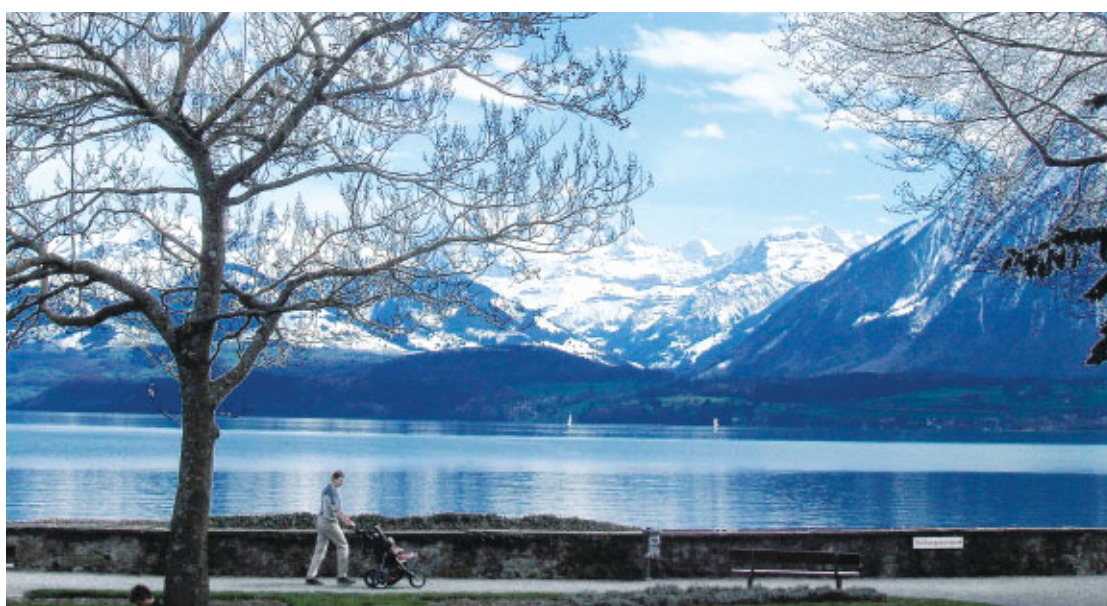


OPPORTUNITÀ PER SUBAPPALTATORI NEL MERCATO CARDIOVASCOLARE

Martin von Walterskirchen e Frank Ustar
Swiss Business Hub USA



Il settore dei dispositivi cardiovascolari è una delle più importanti aree di sviluppo del mercato degli apparecchi medicali. Uno dei motivi principali che spiega l'elevato tasso di crescita di questo segmento è l'introduzione sul mercato di innumerevoli dispositivi, tra cui pacemaker, defibrillatori impiantabili, cateteri angioplastici coronarici, stent e valvole cardiache protesiche, che hanno consentito di compiere enormi progressi nell'efficacia dei trattamenti portando così ad un aumento della domanda e dei margini.

Martin von Walterskirchen e Frank Ustar mettono in luce per la rivista DECO Magazine le principali opportunità e i rischi di questo settore. Le tendenze analizzate nel presente articolo interessano qualsiasi azienda attiva nel settore medicale.

Opportunità particolarmente promettenti si sono prospettate ai subappaltatori svizzeri nel settore produttivo degli stent i cui aspetti legati ai materiali, il design, la fabbricazione e il controllo di qualità si conciliano perfettamente con le tradizionali competenze tecnologiche della Svizzera. Altrettanto vantaggiosa è la crescente tendenza a favore della concessione di subappalti ai produttori di apparecchiature originali (OEM).

L'importanza del controllo di qualità

I prodotti recentemente ritirati dal mercato dimostrano che il controllo di qualità nella fase produttiva non ha ancora raggiunto livelli soddisfacenti per la FDA, l'organo statunitense preposto al controllo degli alimenti e dei farmaci; tale situazione dovrebbe avvantaggiare i subappaltatori svizzeri particolarmente sensibili alla questione della qualità. Seguono alcuni casi relativi a tale problematica.

