Celgene

2016
Dieci anni in Italia.

# *Il futuro è la Ricerca Clinica*

## *Un valore per il paziente, il SSN e il Paese*

The European House
Ambrosetti

*© 2016 The European House - Ambrosetti S.p.A.* *Il presente documento è stato elaborato dal gruppo di lavoro composto da Daniela Bianco, Emiliano Briante e Rossana Bubbico e presentato nell'ambito del Forum «Il futuro è la Ricerca clinica. Un valore per il paziente, il SSN e il Paese» che si è tenuto a Roma il 15 settembre 2016, in occasione della celebrazione dei 10 anni di attività di Celgene in Italia.*

# Introduzione

- Il processo di ricerca e sviluppo di un farmaco è lungo e articolato in una serie di fasi, tra cui la ricerca clinica rappresenta una parte molto importante
- La ricerca clinica richiede la collaborazione di numerosi stakeholder che devono essere coinvolti fin dalle fasi iniziali di progettazione al fine di massimizzare il valore degli studi clinici per l'intero sistema. Le sperimentazioni cliniche generano benefici per i pazienti, in termini di un più rapido accesso all'innovazione, per il Servizio Sanitario Nazionale, in termini di sostenibilità e innovazione, e più in generale per il contributo alla competitività e attrattività dell'intero sistema-Paese
- Negli ultimi anni l'Italia, che attualmente realizza il 18% delle sperimentazioni in Europa, ha attivato una serie di iniziative di semplificazione del processo di sperimentazione clinica con l'obiettivo di migliorare l'attrattività e la competitività del sistema della ricerca clinica
- La fase di riorganizzazione della sperimentazione clinica avviata con la Legge Balduzzi, prosegue con il Disegno di Legge Lorenzin che prevede tra l'altro:
  - individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle varie fasi delle sperimentazioni cliniche
  - individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione ed all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di Fase I da condurre con un approccio di genere
  - semplificazione degli adempimenti formali, relativamente alle modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico e alla conduzione ed alla valutazione degli studi clinici
  - revisione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica
  - applicazione dei sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche
- Il nostro Paese, grazie all'opportunità offerta dal nuovo Regolamento Europeo 536/2014 che entrerà in vigore nel 2018, si candida a diventare uno degli «hub» europei per i trial, in virtù delle competenze e conoscenze cliniche nella valutazione e conduzione delle sperimentazioni

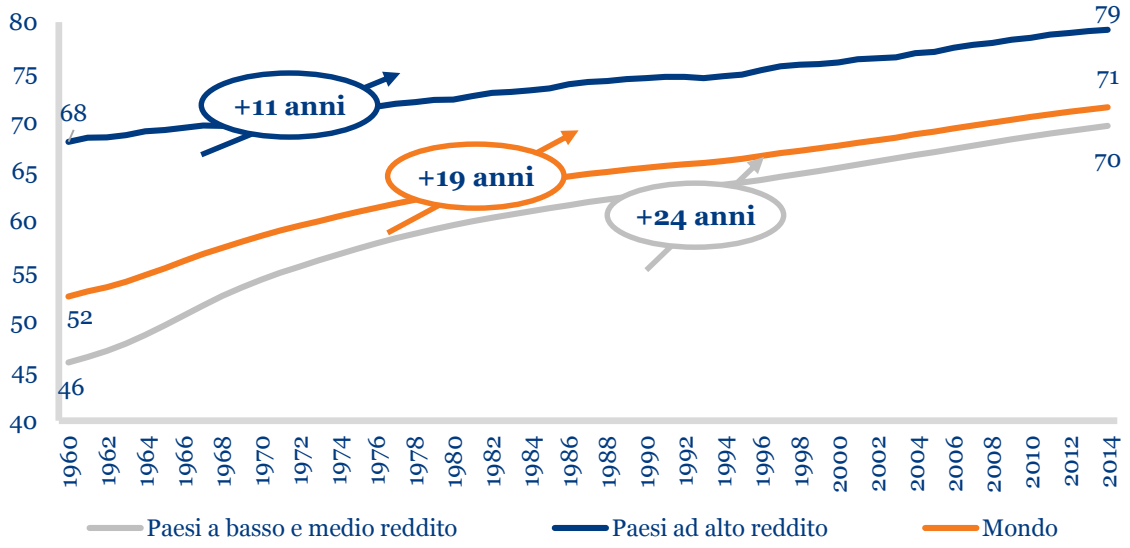
## Indice dei contenuti


1. **I progressi della medicina**
2. Lo stato dell'arte della ricerca clinica in Italia
3. Le prospettive per la ricerca clinica nel contesto italiano
4. Il contributo di Celgene alla ricerca clinica
5. La ricerca clinica: un valore per il paziente, il SSN e il Paese

## Medicina e aspettativa di vita

- Nel corso degli ultimi 50 anni, l'aspettativa di vita è aumentata significativamente (più di 11 anni nei Paesi ad economia avanzata)
- Oggi si vive più a lungo e più in salute e ciò è dovuto al progresso economico, sociale e sanitario
- Uno studio di Lichtenberg* mostra come il 73% dell'incremento di anni di vita sia dovuto al contributo della medicina innovativa
- I nuovi farmaci hanno migliorato la convivenza del malato con la propria malattia e hanno dato una speranza di guarigione a chi prima non ne aveva

**Aspettativa di vita alla nascita nel mondo**
(anni), 1960-2014




**Allungamento dell'aspettativa di vita**

**Contributo dei nuovi farmaci** **Altro**

(*) "Pharmaceutical innovation and longevity growth in 30 developing OECD and high-income countries"

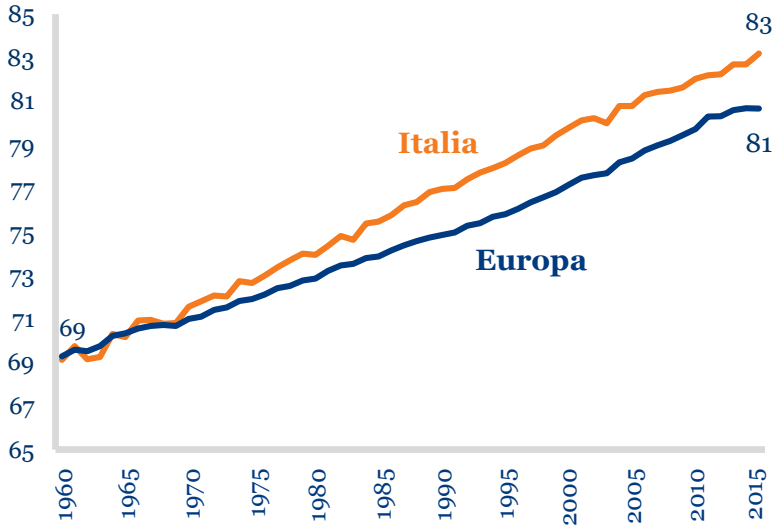
Fonte: The European House – Ambrosetti su dati OCSE, 2016

## Il contesto italiano

- In Italia negli ultimi 50 anni le persone hanno visto crescere l'aspettativa di vita alla nascita di ben 14 anni, passando da 69 a 83 anni
- Nuove terapie hanno permesso una significativa riduzione della mortalità relativa di importanti patologie come quelle dell'apparato circolatorio, quelle tumorali, quelle relative all'apparato respiratorio e digerente

***In Italia negli ultimi 50 anni si sono guadagnati 3 mesi di vita in più ogni anno***

**Aspettativa di vita alla nascita in Italia**
(anni), 1960-2015



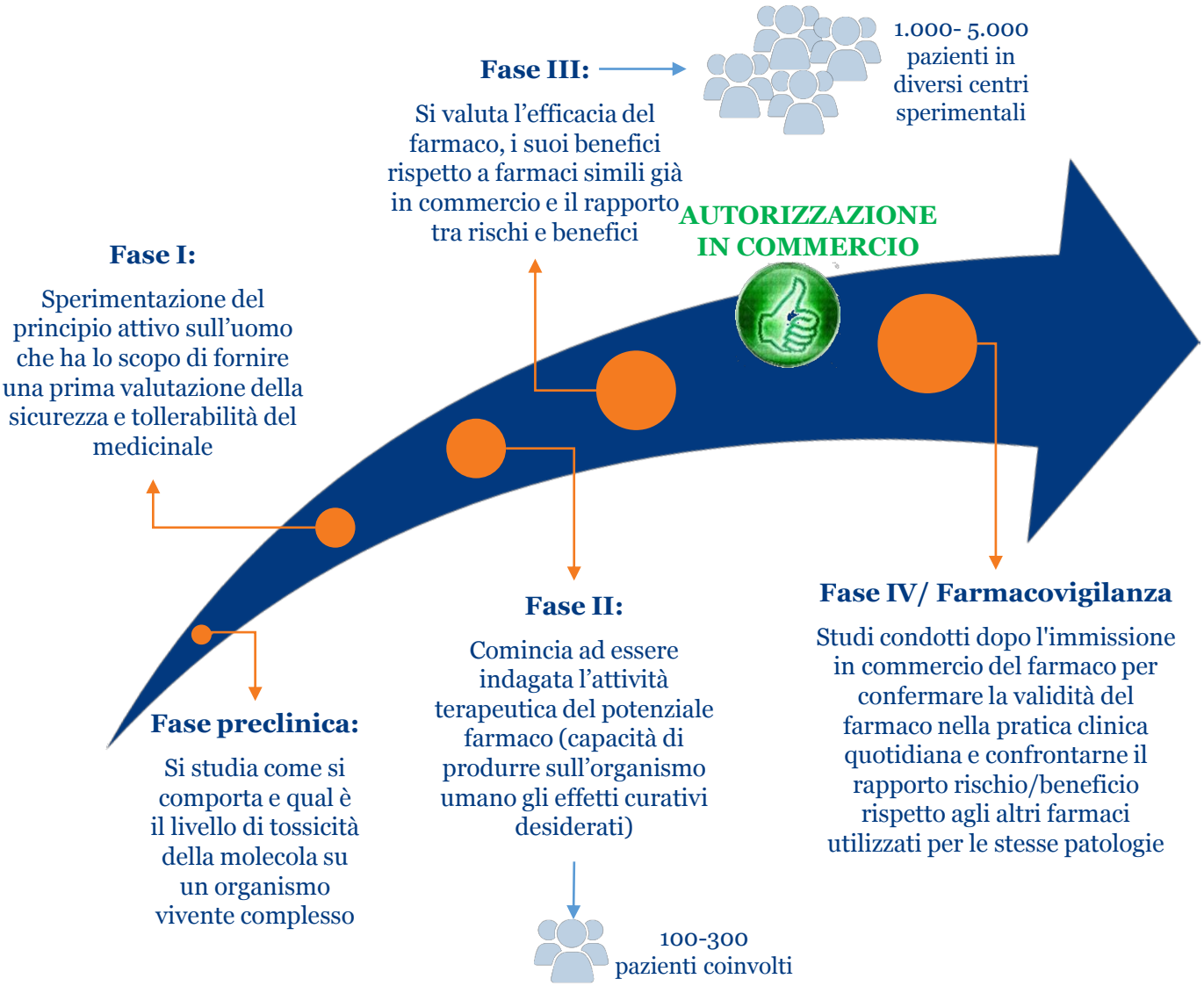

**Riduzione del tasso di mortalità standardizzato in Italia**

| | Dal 1978 a oggi |
|---|---|
| Tutte le cause | -43,9% |
| Malattie apparato circolatorio | -59,65 |
| Patologie tumorali | -14,6% |
| Malattie apparato respiratorio | -52,8% |
| Malattie apparato digerente | -60,2% |
| Altre patologie | -39,1% |

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Istat e OCSE, 2016

## Il processo di Ricerca e Sviluppo di un farmaco (1/2)

### Le fasi di sviluppo di un nuovo farmaco

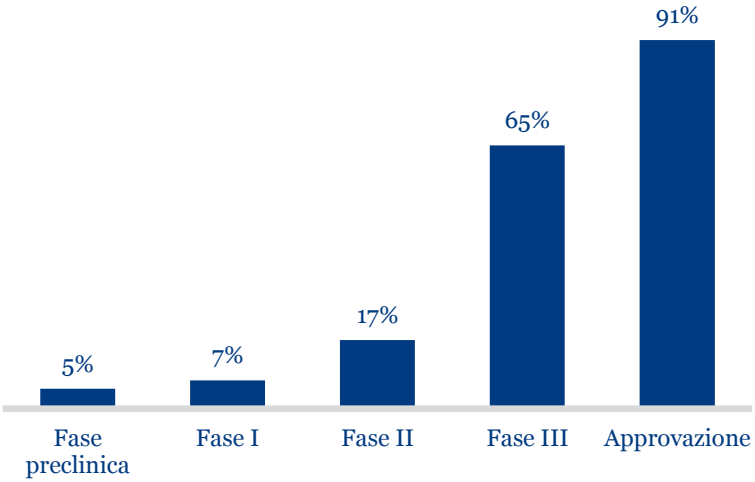



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Thomson Reuters e ABPI, 2016

