

AIFA Regioni: La governance della spesa alla sfida dei costi dell'innovazione

IL GIUSTO VALORE ALL'INNOVAZIONE per il PAZIENTE e per il SSN

Giuseppe Toffoli

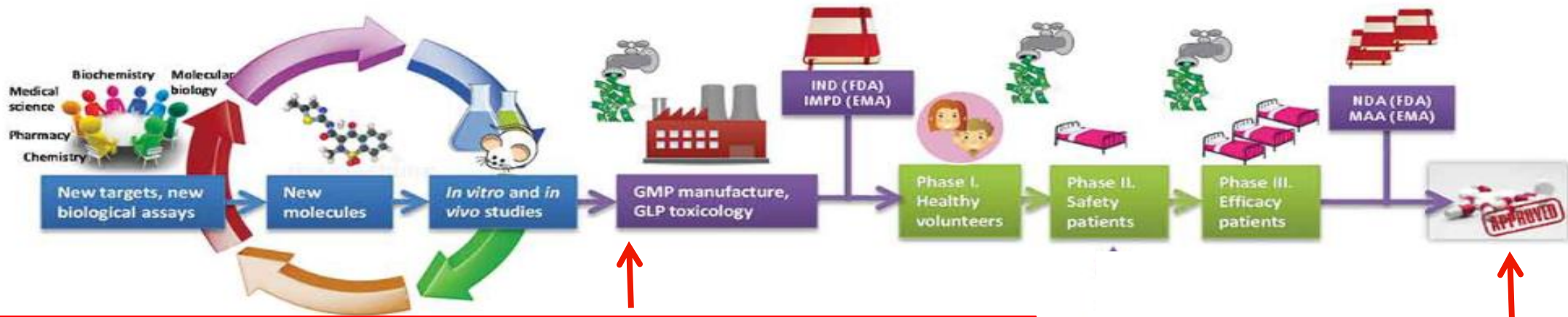
Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Precedenti 2 anni	Da oltre 2 a 5 anni precedenti	Oltre 5 anni precedenti (facoltativo)
Interessi diretti:					
Impiego in una società	X				
Consulenza per una società	X				
Consulente strategico per una società	X				
Interessi finanziari	X				
Titolarità di un brevetto		X			

* **Giuseppe Toffoli**, secondo il regolamento sul Conflitto di Interessi approvato dal CdA AIFA in data 25.03.2015 e pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 15.05.2015 in accordo con la policy 0044 EMA/513078/2010 sulla gestione del conflitto di interessi dei membri dei Comitati Scientifici e degli esperti.

N.B. Per questo intervento non ricevo alcun compenso.

IL PREZZO DEL FARMACO ED I COSTI DELLA RICERCA E SVILUPPO (R&S)



Ricerca e sviluppo

1. Alti costi (Costo R&D farmaco oncologico varia da circa 1 a 4,4 miliardi \$. Per le malattie rare è di circa 500 milioni)
2. Tempi lunghi (> 10 anni)
3. Alto rischio (1:5000 molecole raggiunge la sperimentazione clinica, < 12% di successo nella sperimentazione)

Autor. Immis. Com. (AIC)

1. Efficacia, sicurezza
2. Place in therapy*
3. **Prezzo e modalità di rimborso***
*competenza AIFA (CSE)

Efficacia dei farmaci oncologici autorizzati da EMA tra il 1995 ed il 2020 e rientro dei costi di R&S

La sostenibilità
economica ed i
rischi associati alla
R&S sono elementi
comuni delle
Aziende
Farmaceutiche e
degli Organi
Regolatori

***Il 40% dei farmaci approvati da EMA non ha riprodotto
nella pratica clinica il valore terapeutico aggiunto per
cui erano stati approvati***

***Tuttavia le case farmaceutiche hanno recuperato in
pochi anni i costi legati all'R&D***

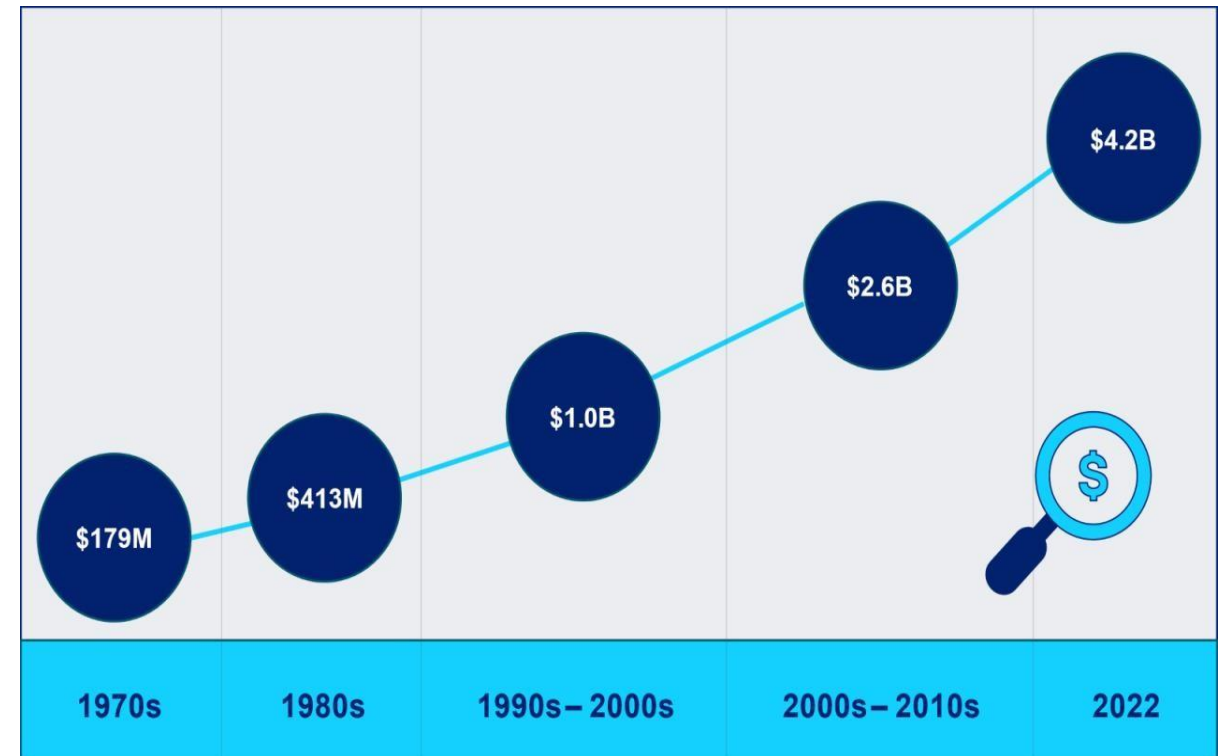
Added benefit and revenues of oncology drugs approved by
the European Medicines Agency between 1995 and 2020:
retrospective cohort study

Francine Brinkhuis,¹ Wim G Goettsch,^{1,2} Aukje K Mantel-Teeuwisse,¹ Lourens T Bloem¹

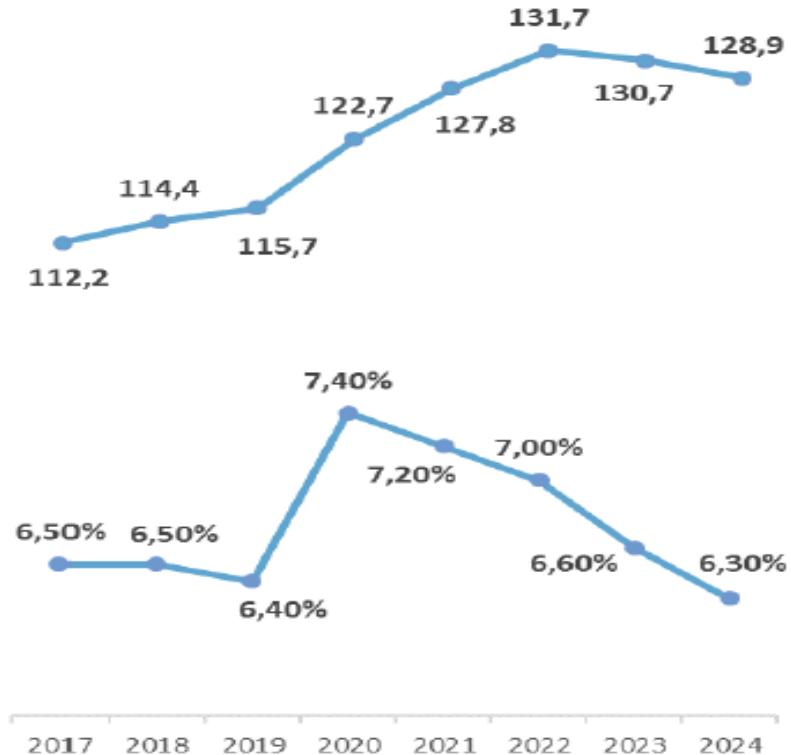
BMJ, 2024, marzo

I Costi condizionano la produttività della R&S farmaceutica

- nel 2023 sono stati investiti in R&S 301 miliardi di dollari, con un aumento del 16,9% rispetto al 2022.
- il costo totale dell'immissione sul mercato di un farmaco raddoppia ogni 10 anni, questo ha determinato un calo nella produttività della R&S in molti paesi compresa l'Italia.



Fonte: Tufts Center for the study of drug development (USA)



Fonte: ISTAT

Tra il 2000 e il 2023 la spesa sanitaria è quasi raddoppiata, passando da 68 a 131 miliardi di euro (+92,6%)

✓ *Invecchiamento della popolazione*

✓ *Malattie croniche, oncologiche e rare*

✓ *Salute, ambiente e clima*

✓ *Resilienza a shock esterni e horizon scanning*

Innovazione tecnologica nelle cure

Advanced Therapy Medical Product (ATMP)

(terapia genica, terapia
cellulare, editing
genomico, CAR-T)

- Attualmente 8 approvate in Italia (15 in Germania).
- Si prevedono 46 terapie avanzate in Italia nel prossimo quinquennio con una spesa di 675-940 milioni di euro.
- Attualmente, i medicinali per terapie avanzate (ATMP) rappresentano un fatturato globale di circa 8 miliardi di euro. Di questi, 1 miliardo di euro proviene dall'UE/SEE, soprattutto da prodotti commercializzati da aziende con sede negli Stati Uniti e in Svizzera
- La spesa per gli ATMP a livello mondiale è cresciuta con un tasso di crescita annuo composto (CAGR) del 60% tra il 2017 e il 2022

Strategie per collegare il prezzo del farmaco al valore e ai costi della R&S

1. Modelli di prezzo basati sul valore (Value-Based Pricing)

- Valore per il sistema sanitario
- Valore terapeutico aggiunto per i pazienti (es :*Quality-Adjusted Life Year –QALY*; *incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER*)

2. Trasparenza sui costi di R&D (Cost Plus Pricing)

- Dichiarazione dei costi reali (scorporare i singoli investimenti)
- Audit indipendenti
- Leggi sulla trasparenza: (alcuni paesi, come gli Stati Uniti, stanno valutando legislazioni per obbligare le aziende a fornire informazioni.)

3. Modelli di rimborso basati sui risultati (Outcome-Based Pricing)

- Pagamento condizionato (in base ai risultati, condivisione del rischio,...)
- Sconti retroattivi: (pay back, managed entry agreement-MEA, ...)