La mancata deflazione di uno stent a rilascio di farmaco prodotto da un'azienda con sede a Boston è stata causata dal restringimento del lume di gonfiamento-sgonfiamento sullo shaft del catetere. Lo shaft presenta due lumi di cui quello esterno, nei prodotti in questione, risulta indebolito a causa di un difetto di fabbricazione. Al raggiungimento di una spinta sufficientemente forte l'area indebolita cede e il palloncino non si sgonfia. L'azienda ha messo a punto un nuovo sistema di saldatura laser e due operazioni di controllo ottimizzate. I prodotti che non hanno superato tutte e tre le fasi sono stati ritirati dal mercato. Il nuovo processo di saldatura rende più robusta l'estremità prossimale saldata del palloncino. Con il primo controllo si verifica il diametro esterno

Aspetti tecnici

minimo del catetere all'estremità prossimale saldata del palloncino. Durante il secondo controllo, invece, si monitorano i parametri di questo processo di giunzione. Dal punto di vista del controllo di qualità, ciò significa che il tasso di errore di 1 su 10'000 emerso dal ritiro dei prodotti potrebbe diventare inaccettabile. La FDA sta effettuando controlli sullo stabilimento di Galway in Irlanda.

In una lettera monitoria dell'aprile 2004 la FDA menzionava "problemi seri nei sistemi di produzione e di qualità" in sei stabilimenti che producono lo stent Cypher. Nella lettera si riportavano tra l'altro problemi nei programmi ad azione correttiva e preventiva, controlli insufficienti dei risultati fuori specifica e convalidazione inadeguata del processo di rivestimento degli stent.

Nel 2005 un'azienda ha ritirato dal mercato 87'000 pacemaker a causa di un potenziale difetto della batteria, mentre un'altra azienda ne ha ritirati 50'000 con potenziali problemi di cortocircuitaggio e con interruttori di accensione difettosi. La stessa sorte è toccata ad un'altra partita di 28'000 pacemaker i cui dispositivi di tenuta avrebbero potuto cedere a causa di un potenziale difetto facendo così penetrare l'umidità nell'apparecchio. Per quanto concerne gli stent multi-link, il problema riguarda invece l'assicurazione di conformità del prodotto per la produzione su larga scala. Questi stent chiaramente non soddisfacevano gli standard di performance e di qualità.

I produttori OEM

Il mercato statunitense degli stent è dominato da grandi aziende quali Johnson & Johnson, la cui leadership sul mercato è cresciuta ulteriormente grazie all'acquisizione delle società Guidant Corp. Medtronic, Abbott Laboratories e Conor Medsystems.

I numerosi piccoli produttori OEM, che forniscono soluzioni tecnologiche per il taglio degli stent, sono sempre più spesso sotto l'occhio vigile di molti subappaltatori. Solo in California si contano circa cinquanta produttori di stent, cateteri e fili guida, ai quali, secondo una stima condotta sul territorio nazionale, se ne aggiungerebbero altri centocinquanta (si prega di contattare la Swiss Business Hub USA per avere ulteriori informazioni su molte di queste aziende).

Perché focalizzarsi sulle PMI?

Se da una parte è ovvio che le aziende leader non debbano essere ignorate, dall'altra parte ci si potrebbe chiedere per quale motivo i subappaltatori svizzeri dovrebbero focalizzare la loro attenzione anche sulle piccole e medie imprese (PMI). Ecco alcuni dei motivi:

- negli USA le aziende emergenti forniscono più soluzioni tecnologiche per il taglio di stent rispetto alle aziende leader;
- lavorare con e per le PMI spesso comporta meno complicazioni dal punto di vista burocratico;

- identificare i referenti giusti solitamente è più semplice nelle PMI;
- le società di capitali di rischio offrono assistenza nel prendere contatti con le loro società di investimenti;
- lavorare con le aziende emergenti potrebbe essere un modo per giungere per vie traverse agli OEM poiché molte di queste aziende vengono acquisite dalle società leader;
- entrare in affari con le PMI statunitensi specializzate in stent, diversamente da quanto accade lavorando con i grandi produttori, richiede:
- un'approfondita conoscenza dell'attività del cliente (bisogni tecnologici, fase di sviluppo dell'attività, sistemi di protezione della proprietà intellettuale, questioni normative);
- una chiara concezione della natura del rapporto commerciale (trattazione degli affari, fornitori preferiti, alleanze strategiche);
- la definizione di obiettivi comuni, la creazione di un rapporto basato sulla fiducia reciproca e sulla comunicazione professionale.

