

DM 30/11/2021 – davvero una possibilità di rilancio?

Gennaro Daniele MD PhD

Programma Sviluppo Farmaci (UOC Fase 1)

Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Conflict of Interests (2-year)

- **Speaker's bureau**: Bayer, Gilead, IQVIA, Roche, AZ, MSD, Pfizer, AbbVie, Antares (*fka* Scorpion TX)
- **PIs of Phase 1 trials (incomplete)**: Astra-Zeneca, Bayer, BeOne (Beigene) BMS, Genentech, Pfizer, Scorpion, Incyte, Enliven, Ellipses, Immunocore, HiFi-Bio, Exelixis, Loxo/Lilly, Seagen, Blueprint, Merck, MSD; Medpace; PPD; ThenaBiotech (BSP-Pharma)
- **Others (educational activity-uncompensated)**: Astra-Zeneca; IQVIA
- **Member of EMA-MSP**
- **Member of Italian Board for Human Clinical Studies (Min Health)**

DM 30/11/2021 – davvero una possibilità di rilancio?

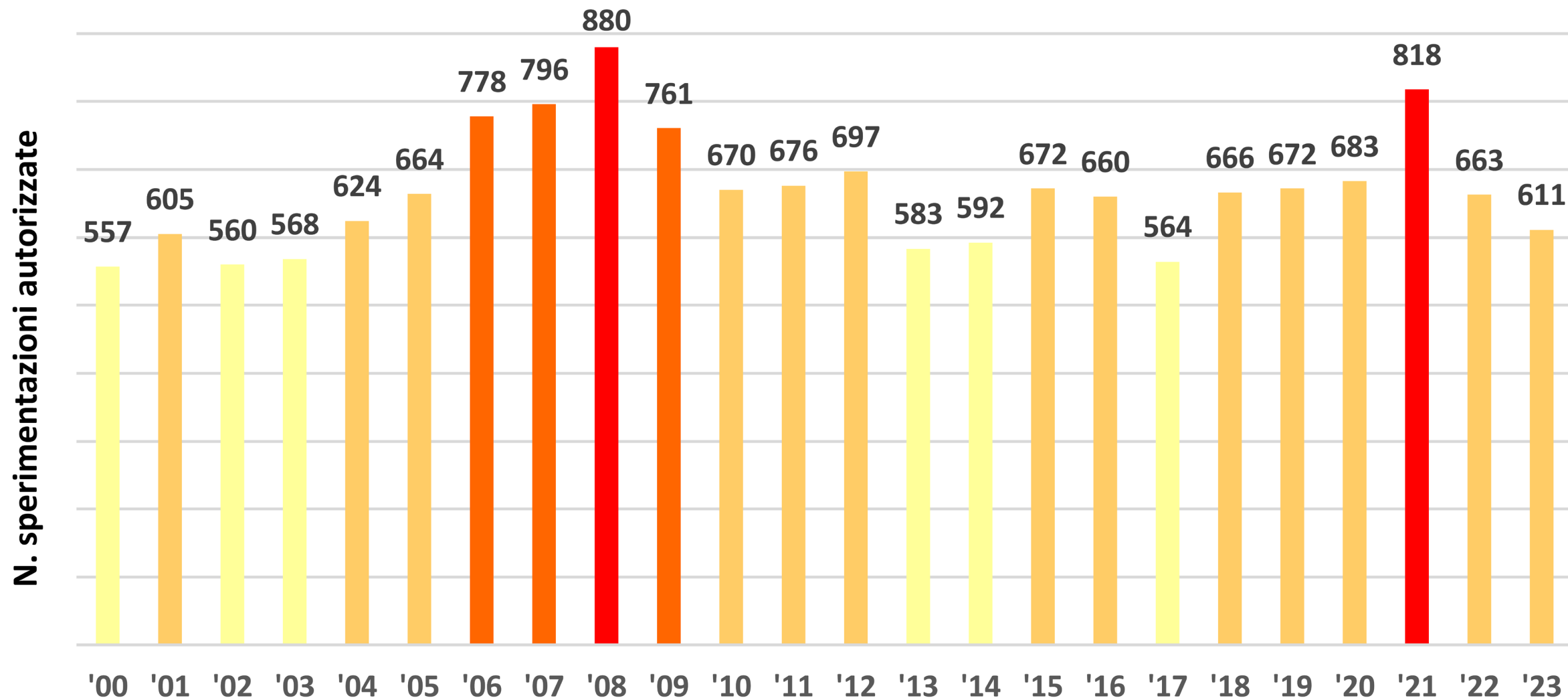
Gennaro Daniele MD PhD

Programma Sviluppo Farmaci (UOC Fase 1)

Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

I numeri in Italia

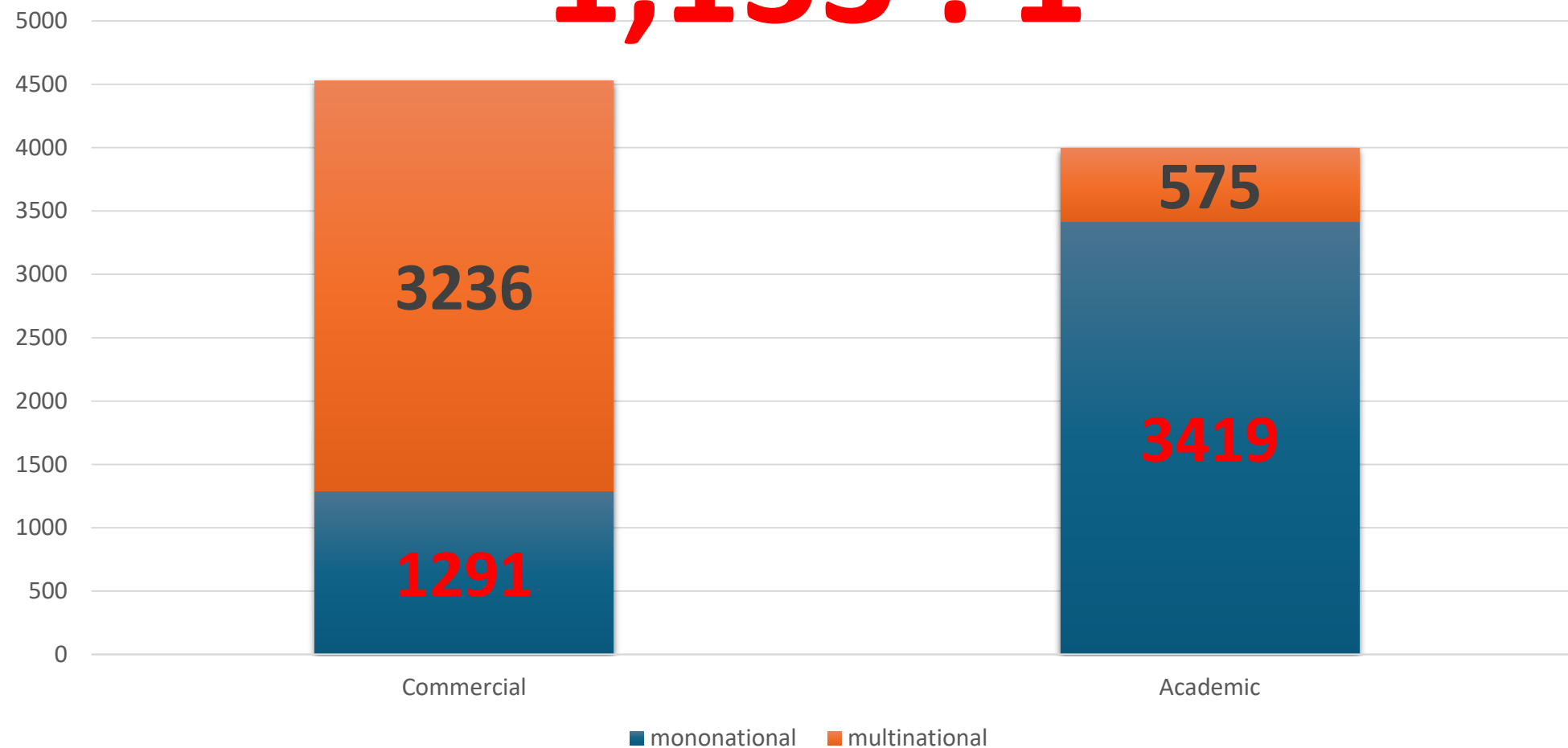


I numeri in Italia

Anno	Profit		No profit		Totale
	SC	%	SC	%	SC
2020	3,3 : 1				683
2021	633	77,4	185	22,6	818
2022	554	85.0	98	15.0	652
2023	4.8 : 1				611