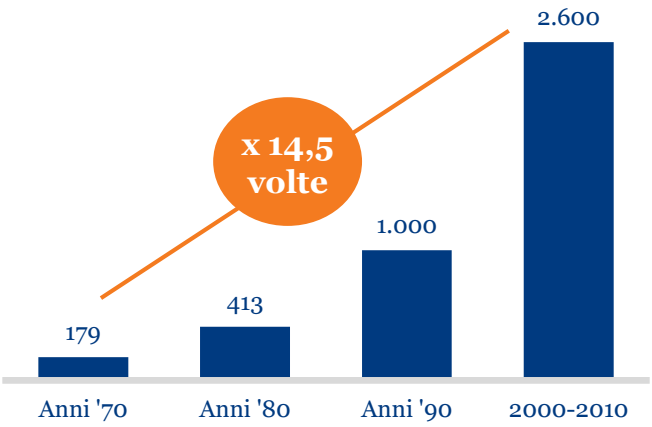
# Il processo di Ricerca e Sviluppo di un farmaco (2/2)

- La Ricerca e Sviluppo (R&S ) nel settore farmaceutico è un processo divenuto nel tempo più lungo, rischioso e costoso
- Sono necessari circa 15 anni di studi e sperimentazioni per arrivare allo sviluppo di un nuovo farmaco
- Soprattutto nelle prime fasi di sviluppo del farmaco le probabilità di lancio sul mercato sono molto basse
- I costi associati allo sviluppo di un nuovo farmaco sono passati da quasi 180 milioni di dollari negli anni '70 a più di 2,5 miliardi di dollari di oggi

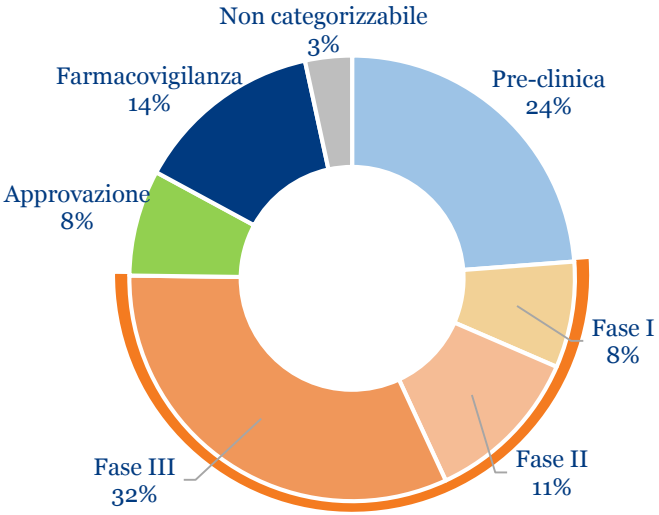
**Probabilità che un farmaco arrivi sul mercato per fase**, 1999-2010




**Costo di sviluppo di un nuovo farmaco** (milioni di dollari), 1975 e oggi




**Costo di sviluppo di un nuovo farmaco per fase**




Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, PhRMA, Thomson Reuters e ABPI, 2015

# Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): aree prioritarie per la ricerca farmacologica

- L'OMS ha individuato i gap esistenti tra le esigenze di cura e la disponibilità di farmaci, proponendo 24 aree verso le quali sarebbe necessario indirizzare la ricerca biomedica
- L'industria farmaceutica risponde a queste esigenze con una pipeline che ha superato i 7.000 farmaci in fase clinica

## Aree prioritarie per la ricerca farmacologica individuate dall'OMS

| Trattamenti attuali diventati inefficaci | Trattamenti per i quali va incrementata l'efficacia | Non esiste trattamento efficace | Fattori di rischio con trattamenti inadeguati o inesistenti |
|---|---|---|---|
| ▪ Resistenza ai farmaci antibatterici<br>▪ Influenza pandemica | ▪ Cardiopatia ischemica<br>▪ Diabete<br>▪ Cancro<br>▪ HIV/AIDS<br>▪ Tubercolosi<br>▪ Malattie neglette tropicali<br>▪ Malaria<br>▪ Depressione<br>▪ Emorragia post partum<br>▪ Polmonite<br>▪ Condizioni neonatali | ▪ Malattie rare<br>▪ Alzheimer e altre forme di demenza<br>▪ Ictus acuto<br>▪ Osteoartriti<br>▪ Malattia polmonare ostruttiva cronica<br>▪ Perdita dell'udito<br>▪ Lombalgia | ▪ Disturbi da abuso di alcol e malattie del fegato<br>▪ Uso di tabacco<br>▪ Obesità |

## Pipeline dell'industria farmaceutica mondiale - Farmaci in sviluppo

NEOPLASIE
**1.919**

MALATTIE CARDIOVASCOLARI
**563**

MALATTIE NEUROLOGICHE
**1.308**

DISTURBI PSICHIATRICI
**510**

MALATTIE INFETTIVE
**1.308**

DIABETE
**401**

MALATTIE IMMUNITARIE
**1.123**

HIV/AIDS
**208**

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati PhRMA, 2016

## Le malattie rare (1/2)

- Le malattie vengono definite rare quando la loro prevalenza è al di sotto di una soglia stabilita: in Europa questa soglia è pari a 5 casi su 10.000 persone
- Il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000, e aumenta con i progressi della ricerca genetica
- In Europa le persone colpite da malattie rare sono più di 30 milioni (in Italia circa 2 milioni, il 70% dei quali sono bambini in età pediatrica)

- Nel corso degli ultimi anni le malattie rare hanno ricevuto sempre maggiore attenzione
- A livello europeo, sono stati offerti incentivi per stimolare lo sviluppo dei farmaci orfani:
  - l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) formula pareri scientifici gratuiti sia prima sia dopo il rilascio dell'autorizzazione in commercio
  - per chi sviluppa un farmaco orfano vi è una esclusiva di mercato di 10 anni
- In Europa l'adozione di approcci eterogenei dei singoli Stati Membri rende più complesso l'accesso ai farmaci orfani da parte dei pazienti

**Pazienti affetti da malattie rare in Europa** (numero), 2015

***L'approvazione all'immissione in commercio di un farmaco orfano non implica la sua immediata disponibilità in tutti gli Stati Membri***

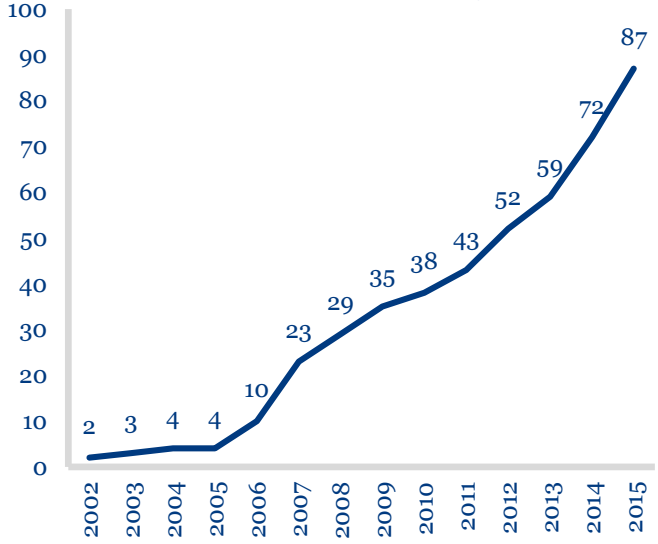
Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Osservatorio Malattie rare e AIFA, 2016

## Le malattie rare (2/2)

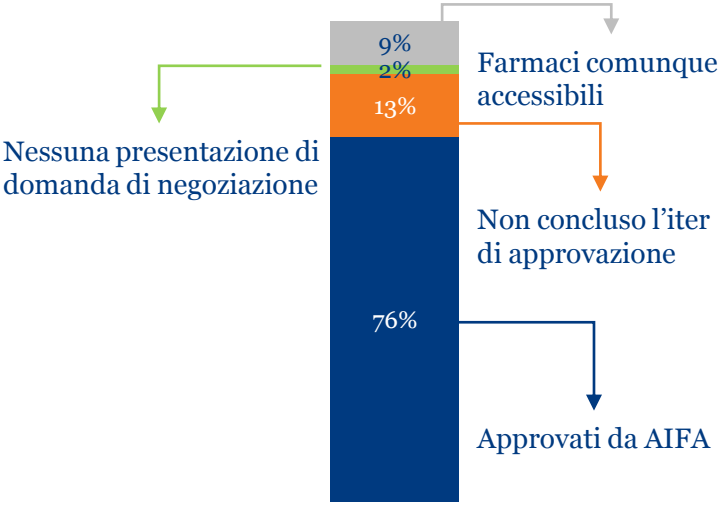
- Le aree terapeutiche in cui si concentrano la maggior parte degli studi sono l'oncologia, l'area metabolica e il Sistema Nervoso Centrale
- Dal 2002 al 2015 l'EMA ha autorizzato 87 farmaci orfani, 15 solo nell'ultimo anno
- Di questi farmaci, l'AIFA ha approvato l'uso di 66 farmaci (76%)

- Dei medicinali non ancora autorizzati:
  - alcuni non hanno concluso l'iter di approvazione
  - di altri le aziende non hanno presentato domanda di negoziazione
  - altri infine sono comunque accessibili tramite ulteriori strumenti normativi

**Farmaci orfani approvati dall'EMA** (cumulata), 2002-2015




**Approvazione in Italia dei farmaci orfani approvati da EMA**, 2002-2015




Fonte: The European House – Ambrosetti su dati EMA e AIFA, 2016

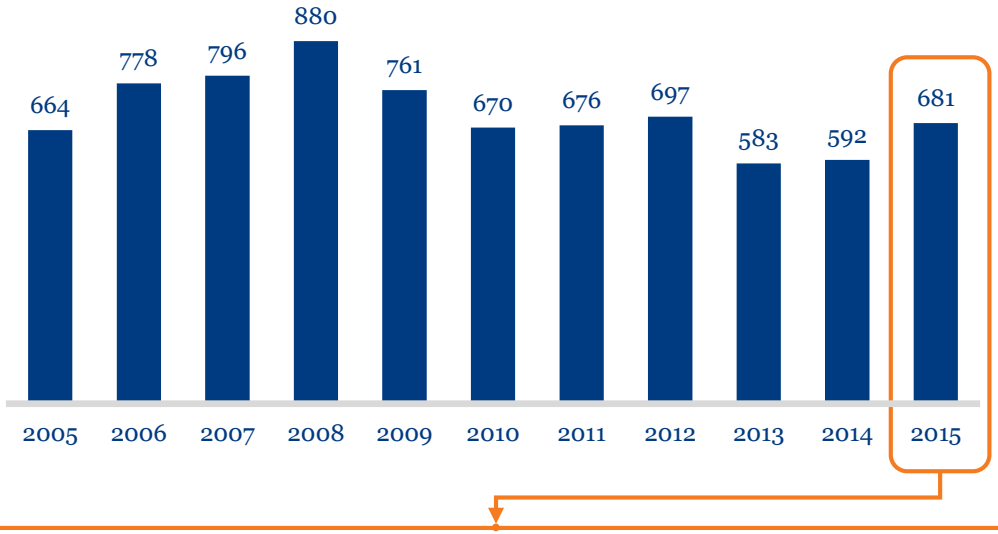
## Indice dei contenuti

1. I progressi della medicina
2. **Lo stato dell'arte della ricerca clinica in Italia**
3. Le prospettive per la ricerca clinica nel contesto italiano
4. Il contributo di Celgene alla ricerca clinica
5. La ricerca clinica: un valore per il paziente, il SSN e il Paese

## Studi clinici in Italia

- In Italia tra il 2005 e il 2015 sono stati realizzati più di 7.700 studi clinici
- Gli studi clinici autorizzati in Italia nel 2015 sono stati 681, in significativo rialzo rispetto al 2014, anche se ancora lontani dai livelli del 2008
- Nel 2015 quasi il 10% delle sperimentazioni ha coinvolto la popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni)
- Ad essere sperimentati sono stati soprattutto farmaci a base di principi attivi di natura chimica (66%) e biologica/biotecnologica (29%)

**Studi clinici autorizzati in Italia da AIFA,** 2005-2015




**Alcune caratteristiche degli studi clinici,** 2015

| | |
|---|---|
| Sperimentazioni dedicate solo al genere femminile | 5,8% |
| Sperimentazioni nella popolazione pediatrica | 9,6% |
| Sperimentazioni in malattie rare | 23,6% |

