

## Collaborazioni tra imprese farmaceutiche e startup per lo sviluppo di terapie digitali

---

### Abstract

Le terapie digitali (DTxs) stanno emergendo negli ultimi anni poiché hanno il potenziale di cambiare radicalmente la gestione clinica ed economica delle malattie croniche, che costituisce una sfida importante per la maggior parte dei sistemi sanitari in tutto il mondo.

L'invecchiamento della popolazione è il fattore di maggiore impatto, che sta rendendo il trattamento delle malattie croniche un problema di primaria importanza. Combinando questa tendenza con la carenza di professionisti sanitari, vi è il rischio che i sistemi sanitari non riusciranno a far fronte all'aumento del carico di lavoro. Conseguentemente, le terapie digitali rappresentano un'enorme opportunità commerciale per l'industria farmaceutica.

Considerando che le terapie digitali sono terapie a tutti gli effetti, esse devono seguire un preciso processo di Ricerca e Sviluppo. Di conseguenza, sono necessarie competenze specifiche per avere successo in tale processo; tuttavia, la conoscenza generale nel settore farmaceutico è ancora limitata. In questo contesto, la ricerca mira a comprendere la necessità degli incumbent del settore farmaceutico di collaborare con attori esterni, come le startup specializzate, durante il processo di sviluppo di una terapia digitale. Inoltre, la ricerca si pone l'obiettivo di comprendere le modalità di collaborazione preferite dagli incumbent del farmaceutico per la partnership lungo le fasi di sviluppo delle terapie digitali. Infine, in questo contesto innovativo e "giovane",

---

<sup>1</sup>Politecnico di Milano

<sup>2</sup>daVinci Digital Therapeutics

<sup>3</sup>Fondazione Smith Kline

la ricerca ha l'ulteriore scopo di contribuire alla creazione di una base di conoscenza condivisa sull'argomento, per esempio, sottolineando i benefici che le terapie digitali potrebbero portare alle aziende, ai medici e ai pazienti.

---

## Introduzione

Le terapie digitali, dall'inglese “digital therapeutics” (DTx) rappresentano una tra le più sofisticate applicazioni delle tecnologie digitali all'interno del più vasto campo della salute digitale, o “digital health”. Ad oggi esistono centinaia di applicazioni per dispositivi mobili che ci supportano durante lo svolgimento dell'attività fisica o che ci indicano una dieta equilibrata da seguire; questi sono chiari esempi di applicazioni che rientrano nel mondo della salute digitale. Possiamo considerarle terapie digitali? No! Infatti, le DTx rappresentano qualcosa di molto più complesso e ad oggi esistono nel mondo solo pochi esempi di terapie digitali approvate e già in commercio.

Riprendendo la definizione di terapie digitali data dalla “Digital Therapeutics Alliance” (DTA), un'associazione di enti operanti nel settore delle terapie digitali nata nel 2017, “le terapie digitali apportano un'azione terapeutica basata su evidenza per prevenire, gestire o curare un disturbo medico o una malattia”. Ne risulta, quindi, che un'applicazione, per poter essere definita come terapia digitale, deve apportare un effetto terapeutico dimostrabile tramite evidenza.

È quindi possibile curare una malattia per mezzo di un'applicazione? Dipende! Per rispondere a questa domanda è necessario comprendere il funzionamento di queste terapie e le loro principali componenti.

Come una tradizionale terapia, una DTx possiede il principio attivo (che permette di curare la patologia) e un eccipiente (che permette l'assunzione della terapia da parte del paziente). La fondamentale differenza è che in una terapia tradizionale il principio attivo è una molecola, invece nella DTx si tratta di un algoritmo e viene anche definito “principio attivo digitale”. Allo stesso modo, in una DTx l'eccipiente viene definito “eccipiente digitale”.

Il funzionamento delle terapie digitali può essere suddiviso in tre modalità principali<sup>1</sup>:

- **“Stand-alone”**: la terapia digitale viene utilizzata come unico strumento di cura e apporta al paziente un trattamento cognitivo-comportamentale. Tale soluzione è adatta per disturbi mentali o dipendenze.
- **“Blended Digital Therapeutic”**: la terapia digitale è affiancata ad una te-

rapia tradizionale. In questo caso, è necessario distinguere due diverse modalità:

- **Aggiunta:** la terapia digitale può essere affiancata a diversi farmaci già pre-esistenti sul mercato.

- **Combinazione:** la terapia digitale e il farmaco sono studiati e creati fin dal principio come un'unica terapia.

La terapia digitale in aggiunta o in combinazione è adatta per il trattamento di malattie croniche come diabete ed allergie<sup>2</sup>.

Si può concludere, quindi, che le terapie digitali permettono di somministrare ai pazienti soluzioni integrate che abbiano un maggiore effetto terapeutico rispetto alla sola terapia tradizionale<sup>3</sup>. Inoltre, le terapie digitali permettono di aumentare la consapevolezza del paziente rispetto alla patologia<sup>4</sup> e, di conseguenza, possono aumentare l'aderenza del paziente stesso alla terapia.

Tali considerazioni permettono di comprendere l'importanza delle terapie digitali nel campo della medicina e della farmacologia. Un'ulteriore conferma riguardo l'importanza delle DTx deriva dal valore economico che raggiungerà questo mercato negli anni a venire. Secondo Juniper Research, entro il 2024 la dimensione del mercato delle terapie digitali raggiungerà globalmente i 33 miliardi di dollari<sup>5</sup>.

Vista l'importanza delle DTx per il paziente e il valore del mercato che si sta formando, alcuni tra i più importanti gruppi farmaceutici a livello globale hanno avviato progetti di ricerca e sviluppo mirati alla creazione di terapie digitali. Allo stesso tempo, molte startup sono nate, dal 2017 ad oggi, specializzate in DTx. All'interno di questo nuovo ecosistema vi sono anche le grandi aziende tecnologiche, interessate a non farsi sfuggire un'opportunità così grande. Come conseguenza della presenza di diversi attori in uno stesso ecosistema, fin dai primi anni si sono formate diverse partnership tra aziende volte allo sviluppo di terapie digitali. Nella *tabella 1* sono riportati alcuni esempi di partnership.

