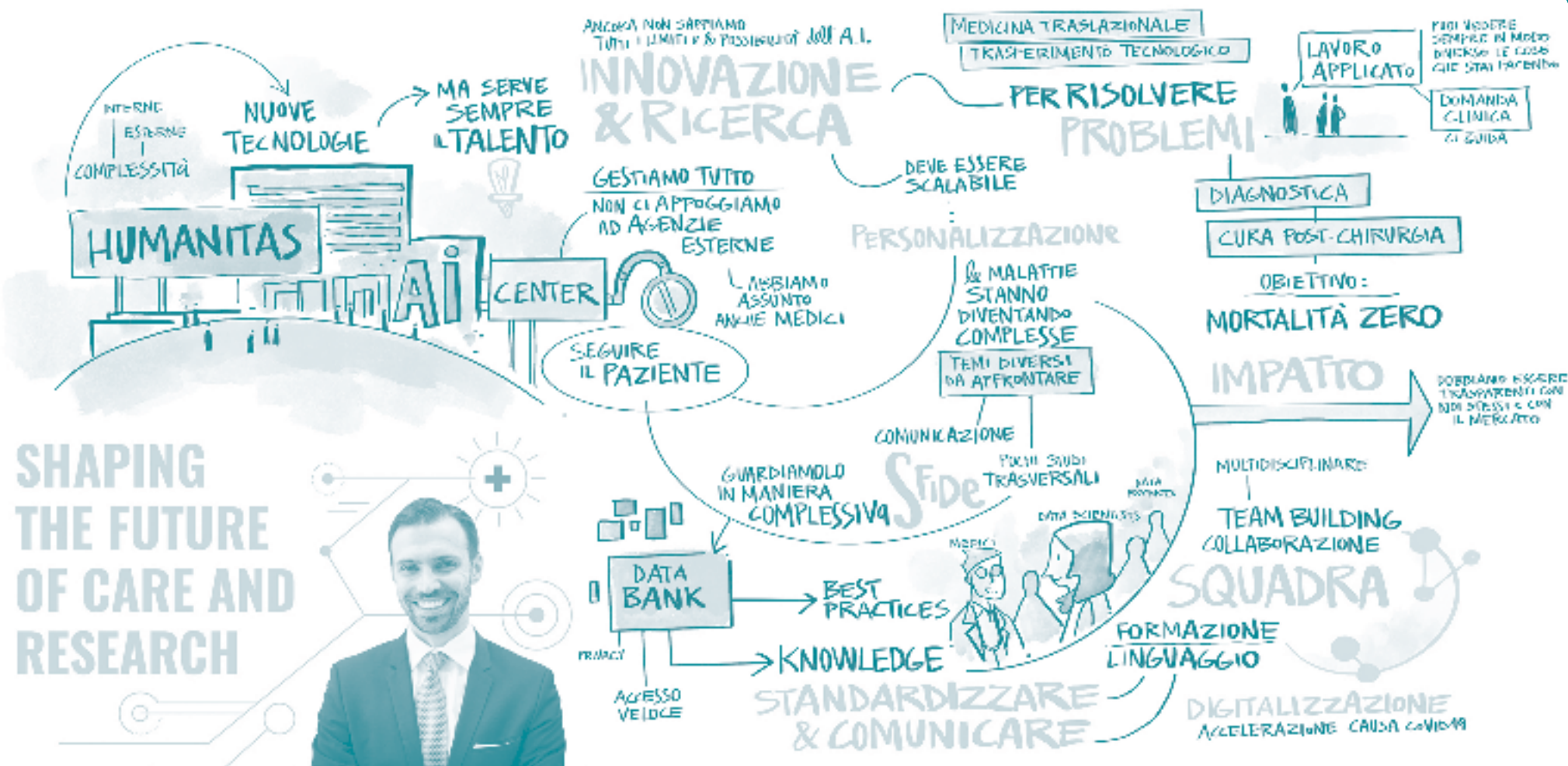


OpenZone Talk

Sharing Ideas with
Victor Savevski

Chief Innovation Officer -
Humanitas Healthcare Group
31 marzo 2021



ZAMBON PHARMA

- Risultati di Business 18
- Arete Terapeutiche
 - Disordini neurologici 20
 - Malattie respiratorie gravi 22
 - Malattie dell'apparato respiratorio 24
 - Dolore 26
 - Infezioni delle vie urinarie 28
- Industrial Business Operations 30
- Business Development 32
- Good Science 36

