

La crescita scientifica indotta dal sistema sanitario

una domanda esigente che pone continui stimoli alla ricerca clinica e sanitaria



XXXIV Seminario dei Laghi
4-5 Ottobre 2012

Sistema sanitario e crescita del paese

Alcune specificità in un tempo di crisi

Hotel Royal Carlton
Via Montebello, 8 - Bologna

Fondazione Smith Kline
Via Terenzio, 35 - 00193 Roma
Tel. 06 3203842 - Fax 06 91659328
info@fsk.it - www.fsk.it



L'industria farmaceutica e l'innovazione

Giuseppe Recchia

Direttore Medico & Scientifico



Agenda

- Introduzione
- Ecosistema 2013-2015
 - Ricerca
 - Scoperta
 - Sviluppo
- Conclusioni e Raccomandazioni

Quale Industria?



FARMINDUSTRIA



ASSOGENERICI
ASSOCIAZIONE NAZIONALE INDUSTRIE FARMACI GENERICI



ANIFA

Farmaci di automedicazione.
L'unica ricetta è l'attenzione.



FEDERCHIMICA

ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie

Quale Innovazione?

- Prodotto?
- Processo?

FORUM-INNOVAZIONE FARMACOLOGICA

Coordinato da Giuseppe Recchia

Innovazione della terapia e sviluppo dei nuovi farmaci

Giuseppe Recchia e Francesca Patarnello

Direzione Medica & Scientifica GlaxoSmithKline, Verona

Il processo di Ricerca e Sviluppo (RS) dei farmaci destinati ad essere immessi in commercio nel corso dei prossimi 5 anni è influenzato da una serie di fenomeni di natura non solo scientifica e tecnologica, ma anche sanitaria, economica e sociale, quali:

- la scadenza dei brevetti della maggior parte dei farmaci per il

quanto riguarda le tecnologie ad alto costo, attraverso la valutazione del valore e la assicurazione della appropriatezza di uso;

- la richiesta, da parte dei cittadini, di maggiori informazioni sulla salute e di maggiori garanzie sulla sicurezza e sulla tollerabilità dei farmaci.

peutiche quali anticorpi monoclonali o vaccini terapeutici oppure da piccole molecole chimiche (*small molecules*).

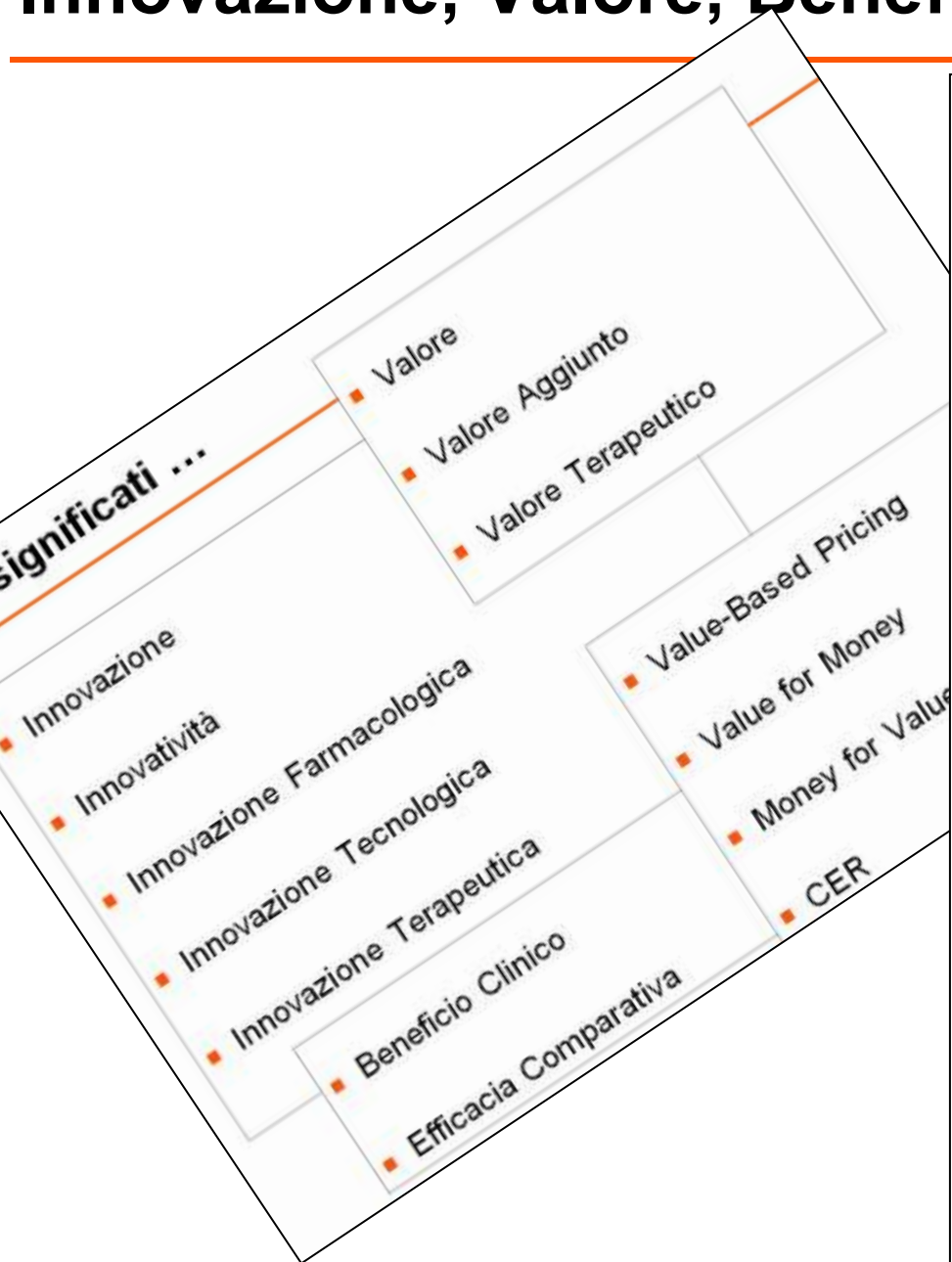
La ricerca farmacogenomica e farmacogenetica, la ricerca sui processi dell'invecchiamento e sulle basi immunologiche della autoimmunità rappresentano alcune tra le maggiori della ricerca farmaceutica (1).

avere la terapia e produrre soluzioni terapeutiche la ovvero la dimensione della a, deve essere coniugata nologia, ovvero la dimen- poter fare.

ologie con il maggior po- novativo destinate ad es- dotte nella pratica medica



Innovazione, Valore, Beneficio,



■ Attributi del Valore

- Costo di produzione
- Compatibilità ambientale
- Stabilità e Conservazione
- Risparmio di sostanze limitate
- Beneficio clinico incrementale

■ Incentivi

- Regole
- Prezzi
- Mercato

Defining rewardable innovation in drug therapy

Jeffrey K. Aronson, Robin E. Ferner and Dyfrig A. Hughes

Implementing mechanisms for rewarding those who introduce innovation requires a definition of 'rewardable innovation'. Here, we propose a definition with respect to medicinal products, accompanied by a ranking of the types of innovativeness, with the aim of providing a basis for reward

Innovation: an intensional definition

Previous definitions of innovation ([Supplementary information S1](#) (table)) highlight some important aspects that should be included in any definition of rewardable innovation. The first aspect is novelty, which is not necessarily implied by newness. For example, a new beta blocker that shared all the attributes of a predecessor would not be novel; conversely, however, a novel use might be found for a compound that is not new, such as aspirin for preventing cardiovascular events. Deciding when newness constitutes true novelty may require value judgement.

The second aspect is usefulness. With regard to health, two general outcomes are crucial: health-related quality of life and survival, both of which are affected by the balance of clinical benefits and harms, which must be favourable for any innovative medicinal product. A possible rank order of usefulness that reflects the likelihood of these outcomes, from highest to lowest, is as follows: first, benefit in a condition with no existing effective treatment; second, improvement in the treatment of a condition that does



ETTORE MAJORANA FOUNDATION AND
CENTRE FOR SCIENTIFIC CULTURE

TO PAY A PERMANENT TRIBUTE TO GALILEO GALILEI, FOUNDER OF MODERN SCIENCE
AND TO ENRICO FERMI, "THE ITALIAN NAVIGATOR", FATHER OF THE WEAK FORCES

INTERNATIONAL SCHOOL OF PHARMACOLOGY
DIRECTOR: G.P. VELO

Workshop

"Innovation in Health Care Technology:
Drugs, Surgery, Devices, and Diagnostics"