4. Modelli di prezzo differenziato (Differential Pricing)

- Prezzi più alti nei paesi ad alto reddito: per sostenere i costi di R&D.
- Prezzi più bassi nei paesi a basso reddito: per garantire accesso alle cure senza sacrificare l'innovazione

5. Estensione della protezione brevettuale in cambio di prezzi più bassi

6. Partership pubblico/privato



**Le nuove terapie
innovative
come valutarle e come
renderle disponibili ai
pazienti**

1. Parametri di valutazione

(Innovatività: determina Aifa 519/2017 Legge n. 232/2016)

- Bisogno terapeutico,
- Valore terapeutico aggiunto,
- Qualità delle prove

2. Aumentato rischio

- Procedure “condizionate” (clausole di salvaguardia, managed entry agreement (MEA)
- I “registri

3. Accesso precoce

- Legge 648/1996 (negoziato del prezzo-DM 2 agosto 2019))
- Fondo Nazionale AIFA (“Fondo 5%”) farmaci orfani
- Uso compassionevole
- Innovatività



... rendere l'innovazione sostenibile
per il SSN, renderla accessibile ai
pazienti,
ma quali altre nuove sfide
per gli organi regolatori... ?

A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study

Jesse J Swen, Cathelijne H van der Wouden*, Lisanne EN Manson*, Heshu Abdullah-Koolmees, Kathrin Blagec, Tanja Blagus, Stefan Böhringer, Anne Cambon-Thomsen, Erika Cecchin, Ka-Chun Cheung, Vera HM Deneer, Mathilde Dupui, Magnus Ingelman-Sundberg, Siv Jonsson, Candace Joefield-Roka, Katja S Just, Mats O Karlsson, Lidija Konta, Rudolf Koopmann, Marjolein Kriek, Thorsten Lehr, Christina Mitropoulou, Emmanuelle Rial-Sebbag, Victoria Rollinson, Rossana Roncato, Matthias Samwald, Elke Schaeffeler, Maria Skokou, Matthias Schwab, Daniela Steinberger, Julia C Stingl, Roman Tremmel, Richard M Turner, Mandy H van Rhenen, Cristina L Dávila Fajardo, Vita Dolžan, George P Patrinos, Munir Pirmohamed, Gere Sunder-Plassmann, Giuseppe Toffoli, Henk-Jan Guchelaar, on behalf of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium†

Lancet 2023; 401: 347–56

- 18 hospitals, 9 community health centres, and 28 community pharmacies in 7 European countries
- 50 germline variants in 12 gene
- 41 696 patients were assessed for eligibility and 6944 were enrolled and assigned to receive genotype-guided drug treatment (n=3342) or standard care (n=3602)
- Horizon 2020 : WP4– (UGT and DYPD) (Toffoli)

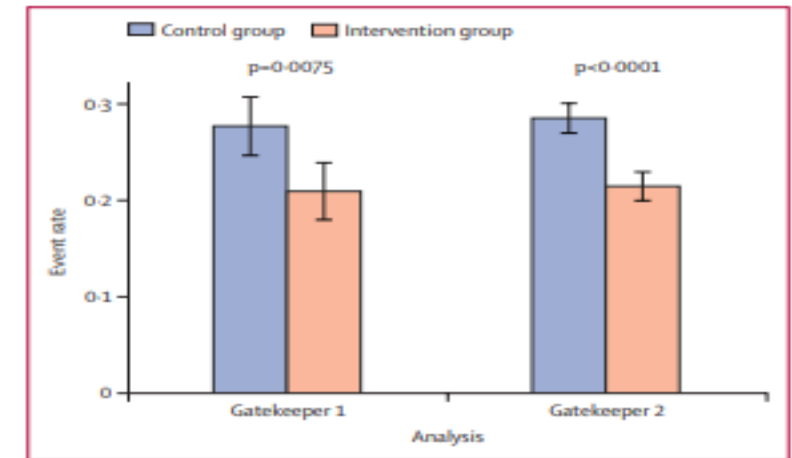


Figure 2: Frequency of causal clinically relevant adverse drug reactions in patients with an actionable test result
Error bars represent 95% CIs for event rates. p values for intergroup differences were based on the mixed-effects models used in the primary analysis. An actionable test result was defined as a drug-gene interaction for which the Dutch Pharmacogenetics Working Group guidelines recommended a change to standard-of-care drug treatment.

Therapy	*1 / *1 genotype, Dose (mg/m ²)	1 / *28 genotype, Dose (mg/m ²)	
FOLFIRI, standard dose	180	180	<i>Ducreux et al, J Clin Oncol, 1999</i>
FOLFIRI	370	310	<i>Toffoli et al, J Clin Oncol, 2010</i>
FOLFIRI plus BEVACIZUMAB	310	260	<i>Toffoli et al, Clin Cancer Res, 2016</i>

The stratification of patients in FOLFIRI or FOLFIRI plus bevacizumab regimens according to *UGT1A1**28 genotype led to a higher MTD both in *UGT1A1**1/*28 and *UGT1A1**1/*1 patients.

VOLUME 24 · NUMBER 19 · JULY 1 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

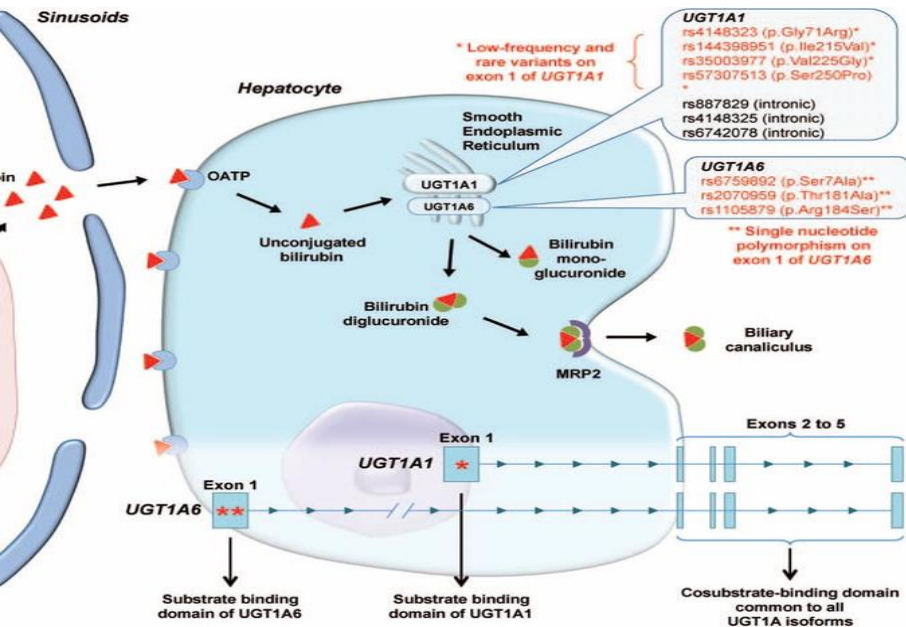
ORIGINAL REPORT

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

EDITORIAL

NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2010
 OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Giuseppe Toffoli, Erika Cecchin, Giampiero Gasparini, Mario D'Andrea, Giuseppe Azzarelio, Umberto Bassa, Enrico Mini, Sergio Pessa, Elena De Mattia, Giovanni Lo Re, Angela Buonadonna, Stefania Nobili, Paolo De Paoli, and Federico Innocenti



Cost Evaluation of Irinotecan-Related Toxicities Associated With the *UGT1A1**28 Patient Genotype

R Roncato¹, E Cecchin¹, M Montico¹, E De Mattia¹, L Giadini¹, A Buonadonna², V Solfrini³, F Innocenti⁴ and G Toffoli¹

The adoption of a preemptive *UGT1A1**28 genotyping to increase irinotecan safety in clinical practice is still limited. This is the first actual study of costs associated with the management of irinotecan-related toxicities in patients with the *UGT1A1**28 genotype. A retrospective analysis of the cost of toxicity management in colorectal cancer patients enrolled in a clinical trial and treated with standard-dose irinotecan (n=100) was conducted. The mean predicted cost per patient was higher for *28/*28 (€1,314; 95% confidence interval (CI) = 1.31–2.28; $P < 0.001$) and for *1/*28 (€0.04; 95% CI = 0.04–0.60; $P = 0.024$). This is consistent with a different grade of toxicity and a higher frequency of costly interventions like hospitalization among patients with the *28 genotype. The cost difference representing a first step

Editorial

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

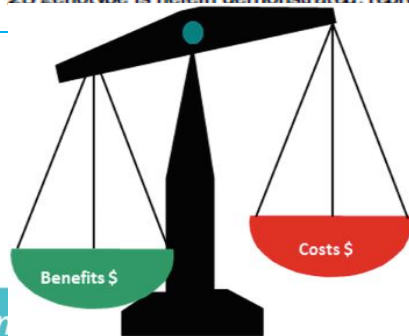
Improving decision making on DPYD and *UGT1A1**28 patients' profiling with an innovative reimbursement strategy

Rossana Roncato¹, Erika Cecchin¹ & Giuseppe Toffoli*¹

¹Experimental & Clinical Pharmacology, Centro Di Riferimento Oncologico - National Cancer Center, Aviano (PN), Italy

* Author for correspondence: Tel.: +39 0434 659612; gtoffoli@cro.it

“PGx profiling for the DRG-based reimbursement system could deliver a more precise and efficient care that could be ultimately functional to save costs.”



The Genotype for *DPYD* Risk Variants in Patients With Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice

Giuseppe Toffoli¹, Federico Innocenti^{2*}, Jerry Polesel³, Elena De Mattia¹, Franca Sartor¹, Chiara Dalle Fratte¹, Fabrizio Ecchia¹, Eva Dreussi¹, Elisa Palazzari⁴, Michela Guardascione¹, Angela Buonadonna⁵, Luisa Foltran⁵, Marica Garziera¹, Alessia Bignucolo¹, Stefania Nobili⁶, Enrico Mini⁶, Adolfo Favaretto⁷, Massimiliano Berretta⁵, Mario D'Andrea⁸, Antonino De Paoli⁴, Rossana Roncato^{1,†} and Erika Cecchin^{1,†*}

Pharmacogenomics



Preemptive *DPYD* screening before fluoropyrimidine treatment is a major step in precision oncology. This study aimed to define the association between *DPYD* variants and toxicity management costs. A cost analysis was conducted on the toxicities experienced by patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy. Genotyping for *DPYD**2A, *DPYD**13, and *UGT1A1**28 was done retrospectively and did not affect patients' toxicity management costs. Patients with *DPYD**2A/*2A or *DPYD**13/*13 did not experience higher toxicity management costs (€2,972; 95% CI, €2,972–€2,972) compared to noncarriers (€825; 95% CI, €785–€864) ($P < 0.0001$) and had an odds ratio, 4.14; 95% CI, 1.87–9.14). In patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy, there was no difference in toxicity management costs between *DPYD* variant and *UGT1A1**28/*28 carriers and noncarriers. This study supports the utility of genotyping for *DPYD* variants and supports the utility of genotyping.



