



Università degli Studi di Milano
Jean Monnet Centre of Excellence

“The impact of European Union Research and Innovation
Policy upon Services of General Interest”

With the support of the Erasmus+ Programme of the European Union



Modulo 2

CONOSCENZA, DISEGUAGLIANZE, POLITICHE PUBBLICHE

Lezione 2.8

Biomed Europa

Outline

- Le priorità
- L'industria
- I governi
- Lezioni dalla pandemia

Introduzione (1)

- I governi hanno totalmente delegato lo sviluppo di vaccini, farmaci ed altre innovazioni biomediche all'industria
- l'industria ha priorità diverse dall'agenda delle politiche pubbliche per la salute
- Quando le imprese non investono: se i ritorni finanziari dell'investimento sulla cura di certe patologie sono minori e più incerti che in altri campi
- Si è creato negli ultimi decenni un oligopolio che protegge gli investitori finanziari (scommesse intorno a ricerca, brevetti e autorizzazioni)

Introduzione (2)

- Le grandi imprese del settore oggi fanno sempre meno ricerca *in house* per la scoperta di nuove molecole e lo sviluppo di nuovi farmaci
- *shopping* di progetti, che vengono contabilizzati nei loro bilanci come attività intangibili e quindi presentati come ricerca e sviluppo (R&S)

Introduzione (3)

- Estrazione di valore:
 - tramite accordi di licenza che cedono alle grandi imprese le molecole o farmaci sviluppati da imprese biotech
 - tramite l'acquisizione delle start-up promettenti o delle imprese biotech con un portafoglio di brevetti in campi specialistici
 - le grandi imprese assumono gli inventori e i loro gruppi
- *venture capitalist* o altri specialisti a caccia di imprese da acquisire
- Acquisizione combina aspetti legali, valutazioni di mercato, previsioni di costo fino alla decisione basata in definitiva sul *business case*

- Il rischio è stato assunto dagli stati che sinora dipendono per la produzione e distribuzione all'ingrosso dalle poche imprese arrivate per prime all'autorizzazione
- Queste decidono in via esclusiva quanto e dove produrre, nonostante ci sia un pianeta intero da vaccinare nel più breve tempo possibile

- I governi ipotizzano che la regolazione del mercato attraverso una combinazione di sussidi alla ricerca,
- protezione della proprietà intellettuale,
- autorizzazioni da parte delle agenzie del farmaco

Le priorità (1)

- La salute umana potrebbe essere molto migliore con politiche e comportamenti sociali che non richiedono tanto nuove scoperte quanto semplici misure di profilassi e di educazione sanitaria
- Occorrono comunque anche innovazioni terapeutiche: antibiotici contro batteri resistenti, antivirali e nuovi vaccini per virus sconosciuti, rimedi per malattie neurodegenerative
- Effetti derivanti dalla diminuzione del costo del sequenziamento dei geni

- Sarà sempre più possibile incrociare questi dati con informazioni individuali su storia medica, istruzione, occupazione, e molto altro di ciascun paziente
- La maggiore conoscenza che oggi abbiamo di 'errori' nella codificazione dell'informazione che regola o co-determina la nostra salute ha condotto all'identificazione di un grande numero di malattie rare

Le priorità (2)

- Paradosso: più conosceremo i nostri dati più piccole saranno le opportunità di mercato, causa: decrescente numero di pazienti per ciascuna patologia identificata
- Il settore del farmaco e biomedico in generale fra le industrie a più alta intensità di R&S nell'economia contemporanea
- Dato che il settore è essenzialmente formato da imprese controllate da investitori privati, che operano con obiettivi di profitto, i finanziatori ultimi di questo enorme sforzo di produzione di conoscenza sono i pazienti ed i contribuenti

- USA riconosciute molte patologie con meno di 200.000 pazienti per le quali il mercato non è ritenuto redditizio dalle imprese → 90% di queste patologie non hanno cure approvate dalla FDA
- Sforzi di R&D stanno crescendo nell'area *orphan drugs*, quota 21% nel 2022 → può portare a minore produttività complessiva della ricerca?