**Tabella 1** - Esempi di partnership tra aziende volte allo sviluppo di terapie digitali

Year	Pharmaceutical Group	Technological Partner	Therapeutic Area
2018	AstraZeneca	Voluntis	Oncology
2019	Otsuka	Click Therapeutics	Major Depressive Disorders
2020	Pfizer	Sidekick Health	Smoking Cessation

Come conseguenza della formazione di collaborazioni tra diverse tipologie di attori incentrate sullo sviluppo di terapie digitali, la nostra ricerca si concentra sullo studio di possibili modelli di collaborazione tra aziende, nel caso specifico per la creazione di terapie digitali. In particolare, tale analisi viene svolta assumendo il punto di vista di un'azienda farmaceutica interessata allo sviluppo di una DTx.

Nell'ottica di studiare come diverse aziende possano interagire per lo sviluppo di una DTx, è di fondamentale importanza comprendere i motivi che portano alla necessità di collaborare.

---

## Come si sviluppa una terapia digitale?

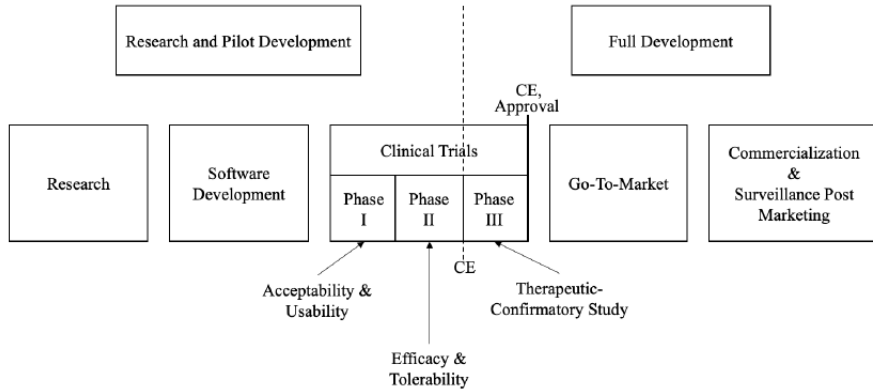
Le terapie digitali, come viene specificato nella definizione data dalla DTA, “devono apportare un effetto terapeutico basato su evidenza”. Ne consegue che le DTx sono terapie a “tutti gli effetti” che, quindi, devono essere testate scientificamente e approvate da enti regolatori prima di poter essere somministrate al paziente, proprio come avviene per tutte le terapie.

Tuttavia, mentre esiste, ed è chiaro, il processo di R&D per un farmaco tradizionale, che include: studio della terapia, sperimentazioni pre-cliniche, cliniche e commercializzazione (AIFA, 2020), il processo di R&D per una DTx è, ancora oggi, non ben definito. Il framework regolatorio riguardante le DTx, infatti, varia da paese a paese e non è del tutto chiaro nella maggior parte di essi. Alcuni enti regolatori, negli ultimi anni, hanno avviato programmi specifici per chiarire le modalità di approvazione delle terapie digitali: ne è un esempio il “Pre-Cert Pilot program” promosso dalla Food and Drug Administration (FDA).

Il principale motivo della scarsa chiarezza sulle modalità di approvazione e della necessità di creare nuovi framework regolatori deriva dal fatto che, pur essendo terapie con un preciso effetto terapeutico, le DTx possiedono sostanziali differenze rispetto al farmaco. Un chiaro esempio è la velocità con cui una DTx può essere aggiornata e quindi modificata (essendo un software) rispetto ai lunghi processi richiesti per la modifica di un farmaco.

Nell'ottica di semplificare tale contesto, e considerando che la fase di sperimentazione clinica (seppur con qualche differenza) debba essere presente, abbiamo assunto come possibile processo di sviluppo di una DTx il seguente modello (*figura 1*):

**Figura 1 - Modello di processo di R&D per una terapia digitale**



L'intero processo, come mostrato in figura, è stato suddiviso in due fasi fondamentali chiamate "Research & Pilot Development" (fino alla fase II della sperimentazione clinica) e "Full Development" (dalla fase III della sperimentazione clinica).

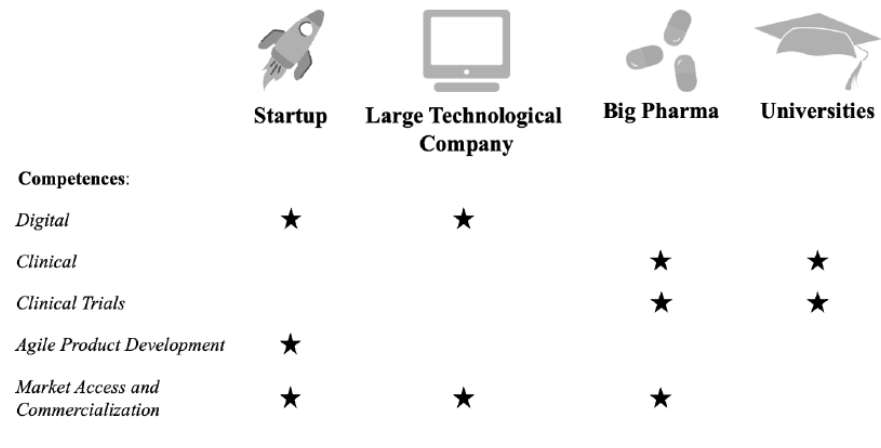
Poiché, attualmente in Europa le DTx sono considerate come "medical devices", è stato inserito l'ottenimento del marchio di conformità (CE) all'interno di tale processo.

Inoltre, grazie a diverse conversazioni con esperti del settore, è stato possibile identificare il bagaglio di competenze necessario per sviluppare una DTx, quindi per svolgere tutte le diverse attività richieste dal processo mostrato in *figura 1*. In particolare, sono state considerate 5 competenze fondamentali:

- Digitali: conoscenza delle tecnologie digitali
- Cliniche: conoscenza dell'area terapeutica di riferimento
- Sperimentazione clinica: conoscenza delle tecniche di sperimentazione clinica
- Agile Product Development: conoscenza dei processi di sviluppo agile di un prodotto
- Accesso al mercato e commercializzazione: conoscenza del mercato di riferimento, delle procedure di ottenimento dell'approvazione, ecc.

L'integrazione di tutte le 5 competenze chiave permette di avere la conoscenza necessaria per lo sviluppo di una terapia digitale. Tuttavia, considerando gli attori presenti nel mondo delle terapie digitali (gruppi farmaceutici,

**Figura 2 - Competenze ed attori nell'ambito delle terapie digitali**



startup e grandi aziende tecnologiche) nessuno di essi possiede l'intero complesso di competenze. In particolare, si può assumere che tali competenze siano suddivise tra le diverse tipologie di attori, come mostrato in *figura 2*.