Forum Risk Management

obiettivo sanità salute

Ruolo della farmacogenetica nella definizione di marcatori di tossicità nella pratica clinica - uso dell'AI

26-29 NOVEMBRE 2024 AREZZO FIERE E CONGRESSI

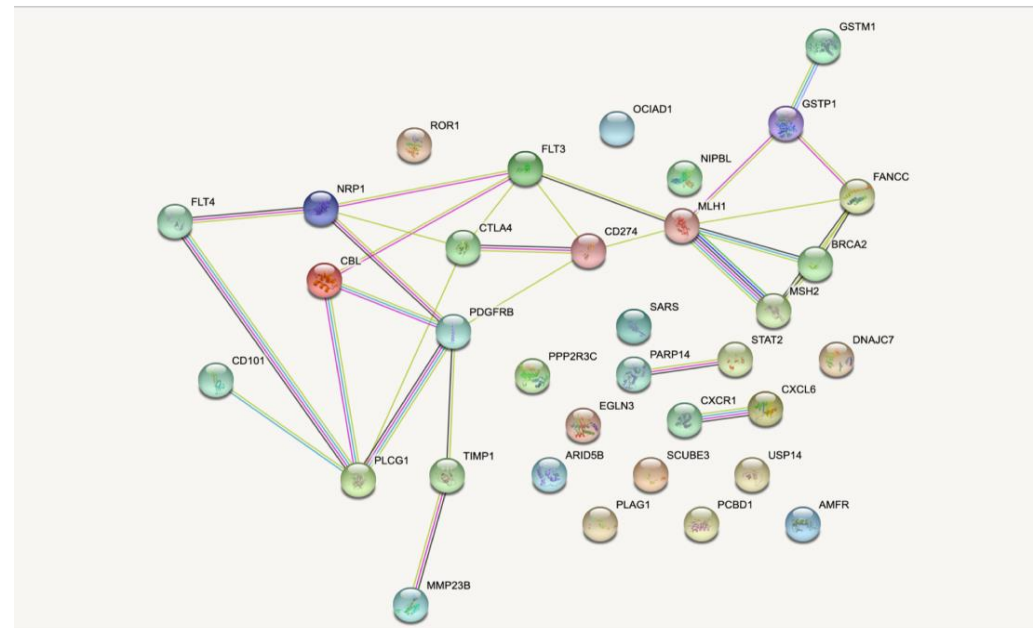
19



DIMENSION PANNEL: 197 MB

NUMBER OF GENES : 60

COVERAGE: 50 X



Volume 114, Issue 3
Novel Modalities
September 2023
Pages 652-663

Machine Learning Application Identifies Germline Markers of Hypertension in Patients With Ovarian Cancer Treated With Carboplatin, Taxane, and Bevacizumab

Maurizio Polano, Luca Bedon, Michele Dal Bo... Giuseppe Toffoli



Forum Risk Management

obiettivo sanità & salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

**...come introdurre queste problematiche
nei trials clinici per la valutazione da parte
degli organi regolatori ... ?**



Forum Risk Management

obiettivo sanità salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

Fine
presentazione

VOLUME 24 · NUMBER 19 · JULY 1 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

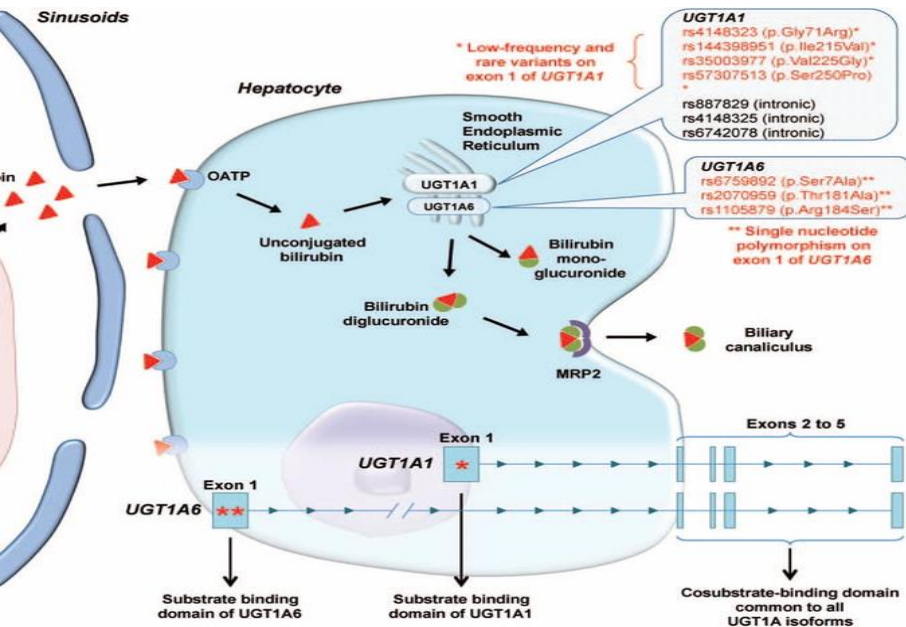
ORIGINAL REPORT

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

EDITORIAL

NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2010
 OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Genotype-Driven Phase I Study of Irinotecan Administered in Combination With Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Giuseppe Toffoli, Erika Cecchin, Giampiero Gasparini, Mario D'Andrea, Giuseppe Azzarelli, Umberto Bassa, Enrico Mini, Sergio Pessa, Elena De Mattia, Giovanni Lo Re, Angela Buonadonna, Stefania Nobili, Paolo De Paoli, and Federico Innocenti



Cost Evaluation of Irinotecan-Related Toxicities Associated With the *UGT1A1**28 Patient Genotype

R Roncato¹, E Cecchin¹, M Montico¹, E De Mattia¹, L Giadini¹, A Buonadonna², V Solfrini³, F Innocenti⁴ and G Toffoli¹

The adoption of a preemptive *UGT1A1**28 genotyping to increase irinotecan safety in clinical practice is still limited. This is the first actual study of costs associated with the management of irinotecan-related toxicities in patients with the *UGT1A1**28 genotype. A retrospective analysis of the cost of toxicity management in colorectal cancer patients enrolled in a clinical trial and treated with standard care (irinotecan) was conducted. The mean predicted cost per patient was higher for *28/*28 (€1,314; 95% confidence interval (CI) = 1.31–2.28; $P < 0.001$) and for *1/*28 (€0.04; 95% CI = 0.04–0.60; $P = 0.024$). This is consistent with a different grade of toxicity and a higher frequency of costly interventions like hospitalization among patients with the *28 genotype. The cost difference representing a first step towards a more personalized and efficient care.

Editorial

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

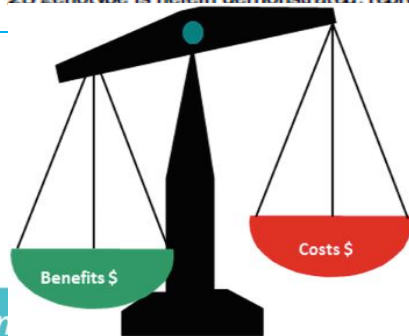
Improving decision making on DPYD and *UGT1A1**28 patients' profiling with an innovative reimbursement strategy

Rossana Roncato¹, Erika Cecchin¹ & Giuseppe Toffoli*¹

¹Experimental & Clinical Pharmacology, Centro Di Riferimento Oncologico - National Cancer Center, Aviano (PN), Italy

* Author for correspondence: Tel.: +39 0434 659612; gtoffoli@cro.it

“PGx profiling for the DRG-based reimbursement system could deliver a more precise and efficient care that could be ultimately functional to save costs.”



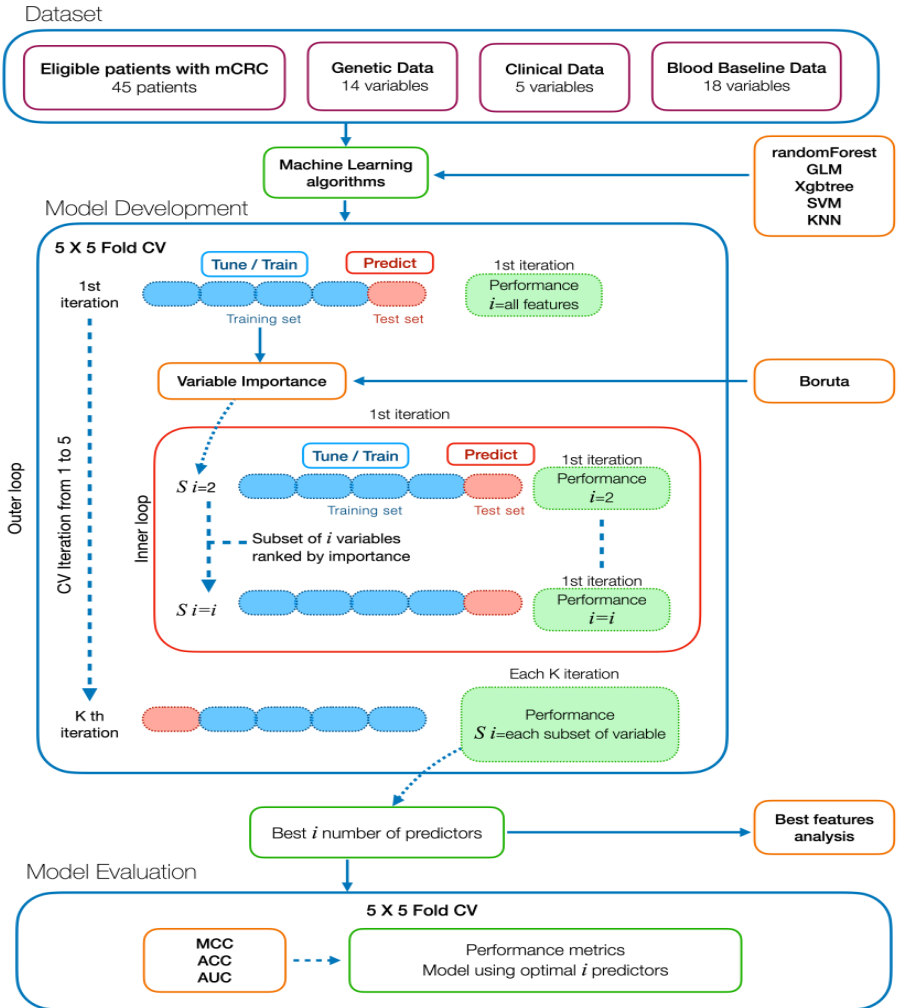
The Genotype for *DPYD* Risk Variants in Patients With Colorectal Cancer and the Related Toxicity Management Costs in Clinical Practice

Giuseppe Toffoli¹, Federico Innocenti^{2*}, Jerry Polesel³, Elena De Mattia¹, Franca Sartor¹, Chiara Dalle Fratte¹, Fabrizio Ecchia¹, Eva Dreussi¹, Elisa Palazzari⁴, Michela Guardascione¹, Angela Buonadonna⁵, Luisa Foltran⁵, Marica Garziera¹, Alessia Bignucolo¹, Stefania Nobili⁶, Enrico Mini⁶, Adolfo Favaretto⁷, Massimiliano Berretta⁵, Mario D'Andrea⁸, Antonino De Paoli⁴, Rossana Roncato^{1,†} and Erika Cecchin^{1,†*}

Pharmacogenomics



Preemptive *DPYD* screening before fluoropyrimidine treatment is a major step towards a more personalized and efficient care. This study aimed to define the association between *DPYD* variants and toxicity management costs. A cost analysis was conducted on the toxicities experienced by patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy. Genotyping for *DPYD**2A, *DPYD**13, and *UGT1A1**28 was done retrospectively and did not affect patients' toxicity management costs. Patients with the *DPYD**2A/*2A genotype did not experience higher toxicity management costs (€2,972; 95% CI, €2,972–€2,972) compared to *DPYD**1/*1 carriers (€825; 95% CI, €785–€864) ($P < 0.0001$) and had an odds ratio, 4.14; 95% CI, 1.87–9.14). In patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy, there was no difference in toxicity management costs between *DPYD* variant and *UGT1A1**28/*28 carriers and no difference in toxicity management costs during fluoropyrimidine-based chemotherapy between *DPYD**2A/*2A and *DPYD**1/*1 carriers. This study supports the utility of genotyping.