Erice, Sicily, June 15-18 2011

Organizers: J.K. Aronson, G. Recchia, P. Rizzini, G.P. Velo

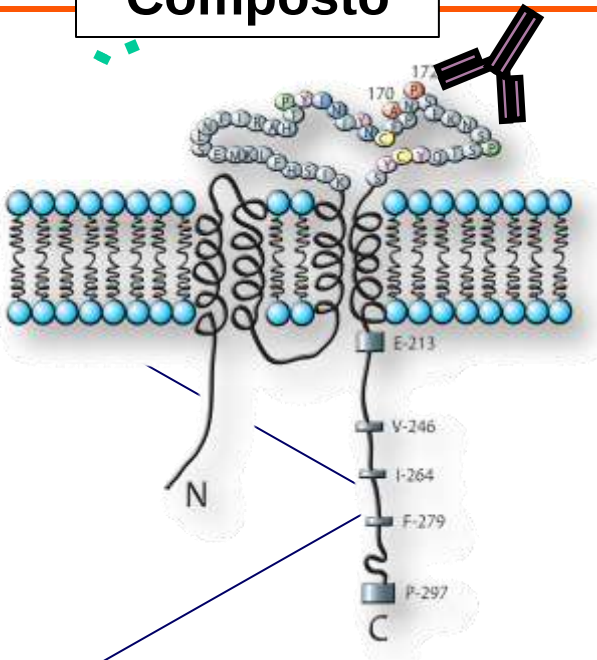
Ricerca & Sviluppo del Farmaco

Composto

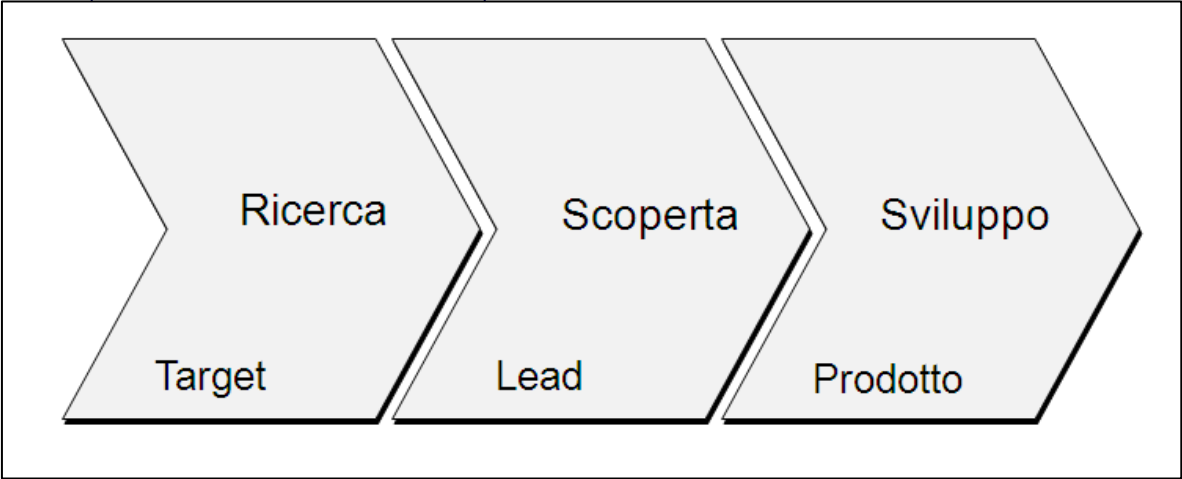
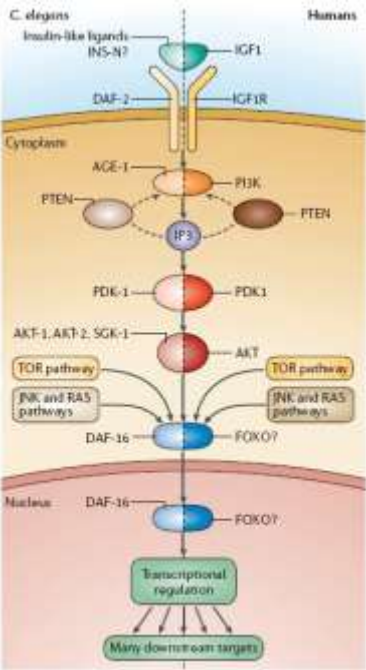
Tecnologia

Scienza

innovazione



Target



Innovazione Terapeutica

sioni e Livelli

DECRETO-LEGGE 13 settembre 2012, n. 158
→ **innovatività terapeutica di particolare rilevanza**

	beneficio moderato (B)	beneficio incrementale moderato (B)	beneficio incrementale minore (C)	beneficio incrementale non documentato	
				meccanismo azione nuovo	meccanismo azione noto
bisogno terapeutico assoluto (A)	Importante	Moderato	Modesto	Potenziato	Assente
bisogno terapeutico residuale (B)	Importante	Moderato	Modesto	Potenziato	Assente
bisogno terapeutico soddisfatto (C)	Moderato	Modesto	Modesto	Potenziato	Assente

visione criteri di Innovazione
I criteri per la definizione di Innovazione terapeutica saranno oggetto di uno specifico documento che verrà approvato dall'AIFA. Il parametro fondamentale di riferimento sarà il valore del farmaco in termini di beneficio terapeutico rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili. Tale beneficio dovrà essere supportato da evidenze di validità tecnico-scientifica. Tale significatività, inoltre, non dovrà essere

Ecosistema 2013+2 Industria Farmaco Innovazione

Evoluzione 2013 - 2015

- Trasformazioni Demografiche
- Crisi
- Centro di Gravità
- Scadenze Brevettuali
- Scienza e Tecnologia
- Produttività RD
- HTA

The New York Times

Magazine

fuggi la
volatilità
del mercato

Trada in
sicurezza
con l'argento

Massimizza oggi i tuoi
risultati con Asa FX

IT'S THE ECONOMY

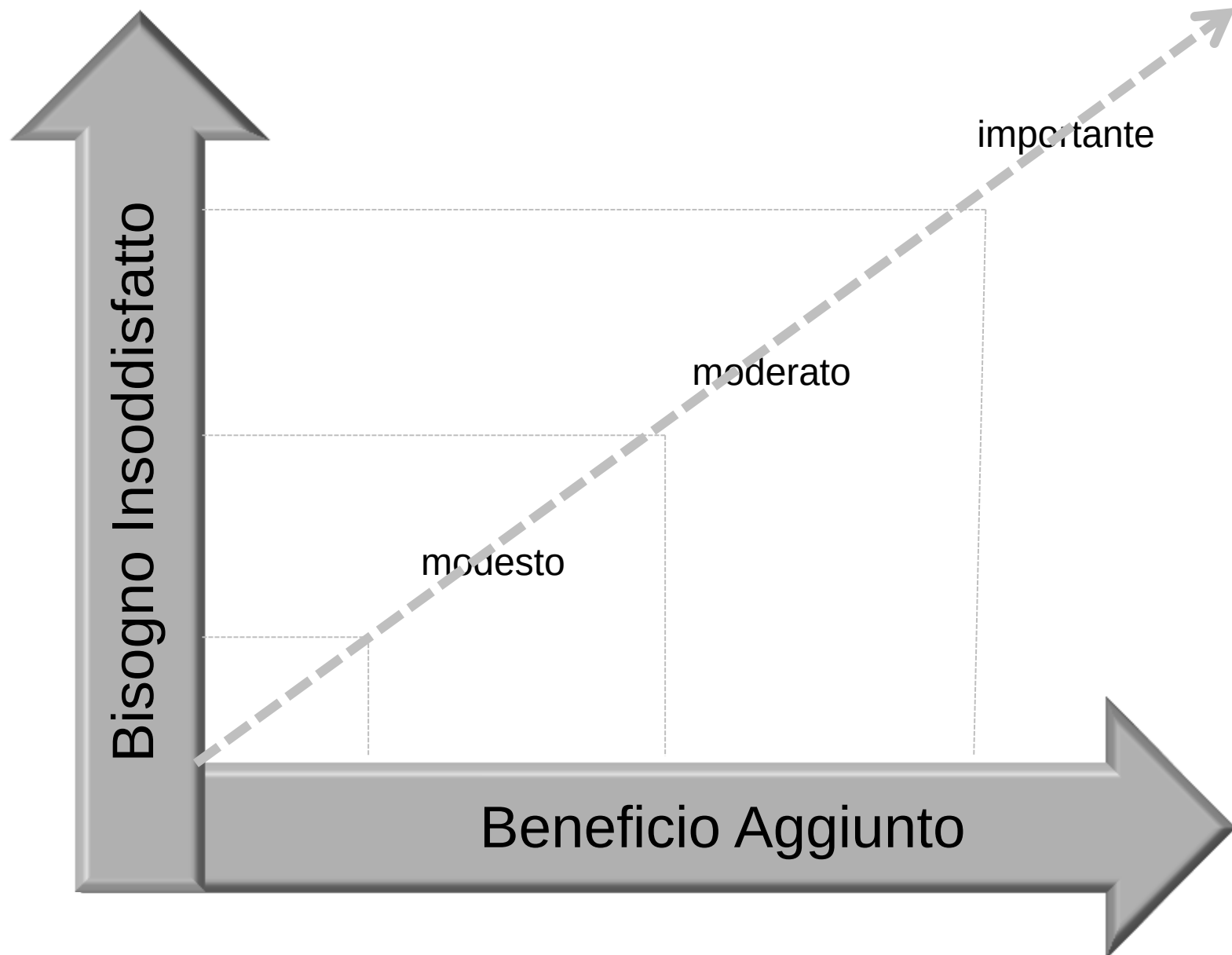
Europe's Financial Crisis, in Plain English



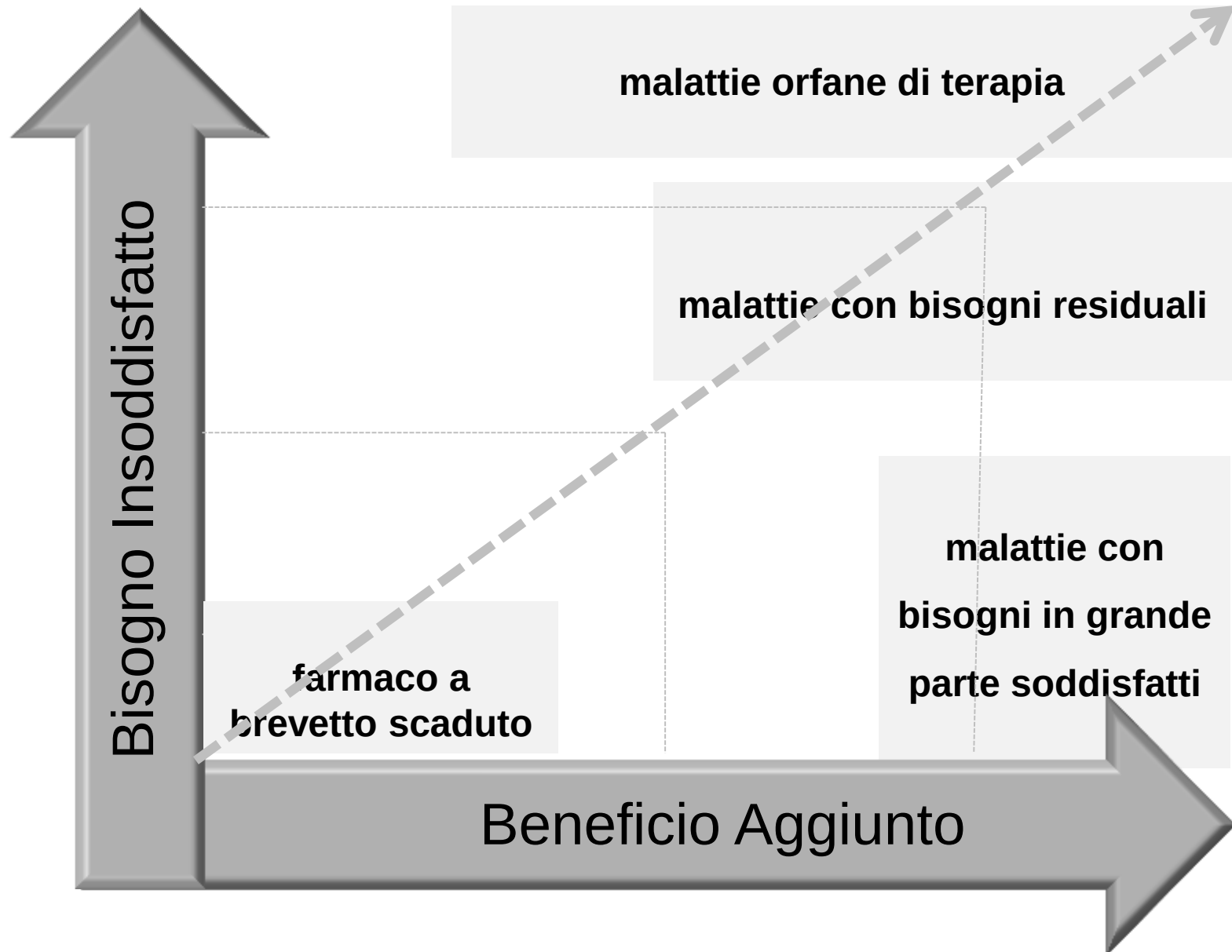
1. Priorità della Ricerca
2. Modalità della Scoperta
3. Modelli dello Sviluppo

Metodi formali di Valutazione del Valore Terapeutico		Altro
USA	2011	CER
Germania	2012	AMNOG
Francia	2014	HAS
Regno Unito		NICE
Italia		AIFA
Spagna		

1 - Priorità della Ricerca



1 - Priorità della Ricerca



1 - Priorità della Ricerca

RuiPing Dong explains Merck's Chinese R&D expansion p100



The neuropathic pain market p101



New drug approved for myelofibrosis p103

2011 FDA drug approvals

The US FDA approved 30 new therapeutics last year, including 11 first-in-class agents.