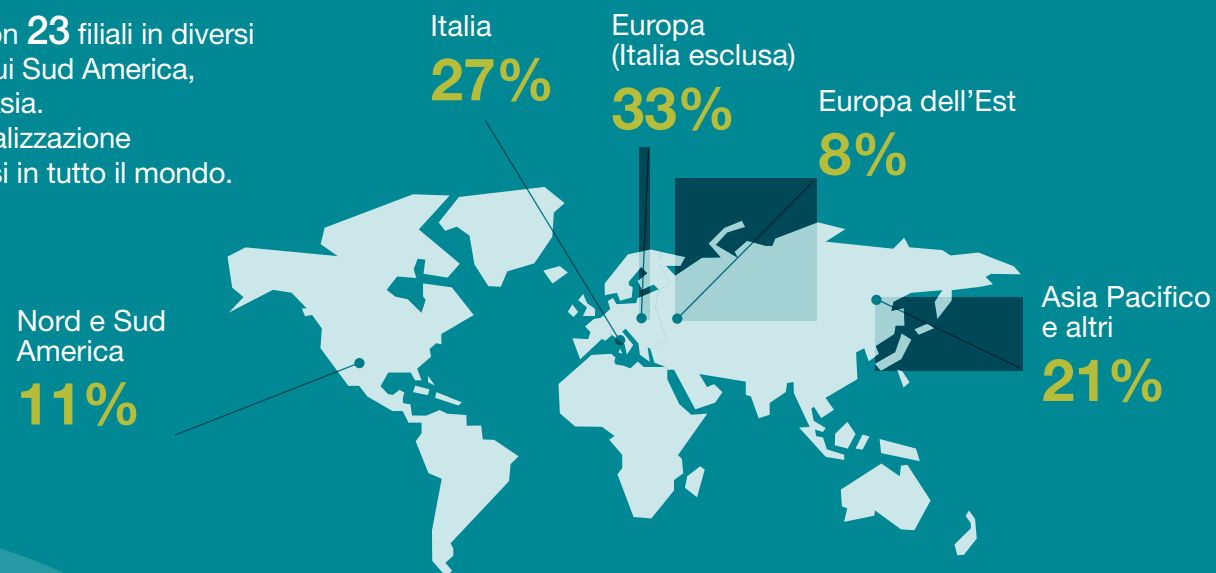
Scopri il capitolo
in versione digitale



RISULTATI DI BUSINESS

Vendite nel mondo

Presenti con **23** filiali in diversi paesi tra cui Sud America, Europa e Asia. Commercializzazione in **87** paesi in tutto il mondo.



Collaboratori

Totali
2.398

Produzione
646



Marketing
1.266



G&A
296



R&D/
Medical Affairs
190



Fatturato

638 Mio€

EBITDA

115 Mio€

Utile netto

58 Mio€

Aree terapeutiche

Malattie dell'apparato respiratorio

46%

Infezioni delle vie urinarie

18%

Dolore

9%

Disordini neurologici

8%

Malattie respiratorie gravi

4%

Gastro

8%

Altro

7%



DISORDINI NEUROLOGICI



LA MALATTIA DI PARKINSON

Il Parkinson (PD) è una delle principali malattie neurodegenerative che colpisce il sistema nervoso centrale. Il suo sviluppo è progressivo: i sintomi compaiono gradualmente e progrediscono lentamente. Si tratta di una condizione debilitante che ha un forte impatto sulla qualità della vita di chi ne è affetto. Ai **sintomi motori** della malattia, come tremore, rigidità e bradicinesia, si associano una serie di **sintomi non motori** come stanchezza, depressione e dolore che possono comparire anche prima dei segni motori¹.

Il PD colpisce l'1-2% della popolazione sopra i 60 anni, valore che sale al 3-5% negli over 85¹, e la sua diffusione è in progressivo aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione e delle patologie correlate. Nel 2020 il **Covid-19** ha avuto un drammatico impatto sulle persone affette da questa patologia: isolamento, impossibilità di praticare attività fisica e aumento dello stress cronico hanno **comportato un peggioramento dei sintomi motori e non motori**².

IL NOSTRO CONTRIBUTO

Il nostro impegno nel Parkinson è **iniziato nel 2015** con i primi lanci di **Xadago® (safinamide)** in Europa, seguiti da quelli in Nord e Sud America e in Australia. Il doppio meccanismo d'azione di *safinamide*, combinando un'azione dopaminergica a una non dopaminergica, agisce sia sui sintomi motori della malattia sia su quelli non motori, migliorando la qualità di vita dei pazienti³.

1. www.parkinson.it

2. Rick C. Helmich and Bastiaan R. Bloem Journal of Parkinson's Disease 10 (2020) 351-3

3. Muller T, Foley P (2017) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide. Clin Pharmacokinet 56, 251-261

4. Abbruzzese, Kulisevsky, Bergmans, & et al., 2021

In questi anni di intensa attività, Zambon ha supportato la comunità scientifica, i pazienti e la classe medica. Il nostro impegno su più fronti ci ha infatti permesso di produrre evidenze scientifiche, implementare attività educazionali a favore dei clinici e soprattutto di sostenere i pazienti grazie alla collaborazione con le loro associazioni.

Nel 2020 Zambon Italia ha lanciato **MoveOn**, un portale dedicato alla Malattia di Parkinson e ai disturbi del movimento. L'aggregatore di contenuti si rivolge ai neurologi e ha l'obiettivo di informare, formare e condividere strumenti facilmente utilizzabili e in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

LE NOSTRE PROSPETTIVE DI CRESCITA

Continuano i lanci di **Xadago® (safinamide)** nel mondo. Oggi è a disposizione di clinici e pazienti in **20 paesi**. Nel 2020 è stato lanciato negli Emirati Arabi Uniti.

I risultati dello **studio SYNAPSES** hanno confermato il profilo di sicurezza e tollerabilità della molecola. Lo studio osservazionale di *drug utilization* è stato condotto su circa 1.600 pazienti con PD, tra cui soggetti di età superiore a 75 anni e con patologie psichiatriche o comorbidità severe. Lo stesso studio ha inoltre evidenziato un miglioramento nelle fluttuazioni motorie, nelle discinesie e nei sintomi motori già dopo solo 4 mesi di trattamento⁴.

Nel 2020 è proseguito il nostro impegno nelle attività educazionali con Academy e congressi virtuali che si sono focalizzati sull'importanza dei sistemi di monitoraggio da remoto e l'adozione di un **approccio multidisciplinare per il trattamento del PD**.

Xadago® ha registrato un fatturato netto pari a 52,2 Mio€, con una **crescita del +8,9%** (+4,3 Mio€) rispetto all'anno precedente, grazie alle ottime performance registrate in Spagna (+9,4%) e Germania (+10,2%).

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa fatale caratterizzata da paralisi muscolare progressiva. La prevalenza è di circa 5-7 casi su 100.000. Non esiste una cura per la SLA, la terapia consiste in un trattamento farmacologico sintomatico con farmaci che ne rallentano la progressione oltre all'esercizio fisico e all'assistenza domiciliare per garantire al paziente la migliore qualità di vita possibile.

Nel corso dell'anno - in seguito all'accordo con **Aquestive** del 2019 - sono avanzati gli studi e le attività registrative per la commercializzazione in Europa della nuova formulazione in film orale di *riluzolo* per il trattamento dei pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Abbiamo infatti l'ambizioso obiettivo di rendere il farmaco disponibile nel più breve tempo possibile alle persone affette da questa patologia altamente debilitante.

