

20 Marzo 2009  
Convegno Farmaci Innovativi  
Roma- Camera dei Deputati

**Ricerca e BIOTECH**

**Prof. Matilde Leonardi**

Responsabile SSD Neurologia, Salute Pubblica,  
Disabilità Fondazione IRCCS Besta

Docente Aspetti Neuropsichiatrici della Disabilità-  
Università Cattolica Sacro Cuore

Vicepresidente FIAN onlus

Prof Matilde Leonardi



# SU UN LONTANO CAMPO DI BATTAGLIA DEL FUTURO UN UFFICIALE VIENE FERITO:

- Braccio sinistro amputato al gomito
- Braccio destro amputato sotto la spalla
- Amputate entrambe le gambe sotto le ginocchia
- Gravi ustioni sul 70% della superficie del corpo
- Polmoni seccati
- Gravi danni al midollo spinale cervicale



# In seguito il paziente riceve:

- Trapianto dei polmoni, pacemaker del diaframma
- Vari allotrapianti di pelle, anche da donatori esterni
- Protesi meccaniche
- Esoscheletro e fissazione della colonna vertebrale
- Trattamenti rigenerativi per riparare i danni spinali (incluso: terapie genetiche, peptidi, anticorpi, trapianti cellulari ed elementi di nanotecnologia)
- Notevole training fisico ed occupazionale

**Un anno dopo: l'ufficiale torna a guidare le sue truppe.**



Prof Matilde Leonardi

# **Ma alcuni di questi trattamenti futuristici sono già disponibili oggi, anche se non si sono ancora dimostrati i benefici.**

- 1. Quali terapie sono in fase di sviluppo?**
- 2. Come sono convalidati in modo appropriato gli interventi?**
- 3. Come possiamo assicurare che i pazienti con disturbi neurologici possano prendere le decisioni più informate possibili riguardo ogni trattamento sperimentale?**



# Terapie all'orizzonte

- Non completamente validate in esperimenti animali o
  - Non completate in trial di controllo randomizzato (RCT) con valutazioni in cieco
1. Trapianti cellulari
  2. Terapia genetica
  3. Impianti nanotecnologici



Quale è allora l'importanza delle Biotecnologie per la salute?

# Perché le biotecnologie sono importanti

**Le Biotecnologie costituiscono un comparto che parzialmente si sovrappone con diversi importanti comparti industriali (la sanità, il farmaceutico, la chimica, l'agricoltura, il**  
*Report Blossom 2009*

**Le biotecnologie sono un comparto emergente e come tale non risultano catalogabili nelle basi dati di più comune utilizzo i cui criteri di classificazione si fondano sulle categorie merceologiche tradizionali.**

**Se ad esempio chiedete ad una banca di indicare il numero di imprese biotech che ha nel proprio portafoglio clienti o ad una camera di commercio quante aziende biotecnologiche sono presenti sul suo territorio, non riceverete risposta, se non limitatamente ad alcuni casi oggetto di conoscenza personale.**



**Un'altra difficoltà che si ha nel cogliere la rilevanza delle biotecnologie è costituita dal fatto che il biotech non costituisce un settore nel senso tradizionale del termine quanto piuttosto una “piattaforma tecnologica” che trova applicazione in una pluralità di settori.**

**Le aziende biotech hanno delle complessità sotto il profilo delle tecnologie adottate, degli investimenti richiesti e delle problematiche manageriali che necessitano linee di intervento ed azioni di sostegno specifiche che possono essere più efficacemente gestite a livello unitario (come comparto biotecnologico) piuttosto che da parte dei singoli settori di applicazione che si trovano a gestire problematiche più ampie e differenziate.**

**L'Italia si è da sempre caratterizzata per una forte concentrazione di imprese con una lunga tradizione nel settore Scienze della Vita e per la presenza di centri di ricerca ospedaliera, che sono i luoghi dove i ricercatori scoprono o sperimentano nuove terapie e metodi.**

**Il biotech rappresenta quindi una leva o un volano di sviluppo economico e di innovazione per il sistema Italia i cui benefici possono ricadere su molti settori importanti.**

