	
C	Inferiore a 50 milioni di euro	13,6%	
D	Superiore a 50 milioni di euro	9,1%	

5	Dalla sua fondazione ha subito operazioni straordinarie		%
	A	Fusione aziendale	
B	Acquisizione aziendale	27,3%	
C	Scorporazione aziendale	0,0%	
D	Nessuna operazione	68,2%	
	In caso affermativo specificare con quale azienda		

6	Indicare se la CRO è titolare o contitolare di PI		
	a	b	c
	CRO unico titolare	CRO contitolare	CRO non titolare
A - Brevetti per tecnologie innovative	4,5%	9,1%	81,8%
B - brevetti per prodotti farma innov.	0,0%	4,5%	90,9%
C - Copyright	22,7%	13,6%	59,1%
D - Altro da specificare	0,0%	0,0%	0,0%

7	Che tipo di servizi offre la CRO nell'ambito della R&S .....			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
A - Ricerca applicata	31,8%	0,0%	50,0%	18,2%
B - Studio pre-clinico	36,4%	4,5%	54,5%	4,5%
C - Studio Clinico (Fasi I - II - III)	86,4%	4,5%	4,5%	4,5%
D - Piattaforma digitale e clinical	40,9%	22,7%	31,8%	4,5%
E - Marketing	40,9%	4,5%	45,5%	9,1%
F - Farmacovigilanza	45,5%	27,3%	13,6%	13,6%
G - Consulenza Strategica	59,1%	13,6%	22,7%	4,5%
H - Affari Regolatori	72,7%	9,1%	13,6%	4,5%
I - Formazione	54,5%	4,5%	22,7%	18,2%
F - Specificare altre attività	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

8	Quali sono i clienti/partner della CRO e da quanto tempo:			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
A - Grandi aziende farmaceutiche	81,8%	4,5%	4,5%	9,1%
B - Medie/piccole aziende pharma	90,9%	9,1%	0,0%	0,0%
C - Piccole aziende biotecnologiche	45,5%	22,7%	13,6%	18,2%
D - Università	36,4%	40,9%	13,6%	9,1%
E - Centri di ricerca pubbl./priv.	45,5%	36,4%	18,2%	0,0%
F - Organizz. Ricerca no profit	36,4%	36,4%	18,2%	9,1%
G - Strutture ospedaliere	59,1%	13,6%	18,2%	9,1%

9	Che tipo di relazioni la CRO sceglie con il cliente:		
	a	b	c
	Outsourcing	Strategic Partnership	Nessuna relaz
A - Grandi aziende farmaceutiche	100,0%	27,3%	0,0%
B - Medie/piccole aziende pharma	86,4%	31,8%	0,0%
C - Piccole aziende biotecnologiche	63,6%	36,4%	18,2%
D - Università	63,6%	22,7%	22,7%
E - Centri di ricerca pubbl./priv.	68,2%	13,6%	27,3%
F - Organizz. Ricerca no profit	63,6%	22,7%	27,3%
G - Strutture ospedaliere	50,0%	22,7%	31,8%

10	Indicare se la CRO svolge attività/collaborazione nei P.E.:			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
A - Europa Orientale	18,2%	40,9%	27,3%	13,6%
B - America Latina	13,6%	18,2%	50,0%	13,6%
C - Asia	9,1%	9,1%	54,5%	27,3%
D - Sud Africa	4,5%	27,3%	54,5%	13,6%

### Appendice 3

Questionari con dati parziali – CRO italiane e CRO multinazionali

RISPOSTE QUESTIONARI CRO ITALIANE					
1	Indicare quando e come è stata fondata in Italia la CRO				
	a	b	c	d	e
	anni '70	anni '80	anni '90	anni 2000	ultimi 5 anni
A - come sede principale di una società nata da imprenditori italiani	0,0%	16,7%	41,7%	41,7%	0,0%
B - come sede distaccata di una società multinazionale	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

2	Indicare l'origine della CRO in Italia		%
A	Start up d'impresa		83,3%
B	Spin off industriale		8,3%
C	Spin off accademico		0,0%
D	Specificare altra origine della CRO		8,3%

3	Indicare le dimensioni delle CRO		%
A	Micro (meno di 10 dipendenti)		41,7%
B	Piccola (meno di 50 dipendenti)		41,7%
C	Media (meno di 250 dipendenti)		16,7%
D	Grande (più di 250 dipendenti)		0,0%
	indicare in % il num. Dipendenti con dottorato di ricerca		

4	Indicare il fatturato medio annuo della CRO		%
A	Inferiore a 2 milioni di euro		50,0%
B	Inferiore a 10 milioni di euro		41,7%
C	Inferiore a 50 milioni di euro		0,0%
D	Superiore a 50 milioni di euro		8,3%

5	Dalla sua fondazione ha subito operazioni straordinarie		%
A	Fusione aziendale		8,3%
B	Acquisizione aziendale		0,0%
C	Scorporazione aziendale		0,0%
D	Nessuna operazione		91,7%
	In caso affermativo specificare con quale azienda		

6	Indicare se la CRO è titolare o contitolare di PI		
	a	b	c
	CRO unico titolare	CRO contitolare	CRO non titolare
A - Brevetti per tecnologie innovative	0,0%	8,3%	83,3%
B - brevetti per prodotti farma innov.	0,0%	8,3%	83,3%
C - Copyright	25,0%	0,0%	66,7%
D - Altro da specificare	0,0%	0,0%	0,0%

7	Che tipo di servizi offre la CRO nell'ambito della R&S .....			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
A - Ricerca applicata	25,0%	0,0%	50,0%	25,0%
B - Studio pre-clinico	33,3%	0,0%	58,3%	8,3%
C - Studio Clinico (Fasi I - II - III)	83,3%	0,0%	8,3%	8,3%
D - Piattaforma digitale e clinical	16,7%	33,3%	41,7%	8,3%
E - Marketing	41,7%	0,0%	41,7%	16,7%
F - Farmacovigilanza	50,0%	33,3%	8,3%	8,3%
G - Consulenza Strategica	50,0%	16,7%	25,0%	8,3%
H - Affari Regolatori	58,3%	8,3%	25,0%	8,3%
I - Formazione	50,0%	8,3%	25,0%	16,7%
F - Specificare altre attività	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

8	Quali sono i clienti/partner della CRO e da quanto tempo:			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
A - Grandi aziende farmaceutiche	75,0%	0,0%	8,3%	16,7%
B - Medie/piccole aziende pharma	91,7%	8,3%	0,0%	0,0%
C - Piccole aziende biotecnologiche	41,7%	16,7%	16,7%	25,0%
D - Università	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%
E - Centri di ricerca pubbl./priv.	41,7%	33,3%	25,0%	0,0%
F - Organizz. Ricerca no profit	41,7%	33,3%	8,3%	16,7%
G - Strutture ospedaliere	58,3%	8,3%	16,7%	16,7%