Asher Mullard

Last year the US Food and Drug Administration (FDA)'s Center for Drug Evaluation and Research (CDER) gave the green light to 24 new molecular entities and 6 new biologics. The approval of 30 new therapeutics is the most since 2004, which saw 36 products approved. The relative bumper crop, moreover, includes a substantial number of novel drugs that address major unmet medical needs, hit new targets and leverage the promise of genetic approaches to understanding disease.

"It is a really exciting list," says Chris Milne, Associate Director

of the Tufts Center for the Study of Drug Development, in Boston, Massachusetts, USA. Andrew Jones, an analyst at Ernst & Young, agrees. "The thing to focus on is the level of

innovation within the of approvals," he says. A stand-out statistics, he approval of 11 first-in-

Big winners among companies involved in GlaxoSmithKline and Johnson, which, with p both brought three new the market.

"In terms of approval the FDA did its job," ad Schmidt, an analyst at Cowen. "The agency w

in reviewing their drugs, in general they hit their timelines, and for the most part the decisions were not too surprising." Nineteen of the approvals were granted to drugs in

Orphan and cancer overlap

One of the clearest trends evident within the list was the preponderance of orphan products, which accounted for 11 out of 30 approvals (TABLE 1). This focus reflects a decade-long shift by drug developers towards potential niche busters — often targeted at focused patient populations for which the disease biology is relatively well understood or for which there are few or no good existing treatments. "Overall, we've found that around 25% of new agents over the past half decade or so have been orphan drugs," says Milne. Unlike previous years, however, these orphan designations were

2 - Modalità della Scoperta

nature publishing group

PERSPECTIVES

POINT/COUNTERPOINT

The Future Is Much Closer Collaboration Between the Pharmaceutical Industry and Academic Medical Centers

P Vallance¹, P Williams¹ and C DoBery¹

A reader of newspaper articles and editorials in some medical journals might conclude that relationships between pharmaceutical companies and academic clinical investigators are dominated by mistrust and the desire of academics to keep industry at a distance from the high moral ground of academia. Fortunately, that is not a correct analysis of a complex situation, but even the perception is an impediment to the pressing need for the parties to work very closely together with a shared desire to improve human health.

physiological living animals a turn led to the academic depart and clinical plus developed (i-ad with the treatme the opportunity found applica varied as tremor academic scient the pharmaceut information ah

his reserved.

CORRESPONDENCE

Nature Reviews Drug Discovery | AOP, published online 30 March 2012; doi:10.1038/nrd3078

Measuring the value of public-private partnerships in the pharmaceutical sciences

Tom. R. Dennee, Arnold Sneekes, Pieter Stolk, Antoine Juliers, Jan A. M. Raaijmakers, Michel Goldman, Daan J. A. Crommelin and Jorg W. Janssen

The declining productivity of drug research and development (R&D) analysed in an article by Paul and colleagues (How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Rev. Drug Discov.* 9, 203–214 (2010))¹ is of major concern for private and public stakeholders in the pharmaceutical industry, and in health care more broadly. One strategy to tackle this challenge that has gained momentum in recent years is the establishment of precompetitive public-private partnerships (PPPs) to focus on issues that are too large for single organizations to effectively address alone, such as the development of biomarkers of drug toxicity². Examples of such partnerships include the Innovative Medicines Initiative in the

propose a framework and list of indicators for measuring the value of PPPs in the pharmaceutical sector, based on a literature study and two international stakeholder workshops involving over 50 leaders from industry, academia, government and PPPs, in which the proposed indicators were discussed (see [Supplementary information S1](#) (box)).

The framework resulting from these discussions, which has four stages and four domains for value creation, is shown in FIG. 1, which also includes examples of measurable indicators. The four stages are: input, process, output and outcome. For the 'input' stage, indicators measure the ability of the PPP to bring together the people, funds and

The four domains for value creation address the incentives for participation in a PPP. These domains are: 'networks' (how the public-private platform serves as a bridge between various stakeholders), 'know-how' (access to new techniques, proprietary knowledge and sharing of knowledge), 'human capital' (the training of a new generation of biomedical researchers) and 'financials and operations' (measuring the multipliers gained for partners, the efficiency of the PPP operations and the eventual (economic) benefits resulting from the PPP).

However, defining a set of indicators is just the first step. To fully implement performance measurement in a PPP, three conditions have to be met: first, support from all partners; second, a clearly defined method for data collection; and third, a well-equipped mediating body. Furthermore, when using such frameworks it is important to consider that value measurement should reflect the stage of maturity of the PPP. For example, given the lengthy timelines that are characteristic of the pharmaceutical industry, the emphasis for a PPP may lie on the 'input' and 'process' indicators for the first 5 years. Five years later, 'output' indicators would have a more important role, and in the long term (10 years or more) 'outcome' indicators will become relevant.

Drug discovery: new models for industry-academic partnerships

Cathy J. Tralau-Stewart, Colin A. Wyatt, Dominique E. Kleyn and Alex Ayad

Drug Discovery Centre and Business Development, Imperial College London SW7 2AZ, UK

The re-focusing of pharmaceutical industry research away from early discovery activities is stimulating the development of novel models of drug discovery, notably involving academia as a 'front end'. In this article the authors explore the drivers of change, the role of new entrants (universities with specialised core facilities) and novel partnership models. If they are to be sustainable and deliver, these new models

signals ended

Academic-Industry Partnerships for Biopharmaceutical Research & Development: Advancing Medical Science in the U.S.



Christopher-Paul Milne, Associate Director
Ashley Malins, Research Analyst

Tufts Center for the Study of Drug Development,
Tufts University School of Medicine, Boston, MA

This project was sponsored in part by a grant from the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

1. Tra Imprese

- Ricerca pre-competitiva
- Ricerca competitiva

2. Con la Filiera della Conoscenza

- Università, Charities, Fondazioni, Enti No profit
- Start Up, Micropharma

2 - Modalità della Scoperta



Periodico della Società Italiana di Farmacologia - fondata nel 1939 - ANNO VIII n. 30 - Giugno 2012

Riconosciuto con D.M. del MURST del 02/01/1996 - Iscritta Prefettura di Milano n. 467 pag. 722 vol. 2°

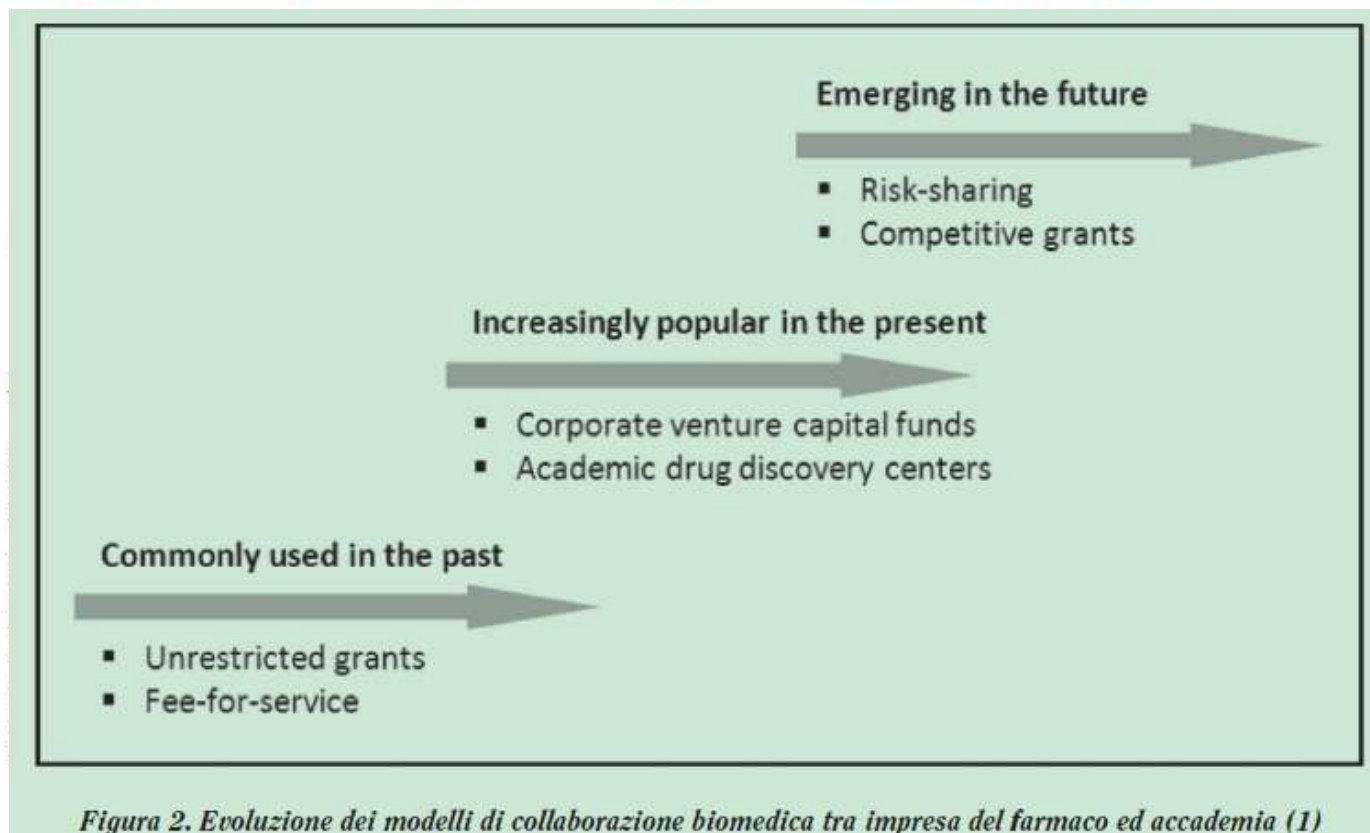
ISSN 2039-9581

Verso lo sviluppo di nuovi modelli di ricerca farmaceutica

Problemi osservati nella collaborazione tra accademia ed industria farmaceutica	%
Mancanza di chiarezza sugli obiettivi congiunti	29
Variazione dei riferimenti all'interno della impresa farmaceutica	57
Interruzione precoce o cambio di strategia	67
Imposizione di restrizioni sulla pubblicazione	50
Negoziazioni sulla proprietà intellettuale	38

Tabella 1. Percentuale di collaboratori dell'accademia che hanno riferito problemi nell'ambito della conduzione di progetti collaborativi tra accademia e impresa farmaceutica (17)

2 - Modalità della Scoperta



2 - Modalità della Scoperta

- 1. Università, Charities, Fondazioni, Enti No profit
- 2. Start Up, Micropharma

FINANCIAL TIMES

Date: 10 February 2011
Page: 15
Scale: 100%

DPAc

GSK looks to academia for new drugs

By Andrew Ross

GlaxoSmithKline (GSK) is looking to academia for new drugs, according to a report in the Financial Times. The report states that GSK is looking for new drugs to develop, and is looking for new drugs to develop. The report also states that GSK is looking for new drugs to develop, and is looking for new drugs to develop.