Dalle precedenti considerazioni deriva che un singolo attore, per esempio un'azienda farmaceutica, interessata allo sviluppo di una terapia digitale, non possieda tutte le competenze necessarie. La collaborazione con un secondo attore, quindi, risulta essere necessaria per raggiungere l'integrazione delle competenze e sviluppare la terapia.

## **Perché è così importante collaborare?**

Granstrand et al.<sup>6</sup> (1992) e Lambe & Spekman<sup>7</sup> (1997) affermano che aziende interessate a perseguire l'innovazione devono integrare lo sviluppo interno con l'acquisizione esterna delle tecnologie, poiché le stesse tecnologie sono caratterizzate da una sempre maggiore complessità e velocità di sviluppo<sup>8</sup>. Considerando le terapie digitali, che si basano sull'utilizzo della tecnologia digitale, le competenze mancanti all'interno del singolo attore devono essere reperite con lo stesso principio: integrando lo sviluppo interno con l'acquisizione esterna (soprattutto quelle competenze che si riferiscono alla tecnologia stessa).

Come ulteriore conferma, Richards & De Carolis<sup>9</sup> (2003) sottolineano come l'acquisizione di conoscenza e risorse complementari al di fuori

dell'organizzazione sia un'assoluta necessità per molte aziende, nell'ottica di rimanere competitivi all'interno del proprio mercato.

La "Open Innovation" è diventata, nel corso degli ultimi anni, il paradigma più utilizzato dalle aziende di moltissimi settori per la creazione di prodotti/servizi innovativi. È possibile definirla come "l'utilizzo di flussi di conoscenza verso l'interno e verso l'esterno dell'organizzazione per accelerare l'innovazione interna ed espandere mercati per l'utilizzo esterno dell'innovazione"<sup>10</sup>.

Il tradizionale approccio "chiuso" all'innovazione è ormai superato, in quanto può portare ad importanti perdite di opportunità<sup>11</sup>.

Un ulteriore cambiamento, derivante dalla maggiore apertura delle aziende nel contesto dell'innovazione, riguarda il rapporto tra incumbent e startup. Infatti, se è vero che fino a pochi anni fa le startup erano considerate come "agents of disruption" dagli incumbent dei diversi settori, oggi tale visione appare superata; la startup, oggi, rappresenta il possibile partner per diventare più innovativi<sup>12</sup>.

Considerando il caso specifico del settore farmaceutico, le collaborazioni tra aziende sono aumentate nel corso degli anni, come risultato delle trasformazioni subite dai diversi settori<sup>13</sup>. Il paradigma di open innovation sembra essere, quindi, l'unica opzione per un'azienda farmaceutica interessata allo sviluppo di una terapia digitale.

---

## **Quando deve iniziare la collaborazione?**

Considerando la necessità di acquisire alcune competenze mancanti, che si manifesta fin dalle prime fasi del processo di sviluppo di una terapia digitale e tenuto conto delle più ampie considerazioni fatte precedentemente sull'importanza di adottare un approccio aperto all'innovazione, la collaborazione tra diversi attori mirata allo sviluppo di una terapia digitale dovrebbe avere inizio proprio nella fase di ricerca (ovvero all'inizio dell'intero processo).

---

## **Come collaborare?**

Essendo chiara, a questo punto, la necessità di collaborare, è possibile presentare il modello di collaborazione sviluppato durante la prima fase di questa ricerca.

Prendendo la prospettiva di un'azienda farmaceutica, è stato assunto che

la modalità di collaborazione dipenda principalmente dalla specifica fase del processo di sviluppo di una terapia digitale (per semplicità sono state considerate le due macro-fasi: Research and Pilot Development e Full Development). Il motivo principale risiede nel fatto che le due fasi si differenziano tra loro per il livello di incertezza ed i costi che devono essere affrontati durante il processo.

**Incerteza:** Fritsky sottolinea che la probabilità per una nuova molecola biotecnologica di svolgere l'intero processo di R&D e di raggiungere la commercializzazione si attesta su circa 0.0115%, ovvero, 1 su 11.500<sup>14</sup>. Allo stesso modo, è possibile presupporre che la probabilità di ottenere una terapia digitale in commercio sia molto bassa, soprattutto durante le prime fasi del processo di R&D. Inoltre, l'incerteza non riguarda solo la probabilità di successo, ma riguarda anche i costi: Savva & Scholtes<sup>15</sup> affermano che nei progetti di R&D i costi da sostenere sono "notoriamente incerti" e che "i prospetti iniziali possono variare in breve tempo". Come ulteriore considerazione, è necessario sottolineare che l'investimento in nuove tecnologie aumenta ulteriormente il livello di incerteza di un progetto<sup>16</sup>. Essendo le terapie digitali un campo completamente nuovo nell'ambito farmacologico, si può assumere che l'incerteza sia elevata.

Tuttavia, lungo le diverse fasi del processo di ricerca e sviluppo, il livello di incerteza cambia<sup>17, 18</sup>). In particolare, una volta terminata la prima macro-fase, avendo validato il così detto "proof of principle", il livello di incerteza si riduce in modo significativo<sup>19</sup>. Tale considerazione viene estesa al caso delle terapie digitali, per le quali una volta ottenuti i risultati delle prime fasi di sperimentazione clinica, il livello di incerteza viene ridotto.

**Costi:** Nel processo di R&D di una terapia tradizionale i costi associati alle prime fasi del processo sono relativamente bassi rispetto ai costi da sostenere nelle fasi successive<sup>15</sup>. In particolare, i costi aumentano drasticamente con la fase 3 della sperimentazione clinica, che viene svolta su un numero notevole di pazienti. Le terapie digitali seguono un simile trend durante il processo, infatti i costi da sostenere nelle prime fasi (Research and Pilot Development) rimangono inferiori a quelli da sostenere durante il Full Development.

Come conseguenza delle importanti differenze in termini di incerteza e costi durante il processo di R&D di una terapia digitale, "i modelli organizzativi scelti dall'azienda per collaborare ed il partner variano durante le diverse fasi del processo stesso"<sup>20</sup>.

Le modalità con cui le aziende possono collaborare sono molteplici, tuttavia, come suggerisce Colombo et al.<sup>21</sup>, "i partners possono ricorrere ad una struttura organizzativa basata su equity o ad una basata su un con-



tratto”; in altre parole, è possibile classificare le modalità di collaborazione in due grandi categorie: “Equity Alliances”, alleanze basate su equity e “Non-equity Alliances”, alleanze basate su contratti.