*Blossom 2009*

# Fuga dei cervelli

**Nonostante i dati dimostrino la presenza di una forte concentrazione di fattori per lo sviluppo del sistema biotecnologico e Scienze della Vita, l'Italia registra una carenza nell'esportazione di esempi di successo riconosciuti a livello mondiale come italiani, nonostante sia riconosciuta dalla community internazionale per i talenti che esporta e per una visione globale della ricerca accademica e industriale.**

**Nel 2009 i parchi scientifici e tecnologici italiani, attivi nella ricerca innovativa nelle aree della Scienze della Vita, con forte vocazione allo sviluppo e sostegno di start up, costituiscono un importante patrimonio di competenze scientifiche, tecnologiche e organizzative.**

**Secondo le ultime analisi Blossom & Company, in Italia si registra la presenza di sette parchi rispondenti ai loro criteri di selezione e accreditamento, tra cui il Parco Tecnologico Padano, l'Area Science Park, il Bioindustry Park del Canavese, il Science Park Raf, il TLS Science Park e l'Insubrias Biopark di Gerenzano.**

# Investe e si rafforza il biotech italiano

**In Italia vi sono infatti ben 209 prodotti in sviluppo pre-clinico e clinico: il numero totale sale però a 258 se si considerano i 49 progetti in fase di ricerca precoce (“discovery”), che rappresentano una interessante promessa per il settore per i prossimi anni.**

**I 209 prodotti in sviluppo pre-clinico e clinico sono il frutto dell’impegno in ricerca di 48 imprese: di questi prodotti, 73 si trovano nella fase di sviluppo pre-clinico mentre 136 sono già in fase clinica (26 sono in Fase I, 55 in Fase II, 55 in Fase III).**

**Quaranta hanno inoltre ottenuto la “orphan drug designation” (7 dall’EMA, 2 dall’FDA e 31 sia dall’EMA che dalla FDA): si tratta in prevalenza di prodotti che trovano applicazione terapeutica nell’area oncologica e che si trovano già in fasi di sviluppo clinico molto avanzate.**

*Blossom 2009*

## Attività di Ricerca e Sviluppo dell'industria farmaceutica in Italia

Anni	Investimenti R&S			Addetti R&S		
	Milioni di euro	% su vendite in farmacia	% su totale imprese	Unità	% su totale addetti	% su totale imprese
2002	883	8,0	9,0	5.360	7,4	8,3
2007	1.170	10,1	10,4	6.250	8,7	8,5
Var %	+32,5%			+16,6%		

**La farmaceutica è un'industria che nasce dalla Scienza, alla quale è legata in modo indissolubile.**

**Ha la più alta intensità di Ricerca tra i settori industriali e le aziende di punta vi investono oltre il 15% del loro fatturato.**