**Studi clinici per tipologia di medicinale,** 2015

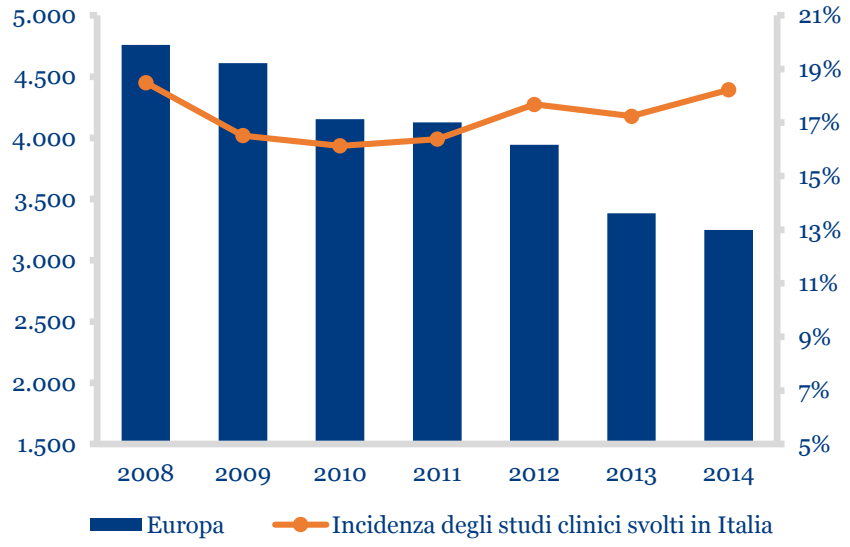
| | |
|---|---|
| Principio attivo di natura chimica | 65,6% |
| Principio attivo di natura biologica/biotecnologica | 29,2% |
| Terapie avanzate | 3,5% |
| Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica | 1,5% |
| Non classificato | 0,3% |

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 2016

## Studi clinici in Italia nel confronto europeo

- La contrazione iniziata nel 2009 nel numero di studi clinici autorizzati è un fenomeno che ha riguardato tutta l'Europa
- A differenza di quanto riscontrato nel nostro Paese, gli studi clinici autorizzati in Europa sono diminuiti ancora anche nel 2014
- Gli studi italiani rappresentano il 18,2% di tutti gli studi europei, in crescita di 1 punto percentuale rispetto al 2013
- In Europa, guardando ai Paesi più direttamente confrontabili con l'Italia, la Spagna è il Paese con il più alto numero di sperimentazioni per abitanti (8,2), seguita da Regno Unito (6,2) e Germania (5,5)
- Guardando anche ad altri Paesi europei spiccano le performance di Danimarca e Belgio con, rispettivamente, 23,9 e 21,7 studi clinici registrati per abitante

**Studi clinici autorizzati in Europa** (numero) **e incidenza degli studi clinici italiani** (%), 2008-2014



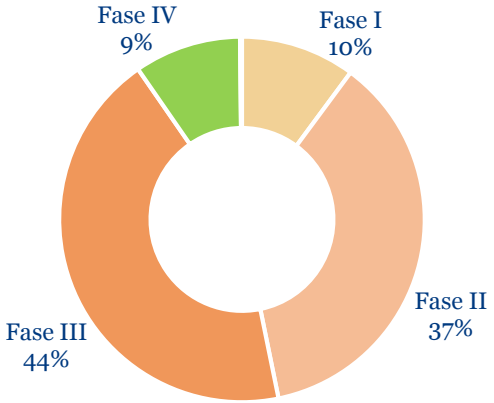

**Studi clinici per abitanti negli EU-Big 5** (%), dato cumulato 2009-2014

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA e Clinical Trials Register, 2016

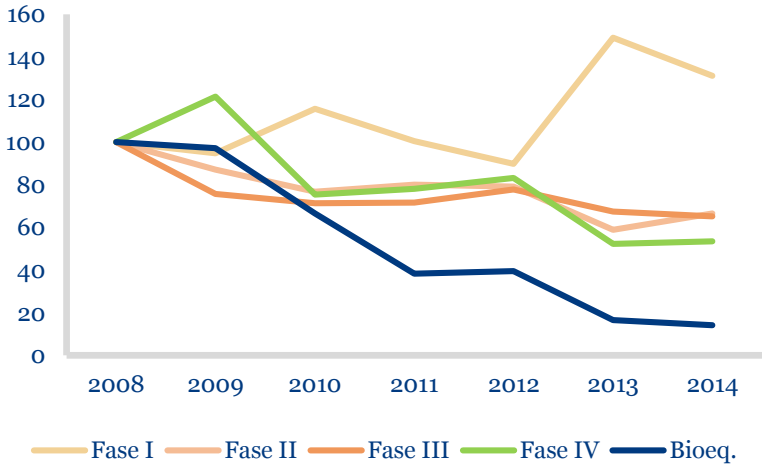
## Studi clinici in Italia per fase

- Le sperimentazioni di Fase II e Fase III rappresentano più dell'80% delle sperimentazioni complessive
- Gli studi di Fase I oggi raccolgono solo il 10% delle sperimentazioni complessive ma nel tempo sono gli unici ad essere cresciuti dal 2008 al 2014. Questo è un dato molto positivo poiché indica una maggiore vicinanza alla ideazione delle nuove cure e anche una maggiore capacità di condurre la ricerca
- Quanto detto, unito alla riduzione degli studi di Fase IV, potrebbe confermare la tendenza di uno spostamento verso sperimentazioni cliniche per farmaci in via di sviluppo e potenzialmente innovativi
- Le ricerche di Fase I si concentrano soprattutto nei centri universitari e negli IRCCS, dove è bassa la percentuale di studi di Fase IV

**Studi clinici autorizzati in Italia da AIFA per fase** (%), 2014




**Studi clinici autorizzati in Italia da AIFA per fase** (2008=100), 2008-2014

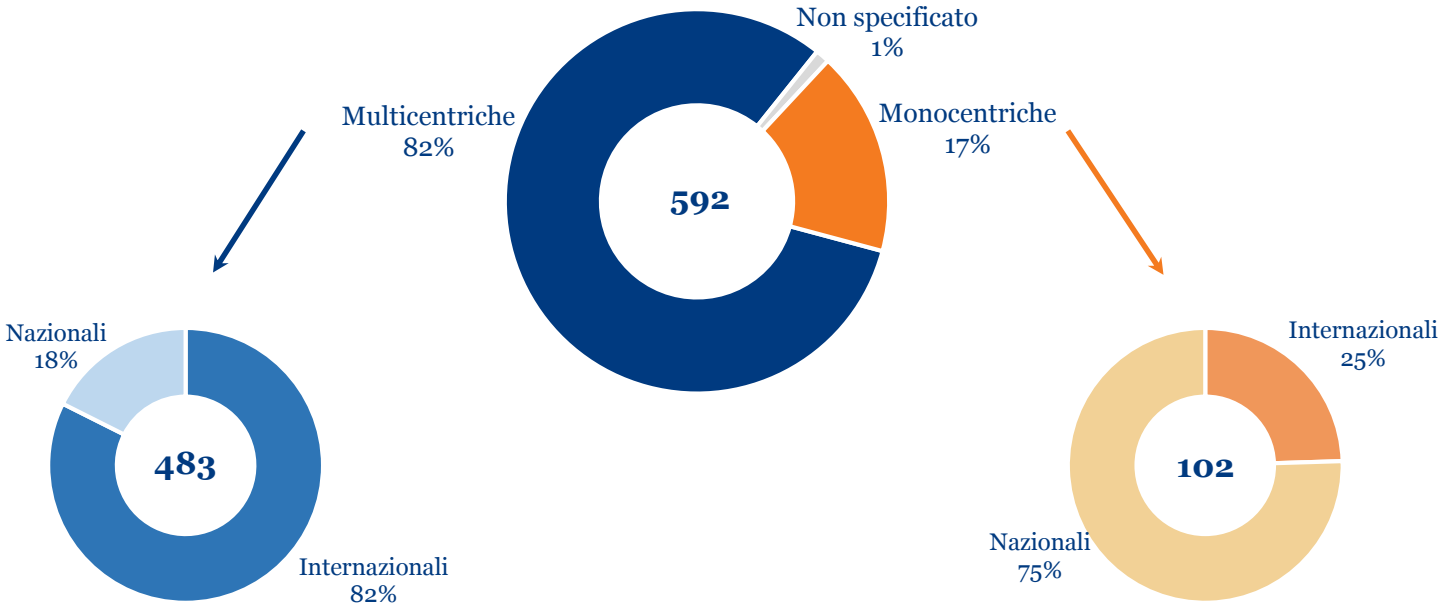



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 14° Rapporto nazionale sulle sperimentazioni cliniche, 2016

## La ricerca clinica italiana

- La ricerca italiana appare operare ben inserita nel contesto del sistema internazionale della ricerca clinica
- In Italia l'82% delle sperimentazioni cliniche sono multicentriche, quasi tutte internazionali
- Le sperimentazioni monocentriche (102, pari al 17% del totale) sono invece in larga parte nazionali (75%)

**Sperimentazioni autorizzate per numero di centri coinvolti,** 2014

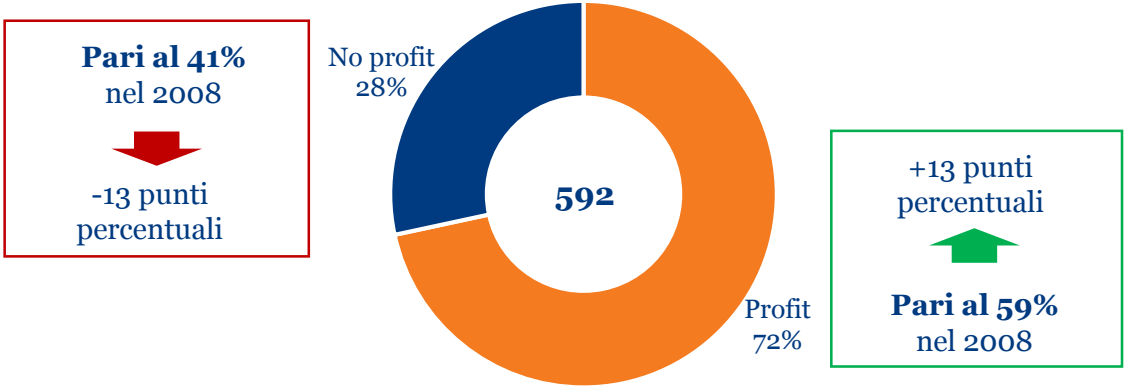



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 2016

## La ricerca indipendente

- Le sperimentazioni cliniche sono condotte principalmente da operatori profit (72% dei casi)
- La riduzione del numero di studi clinici registrata in questi anni non ha riguardato il numero di studi sostenuti da promotori profit, bensì quelli sostenuti da organizzazioni di tipo no-profit, passati dai 364 del 2008 ai 168 del 2014
- Per effetto di questa evoluzione, l'incidenza di studi promossi da enti profit è passata dal 59% del 2008 al 72% del 2014
- Le cause della riduzione delle sperimentazioni promosse da parte di organizzazioni no profit, derivano principalmente dalle ristrettezze di bilancio che hanno colpito le aziende sanitarie, gli ospedali e i policlinici universitari
- Gli sponsor profit fanno riferimento soprattutto alle multinazionali presenti nel nostro Paese

**Sperimentazioni autorizzate per ente promotore,** 2014

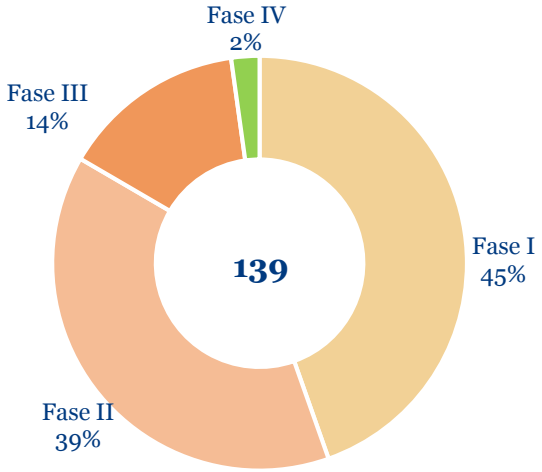



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 2016

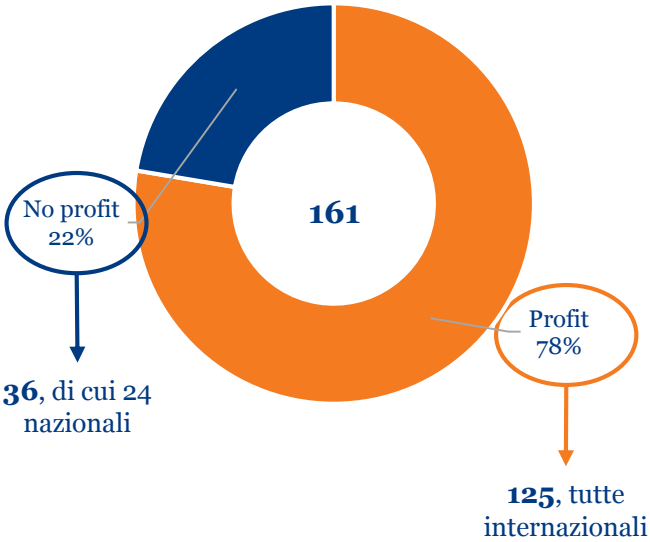
## La ricerca clinica sulle malattie rare