9	Che tipo di relazioni la CRO sceglie con il cliente:		
	a	b	c
	Outsourcing	Strategic Partnership	nessuna risp
A - Grandi aziende farmaceutiche	100,0%	25,0%	0,0%
B - Medie/piccole aziende pharma	83,3%	33,3%	0,0%
C - Piccole aziende biotecnologiche	66,7%	33,3%	16,6%
D - Università	75,0%	33,3%	8,3%
E - Centri di ricerca pubbl./priv.	66,7%	16,7%	25,0%
F - Organizz. Ricerca no profit	83,3%	25,0%	8,3%
G - Strutture ospedaliere	50,0%	25,0%	33,3%

10	Indicare se la CRO svolge attività/collaborazione nei P.E.:			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
A - Europa Orientale	8,3%	50,0%	16,7%	25,0%
B - America Latina	8,3%	25,0%	58,3%	8,3%
C - Asia	8,3%	0,0%	66,7%	25,0%
D - Sud Africa	0,0%	25,0%	66,7%	8,3%

Specificare il paese con cui si collabora

RISPOSTE QUESTIONARI CRO MULTINAZIONALI					
1	Indicare quando e come è stata fondata in Italia la CRO				
	a	b	c	d	e
	anni '70	anni '80	anni '90	anni 2000	ultimi 5 anni
A - come sede principale di una società nata da imprenditori italiani	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
B - come sede distaccata di una società multinazionale	0,0%	0,0%	50,0%	30,0%	20,0%

2	Indicare l'origine della CRO in Italia		%
A	Start up d'impresa		50,0%
B	Spin off industriale		20,0%
C	Spin off accademico		0,0%
D	Specificare altra origine della CRO		30,0%

3	Indicare le dimensioni delle CRO		%
A	Micro (meno di 10 dipendenti)		10,0%
B	Piccola (meno di 50 dipendenti)		60,0%
C	Media (meno di 250 dipendenti)		20,0%
D	Grande (più di 250 dipendenti)		10,0%
	indicare in % il num. Dipendenti con dottorato di ricerca		

4	Indicare il fatturato medio annuo della CRO	%
	<b>A</b> Inferiore a 2 milioni di euro	30,0%
	<b>B</b> Inferiore a 10 milioni di euro	30,0%
	<b>C</b> Inferiore a 50 milioni di euro	30,0%
	<b>D</b> Superiore a 50 milioni di euro	10,0%

5	Dalla sua fondazione ha subito operazioni straordinarie	%
	<b>A</b> Fusione aziendale	10,0%
	<b>B</b> Acquisizione aziendale	60,0%
	<b>C</b> Scorporazione aziendale	0,0%
	<b>D</b> Nessuna operazione	40,0%
	In caso affermativo specificare con quale azienda	

6	Indicare se la CRO è titolare o contitolare di PI		
	a	b	c
	CRO unico titolare	CRO contitolare	CRO non titolare
<b>A</b> - Brevetti per tecnologie innovative	10,0%	10,0%	80,0%
<b>B</b> - brevetti per prodotti farma innov.	0,0%	0,0%	100,0%
<b>C</b> - Copyright	20,0%	30,0%	50,0%
<b>D</b> - Altro da specificare	0,0%	0,0%	0,0%

7	Che tipo di servizi offre la CRO nell'ambito della R&S .....			
	a	b	c	d
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro
<b>A</b> - Ricerca applicata	40,0%	0,0%	50,0%	10,0%
<b>B</b> - Studio pre-clinico	40,0%	10,0%	50,0%	0,0%
<b>C</b> - Studio Clinico (Fasi I - II - III)	90,0%	10,0%	0,0%	0,0%
<b>D</b> - Piattaforma digitale e clinical	70,0%	10,0%	20,0%	0,0%
<b>E</b> - Marketing	40,0%	10,0%	50,0%	0,0%
<b>F</b> - Farmacovigilanza	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%
<b>G</b> - Consulenza Strategica	70,0%	10,0%	20,0%	0,0%
<b>H</b> - Affari Regolatori	90,0%	10,0%	0,0%	0,0%
<b>I</b> - Formazione	60,0%	0,0%	20,0%	20,0%
<b>F</b> - Specificare altre attività	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%



<b>8</b>		<b>Quali sono i clienti/partner della CRO e da quanto tempo:</b>			
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro	
<b>A</b> - Grandi aziende farmaceutiche	90,0%	10,0%	0,0%	0,0%	
<b>B</b> - Medie/piccole aziende pharma	90,0%	10,0%	0,0%	0,0%	
<b>C</b> - Piccole aziende biotecnologiche	50,0%	30,0%	10,0%	10,0%	
<b>D</b> - Università	40,0%	50,0%	10,0%	0,0%	
<b>E</b> - Centri di ricerca pubbl./priv.	50,0%	40,0%	10,0%	0,0%	
<b>F</b> - Organizz. Ricerca no profit	30,0%	40,0%	30,0%	0,0%	
<b>G</b> - Strutture ospedaliere	60,0%	20,0%	20,0%	0,0%	

<b>9</b>		<b>Che tipo di relazioni la CRO sceglie con il cliente:</b>		
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	
	Outsourcing	Strategic Partnership	Nessuna relaz	
<b>A</b> - Grandi aziende farmaceutiche	100,0%	30,0%	0,0%	
<b>B</b> - Medie/piccole aziende pharma	90,0%	30,0%	0,0%	
<b>C</b> - Piccole aziende biotecnologiche	60,0%	40,0%	20,0%	
<b>D</b> - Università	50,0%	10,0%	40,0%	
<b>E</b> - Centri di ricerca pubbl./priv.	70,0%	10,0%	30,0%	
<b>F</b> - Organizz. Ricerca no profit	40,0%	20,0%	50,0%	
<b>G</b> - Strutture ospedaliere	50,0%	20,0%	30,0%	

<b>10</b>		<b>Indicare se la CRO svolge attività/collaborazione nei P.E.:</b>			
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	
	Da Sempre	ultimi 5 anni	Mai	In futuro	
<b>A</b> - Europa Orientale	30,0%	30,0%	40,0%	0,0%	
<b>B</b> - America Latina	20,0%	10,0%	40,0%	20,0%	
<b>C</b> - Asia	10,0%	20,0%	40,0%	30,0%	
<b>D</b> - Sud Africa	10,0%	30,0%	40,0%	20,0%	
Specificare il paese con cui si collabora					

#### Appendice 4

#### Correlazioni

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E DIMENSIONE

	sede_i~a dimens~_	
sede_italia	1.0000	
dimensione~_	-0.3433	1.0000
	0.1178	

Relazione lineare negativa, - non significativa (0,1178 > 0.05)

sede_itali a	dimensione_n____dip_				Total
	1	2	3	4	
0	1	6	2	1	10
1	5	5	2	0	12
Total	6	11	4	1	22

### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E FATTURATO

	sede_i~a fattur~o	
sede_italia	1.0000	
fatturato	-0.2798	1.0000
	0.2073	

Relazione lineare negativa, – non significativa (0,2073>0,05)

sede_itali a	fatturato				Total
	1	2	3	4	
0	3	3	3	1	10
1	6	5	0	1	12
Total	9	8	3	2	22

### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E LA TIPOLOGIA DI SERVIZI