ML and DL, to electronic phenotyping processes:

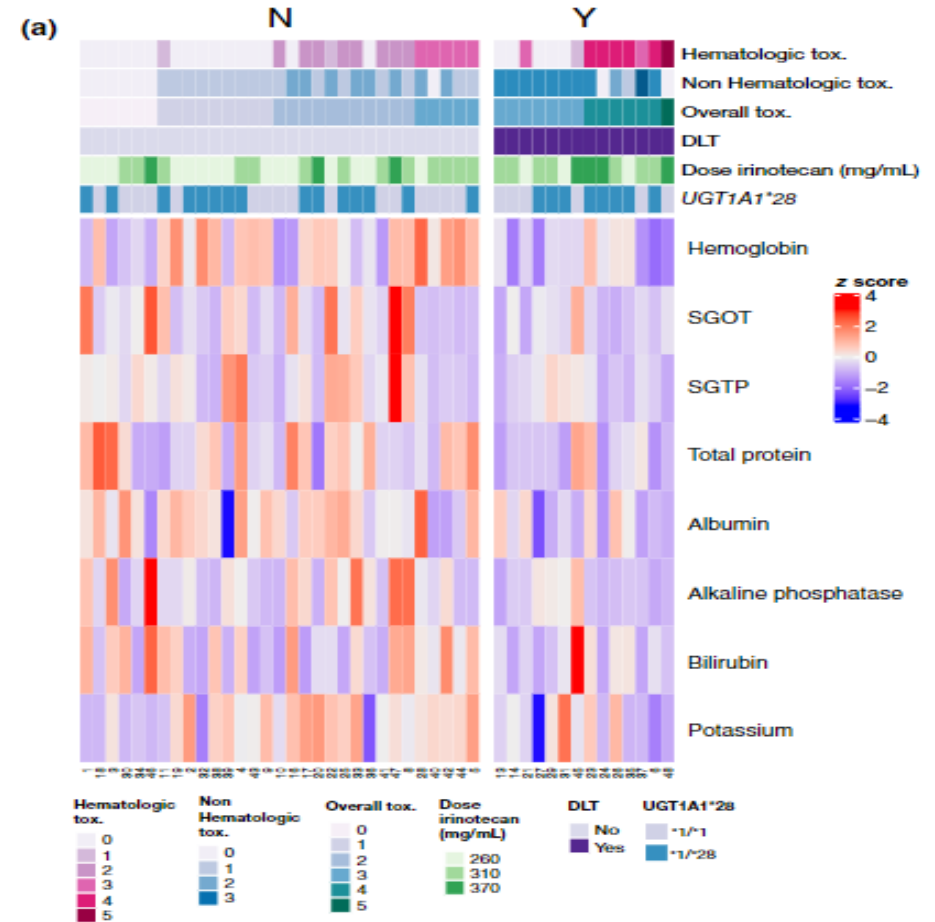
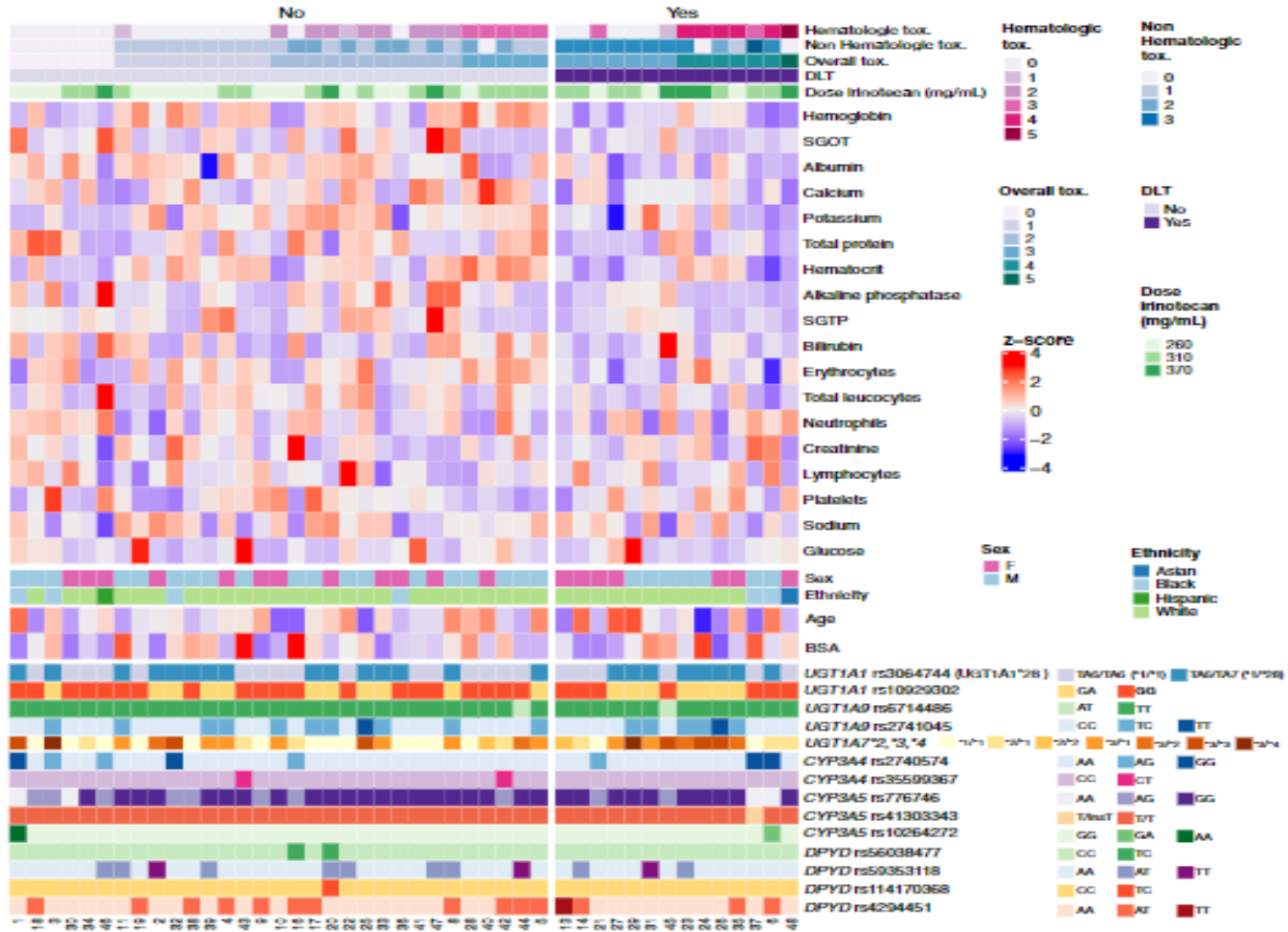
1. identify eligible patients for clinical trials
2. reduce the number of patients enrolled
3. predict toxicities in advance

Machine Learning Application in a Phase I Clinical Trial Allows for the Identification of Clinical-Biomolecular Markers Significantly Associated With Toxicity

Luca Bedon, Erika Cecchin, Emanuele Fabbiani, Michele Dal Bo, Angela Buonadonna, Maurizio Polano ✉, Giuseppe Toffoli



Volume 111, Issue 3
 March 2022
 Pages 686-696

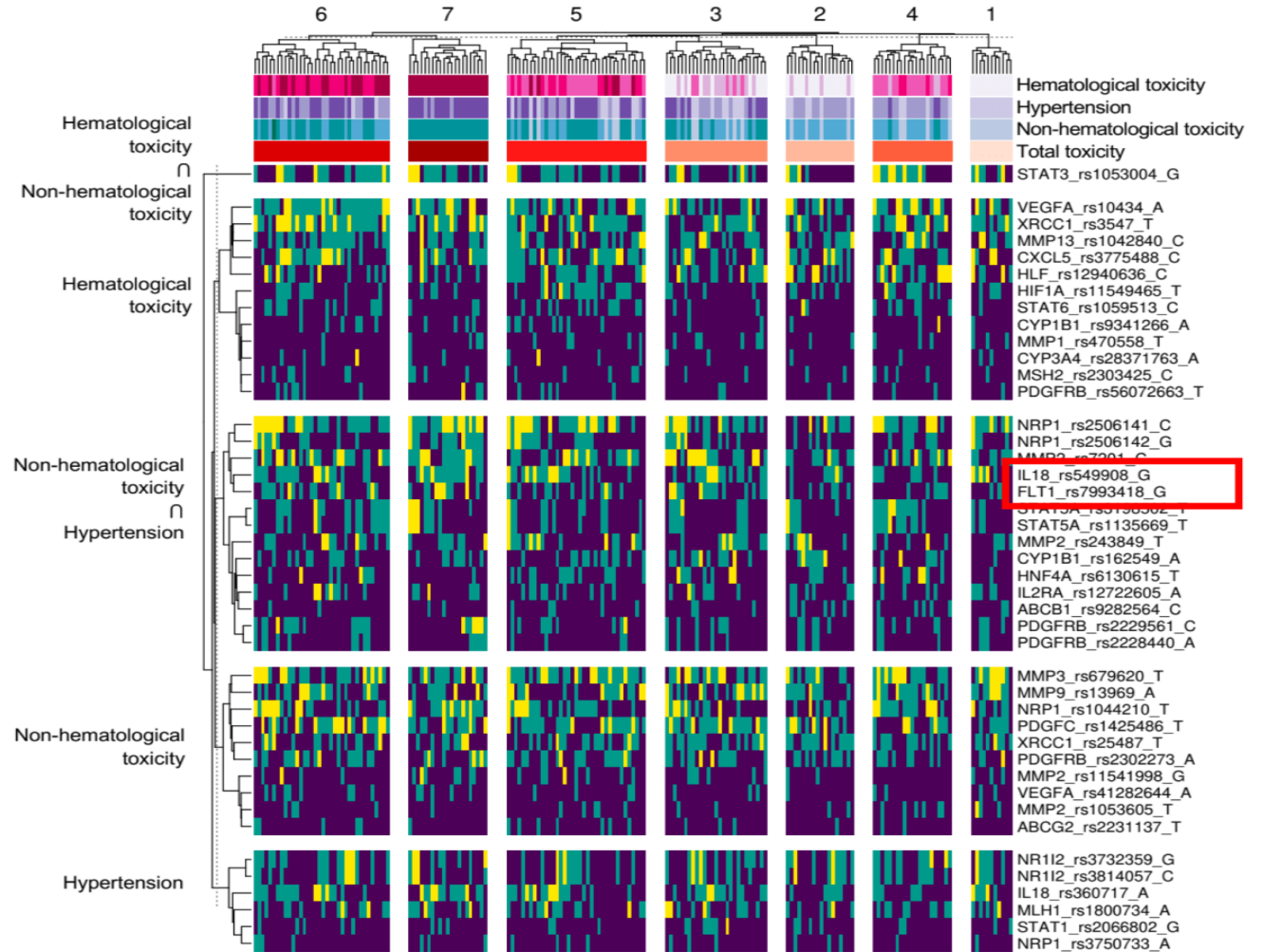
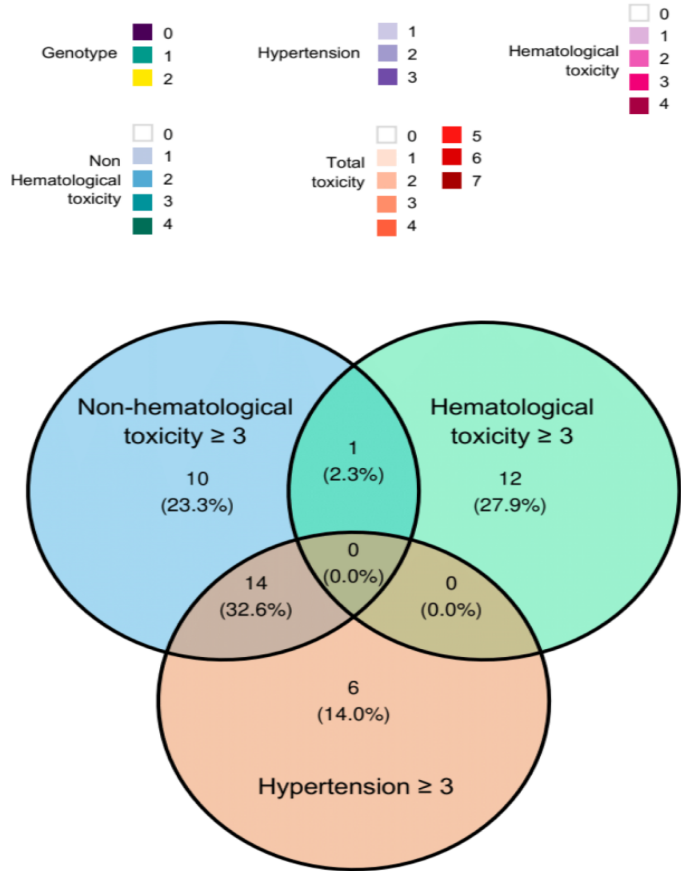