**Tra le prime 20 imprese per spese in Ricerca nel mondo, 7 sono farmaceutiche, il gruppo più numeroso tra i comparti.**

*Blossom 2009*



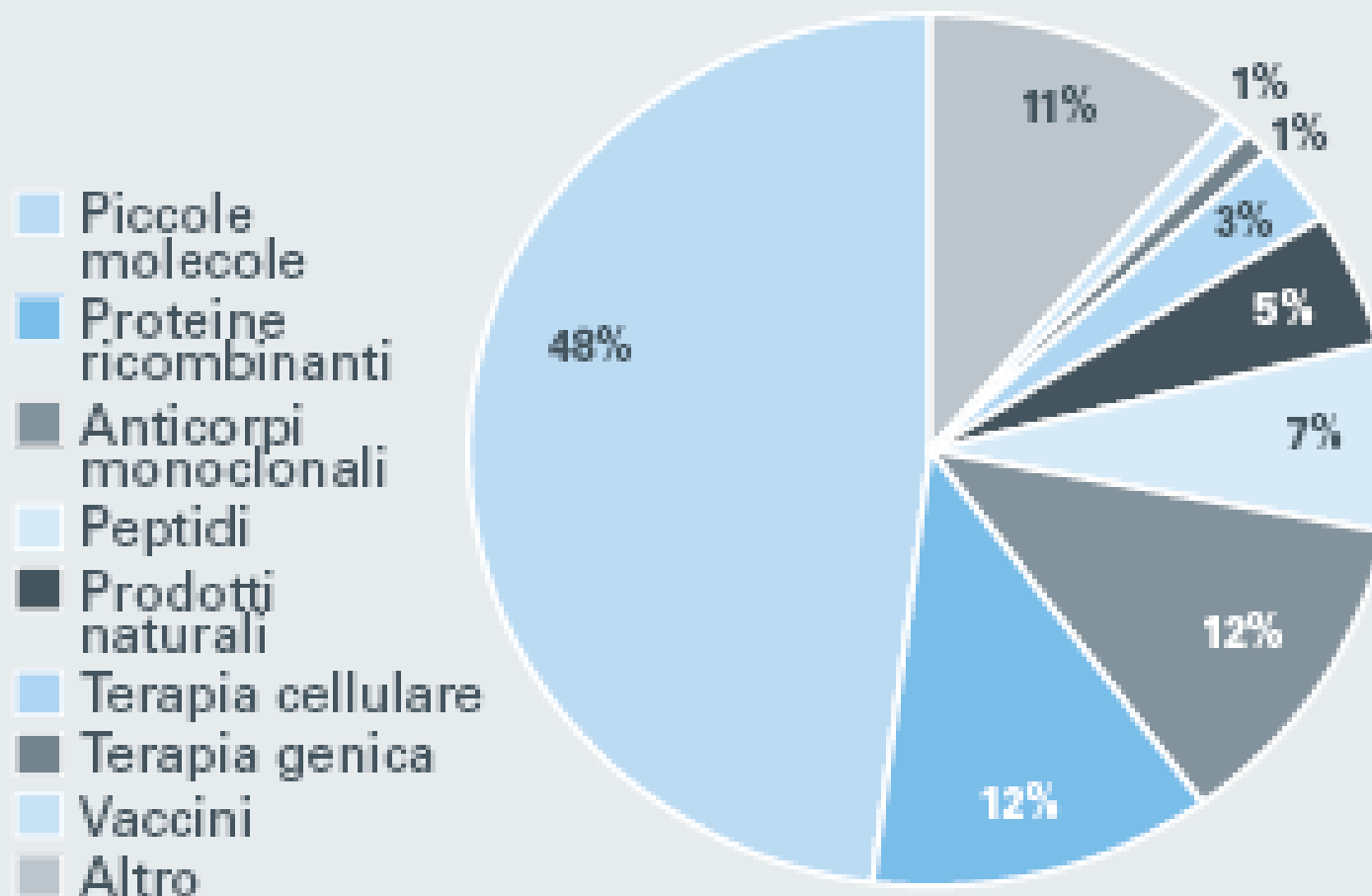
**Dal 2000 gli studi clinici in Italia sono aumentati del 33,7%, con una crescente concentrazione nelle fasi 1 e 2 che, dal 28,6% del totale nel 2000, sono arrivate a una quota di oltre il 40% del 2007. Più che raddoppiate le sperimentazioni di fase 4: si è passati dalle 43 del 2000 alle 92 del 2007.**

# Posizionamento competitivo

## Un quadro d'insieme del contesto italiano

**Il 2008 conferma secondo Blossom 2009 il posizionamento competitivo del comparto Life Sciences italiano sulla scacchiera internazionale e contestualmente una cronica debolezza delle piccole e medie imprese italiane nel creare capital gain e attrarre capitali da investitori internazionali.**