L'industria

Al vertice della piramide dell'industria farmaceutica vi sono le Big Pharma

Imprese per valore di vendite
Pfizer
Roche
Novartis
Johnson & Johnson
Merck
Sanofi
AbbVie
GSK
Amgen
Gilead
Bayer
Sinopharm
Takeda
AstraZeneca
BMS

I ricavi cumulati dalle top 10 nel 2019 sono pari a circa il 40% del valore totale del mercato

Caratteristiche industria farmaceutica

protezione legale monopolistica della proprietà intellettuale

regime di autorizzazione esclusiva all'immissione sul mercato

tempi lunghi di gestazione delle innovazioni, rischio elevato nelle fasi iniziali della ricerca, economie di varietà

potere di mercato sul singolo farmaco anche dopo la scadenza del brevetto

Dall'idea alla commercializzazione di un brevetto Tempistiche:



Non sostenibile da una piccola impresa che si propone di entrare nel mercato con una singola innovazione: forte rischio di insuccesso

- il mercato globale dei servizi CRO nel 2018 era di oltre 38 miliardi di dollari nel 2018, si prevede che nel 2026 possa superare i 90 miliardi
- per la sperimentazione queste società offrono contratti agli ospedali ed altre organizzazioni a diretto contatto con i pazienti per arruolarli
- Per gli ospedali i pagamenti da parte di CRO o altri soggetti per le sperimentazioni è una fonte di entrata aggiuntiva rispetto ai finanziamenti pubblici
- per le CRO si tratta di un business, per le società farmaceutiche la base informativa indispensabile a supporto della domanda di autorizzazione alle agenzie del farmaco
- Ruolo delle CDMO

I governi (1)

- Aspetto sconcertante: grande flusso di sussidi pubblici che riceve l'industria farmaceutica → i governi co-finanziano la ricerca, generalmente senza porre condizioni stringenti sulla proprietà intellettuale delle innovazioni e sui ritorni economici
- I governi sembrano disinteressati ad offrire ai contribuenti un giusto ritorno, nonostante questi ultimi abbiano co-finanziato la R&S delle imprese, attraverso la fiscalità generale, oltre che attraverso i prezzi dei farmaci
- Nei paesi OCSE l'industria farmaceutica dichiara di avere speso nel 2016 circa 101 miliardi di dollari in R&S mentre i governi di 31 paesi OCSE hanno contribuito collettivamente con circa 53 miliardi di dollari alla R&S relativa alla salute (dati incerti)

I governi (segue)

- In Europa sono i contribuenti a pagare direttamente il funzionamento strutturale dei dipartimenti universitari di farmacia, farmacologia, di bioscienze e di altre discipline che concorrono alla ricerca sui farmaci, il contributo pubblico alla ricerca potrebbe rappresentare almeno metà della spesa totale di ricerca
- il settore pubblico e quello no profit non sono titolari di un portafoglio di brevetti proporzionato a quanto hanno contribuito alla ricerca
- la R&S delle imprese prende la strada della valorizzazione del capitale degli investitori privati, con pesanti implicazioni sulla diseguaglianza di accesso alle cure

- i governi offrono ogni tipo di incentivo alle imprese del farmaco nella speranza che esse ci diano i mezzi per salvarci la vita o per migliorarne la qualità
- priorità dei governi e dell'industria possono o meno coincidere
- declino della produttività dell'industria sotto il profilo dell'innovazione: negli anni 1950-1960 la FDA approvava circa cinquanta nuove molecole come principi attivi di un farmaco per ciascun miliardo di dollari di R&S, nel decennio 1980- 1990 si è scesi a circa cinque molecole e dopo il 2000 a meno di una molecola per miliardo di dollari all'anno
- Ragioni controverse

I governi (segue)

- produttività della R&S per le 22 maggiori società quotate in borsa negli USA, negli anni 1990 – 2014: evidenza di un trend decrescente nel tempo
- il prezzo medio unitario dei nuovi farmaci è crescente con effetti imprevedibili sulla spesa dei sistemi sanitari pubblici e privati, in particolare dove prevalgono modelli assicurativi

- studio dell'OCSE: la spesa al dettaglio per i farmaci negli stati membri valeva mediamente 1,4% del Pil nel 2016, ma oltre il 2% negli USA
- Il valore totale della spesa per i farmaci dovrebbe poi essere integrato a seconda dei paesi (fra il 9 e il 30%) per le forniture a ospedali e altre strutture sanitarie