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E RICERCA APPLICATA

	sede_i~a ric__a~l	
sede_italia	1.0000	
ric__appl	-0.1604	1.0000
	0.4759	

Relazione lineare negativa, - non significativa (0,4759>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E STUDIO PRE-CLINICO

	sede_i~a s~pre~o	
sede_italia	1.0000	
stud__pre~o	-0.1688	1.0000
	0.4527	

Relazione lineare negativa, – non significativa (0,4528>0,05)

CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E PIATTAFORMA E-CLINICAL

	sede_i~a	piatta~a
sede_italia	1.0000	
piattaforma	-0.3105	1.0000
	0.1596	

Relazione lineare negativa, – non significativa (0,1596>0,05)

CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E MARKETING

	sede_i~a	mkting
sede_italia	1.0000	
mkting	-0.0833	1.0000
	0.7124	

Relazione lineare negativa – non significativa (0,7124>0,05)

CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI EFARMACOVIGILANZA

	sede_i~a	farmav~_
sede_italia	1.0000	
farmavigi_	0.2609	1.0000
	0.2409	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,2409>0,05)

CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E CONSULENZA STRATEGICA

	sede_i~a	consul~_
sede_italia	1.0000	
consul__st~_	-0.1491	1.0000
	0.5079	

Relazione lineare negativa, – non significativa (0,5079>0,05)

CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E AFFARI REGOLATORI

	sede_i~a	aff__r~_
sede_italia	1.0000	
aff__regol_	-0.4303	1.0000
	0.0456	

Relazione lineare negativa – **significativa** (0,0456<0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E FORMAZIONE**

	sede_i~a	formaz_
sede_italia	1.0000	
formaz_	-0.0169	1.0000
	0.9406	

Relazione lineare negativa – non significativa (0,9406>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E TIPOLOGIA DI CLIENTI**

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E GRANDI AZIENDE FARMACEUTICHE**

	sede_i~a	grandi~_
sede_italia	1.0000	
grandi_az~_	-0.3627	1.0000
	0.0971	

Relazione lineare negativa– non significatività (0,0971>0,05)

. tab sede\_italia grandi\_az\_\_farmac\_

sede_itali	grandi_az__farmac_		Total
a	0	1	
0	0	10	10
1	3	9	12
Total	3	19	22

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E PICCOLE/MEDIE AZIENDE FARMACEUTICHE**

	sede_i~a	m_p_az~_
sede_italia	1.0000	
m_p_az__fa~_	0.0000	

Nessuna relazione come indicato in tabella

sede_itali a	m_p_az_fa	
	rma_1	Total
0	10	10
1	12	12
Total	22	22

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E PICCOLE AZIENDE BIOTECNOLOGICHE

	sede_i~a p_az_~h	
sede_italia	1.0000	
p_az_bio~h	-0.2316	1.0000
	0.2996	

Relazione lineare negativa - non significativa (0,2996>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E UNIVERSITÀ

	sede_i~a	univ_
sede_italia	1.0000	
univ_	-0.2772	1.0000
	0.2116	

Relazione lineare negativa- non significativa (0,2116>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E CENTRI DI RICERCA

	sede_i~a	centri_~
sede_italia	1.0000	
centri_ric_	-0.1936	1.0000
	0.3879	

Relazione lineare negativa- non significativa (0,3879>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E ORGANIZZAZIONI DI RICERCA NO PROFIT**

	sede_i~a	org_r~t
sede_italia	1.0000	
org_ric_~t	0.0559	1.0000
	0.8048	

Relazione lineare positiva - non significativa (0,8048>0,05)

sede_itali a	org_ric_no_profit		Total
	0	1	
0	3	7	10
1	3	9	12
Total	6	16	22

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E STRUTTURE OSPEDALIERE**

	sede_i~a	strutt_~
sede_italia	1.0000	
strutt_os_~	-0.1491	1.0000
	0.5079	

Relazione lineare negativa- non significativa (0,5079>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON CLIENTI**

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON GRANDI IMPRESE FARMACEUTICHE**

	sede_i~a	part~GAF
sede_italia	1.0000	
partners~GAF	-0.0559	1.0000
	0.8048	

Relazione lineare negativa – non significativa (0,8048>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON PICCOLE E MEDIE IMPRESE FARMACEUTICHE**

	sede_i~a	part~PAF
sede_italia	1.0000	

partners~PAF			
		0.0356	1.0000
		0.8749	

Relazione lineare positiva– non significativa (0,8749>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON PICCOLE IMPRESE BIOTECNOLOGICHE

		sede_i~a	partne~B
-----		-----	-----
sede_italia		1.0000	
partnershi~B		-0.0690	1.0000
		0.7603	

Relazione lineare negativa– non significativa (0,7603>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON UNIVERSITÀ

		sede_i~a	partne~I
-----		-----	-----
sede_italia		1.0000	
partnershi~I		0.2772	1.0000
		0.2116	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,2116>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CENTRI DI RICERCA

		sede_i~a	partne~R
-----		-----	-----
sede_italia		1.0000	
partnershi~R		0.0967	1.0000
		0.6685	

Relazione lineare positiva– non significativa (0,6685>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON ORGANIZZAZIONI DI RICERCA NO PROFIT

		sede_i~a	partn~NP
-----		-----	-----
sede_italia		1.0000	
partnersh~NP		0.0594	1.0000

	0.7928

Relazione lineare positiva- non significativa (0,7928>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E PARTNERSHIP CON STRUTTURE OSPEDALIERE**

		sede_i~a	partn~SP
-----	+	-----	-----
sede_italia		1.0000	
partnersh~SP		0.0594	1.0000
		0.7928	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,7928>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON CLIENTI**

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON GRANDI AZIENDE FARMACEUTICHE**

		sede_i~a	outs~GAF
-----	+	-----	-----
sede_italia		1.0000	
outsourc~GAF		.	1.0000
		0.0000	

Nessuna relazione

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON PICCOLE AZIENDE FARMACEUTICHE**

		sede_i~a	outs~PAF
-----	+	-----	-----
sede_italia		1.0000	
outsourc~PAF		-0.0967	1.0000
		0.6685	

Relazione lineare negativa- non significativa (0,6685>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON PICCOLE AZIENDE BIOTECNOLOGICHE**

		sede_i~a	outsou~B
-----	+	-----	-----
sede_italia		1.0000	



outsourcin~B		0.0690	1.0000
		0.7603	

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,7603 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON UNIVERSITÀ

		sede_i~a	outsou~I
-----			
sede_italia		1.0000	
outsourcin~I		0.2588	1.0000
		0.2449	

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,2449 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON CENTRI DI RICERCA

		sede_i~a	outsou~R
-----			
sede_italia		1.0000	
outsourcin~R		-0.0356	1.0000
		0.8749	

Relazione lineare negativa – non significativa ( $0,8749 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING ORGANIZZAZIONI DI RICERCA NO PROFIT

		sede_i~a	outso~NP
-----			
sede_italia		1.0000	
outsourci~NP		0.4485	1.0000
		0.0363	

Relazione lineare positiva – **significativa** ( $0,0363 < 0,05$ ) come dimostrato in tabella

sede_itali		outsourcing_ORNP		
a		0	1	Total
-----				
0		6	4	10
1		2	10	12
-----				
Total		8	14	22