MALATTIE RESPIRATORIE GRAVI

STUDI DI FASE III



+700



SVILUPPO



FC: continua l'impegno per trattare le infezioni polmonari da *Pseudomonas aeruginosa*

NCFB: gli studi di Fase III proseguono con oltre 700 pazienti arruolati

BOS: visite da remoto e valutazioni spirometriche domiciliari per garantire la massima sicurezza

RICERCA



ASPETTATIVA DI VITA



MALATTIE GRAVI DEL SISTEMA RESPIRATORIO

La **Fibrosi Cistica (FC)** è la più comune tra le **malattie genetiche gravi** che colpisce circa **70 mila persone in tutto il mondo**. Si caratterizza per le infezioni croniche delle vie respiratorie che causano un progressivo declino della funzionalità polmonare con un grave impatto sulla qualità della vita dei pazienti. L'aspettativa di vita delle persone affette da FC è significativamente aumentata negli anni: grazie ai progressi scientifici un paziente nato nel 2016 ha un'aspettativa di vita di 47,7 anni, mentre negli anni '50 si attestava intorno ai 5 anni.

Questo importante risultato è da attribuire ai continui progressi in campo medico e farmaceutico, all'utilizzo delle terapie antibiotiche per le infezioni croniche e ai miglioramenti in campo alimentare¹.

INNOVAZIONE COSTANTE PER I PAZIENTI

Nel 2020 l'impegno di Zambon nell'area delle malattie respiratorie gravi si è consolidato su più fronti.

Fibrosi Cistica

L'azienda ha continuato a lavorare al **colistimetato di sodio (Promixin®)** come trattamento delle infezioni polmonari croniche causate da *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti affetti da **Fibrosi Cistica**. In particolare la somministrazione di Promixin® può avvenire tramite **I-neb® Adaptive Aerosol Delivery (AAD)** un device sviluppato con Philips che, grazie alla tecnologia AAD di terza generazione e alla possibilità di monitorare dati di

aderenza reali, offre un concreto supporto a operatori sanitari e pazienti.

Studi clinici in corso per le Bronchiectasie non da fibrosi cistica (NCFB)

Il 2020 è stato decisivo per gli studi di Fase III PROMIS 1 e PROMIS 2 rivolti ai pazienti affetti da **NCFB**, una malattia polmonare incurabile caratterizzata da dilatazione e infiammazione bronchiale permanente, tosse produttiva cronica e riacutizzazioni infettive ricorrenti. La bronchiectasia è considerata come il risultato finale di un processo patologico che coinvolge un circolo vizioso di infiammazione, infezioni ricorrenti e danni alla parete bronchiale che possono verificarsi in associazione con una varietà di cause primarie, comprese quelle infettive, genetiche, infiammatorie, ambientali e allergiche².

Nonostante la pandemia, nel 2020 è stato completato l'arruolamento dei pazienti per lo Studio PROMIS 1 mentre per PROMIS 2 è stato messo in atto un piano di mitigazione che ha garantito il proseguimento dell'arruolamento. I due studi di Fase III, dedicati allo sviluppo del trattamento delle bronchiectasie non da Fibrosi Cistica (NCFB), si distinguono per il numero e la diffusione dei centri clinici in tutto il mondo (Europa, Australia, Nuova Zelanda, US e America Latina) e per il numero di pazienti arruolati, più di 700 a livello globale.

Il nostro obiettivo è di ottenere entro il 2023/24, per **colistimetato di sodio** in combinazione con I-neb®, l'indicazione nella prevenzione di esacerbazioni in pazienti affetti da NCFB e con infezione cronica da

Pseudomonas aeruginosa in Europa e in US.

Studi clinici in corso per la Sindrome da Bronchiolite Obliterante (BOS)

L'impegno di Zambon è continuato anche nei confronti dei pazienti affetti da BOS, una rara malattia infiammatoria a rapida progressione che distrugge irreversibilmente le vie aeree dei polmoni e di solito porta a insufficienza respiratoria ed esito fatale³. La sindrome da bronchiolite obliterante colpisce più frequentemente persone che hanno ricevuto trapianti di polmoni o di cellule staminali, sebbene sia anche associata a malattie autoimmuni e all'esposizione a contaminanti ambientali⁴.

VERSO OBIETTIVI CONCRETI

Il **programma di sviluppo BOSTON** sta valutando la **ciclosporina liposomiale A** per via inalatoria (L-CsA-i) per il trattamento della BOS. La ciclosporina A è una terapia immunosoppressiva utilizzata per il trattamento post trapianto. L'innovativa L-CsA-i è racchiusa in liposomi, che veicolano il farmaco direttamente a livello polmonare tramite un sistema nebulizzante.

I pazienti affetti da BOS a causa del loro stato di immunodepressione rappresentano una categoria a rischio per l'infezione da Covid-19. Per garantire la sicurezza dei pazienti arruolati, l'integrità dei dati raccolti e la continuazione della terapia, Zambon ha attivato un piano emergenziale comprendente visite da remoto e valutazioni spirometriche domiciliari.

1. Natalie E. West, Patrick A. Flume. Unmet needs in cystic fibrosis: the next steps in improving outcomes, *Expert Rev Respir Med.* 2018 July ; 12(7): 585-59
 2. D. Weycker et al., Prevalence and incidence of Non cystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013, *Chronic Respiratory Disease* 2017, Vol. 14(4) 377-384
 3. Chambers DC, et al. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(10):1169-1183.
 4. Krishna R. Bronchiolitis Obliterans StatPearls [Internet]. March 13, 2019

MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO



LE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Le malattie respiratorie comprendono una vasta gamma di patologie che vanno dai disturbi stagionali acuti relativamente semplici, come tosse, influenza e bronchite acuta, fino ad arrivare a malattie croniche progressive come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BCPO) e le bronchiectasie.

Nel 2020 le misure messe in atto contro il Covid-19, come il distanziamento sociale, l’uso di mascherine e il vaccino influenzale, hanno impedito in molti paesi la comparsa di patologie respiratorie acute, in primis l’influenza, e limitato anche il numero delle esacerbazioni nelle malattie croniche¹.