I numeri in Europa

1,133 : 1



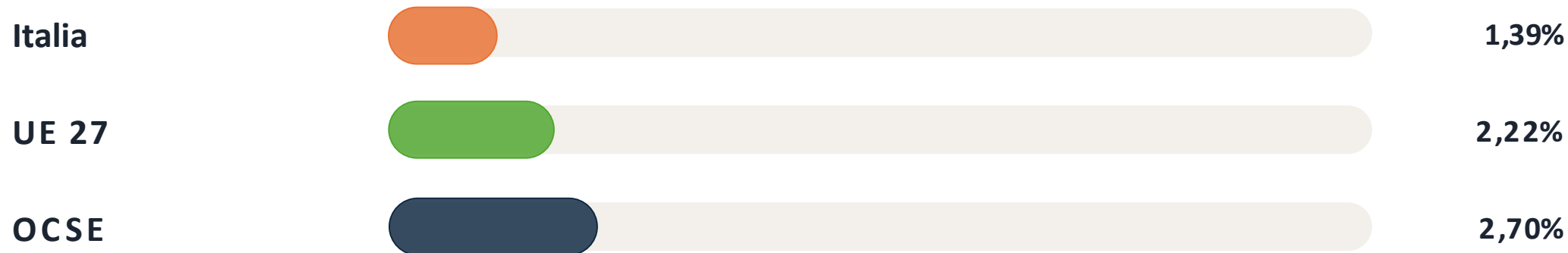
Italia vs Europa

- Investimenti
- Regolamentazione

Italia vs Europa

- Investimenti
- Regolamentazione

L'elefante nella stanza! Investimenti/PIL



Gap Italia vs UE

-0,83

punti percentuali di PIL.

Gap Italia vs OCSE

-1,31

punti percentuali di PIL

Investimento/Spesa per la ricerca in Italia

- L'Italia investe circa l'1,3 % del proprio PIL (c.a 20 miliardi) in R&D di cui il 13 % nella ricerca biomedica (3 miliardi)
- Molto sotto alla soglia del 3% (atteso Eu)
- Il 39% viene da finanziamenti pubblici

Gli investimenti...

- Rappresentano al momento il primo problema della ricerca indipendente Italiana
- Non solo gli investimenti economici diretti, ma anche quelli indiretti volti alla formazione dei ricercatori.
- In un “mondo” dove non è possibile finanziare pubblicamente tutta la ricerca “necessaria” bisogna trovare un framework di collaborazione pubblico-privato che salvaguardi entrambe le parti.

Italia vs Europa

- Investimenti
- Regolamentazione

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 30 novembre 2021.

Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, recante «Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali»;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, recante «Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali»;

Un percorso normativo ventennale, articolato, complesso che non ha aiutato...

D.M. 17 dicembre 2004

«Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a **quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica**, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria»



Reg. 536/2014 «...incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali» (*considerando 81*)

L. 3/ 2018 «....prevedere la possibilità di cessione dei dati alla Azienda Farmaceutica ai fini regolativi...» (*Legge «Lorenzin»*)

D. lgs. 52/2019 ...è consentita la cessione dei relativi dati nonché dei risultati della sperimentazione a fini regolativi (*DM attuativo della Legge «Lorenzin»*)

D.M. 30 novembre 2021 (G.U. n.42 del 19 febbraio 2022)

PUNTI DEBOLI

- 1) **I vantaggi non bastavano** ad incentivare la ricerca indipendente, dovendosi quest'ultima sostenere senza rapporti contrattuali con l'industria.
- 2) **La presunzione di incompatibilità** tra sperimentazione promossa da una struttura sanitaria e il suo successivo sfruttamento economico ne **penalizzava lo sviluppo**.



Quali sfide nel nuovo contesto regolatorio...