Le tendenze nei rapporti di subfornitura

Negli ultimi dieci anni è stata registrata una notevole crescita nella concessione di appalti in diverse fasi della produzione degli stent, in alcuni casi persino nella ricerca e nello sviluppo. Nel settore produttivo degli apparecchi medicali si stanno delineando quattro tendenze principali che riguardano i contratti di subfornitura:

- il bisogno di ridurre i costi a seguito delle pressioni dei margini causate dalle cooperative di acquisto e dai beneficiari statali, inclusi i nuovi programmi di rimborso come ad esempio la soluzione "pay-per-use" (pagamento a consumo);
- la creazione di una catena di fornitura end-to-end che richiede ai produttori di dispositivi di focalizzarsi, da una parte, sulla loro proprietà intellettuale principale e, dall'altra, sui processi primari necessari alla conclusione di affari, ovvero lo sviluppo del prodotto e il marketing piuttosto che la produzione;
- il proliferarsi di dispositivi diagnostici e di monitoraggio e il loro crescente utilizzo al di fuori delle strutture cliniche da parte di milioni di consumatori hanno reso necessario un cambiamento dal punto di vista della progettazione e della produzione che sia più in linea con l'elettronica di consumo;
- i produttori di dispositivi hanno sempre più bisogno di aumentare gradatamente il numero e il tasso di processi di sviluppo e di commercializzazione dei prodotti; il che comporta un incremento dei costi di ricerca e sviluppo.



Quali sono i criteri adottati dagli OEM nella scelta dei subappaltatori?

Uno dei criteri utilizzati nella scelta di un subappaltatore è ovviamente la riduzione dei costi. Il subappaltatore, generalmente, effettua acquisti in grandi quantitativi e consente al cliente di usufruire del risparmio che ne deriva. In alcuni casi una location produttiva meno costosa può consentire di risparmiare a condizione che «tutto il resto sia uguale». Poiché ciò avviene raramente, dislocare una base produttiva in un paese a basso costo potrebbe non sempre risultare vantaggioso. Trasformare i costi fissi in costi variabili è un altro modo con cui i produttori di dispositivi medicali cercano di ridurre le spese complessive. Alcuni esempi a tal proposito sono la cessione delle giacenze di magazzino o l'eliminazione di macchinari e attrezzature; in alcuni casi i produttori a contratto hanno rilevato questi beni incorporandoli nei loro processi. Per effettuare queste ed altre trasformazioni di beni, il rapporto tra OEM e subappaltatore deve avere raggiunto uno stadio avanzato che riguardi anche i processi di product management, la ricerca, lo sviluppo e le attività finanziarie.

Il raggiungimento delle efficienze operative è un altro fattore importante nella scelta di una società di subfornitura. I subappaltatori spesso sono più abili nella gestione e nel controllo dei bisogni materiali rispetto agli OEM. Avere il giusto talento progettuale per eseguire operazioni complesse è un altro compito che spesso va oltre le competenze delle giovani aziende di dispositivi medicali; le società di subappalto sono pertanto un'importante fonte di reperimento per questo tipo di abilità e competenze.

Un altro vantaggio che deriva dalla collaborazione con una società di subfornitura è il raggiungimento del massimo dell'efficienza a livello produttivo ed operativo essendo questa una delle loro tipiche proposte di vendita. I produttori OEM, invece, sono prevalentemente incentrati sulla ricerca e lo sviluppo del prodotto.

Altri servizi che i subappaltatori sono in grado di fornire in modo più efficiente e a costi più contenuti rispetto agli OEM sono le riparazioni e il "remanufacturing",

che sono spesso inclusi nel contratto di gestione di una catena di fornitura.

L'assistenza logistica è un altro servizio che i subappaltatori sono spesso chiamati a gestire, soprattutto in ambito internazionale. Infatti, se i materiali sono reperiti in diverse parti del mondo, è indispensabile conoscere bene il sistema logistico internazionale per ridurre al minimo i costi di trasporto.