Patrick Vallance, senior vice president for drug discovery and development at GSK, said: "We want to make the most of the opportunities to work with the best minds in the world, and to develop new drugs that can make a difference to people's lives. We are looking for new drugs to develop, and we are looking for new drugs to develop."

The report also states that GSK is looking for new drugs to develop, and is looking for new drugs to develop. The report also states that GSK is looking for new drugs to develop, and is looking for new drugs to develop.

Patrick Vallance, senior vice president for drug discovery and development at GSK, said: "We want to make the most of the opportunities to work with the best minds in the world, and to develop new drugs that can make a difference to people's lives. We are looking for new drugs to develop, and we are looking for new drugs to develop."

Discovery Partnerships with Academia



“Discovery Partnerships with Academia is a new model that is built on the principle that originality, passion, deep knowledge and technical know-how are required to make truly innovative medicines. This needs partnership between world class academics and industry-leading drug finders, with each party playing to their strengths.”

Dr Patrick Vallance
Senior Vice President, Discovery and Development, GSK

DPU – R&D

- 1. Università, Charities, Fondazioni, Enti No profit
- 2. Start Up, Micropharma

SR-one



SR-one

Home About SR One Investment Team Portfolio Contact Us

About SR One

our focus

SR One invests globally in early stage healthcare companies pursuing innovative, breakthrough science. Our expanded remit also focuses on assessing technology innovations from throughout GSK to create new value by using these inventions for other products and in other industries. Overall, we look for investments that can provide attractive financial returns and significant strategic value.

our team

We have a team of investment professionals located in the US and Europe. We understand the challenges facing emerging companies. Together, we bring practical industry expertise, an operational orientation and long-term perspective. From the beginning of the investment process through all aspects of value creation, our investment record and focus on returns align us with financial investors and our industry perspective positions us to work effectively with company management teams.

how we work

We lead investors actively participate and we look for speed toward observed portfolio companies.

SR One is the corporate venture capital arm of Glaxo globally in emerging life science companies that are poised to significantly impact medical care.

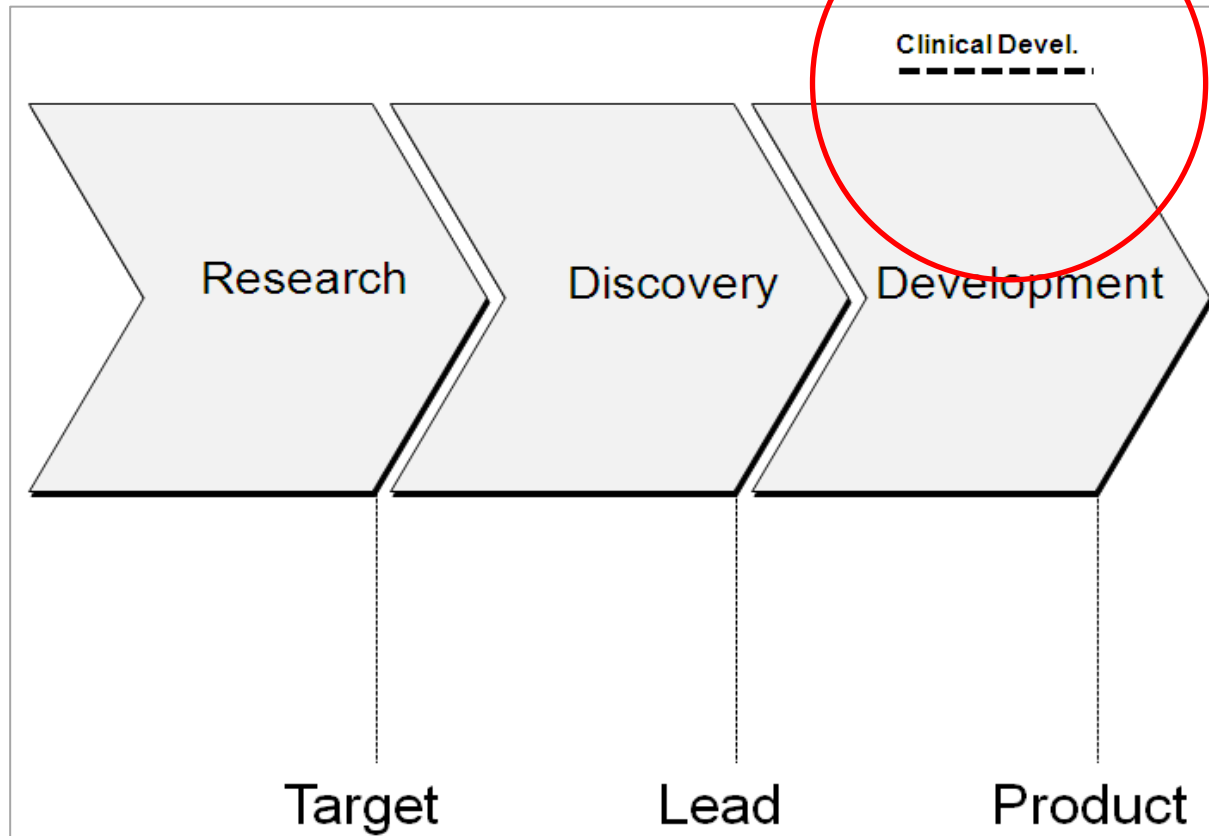
We have a team of investment professionals, located in the US and Europe. We understand the challenges facing emerging companies. Together, we bring practical industry expertise, an operational orientation and long-term perspective. From the beginning of the investment process through all aspects of value creation, our investment record and focus on returns align us with financial investors and our industry perspective positions us to work effectively with company management teams.

We take an active role in our portfolio companies and our fellow venture investors to create significant value. Our investment record and focus on returns align us with financial investors and our industry perspective positions us to work effectively with company management teams.

Our expanded remit also focuses on maximizing the innovation to establish new businesses and revenue streams.

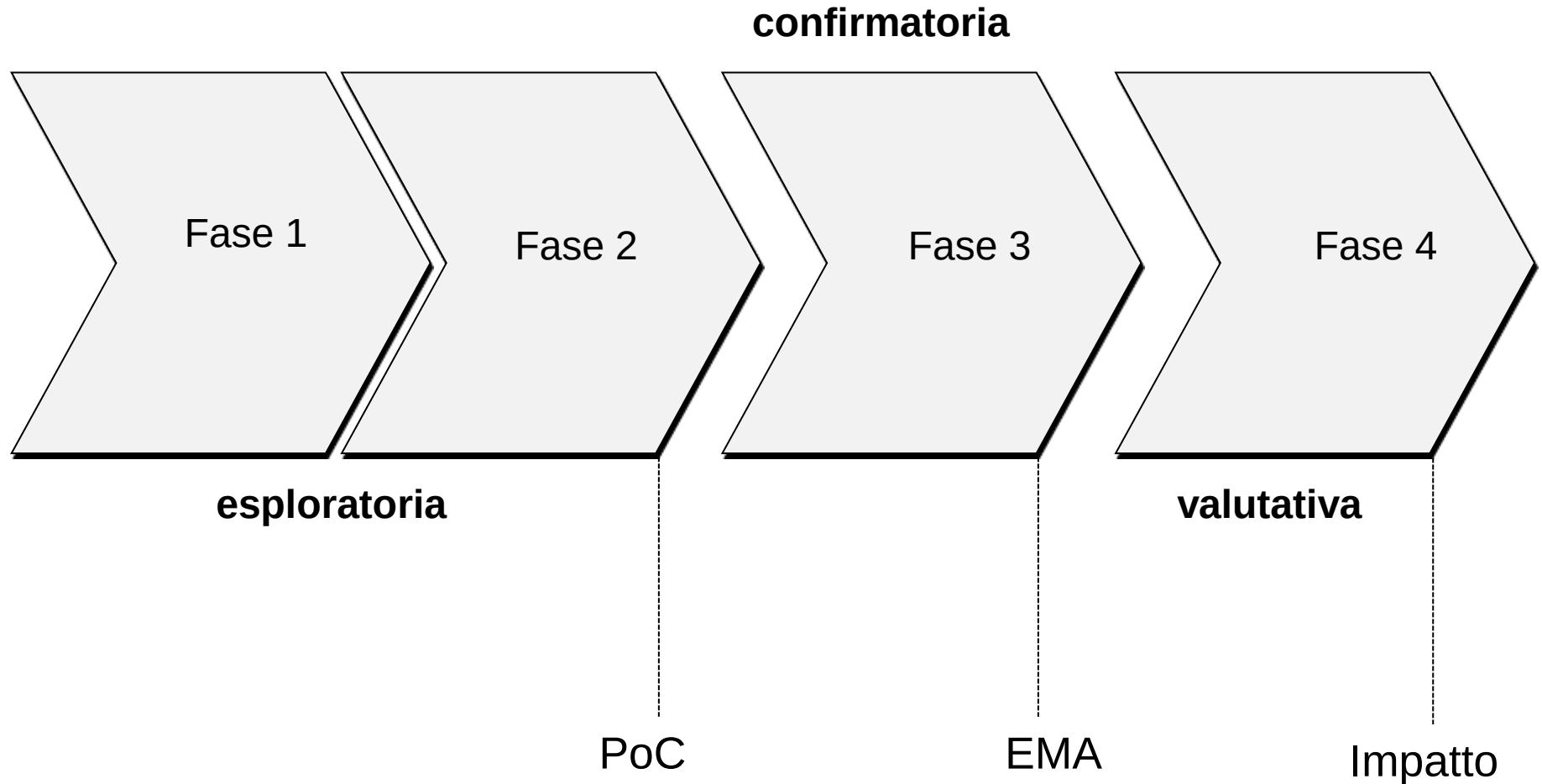


3 - Sviluppo Clinico del Farmaco



- Nella ricerca e nella scoperta c'è la premessa della innovazione
- **Il beneficio incrementale / valore aggiunto / innovazione terapeutica è progettato e documentato nello sviluppo**

Sviluppo Clinico del Farmaco



Sperimentazione Clinica 2012

Promotore

- ☐ Commerciale
- ☐ Istituzionale

Sperimentazione Clinica

- ☐ a fini industriali o a fini commerciali
- ☐ non fini industriali o non a fini commerciali

3 - Sviluppo Clinico del Farmaco - Tradizionale



- Fasi distinte ed in sequenza
- Avanzamento misurato su milestone separate da spazi “bianchi”
- Valutazione del rapporto beneficio / rischio
- Alta validità interna

Payers growing influence on R&D decision making

A recent report from the European Commission highlights the increasing importance of payer considerations in demonstrating product value through clinical development programmes.