- Nel 2015, il 23,6% delle sperimentazioni (161) ha riguardato le malattie rare
- L'incidenza delle sperimentazioni per malattie rare sul totale delle sperimentazioni autorizzate è rimasta sostanzialmente stabile rispetto all'anno precedente, anche se in valore assoluto sono aumentate (da 139 a 161)
- Nel 2014 le sperimentazioni per le malattie rare si sono concentrate nella Fase I (45%) e Fase II (39%), contrariamente rispetto a quanto avviene per le altre sperimentazioni che si focalizzano soprattutto sulle Fasi II e III
- Anche per le malattie rare la maggior parte degli studi è condotto da enti profit (78%), in larga parte internazionali. Questo dato fa sperare nel possibile aumento di domande di registrazione per farmaci mirati a trattare queste patologie
- Gli enti no profit che hanno sponsorizzato sperimentazioni su malattie rare sono per lo più nazionali

**Studi clinici autorizzati in Italia per malattie rare per fase** (%), 2014




**Sperimentazioni autorizzate per malattie rare per ente promotore,** 2015




Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 2016

# Le aree di focalizzazione della ricerca clinica italiana

- La prima specializzazione della ricerca clinica italiana è stabilmente nel campo oncologico, seguita da quella sui farmaci del sistema nervoso e cardiovascolare
- Le sperimentazioni in campo oncologico rappresentano il 39% del totale, mentre quelle relative al sistema nervoso e cardiovascolare rappresentano rispettivamente il 7% e il 6%

**Sperimentazioni cliniche autorizzate per area terapeutiche,** 2014

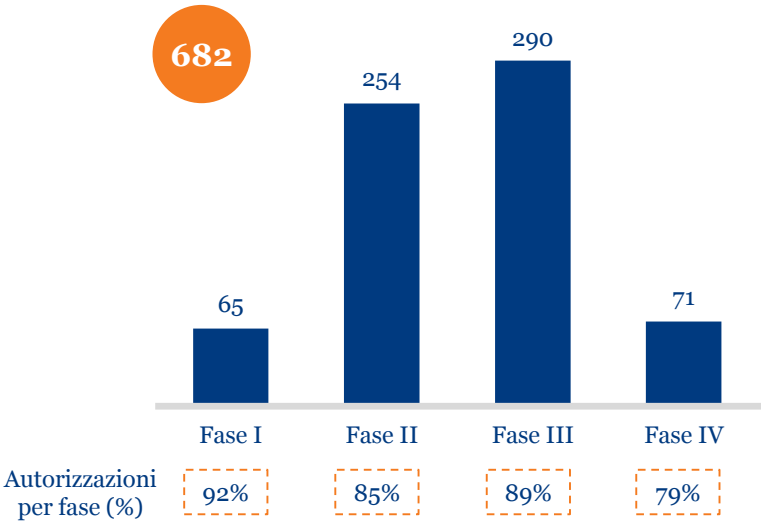
| Area terapeutica | # |
|---|---|
| Neoplasie | 230 |
| Malattie sistema nervoso | 41 |
| Malattie sistema cardiovascolare | 38 |
| Malattie sistema ematico e linfatico | 36 |
| Malattie vie respiratorie | 23 |
| Malattie sistema immunitario | 21 |
| Malattie virali | 21 |
| Malattie sistema muscolo-scheletrico | 19 |
| Malattie metabolismo e della nutrizione | 17 |
| Malattie e anomalie neonatali | 14 |
| Malattie pelle e tessuto connettivo | 14 |
| Infezioni batteriche e micotiche | 13 |
| Malattie apparato digerente | 13 |
| Malattie sistema endocrino | 10 |
| Anestesia e analgesia | 8 |
| Disturbi mentali | 8 |
| Fenomeni sistema immunitario | 8 |
| Malattie occhio | 6 |
| Fenomeni metabolici | 5 |
| Malattie apparato urogenitale femminile | 5 |
| Segni e sintomi di condizioni patologiche | 5 |
| Fenomeni genetici | 3 |
| Procedure chirurgiche operative | 3 |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 3 |
| Fenomeni fisiologici dell'apparato digerente e orale | 2 |
| Malattie apparato urogenitale maschile | 2 |
| Fenomeni fisiologici apparato circolatorio e respiratorio | 2 |
| Fenomeni fisiologici oculari | 2 |
| Altro | 9 |
| Non specificato | 11 |

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 2016

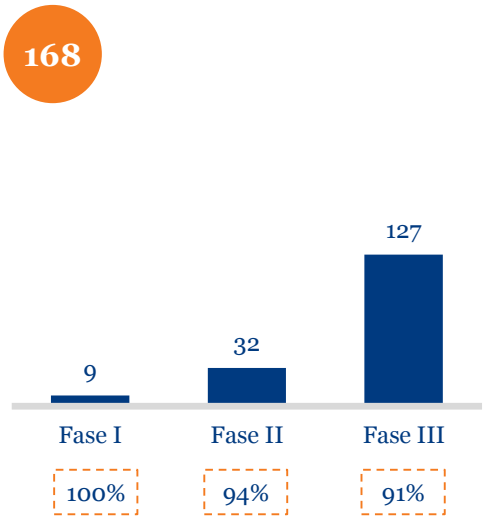
## Ricorso allo scientific advice

- La consulenza scientifica fornita da AIFA a chi sviluppa un farmaco nelle prime fasi di sviluppo di un farmaco aumenta i tassi di successo dello studio e riduce i tempi complessivi di accesso
- Anche a livello EMA, guardando alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio è emerso che due programmi su tre presentati per la consulenza scientifica presentavano disegni di studio inadeguati a generare i dati per la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale
- Le Aziende Farmaceutiche fanno sempre più ricorso allo strumento dello Scientific Advice: 168 sperimentazioni cliniche sul totale (di cui 127 in fase III) avevano ottenuto una consulenza scientifica da parte di Autorità Regolatorie (EMA o nazionali)
- Il ricorso allo scientific advice ha consentito un incremento delle autorizzazioni in ogni fase del processo di sperimentazione clinica

**Sperimentazioni per fase** (numero), 2014




**Sperimentazioni con scientific advice per fase** (numero), 2014




Fonte: The European House – Ambrosetti su dati AIFA, 2016

## Indice dei contenuti

1. I progressi della medicina

2. Lo stato dell'arte della ricerca clinica in Italia

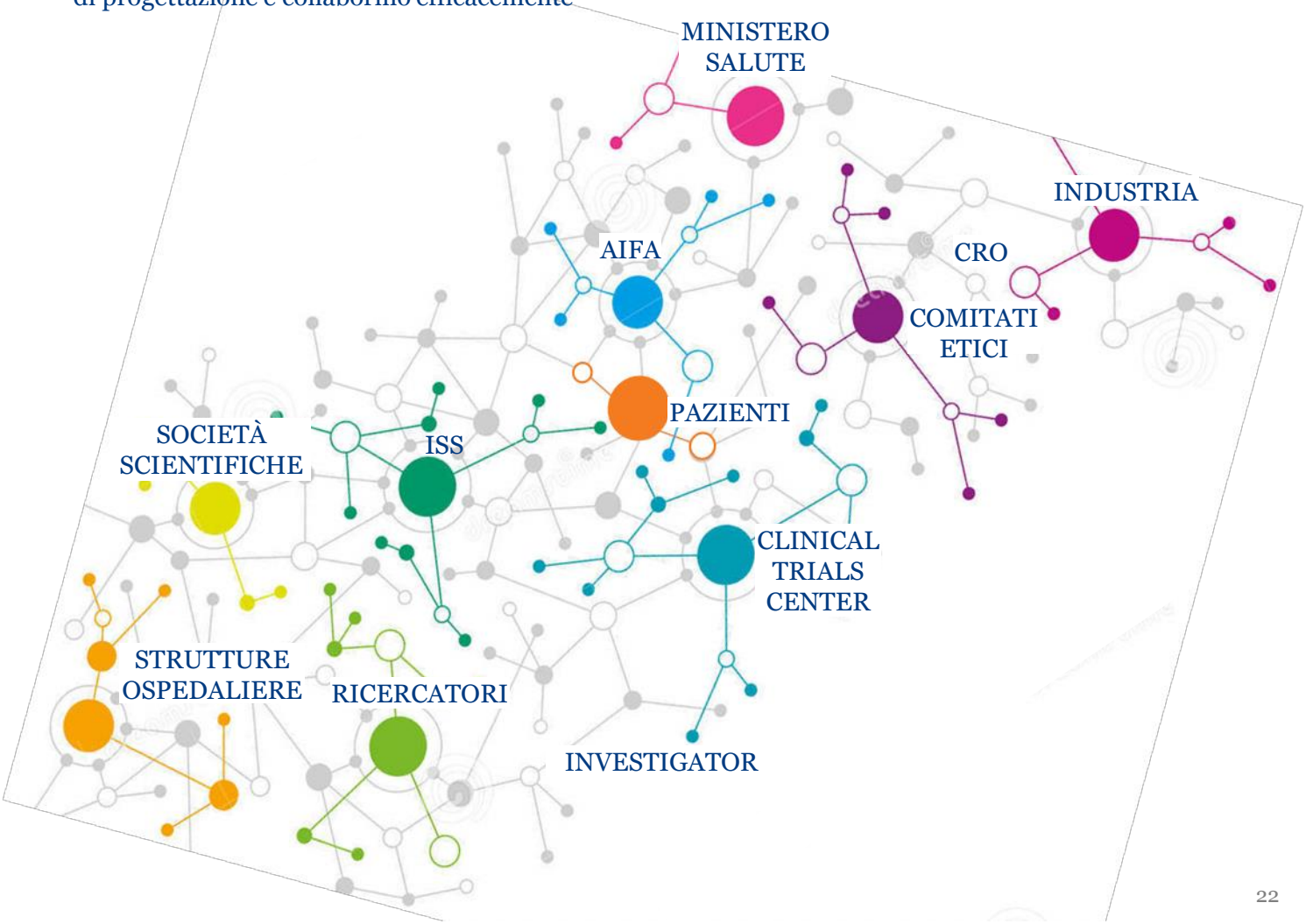
3. **Le prospettive per la ricerca clinica nel contesto italiano**

4. Il contributo di Celgene alla ricerca clinica

5. La ricerca clinica: un valore per il paziente, il SSN e il Paese

## La rete degli attori coinvolti nella ricerca clinica

- La ricerca clinica è un processo complesso che richiede il coinvolgimento di una molteplicità di attori
- Al fine della massimizzazione dei risultati della ricerca clinica è necessario che tutti gli stakeholder siano coinvolti fin dalle fasi iniziali di progettazione e collaborino efficacemente
- Attualmente l'intero processo di sperimentazione e l'interazione tra i diversi attori presentano alcune aree di inefficienza su cui lavorare per migliorare l'attrattività dell'intero sistema



## La ricerca indipendente

- La ricerca indipendente è una componente prioritaria dell'assistenza sanitaria e svolge un ruolo fondamentale all'interno del SSN poiché contribuisce a:
  - studiare popolazioni di pazienti per le quali sono necessarie maggiori informazioni
  - ottenere maggiori informazioni su profilo di efficacia e tollerabilità dei farmaci quali ad esempio l'incidenza di eventi avversi su ampie popolazioni
  - migliorare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza alla terapia
  - valutare l'efficacia dei farmaci nella reale pratica clinica
- Nonostante ciò la ricerca indipendente nel nostro Paese appare sottodimensionata soprattutto a causa di:
  - livelli di finanziamento limitati
  - criticità nella regolamentazione
- In aggiunta un contesto poco favorevole per i ricercatori (accoglienza di ricercatori stranieri, salari bassi, budget di ricerca limitati, ecc.) ha favorito il fenomeno del «brain drain»