IL NOSTRO IMPEGNO VERSO LA COMUNITÀ SCIENTIFICA

Nonostante Flumucil® (*N-Acetylcysteine, NAC*) sia uno dei prodotti storici di Zambon, **gli investimenti in ambito scientifico sulla molecola continuano.**

Nel 2020 l’azienda si è focalizzata nel comprendere il ruolo della NAC in assunzione continuativa. Per la comunità scientifica è stato organizzato il simposio: *“Which Target to protect and preserve lung health”* durante l’European Respiratory Society (ERS) International Meeting. Inoltre, è stata lanciata la nuova campagna di comunicazione *“Break the Loop, Breathe Free”* volta a sottolineare l’azione antiossidante a protezione dei tessuti polmonari.

VERSO IMPORTANTI OBIETTIVI

Il 2020 è stato un anno significativo per NAC anche per quanto riguarda gli studi clinici. In Cina si sono conclusi gli studi di Fase I e III relativi alla registrazione di NAC endovenoso in pazienti con ipersecrezione mucosa, i cui risultati rappresentano un passo avanti per il processo di approvazione relativo all’uso della NAC IV nella BPCO nel mercato.

Infine, nel 2020 sono stati intrapresi alcuni studi (IIT) che vedono l’applicazione di NAC nel trattamento del Covid-19. Nonostante l’impatto negativo della pandemia sul mercato dei farmaci contro le malattie dell’apparato respiratorio, il fatturato di Zambon è di 291,8 Mio€, in riduzione del 14,9% (-51,1 Mio€) rispetto al 2019, con una contrazione in linea con l’andamento del mercato.



1. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047993v2.full.pdf>
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.18.20189647v2>
<https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/02/covid-19-flu-season/617924/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021000699>
https://thorax.bmj.com/content/76/Suppl_1/A102.1.abstract

DOLORE

Risultati in linea con le aspettative nonostante il contesto

Ulteriore focus sui bisogni di medici e pazienti per offrire soluzioni sempre più mirate

Confermata la strategia di crescita

IMPATTO
SUI RAPPORTI
SOCIALI

54

STRATEGIA
CONSOLIDATA

DIFFUSIONE E TIPOLOGIE DI DOLORE

Il 93% della popolazione mondiale ha avvertito almeno una volta mal di testa o dolore fisico nell'ultimo anno. Il mal di testa, che colpisce l'84% della popolazione globale, si conferma al primo posto tra i dolori più diffusi, seguito dai dolori muscolari (83%), da quelli articolari (73%), dai dolori mestruali (67%) e dal mal di denti (60%)¹.

Il dolore acuto (lieve e moderato) ha spesso un impatto anche sui rapporti sociali e sulla sfera emotiva, tanto che il 65% delle persone nel mondo ritiene che il dolore interferisca con la possibilità di vivere a pieno la vita personale e lavorativa².

LA RISPOSTA DI ZAMBON AL DOLORE

Spidifen® è un farmaco **analgesico e antinfiammatorio** a base di **ibuprofene e sale di arginina** che offre una soluzione per il trattamento di prima linea del dolore acuto, da lieve a moderato.

UNA STRATEGIA CONSOLIDATA

Nel 2020 **Spidifen®**, grazie alla sua **presenza in 54 paesi**, ha ottenuto un fatturato pari a 52,5 Mio€, nonostante un contesto molto complesso.

La **strategia di medio periodo di Spidifen® continua a basarsi su due elementi chiave: la crescita nel comparto OTC** e l'aggiornamento della **comunicazione rivolta alla classe medica** attraverso contenuti elaborati con il supporto di firme della comunità scientifica. In particolare abbiamo pubblicato la **monografia scientifica "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and ibuprofen-arginate"** del Prof. Patrono che sottolinea la differenziazione delle azioni dei diversi FANS.

Inoltre, un **Advisory Board internazionale** a cui hanno partecipato Key Opinion Leader, ha chiarito che non esiste alcuna connessione tra l'assunzione di **ibuprofene** e la maggiore possibilità di essere infettati da coronavirus.

Infine, nel 2020 Zambon ha lavorato per comprendere più profondamente i bisogni di medici e pazienti con l'obiettivo di **fornire soluzioni sempre più mirate ed efficaci**.

1. Global Pain Index Report 2020
2. Spidifen Customer Centric Model 2021

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE



Le vendite restano stabili nonostante l'ingresso dei generici in mercati importanti

Investimenti in formazione scientifica per la classe medica e per garantire ai pazienti la migliore gestione possibile della malattia

Advisory Board internazionali per definire il ruolo in nuovi setting clinici

UN FENOMENO FREQUENTE

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono un fenomeno piuttosto frequente che colpisce maggiormente la popolazione femminile; si stima, infatti, che una donna su due abbia sofferto di un'infezione del tratto urinario nel corso della propria vita, con un'incidenza annuale del 12.6%¹. Comuni anche le recidive: dopo un primo episodio di cistite, il 27% delle donne ne sviluppa un altro entro i 6 mesi successivi².

L'agente patogeno che causa più spesso questo tipo di infezioni è l'*Escherichia coli*, anche se, con minore frequenza, possono essere chiamati in causa altri batteri, virus o funghi³.

Le infezioni del tratto urinario possono colpire anche gli uomini, soprattutto durante indagini diagnostiche invasive come la biopsia transrettale prostatica. Proprio per questo Zambon ha in corso uno studio clinico di Fase I che analizza la penetrazione prostatica di *fosfomicina trometamolo* in volontari sani di sesso maschile con l'obiettivo di valutare se un uso profilattico durante le indagini diagnostiche possa essere valido. Lo studio terminerà entro fine 2021.

IL NOSTRO VALORE AGGIUNTO

Monuril® (fosfomicina trometamolo) è a disposizione dalle donne di tutto il mondo da più di 30 anni. È raccomandato come trattamento di prima scelta delle infezioni urinarie acute non complicate in singola dose **dall'Associazione Europea di Urologia (EAU)** e per la profilassi antibiotica negli uomini sottoposti a biopsia prostatica transrettale⁴ in 2 dosi (prima e dopo l'intervento).