Un'alleanza basata su equity si verifica quando un'azienda investe nel proprio partner, acquisendo una percentuale del suo equity. L'estremo di tale forma di collaborazione è rappresentato dall'acquisizione totale del partner. Un caso particolare, invece, è la Joint Venture, nella quale viene creata una terza entità il cui equity è suddiviso tra le due società generatrici.

Nel secondo caso, le alleanze basate su contratti, i partner condividono risorse secondo quanto stabilito in un accordo contrattuale, senza ricorrere all'equity. Il Licensing, rappresenta una forma specifica di accordo contrattuale, nel quale l'azienda proprietaria di un certo patent o tecnologia, permette all'altra società di utilizzare quella proprietà sotto specifiche condizioni (Bloomenthal, 2019).

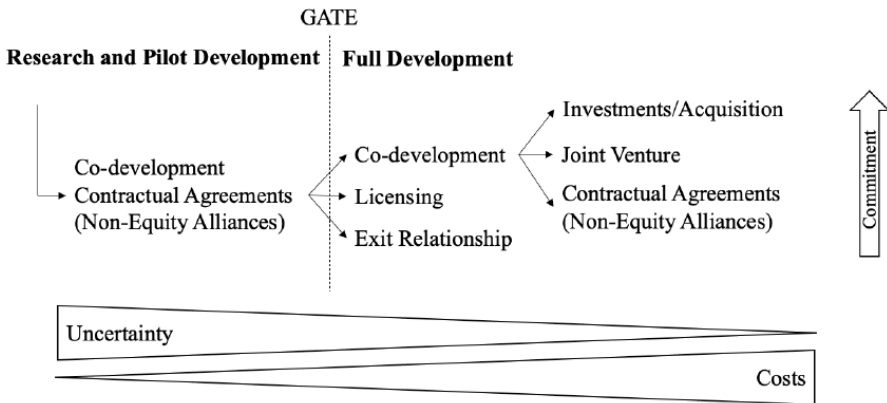
Nell'ottica di comprendere le modalità di collaborazione volte allo sviluppo di una terapia digitale, è necessario integrare le considerazioni fatte riguardo l'incertezza ed i costi che caratterizzano il processo di R&D con il concetto di “commitment” che caratterizza le diverse forme di collaborazione. Interpretando il commitment come la volontà del partner di dedicare risorse (tempo, capitali, ecc.) alla collaborazione, risulta che passando da “non-equity” ad “equity alliances”, il livello di commitment richiesto ai partner aumenta.

Richiamando le due diverse macro-fasi in cui è stato suddiviso il processo di R&D, è plausibile assumere che i partner si concentrino su non equity alliances durante la fase di Research and Pilot Development, dove l'incertezza è molto elevata ed i costi da sostenere sono ancora limitati. In questo modo sarà possibile iniziare a sviluppare la soluzione in modo congiunto, stipulando alcuni accordi contrattuali tra le due parti.

Tale modus operandi, infatti, è anche utilizzato nel caso di terapie tradizionali, nel quale le alleanze stipulate durante le prime fasi del processo di R&D dovrebbero sempre escludere l'equity<sup>22</sup>. Assumendo l'ottica di una società farmaceutica, infatti, tale forma di collaborazione garantisce una minore esposizione finanziaria, ma permette comunque di procedere lungo le prime fasi di sviluppo.

Successivamente, durante il Full Development, la forma di collaborazione può cambiare, come suggerito da Chiesa<sup>20</sup>. In particolare, nella seconda macro-fase del processo di R&D, l'azienda farmaceutica può valutare forme di collaborazione basate su equity, aumentando così il livello di commitment richiesto ad entrambi i partner. Il maggiore commitment, infatti, permette di sostenere i

**Figura 3 -** Modalità di collaborazione per lo sviluppo di una terapia digitale



costi elevati delle ultime fasi del processo, a fronte di un'incertezza inferiore.

Il modello che deriva dalle precedenti considerazioni è rappresentato in *figura 3*.

## Progetto di ricerca: metodi

L'intero progetto di ricerca, svolto in collaborazione con daVinci Digital Therapeutics, è stato caratterizzato da due fasi principali: una prima fase “teoretica”, che ha permesso di raccogliere tutte le informazioni necessarie per la generazione del modello rappresentato in figura 3; una seconda fase “empirica”, nella quale sono stati raccolti dati provenienti da aziende operanti nel settore farmaceutico per comprendere il loro reale comportamento.

Durante la prima fase sono stati analizzati due temi fondamentali: le terapie digitali e i modelli collaborativi tra aziende. La ricerca di informazioni riguardanti il primo tema è stata fatta seguendo un approccio “snowball sampling”. Al contrario, per lo studio dei modelli di collaborazione è stata svolta una revisione sistematica della letteratura.

Nella seconda fase della ricerca sono stati raccolti dati riguardanti le modalità di collaborazione scelte dalle aziende nell'ambito delle terapie digitali.

L'approccio scelto per la raccolta dei dati è stato un approccio “ibrido”, derivante dall'integrazione di un questionario on-line seguito da un'intervista face-to-face. I rispondenti sono professionisti che operano nel mondo farma-

ceutico (manager di aziende farmaceutiche). Nell'ottica di ottenere una maggiore robustezza dei dati raccolti, è stato deciso di chiedere una doppia intervista (due rispondenti) per ciascuna azienda. Un totale di 61 professionisti è stato contattato, di cui il 50% ha completato il questionario on-line e 25 rispondenti hanno svolto anche la successiva intervista. Tali numeri si traducono in un totale di 30 aziende farmaceutiche contattate e 18 incluse nella ricerca.

Il questionario è stato creato e trasmesso (utilizzando un link) tramite il software Qualtrics.com. La sua struttura può essere suddivisa in 3 parti fondamentali:

- Approccio di Open Innovation;
- Informazioni generali nell'ambito delle terapie digitali;
- Approcci di collaborazione.

In totale, sono state formulate 12 domande (durata circa 10 minuti), suddivise come segue:

- 4 domande basate su scala "Likert" a 5 punti;
- 1 domanda basata su scala "Likert" a 7 punti;
- 6 domande a risposta multipla;
- 1 domanda a risposta singola.