È importante che il subappaltatore sappia fino a che punto il produttore OEM possa comprendere le considerazioni summenzionate e fino a che punto sia possibile applicare una strategia comune che riduca il rischio operativo per gli OEM. I subappaltatori dovrebbero inoltre essere consapevoli del fatto che i finanziatori di capitali di rischio possiedono una propria filosofia sul tipo di controllo che il produttore OEM dovrebbe avere sui vari aspetti della propria attività e che essi potrebbero decidere se stanziare finanziamenti basandosi proprio su questa filosofia.

Un aspetto controverso della concessione di subappalti riguarda la ricerca e lo sviluppo che in passato erano immuni da questo genere di processo; oggi, invece, i contratti di subfornitura sono sempre più spesso considerati come un modo per liberalizzare le risorse e velocizzare la progettazione di nuovi prodotti.

La produzione di stent

Sebbene non si possa stabilire con precisione il numero di modelli di stent disponibili sul mercato, è possibile affermare che 100 tipi di stent sono prodotti e commercializzati al di fuori degli USA e una quantità simile in territorio statunitense. Le classificazioni solitamente sono basate sull'eziologia dei disturbi, come ad esempio quelli coronarici o periferici, ma non possono essere utilizzate come quadro di riferimento quando si parla della produzione di dispositivi medicali. La seguente panoramica è basata su una classificazione elaborata da Stoeckel et al.¹ che consente di effettuare un'analisi più approfondita dei materiali impiegati, i metodi, le geometrie e i progressi in ambito produttivo. Nel formulare un'offerta ai produttori originali di stent, i subappaltatori devono prendere in considerazione tutti gli aspetti che riguardano il prodotto finale. Nel caso in cui sia il produttore OEM a richiedere un'offerta è necessario specificare alcuni o tutti gli elementi summenzionati.

La lavorazione

I processi produttivi degli stent dipendono fortemente dal materiale che si deve lavorare e dal disegno del dispositivo. La maggior parte degli stent, sia coronarici che vascolari, è prodotta tramite taglio laser, solitamente per mezzo del laser Nd: YAG (neodimio YAG) che consente di effettuare tagli di larghezza inferiore a 20 microni. Gli stent ad espansione con palloncino sono solitamente tagliati quando sono

¹ Stoeckel, D., Monsignore C. e S. Duda (2002). "A Survey of Stent Designs". In *Minimal Invasive Therapy and Allied Technologies* (2002). 11(4) 137-147.



Aspetti tecnici

pieghettati e pertanto, nella maggior parte dei casi, necessitano di un trattamento di superficie post-taglio. Gli stent autoespandibili in nichel-titanio (nitinol) possono essere tagliati sia in fase pre-espansione che post-espansione; in entrambi i casi necessita di un'operazione di sbavatura.

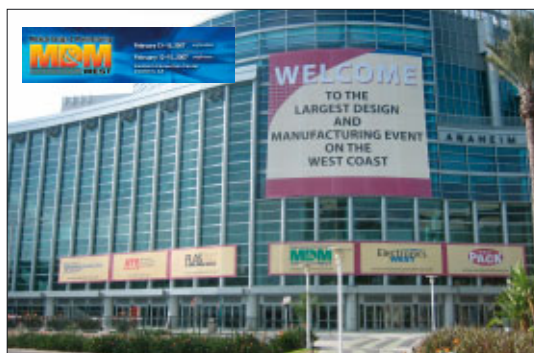
Poiché il taglio laser produce una zona calda lungo il bordo del taglio, in alternativa viene utilizzato il taglio a idrogetto. L'etching fotochimico è un altro metodo utilizzato per produrre gli stent.