A questo proposito citiamo **"REWIND"** (REal World INternational Database) uno studio di pratica clinica che ha analizzato dati provenienti da oltre 50 mila pazienti (Italia, Belgio, Russia e Brasile). Nonostante l'utilizzo di diversi metodi per lo studio dei dati e di fonti, la *fosfomicina trometamolo* è risultata essere l'antibiotico più utilizzato in tutti e quattro i paesi considerati.

Nel 2020 si è concluso anche lo studio **"SURF"** (sUsceptibility and Resistance to Fosfomycin in comparison with other antimicrobial agents) che si pone l'obiettivo di dimostrare ancora una volta la ben nota sensibilità di *E.coli* (uno dei principali patogeni della cistite) alla *Fosfomicina Trometamolo* in tempi recenti.

Nel 2020 è proseguito il nostro **impegno nella comunicazione scientifica** alla classe medica attraverso **attività educazionali** e campagne di **disease awareness** per divulgare le recenti raccomandazioni delle linee guida internazionali. Siamo infatti convinti che solo attraverso un corretto aggiornamento scientifico si possa garantire ai pazienti il miglior trattamento possibile.

Infine, abbiamo condotto **2 Advisory Board (virtuali)** con sette clinici esperti di rilievo internazionale (Stati Uniti, Canada, Russia, Regno Unito e Svizzera) in ambito urologico, microbiologico e ginecologico con l'obiettivo di definire insieme il ruolo di Monuril® nei diversi setting clinici alla luce delle nuove evidenze scientifiche.

UN PERCORSO CONSOLIDATO

Nel 2020 le vendite di Monuril® sono rimaste stabili attestandosi a 91.3 Mio€ (-1,0% rispetto al 2019). Un risultato importante considerando l'ingresso di farmaci generici nei mercati dell'Europa centro-settentrionale e in quello americano.

1. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 49, 53–70 (2003).

2. Medina, M. & Castillo-Pino, E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology* 11, 1756287219832172 (2019)

3. Chambers, ST. Cystitis and Urethral Syndromes. in *Infectious Diseases* (Mosby, 2004).

4. Bonkat, G. et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2021. (2021).

INDUSTRIAL BUSINESS OPERATIONS

INNOVAZIONE TECNOLOGICA



Continuiamo ad investire nell'efficienza e nell'innovazione tecnologica dei siti produttivi

Qualità e formazione

Consolidamento delle attività di tolling

GLOBAL QUALITY



Cadempino Svizzera

69 Mio
(milioni unità prodotte)

produzione conto terzi e genericisti carbapenemici

19 Mio

Vicenza Italia

63 Mio
(milioni unità prodotte)

indicatore dell'alta complessità del sito

240 SKU

San Paolo Brasile

3,3 Mio
(milioni unità prodotte)

Haikou Cina

13 Mio
(milioni unità prodotte)

Virtual plant

10 Mio
unità vendute (incluso Xadago® per 700k e Promixin® 200k confezioni)

132 Mio€
di vendite nel mondo (incluso Xadago® e Promixin®)

INNOVAZIONE, FLESSIBILITÀ ED EFFICIENZA PER ESSERE SEMPRE PIÙ COMPETITIVI

Il 2020 è stato uno degli **anni più sfidanti della storia degli stabilimenti produttivi** di Zambon. L'epidemia di Covid-19 ha avuto un forte impatto su tutti e 4 i siti industriali, ma il **tempestivo intervento con procedure speciali** messo in atto, prima nello stabilimento di Haikou e poi in tutti gli altri stabilimenti del Gruppo, ci ha permesso di gestire proattivamente le ondate della pandemia in Cina, Europa e in Sud America.

Siamo davvero fieri di aver implementato una **serie di processi capaci di garantire la sicurezza delle nostre persone** e allo stesso tempo di aver **assicurato ai nostri fornitori, clienti, clinici e pazienti le forniture di farmaci necessari senza alcuna interruzione.**

La pandemia ci ha messo di fronte alla necessità di **agire rapidamente** e di rispondere in maniera **flessibile** alla volatilità **dei mercati**. Nel primo semestre del 2020 abbiamo registrato un picco di produzione che siamo stati in grado di sostenere grazie al sistema organizzativo e agli investimenti implementati negli scorsi anni: i lavori di efficientamento, di innovazione tecnologica e di digitalizzazione sono stati fondamentali per consegnare **156 milioni di pezzi** e l'approvvigionamento ad ogni mercato.

È importante sottolineare che anche nel 2020, in linea con i nostri obiettivi strategici, **abbiamo investito 36,7 Mio€** proprio

per continuare a migliorare l'efficienza e l'innovazione tecnologica dei siti produttivi.

Lo stabilimento cinese di **Haikou** è stato il primo, in ordine temporale, ad avvertire l'impatto della pandemia. Nonostante le criticità del momento, abbiamo installato diversi nuovi macchinari ed impianti produttivi, in linea con le attività previste nel nostro piano strategico. Grazie al lavoro svolto in sinergia con le funzioni Corporate, siamo riusciti a convalidare i nuovi processi ed avviare i nuovi impianti che ci hanno permesso di incrementare l'efficienza e la capacità produttiva per essere pronti alle future sfide.

Nello stabilimento di **Vicenza** (Italia), numerose sono state le attività implementate per evitare contagi interni e dare continuità al Business. Ci siamo concentrati nella reingegnerizzazione dei processi e delle attività e abbiamo rispettato i programmi per la realizzazione del **nuovo sito Marco Polo** destinato alla produzione di Fluimucil® fiale 300mg per il mercato cinese.

Importante anche sottolineare che nel 2020 non si sono registrati incidenti e infortuni, un risultato davvero importante frutto del lavoro di formazione e degli investimenti in sicurezza avviati ormai da tempo.