Le interviste avevano l'obiettivo di raccogliere ulteriori informazioni su importanti temi riguardanti le terapie digitali, oltre che di approfondire le risposte fornite all'interno del questionario. Ciascuna intervista ha seguito la seguente struttura:

- Parte I: approfondimenti sulle domande del questionario
- Parte II: domande aperte sulle seguenti tematiche: rimborso, necessità di collaborazione, criticità nella collaborazione con startup, scelta dell'area terapeutica e tipologia di partner preferita.

A causa della pandemia COVID-19, tutte le interviste sono state svolte in modo virtuale, utilizzando software come Microsoft Teams, Skype e Cisco Webex. La durata media di ogni intervista è stata di circa 30 minuti.

Una volta raccolti tutti i dati, è stato possibile dare inizio alla fase di analisi degli stessi. Come primo step è stato creato un file excel, contenente tutti i dati raccolti, denominato "Database". Successivamente, si è reso necessario stabilire un criterio per delineare il profilo di risposta di ciascuna azienda, nei casi in cui i rispondenti fossero due. A tal proposito, è stato definito per ciascuna azienda il "primo rispondente" sulla base del ruolo ricoperto in azienda e della seniority (anni di esperienza all'interno dell'azienda). Nel caso specifico delle domande quantitative con risposte affini, la media dei due valori è stata tenuta come risposta finale.

Durante la fase di analisi dei dati sono stati applicati due diversi approcci: inizialmente è stata svolta un'analisi di tutte le risposte, includendo le 18 aziende, con l'obiettivo di chiarire il contesto generale; successivamente, è stato scelto di adottare un approccio "case study", concentrato su 4 aziende specifiche (Astellas, GSK, Pfizer e Astrazeneca) nell'ottica di studiare l'approccio alla collaborazione. Le 4 aziende sono state scelte tra le più mature nell'ambito delle terapie digitali, ma soprattutto, sono state selezionate poiché mostravano approcci sostanzialmente differenti.

---

## Discussione

Una delle due domande fondamentali poste dalla nostra ricerca riguardava la necessità di una collaborazione con un partner esterno per lo sviluppo di una terapia digitale, da parte di un incumbent farmaceutico. Considerando i risultati finali ottenuti dalle risposte a questionari ed interviste e dall'analisi di quattro specifici casi, è possibile fare alcune importanti considerazioni.

Un primo importante risultato riguarda la domanda diretta che abbiamo posto a ciascun intervistato riguardo alla necessità di collaborare per sviluppare una DTx. In effetti, le risposte concordano sul fatto che la collaborazione sia l'unico modo possibile per avere successo in questo campo innovativo. Inoltre, integrando le risposte ottenute nella Domanda N.8 (riguardante le competenze possedute all'interno dell'azienda farmaceutica) e N.10 (riguardante le competenze necessarie per ogni fase del processo di ricerca e sviluppo di una terapia digitale) del questionario, è possibile fare utili considerazioni sulla necessità di collaborazione tra i diversi attori. Analizzando il profilo delle competenze possedute in media da un'azienda farmaceutica, ottenuto considerando tutte le 18 aziende coinvolte nella nostra ricerca, emerge un alto livello di competenze cliniche, un alto livello di competenze di sperimentazione clinica, un livello medio di competenze di commercializzazione e un basso livello di competenze digitali e di agile product development. Tuttavia, tutte e cinque le aree di conoscenza sono state considerate necessarie durante il processo di R&D di una terapia digitale. Nello specifico, competenze digitali, cliniche, di sperimentazione clinica ed agile sono state considerate fondamentali nella prima macro-fase, mentre competenze di sperimentazione clinica, cliniche, agile e di commercializzazione sono state ritenute indispensabili nella seconda macro-fase.

***Pertanto, è possibile affermare che la collaborazione è necessaria per lo sviluppo di una terapia digitale e che la ragione principale è la mancanza di alcune competenze all'interno delle aziende farmaceutiche.***

Inoltre, è stato sottolineato come lo sviluppo interno delle competenze mancanti sarebbe non conveniente (per esempio le competenze digitali o di agile product development), anche in quei pochi casi in cui tale sviluppo sia possibile. Infatti, secondo un intervistato, “è molto più conveniente cercare queste competenze all'esterno, piuttosto che svilupparle internamente”. Per comprendere questa affermazione, è possibile assumere due diverse prospettive, quella economica e quella relativa al time-to-market. Secondo la prospettiva economica, il costo di sviluppare internamente queste competenze sarebbe oggi molto più alto, per un'azienda farmaceutica, di quello che dovrebbe essere sostenuto per acquisirle al di fuori di sé. Inoltre, è stato sottolineato che le competenze digitali possono essere soggette ad alto rischio di obsolescenza, pertanto sarebbero richiesti continui investimenti per il loro aggiornamento. Al contrario, affidarsi a partner esterni potrebbe garantire l'accesso alle ultime tecnologie disponibili sul mercato. Considerando che le terapie digitali sono un trend emergente ed altamente innovativo, il time-to-market potrebbe svolgere un ruolo cruciale e la collaborazione garantirebbe un suo drastico accorciamento rispetto ad uno sviluppo interno delle competenze necessarie.

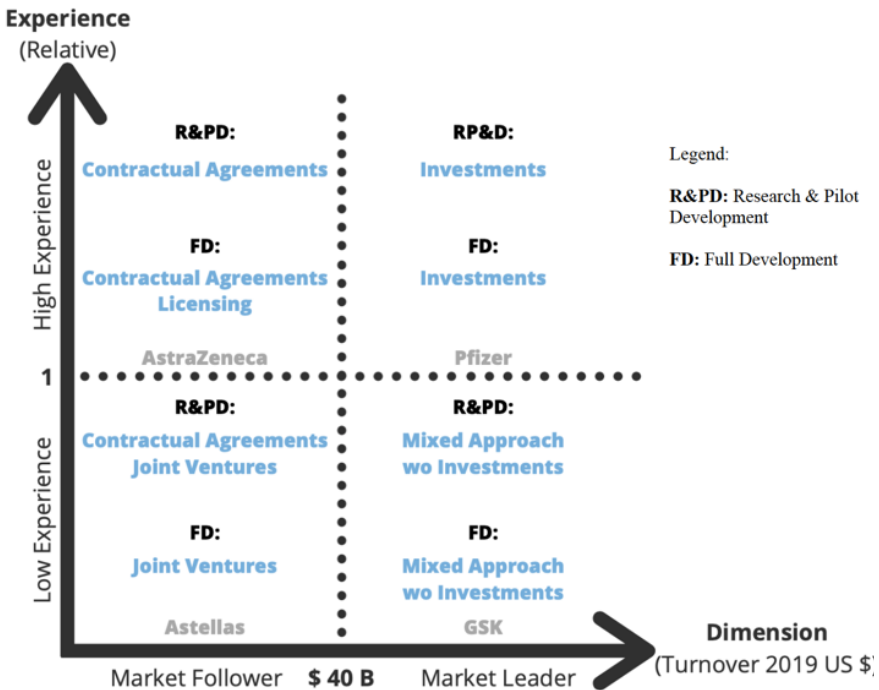
Come descritto nella sezione precedente, l'analisi riguardante i metodi di collaborazione delle aziende è stata effettuata applicando un approccio “case study”. In particolare, lo studio si è concentrato su quattro aziende specifiche,