- EUCTR..
 - **Fine del doppio binario profit/non-profit:** il non-profit passa da un regime “agevolato” ad un regime paritario...
 - **Più oneri operativi:** CTIS, tempi, notifiche, trasparenza (**PROFESSIONALIZZAZIONE**)
 - **OPPORTUNITA’:** LOW-INTERVENTION, Co-Sponsor, dimensione Europea, **Cessione dei Dati...**

Un percorso normativo ventennale, articolato, complesso che non ha aiutato...

D.M. 17 dicembre 2004

«Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a **quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica**, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria»

Reg. 536/2014 «...incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali» (*considerando 81*)

L. 3/ 2018 «....prevedere la possibilità di cessione dei dati alla Azienda Farmaceutica ai fini registrativi...» (*Legge «Lorenzin»*)

D. lgs. 52/2019 ...è consentita la cessione dei relativi dati nonché dei risultati della sperimentazione a fini registrativi (*DM attuativo della Legge «Lorenzin»*)

D.M. 30 novembre 2021 (G.U. n.42 del 19 febbraio 2022)



PUNTI DEBOLI

1) **I vantaggi non bastavano** ad incentivare la ricerca indipendente, dovendosi quest'ultima sostenere senza rapporti contrattuali con l'industria.

2) **La presunzione di incompatibilità** tra sperimentazione promossa da una struttura sanitaria e il suo successivo sfruttamento economico ne **penalizzava lo sviluppo**.

The screenshot shows the Sanità24 website interface. At the top, the logo 'Sanità24' is displayed next to 'Il Sole 24 ORE'. Below the logo is a navigation bar with links: Home, Analisi, Sanità risponde, Scadenze fiscali, Sanità in borsa. The main content area features a date '9 mar 2022' and a 'DAL GOVERNO' tag. The headline of the article is 'Svolta sulla ricerca clinica accademica: sì alla cessione dei dati a soggetti commerciali'. Below the headline, there is a quote from Beatrice Lorenzin, Minister of Health, stating: «...è stato compiuto un passo storico nel campo della ricerca. Finalmente gli studi accademici acquisiscono una nuova dignità, dando loro anche un valore economico alla proprietà intellettuale e alla raccolta dati. La ricerca, fino ad oggi, si svolgeva per migliorare la pratica clinica senza un tramutarla anche in valore economico. Da ora in poi, finalmente anche in Italia – ha concluso Lorenzin – la proprietà intellettuale degli studi avrà un tangibile valore economico riconosciuto». The article is attributed to 'Beatrice Lorenzin Sole 24 Ore'. On the left side of the article, there are social media links for 'SEGNALIBRO', 'FACEBOOK', and 'TWITTER'. At the bottom left, there is a 'TAG' section. A small PDF icon and the text 'Il testo del decreto sugli st' are visible at the bottom right of the article preview.

DL 30 NOV 2021 e Cessione dei dati: I punti nodali (Art. 3)

1. [...] a seguito di tale cessione, le disposizioni specifiche e **le agevolazioni previste per le sperimentazioni senza scopo di lucro** non sono più applicabili.
2. Nei casi in cui la cessione dei dati e/o risultati di cui al comma 1 avvenga per una loro utilizzazione a fini di registrazione di uno o più medicinali è fatto obbligo al promotore o al cessionario:
 - a. Rimborsare/pagare le spese dirette o indirette connesse alla sperimentazione
 - b. Pagare le tariffe ad AIFA e ai Comitati Etici competenti
 - c. Provvedere (insieme allo Sponsor) ad una **valorizzazione** (€) dei risultati e ad una equa distribuzione dei proventi di questa valorizzazione
3. (Comma 4) Qualora una sperimentazione senza scopo di lucro **sia riqualificata a scopo di lucro dal suo promotore**, è fatto obbligo al medesimo promotore ... di rimborsare i **finanziamenti relativi alla medesima sperimentazione** fino a quel momento ricevuti.

1. Valorizzazione

Il Valore dei dati/risultati deve essere stabilito da un Consulente terzo (certificato) scelto da entrambi ma pagato dal soggetto interessato ad essere cessionario.

Il valore deve essere rapportato al potenziale sfruttamento e (secondo me) al valore intrinseco (qualità) del dato.

Non è abbastanza chiaro nel testo che il potenziale cessionario acquista l'idea ed il prodotto AL NETTO DEL RISCHIO D'IMPRESA che avrebbe dovuto sostenere nel caso avesse disegnato e condotto lo studio in casa.