In Svizzera, a **Cadempino**, abbiamo investito nella formazione e nell'ottimizzazione dei processi. In particolare, il progetto di "manutenzione autonoma", attivato attraverso piattaforme di e-learning.

Da un punto di vista produttivo abbiamo consolidato le attività di tolling avviando nuove produzioni e abbiamo garantito maggiori volumi, rispetto alla previsioni, ai nostri maggiori clienti.

In Brasile, nel sito produttivo di **Barueri (San Paolo)**, inaugurato

nel 2019, sono proseguiti gli investimenti per garantire le attività di insourcing di prodotti Zambon oggi realizzati presso terzi. Inoltre, sono state validate altre SKU (Stock Keeping Unit) che hanno ampliato il portfolio prodotti per il mercato brasiliano.

Nel complesso è stato un anno intenso e impegnativo anche per la **Global Quality** che ha gestito audit virtuali e implementato sistemi di condivisione interni per consentire lo scambio di informazioni e policy da remoto in tutti e quattro i siti produttivi e in tutte le filiali del Gruppo.

La pandemia di coronavirus ha causato ritardi e altri gravi problemi nelle catene di approvvigionamento globali delle imprese, evidenziando quanto molte Supply Chain siano vulnerabili a interruzioni impreviste; in Zambon siamo riusciti a contenere questo problema grazie al lavoro svolto dalla Supply Chain e grazie al parco fornitori che si è dimostrato solido ed affidabile.

Anche quest'anno il **Virtual Plant** (il modello organizzativo per la gestione centralizzata delle lavorazioni in conto terzi dei prodotti Zambon) è stato parte integrante dei programmi per ottimizzare le sinergie tra stabilimenti in modo fluido e sempre più integrato.

BUSINESS DEVELOPMENT

Continuano le attività di scouting per trovare molecole in sinergia con le strategie del Gruppo

Nuovi accordi locali e rafforzamento delle partnership esistenti

Il nuovo dipartimento Next Generation Pharma Assets identifica i potenziali asset del futuro

RAFFORZAMENTO PARTNERSHIP



NEXT GENERATION PHARMA ASSETS



SCOUTING



Nel 2020 il team del Business Development di Zambon ha continuato a lavorare alla costruzione della pipeline del futuro. Sono, infatti, **proseguite le attività di scouting e di valutazione di nuove opportunità** con l'obiettivo di trovare gli asset in sinergia con quelle attualmente in portfolio e in linea con le strategie del Gruppo.

Nel corso dell'anno l'azienda ha concentrato le proprie ricerche nel campo dei disordini neurologici dopo aver rafforzato nel 2019, con l'acquisizione di Breath Therapeutics, il proprio impegno nell'area delle Malattie Respiratorie Gravi. L'operazione aveva permesso a Zambon di fare un importante passo avanti nel mercato americano.

Alle attività del Team Global, concentrato sulla ricerca di opportunità di medio periodo, nel 2020 si sono affiancate una serie di importanti iniziative locali volte a siglare accordi con finestre temporali più brevi e a rafforzare le partnership esistenti.

Di respiro temporale più ampio invece le attività di scouting condotte nel 2020 dal **Next Generation Pharma Assets**, dipartimento nato all'interno del Global Business Operations

con l'obiettivo di identificare le opportunità e gli asset potenzialmente in grado di guidare la crescita di Zambon negli anni futuri.

Nel 2020, inoltre, sono continuate le attività di approvazione da parte dell'EMA di **riluzolo pellicola orale** per pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Nel 2019, l'azienda aveva acquisito i diritti per la commercializzazione in Europa della speciale formulazione in seguito all'accordo con **Aquestive Therapeutics**.

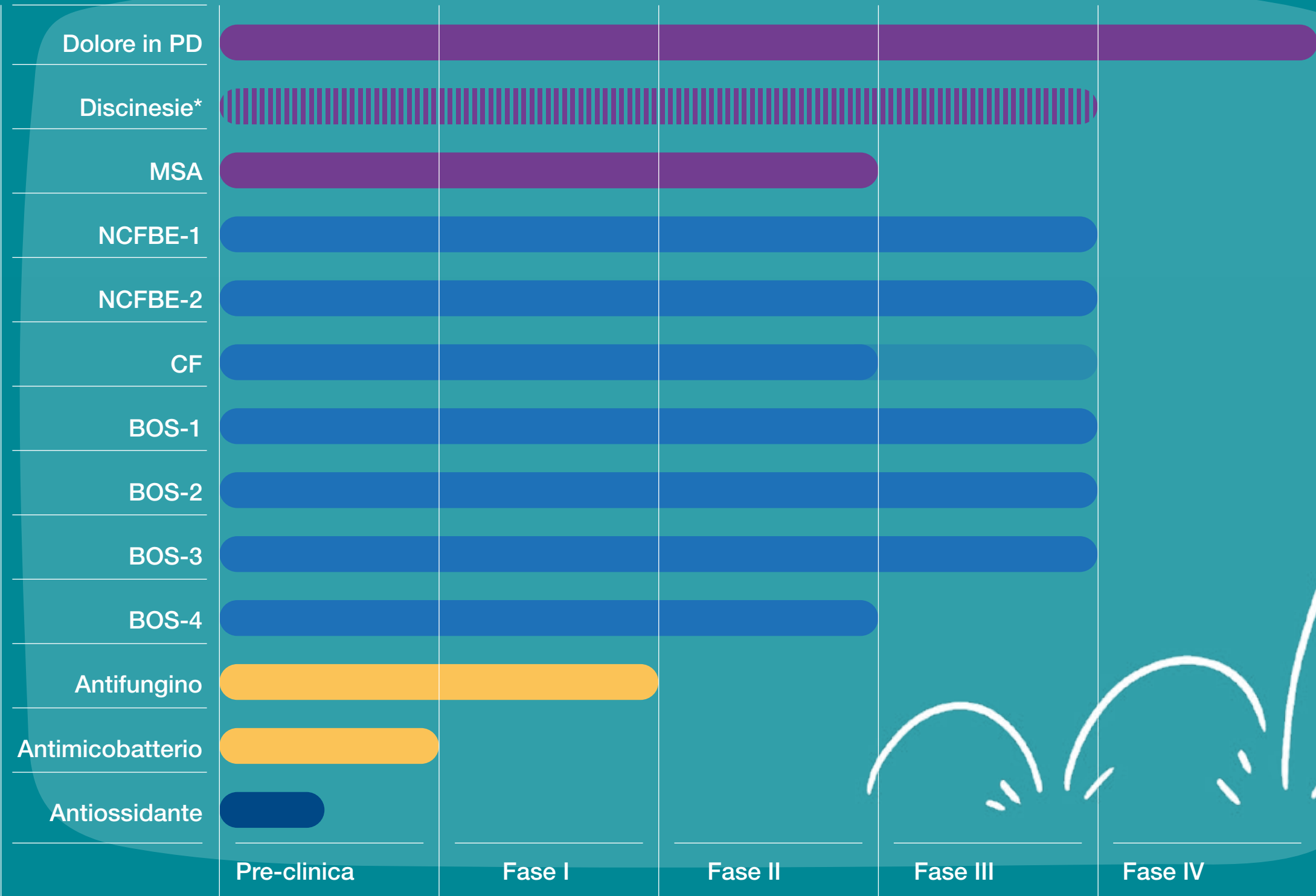
Il lavoro di Corporate Business Development si conferma, ancora una volta, fondamentale per il successo della strategia di crescita di Zambon che, anche nei prossimi anni, continuerà a focalizzarsi su malattie rare, disturbi neurologici e malattie respiratorie gravi.