Machine Learning Application in a Phase I Clinical Trial Allows for the Identification of Clinical-Biomolecular Markers Significantly Associated With Toxicity



Volume 111, Issue 3
March 2022
Pages 686-696

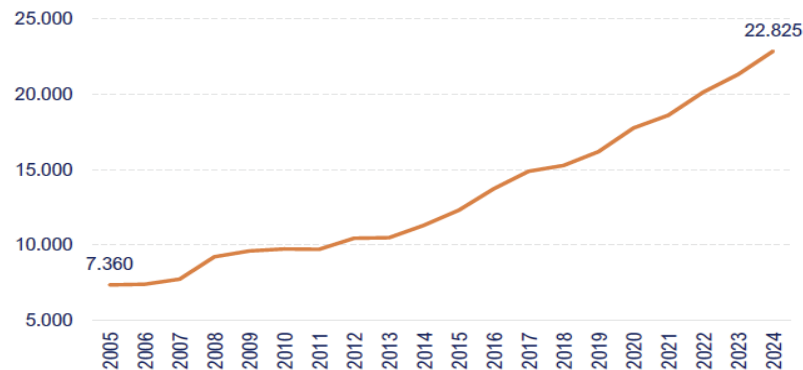
Luca Bedon, Erika Cecchin, Emanuele Fabbiani, Michele Dal Bo, Angela Buonadonna, Maurizio Polano, Giuseppe Toffoli



La R&S nel campo farmaceutico è l'elemento trainante della R&S nel mondo e per la competitività delle aziende

La farmaceutica è il primo settore del mondo per investimenti in R&S, sia in valore assoluto che in percentuale sul fatturato. Nel 2024, sono oltre 22.800 i farmaci in sviluppo (+7,2% rispetto al 2023),

Il settore farmaceutico globale è il quarto mercato al mondo in termini di vendite nette e il terzo per profitti complessivi

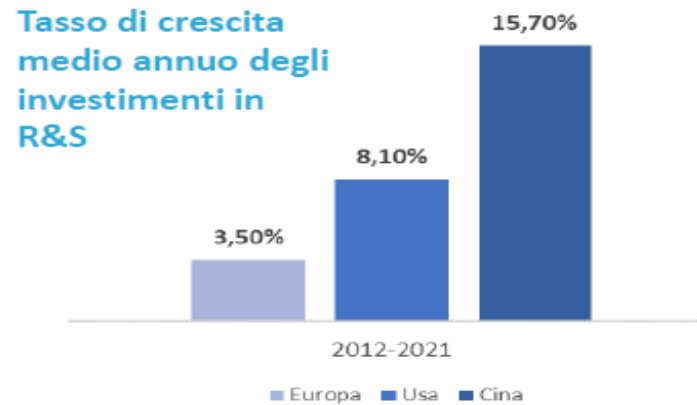


Fonte: The European House – Ambrosetti, Meridiano Sanità, 2024

Le criticità nel tasso di crescita della R&S

(confronto UE, CINA, USA)

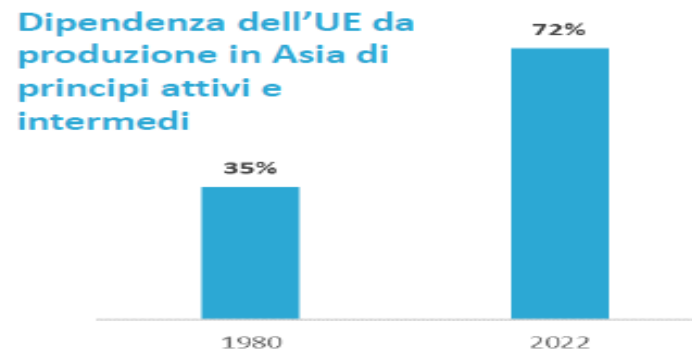
Gli investimenti nel settore farmaceutico in USA e Cina sono stati superiori a quelli europei (periodo 2012-2021)



TUTTAVIA

.....nel periodo 2019-2023 la crescita nella UE/SEE (+6,7%) è stata superiore agli USA (+5,1%). La Cina (+16,3%) mantiene il primato.....

La dipendenza dell'UE/SEE da produzione in Asia di principi attivi ed intermedi è aumentata (periodo 2012-2021)



TUTTAVIA

.....la maggior parte dei principi attivi (API) per la produzione di farmaci innovativi nell'UE/SEE proviene dall'interno dell'UE/SEE stessa (77%).....

Le sfide per la R&S farmaceutica nei segmenti più dinamici del mercato farmaceutico

Dei 65 medicinali contenenti nuove sostanze attive in valutazione e con parere dell'EMA atteso nel 2024,

41 sono medicinali non orfani (65%),
24 sono medicinali orfani (35%);
3 terapie avanzate.

- Il fatturato dei farmaci con **status di farmaco orfano** delle aziende con sede nell'UE, si è ridotto dal 40% nel 2012 al 5% nel 2022. Gli Stati Uniti attualmente detengono il 70% del mercato.
- I farmaci per le **terapie avanzate (ATMP)** hanno attualmente un fatturato globale di circa 8 miliardi di euro (1 miliardo realizzato nell'UE). Tuttavia gli ATMP commercializzati in Europa proviene da aziende con sede negli Stati Uniti e in Svizzera. La spesa per gli ATMP a livello mondiale è cresciuta con un tasso di crescita annuo composto del 60% tra il 2017 e il 2022

Strategie per collegare il prezzo del farmaco al valore e ai costi della R&S

1. Modelli di prezzo basati sul valore (Value-Based Pricing)

- Il risparmio per il sistema sanitario
- Il valore aggiunto per i pazienti (es :*Quality-Adjusted Life Year –QALY*; *Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER*)

2. Trasparenza sui costi di R&D (Cost Plus Pricing)

- Dichiarazione dei costi reali (scorporare i singoli investimenti)
- Audit indipendenti
- Leggi sulla trasparenza: (Alcuni paesi, come gli Stati Uniti, stanno valutando legislazioni per obbligare le aziende a fornire queste informazioni.)

3. Modelli di rimborso basati sui risultati (Outcome-Based Pricing)

- Pagamento condizionato (in base ai risultati, condivisione del rischio,...)
- Sconti retroattivi: (pay back, managed entry agreement-MEA, ...)

4. Modelli di prezzo differenziato (Differential Pricing)

- Prezzi più alti nei paesi ad alto reddito: per sostenere i costi di R&D.
- Prezzi più bassi nei paesi a basso reddito: per garantire accesso alle cure senza sacrificare l'innovazione

5. Estensione della protezione brevettuale in cambio di prezzi più bassi

6. Partership pubblico/privato



Fonte Chat GPT



La medicina personalizzata

più del 30% dei prodotti autorizzati negli ultimi anni

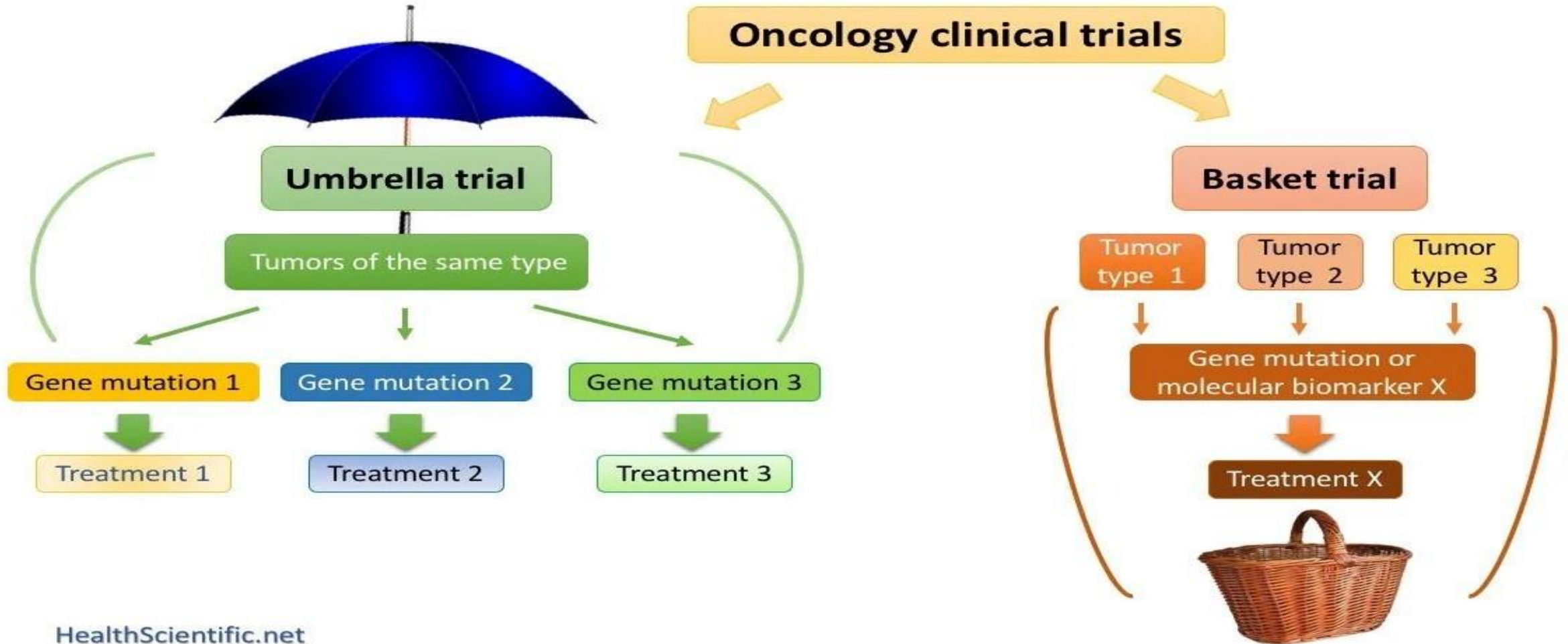
più del 40% dei prodotti in sviluppo nel Mondo