Negli ultimi 3 anni il Ministero della Salute ha assegnato 820 milioni di euro, pari al 51% dell'investimento in sviluppo

Nel 2016:
- ✓ AIFA si è impegnata ogni anno a pubblicare dei bandi per la ricerca indipendente
- ✓ Il CIPE ha stanziato 2,5 miliardi di euro per la ricerca, un quarto dei quali sarà destinato alla ricerca sanitaria

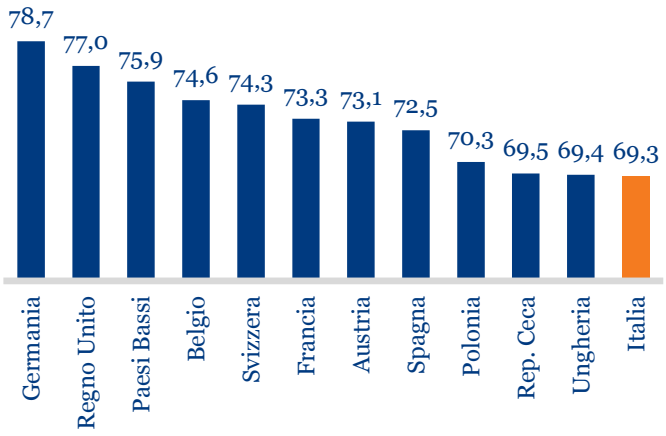
Il Decreto del Ministero della Salute (17-12-2004) dichiara l'impossibilità di utilizzare i dati della ricerca no-profit a fini registrativi o per lo sviluppo industriale del farmaco

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Ministero della Salute e fonti legislative, 2016

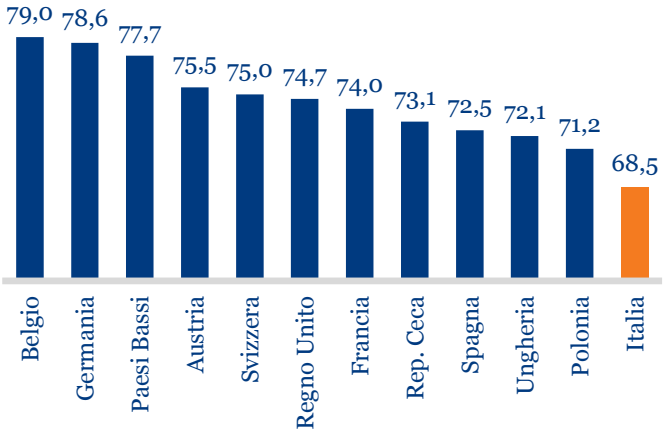
## L'attrattività del sistema di ricerca clinica italiano

- In un confronto europeo del 2013 (12 Paesi monitorati), il sistema di ricerca clinica italiano risulta poco attrattivo, nonostante la elevata qualità dei ricercatori e dei centri di ricerca del nostro Paese e il grande bacino potenziale di pazienti
- Il nostro sistema della ricerca appare fanalino di coda per accessibilità e trasparenza delle informazioni necessarie per avviare uno studio clinico e per capacità di risposta dei Comitati Etici nel processo di valutazione
- Altri fattori ostativi per l'attrattività del sistema sono i vincoli burocratici e la minore capacità di attrarre investimenti
- I principali Clinical Trial Center italiani hanno identificato una serie di priorità sulle quali lavorare per recuperare il gap di produttività:
  - semplificazione delle regole e dei processi da parte degli enti regolatori
  - collaborazione crescente – pur fra enti del tutto autonomi – e partnership efficaci fra strutture pubbliche e aziende private

**Accessibilità e trasparenza delle informazioni necessarie per avviare uno studio clinico**
(score da 1 a 100)




**Capacità di risposta dei Comitati Etici nel processo di valutazione**
(score da 1 a 100)




Fonte: The European House – Ambrosetti su dati British Medical Journal, 2014

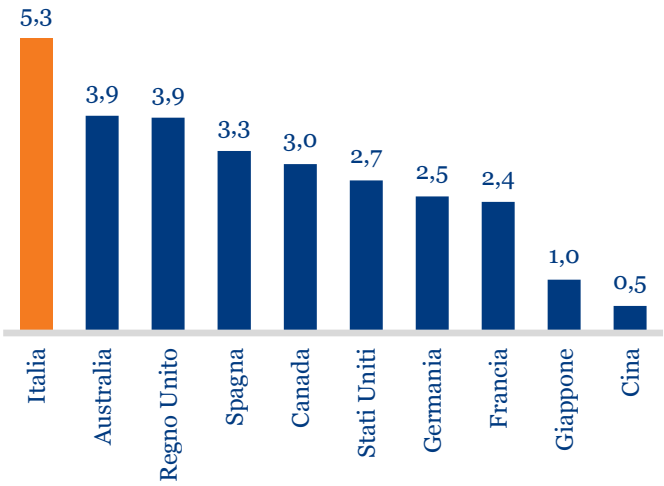
## Fattori che favoriscono l'attrattività - Qualità della ricerca italiana

**CATEGORIA: MEDICINA**

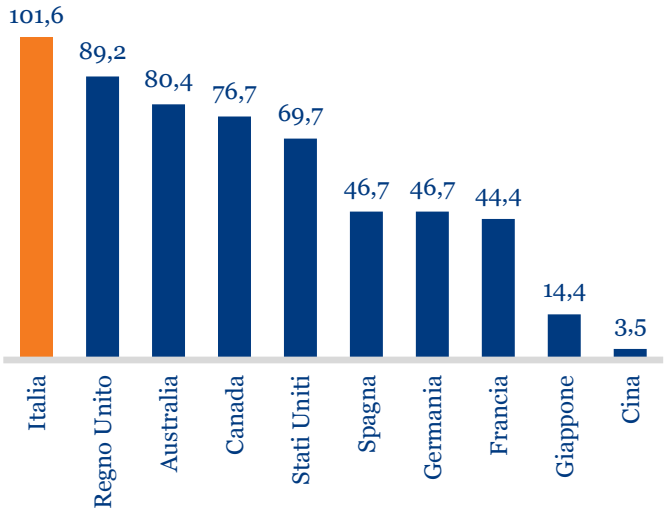
- Il Paese è nella top 10 mondiale per numero di pubblicazioni realizzate in ambito medico nel periodo 1996-2015 (al 7° posto con quasi 456.000 pubblicazioni)
- Tra i Paesi compresi nella top 10, il nostro Paese è saldamente al 1° posto per numero di pubblicazioni per ricercatore (5,3) e per numero di citazioni per ricercatore (101,6)

| | | **Pubblicazioni (numero), 1996-2015** |
|---|---|---|
| 1 | Stati Uniti | 2.973.705 |
| 2 | Regno Unito | 851.600 |
| 3 | Germania | 709.308 |
| 4 | Giappone | 628.940 |
| 5 | Cina | 505.719 |
| 6 | Francia | 488.872 |
| 7 | **Italia** | **455.815** |
| 8 | Canada | 396.416 |
| 9 | Spagna | 329.518 |
| 10 | Australia | 304.905 |

**Pubblicazioni per ricercatore** (numero), media 1996-2015




**Citazioni per ricercatore** (numero), media 1996-2015




Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Scimago, 2016

## Fattori che favoriscono l'attrattività - La rete degli IRCCS e i Clinical Trial Center

- Gli Istituti di Ricovero e Cura (IRCCS) «che, secondo standard di eccellenza, perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico ed in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari»
- Gli IRCCS ricoprono un ruolo fondamentale in quanto svolgono una ricerca che deve trovare necessariamente sbocco in applicazioni terapeutiche negli ospedali
- Negli IRCCS lavorano 10.000 ricercatori che negli ultimi 3 anni hanno realizzato 300 trials clinici

- Oltre agli IRCCS in Italia sono presenti molti altri poli di eccellenza in cui si svolge ricerca di qualità
- Oggi i principali centri in cui si fa ricerca, si sono dotati di un proprio Clinical Trial Center, strutture in grado di gestire a 360 gradi tutte le problematiche relative a una sperimentazione clinica*

(*) Tra i compiti figurano: l'organizzazione e l'implementazione delle sperimentazioni cliniche, la gestione dei rapporti con l'industria committente e con i comitati etici, la raccolta dei dati e la produzione dei documenti per la pubblicazione sulle riviste scientifiche

**Localizzazione degli IRCCS sul territorio nazionale**, 2015

*I Clinical Trial Center stanno producendo segnali positivi:*

- *sul piano delle performance scientifiche*
- *sulla capacità di attrarre progetti di ricerca finanziati da aziende private o enti pubblici*

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Ministero della Salute, 2016

## Fattori che limitano l'attrattività - I tempi per avviare uno studio clinico

- In Italia sussistono ancora molti limiti di natura burocratica: ad esempio, il tempo necessario ad avviare uno studio clinico in Italia è circa il 50% in più che nella media europea
- In Italia sono necessarie 17 settimane per avviare uno studio clinico contro le 5 del Regno Unito, le 9 della Germania e le 12 della Francia
- Un dato preoccupante è che dal 2012 ad oggi si è addirittura osservato un aumento significativo dei tempi medi autorizzativi di 4 settimane (1 mese)

**Tempo medio per l'avvio di studi clinici negli EU-Big 5** (settimane), 2014

*È indubbio che in Italia vi sia un eccesso di burocrazia e di sovra-regolamentazione. Tra gli ostacoli di recente introduzione si annoverano:*

- ✓ *Il rallentamento dei processi autorizzativi per gli studi clinici con centralizzazione dell'Autorità Competente*
- ✓ *Il mancato recepimento della normativa europea per l'autorizzazione e il monitoraggio di studi clinici*
- ✓ *Poca chiarezza nei ruoli e nelle responsabilità dei Comitati Etici (CE) 'coordinatori' e 'satelliti' per prevenire duplicazioni*
- ✓ *Un eccesso di fiscalità per la ricerca clinica con il duplice onere dell'indeducibilità sul farmaco per studi clinici indipendenti o concesso in Usi Compassionevoli (D.M. 8/5/2003) e dell'indetraibilità dell'IVA relativa*

Fonte: «Il ruolo dell'ecosistema dell'innovazione nelle scienze della vita per la crescita e la competitività dell'Italia», The European House – Ambrosetti, 2015

## Fattori che limitano l'attrattività – La numerosità dei Comitati Etici

- Il Comitato Etico è chiamato, per ciascuna sperimentazione, a esprimere il proprio parere favorevole, previa la mancata approvazione
- Il Comitato verifica:
  - l'applicabilità della sperimentazione proposta valutandone il razionale
  - l'adeguatezza del protocollo (obiettivi, disegno, conduzione, valutazione dei risultati)
  - la competenza e l'idoneità dei ricercatori
- Il Comitato infine valuta tutti gli aspetti etici, con particolare riferimento al consenso informato e alla tutela e riservatezza dei dati per salvaguardare i pazienti coinvolti

- In Italia sono attivi 96 Comitati Etici: seppur in diminuzione rispetto a qualche anno fa (se ne contavano 270), sono ancora troppi rispetto agli altri Paesi Europei (quasi il doppio). L'elevata numerosità impatta negativamente sulla velocità dell'iter approvativo
- Sussistono anche criticità:
  - circa i requisiti di terzietà e indipendenza di questi Comitati, i cui membri sono nominati dalle autorità sanitarie
  - in merito alla non omogeneità delle procedure di valutazione adottate dai singoli Comitati

**Prima della riforma:**

Con la Legge Balduzzi (L. 189/2012; riorganizzazione della rete dei comitati etici)

**96**

↓

*«Un comitato per ogni milione di abitanti, fatta salva la possibilità di prevedere un ulteriore comitato etico, con competenza estesa a uno o più istituti di ricovero e cura a carattere scientifico»*