**CORRELAZIONE TRA CRO/ITALIANE/MULTINAZIONALI E OUTSOURCING CON STRUTTURE OSPEDALIERE**

	sede_i~a	outso~SP
sede_italia	1.0000	
outsourci~SP	0.0000	1.0000

Nessuna relazione

sede_itali a	outsourcing_HOSP		Total
	0	1	
0	5	5	10
1	6	6	12
Total	11	11	22

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E COLLABORAZIONI - ATTIVITÀ NEI PAESI BRICS**

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E COLLABORAZIONI/ ATTIVITÀ IN EUROPA ORIENTALE**

	sede_i~a	eu_ori~t
sede_italia	1.0000	
eu_orient	-0.0169	1.0000
	0.9406	

Relazione lineare negativa– non significativa (0,9406>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E COLLABORAZIONI/ ATTIVITÀ IN AMERICA LATINA**

	sede_i~a	am_lat~a
sede_italia	1.0000	
am_latina	0.0356	1.0000
	0.8749	

Relazione positiva – non significativa (0,8749>0,05)

**CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E COLLABORAZIONI/ ATTIVITÀ IN ASIA**

	sede_i~a	asia
sede_italia	1.0000	
asia	-0.2797 0.2074	1.0000

Relazione lineare negativa – non significativa ( $0,2074 > 0,05$ )

sede_itali a	asia 0	1	Total
0	7	3	10
1	11	1	12
Total	18	4	22

#### CORRELAZIONE TRA CRO ITALIANE/MULTINAZIONALI E COLLABORAZIONI/ ATTIVITÀ IN SUD AFRICA

	sede_i~a	sud_af~a
sede_italia	1.0000	
sud_africa	-0.1604 0.4759	1.0000

Relazione lineare negativa – non significativa ( $0,4759 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E TIPOLOGIA ATTIVITÀ SVOLTA

##### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E RICERCA APPLICATA

	dimens~_	ric__a~l
dimensione~_	1.0000	
ric__appl	0.3670 0.0929	1.0000

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,0929 > 0,05$ )

dimensione _n__dip_	ric__appl 0	1	Total
1	5	1	6
2	8	3	11
3	2	2	4
4	0	1	1
Total	15	7	22

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E STUDIO PRE CLINICO

	dimens~_ s~pre~o	
dimensione~_	1.0000	
stud__pre~o	-0.3477	1.0000
	0.1129	

Relazione lineare negativa – non significativa (0,1129>0,05)

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PIATTAFORMA E-CLINICAL

	dimens~_ piatta~a	
dimensione~_	1.0000	
piattaforma	0.2369	1.0000
	0.2885	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,2885>0,05)

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E STUDIO CLINICO

	dimens~_ stud__c~	
dimensione~_	1.0000	
stud__clin~o	0.0000	1.0000
	1.0000	

Nessuna relazione

dimensione _n_dip_	stud__clinico		Total
	0	1	
1	1	5	6
2	1	10	11
3	1	3	4
4	0	1	1
Total	3	19	22

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E MARKETING

	dimens~_ mkting	
dimensione~_	1.0000	
mkting	0.1144	1.0000

	0.6121
--	--------

Relazione lineare positiva – non significativa (0,6121>0,05)

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E FARMACOVIGILANZA**

	dimens~_	farmav~_
dimensione~_	1.0000	
farmavigi_	-0.2559	1.0000
	0.2504	

Relazione lineare negativa - non significativa (0,2504>0,05)

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E CONSULENZA STRATEGICA**

	dimens~_	consul~_
dimensione~_	1.0000	
consul__st~_	0.1279	1.0000
	0.5704	

Relazione lineare positiva - non significativa (0,5704>0,05)

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E AFFARI REGOLATORI**

	dimens~_	aff__r~_
dimensione~_	1.0000	
aff__regol_	0.2955	1.0000
	0.1819	

Relazione lineare positiva - non significativa (0,1819>0,05)

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E FORMAZIONE**

	dimens~_	formaz_
dimensione~_	1.0000	
formaz_	0.1159	1.0000
	0.6075	

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,6075 > 0,05$ )

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E CLIENTI**

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E GRANDI AZIENDE FARMACEUTICHE**

	dimens~_ grandi~_	
dimensione~_	1.0000	
grandi_az~_	0.3321	1.0000
	0.1311	

Relazione lineare positiva – non significativo ( $0,1311 > 0,05$ )

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PICCOLE MEDIE AZIENDE FARMACEUTICHE**

	dimens~_ m_p_az~_	
dimensione~_	1.0000	
m_p_az_fa~_	.	.
	0.0000	

Nessuna relazione

dimensione	m_p_az_fa	
_n_dip_	rmac_	Total
1	6	6
2	11	11
3	4	4
4	1	1
Total	22	22

**CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PICCOLE AZIENDE BIOTECNOLOGICHE**

	dimens~_ p_az~_h	
dimensione~_	1.0000	
p_az_bio~h	0.2447	1.0000
	0.2725	

Relazione lineare positiva – non significativo ( $0,2725 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E UNIVERSITÀ

	dimens~_	univ_
dimensione~_	1.0000	
univ_	0.1360 0.5463	1.0000

Relazione lineare positiva – non significativo ( $0,1311 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E CENTRI DI RICERCA

	dimens~_	centri~_
dimensione~_	1.0000	
centri_ric_	-0.1477 0.5118	1.0000

Relazione lineare negativa – non significativa ( $0,5118 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E ORGANIZZAZIONE DI RICERCA NO PROFIT

	dimens~_	org__r~t
dimensione~_	1.0000	
org__ric__~t	0.2559 0.2504	1.0000

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,2504 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E STRUTTURE OSPEDALIERE

	dimens~_	strutt~_
dimensione~_	1.0000	
strutt__os~_	0.1279 0.5704	1.0000

Relazione lineare positive - non significativa ( $0,2504 > 0,05$ )

**CORRELAZIONE DIMENSIONE E PARTNERSHIP CLIENTI**

CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON GRANDI IMPRESE FARMACEUTICHE

. pwcorr dimensione\_n\_\_dip\_ partnership\_GAF , sig

	dimens~_	part~GAF
dimensione~_	1.0000	
partners~GAF	0.3838	1.0000
	0.0778	

Relazione lineare positiva– non significativa (0,0778>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON PICCOLE/MEDIE IMPRESE FARMACEUTICHE

	dimens~_	part~PAF
dimensione~_	1.0000	
partners~PAF	0.1223	1.0000
	0.5876	

Relazione lineare positiva– non significativa (0,5876>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON PICCOLE IMPRESE BIOTECNOLOGICHE

	dimens~_	partne~B
dimensione~_	1.0000	
partnershi~B	0.2369	1.0000
	0.2885	

Relazione lineare positiva– non significativa (0,2885>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON UNIVERSITÀ

	dimens~_	partne~I
dimensione~_	1.0000	
partnershi~I	0.1360	1.0000
	0.5463	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,5463>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON CENTRI DI RICERCA



	dimens~_ partne~R	
dimensione~_	1.0000	
partnershi~R	0.1660	1.0000
	0.4602	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,4602>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON ORGANIZZAZIONE DI RICERCA NO PROFIT

	dimens~_ partn~NP	
dimensione~_	1.0000	
partnersh~NP	0.4079	1.0000
	0.0595	

Relazione lineare positiva – quasi significativa (0,0595>0,05)

dimensione _n__dip_	partnership_ORNP		Total
	0	1	
1	5	1	6
2	10	1	11
3	2	2	4
4	0	1	1
Total	17	5	22