Bethan Hughes

On 2 October 2008 the European Commission's (EC's) Pharmaceutical Forum published conclusions and recommendations following a 3-year consultation on the competitiveness of the EU pharmaceutical industry and the sustainability of the national health-care systems. One of the recommendations was that EU member states should set clear and common expectations on what innovation they consider valuable and would reward (<http://ec.europa.eu/pharmaforum>).

With the increasing emphasis on industry to provide evidence of the value

real unmet patient need and clinical differentiation — then that aligns closely with the priorities of drug development. However, he says: “Innovation at the molecular level is only relevant to the payer if it translates into true innovation — a clinically measurable difference that the payer can value.”

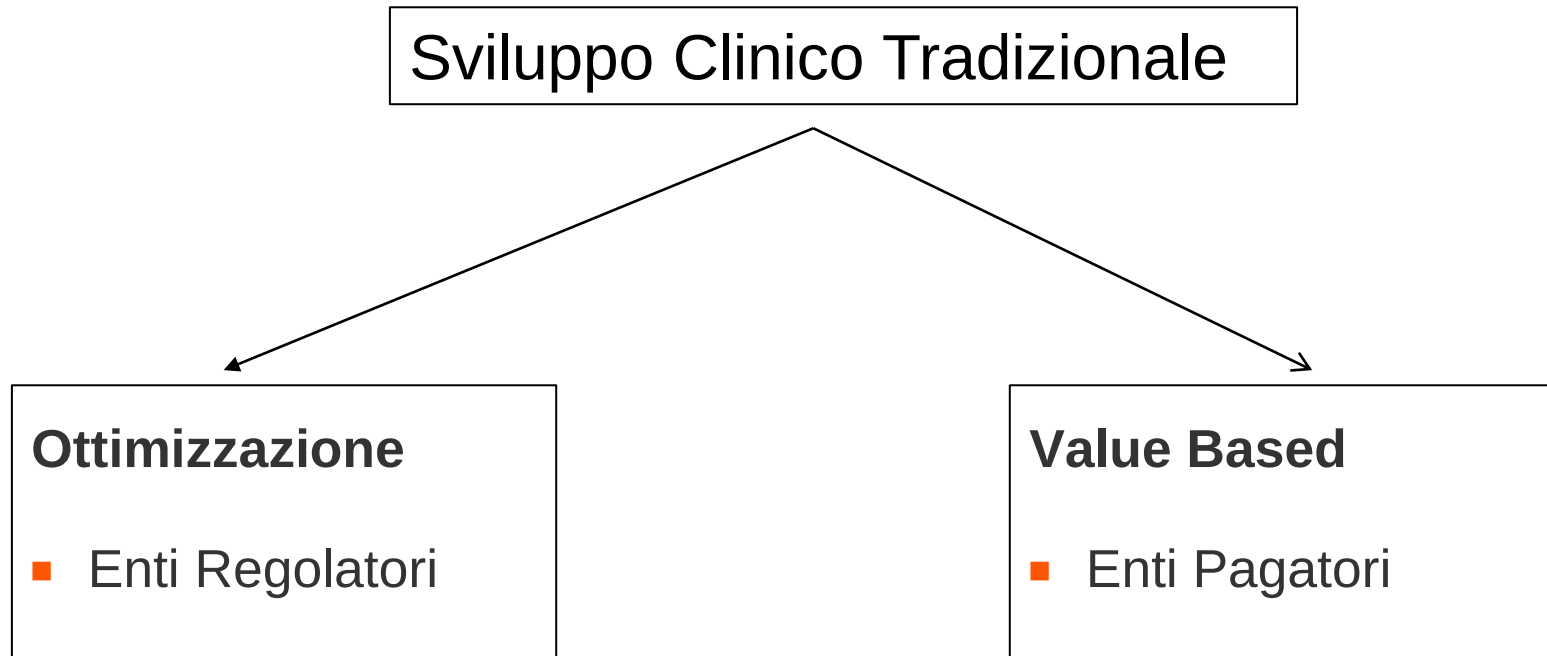
To address this is a challenge for experimental medicine says Vallance. “You need to have very well phenotyped patient groups, to understand clearly how to demonstrate or refute your potential advantage early on and to get the most information you can about the direction to take your medicine.”

Earlier this year, GSK took the initiative

Considering payers' needs is not only the realm of big pharma. At Grünenthal, a pharmaceutical company in Germany that specializes in the field of pain therapy, Mohit Jain, from their Health Economics and Pricing department, explains: “When you are developing your product, all the way through your development cycle you have to consider increasing the value you are showing and if the comparative drugs you have in your clinical development programme are relevant to the payers.”

Although the first national HTA agencies have been around since the early 1990s, Grueger explains that, in recent years, three factors have contributed to the pharmaceutical industry's discussions with payers. The first is that industry has faced a lot of criticism about the decrease in the number of new drugs. This has partly been because “for many disease areas we have now reached 90–95% of what can be achieved,” says Grueger. “Some of the pathways, like genomics, haven't delivered as fast as we were expecting, but there is now more hope that targeted therapies in more specialized disease areas will result in a number of

3 - Sviluppo Clinico del Farmaco - Evoluzione



Value-Based Drug Development

Piano dello sviluppo-Che cosa

- Disegno e sequenza degli studi
- Natura delle evidenze

Gestione dello sviluppo-Come

- Tempi
- Interazioni

	Metodi formali di Valutazione del Valore Terapeutico	Altri
USA	2011	CER
Germania	2012	AMNOG
Francia	2014	HAS
Regno Unito	2007	NICE
Italia		AIFA
Spagna		

a) *Revisione criteri di Innovazione*

I criteri per la definizione di Innovazione terapeutica saranno oggetto di uno specifico documento che verrà approvato dall'AIFA. Il parametro fondamentale di riferimento sarà il valore del farmaco in termini di beneficio terapeutico rispetto alle opzioni terapeutiche disponibili. Tale beneficio dovrà essere supportato da evidenze di validità tecnico-scientifica del processo e del prodotto dell'innovazione. Tale significatività, inoltre, non dovrà essere

b) *Valutazione e Rivalutazione Sicurezza/Efficacia/Costo (SEC)*

Si intende procedere ad una revisione strutturata dei criteri secondo cui AIFA valuta l'inclusione e il mantenimento dei composti innovativi e di tutti i farmaci nel prontuario terapeutico o nei registri comprese le autorizzazioni all'uso compassionevole e all'uso *off-label* e quanto previsto dalla legge 648. Tali criteri dovranno necessariamente tener conto dei seguenti parametri:

- Popolazione:
- Durata degli studi registrativi e post marketing per i prodotti in valutazione e per i rispettivi comparatori
- *Endpoints*
- Comparatori
- Statistiche
- Dati dei Registri,
- Dati desumibili da programmi di accesso attraverso L. 648 e uso *off-label*

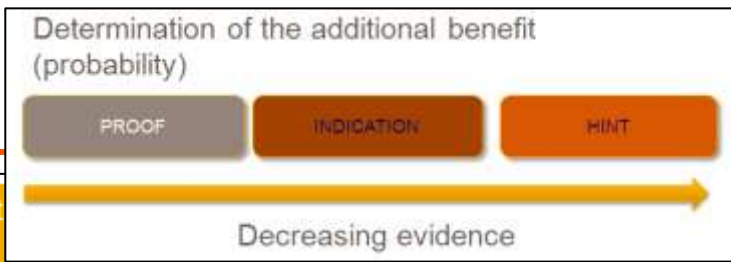
(Target: revisione e aggiornamento prontuario farmaceutico e registri)

Francia 2012

ITR		Level of reimbursement	Price
0	-Inferior to the relevant comparator -Comparator not relevant -Methodology not acceptable -Absence of proof of superiority	none	NA
I	Non inferior to relevant comparator	same	inferior
II	- Small improvement - Improvement of conditions of use with an impact on the management of the patients and non inferiority vs comparator	same	same
III	Improvement moderate	Same or superior	superior
IV	Major improvement	The highest	European price

Germania 2011 – Added Benefit

MAJOR	A sustained improvement of the therapy-relevant benefit that was previously unattained compared to the appropriate comparative therapy
SIGNIFICANT	A significant improvement of the therapy-relevant benefit that was previously unattained compared to the appropriate comparative therapy
MARGINAL	A moderate and not just small improvement of the therapy-relevant benefit that was previously unattained compared to the appropriate comparative therapy
NOT QUANTIFIABLE	Because the scientific data basis does not allow it
NONE	No additional benefit has been demonstrated
SMALLER BENEFIT	The benefit of the medication is smaller than the benefit of the appropriate comparative therapy

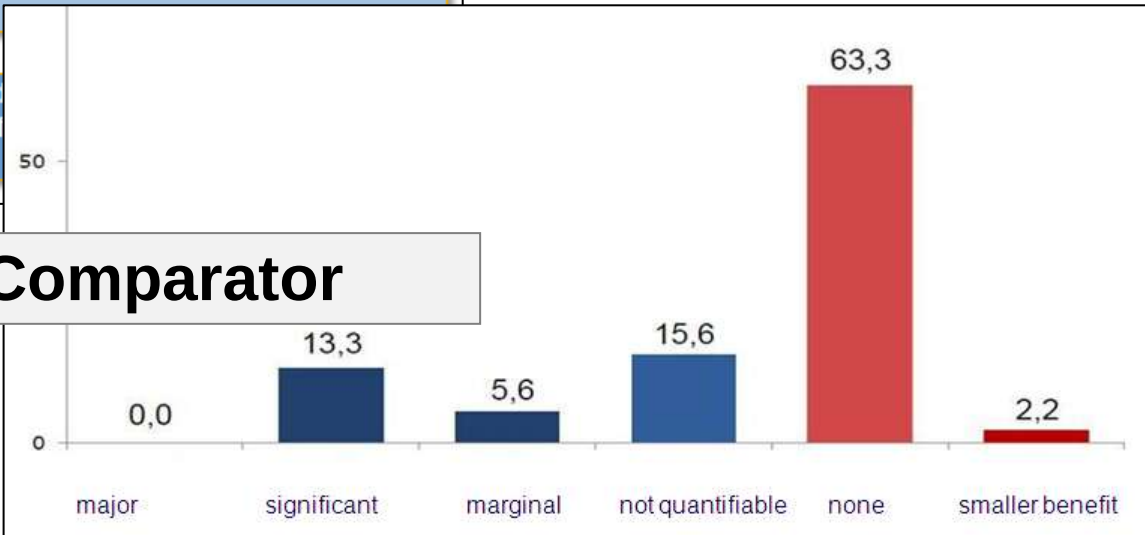


Benefit

- ✓ patient-relevant therapeutic effect
- ✓ improvement of health conditions
- ✓ shortening of the duration of the disease
- ✓ improvement in overall survival
- ✓ reduction in side effects
- ✓ improved quality of life