**In Europa:**

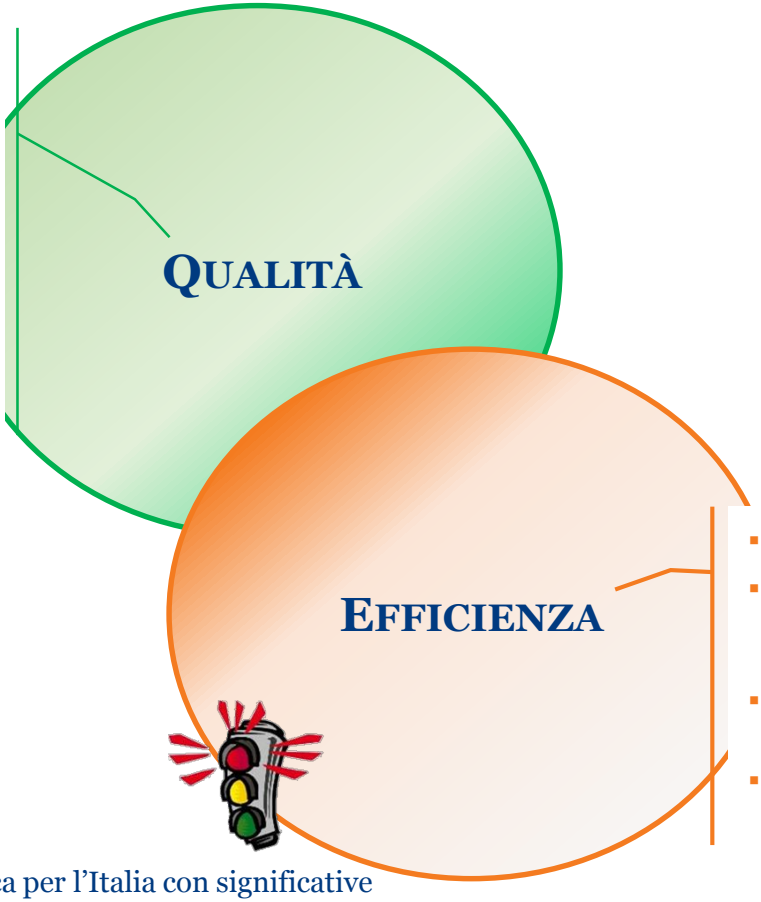
**Tra 40 e 50 i Comitati Etici attivi**

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Comitati Etici Italiani e AIFA, 2015

## L'attrattività e la competitività della ricerca clinica italiana

- La competizione tra Paesi per intercettare le attività di ricerca clinica e le relative risorse è in costante aumento e coinvolge sempre più Paesi
- Diversi sono i fattori sui quali agire per aumentare l'attrattività del Paese e quindi la sua competitività a livello internazionale

- Qualità nelle cure
- Reputation e competenze delle sperimentazione
- Qualità produzione scientifica
- Esperienza dello staff
- Aderenza al protocollo




- Certezza dei tempi
- Tempi complessivi di attivazione dei Centri coinvolti nel Paese
- Standardizzazione dei modelli di valutazione
- Tempi di reclutamento pazienti

Area critica per l'Italia con significative ripercussioni negative sull'attrattività della nostra ricerca clinica

## Sviluppi recenti delle regolamentazione sulla sperimentazione clinica

### **Regolamento 536/2014 sullo sviluppo di nuovi farmaci** (in vigore dal 2018)

**Obiettivo:**

- Colmare le lacune normative attuali per quanto riguarda la valutazione e l'autorizzazione di studi clinici multinazionali e favorire una maggiore armonizzazione tra gli Stati Membri

**Principali novità:**

- Regolamento Patient centered, con la partecipazione di rappresentanti dei Pazienti che parteciperanno al processo di valutazione
- **1** sola autorità competente nazionale che sarà referente e fornirà una prima valutazione dei trials sulla base della quale le autorità competenti degli altri stati membri forniranno i propri commenti e la loro decisione finale sull'autorizzazione
- **1** protocollo di studio identico in tutti gli stati coinvolti, con una trasparenza totale e regole uguali per ogni stato membro grazie al coordinamento tra le varie agenzie regolatorie del farmaco

### **Disegno di Legge Lorenzin** (maggio 2016)

**Obiettivo:**

- Continuare nella riorganizzazione della sperimentazione clinica avviata con la Legge Balduzzi

**Principali novità:**

- Individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle varie fasi delle sperimentazioni cliniche, delle modalità per il sostegno all'attivazione ed all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I e delle modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti d'interesse
- Semplificazione degli adempimenti formali per la presentazione della domanda per il parere del comitato etico e per la conduzione e valutazione degli studi clinici e delle procedure per l'impiego a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività
- Revisione delle procedure di valutazione e autorizzazione di una sperimentazione
- Applicazione dei sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche

Fonte: The European House – Ambrosetti su fonti legislative, 2016

## Il nuovo progetto fast track

- La Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità del Ministero della Salute, insieme ad AIFA e Istituto Superiore di Sanità (ISS) sta lavorando a una procedura veloce (Fast Track) per le valutazioni delle sperimentazioni dei farmaci e dei dispositivi medici che assicuri tempi certi e misurabili
- La misura, oltre che garantire tempi certi, vuole responsabilizzare tutti gli attori del processo
- Si tratta di una procedura volontaria che può essere sottoscritta da tutti gli stakeholder coinvolti nel processo di ricerca clinica

**La procedura «Fast track»**

**AIFA**
Emana il provvedimento di autorizzazione/diniego per la sperimentazione entro 60 giorni dal ricevimento di una domanda valida, dopo aver ricevuto il parere dell'ISS

**COMITATO ETICO**
Formula il proprio parere entro 30 giorni dalla richiesta; richiede eventuali chiarimenti/integrazioni al promotore che ha 12 giorni per rispondere

**DG del CENTRO CLINICO**
Garantisce entro 3 giorni dal parere del Comitato Etico la definizione del contratto economico

- Il mancato rispetto dei tempi definiti da parte del Comitato o del Direttore Generale per il 5% dei processi assegnati determina l'esclusione dalla procedura per 6 mesi
- Per il promotore il superamento dei tempi previsti comporta l'uscita dalla procedura

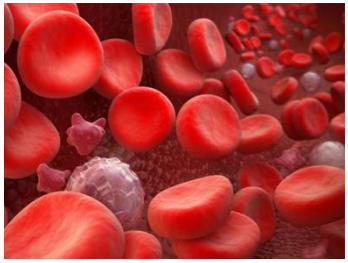
Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Ministero della Salute, 2016

## Indice dei contenuti

1. I progressi della medicina
2. Lo stato dell'arte della ricerca clinica in Italia
3. Le prospettive per la ricerca clinica nel contesto italiano
4. **Il contributo di Celgene alla ricerca clinica**
5. La ricerca clinica: un valore per il paziente, il SSN e il Paese

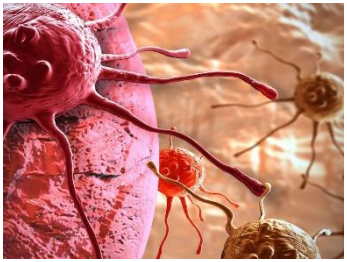
## Celgene: da start up ad azienda affermata nel panorama mondiale

- Celgene nasce negli Stati Uniti nel 1986 ed è presente in Italia dal 2006
- È un'azienda biofarmaceutica leader nel settore dell'onco-ematologia e dei tumori solidi ed è fortemente orientata alla ricerca e innovazione investendo in ricerca e sviluppo oltre il 30% del suo fatturato contro un media del settore del 14,4%
- Le aree di maggior interesse sono l'ematologia e l'oncologia; con un nuovo ambito di sviluppo nelle patologie infiammatore immuno-mediate



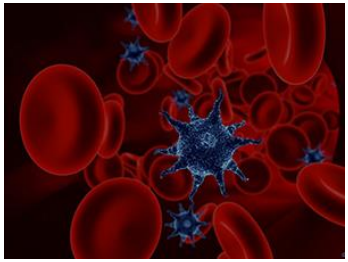
**EMATOLOGIA**

È l'area terapeutica da cui ha avuto inizio l'attività di Celgene con le ricerche per il trattamento del mieloma multiplo



**ONCOLOGIA**

È stata la seconda area terapeutica di interesse e sviluppo di Celgene



**INFIAMMAZIONE E IMMUNOLOGIA**

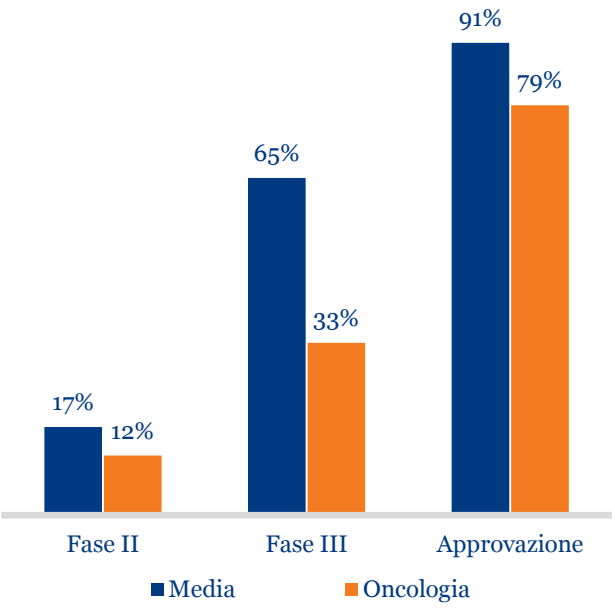
L'attenzione è rivolta ad alcune malattie infiammatorie e immunomediate invalidanti, quali la psoriasi e l'artrite psoriasica. Forte è anche l'impegno ricerca in aree quali la malattia di Crohn e la sclerosi multipla

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati societari, 2016

## La complessità delle aree terapeutiche presidiate da Celgene

- Celgene è impegnata nella R&S di farmaci per il trattamento di malattie onco-ematologiche, come il mieloma multiplo, le sindromi mielodisplastiche, la leucemia acuta mieloide e di malattie oncologiche, come il tumore metastatico della mammella, il carcinoma del pancreas e il tumore del polmone
- Le attività di R&S nel settore farmaceutico, come già ricordato, sono ad alto rischio e nel campo dell'oncologia, area chiave fino ad oggi per Celgene, i rischi sono di gran lunga maggiori

**Probabilità che un farmaco arrivi sul mercato per fase**, 2014




**Tasso di successo degli studi clinici di fase 3 in oncologia e onco-ematologia**

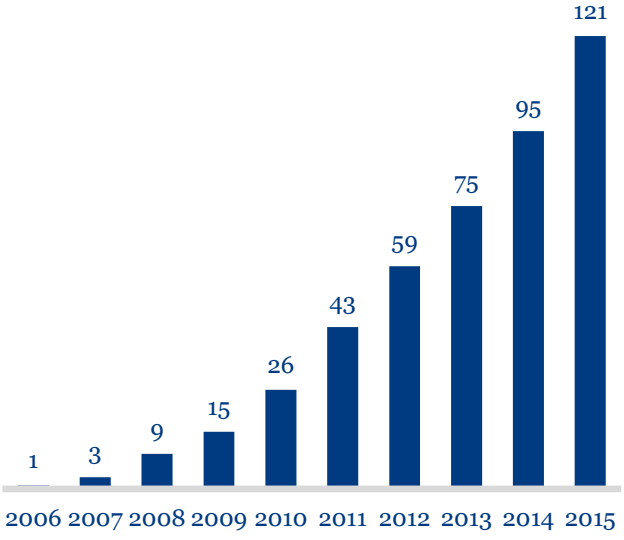
| | Studi di fase 3 (complessivo) | % successi |
|---|---|---|
| Polmone | 62 | 23% |
| Leucemia | 55 | 51% |
| Mieloma multiplo | 15 | 60% |
| Linfoma | 37 | 54% |
| Tratto gastrointestinale | 75 | 37% |
| Mammella | 58 | 29% |
| Ginecologico | 25 | 36% |
| Genitourinario | 51 | 35% |
| Testa-collo/tiroide | 18 | 22% |
| Sarcoma/GIST | 18 | 39% |
| Sistema nervoso centrale | 13 | 23% |
| Totale | **452** | **37%** |

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati MedNous e Toniatti et al, Cancer Discovery 2013

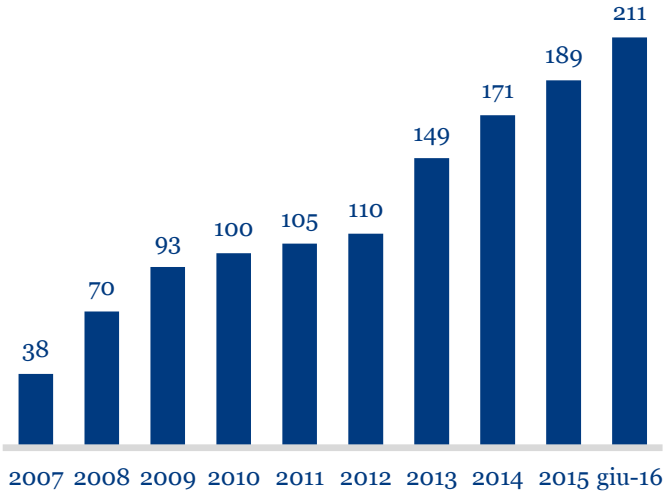
## Il contributo di Celgene al sistema in Italia