La tecnica del "micromolding" sta riscuotendo sempre più successo nella produzione di componenti in plastica con microcaratteristiche. Gli stampi a iniezione vengono utilizzati per produrre questi componenti da tanto tempo e attraverso vari tentativi ed errori è stato possibile ottimizzare i loro processi di lavorazione e gli strumenti utilizzati. Le caratteristiche a scala microscopica con elevato rapporto tra altezza e larghezza necessitano di tecniche di stampaggio all'avanguardia. Tra queste tecniche si annoverano la microfabbricazione, la microelettroerosione, la microstereolitografia e l'ablazione laser. A causa dei rigidi margini di tolleranza, per le parti realizzate in materiali plastici e dotate di microcaratteristiche sono necessarie tecnologie di misurazione avanzate. La risoluzione e l'accuratezza degli strumenti di misurazione dovrebbero permettere di percepire le variazioni tra una parte e l'altra inferiori a un microne. Per effettuare misurazioni accurate delle singole parti sono necessari dei sistemi di misurazione con contatto e guida tramite visione. Tali sistemi di misurazione dotati di sonde di contatto misurabili in micrometri sono necessari per il controllo delle parti. Servendosi della tecnologia a sensori, il controllo statistico di processo dovrebbe essere utilizzato per minimizzare i controlli di qualità delle singole parti. Attualmente si sta prendendo in considerazione la possibilità di utilizzare per questo scopo delle tecniche di controllo NI-AFM (nanoindenting and atomic force microscope).

Si prevede che la nanotecnologia influisca positivamente anche sullo sviluppo degli stent/cateteri per lo più nell'ambito dei rivestimenti del substrato. Nel 2005 il produttore di dispositivi I-Flow Corp. ha ricevuto dalla FDA il via libera per i cateteri ON-Q SilverSoaker da impiantare previa anestesia locale. I cateteri sono trattati con il SilvaGard, un rivestimento in argento basato sulla nanotecnologia e prodotto da AcryMed (Beaverton, OR). Questo tipo di argento rende i dispositivi impenetrabili ai batteri che possono causare infezioni. La FDA sta tuttora studiando le numerose questioni legate all'applicazione della nanotecnologia ai dispositivi medicali che influiscono sulle operazioni dei subappaltatori; seguire questo genere di sviluppi è fondamentale per la competitività di molti subappaltatori che focalizzano la loro attenzione sul mercato dei dispositivi medicali. Nella produzione di cannule sono stati utilizzati finora modelli in materiale plastico non intrecciato o intrecciato o cannule ipodermiche in metallo, sebbene nessuno di questi modelli presenti tutte le caratteristiche che un progettatore desidererebbe.

Consigli

Per mantenere la loro competitività, i subappaltatori devono essere sempre disposti a collaborare a stretto contatto con le aziende specializzate in rivestimenti per stare al passo con gli ultimi sviluppi in materia di nanorivestimenti e con le crescenti regolamentazioni della FDA in questo ambito; ad offrire la propria collaborazione nel miglioramento dei materiali compatibili al rilascio moderato e della progettazione degli stent; ad avere una conoscenza specifica delle caratteristiche dei materiali utilizzati per gli stent, inclusa la producibilità: ad essere in grado di consigliare i produttori OEM in fase di progettazione e a segnalare loro la presenza di potenziali insidie nella scelta dei materiali o dei progetti che potrebbero causare problemi nella fase di produzione e a disporre infine del personale interno specializzato nella simulazione a computer che vada ad integrare la realizzazione di prototipi fisici. La distinzione tra farmaci e dispositivi sta via via scomparendo e le soluzioni tecnologiche che utilizzano sia gli uni che gli altri forniscono le linee di tendenza che i subappaltatori devono prendere in considerazione per potersi orientare sul mercato. Persino nell'ambito delle fiere, come i Medical Design & Manufacturing Shows che si tengono negli USA, si sta iniziando a prendere atto dell'importanza di questo connubio e ad allestire delle aree espositive appositamente dedicate a tali tecnologie.



Lezioni per e dal settore della tornitura ad alta precisione

Non stupisce che la qualità e l'innovazione siano due dei più importanti aspetti delle applicazioni in campo medico. Entrambe, infatti, spingono il comparto degli stent e qualsiasi altro segmento del mercato medicale verso standard più elevati. In generale le tendenze che vedono un incremento del controllo di qualità e della concessione di subappalti a società specializzate nella lavorazione o che possiedono un know-how specifico in materia sono esattamente ciò che il comparto della tornitura ad alta precisione ha riscontrato in altri settori, come ad esempio quello automobilistico.

Vi è un enorme potenziale per tutte le aziende specializzate nella tornitura ad alta precisione.