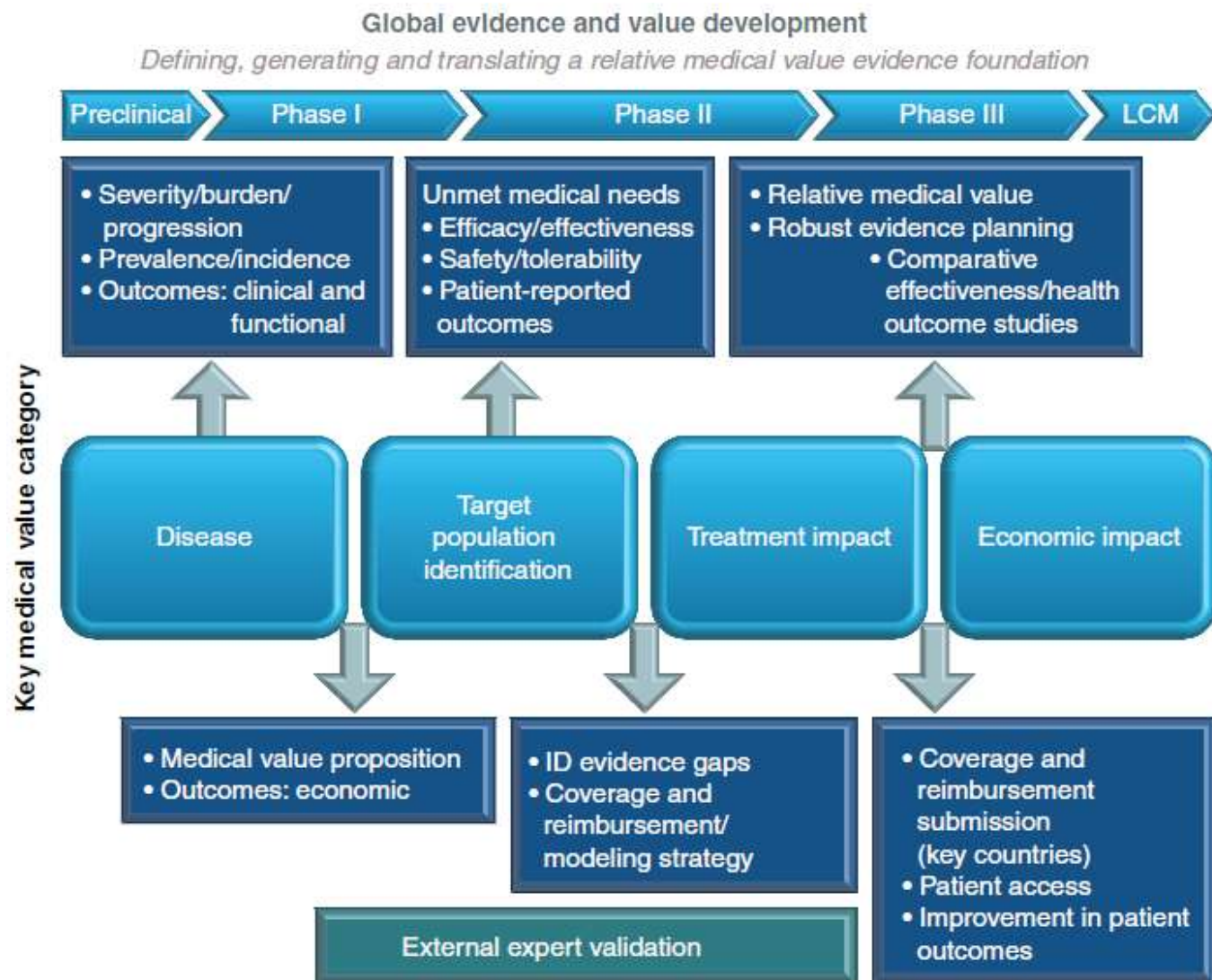
Alternative Treatment Comparator

Surrogate endpoints



Value Based Drug Development

- Indicazioni
- Popolazioni
- End-Point
- Confronti
- Metodo
- Durata





In un Libro bianco dell'Università Cattolica lo stato dell'arte sull'Health Technology Assessment

Hta «traslazionale» cercasi

Superata la fase teorica - Ora è necessario coordinare le attività di ricerca

A CURA DI
FRANCESCA PATARNELLO *
GIUSEPPE RECCHIA *
WALTER RICCIARDI **
E CARLO FAVARETTI ***

Temi ricorrenti dell'agenda politico-sanitaria degli ultimi anni, innovazione, appropriatezza e sostenibilità sono stati in questi anni al centro del dibattito tra i diversi stakeholder. La valutazione si è sviluppata però principalmente in modo difensivo, concentrandosi in vario modo sul tema dell'accesso.

Le esperienze messe in pista negli ultimi 5 anni hanno comunque registrato il passaggio dalla fase essenzialmente teorica all'evoluzione di modelli operativi di Hta. A tracciare lo stato dell'arte è il primo «Libro bianco sull'Hta» realizzato dall'Università Cattolica con un grant incondizionato di GlaxoSmithKline, che avvisa: bisogna agevolare il percorso verso una Hta 2.0 di "seconda ge-

I temi dell'innovazione, dell'appropriatezza e della sostenibilità hanno rappresentato, in questi ultimi anni, i temi ricorrenti dell'agenda sanitaria e politica e gli argomenti più discussi tra le varie parti - produttori di tecnologie, regolatori, allocatori di risorse e pagatori, comunità scientifiche e professionali - interessate al progresso della salute e dell'assistenza sanitaria. Come conseguenza delle rilevanti implicazioni economiche in un sistema con risorse limitate, la valutazione si è finora principalmente sviluppata in modo difensivo, concentran-

Nelle poche esperienze italiane di Hta concluse con rapporti pubblicati (Italian Journal of Public Health - <http://www.ijph.it/#report>) corrispondenti ai requisiti metodologici dell'Hta, ispirati alla Carta di Trento del 2007, le diverse parti interessate hanno collaborato alla produzione oppure finanziato una serie di valutazioni contenenti gli elementi di natura clinica, economica, organizzativa, sociale ed etica, utili o meglio necessari ai

fini della raccomandazione sul prezzo correlato al valore, sulle modalità di ingresso di un nuovo prodotto o di una sua nuova versione (nuove indicazioni o formulazioni nel caso dei farmaci) e sulle condizioni di rimborso e utilizzo della nuova tecnologia. In queste valutazioni che pos-



sone degli effetti della tecnologia. Si tratta o di stime di efficacia e sicurezza sui dati di ricerca primaria o secondaria o di simulazioni ottenute attraverso l'uso di modelli matematici. In buona parte dei casi, l'adattamento al contesto epidemiologico e organizzativo nazionale, e in qualche caso regionale, viene appropriatamente compreso e inserito nella valutazione, permettendo una stima affidabile e robusta degli

effetti della tecnologia. Si tratta o di stime di efficacia e sicurezza sui dati di ricerca primaria o secondaria o di simulazioni ottenute attraverso l'uso di modelli matematici. In buona parte dei casi, l'adattamento al contesto epidemiologico e organizzativo nazionale, e in qualche caso regionale, viene appropriatamente compreso e inserito nella valutazione, permettendo una stima affidabile e robusta degli

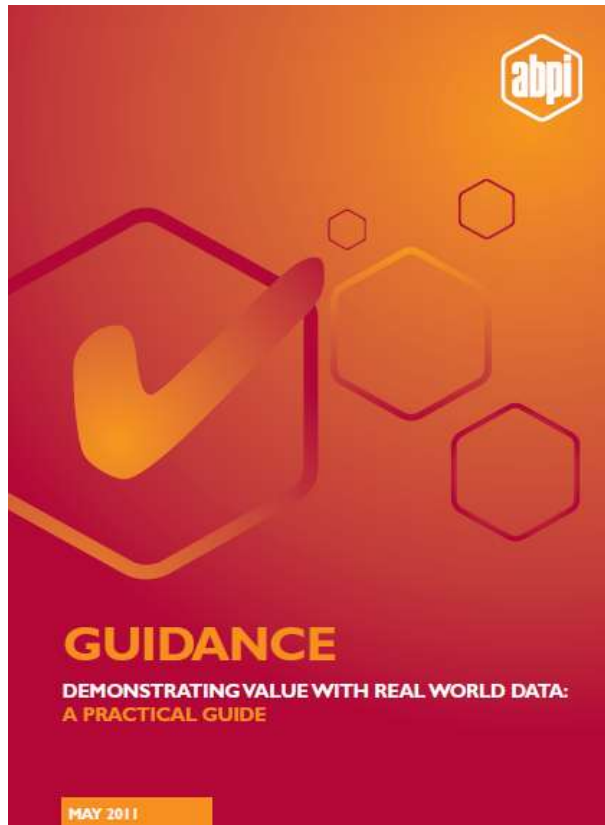
effetti della tecnologia. Si tratta o di stime di efficacia e sicurezza sui dati di ricerca primaria o secondaria o di simulazioni ottenute attraverso l'uso di modelli matematici. In buona parte dei casi, l'adattamento al contesto epidemiologico e organizzativo nazionale, e in qualche caso regionale, viene appropriatamente compreso e inserito nella valutazione, permettendo una stima affidabile e robusta degli

già nelle fasi precoci, e ciò ha potuto almeno in parte influenzare l'indirizzo sia dei metodi che degli investimenti in ricerca clinica e sanitaria. È stata possibile un'interazione e discussione pubblica precoce e trasparente con la comunità esterna e con gli stakeholders basata su contenuti ed evidenze, aumentando la conoscenza sulle tecnologie in sviluppo ben prima della loro commercializza-

Decisiva l'apertura dai produttori

Ricerca Post - Autorizzativa

- Registri
- Osservazioni prospettiche
- *Real World Data*



IHS Healthcare and Pharma Blog

Industry Insights from the Healthcare Team

- Home
- Healthcare Policy
- Market Access
- Outcomes & Research
- Pricing & Reimbursement
- Research & Development

Relovair, the Salford Lung Study, and the First “Real World” Trial Before Approval: A Breath of Fresh Air for Payers?