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E PARTNERSHIP CON STRUTTURE OSPEDALIERE

	dimens~_ partn~SP	
dimensione~_	1.0000	
partnersh~SP	0.4079	1.0000
	0.0595	

Relazione lineare positiva – quasi significativa (0,0595>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA DIMENSIONE E LOCALIZZAZIONE ATTIVITÀ COLLABORAZIONI

##### CORRELAZIONE DIMENSIONE E EUROPA ORIENTALE

	dimens~_ eu_ori~t
dimensione~_	1.0000

	eu_orient	
	-0.1159	1.0000
	0.6075	

Relazione lineare negativa – non significativa (0.6075>0,05)

#### CORRELAZIONE DIMENSIONE E AMERICA LATINA

	dimensione~_	am_latina
dimensione~_	1.0000	
am_latina	-0.1223	1.0000
	0.5876	

Relazione lineare negativa– non significativa (0.5876>0,05)

#### CORRELAZIONE DIMENSIONE E ASIA

	dimensione~_	asia
dimensione~_	1.0000	
asia	0.0000	1.0000
	1.0000	

Nessuna relazione

#### CORRELAZIONE DIMENSIONE E SUD AFRICA

	dimensione~_	sud_africa
dimensione~_	1.0000	
sud_africa	0.0000	1.0000
	1.0000	

Nessuna relazione

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E ATTIVITÀ SVOLTE

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RICERCA APPLICATA

	fatturato
fatturato	1.0000

ric__appl			
		0.0654	1.0000
		0.7724	

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,7724 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E STUDIO PRE-CLINICO

		fattur~o	s~pre~o
-----		-----	-----
fatturato		1.0000	
stud__pre~o		-0.1151	1.0000
		0.6100	

Relazione lineare negativa– non significativa ( $0,6100 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E PIATTAFORMA E-CLINICAL

		fattur~o	piatta~a
-----		-----	-----
fatturato		1.0000	
piattaforma		0.1267	1.0000
		0.5742	

Relazione lineare positiva – non significativo ( $0,5742 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E MARKETING

		fattur~o	mkting
-----		-----	-----
fatturato		1.0000	
mkting		-0.1049	1.0000
		0.6421	

Relazione lineare – non significativa ( $0,6421 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E FARMACOVIGILANZA

		fattur~o	farmav~_
-----		-----	-----
fatturato		1.0000	

farmavigi_		0.0489	1.0000
		0.8290	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,8290>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E CONSULENZA STRATEGICA

		fattur~o	consul~_
-----	+	-----	-----
fatturato		1.0000	
consul__st~_		-0.0587	1.0000
		0.7954	

Relazione lineare negativa – non significativa (0,7954>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E AFFARI REGOLATORI

		fattur~o	aff__r~_
-----	+	-----	-----
fatturato		1.0000	
aff__regol_		-0.0452	1.0000
		0.8419	

Relazione lineare negativa – non significativa (0,8419>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E FORMAZIONE

		fattur~o	formaz_
-----	+	-----	-----
fatturato		1.0000	
formaz_		0.2125	1.0000
		0.3423	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,3423>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E CLIENTI

##### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E GRANDI AZIENDE FARMACEUTICHE

		fattur~o	grandi~_
-----	+	-----	-----
fatturato		1.0000	
grandi_az~_		-0.1776	1.0000
		0.4291	

Relazione lineare negativa - non significativa ( $0,4291 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E PICCOLE/MEDIE AZIENDE FARMACEUTICHE

	fattur~o	p__az_~h
fatturato	1.0000	
p__az__bio~h	0.0374 0.8688	1.0000

Relazione lineare positiva - non significativa ( $0,8688 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E UNIVERSITÀ

	fattur~o	univ_
fatturato	1.0000	
univ_	0.2909 0.1891	1.0000

Relazione lineare positiva - non significativa ( $0,1891 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E CENTRI DI RICERCA

	fattur~o	centri_~
fatturato	1.0000	
centri_ric_	0.2032 0.3645	1.0000

Relazione lineare positiva - non significativa ( $0,3645 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E ORGANIZZAZIONI DI RICERCA NO PROFIT

	fattur~o	org__r~t
fatturato	1.0000	
org__ric__~t	0.1564 0.4870	1.0000

Relazione lineare positiva - non significativa ( $0,4870 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E STRUTTURE OSPEDALIERE

	fattur~o	strutt~_
fatturato	1.0000	
strutt__os~_	0.0489	1.0000
	0.8290	

Relazione lineare positiva– non significativa(0,8290>0,05)

### **CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO OUTSOURCING CON CLIENTI**

#### **CORRELAZIONE TRA FATTURATO E OUTSOURCING CON PICCOLE/MEDIE AZIENDE FARMACEUTICHE**

	fattur~o	outs~PAF
fatturato	1.0000	
outsourc~PAF	0.1015	1.0000
	0.6531	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,6531>0,05)

#### **CORRELAZIONE TRA FATTURATO E OUTSOURCING CON PICCOLE AZIENDE BIOTECNOLOGICHE**

	fattur~o	outsou~B
fatturato	1.0000	
outsourcin~B	0.0272	1.0000
	0.9045	

Relazione lineare positiva – non significativa (0,9045>0,05)

#### **CORRELAZIONE TRA FATTURATO E OUTSOURCING CON UNIVERSITÀ**

	fattur~o	outsou~I
fatturato	1.0000	
outsourcin~I	-0.1720	1.0000
	0.4441	

Relazione lineare negativa– non significativa (0,4441>0,05)

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E OUTSOURCING CON CENTRI DI RICERCA

	fattur~o	outsou~R
fatturato	1.0000	
outsourcin~R	-0.1683	1.0000
	0.4542	

Relazione lineare negativa– non significativa ( $0,4542 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E OUTSOURCING CON ORGANIZZAZIONI DI RICERCA NO PROFIT

	fattur~o	outso~NP
fatturato	1.0000	
outsourci~NP	-0.2715	1.0000
	0.2216	

Relazione lineare negativa – non significativa ( $0,2216 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E OUTSOURCING CON STRUTTURE OSPEDALIERE

	fattur~o	outso~SP
fatturato	1.0000	
outsourci~SP	-0.2873	1.0000
	0.1947	

Relazione lineare negativa– non significativa ( $0,1947 > 0,05$ )