PIPELINE

Sistema Nervoso Centrale

Infezioni ed Infiammazioni respiratorie



* in corso di valutazione



GOOD SCIENCE

Nel 2020 Zambon conferma il proprio focus sulle Malattie Respiratorie Gravi e le malattie neurodegenerative. Nonostante la pandemia, l'azienda ha registrato progressi in Ricerca e Sviluppo e consolidato le proprie collaborazioni con la comunità scientifica internazionale.

MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le attività di approfondimento legate al **caratteristico meccanismo d'azione di safinamide** (Xadago®) hanno permesso la pubblicazione di **tre articoli su riviste scientifiche**, in collaborazione con centri di ricerca.

È stato **completato lo studio clinico di Fase IIa sull'Atrofia Multisistemica (MSA)**, una rara patologia neurodegenerativa con patogenesi simile a quella della Malattia di Parkinson. I risultati saranno disponibili nella prima metà del 2021.

Lo **studio di Fase IIIb nelle discinesie indotte da Levodopa (PD-LID)** è stato ridefinito e tutti i **lavori preparatori** sono già stati **portati a termine positivamente**.

Infine, nonostante alcuni ritardi dovuti alla pandemia, lo **studio di Fase IV nel dolore correlato alla Malattia di Parkinson** ha concluso l'arruolamento dei pazienti. Il **completamento e l'analisi dei risultati sono previsti nel 2021**.

INFEZIONI E INFIAMMAZIONI RESPIRATORIE

COLISTIMETATO SODICO (PROMIXIN®) VIA I-NEB®

Nonostante le difficoltà dovute alla diffusione del Covid-19, ci sono stati **importanti progressi** nel programma globale dedicato al **colistimetato sodico** somministrato per inalazione mediante l'utilizzo del dispositivo per nebulizzazione I-Neb® per il potenziale trattamento delle infezioni polmonari causate dal batterio gram-negativo *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti affetti da Bronchiectasie Non Correlate a Fibrosi Cistica (NCFBE).

Il ricalcolo del numero di pazienti necessari ai fini della validità statistica dello studio **PROMIS 1** ha permesso di raggiungere l'obiettivo di reclutamento senza impattare la qualità dello studio stesso. Aspettiamo il Report dello studio nel 2021.

L'impatto della pandemia sullo studio **PROMIS 2** è stato mitigato grazie ad azioni mirate per portare a termine il reclutamento nel 2021. In ogni caso, grazie alla designazione "Fast Track" ottenuta dalla FDA (Food and Drug Administration) l'invio di dati sarà continuo.

CICLOSPORINA A IN FORMULAZIONE LIPOSOMIALE PER INALAZIONE (L-CSA-I) VIA EFLOW®

La **Bronchiolite Obliterante (BOS)** è una malattia progressiva del sistema respiratorio a base infiammatoria e fibrotica che si sviluppa principalmente in pazienti sottoposti a trapianto polmonare. **L-Csa-i è un'innovativa formulazione liposomiale del farmaco immunosoppressore Ciclosporina-A** studiata per la somministrazione inalatoria mediante l'utilizzo di una versione appositamente ideata del **nebulizzatore eFlow®** di PARI GmbH. Attualmente, la *Ciclosporina-A* viene somministrata per via sistemica, ma l'innovativa combinazione farmaco-dispositivo è progettata per fornire l' *L-Csa-i* a livello locale minimizzando l'esposizione sistemica.

In particolare, sono in corso due **studi di Fase III (BOSTON 1 e BOSTON 2)** in pazienti affetti da Bronchiolite Obliterante a seguito di trapianto polmonare. I pazienti che hanno completato il periodo di trattamento negli studi BOSTON 1 e BOSTON 2, se eleggibili, saranno reclutati nello studio **BOSTON 3**, studio osservazionale per raccogliere i dati di sicurezza del farmaco a lungo termine. È attivo lo **studio clinico di Fase II (BOSTON 4)** per valutare la sicurezza della *Ciclosporina liposomiale* nel trattamento di pazienti adulti affetti da BOS dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

ULTERIORI PROGETTI IN FASE CLINICA

Nel 2020 è stato condotto uno **studio di Fase I** in tre parti, dose singola ascendente (SAD), dose multipla ascendente (MAD) e Cross-Over in volontari sani e soggetti asmatici, per valutare la sicurezza e la farmacocinetica di una nuova formulazione inalatoria in polvere secca **dell'agente anti-micotico Voriconazolo ottenuta mediante la tecnologia proprietaria E-dry®**.