## Ripartizione del numero di prodotti e progetti per tecnologia applicata

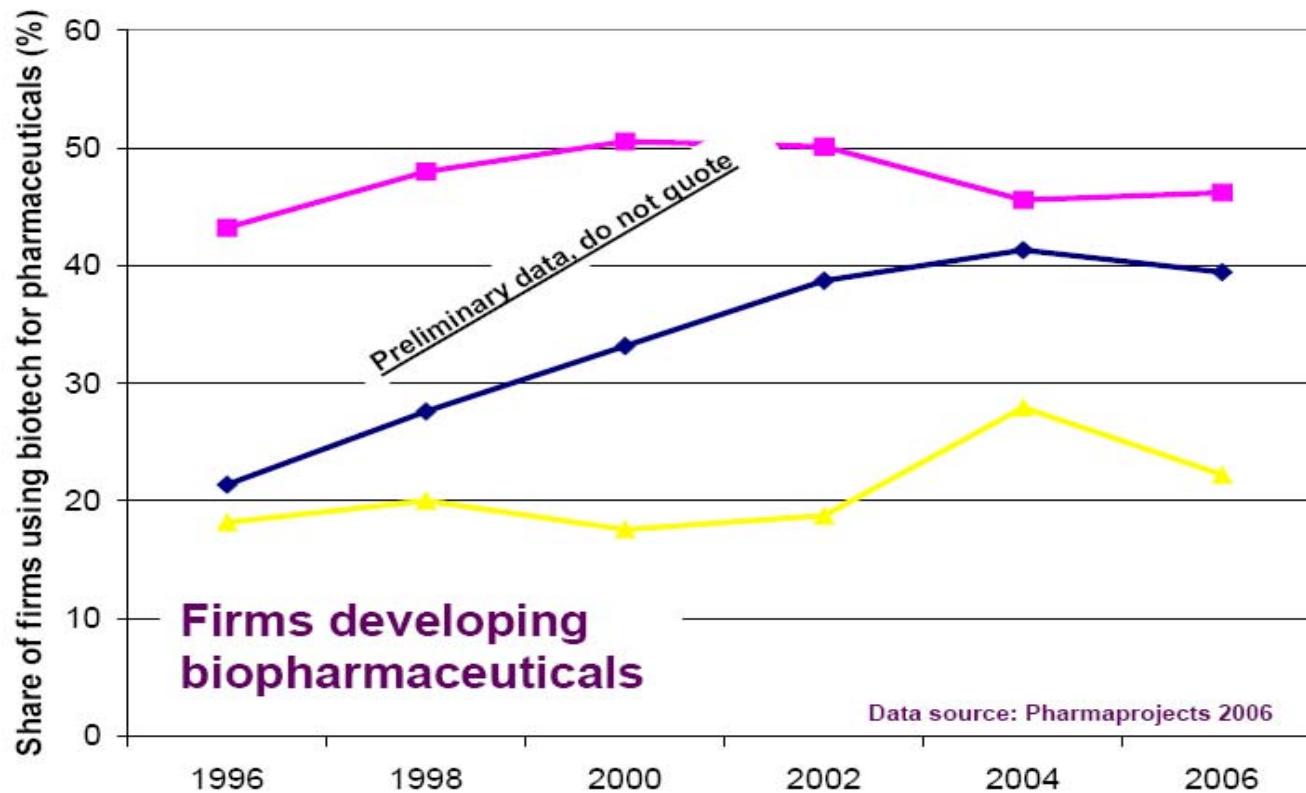


Fonte: Blossom & Company - Assobiotec (2009)

Prof. Matilde Leonardi



## Adoption of biotechnology for human health applications - industry



Adoption of biotech by EU firms improving

Fraunhofer ISI, TNO, VTT, CIRCA, MERIT, INNOGEN, TPAC, FHW

Prof Matilde Leonardi

Slide 12

# Clinical trials

L'osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche dei medicinali (OsSC), rileva come nel 2007 il numero assoluto di sperimentazioni si è attestato a 750 unità. Gli studi di Fase I e II rappresentano una quota rilevante del totale della ricerca clinica: nel 2007 hanno raggiunto il 42,6% del totale.

Parallelamente, gli studi di fase III, che nell'ultimo anno rappresentano il 44,5% del totale, confermano l'andamento iniziato nel 2005. Le sperimentazioni multicentriche sono stabilite intorno al 80% del totale.

Seguendo il trend di crescita degli anni precedenti la quota di partecipazione dell'Italia a studi internazionali nel 2007 è salita al 75,3%.

Le principali categorie terapeutiche oggetto della ricerca clinica italiana sono quelle dei farmaci antineoplastici e immunomodulatori (34,1%), seguite dai farmaci per il sistema nervoso (11,7%) e dagli antimicrobici generali per uso sistemico (9,8%).