che hanno mostrato differenze rilevanti nei loro comportamenti. Le società coinvolte in queste analisi più approfondite sono Astellas, GlaxoSmithKline (GSK), Pfizer e Astrazeneca. Nello specifico, i fattori che sono risultati ad avere un impatto sulle preferite modalità di collaborazione per le 4 aziende analizzate sono:

- **Il livello di esperienza:** livello di esperienza dell'azienda farmaceutica nel campo delle terapie digitali (risposta alla domanda N.5 dell'indagine) diviso per la media delle 18 aziende. La soglia è stata fissata a 1: esperienza relativa superiore a uno significa un alto livello di esperienza dell'azienda.

- **La dimensione:** dimensione dell'azienda farmaceutica misurata considerando il fatturato 2019 in US \$. La soglia è stata fissata a 40 miliardi di dollari. L'obiettivo era quello di isolare i 5 principali leader del settore farmaceutico dalle altre aziende.

Figura 4 - Matrice sulle Modalità di Collaborazione



La figura 4 mostra la risultante matrice, con il posizionamento delle quattro aziende analizzate al suo interno e gli approcci alla collaborazione preferiti lungo le macro-fasi del processo di ricerca e sviluppo.

Partendo da Astellas, essa è stata considerata come un'azienda con basso livello di esperienza e come Market Follower. La joint venture e gli accordi contrattuali per il co-sviluppo sono gli approcci di collaborazione preferiti nella prima macro-fase del processo di R&D. Nella seconda macro-fase, la joint venture è considerata la migliore modalità di collaborazione. Entrambi i metodi possono assicurare una buona integrazione delle competenze possedute da entrambi i partners, che è l'aspetto più importante per assicurare uno sviluppo di successo della terapia digitale oggetto della collaborazione. La joint venture può anche aiutare una società con limitata esperienza nel campo delle terapie digitali, come Astellas, ad aumentare le proprie competenze, in particolare, nel caso di collaborazione con un'azienda che possieda un'elevata esperienza nel campo delle DTx. Una forma collaborativa carat-

terizzata da un notevole livello di “commitment” come una joint venture, consentirebbe ad Astellas di acquisire competenze, grazie ad uno stretto rapporto con un’azienda esperta<sup>23</sup>. Questa conoscenza potrebbe essere utile nel futuro qualora l’azienda decidesse di sviluppare ulteriori terapie digitali. Questo aspetto è particolarmente rilevante in un campo altamente innovativo come quello delle terapie digitali, in cui la maggior parte delle aziende non conosce ancora il giusto approccio da seguire.

Considerando GSK, gli approcci collaborativi valutati sono diversi. GSK è caratterizzata da un basso livello di esperienza nel campo delle terapie digitali; tuttavia, è una grande multinazionale (infatti, nella ricerca è stato considerato come un *market leader*). A differenza di Astellas, in entrambe le macro-fasi GSK considera diverse modalità di collaborazione (come licensing, joint ventures e accordi contrattuali per il co-sviluppo). Le modalità possono variare a seconda del caso specifico e, inoltre, possono essere differenziate lungo il processo di R&D dello stesso progetto (ad esempio impiegando accordi contrattuali per il co-sviluppo nella prima macro-fase per poi passare alla creazione di una joint venture per la seconda macrofase, quando la terapia è più vicina alla sua commercializzazione). Tuttavia, una forma collaborativa ad elevato “commitment”, che coinvolge il capitale delle due società (la joint venture), è valutata tra i possibili approcci da applicare. Anche in questo caso, per aziende con scarsa esperienza come GSK o Astellas, instaurare un rapporto stretto con un partner esperto aiuterebbe ad aumentare la conoscenza ed esperienza in questo campo. Tuttavia, la notevole dimensione consente all’azienda di valutare altri approcci collaborativi a seconda del caso specifico. Ad esempio, il *licensing* è un’opzione che consente alla società di ottenere la proprietà della soluzione senza aumentare notevolmente la sua esposizione di capitale. Gli accordi contrattuali per il co-sviluppo in casi specifici possono ancora essere il miglior approccio per la collaborazione, consentendo una più ampia discussione e negoziazione sui termini dell’accordo, senza coinvolgere il capitale delle società.

Per quanto riguarda Pfizer, essa è stata considerata nell’analisi come un *market leader*. A differenza di GSK, tuttavia, può vantare un alto livello di esperienza nel settore delle terapie digitali. L’elevata esperienza del gruppo e il fatto che sia tra le più grandi aziende del settore farmaceutico consentono la valutazione di investimenti o addirittura acquisizioni del partner. L’elevata esperienza, infatti, permette all’azienda di fare una valutazione efficace e di scegliere il miglior partner per la collaborazione, abbassando le probabilità di intraprendere una collaborazione non di successo. Inoltre, essendo

un “*market leader*”, l’azienda ha la possibilità di investire una notevole quantità di risorse nella collaborazione. La combinazione di grande esperienza e dimensione offre a Pfizer la possibilità di scegliere il partner migliore e, successivamente, di investire in esso. Gli *investimenti* e le *acquisizioni* sono infatti considerati come metodo di collaborazione preferito in entrambe le macro-fasi del processo di R&D. Queste possono essere le modalità con le quali l’azienda può muoversi nel prossimo futuro per quanto riguarda le collaborazioni per lo sviluppo delle terapie digitali.