- Celgene dal 2006 ad oggi ha investito in Italia in ricerca e sviluppo più di 120 milioni di euro
- Gli investimenti consentiranno di avere in futuro farmaci sempre più innovativi che rispondano a bisogni non soddisfatti in questo momento da altre terapie
- Celgene in questi anni ha visto aumentare significativamente anche il numero di dipendenti (oltre 200 a giugno 2016 ), il 95% dei quali in possesso di un titolo di laura, un master o un dottorato
- L'attenzione dell'azienda alla ricerca è testimoniata anche dalle risorse umane impiegate in quest'attività: più del 25% dell'organico complessivo contro una media nazionale pari al 10%

**Investimenti in R&S** (cumulata, in milioni di euro), 2006-2015




**Dipendenti** (numero), 2007-giugno 2016

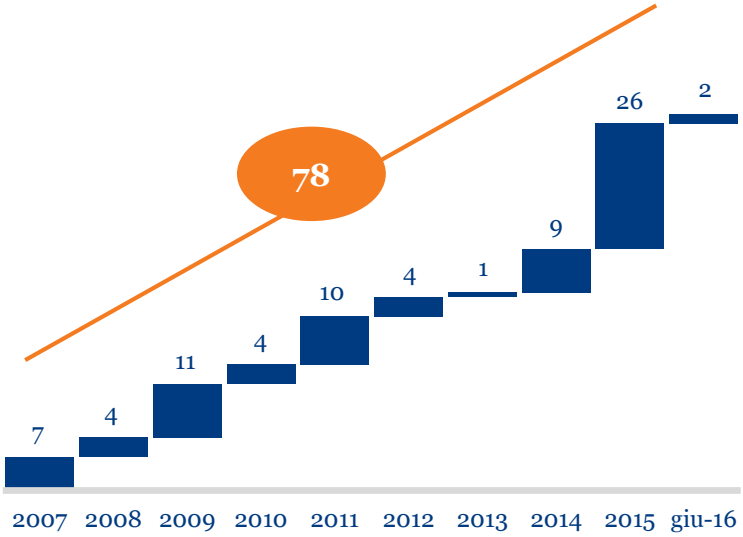



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Celgene Italia, 2016

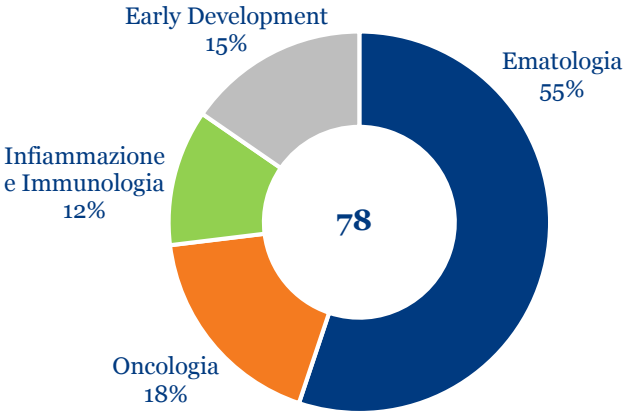
## Il contributo di Celgene al sistema in Italia

- Dal 2007 ad oggi sono stati realizzati e sono in fase di esecuzione ben 78 studi clinici, con un significativo aumento negli ultimi anni
- Il 55% di questi sono nell'ambito dell'ematologia, il 18% nell'oncologia e il 12% nell'area Infiammazione e Immunologia
- Particolarmente importanti sono anche gli studi nell'Early Development (fase precoce di sviluppo di un farmaco) che rappresentano il 15% degli studi complessivi

**Numero complessivo di studi clinici**, 2007-giugno 2016




**Studi clinici per area terapeutica**, 2007-giugno 2016

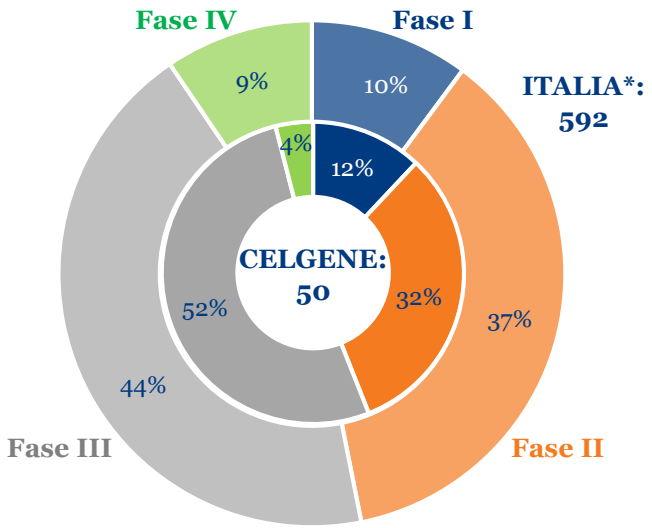



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Celgene Italia, 2016

## Una fotografia degli studi clinici di Celgene

- Attualmente (giugno 2016) in Italia sono attivi 48 studi clinici e 2 PASS (Post-Authorisation Safety Studies)
- L'84% degli studi si concentra nelle Fasi II (32%) e III (52%)
- Rispetto ai dati nazionali, Celgene presenta una quota maggiore di studi di Fase I (12% vs. 10%) e Fase III (52% vs. 44%)
- In aggiunta ai 48 studi clinici attivi e ai 2 PASS, sono in fase preliminare:
  - 4 studi di fase 1
  - 5 studi di fase 2
  - 4 studi di fase 3
- L'area dell'ematologia assorbe la maggior parte delle risorse investite negli studi clinici

**Studi clinici per fase, confronto Celgene** (giugno 2016) **e Italia**




(*) I dati per l'Italia si riferiscono al 2014

**Riparto degli investimenti negli studi clinici oggi attivi per area terapeutica,** giugno 2016

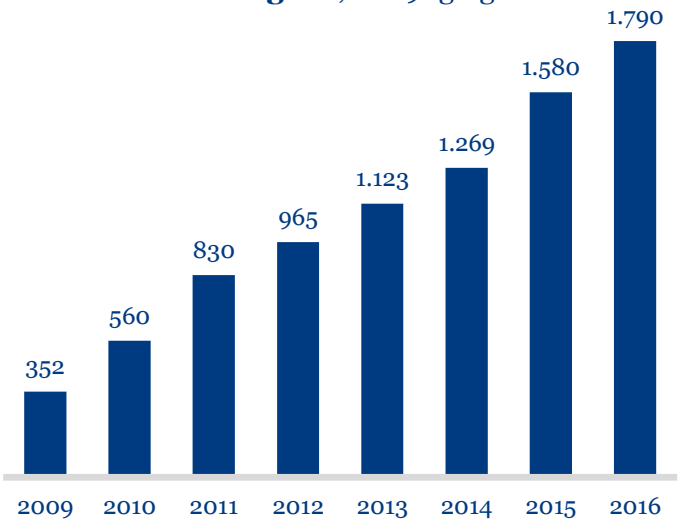
| | |
|---|---|
| Ematologia | 68,6% |
| Oncologia | 16,7% |
| Early Development | 9,8% |
| Immunologia &Infiammazione | 4,8% |

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Celgene Italia e AIFA, 2016

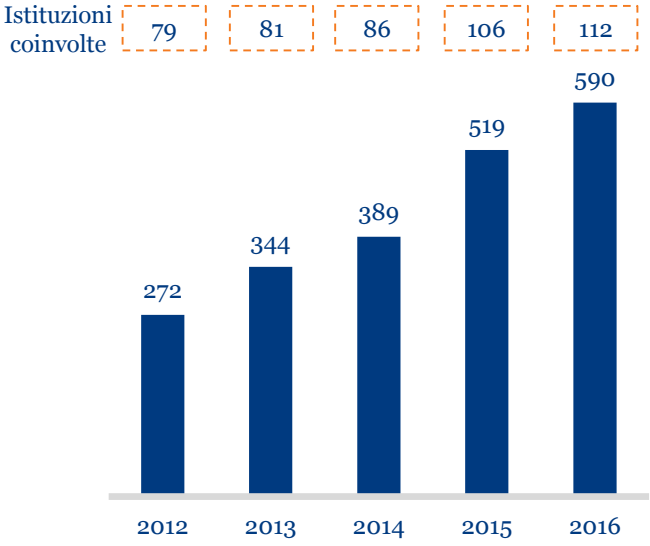
## I pazienti e i centri coinvolti

- In Italia i pazienti coinvolti oggi sono 1.790, quintuplicati dal 2009 ad oggi
- Celgene in Italia ha avviato 590 collaborazioni in 112 centri tra università e ospedali localizzati in ben 19 Regioni italiane
- Analogamente a quanto avvenuto con il numero di pazienti, anche il numero di collaborazioni e il numero di centri «partner» è aumentato significativamente negli anni

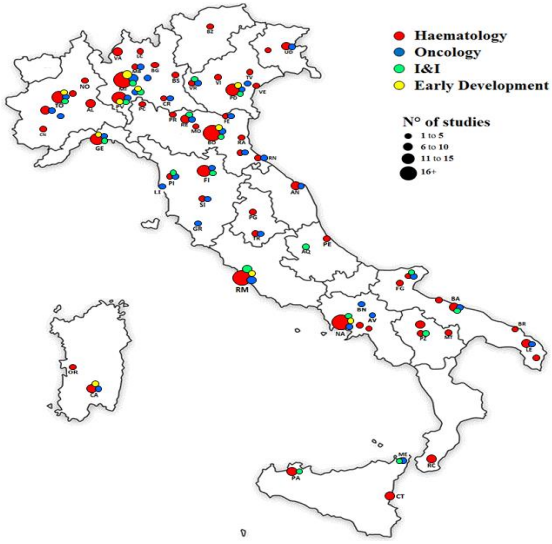
**Numero di pazienti coinvolti negli studi clinici di Celgene**, 2009- giugno 2016




**Numero di collaborazioni attive e Istituzioni coinvolte**, 2012- giugno 2016




**Localizzazione dei centri che collaborano con Celgene**

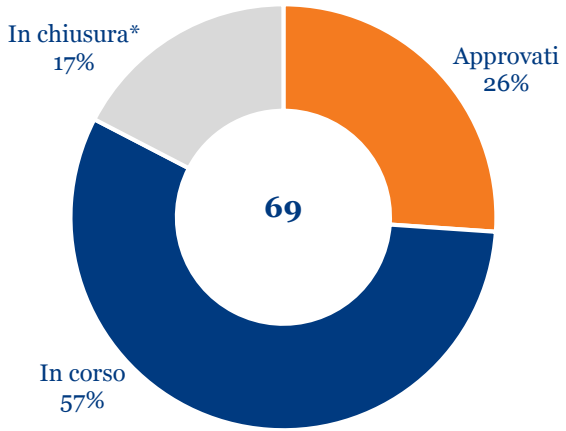



Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Celgene Italia, 2016

## Il supporto alla ricerca clinica indipendente

- Celgene riveste un ruolo importante anche nella ricerca indipendente
- In Italia attualmente Celgene sta supportando 69 studi clinici , il 57% dei quali è in corso e il 17% è in chiusura, arruolando quasi 14.200 pazienti
- L'azienda è aperta anche alla collaborazione e al supporto di progetti pre-clinici, con ben 7 studi in corso e 2 approvati
- In un confronto europeo, la filiale italiana di Celgene è quella in cui viene condotto il maggior numero di studi accademici

**Studi accademici supportati da Celgene per stato di avanzamento**




(*) Arruolamento chiuso

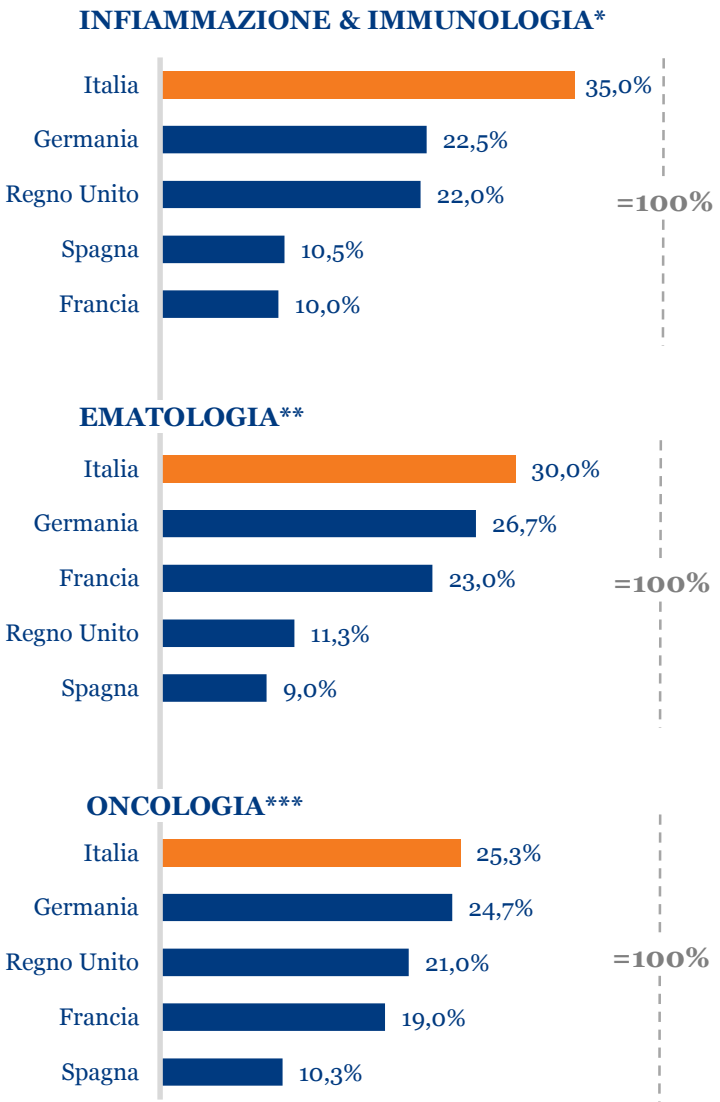
**Studi accademici supportati da Celgene negli EU-Big 5,** 2007-giugno 2016