Posted by [Cameron Lockwood](#) · March 19, 2012 · [2 Comments](#)
Filed Under [asthma](#), [COPD](#), [Relovair](#), [Salford Lung Study](#)



Earlier this month, GlaxoSmithKline (GSK) and a number of collaborators announced an innovative new study pertaining to Relovair, the company's once-a-day combination of corticosteroid (fluticasone furoate) and long-acting beta agonist (vilanterol trifenate), under development for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

The year-long Salford Lung Study, anticipated to enrol around 4,000 COPD patients and 5,000 asthma patients in Salford, England, is the first prospective, large-scale, “real-world” trial to be focused on one geographical setting and conducted prior to marketing authorisation.

Salford Lung Study — Leveraging the Locale

The Salford Lung Study will see GSK work with North West e-Health, Salford Royal NHS Foundation Trust, NHS Salford, GPs and community pharmacists, and the University of Manchester. The COPD portion of the study, for which recruitment is expected to begin this month, is an open-label Phase III programme, where half the patients will be randomised to Relovair and half will receive their existing therapies.

Salford's existing infrastructure for electronic patient records (which integrate both primary and secondary care) will be utilised to assess safety and effectiveness in actual clinical practice. The primary endpoint will be mean annual rate of moderate and severe exacerbations; secondary endpoints include time to discontinuation of therapy and to addition of further therapies, time to first moderate/severe exacerbation, and such real-world measures as number of contacts with healthcare professionals across the continuum of care (for respiratory-related concerns or otherwise), number of hospital admissions, days in hospital, and quality-of-life outcomes.

Investigator
Supported Studies

No Profit

Sperimentazione Clinica – Attrattività dei paesi

Strategie e interventi per affermarsi nel territorio globalizzato della sperimentazione clinica

Il fenomeno della globalizzazione ha ormai pienamente coinvolto anche il campo della sperimentazione clinica e ha introdotto dinamiche di forte competitività tra le nazioni.

Alcuni paesi cosiddetti emergenti come i "Bric" (Russia, India, Cina e Brasile) si stanno imponendo come importanti attori del settore avendo dimostrato di poter competere efficacemente in termini non soltanto di quantità, in ragione delle dimensioni della propria popolazione, ma anche di qualità ed efficienza nella conduzione di sperimentazioni cliniche. In termini di competitività nel settore, l'Italia si trova al momento attuale in una posizione di criticità.

Il 9° Rapporto nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali in Italia evidenzia nel 2009 una flessione del 15% del numero degli studi attivati rispetto all'anno precedente, rilevata soprattutto negli studi multicentrici, sia a carico degli studi profit che no profit.

La flessione, associata a una situazione di stallo degli studi a Promotore industriale nell'ultimo triennio deve essere letto e interpretato nel contesto di una minore competitività e attrattività del nostro Paese rispetto ad altri Paesi nel contesto internazionale delle sperimentazioni cliniche.

A ulteriore conferma di quanto sopra riportato, uno studio recentemente pubblicato dalla Leem (Associazione di settore delle industrie farmaceutiche in Francia) evidenzia un posizionamento dell'Italia debole rispetto a numerosi parametri che orientano la selezione dei

«Una cura d'urto tra scienza, rapidità ed efficienza riporterà i trials in Italia»

Sperimentazioni cliniche per anno e fase in Italia - Anni 2000-2009

Anno	Sc	% fase III	% fase II	% fase IV	% fase I	% bioeq/biod
2000	562	61,6	27,8	7,7	0,9	2,1
2001	610	53,8	33,3	9,0	0,8	3,1
2002	571	51,3	37,5	7,0	1,9	2,3
2003	579	53,9	34,9	8,1	1,9	1,2
2004	623	52,3	35,6	9,1	1,0	1,9
2005	663	49,0	34,7	11,8	3,5	1,1
2006	777	45,6	39,3	10,4	2,4	2,3
2007	791	44,8	38,6	12,9	2,8	1,0
2008	869	45,3	36,7	11,9	5,3	0,8
2009	742	39,8	37,7	15,8	5,8	0,9
Totale	6.787	49,0	35,9	10,7	2,8	1,6

Fonte: Dati Ossc-Aifa al 31/12/2009

Paesi per la conduzione di sperimentazioni cliniche, riconducibili a tre aree di interesse: produttività; attrattività del Paese; qualità del sistema infrastrutturale.

A fronte dello stato attuale, quali sono per il nostro Paese le possibilità di rafforzare la propria posizione incrementando la quota di sperimentazioni cliniche svolte in Italia?

che svolte in Italia?

Per perseguire l'obiettivo è necessario un patto tra tutti gli attori coinvolti (clinici, comitati etici, ospedali, imprese farmaceutiche, cittadini etc.) che persegua la sostenibilità della ricerca attraverso logiche di massima efficienza ed è necessario agire sui seguenti fronti:

● Miglioramento del percorso autorizzativo: la legge delega sulla sperimentazione clinica e altre disposizioni in materia sanitaria contengono gli elementi propedeutici alla realizzazione di questo obiettivo, prevedendo tra l'altro l'ottimizzazione del numero e delle funzioni dei Comitati etici, l'adozione di procedure esclusivamente telematiche e l'introduzione di un modello unico di contratto per le sperimentazioni cliniche. Tali provvedimenti, applicati in maniera uniforme e disciplinata da tutti, consentiranno di snellire, velocizzare e uniformare l'iter regolatorio, riducendo in questo modo il gap attualmente presente tra l'Italia e i maggiori paesi europei come Germania, Francia, Spagna e Inghilterra, in particolare per quanto concerne i tempi di attivazione dei centri satelliti (ricordiamo che la maggior parte delle sperimentazioni cliniche in Italia sono multicentriche) insoddisfacenti e non competitivi a livello Ue;

● Miglioramento dell'efficienza scientifica ottenuta tramite il miglioramento del disegno degli studi da parte dei Promotori, assicurando la conduzione di stu-

di con basi razionali solide e adeguati a rispondere a domande clinicamente rilevanti;

● Miglioramento dell'efficienza operativa agendo sulle seguenti variabili:
● tempi: l'ottimizzazione dell'iter di avvio discenderà dalla bontà degli interventi regolatori sopra descritti, tuttavia risulterà parimenti importante, la velocità di inserimento dei dati nella scheda raccolta dati (CrF) e di risoluzione delle queries con conseguente riduzione dei tempi di chiusura del database dello studio e più veloce ottenimento dei risultati dello studio stesso;

● protocolli clinici e CrF: i protocolli devono disporre di basi razionali solide e devono essere costruiti per rispondere a domande mirate, clinicamente rilevanti. Ma è altrettanto importante che i protocolli siano fattibili, ossia che i pazienti con determinati criteri di inclusione ed esclusione siano identificabili e che le procedure previste siano fattibili e sostenibili per il paziente e per il centro sperimentale, con un numero minimo di obiettivi/endpoint secondari per non appesantire inutilmente la ricerca;



LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI IN ITALIA

10° Rapporto nazionale
2011



19-25 luglio 2011

Sanità

SPECIALE



Country Attractiveness for Clinical Research – May 2011

Criteria	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	US Ranking
Quality of investigators	Scandinavia	Germany	UK	Italy	US	5th
Cost of Clin. Research	Eastern Europe	Spain	Italy	France	Germany	8th
Recruitment speed	Eastern Europe	Spain	Italy	Germany	US	5th
Consistency recruitment objectives	Eastern Europe	Spain	Scandinavia	Germany	US	5th

Produttività

Country Attractiveness for Clinical Research – May 2011

Criteria	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	US Ranking
Quality of investigators	Scandinavia	Germany	UK	Italy	US	5th
Cost of Clin. Research	Eastern Europe	Spain	Italy	France	Germany	8th
Recruitment speed	Eastern Europe	Spain	Italy	Germany	US	5th
Consistency recruitment objectives	Eastern Europe	Spain	Scandinavia	Germany	US	5th
Influence of Regulatory authorities	US	UK	France	Germany	Scandinavia	1rst
Market size	US	France	Germany	Spain	Italy	1rst

Attrattività del Mercato

Country Attractiveness for Clinical Research – May 2011

Criteria	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	US Ranking
Quality of investigators	Scandinavia	Germany	UK	Italy	US	5th
Cost of Clin. Research	Eastern Europe	Spain	Italy	France	Germany	8th
Recruitment speed	Eastern Europe	Spain	Italy	Germany	US	5th
Consistency recruitment objectives	Eastern Europe	Spain	Scandinavia	Germany	US	5th
Influence of Regulatory authorities	US	UK	France	Germany	Scandinavia	1 st
Market size	US	France	Germany	Spain	Italy	1 st
Quality / influence of EE	US	UK	France	Germany	Spain	1 st
Quality of the HC system	US	France	Scandinavia	Germany	Italy	1 st
Quality of CRO - Clinical Research Organization	US	UK	Scandinavia	Germany	France	1 st
Simplicity of administrative organization	US	Scandinavia	France	Germany	UK	1 st
Qualità Infrastrutturale						

Sperimentazione Clinica 2012

Promotore

- ☐ Commerciale
- ☐ Istituzionale

Sperimentazione Clinica

- ☐ a fini industriali o a fini commerciali
- ☐ non fini industriali o non a fini commerciali

Sperimentazione Clinica 2012

Promotore	Finì Industriali	Finì non Industriali
Commerciale	☒	☒
Ex DM 2004	☒	☒

Comitati etici al bivio profit o no-profit?

L'Italia, insieme al Belgio, è uno dei pochi Paesi europei che, dopo il recepimento della Direttiva Europea 2001/20/EC, ha elaborato una normativa ad hoc sugli studi no-profit. Dopo sei anni dall'entrata in vigore del Decreto Ministeriale del Dicembre 2004, sulla base del loro andamento, dell'esperienza diretta del Comitato Etico dell'AUSL di Bologna, dei dati della Regione Emilia-Romagna e dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali dell'AIFA (OsSC), viene valutato l'impatto della normativa sull'attività dei Comitati Etici e sulla ricerca in Italia. Si propongono inoltre alcune riflessioni come spunto per la discussione, in previsione di un aggiornamento della normativa di riferimento dei Comitati Etici.