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON CLIENTI

#### CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON GRANDI IMPRESE FARMACEUTICHE

	fattur~o	part~GAF
fatturato	1.0000	
partners~GAF	0.4888	1.0000
	0.0210	

Relazione lineare positiva– significativa ( $0,0210 < 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON PICCOLE/MEDIE IMPRESE FARMACEUTICHE

	fattur~o	part~PAF
fatturato	1.0000	
partners~PAF	0.3739 0.0865	1.0000

Relazione lineare positiva– non significativa ( $0,0865 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON PICCOLE IMPRESE BIOTECNOLOGICHE

	fattur~o	partne~B
fatturato	1.0000	
partnershi~B	0.4706 0.0271	1.0000

Relazione lineare positiva – **significativa** ( $0,0271 < 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON UNIVERSITÀ

	fattur~o	partne~I
fatturato	1.0000	
partnershi~I	0.1662 0.4597	1.0000

Relazione lineare positiva – non significativa ( $0,4567 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON CENTRI DI RICERCA

	fattur~o	partne~R
fatturato	1.0000	
partnershi~R	-0.1015 0.6531	1.0000



Relazione lineare negativa– non significativo ( $0,6531 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON ORGANIZZAZIONE DI RICERCA NO PROFIT

	fattur~o	partn~NP
fatturato	1.0000	
partnersh~NP	0.0519 0.8184	1.0000

Relazione lineare positiva– non significativa ( $0,8184 > 0,05$ )

CORRELAZIONE TRA FATTURATO E RAPPORTO PARTNERSHIP CON STRUTTURE OSPEDALIERE

	fattur~o	partn~SP
fatturato	1.0000	
partnersh~SP	0.0519 0.8184	1.0000

Relazione lineare positiva– non significativa ( $0,8184 > 0,05$ )

## Bibliografia

Achrol R.S., Kotler P. (1999) *Marketing in the network economy*. Journal of Marketing, 63, pp. 146-163.

Adobor H. (2006) *Inter-Firm Collaboration: Configurations and Dynamics*. Competitiveness Review 16, Issue 2, pp.122 - 134

Agarwal R , Audretsch D. e Sarkar M.B. (2007) *The process of creative construction: knowledge spillovers, entrepreneurship and economic growth*. Strategic Entrepreneurship Journal,1, pp 263–286

Alvarez S.A. et Barney J. B.(2007 ) *Discovery and Creation: alternative theories of entrepreneurial action*. Strategic Entrepreneurial Journal,1, pp. 11 - 26

Anderson E., Weitz B. (1992) *The Use of Pledges to Build and Sustain Commitment in Distributions Channels*. Journal of Marketing Research; 54, pp.42-58

Arkichvili at al. (2003) *A Theory of Entrepreneurship Opportunity Identification and Development*. Journal of Business Venturing, 18, pp 105 - 123

Arrow, K., (1962). *Economic welfare and the allocation of resources of invention*. In: Nelson, R. (Ed.), *The Rate and Direction of Inventive Activity: Economic and Social Factors*. National Bureau of Economic Research. Princeton University Press, Princeton

Atkinson S.H. (1994) *University Affiliated Venture Capital Funds*. Health Affairs Vol. 13n. 3, pp. pp. 159-175

Audretsch D.B. (2007) *Entrepreneurship capital and economic growth*.Oxford Review of Economic Policy Vol. 23 n. 1 pp 63 - 78

Baron R. A. (2007) *Behavioral and cognitive factors in entrepreneurship: entrepreneurs as the active element in new venture creation* . Strategic Entrepreneurial Journal Vol 1 Issue 1-2 pp 167 - 182

Bianchi M. Cavaliere A. Chiaroni D. Frattini F. Chiesa V. (2011) *Organisational modes for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: an exploratory analysis*.

Technovation. Special Issue “Open Innovation”, Vol. 31 pp.34-43

Blalock H.M.j.(1960) *Social Statistic*. McGraw-Hill . NY

Boin A. Savoldelli S. Merlino M. (1998) *Outsourcing: uno strumento operativo o una moda?* Sistemi & Impresa, 1 pp. 49-54

Bressani M. (2001) *La centralità di un approccio per processi*. De Qualitate Settembre

Bryde D.J., Joby R. (2007) *Product-based planning: the importance of project and project management deliverables in the management of clinical trials*. R&D Management 37, 4, pp. 363–377

Burgelman R.A. e Sayles L.R (1986) *Inside Corporate Innovation : Strategy, Structure and Management Skills*. Free Press: NY

Burow S.A. Berghammer J.J. (2006) *Patent Protection in the Biotechnology Industry: A Unique Approach to Obtaining Fast Patent Rights*. Intellectual Property & Technology Law Journal.

Casson M.(1982) *The Entrepreneur An Economic Theory*. Lanham MD: Rowman& Littlefield Publisher Inc.

Casson, M. C., and Wadeson N. (2007) *The Discovery of Opportunities: Extending the Economic Theory of the Entrepreneur*. Small Business Economics 28 pp. 285-300

Chesbrough H. ( 2003) *Open Innovation. The new Imperative for Creating and Profiting from Techonology*. Harvard Business School Press. Boston.

Chesbrough H. (2006) *Open Business Models: How to Thrive in the new Innovation Landscape*. Harvard Business Press , Boston.

Chesbrough, H., Vanhaverbeke, W. and West, J. (2006) *Open Innovation: Researching a New Paradigm*. Harvard University Press, Cambridge, Mass

Chiaroni D. Chiesa V. Frattini F. (2008) *Patterns of collaboration along the biopharmaceutica linnovation process*. Journal of Business Chemistry vol. 5 Issue 1 pp. 7-22

Chiesa V. (2003) *La bioindustria. Strategie competitive e organizzazione industriale nel settore delle biotecnologie farmaceutiche*. Etas, Milano.

Chiesa V. Toletti G. (2004) *Network of collaborations for innovation: the case of biotechnology*. Technology Analysis & Strategic Management, 16 (1) pp. 73-96

Cipollina L., S.Capri, G. Panella (2004) *L'innovazione farmaceutica nel contesto internazionale*. Sole 24. Milano.

Cohen W. M. e Levinthal D.A. (1990) *Absorptive Capacity: a New Perspective on Learning and Innovation*. Administrative Science Quarterly Vol. 35 n.1 Special Issue pp. 128-152

Covin J.G. e Miles M.P. (1999) *Corporate Entrepreneurship and the pursuit of competitive advantage*. Entrepreneurship Theory and Practice 23, 3, pp. 47-63

Dahlander L. Gann D.M. (2010) *How open is innovation?* .Research Policy 39 pp. 699-709

Davidsson P. (2004) *Researching Entrepreneurship*. Springer New York

Dickson K. & Lawton Smith H. (2003) *Geo-cultural influences and critical factors in inter-firm collaboration*. International Journal of Technology Management, Vol. 25, Numbers 1-2 pp.34-50

Dunne D. D. , Gopalakrishnan, S. Scillitoe J. L. . (2009) *An empirical study of the impact of firm resources on alliance governance structures*. J. Eng. Technol. Manage. 26, pp.181–195

Dyer J. e Singh H. (1998) *The relational view: Cooperative strategy and sources of interorganizational competitive advantage*. Academy of Management Review vol. 23 No. 4 pp. 680—679

Eckhardt J. Shane S. (2003) *Opportunities and entrepreneurship*. Journal of Management 29 pp 333-349

eClinical Solutions Market by Products (CDMS/EDC, CTMS, Ecoa , Randomization & Trial Supply Management, Safety

Fazio F. (2009) *La disponibilità di farmaci equivalenti opera come garanzia della sostenibilità del sistema di welfare*. Sole 24 ore Sett. Sanità 3 Novembre 2009

Fetterhoff T.J. Voelkel D. (2006) *Managing Open Innovation in biotechnology*. Research . Technology Management 49 (3)pp.14-18

Fisken J. e Rutherford J. (2002) *Business Model and Investment Trends in the biotechnology industry in Europe*. Journal of Commercial Biotechnology Vol. 8 N. 3 pp 191 - 199

Fleming e Soreson (2004) *Science as a map in technological search*. Strategic Management Journal, 25 pp 909 - 928

Frost & Sullivan: “*Strategic Analysis of the Clinical Research Organization Market in India*” – Luglio 2012

Fumero S. (2003) *Ricerca e sviluppo nell’industria biotecnologica e farmaceutica. Strategie, processi, organizzazione, pianificazione e altre considerazioni*. Bollati Boringhieri, Torino.