Lezioni dalla pandemia

- i governi per la politica dei farmaci continuano a confidare esclusivamente nei sussidi alle imprese, brevetti, regolazione di mercati oligopolistici
- Proposta: creare in Europa una infrastruttura pubblica di ricerca biomedica, sovranazionale, comprendente uno o più di centri di R&S raccordati con unità di produzione e distribuzione. Questa infrastruttura potrebbe anche collaborare con le imprese farmaceutiche private, ma invitandole a collaborare sulla propria agenda e missione
- competere con le imprese allo scopo di riequilibrare prezzi e accessibilità dei farmaci, ed anche di mandare il segnale che i governi non sono inermi

- Vaccini per SARS-Cov-2 in tempi record: i governi nel 2020 hanno riversato sull'industria decine di miliardi di € in fondi pubblici, sia per la ricerca che per il pre-acquisto a scatola chiusa di miliardi di dosi.
- Warp speed USA
- Le autorizzazioni all'immissione in commercio dalle agenzie del farmaco sono arrivate in tempi brevissimi con informazioni che normalmente non sarebbero state ritenute sufficienti

- esperienze precedenti ed alcune proposte già in campo
- esempio 1: Un paese in grave difficoltà economica come Cuba ha un settore farmaceutico pubblico piuttosto innovativo, con BioCubaFarma, 1500 dipendenti, ed un portafoglio di 2430 brevetti internazionali e 2640 domande di brevetti in corso
- esempio 2: CivicaRx, un produttore no-profit fondato nel 2018 con la missione di ridurre la scarsità di farmaci generici ed in particolare di stabilizzare l'offerta di 15 prodotti per la vendita ad ospedali partecipanti e alla distribuzione all'ingrosso → rete di 800 ospedali, attraendo 30 milioni di dollari di donazioni

Lezioni dalla pandemia

- NIH (National Institutes of Health) e BARDA (Biomedical advanced research and development authority) dispongono per la ricerca in house di risorse molto significative
- In Europa per molti versi il quadro è più frammentato e la spesa per R&D sul farmaco è minore in assoluto e in termini relativi rispetto agli USA. Sono poche le organizzazioni pubbliche o no-profit del farmaco
- Grande infrastruttura pubblica in Europa: al primo posto dovrebbe venire la preparazione ad affrontare le prossime pandemie
- rischio sanitario connesso alla selezione in atto da tempo di ceppi batterici resistenti agli antibiotici oggi disponibili

- circa il 20% delle infezioni sono attualmente dovute nella UE a patogeni resistenti agli antibiotici (OECD)
- Review on Antimicrobial Resistance (O'Neill): nel 2050, le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti all'anno
- Iniziativa UE: piattaforma di ricerca collaborativa (JPIAMR) che coordina i finanziamenti nazionali ed europei per sostenere la ricerca e le attività transnazionali sul tema della resistenza agli antibiotici. Dal 2011 ad oggi JPIAMR ha sostenuto 99 progetti e 1221 ricercatori, con un finanziamento di circa 80 milioni di Euro

Lezioni dalla pandemia

- Insegnamenti dalla pandemia:
 1. occorrono sistemi di monitoraggio coordinati a livello sovranazionale
 2. autorità europea in grado di coordinare la risposta nell'emergenza → recente iniziativa della CE di creare l'Health Emergency Response Authority (HERA)
 3. predisporre per il futuro i vaccini, i farmaci antivirali e antibiotici, ed in generale di tutte le terapie scarsamente interessanti per l'industria
- canale di finanziamento offerto dal programma UE per la salute (EU4Health)

- Il programma è attuato tramite piani di lavoro annuali concordati con i paesi su una serie di azioni prioritarie definite ogni anno e criteri per il finanziamento delle azioni
- l'Agenzia esecutiva per i consumatori (CHAFEA) organizza inviti a presentare proposte per progetti e sovvenzioni di funzionamento nonché bandi di gara e sollecita un'azione comune
- CHAFEA per quanto riguarda specificamente il programma sulla salute ha gestito un bilancio di €449.4 milioni (2014-2020), sono previsti €5.1 miliardi (2021-2027)