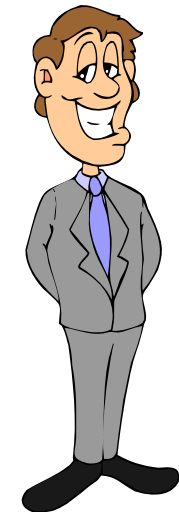
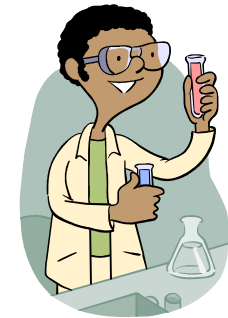
*Blossom 2009*

Nonostante in Italia siano censiti 578 Promotori (360 profit e 218 no profit) con almeno una sperimentazione approvata, i primi 50 concentrano oltre il 60% degli studi clinici.

La tipologia di strutture coinvolte in Italia vede le strutture ospedaliere capillarmente diffuse sul territorio con una partecipazione del 78,1% degli studi, gli IRCCS al 52,5%, le Università al 30% e i Policlinici Universitari al 27,9%.

L'Emilia Romagna e la Liguria registrano il numero medio di sperimentazioni per struttura più alto, rispettivamente 52 e 48, nonostante la Lombardia (58,9%) continui ad essere la Regione più coinvolta in studi clinici.

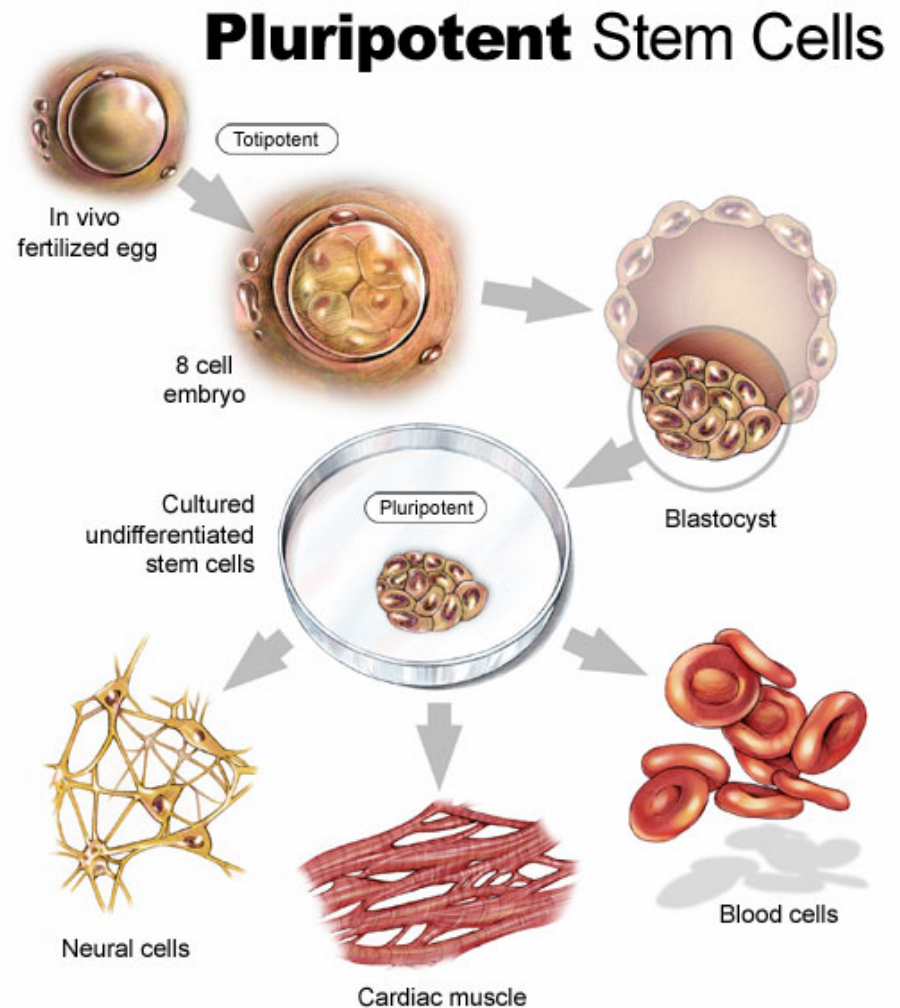
- Il pubblico ed i Media sono affascinati dalle nuove tecnologie biomediche (es.:terapie del gene, trapianti di cellule staminali) ed il CNS resta il “Sacro Gral” nella loro applicazione.
- Per assicurarsi i finanziamenti gli scienziati hanno spesso “svenduto” il progresso. Gli approcci sembrano essere molto promettenti ma il ciclo di sviluppo ha bisogno di almeno dieci anni.
- La divulgazione della scienza da parte dei Media è spesso basato su un simbolismo potente ma non dimostrato; inclusi report aneddotici da pazienti fiduciosi o medici prevenuti che cercano profitto dalla stampa. Non si ha mai notizia di eventi avversi negativi.