Il progetto ha l'obiettivo di ottenere una nuova formulazione inalatoria di *Voriconazolo* come nuovo trattamento dell'Aspergilloso Broncopolmonare Allergica

(ABPA), una reazione di ipersensibilità all'*Aspergillus fumigatus* in pazienti asmatici.

PROGETTI IN FASE PRECLINICA

La **tecnologia E-dry®** è alla base di altri **due progetti in pipeline in fase preclinica**.

Il primo prevede lo sviluppo di una formulazione inalatoria di un **farmaco per il trattamento delle infezioni polmonari dovute a micobatteri atipici**, condizione che complica notevolmente il quadro clinico di pazienti affetti da patologie gravi del sistema respiratorio come Bronchiectasie e Fibrosi Cistica. Nel 2020 sono state pianificate le attività sperimentali necessarie all'avanzamento del processo di sviluppo del candidato allo sviluppo clinico.

Il secondo progetto è relativo ad una **nuova formulazione inalatoria di un antiossidante** indicato nella profilassi dell'esposizione a particelle e sostanze chimiche tossiche per l'organismo. Nel 2020 ci siamo concentrati sulle attività preliminari necessarie per la successiva pianificazione degli studi formulativi.

SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

Nel 2020, nonostante la pandemia, Zambon ha continuato a presentare alla comunità scientifica internazionale i **dati relativi a Safinamide (Xadago®)** partecipando con un **simposio al congresso virtuale della Movement Disorders Society (MDS)** e con un poster a quello dell' **European Academy of Neurology**. Inoltre, sulla rivista *Journal of Neural Transmission*, sono **stati pubblicati due nuovi articoli sull'efficacia di Xadago®** sul dolore e sui disturbi cognitivi nel paziente affetto dalla Malattia di Parkinson.

Nel 2020 si è concluso positivamente l'iter di approvazione del report di studio clinico presso EMA (l'Agenzia Europea) per lo **studio osservazionale di Fase IV "Synapses"**, mentre sono in corso lo **studio europeo osservazionale di Fase IV "Success"** e lo **studio di Fase III "Xindi"** per la registrazione del farmaco in **Cina**. Infine, abbiamo 11 studi IIT (*Investigator Initiated Trials*) che valutano l'efficacia di *safranamide* sui sintomi non-motori, sui disturbi cognitivi, sul freezing of gait, sull'apatia e sul dolore cronico nel Parkinson. Da ricordare anche la **"fast-track authorization"** per la registrazione di *safranamide* in Turchia.

IL PORTFOLIO DI FARMACI MATURI E LE ATTIVITÀ DI GOOD SCIENCE

MALATTIE RESPIRATORIE

Anche nel 2020 Flui mucil® (*N-acetilcisteina NAC*), uno dei farmaci storici dell'azienda, è stato **protagonista di una serie di attività di diffusione scientifica**.

I risultati dell'International Expert Panel Meeting tenutosi nel 2019 sono stati pubblicati sulla rivista *Current Neuropharmacology* con l'articolo "*The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress*". Lo scopo del meeting e di conseguenza della pubblicazione è stato quello di fare il punto sui vantaggi dell'utilizzo di Flui mucil® in diversi contesti clinici. Anche su *Drug Safety* è stato pubblicato uno studio dal titolo "*Safety of N-acetylcysteine at high doses in respiratory diseases: a review*" che conferma la tollerabilità di Flui mucil® quando somministrato off-label a dosi elevate.

A settembre, Zambon ha sponsorizzato al congresso internazionale ERS (European Respiratory Society) un simposio virtuale sul ruolo di Flui mucil® nel trattamento delle malattie respiratorie croniche.

In Cina sono stati completati gli studi registrativi di Fase I e III di *N-acetilcisteina* per via endovenosa in pazienti con ipersecrezione mucosa che hanno coinvolto circa 350 pazienti. Importanti anche i risultati di uno studio di Fase I condotto su volontari sani di etnia cinese e caucasica. Lo studio ha dimostrato la medesima sicurezza e farmacocinetica per entrambi i gruppi. Lo studio è stato pubblicato su "*Advances in Therapy*" con il titolo "*Pharmacokinetics and Safety of Single and Multiple Doses of Oral N-Acetylcysteine in Healthy Chinese and Caucasian Volunteers: An Open-Label, Phase I Clinical Study*".

Infine, negli Stati Uniti, è attualmente in corso uno studio di estensione sull'uso di Flui mucil® in pazienti con retinite pigmentosa, una rara e grave malattia orfana di natura genetica che colpisce l'epitelio pigmentato e la retina, portando ad una graduale e progressiva perdita della vista.

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Anche Monuril® (*fosfomicina trometamolo*) è stato protagonista di numerose attività scientifiche. In particolare siamo in attesa della pubblicazione dei dati dello **studio internazionale SURF**, che ha l'obiettivo di valutare il tasso di resistenza agli antibiotici a *fosfomicina trometamolo* e ad altri antibiotici comunemente usati nelle infezioni del tratto urinario. Zambon si è impegnata con l'Autorità Europea a condurre uno **studio farmacocinetico/farmacodinamico di Fase I** che si concluderà alla fine del 2021. Infine, nel 2020 sono stati organizzati **due Advisory Board** virtuali sul ruolo di *fosfomicina trometamolo* in diversi contesti clinici che hanno coinvolto KOL internazionali di Stati Uniti, Canada, Russia, Regno Unito e Svizzera.

DOLORE

Attività chiave anche per Spidifen® (*ibuprofene sale di arginina*) come la **monografia scientifica** "*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and ibuprofen-arginate*" del Prof. Patrono volta a sottolineare la differenziazione delle azioni dei diversi FANS.

Si è tenuto un Advisory Board scientifico sull'interazione tra ibuprofene e Covid-19 con l'obiettivo di chiarire che non è stata dimostrata alcuna connessione tra l'assunzione del farmaco e la maggiore possibilità di essere stati infettati da coronavirus.