circa il 70% dei prodotti oncologici in sviluppo nel Mondo

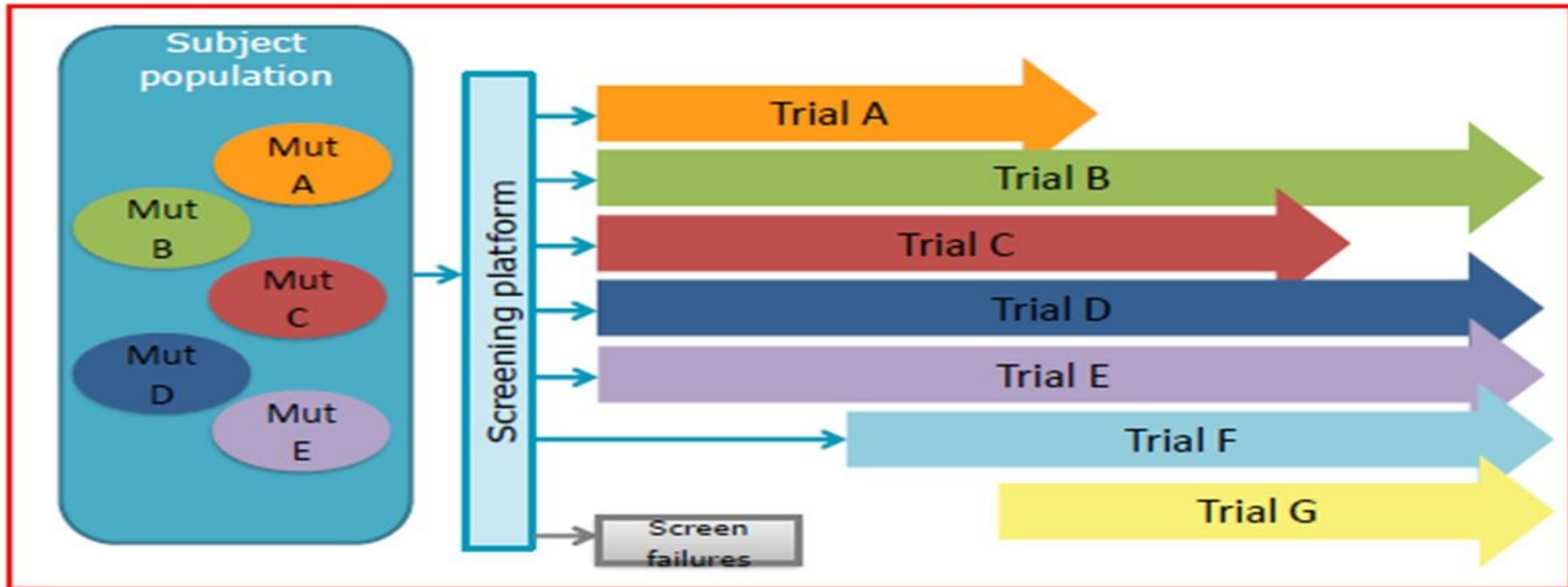
La vera Scienza valorizza le differenze

Fonte: Farindustria

Oncology clinical trials



Nuovi protocolli vengono aggiunti durante la sperimentazione con emendamenti sostanziali





Biologia molecolare, farmacogenetica, nanotecnologie,
bioinformatica,
intelligenza artificiale...

Sottogruppi molecolari

Target molecolari

Immunotargets

Caratteristiche demografiche

Caratteristiche clinico patologiche

(big data nel mondo del farmaco)

Salute digitale apparente (app come dispositivi medici)

Open data

LA GEOGRAFIA DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

Paesi in cui si svolge almeno una parte del processo di R&S di un farmaco

- Negli USA si svolge il processo di R&S di circa il 50% dei farmaci a livello globale
- La Cina cresce nell'innovazione farmaceutica
- l'Europa, presenta una perdita di competitività rispetto agli anni 2000 soprattutto nel "*valore strategico*" del contributo alla R&S (coordinamento della ricerca di base e coordinamento della ricerca clinica)
- La perdita di competitività dell'Europa è maggiore nei segmenti di mercato più dinamici come quello dei farmaci orfani e dei medicinali per le terapie avanzate (ATMP)

Paese	Contributo allo sviluppo della pipeline mondiale
Stati Uniti	48%-50%
Cina	25%-27%
Regno Unito	13%-15%
Germania	9,5%-11%
Francia	9,5%-10,5%
Italia	7,5%-8,5%

LA PIPELINE MONDIALE DELLA RICERCA E SVILUPPO

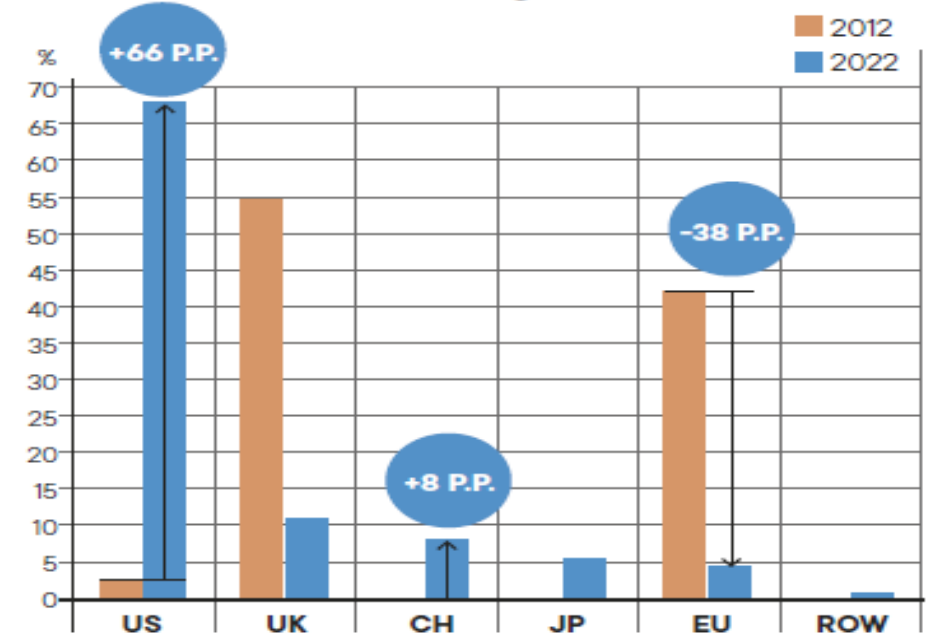
- L'oncologia si conferma la principale area terapeutica per attività di R&S, raggiungendo nel 2024 il 40% della pipeline globale rispetto al 2023,
- l'aumento più significativo ha riguardato i farmaci per patologie gastrointestinali e metaboliche (+13,1%)
- un farmaco in sviluppo su 3 (31,5%) è rivolto a malattie rare,
- il 10% dei farmaci in pipeline sfrutta approcci altamente innovativi come le terapie geniche e cellulari, in molti casi in combinazione tra loro.

Fonte: The European House – Ambrosetti, 2024

R&S strumento essenziale per il futuro mercato farmaceutico

- Dei dieci farmaci biologici più venduti in Europa nel 2022, solo due sono stati commercializzati da aziende dell'UE, mentre sei sono stati commercializzati da aziende statunitensi.
- Dei dieci prodotti più venduti con esclusiva di mercato come farmaci orfani nell'UE nel 2022, nessuno è stato commercializzato da aziende con sede nell'UE (sette, invece, sono stati commercializzati da aziende con sede negli USA).

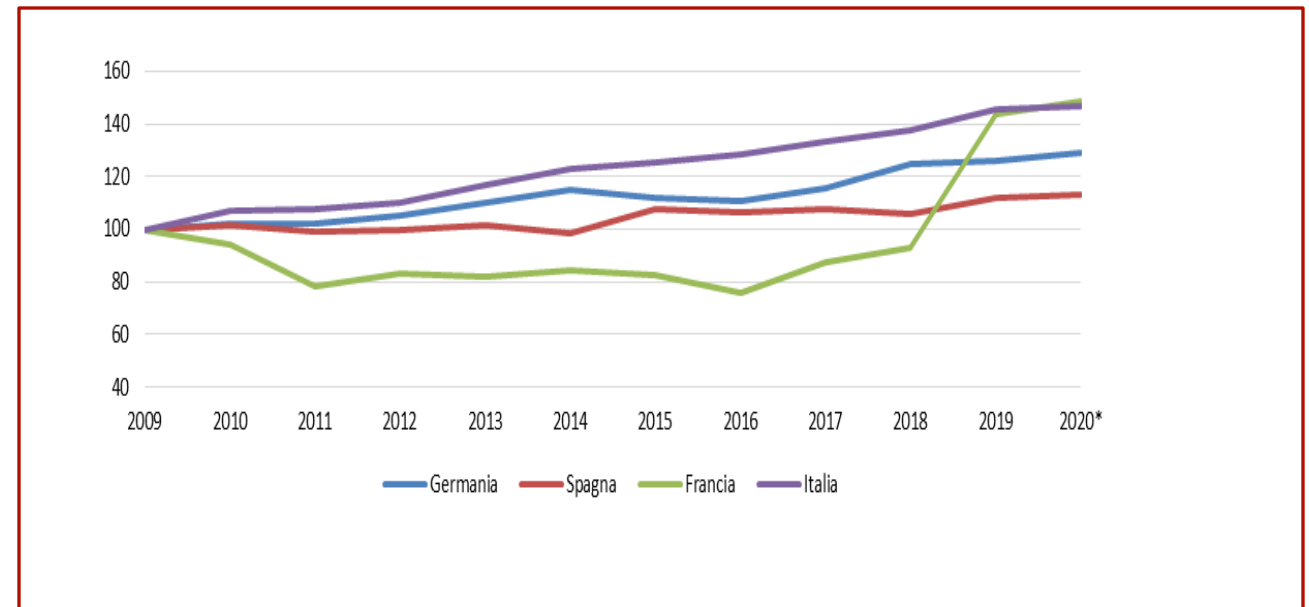
Quota di mercato nel segmento dei medicinali orfani venduto nel SEE in base all'origine della società venditrice



R&S strumento strategico per mantenere la competitività delle aziende italiane

- L'Italia è attualmente leader Europeo nella produzione e nell'esportazione di farmaci
- **Il know-how scientifico nell'ambito dei prodotti brevettati è necessario per una solida base produttiva.**
- La R&S è necessaria per mantenere la competitività nella produzione di farmaci soprattutto per i segmenti di mercato in rapida evoluzione (farmaci orfani, ATMP)

Trend della produzione farmaceutica
 (confronto Italia/Europa)



LE CAUSE DELL'EMERGENTE DIVARIO DI COMPETITIVITÀ DELL'UE NEL SETTORE FARMACEUTICO

1. Investimenti pubblici in R&S più ridotti e frammentati nell'UE.
2. Minori investimenti privati in R&S nell'UE e un ambiente di sostegno più debole.
3. Un quadro normativo UE lento e complesso.
4. Il complesso emergere di uno Spazio Europeo dei Dati Sanitari (EHDS).