- I pazienti con malattie croniche (es. neurologiche) sono comprensibilmente interessati ad ogni trattamento che porti beneficio, ma spesso vittime degli speculatori che approfittano della loro disperazione.
- Gli approcci basati sull'evidenza sono l'unica strada valida e duratura, ma tali studi richiedono tempo.
- I report del successo di alcune procedure di trapianto cellulare, ad esempio, accrescono false speranze ed aspettative nei pazienti, nelle loro famiglie e negli amici. Vi sono rischi in queste procedure (es. infezioni, dolori cronici, mobilità ridotta e persino la morte).

**A differenza della terapia genetica lo sviluppo di pure tecnologie di trapianto cellulare è relativamente poco caro e richiede meno esperienza. Così vi è stata una rapida espansione di cliniche “del profitto” che offrono questo tipo di trattamento.**



- Spesso vi è un divario tra i desideri del pubblico e la velocità dei programmi della sperimentazione medica (trial clinici), così come regolati nei paesi sviluppati.



- Questo porta a tutti gran frustrazione (ai ricercatori, così come al pubblico che ne dovrebbe beneficiare).

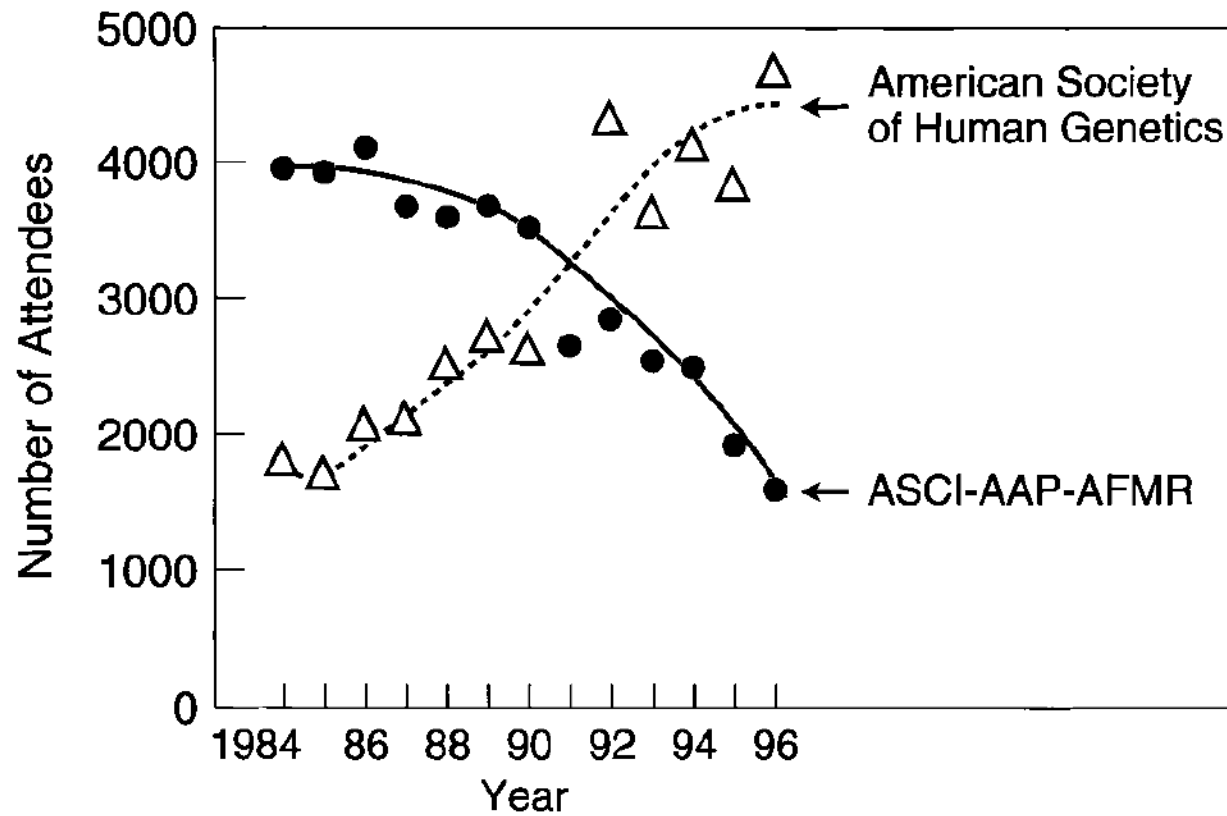


# **LA CRISI DELLA RICERCA CLINICA**

**Un'analisi dei grants finanziati dall'NIH negli ultimi 5 anni ha evidenziato che su un campione di 200 nuovi grants solo il 6-8% è assegnato a ricerche orientate al paziente.**

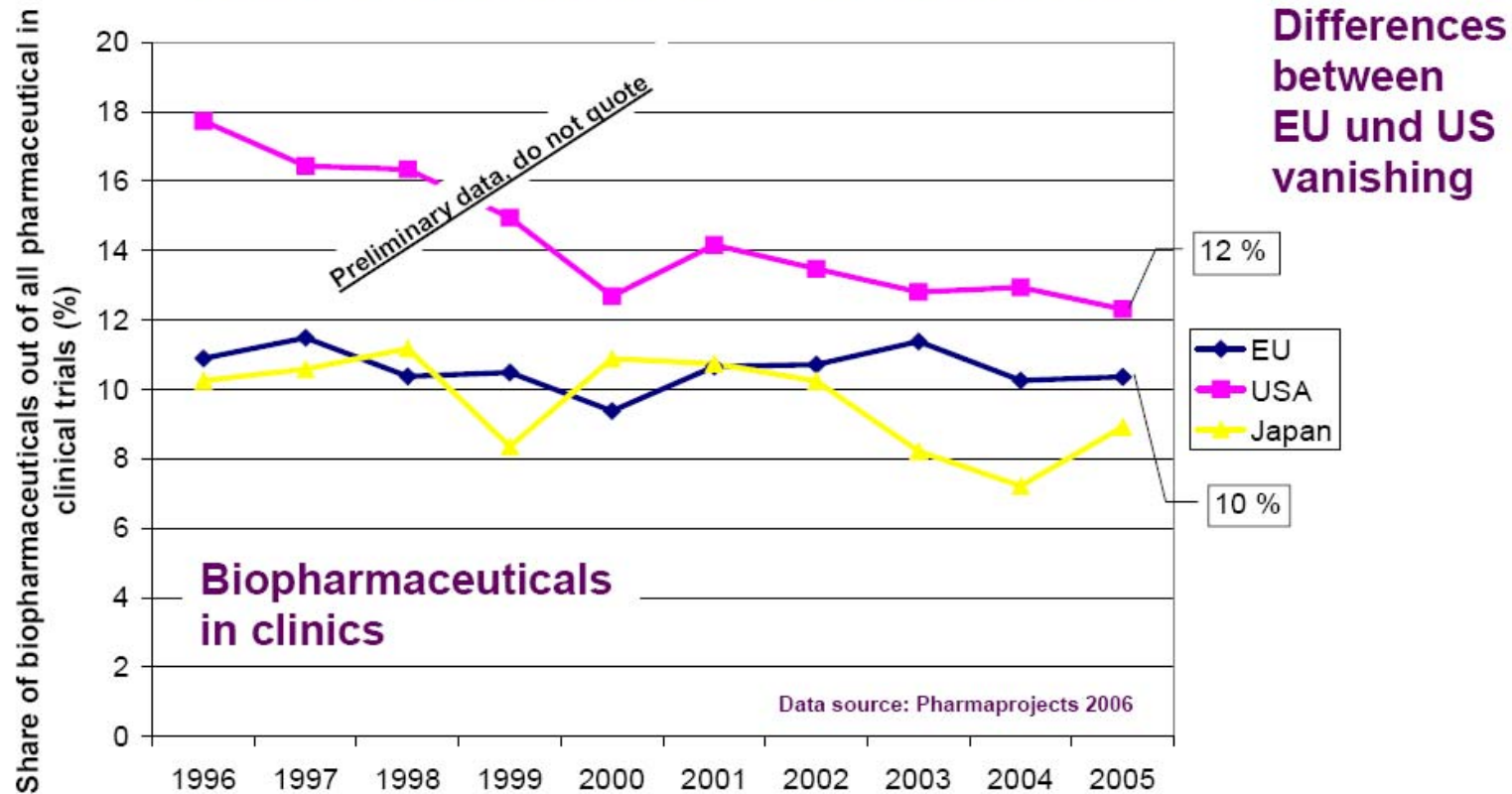
**Una peer review della fine anni '90 delle migliori riviste internazionali di neurologia clinica, dimostra che gli MDs sono primi autori solo nel 15% dei lavori. Le pubblicazioni da ricerche biotecnologiche degli ultimi 10 anni hanno registrato un incremento del 1600%.**