Gambardella A. (1995) *The US Pharmaceutical Industry during the 1980’s. Science and Innovation*. Cambridge University Press

Gambardella, A., Giuri, P., Luzzi, A., (2007) *The market for patents in Europe*. Research Policy 36. Issue 8 pp. 1163-1183

Gans e Stern (2003) *The product and the market for ideas: commercialization strategies for technolgy entrepreneurs*. Research Policy 32 pp. 333-350

Gassmann O. e Enkel E. Chesbrough H.W. (2009) *Open R&S and Open Innovation: exploring the phenomenon*. R&D Management Vol. 39, Issue 4, pp. 311-316

GBI research (2011) “*Preclinical Models- Preclinical CRO's will Continue to Improve the Quality and Accuracy of Data for Targeted Therapies*”

GBI Research: “*Contract Research Organizations (CROs) Market to 2018 - Public-Private Partnerships to Strengthen Research Capacities and Advance Clinical Development Programs*” – Aprile 2012.

Generics: Global Industry Guide - Agosto 2012

Greiner R. Ang S. H. (2012) *Biotechnology collaboration: does business model metter?* Journal of Management & Governance vol. 16 n.3 pp 377-392

Grossman G. Helpman E. (2002) *Outsourcing in a global economy*. London:Centre for Economic Policy Research.

Gulati R. (1995) *Does Familiarity Breed Trust? The Implications of Repeated Ties in Contractual Choice in Alliances*. *Academy of Management Journal*; 38 pp. 85-112

Guth W.D. Ginsberg (1990) *Corporate entrepreneurship*. *Strategic Management Journal*. Summer Special Issue 11 pp, 5-15

Hagedoorn J. (1993) *Understanding the Rationale of Strategic Technology Partnering: Interorganizational Modes of Cooperation and Sectoral Differences*. *Strategic Management Journal* Vol. 14 n. 5 pp. 371-385

Henkel J. (2006) *Selective Revealing on Open Innovation Process: The Case of Embedded Linux*. *Research Policy* Vol. 35 Issue: 7 pp.953-969

Hwang Y.S., Park S.H. (2006) *The Evolution of Alliance Formation in Biotech Firms: An Organisational Lifecycle Framework* . *Management Dynamics*;14, 4 pp. 40-54

Kirzner I.M.(1973) *Competition and Entrepreneurship*. Chicago: University of Chicago Press

Langlois R.N. (2003) *The vanishing hand: the changing dynamic of industrial capitalism*. *Industrial and Corporate Change* Vol. 12 Issue 2 pp. 351-385

Lanzarotti V e Manzini R. (2009) *Different modes of open innovation: a theoretical frame work and an empirical study* . *International Journal of Innovation Management*. Vol. 13 N. 4 pp. 615-636

Laursen, K. and Salter A. (2006), '*Open for Innovation: The role of openness in explaining innovative performance among UK manufacturing firms*'. *Strategic Management Journal*, Vol. 27. Issue 2 pp. 131-150

Laursen, K., Salter, A.J., (2006). *My Precious Technology: The Role of Legal Appropriability Strategy in Shaping Innovative Performance*. Working Paper. Tanaka Business School, Imperial College London.

Lee N. (2008) *From Tangible to intangible - Contracting Capabilities for Intangible Innovation*. *Corporate Contracting Capabilities* Ed. University of Joensuu Publications in Law n. 21

Levin, R.C., Klevorick, A.K., Nelson, R., Winter, S. (1987) *Appropriating the returns from industrial research and development*. Brookings Papers on Economic Activity 3 pp. 783-832

Lichtenthaler U. (2008) *Opening up the innovation process: the role of technology aggressiveness*. R&D Management Vol. 39 Issue 1 pp.38–54

Liebeskind J. P. Oliver A.L. Zucker L. Brewer M. (1996) *Social Networks, Learning and Flexibility: Sourcing Scientific Knowledge in New Biotechnology Firms*. Organization Science, 7, 4. pp. 428-443

Lo Nigro G. Abbate L. (2011) *Risk assessment and profit sharing in business networks*. Int. J. Production Economics. 131, pp. 234–241

Lorenzoni G. (1997). *Imprese, relazioni fra imprese, distretti industriali nello sviluppo delle Pmi*. In Il distretto industriale tra logica di impresa e logiche di sistema. Milano Angeli.

Mazzola E., Perrone G. (2013) *A strategic needs perspective on operations outsourcing and other inter-firm relationships*. Int. J. Production Economics, 144, 1, pp. 256-267

McGrath, R. G. MacMillan (2000) *The entrepreneurial mindset : strategies for continuously creating opportunity in an age of uncertainty*. Boston, Mass

Miller D. (1983) *The Correlate Entrepreneurship in Three Types of Firms*. Management Science Vol. 29 Issue 7 pp 770-791

MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI  
– Dipartimento dell’Innovazione – Direz. Gen. Della ricerca scientifica e tecnologica

Nightingale P. (2000) *Economies of Scale in Experimentation: Knowledge and Technology in Pharmaceutical R&D*. Industrial and Corporate Change, Vol.9 n.2 pp.315-355

Nightingale P. Mahdi S. (2006) *The Evolution of Pharmaceutical Industry* in M. Mazzucato, G. Dosi (eds) *Knowledge Accumulation and Industry Evolution: The Case of Pharma-Biotech*. Cambridge University Press.

O’ Connor e Rice (2001) *Opportunity recognition and breakthrough innovation in large established firms*. California Management Review, 43 p95

O'Doherty D. (1990). *Strategic Alliance, an SME and small economy perspective*. Science and Public Policy. Oxford Journal. Vol. 17 Issue 5 pp 303- 310

Pamolli F. (1996). *Innovazione, concorrenza e strategia di sviluppo nell'industria farmaceutica*. . Guerini Scientifica, Milano

Parente R. Petrone M. (2010) *Strategie di co-evoluzione nei sistemi locali innovativi*. Sinergie n. 83/10 pp 31-52

Pavione E. (2007) *L'impatto delle biotecnologie sulla struttura del settore farmaceutico: verso nuove forme d'impresa*. Insubria University Press. Varese

Piachaud. B.S. (2002) *Outsourcing in the pharmaceutical manufacturing process: an examination of the CRO experience*. Technovation 22 (2002) pp.81–90

Pisano G.P. (2006) *The Promise, Reality and Future of Biotech*. Science Business. Harvard Business School Press

Pisano G.P. (2006) *Science Business: the promise, the reality and the future of Biotech*. Harvard Business School Press.