Cosa succede a questo “valore”

Deve essere ripartito:

- 50% al Promotore
 - 25% a favore del fondo Assicurazione della ricerca non-profit
 - 25 fondo AIFA ex legge 24/11/2003
-
- Il primo 75% deve essere gestito dal Promotore anche in funzione dei centri partecipanti (qualora ci fossero) nel rispetto del loro impegno.
 - Deve essere utilizzato per promuovere la ricerca senza scopo di lucro
 - Sono vietate aste al ribasso!

2. Rimborso

E' fatto obbligo al Promotore o al Cessionario di:

- Pagare le tariffe AIFA e CE competenti
- Rimborso di tutte le spese dirette ed indirette connesse alla conduzione della sperimentazione clinica
- Rimborso di eventuali finanziamenti ricevuti dal Promotore per la conduzione dello studio.

Rimborso spese dirette ed indirette...

- Assicurazione
 - Nel caso in cui le spese di assicurazione siano coperte dall'assicurazione generale dell'Istituzione (?)
- Spese per l'attività sanitaria (assistenziale e non) connessa alla conduzione dello studio
 - Prestazioni poste a carico SSN (come si restituiscono alla Regione??)
 - Farmaci utilizzati (in teoria questa è una voce di budget ospedaliero dedicata) se li ripaghi post-hoc li dovresti utilizzare per comprare i farmaci, chi stabilisce il prezzo (Farmadati vs ex factory vs prezzo sperimentale...)
 - Pagamento per le prestazioni sanitarie non assistenziali: i.e. valutazione endpoint radiologici per recist, CRC, data management...

Rimborso di eventuali finanziamenti..

- Nel caso in cui un trial non-profit abbia ricevuto un grant (Finalizzata, Bando AIFA, AIRC...) è necessario rimborsare sempre o a richiesta dell'ente finanziatore?
- Come si gestiscono quei proventi, il cessionario paga al Promotore che rimborsa l'ente..o il cessionario paga l'ente direttamente?
- Il Promotore rimborsa di suo il finanziamento...

DL 30 NOV 2021 e Cessione dei dati: I punti nodali (Art. 3)

3. (Comma 4) Qualora una sperimentazione senza scopo di lucro sia riqualificata a scopo di lucro dal suo promotore, è fatto obbligo al medesimo promotore ... di rimborsare i finanziamenti relativi alla medesima sperimentazione fino a quel momento ricevuti.

Il solo fatto di aver ceduto i dati
cambia la natura del trial??

3.Natura

Mi piacerebbe rispondere che la natura di un trial risiede nell'idea che c'è dietro...

Sono arrivato alla fine della presentazione scoprendo che mi manca l'idea...

4. Miglioramento della pratica clinica

- Il decreto molto atteso per aumentare il valore (presunto) della ricerca accademica si è forse un pò piegato al valore economico della stessa (nobile quando bisogna mantenere intere famiglie di ricercatori...)
- Ma vorrei che ci sforzassimo di individuare anche grazie a questa attenzione le tipologie di studi senza scopo di lucro, che oggi non sono permesse, e che oltre a far crescere la nostra ricerca potrebbero rappresentare un'ottimizzazione anche per l'SSN.

Ricerca indipendente e ottimizzazione terapeutica in oncologia: una sfida di sistema



Solo attraverso un approccio “di sistema” sarà possibile colmare il divario tra le evidenze disponibili e le conoscenze necessarie per ottimizzare realmente l’impiego delle terapie oncologiche. In questo senso, la ricerca indipendente non è un’alternativa alla ricerca industriale, ma un suo complemento essenziale

Nelle ultime settimane, il dibattito pubblico sull’impiego degli immune checkpoint inhibitors in oncologia è stato riaperto da un’inchiesta giornalistica che ha posto l’attenzione sui costi elevati di alcuni farmaci, in particolare del pembrolizumab, e sull’ipotesi che dosi inferiori rispetto

a quelle attualmente approvate per l’impiego nella pratica clinica possano garantire efficacia comparabile. Accanto a questa riflessione, sono state avanzate critiche anche nei confronti della comunità medica, ritenuta in parte responsabile di una presunta inerzia nella promozione di studi clinici volti a ottimizzare dosaggi e schedule terapeutiche.