Considerando Astrazeneca, il gruppo sostiene di possedere un alto livello di esperienza nel campo della terapia digitale. Tuttavia, anche se è un gruppo noto ed importante, non è tra i più grandi del settore (è stato considerato un *market follower* nella ricerca). Come approcci alla collaborazione per lo sviluppo di terapie digitali con un partner esterno, Astrazeneca predilige gli *accordi contrattuali* per il co-sviluppo in entrambe le macro-fasi del processo di R&D. Si tratta di un metodo di collaborazione con un livello di “commitment” inferiore, soprattutto se confrontato con *joint ventures* o *acquisizioni*. Tuttavia, se l’accordo è ben concepito, risulterà in una buona integrazione delle competenze dei partner e, conseguentemente, in uno sviluppo di successo della terapia digitale. La società non è interessata ad altre forme di collaborazione, in quanto possiede già un livello di esperienza rilevante. Infatti, quando l’obiettivo principale è il solo sviluppo della terapia, approcci che richiedono un minore “commitment” di risorse possono essere adeguati. Anche se Astrazeneca è una grande azienda, non rientra tra i cinque più grandi gruppi dell’industria farmaceutica, come già menzionato, quindi può essere particolarmente interessata a limitare la sua esposizione finanziaria, soprattutto considerando che le terapie digitali rappresentano una tipologia di trattamento non facente parte, ad oggi, del core business aziendale. Il *licensing* è considerato un’ulteriore possibilità che può essere impiegata durante il Full Development, per ottenere l’ownership della terapia, senza aumentare l’esposizione finanziaria dell’azienda.

Nella prima parte dello studio, è stato ipotizzato che i principali fattori che agiscono sulle preferenze riguardo gli approcci collaborativi da parte delle grandi aziende farmaceutiche fossero legati principalmente alle caratteristiche delle fasi del processo di R&D di una terapia digitale.

In particolare, era stata ipotizzata la presenza di un importante punto decisionale lungo il processo di ricerca e sviluppo. Nello specifico, la fine della fase II di sperimentazione clinica era stata definita come il punto in cui l’incertezza e i costi (che sono i fattori considerati rilevanti per la scelta del



metodo di collaborazione lungo il processo) variano in modo significativo; conseguentemente, l'intero processo era stato poi suddiviso nelle due macro-fasi. Perciò, la fine della fase di sperimentazione clinica II era stata considerata come un vero e proprio "gate", dove l'approccio di collaborazione tra i due partner avrebbe potuto, o meglio avrebbe dovuto, cambiare.

Questo punto di vista è, almeno in parte, confermato dai risultati ottenuti nell'analisi empirica. Infatti, le aziende approfondite nei casi studio, considerano l'adozione di approcci diversi nelle due macro-fasi (con l'unica eccezione di Pfizer). Di conseguenza, possiamo concludere che i fattori caratterizzanti le fasi del processo di R&D (come incertezza e costi) influenzano l'approccio collaborativo. Tuttavia, i risultati attesi erano approcci di collaborazione caratterizzati da un basso livello di "commitment" nelle prime fasi e forme a "commitment" più elevato per le ultime fasi del processo.

Al contrario, dai risultati empirici emerge che le aziende valutano anche modalità ad alto "commitment" per la prima macro-fase. Pertanto, considerando questa differenza tra i risultati attesi e quelli empirici, dobbiamo concludere che le caratteristiche delle fasi del processo di ricerca e sviluppo non sono i fattori più importanti che spieghino le diverse scelte riguardo le modalità di collaborazione. È stato infatti dimostrato che le imprese hanno esigenze diverse a seconda di alcune caratteristiche specifiche, quali il livello di esperienza nel campo delle terapie digitali e la dimensione. Questi fattori sembrano spiegare come le 4 aziende abbiano preferenze diverse sulla modalità di collaborazione da impiegare.

*Di conseguenza, l'incertezza e i costi che caratterizzano le fasi del processo di sviluppo di una terapia digitale hanno un impatto sull'approccio di collaborazione. Tuttavia, i fattori più importanti che determinano l'approccio di collaborazione preferito sono legati alle caratteristiche dell'azienda farmaceutica, in particolare, alla sua dimensione e al suo livello di esperienza in questo settore. In conclusione, a seconda delle proprie esigenze e delle caratteristiche della fase del processo che si è raggiunta, l'azienda farmaceutica seleziona il miglior approccio di collaborazione per lo sviluppo di una terapia digitale.*

---

## Conclusioni

Il primo obiettivo dello studio è stato quello di fornire conoscenze generali sul tema delle terapie digitali e di evidenziare le opportunità che possono portare nel prossimo futuro. Il potenziale della terapia digitale è enor-

me, ed è per questo che diverse grandi aziende farmaceutiche stanno valutando la possibilità di entrare nel mercato. Infatti, le terapie digitali possono rivoluzionare il trattamento delle malattie croniche nei prossimi anni.

Il secondo e il terzo obiettivo della ricerca sono stati focalizzati sulla comprensione della necessità di collaborazione da parte di aziende farmaceutiche che mirano ad includere le terapie digitali nella loro offerta terapeutica e i migliori approcci di collaborazione da adottare lungo le fasi del processo di R&D. A questo proposito, il primo importante risultato è che un'azienda farmaceutica che mira allo sviluppo di una terapia digitale deve collaborare con partner esterni in entrambe le macro-fasi del processo di ricerca e sviluppo. È stato mostrato, infatti, come alcune delle competenze fondamentali non siano possedute da un'azienda farmaceutica. Il secondo importante risultato si riferisce agli approcci di collaborazione. La ricerca ha evidenziato che le caratteristiche delle aziende sono i fattori più importanti che determinano il metodo di collaborazione preferito. Infatti, è stato evidenziato come il livello di esperienza e la dimensione portano a preferenze diverse. Tuttavia, anche le caratteristiche delle fasi del processo di sviluppo di una terapia digitale hanno un impatto sull'approccio di collaborazione.