Poole M. S. and. Van de Ven A.H. (1989) *Using Paradox to Build Management and Organization Theories* The Academy of Management Review Vol. 14, No. 4 pp 562-578

Porter M.E. (1985). *Competitive Advantage: Creating and Sustaining Superior Performance*. Simon & Schuster.

Powell W. (1998) *Learning from collaboration: knowledge and networks in the biotechnology and pharmaceutical industries*. California Management Review Vol. 40 n.3

Powell W. At al. (1996) *Interorganizational Collaboration and the Locus of Innovation: Networks of Learning in Biotechnology*. Administrative Science Quarterly, 41,1,pp. 115-145

Raffa M. e Iandoli L. (2005) *Entrepreneurship competitiveness and local development*. Napoli, ESI



Research and Markets 2013: “China Contract Research Organization (CRO) Industry Report, 2012-2013 – Febbraio 2013

Rivette, K., Kline, D.(2000) *Rembrandts in the Attic: Unlocking the Hidden Value of Patents*. Harvard Business School Press, Boston, MA.

Rothwell R. Dodgson M. (1994) *Innovation and size of the firm*. The handbook of industrial innovation.

Rousseau D.M., Sitkin S.B., Burt R.S. e Camerer C. (1998) *Not so Different After All: A Cross-Discipline View of Trust*. Academy of Management Review; 23 pp. 393-404

Sapienza, H.J., Parhankangas, A., Autio, E., (2004). *Knowledge relatedness and postspin- off growth*. Journal of Business Venturing 19 (6)pp. 809-829

Schilling M.A. (2005) *Gestione dell’Innovazione*. The MacGraw-Hill Companies srl

Schwab K. (2010) *The Global Competitiveness Report 2010 2011* Geneva Switzerland: World Economic Forum

Seger S.P. (2013) *Strategic Partnership and Open Innovation in the Biotechnology Industry in Belgium*. Technology Innovation Management Review. April 2013 pp.23-28

Shan W. Walker G. e Kogut B. (1994) *Interfirm cooperation and startup innovation in biotechnology Industry*. Strategic Management Journal vol. 15 Issue 5 pp. 387–394

Shane S. e Venkataraman S. ( 2000) *The promise of entrepreneurship as a field of research*. Academy of Management Review,25 pp 217-226

Shane S.(2003) , *A General Theory of entrepreneurship: the individual-opportunity nexus*. New Horizons in Entrepreneurship EE

Shilling M. (2009) *Strategic Management of Technology Innovation*. McGraw Hill Higher Education

Shimasaki C.D. (2009) *What goes into making a Biotechnology Product* . The Business of Bioscience. Springer

Shumpeter A. J. (1991) *The Economics and Sociology of Capitalism*. Princeton University Press

Slowinski G. e Sagal M.W.(2006) *Allocating Patent Rights in Collaborative Research Agreements*. Research Technology Management; Jan/Feb; Vol. 49 N. 1 pp. 51-59

Sorrentino M. (2008) *Le imprese science -based. Strategie di ricerca e imprenditorialità*. Carocci Editore

Teece D.J. Pisano G. Shuen A. (1997) *Dynamic Capabilities and Strategic Management*. Strategic management Journal 18 N.7 pp. 509-533.

Teece, D.J., (1986) *Profiting from technological innovation: implications for integration collaboration, licensing and public policy*. Research Policy 15 N. 6 pp. 285-305

Tidd, J.,Bessant J. &Pavitt, K. (2005) *Managing Innovation. Integrating Technological, Market and Organisational Change*. John Wiley & Sons Ltd

Tripartite harmonised ICH Guideline 1996  
[http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy\\_single/article/good-clinical-practice.html](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy_single/article/good-clinical-practice.html)  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf)

Van de Vrande V. et Al. (2009). *Open Innovation in SMEs: trend, motives and management challenges*. Technovation. Vol. 29 Issue 6-7 pp 423-437

Venkataraman S. (1997) *The Distinctive Domain of Entrepreneurship Research: An Editor's Perspective* in J. Katz & J. Brockhaus (eds), *Advance in Entrepreneurship Firm Emergence and Growth*. Greenwich CT:JAI Press.

Vision gain - Novembre 2012: "DRUG DISCOVERY OUTSOURCING: WORLD MARKET 2013-2023

Visiongain Aprile 2013: "Biosimilars and Follow-On Biologics: World Market 2013-2023

Visiongain: "WORLD MOBILE HEALTHCARE (MHEALTH) MARKET 2013-2018, eHealth, Telemedicine & Health informatics" – Aprile 2013

Visiongain-gennaio 2013: " Pharma Clinical Trial Services: World Market 2013-2023

Volberda H.W. (1998) *Building the Flexible Firm: How to Remain Competitive*. Oxford University Press

Von Hippel E. (1988) *The Sources of Innovation*. Oxford University Press

Web Hosted, on-Premise, Cloud-Based - Global Forecast to 2018

West J.Gallagher S. (2006) *Challenges of Open Innovation: The Paradox of Firm's Investment in Open Source Software*. *Ricerca e Sviluppo Management* Vol.36 n. 3 pp. 319-331

World Pharmacovigilance Markets in Lifes Sciences – 2009

Yoshino M.Y. e Rangan U.S. (1995) *Strategic Alliances: An Entrepreneurial Approach to Globalization*. Boston, MA: Harvard School Press

Zahra S.A.(2008) *The Virtuous Cycle of Discovery and Creation of Entrepreneurial Opportunities*. *Strategic Entrepreneurship Journal*, 2 Issue 3 pp 243–257

Zamorano, *CRO Trends in 2014, in Life Science* .Nation Newsletter Archive

Zucker L.G., Darby M.R. , Armstrong J.S. (2002) *Commercializing,knowledge: università science, knowledge capture and firm performance in biotechnology*. *Management Science* , 48 pp. 138-153

s

## Sitografia

[blog.lifesciencenation.com](http://blog.lifesciencenation.com)

[www.agenziadelfarmaco.gov.it](http://www.agenziadelfarmaco.gov.it)

[www.aicro.it](http://www.aicro.it)

[www.assobiotec.it](http://www.assobiotec.it)

[www.covance.com](http://www.covance.com)

[www.eucrof.com](http://www.eucrof.com)

[www.frost.com](http://www.frost.com)

[www.ich.org](http://www.ich.org)

[www.lavoro.gov.it](http://www.lavoro.gov.it)

[www.parexel.com](http://www.parexel.com)

[www.quintiles.com](http://www.quintiles.com)

[www.reportlinker.com](http://www.reportlinker.com)

[www.ssfa.it](http://www.ssfa.it)

[www.transcelerate.com](http://www.transcelerate.com)

[www.visiongain.com](http://www.visiongain.com)

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.