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati Celgene Italia, giugno 2016

## Le pubblicazioni degli studi clinici sponsorizzati da Celgene

- Analizzando le pubblicazioni sugli studi clinici sponsorizzati da Celgene emerge come l'Italia, tra i Paesi EU-Big 5, detenga il primato di output realizzati in ciascuna delle 3 aree terapeutiche di interesse per l'azienda
- L'area dell'Infiammazione e Immunologia è quella per cui il divario tra l'Italia e gli altri Paesi è più significativo

**Pubblicazioni di Celgene negli EU-Big 5**
(riparto percentuale), 2005- giugno 2016




(*) Sono state considerate le pubblicazioni su Psoriasi e Artrite psoriasica

(**) Sono state considerate le pubblicazioni su Mieloma Multiplo, Sindrome mielodisplastiche e Linfomi non-Hodgkin

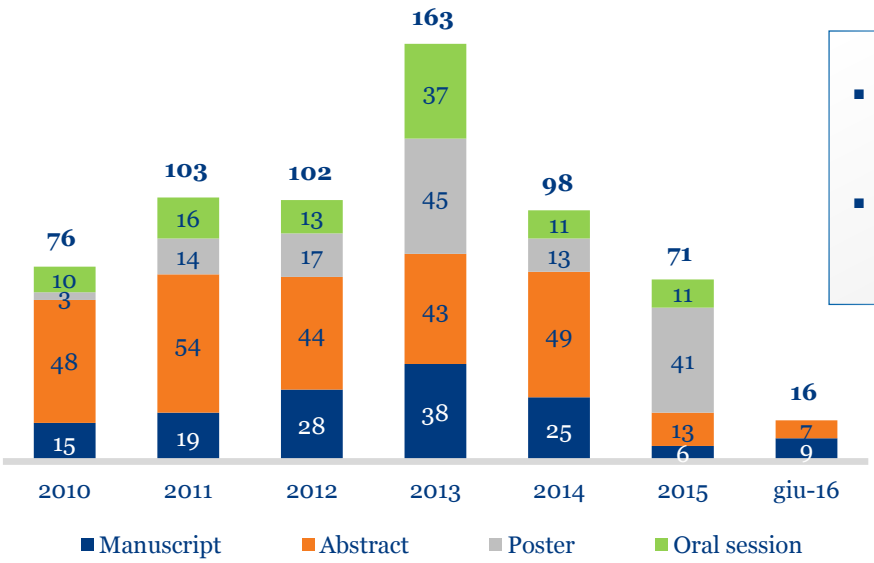
(***) Sono state considerate le pubblicazioni su Tumore alla mammella, tumore al pancreas e tumore al polmone

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati PubMed, 2016

## Le pubblicazioni degli studi clinici indipendenti supportati da Celgene

- Anche la ricerca indipendente supportata da Celgene ha registrato nel tempo ottimi risultati
- Le pubblicazioni sono caratterizzate da un impact factor medio pari a 9,9 e da un numero medio di citazioni per pubblicazione pari a 15
- Questo risultato è molto positivo se si considera che: l'impact factor medio delle pubblicazioni della ricerca supportata da AIFA è stato pari a 5,4 (meno del 7% delle riviste biomediche a livello internazionale ha un impact factor superiore)

**Pubblicazioni della ricerca indipendente supportata da Celgene,** 2010 – giugno 2016




- *Impact Factor mediano di tutte le pubblicazioni = 9,9*
- *Numero mediano di citazioni per pubblicazione = 15*

Fonte: The European House – Ambrosetti su dati PubMed, 2016

## I prossimi 10 anni di Celgene

- Celgene in questi anni ha già sviluppato una delle pipeline più ricche tra le società biotech
- Nei prossimi anni l'azienda intende aumentare il valore delle terapie per i pazienti accrescendo l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in aree terapeutiche con bisogni clinici insoddisfatti

**Linee di sviluppo per Celgene**

1. Continuare a crescere nella ricerca in Italia con l'obiettivo di raddoppiare gli investimenti nei prossimi 3 anni, giocando un ruolo di primo piano anche nella sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale
2. Continuare a investire nello sviluppo di farmaci altamente innovativi sia tramite la propria ricerca interna sia mediante le partnership strategiche come ad esempio la collaborazione con Juno e Bluebird Bio nell'ambito delle terapie avanzate*
3. Promuovere e favorire la collaborazione sinergica con gruppi cooperativi, società scientifiche e reti cliniche
4. Rafforzare il posizionamento dell'azienda quale player di primo piano nell'ambito della ricerca precoce in Italia

(*) http://www.researchoncology.com/

## Indice dei contenuti

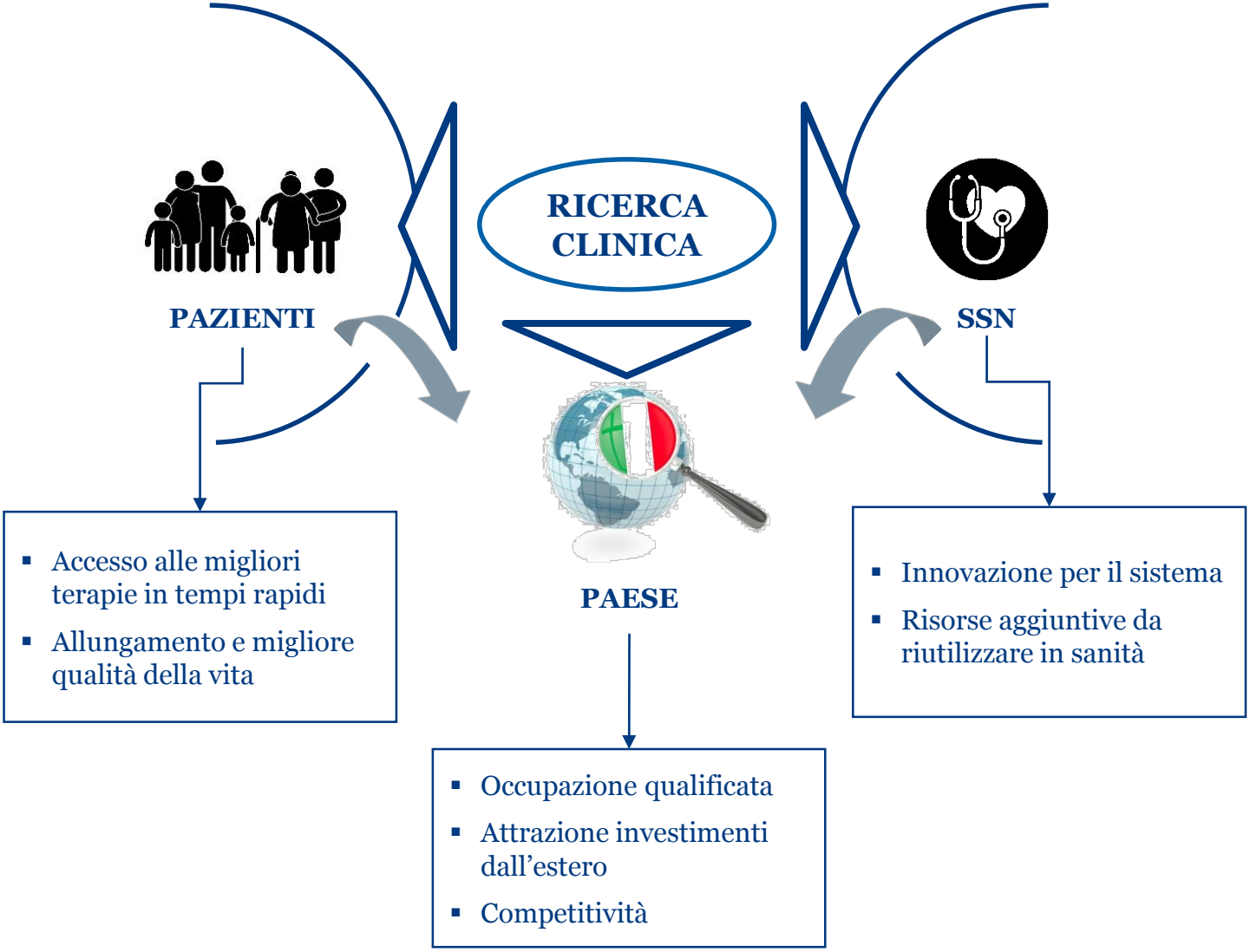
1. I progressi della medicina
2. Lo stato dell'arte della ricerca clinica in Italia
3. Le prospettive per la ricerca clinica nel contesto italiano
4. Il contributo di Celgene alla ricerca clinica
5. **La ricerca clinica: un valore per il paziente, il SSN e il Paese**

# Il valore della ricerca clinica

## Perché puntare sulla ricerca clinica?

- I pazienti avrebbero accesso alle cure migliori in tempi rapidi e gratuitamente; questo permetterebbe di offrire nuove speranze di cura a chi oggi non ne ha e di migliorare la qualità e l'aspettativa di vita degli individui
- L'accesso a terapie innovative attraverso gli studi clinici contribuirebbe anche alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, liberando risorse dal Fondo Sanitario da riutilizzare in altri ambiti della sanità
- Uno sviluppo maggiore della ricerca clinica, attraverso la rimozione degli ostacoli tra cui i tempi di attivazione di uno studio clinico e i tempi di accesso dei nuovi farmaci sul mercato, consentirebbe di attrarre maggiori investimenti da parte delle aziende farmaceutiche a capitale estero
- L'aumento delle risorse economiche investite nella ricerca si tradurrebbero in effetti positivi sul sistema sanitario e il sistema-Paese: gli investimenti in R&S rappresentano un driver di crescita e competitività. Va sottolineato come già oggi il Farmaceutico è il settore con la maggiore intensità dell'attività di Ricerca e Sviluppo (investe il 14,4% del suo fatturato)
- Un aumento dell'intensità della ricerca clinica nel Paese garantirebbe più opportunità professionali per i ricercatori con conseguenze positive sia sulla crescita del capitale cognitivo del Paese sia sulla capacità di attrarre di nuovo più investimenti dall'estero. Già oggi nel Farmaceutico il 54% degli addetti è in possesso di un titolo di laurea, contro il 21% del comparto manifatturiero

## Il valore della ricerca clinica – Schema di sintesi



## Alcune raccomandazioni per fare dell'Italia un hub europeo della ricerca clinica

- Allo stato attuale i tempi di attivazione di uno studio clinico e il processo di valutazione sono gli aspetti che più impattano negativamente sul livello di attrattività della ricerca clinica. Tuttavia lo sviluppo della regolamentazione italiana sta lavorando per risolvere queste criticità
- Il sistema della ricerca clinica italiano può però contare su un capitale umano di altissima qualità e su poli d'eccellenza specializzati nei segmenti a maggior tasso d'innovazione

### Cosa fare per fare dell'Italia un hub europeo della ricerca clinica?

- *Continuare nel processo di semplificazione e omogeneizzazione delle regole e dei processi da parte degli enti regolatori e identificare strumenti fiscali al fine di attrarre maggiori investimenti*
- *Rivedere l'attuale normativa sulla ricerca indipendente al fine di consentirne l'ulteriore sviluppo*
- *Migliorare l'organizzazione delle strutture dedicate alla ricerca clinica per accelerare l'avvio degli studi clinici e l'arruolamento dei pazienti*
- *Favorire le sinergie tra tutti gli attori coinvolti nella ricerca clinica e la nascita di centri di ricerca, quali catalizzatori e incubatori di idee e progetti*