In particolare, secondo la matrice definita durante lo studio, un'azienda farmaceutica, che è un "market follower" con basso livello di esperienza, preferisce fare affidamento principalmente su *joint ventures*, la quale permetterebbe uno sviluppo di successo e l'acquisizione di preziose competenze tramite la stretta collaborazione con un partner più esperto. La *joint venture* è considerata la principale alternativa per entrambe le fasi del processo di R&D. Quando l'esperienza aumenta, il gruppo farmaceutico tende a preferire la collaborazione tramite *accordi contrattuali*, con l'obiettivo principale di co-sviluppare e commercializzare la terapia digitale, considerando la possibilità di eseguire un *licensing* solo per le ultime fasi del processo. Quando il gruppo è uno dei leader nel settore farmaceutico (considerando il fattore della dimensione) e possiede un alto livello di esperienza nel settore delle terapie digitali rispetto al contesto generale, considera principalmente *investimenti e acquisizioni*. L'elevata esperienza del gruppo permette di valutare i migliori partner e la notevole disponibilità di risorse permette di impegnarsi fortemente nella partnership. Infine, un "market leader" caratterizzato da scarsa esperienza non dovrebbe valutare *investimenti e acquisizioni* (la scarsa esperienza non aiuta nella selezione del miglior partner), ma dovrebbe valutare la possibilità di *licensing, joint venture e accordi contrattuali* per il co-sviluppo. La forma di collabo-

razione, in questo caso, deve essere scelta sulla base della situazione specifica e della fase del processo di R&D che è stata raggiunta.

In conclusione, la collaborazione è un'assoluta necessità per lo sviluppo di una terapia digitale e le caratteristiche legate alle aziende influiscono sulle migliori modalità di collaborazione. Infatti, la dimensione dell'azienda e il suo livello di esperienza generano esigenze diverse all'interno delle aziende stesse. Come importante implicazione, secondo la macro-fase raggiunta e le caratteristiche dell'azienda, un gruppo farmaceutico dovrebbe valutare attentamente l'approccio di collaborazione più adeguato, in particolare, l'approccio collaborativo che risponde alle esigenze dello sviluppo della terapia e dell'azienda stessa.

---

## Bibliografia

1. Verna R. et al. Digital Therapeutics-What they are, what they will be. *Acta Sci Med Sci* 2020; 4: 1-9.
2. Engelmarc C, Pafamova I. What is Digital Medicine and Why Does it Matter? *Engelworks* 2019.
3. Ostojic I. Digital therapeutics and pharma: A blueprint for success from Sanofi's Bozidar Jovicevic. McKinsey & Company 2020.
4. D'Antonio S. et al. Un nuovo ecosistema per la salute delle persone con malattia cronica: il caso dell'asma e della BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva. *Tendenze Nuove* 2019; 1: 1-8.
5. Moar J. Are Digital Therapeutics Poison or Tonic for Drug Companies? Juniper Research 2019.
6. Granstrand O, et al. External technology acquisition in large multi-technology corporations. *R&D Manag* 1992; 22: 111-33.
7. Lambe CJ, Spekman RE. Alliances, external technology acquisition, and discontinuous technological change. *J Prod Inn Manag* 1997; 14: 102-16.
8. Vanhaverbeke W, Kirschbaum R. Building new competencies for new business creation based on breakthrough technological innovations. Working Paper 03.17 2003.
9. Richards M, De Carolis D. Joint venture research and development activity: an analysis of the international biotechnology industry. *J Int Manag* 2003; 9: 33-49.
10. Chesbrough H. Open innovation: a new paradigm for understanding, *Open Innovation: Researching a New Paradigm*, Oxford University Press 2006.
11. Onetti A. Turning open innovation into practice: trends in European corporates. *J Business Strategy* 2019; 42: 51-8.

12. Weiblen T, Chesbrough H. Engaging with Startups to Enhance Corporate Innovation. *California Manag Rev* 2015; 57: 66-90.

13. Spender JC, et al. Startups and open innovation: a review of the literature. *Eur J Innov Manag* 2017; 20: 4-30.

14. Fritzky E. Presentation in the Program of Entrepreneurship and Innovation at the University of Washington Business School, 22 January 1998.

15. Savva N, Scholtes S. Opt-Out Options in New Product Co-development Partnerships, Production and Operations Management. *Production and Operations Management Society* 2014; 23: 1370-86.

16. Van de Vrande V, et al. Technology in-sourcing and the creation of pioneering technologies. *J Prod Inn Manag* 2011; 28: 974-87.

17. DiMasi JA, et al. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22: 151-85.

18. Girotra K, et al. Valuing R&D Projects in a Portfolio: Evidence From the Pharmaceutical Industry. *Manag Sci* 2007; 53: 1452-66.

19. Rothaermel FT, Deeds DL. Exploration and Exploitation Alliances in Biotechnology: A System of New Product Development. *Strategic Manag J* 2004; 25: 201-221.

20. Chiesa V. R&D Strategy and Organisation: Managing Technical Change in Dynamic Contexts. Imperial College Press 2001. In: Bianchi M, et al. Organisational modes for Open Innovation in the bio-pharmaceutical industry: An exploratory analysis. *Technovation* 2011; 31: 22-33.

21. Colombo M, et al. In Search of Complementary Assets: The Determinants of Alliance Formation of High-Tech Start-Ups. *Research Policy* 2006; 35: 1166-99.

22. Gopalakrishnan S, et al. Tapping Deep Pockets: The Role of Resources and Social Capital on Financial Capital Acquisition by Biotechnology Firms in Biotech-Pharma Alliances. *J Manag Studies* 2008; 45: 1354-76.

23. Benavides-Espinosa, M. Joint Venture, an Alternative for Knowledge Learning. *Knowledge and Process Manag J* 2012; 19: 1-16.

---

## Sitografia

- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2020 <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinicadei-farmaci>
- Bloomenthal, A., 2019, "Licensing Agreement" <https://www.investopedia.com/terms/l/licensing-agreement.asp>
- Click Therapeutics, 2020, <https://www.clicktherapeutics.com>

- Digital Therapeutics Alliance, 2020, <https://dtxalliance.org/about-dta/>  
McKee, S., 2020, “Pfizer links with SidekickHealth for digital health solution”, [http://www.pharmatimes.com/news/pfizer\\_links\\_with\\_sidekickhealth\\_for\\_digital\\_health\\_solution\\_1343312](http://www.pharmatimes.com/news/pfizer_links_with_sidekickhealth_for_digital_health_solution_1343312)
- US Food and Drug Administration, 2020, “Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Program”  
<https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health/digital-health-softwareprecertification-pre-cert-program>
- Voluntis, 2018, “Voluntis Extends Partnership With Astrazeneca In Digital Therapeutics For Oncology”  
<http://www.voluntis.com/en/news/news-1/2018/partnership-astrazeneca>
- Voluntis, 2019, “Voluntis Announces End Of Roche Pharma France Collaboration For ZemySolution”  
<http://voluntis.com/en/news/news-1/2019/voluntis-announces-end-of-rochepharma-france-collaboration-for-zemy-solution>