Le prime 2 cause sono legate alla (R&S)



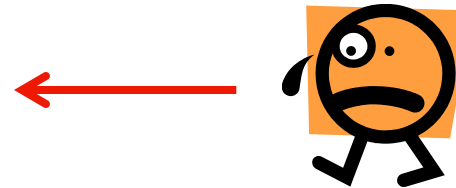
**LE CAUSE DELL'EMERGENTE
DIVARIO DI COMPETITIVITÀ dell'UE
nel settore farmaceutico:
possibili rimedi e riflessi per il sistema
Italia**

- 1. Investimenti pubblici in R&S più ridotti e frammentati nell'UE**
 - a. Aumentare e concentrare gli investimenti pubblici in R&S in ambito europeo/Nazionale (es. sostenere gli hub di innovazione di livello mondiale nelle scienze della vita per i medicinali per terapie avanzate - ATMP).
 - b. Incentivi fiscali Nazionali
- 2. Minori investimenti privati in R&S nell'UE e un ambiente di sostegno più debole**
 - a. Migliorare i meccanismi di protezione dei nuovi farmaci sviluppati in ambito europeo.
 - b. Garanzia di percorsi decisionali certi in un arco temporale da parte degli enti regolatori e dei governi.
 - c. Sviluppare partenariati internazionali strategici per consolidare e rafforzare la posizione commerciale internazionale.
- 3. Un quadro normativo UE lento e complesso**
 - a. Semplificare l'impostazione e la gestione delle sperimentazioni multinazionali, (nuovo regolamento Europeo sulle sperimentazioni cliniche)
 - b. Accelerare l'accesso ai mercati attraverso un'azione coordinata (agenzie del farmaco centralizzate e Nazionali, HTA europeo:12 gennaio2025)
 - c. 4. Fornire indicazioni chiare e tempestive sull'uso dell'IA
- 4. IL complesso emergere di uno Spazio Europeo dei Dati Sanitari (EHDS)**
 - a. Accesso e condivisione delle cartelle cliniche elettroniche, la rete DARWIN EU®

Anche la Riforma di AIFA (GU gennaio 2024, DM 8 gennaio 2024 n. 3) ha fra i suoi obiettivi primari la R&S

Attività per l'anno 2024 dell'Agenzia Italiana del Farmaco

1. Garantire l'unitarietà delle attività in materia farmaceutica;
2. Garantire l'accesso universale ai farmaci sul territorio nazionale;
3. Favorire in Italia la ricerca clinica e **gli investimenti in ricerca e sviluppo.**



Approvato CDA AIFA, 2024

FINANZIAMENTI PUBBLICI PER LA R&S: confronto UE/USA

- A differenza degli Stati Uniti, che hanno un programma di finanziamento più **sostanzioso, diversificato e centralizzato** (*National Institutes of Health -NIH, l'Agencia per la ricerca e lo sviluppo avanzati in campo biomedico -BARDA*), l'UE fa affidamento a una base di finanziamenti **meno ampia, frammentata e meno mirata** (*Horizon Europe; EU4Health; HERA*).
- Nel 2022 gli stanziamenti pubblici dell'UE per la ricerca e lo sviluppo (GBARD) nel settore sanitario sono stati di circa **11,2 miliardi** di euro e **0,07%** del PIL. Negli Stati Uniti sono stati di **44 miliardi** di euro e **0,18%** del PIL.

Fonte: *Il futuro della competitività Europea, M. Draghi, 2024*

Finanziamenti privati destinati alla R&S (confronto UE/USA)

Nel 2022, le principali aziende farmaceutiche statunitensi hanno investito in (R&S) complessivamente 139 miliardi di dollari, mentre l'industria farmaceutica europea ha investito 50 miliardi di dollari. Nel periodo 2021-2022 le aziende biotecnologiche statunitensi hanno ricevuto 62,5 miliardi di dollari di finanziamenti con capitali di rischio.

Nel settore farmaceutico, i dati suggeriscono che **l'ubicazione della sede centrale** gioca un ruolo importante nella **colocalizzazione della R&D e della produzione**. Tutte le prime 20 aziende farmaceutiche a livello mondiale hanno un centro di R&S attivo nel proprio Paese d'origine.

I poli di innovazione che uniscono industria, università e investitori non riescono a **raggiungere nell'UE la massa critica degli USA** che concentrano i loro investimenti negli HUB.

Politiche fiscali per favorire la R&S

Nell'UE, l'assenza di una politica fiscale armonizzata comporta incentivi diversi nei vari Stati membri: il Belgio offre una deduzione dell'80% sulla ritenuta d'acconto per i dipendenti addetti alla R&S e una deduzione fino all'85% sull'imposta sul reddito da innovazione. L'Irlanda offre invece un'aliquota d'imposta sulle società del 12,5% sul reddito commerciale e un credito d'imposta per la R&D del 25%.

Gli Stati Uniti, adottano politiche fiscali più uniformi per favorire le attività di R&S : gli incentivi federali come il credito d'imposta per la R&S e il credito d'imposta per i farmaci orfani si applicano a livello nazionale, il Bonus Depreciation e la Section 179 Expensing, che consentono la deduzione immediata di una parte significativa del prezzo di acquisto di beni aziendali idonei, tra cui le attrezzature per la R&S. Anche negli USA vi sono i crediti d'imposta specifici per ogni Stato (Competes Tax Credit della California e il Life Sciences Tax Incentive Program del Massachusetts).

Strategie per collegare il prezzo del farmaco al valore e ai costi della R&S

1. Modelli di prezzo basati sul valore (Value-Based Pricing)

- Il risparmio per il sistema sanitario
- Il valore aggiunto per i pazienti (es :*Quality-Adjusted Life Year –QALY*; *Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER*)

2. Trasparenza sui costi di R&D (Cost Plus Pricing)

- Dichiarazione dei costi reali (scorporare i singoli investimenti)
- Audit indipendenti
- Leggi sulla trasparenza: (Alcuni paesi, come gli Stati Uniti, stanno valutando legislazioni per obbligare le aziende a fornire queste informazioni.)

3. Modelli di rimborso basati sui risultati (Outcome-Based Pricing)

- Pagamento condizionato (in base ai risultati, condivisione del rischio,...)
- Sconti retroattivi: (pay back, managed entry agreement-MEA, ...)

4. Modelli di prezzo differenziato (Differential Pricing)

- Prezzi più alti nei paesi ad alto reddito: per sostenere i costi di R&D.
- Prezzi più bassi nei paesi a basso reddito: per garantire accesso alle cure senza sacrificare l'innovazione

5. Estensione della protezione brevettuale in cambio di prezzi più bassi

6. Partership pubblico/privato



Fonte Chat GPT

Strategie per collegare il prezzo del farmaco al valore e ai costi della R&S

**NUOVE FORME DI PARTERSHIP PUBBLICO PRIVATO
PER INCENTIVARE LA RICERCA IN ITALIA E RENDERE IL PREZZO
DEL FARMACO SOSTENIBILE PER IL SSN**

1. Modelli di finanziamento pubblico-privato
2. Partnership e accordi di profit sharing

**LA RICERCA ACCADEMICA:
UN'ECCELLENZA DELLA UE e
dell'ITALIA**
**(un potenziale utile per la
partnership pubblico/privato)**

paesi	Pubblicazioni (quote mondiali)			TOP 10% Pubblicazioni (quote mondiali)		
	2000	2010	2020	2000	2010	2020
EU-27	29%	26%	20%	23%	24%	22%
Cina	3%	9%	16%	1%	5%	14%
USA	31%	26%	21%	46%	40%	31%

Fonte: Scopus

TUTTAVIA

Necessità di rendere la ricerca
accademica funzionale alla R&S
(il caso dei brevetti sull'Intelligenza
Artificiale)

N. brevetti depositati sull'intelligenza artificiale	
Cina	378.000
USA	60.003
EUROPA	786

Fonte : Chat GPT GPT 1.12..2024

partnership
pubblico/privato

Modelli di cofinanziamento

- Integrare il contributo pubblico nella ricerca farmaceutica per ridurre i costi per le aziende, con un impatto positivo sui prezzi.

Come funziona:

- Se la ricerca iniziale è finanziata da fondi pubblici o organizzazioni no-profit, il prezzo finale del farmaco potrebbe includere una quota inferiore per la R&S privata.
- In cambio, si potrebbero negoziare clausole per mantenere il prezzo del farmaco a livelli sostenibili per il SSN.

partnership
pubblico/privato

Accordi di profit
sharing

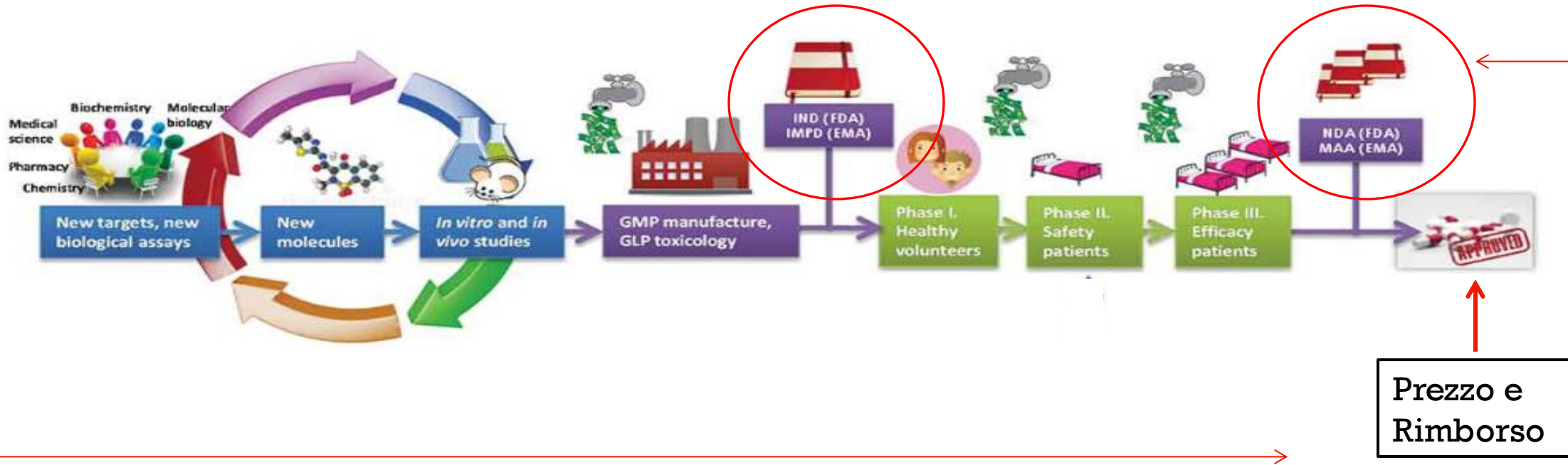
- Le aziende farmaceutiche possono condividere i costi e i profitti della ricerca con i governi o le organizzazioni no-profit.
- Incentivi finanziari offerti da enti pubblici o privati a individui o gruppi che raggiungono determinati obiettivi nel campo della R&S in Italia

Modalità:

- Il governo cofinanzia lo sviluppo del farmaco e, in cambio, negozia prezzi accessibili.
- Accordi di profit sharing con ONG, fondi d'investimento, individui o gruppi.

Incentivi *Push* - Sostengono direttamente attraverso risorse pubbliche e/o private la R&S

Incentivi *Pull* - Contribuiscono a garantire un giusto ritorno sugli investimenti in R&S



partnership
pubblico/privato:

**Incentivi
push**

- Fondi di ricerca pubblici
- Fondi di ricerca privati
- Premi per l'innovazione offerti al raggiungimento di obiettivi specifici (*es. scoperta di nuovi bersagli molecolari*)
- Incentivi fiscali che consentono la riduzione del carico fiscale a vantaggio delle aziende impegnate nella R&S in Italia.