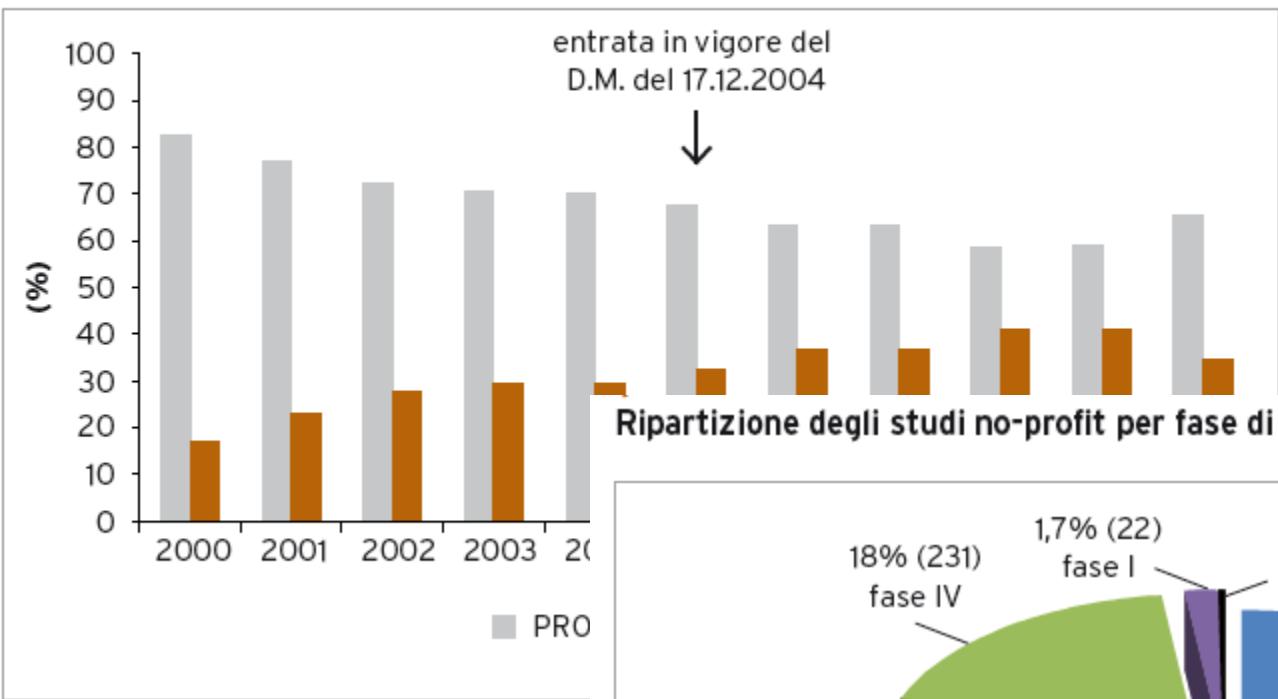
e sulla scorta dell'esperienza maturata dal Comitato Etico (CE) dell'AUSL di Bologna, proporre alcune riflessioni, tenuto anche conto del dibattito in corso per la revisione della stessa Direttiva Europea (*Revision of the Clinical trial Directive 2001/20/EC - Concept paper for public consultation*) e della dichiarata intenzione dell'AIFA di rivedere il Decreto Ministeriale del 2004.

STUDI NO-PROFIT CONDOTTI IN ITALIA

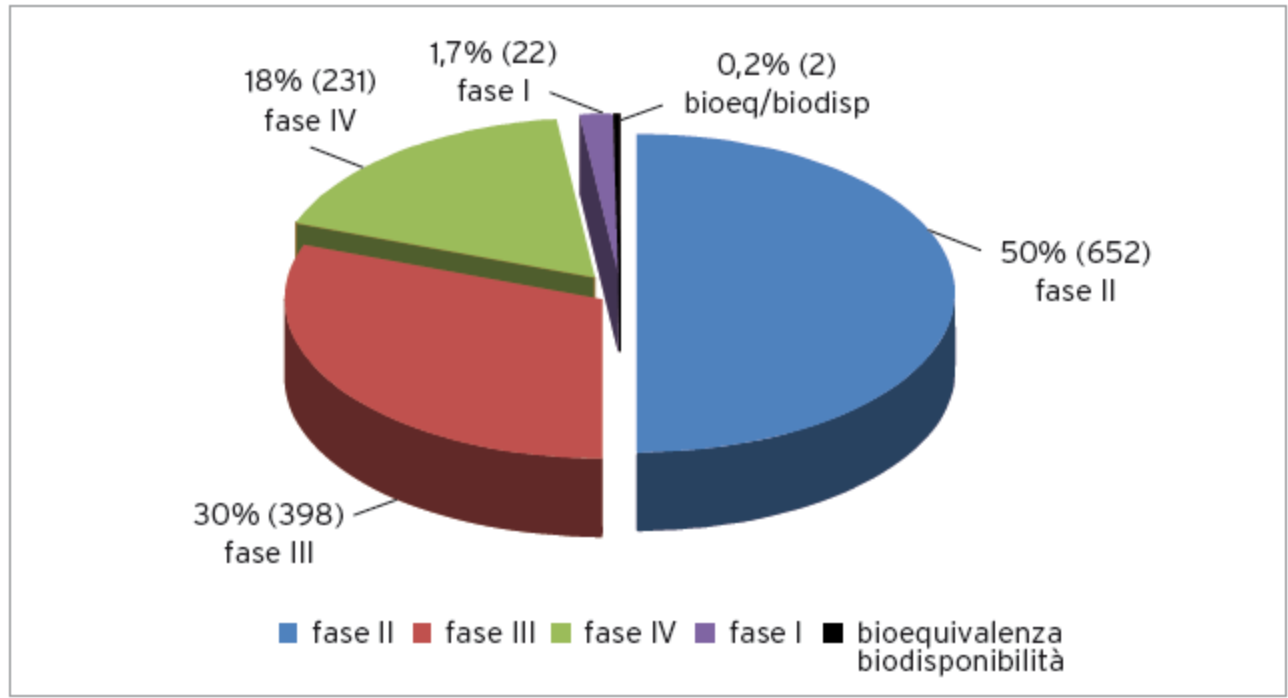
I dati AIFA disponibili nell'OsSC³ per il periodo dal 2004 al 2010 dimostrano un costante incremento degli studi no-profit fino al 2009 (**grafico 1**)^{3,4}, dato confermato anche dai CE locali della Regione Emilia Romagna attraverso i loro database⁵. Nel 2005, anno di en-

Sperimentazione senza fini industriali

Trend degli studi profit e no-profit (periodo 2000-2010)^{3,4}



Ripartizione degli studi no-profit per fase di sperimentazione (periodo 2004-2008)⁴



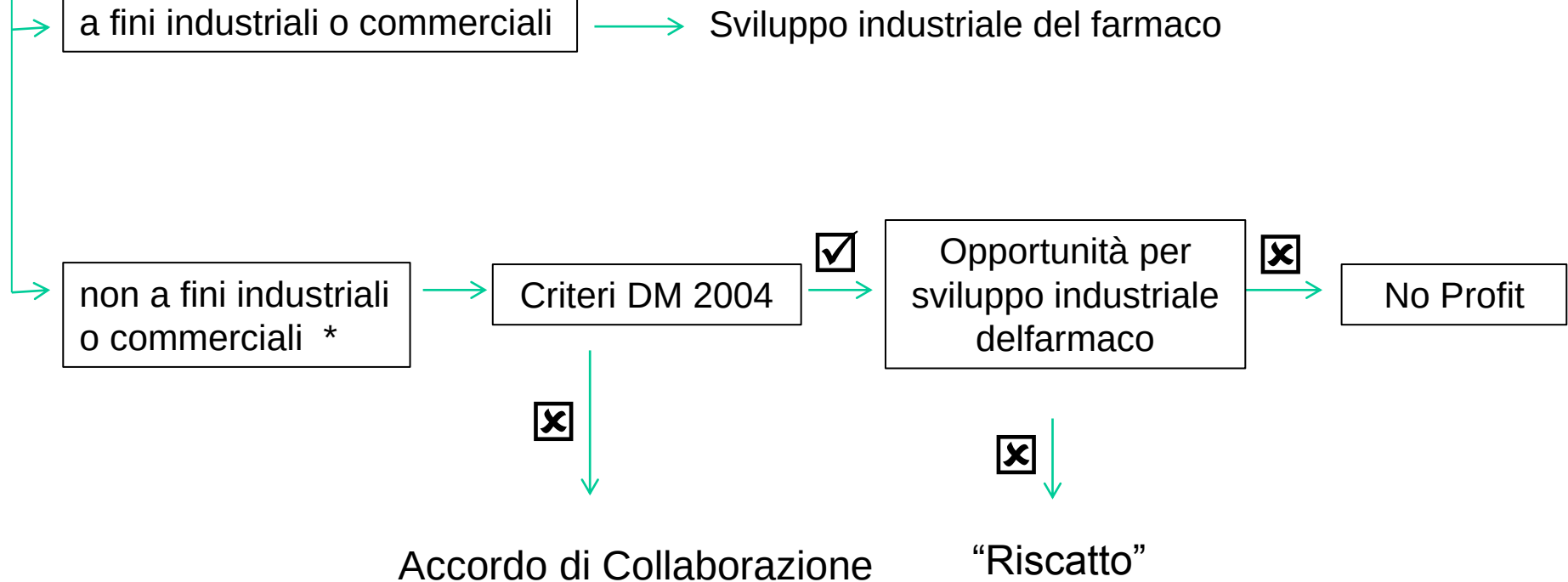
Sperimentazione senza fini industriali

Proposte del CE Azienda USL di Bologna

- **Aggiornare il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004² affinché:**
 - sia scevro da ambiguità generate oggi dall'art. 2 comma 6;
 - sia previsto che i risultati della ricerca no-profit possano essere finalizzati allo sviluppo industriale del farmaco nell'interesse primo dei pazienti;
 - preveda, nel caso di finanziamento dichiarato da parte di Aziende profit, il pagamento degli oneri di istruttoria al CE.
- **Aggiornare il Decreto Ministeriale del 14 luglio 2009⁸:**
 - gli studi con medicinali privi di finanziamento dichiarato da parte di Aziende profit possano essere esonerati dalla stipula di un'assicurazione ad hoc, permettendo quindi al Servizio Sanitario di identificare la ricerca tra le sue funzioni istituzionali fondamentali - al pari di quella assistenziale e di formazione continua - il cui sviluppo strategico è indispensabile per garantire un flusso costante di innovazione al sistema^{12,13}.
- **Prevedere che la ricerca no-profit possa contemplare lo sviluppo industriale del farmaco.**
- **Sostenere procedure semplificate per la registrazione di indicazioni prive di interesse commerciale disponendo direttamente o indirettamente dei dati utili all'ente regolatorio¹⁴.**

Sperimentazione senza fini industriali

Promotore di Sperimentazione



* il promotore presenta i requisiti del Punto 1 del DM 2004

Conclusioni

- Ricerca
- Scoperta ☑
- Sviluppo clinico
 - Attrattività ☑ ☑ ☑
 - Fase Precoce ☑ ☑
- Sperimentazione Clinica Istituzionale ☑
- Ricerca Post Autorizzativa ☑ ☑

- co-o-petion
- collaborazione
- bianco / nero
- opportunità

Sistema Sanitario, Industria Farmaceutica & Innovazione