PREZZO DEL FARMACO BASATO SUL VALORE DEGLI INCENTIVI PULL.

partnership
pubblico/privato:
dai modelli “teorici” agli
incentivi

**Gli incentivi “PULL” sono
progettati per assicurare un
adeguato ritorno sugli
investimenti per i farmaci
innovativi**

IPOTESI ?

1. Prezzi garantiti nel tempo, che prevedono l’impegno da parte di governi o organizzazioni a mantenere le condizioni del prezzo stabile per un determinato farmaco (es. specificità di vincolo “MEA”)
2. Esclusività di mercato, aggiuntivo per le aziende che sviluppano nuovi farmaci in Italia (consente di fissare prezzi più elevati)
3. Facilitare l’accesso precoce al mercato (fondo innovativi, fondo 5%, legge 648/1996, uso compassionevole, deroghe ai criteri HTA)
4. Prezzi incrementali per l’innovazione offerti al raggiungimento di specifici obiettivi (es. grado del valore terapeutico aggiunto)
5. Contratti d’acquisto anticipato, per garantire l’acquisto di una quantità prestabilita di farmaco una volta disponibile sul mercato

TEMPLATE SLIDES

È obbligatorio utilizzare il presente template grafico per la produzione di slides da proiettare in sala.

Come da normativa Agenas, è **proibito** inserire loghi o marchi di aziende private all'interno della presentazione.



Forum Risk Management

obiettivo sanità & salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

#ForumRisk19



www.forumriskmanagement.it



Forum Risk Management

obiettivo sanità & salute

26-29 NOVEMBRE 2024
AREZZO FIERE E CONGRESSI

19

■ hhhhh

conclusioni

#ForumRisk19



www.forumriskmanagement.it

CONCLUSIONI

R&S NECESSARIA AL SISTEMA ITALIA PER:

- **Rendere sostenibile il prezzo dei farmaci innovativi per il SSN**
- **Competitività dei Siti produttivi farmaceutici che hanno sede in Italia**
- **Competitività scientifica per un reale trasferimento tecnologico**

GLI INCENTIVI PER RENDERE IL PREZZO DI UN FARMACO INNOVATIVO LEGATO ALLA R&S SVOLTA IN ITALIA PUÒ CONTRIBUIRE ALLO SVILUPPO DELLA R&S NEL NOSTRO PAESE.



Il valore della R&D per il mercato dei farmaci orfani e delle ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product)

- Il fatturato dei farmaci con **status di farmaco orfano** delle aziende con sede nell'UE, si è ridotto dal 40% nel 2011 al 5% nel 2022. Gli Stati Uniti attualmente detengono il 70% del mercato.
- I farmaci per le **terapie avanzate (ATMP)** hanno attualmente un fatturato globale di circa 8 miliardi di euro (1 miliardo realizzato nell'UE). Tuttavia gli ATMP commercializzati in Europa proviene da aziende con sede negli Stati Uniti e in Svizzera. La spesa per gli ATMP a livello mondiale è cresciuta con un tasso di crescita annuo composto del 60% tra il 2017 e il 2022

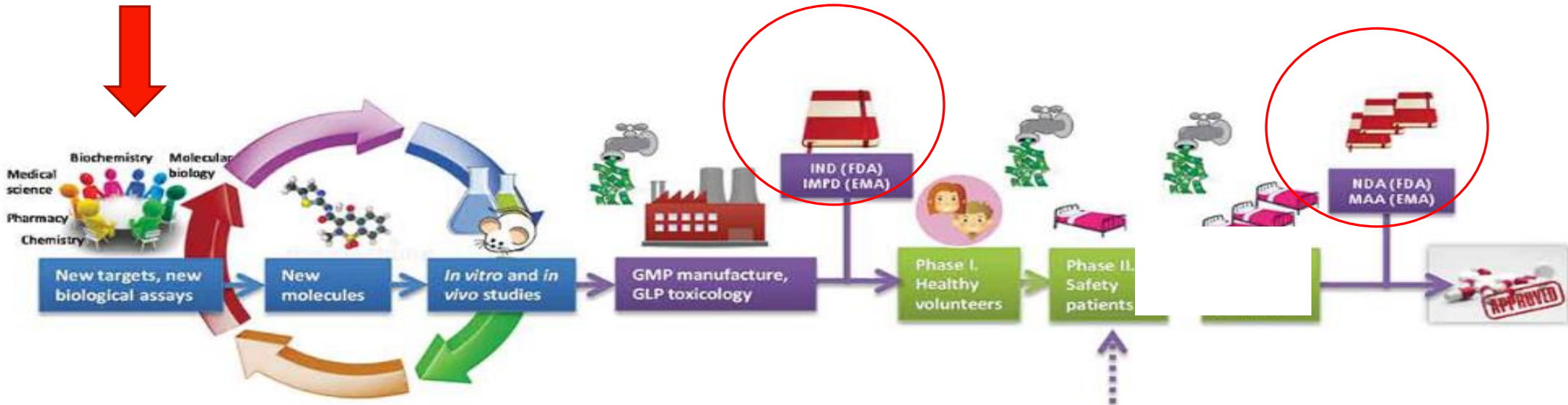
Fonte: IL FUTURO DELLA COMPETITIVITÀ EUROPEA M. Draghi, 2024-

IL PREZZO DEL FARMACO PER IL GIUSTO VALORE ED I COSTI DELLA R&S

Il prezzo e le modalità di rimborso di un farmaco in ITALIA sono di competenza di AIFA

NUOVI FARMACI

- Durata del processo > 10 anni
 - 1:5000 molecole raggiunge la sperimentazione clinica
 - < 12% di successo delle sperimentazioni cliniche



LA GEOGRAFIA DELL'INNOVAZIONE FARMACEUTICA

Paesi in cui si svolge almeno una parte del processo di R&S di un farmaco
 (% farmaci rispetto alla pipeline globale)

- Negli USA si svolge il processo di R&S di circa il 50% dei farmaci a livello globale
- La Cina cresce nell'innovazione farmaceutica
- l'Europa, presenta una perdita di competitività rispetto agli anni 2000
- La perdita di competitività dell'Europa è maggiore nei segmenti di mercato più dinamici come quello dei farmaci orfani e dei medicinali per le terapie avanzate (ATMP)

Paese	Attività di R&S (% farmaci in pipeline globale)
Stati Uniti	49,1%
Cina	26,7%
Corea	14,2%
Regno Unito	13,8%
Germania	10,9%
Canada	10,5%
Australia	10,4%
Francia	10,4%
Spagna	9,9%
Giappone	8,9%
Italia	8,0%

Fonte: The European House – Ambrosetti, Meridiano Sanità, 2024

Le sfide per la R&S farmaceutica nei segmenti più dinamici del mercato farmaceutico

Dei 65 medicinali contenenti nuove sostanze attive in valutazione e con parere dell'EMA atteso nel 2024,

41 sono medicinali non orfani (65%),
24 sono medicinali orfani (35%);
3 terapie avanzate.

Il maggior numero dei medicinali non orfani è costituito da medicinali per l'area terapeutica oncologica (19,5%) e da vaccini (17,1%); oltre il 75% dei farmaci orfani in arrivo si concentra equamente in area oncologica e onco-ematologica, in ematologia e in neurologia.

Attualmente, i medicinali per terapie avanzate (ATMP) rappresentano un fatturato globale di circa 8 miliardi di euro. Di questi, 1 miliardo di euro proviene dall'UE/SEE, soprattutto da prodotti commercializzati da aziende con sede negli Stati Uniti e in Svizzera.

partnership
pubblico/privato:
dai modelli “teorici” agli
incentivi

Gli incentivi “PULL” per ridurre i costi della R&S (push)

- Gli incentivi Pull sono progettati per “svincolare” gli investimenti in R&D dai volumi e dai prezzi di vendita (“delinkage”).
 1. assicurare un adeguato ritorno sugli investimenti per i farmaci innovativi
 2. promuovere l’accessibilità e la gestione etica delle risorse (“stewardship”), eliminando l’incentivo ad aumentare i prezzi e i volumi di vendita.

Ipotesi ?

1. prezzi garantiti, che prevedono l’impegno da parte di governi o organizzazioni a mantenere un prezzo stabile per un determinato farmaco (es. non soggetti al vincolo “MEA”);.
2. Esclusività di mercato, aggiuntivo per le aziende che sviluppano nuovi farmaci in Italia (consente di fissare prezzi più elevati).
3. Facilitare l’accesso precoce al mercato (fondo innovativi, fondo 5%, legge 648/1996, uso compassionevole).
4. Contratti d’acquisto anticipato, per garantire l’acquisto di una quantità prestabilita di farmaco una volta che questi saranno disponibili sul mercato

Il valore della R&D per il mercato dei farmaci orfani e delle ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product)

- I dati di vendita dei farmaci con **status di farmaco orfano** mostrano un drastico calo per le aziende con sede nell'UE, che passeranno da oltre il 40% del mercato nel 2012 (il Regno Unito da solo rappresentava più del 50%) a meno del 5% nel 2022, mentre gli Stati Uniti rappresentano oggi quasi il 70% del mercato .
- Attualmente, i medicinali per **terapie avanzate (ATMP)** rappresentano un fatturato globale di circa 8 miliardi di euro. Di questi, 1 miliardo di euro proviene dall'UE, soprattutto da prodotti commercializzati da aziende con sede negli Stati Uniti e in Svizzera . La spesa per gli ATMP a livello mondiale è cresciuta con un tasso di crescita annuo composto del 60% tra il 2017 e il 2022

Fonte: IL FUTURO DELLA COMPETITIVITÀ EUROPEA M. Draghi, 2024-

TABELLA RIASSUNTIVA PROPOSTE FARMACEUTICHE ORIZZONTE TEMPORALE01

- 1 Massimizzare l'impatto dello Spazio europeo dei dati sanitari, ad esempio facilitando l'accesso e la condivisione delle cartelle cliniche elettroniche, sfruttando la rete DARWIN EU® e aumentando le capacità di sequenziamento del genoma. BT/MT**
- 2 Semplificare l'impostazione e la gestione delle sperimentazioni multinazionali nell'UE per far sì che l'UE diventi un luogo attraente per la conduzione di attività di R&S clinica. MT**
- 3 Accelerare l'accesso ai mercati attraverso un'azione coordinata delle agenzie del farmaco, delle autorità HTA e dei pagatori pubblici in materia di orientamento all'industria, prezzi e rimborsi, nonché di approvvigionamento. MT**
- 4 Fornire indicazioni chiare e tempestive sull'uso dell'IA nel ciclo di vita dei farmaci. MT**
- 5 Attuare rapidamente e pienamente il regolamento HTA e garantire l'assegnazione delle risorse necessarie per assicurare la realizzazione di valutazioni cliniche congiunte a partire dal 2025, con l'obiettivo di istituire un'agenzia dell'UE nel lungo termine. BT/LT**
- 6 Migliorare la prevedibilità delle imprese attraverso un dialogo continuo e basato su dati concreti con le parti interessate per sostenere il processo decisionale dell'UE sui meccanismi di protezione dei nuovi farmaci. MT/LT**
- 7 Aumentare e concentrare gli investimenti pubblici in R&S nell'UE, ad esempio sostenendo una serie di hub di innovazione di livello mondiale nelle scienze della vita per i medicinali per terapie avanzate (ATMP). MT**
- 8 Mobilitare gli investimenti privati in R&S nell'UE e rafforzare l'ambiente di sostegno. MT**
- 9 Sviluppare partenariati internazionali strategici per consolidare e rafforzare la posizione commerciale internazionale**