# Changing trends in clinical investigation





## Adoption of biotechnology for human health applications - development



Fraunhofer ISI, TNO, VTT, CIRCA, MERIT, INNOGEN, TPAC, FHW

Slide 13

**J.B. Wyngaarden**      **The clinical investigator as an endangered species. *N Engl J Med*, 1979**

**G.N. Gill**              **The end of the physician-scientist? *Am Scholar*, 1984**

**J.L. Goldstein**        **On the origin and prevention of PAIDS (Paralyzed Academic Investigator's Disease Syndrome). *J Clin Invest*, 1986**

**J.L. Goldstein**        **The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered - but still beloved. *J Clin Invest*, 1997**

**D.A. Grimes,  
K.F. Schulz**            **An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*, 2002**

**A livello internazionale la ricerca  
clinica è essenzialmente  
sovvenzionata dall'industria**



- **La ricerca biomedica odierna è essenzialmente genocentrica.**
- **La crescita esponenziale della ricerca di base ha generato una esplosione delle conoscenze. Da un lato ha svelato la multifattorialità e quindi la complessità delle malattie. Dall'altro ha in parte deluso sulla reale evoluzione della traslazione genotipo-fenotipo e su nuove terapie efficaci.**

**The Biotechnology Industry in 1997:  
From the Surreal to the Real**

*1 New Gene per Day  
1 New Company per Week  
1 New Drug per Year*

# La trahison des images



CGGGAAAGGA AGCAGGGTCT CTGAAGAAAT ACTTCAGGAG TAGAAAGAGG AAGCTAGAGG  
GAGTTAGTAT ATGTCTAGAG GTGTAGTAAA CTAANAACAAG TCTTGAATTG CATACCGCCA  
AGGGAAACTG CAACGCCTGT ATTACTAGAT AGCTTTCATC AACAGCTCAA AACCGACAGA  
AATTTGGTTT GGATCCCATG CCCATGACCC TGCCAGCTGA CAATTCTAAG CATGGCAGAA  
TGGCCCTTFA TGTGAAGTAC CTGGTTTTC CATTITCTGT TTTACCATAG GCTCAGTTC  
TCATTCTATT AGATTAAAA AAAAGAATAC AATGGAAGCC AAGTGATTAA GCTTCCCTTA  
AACCGTATTA ACCTACAGAA AATGTCCAGG GAAATGGTCT ATTTCTTATT CTATTTTTGA  
TCTCCATCCA CTFCCCTCAG CTTTGGCCTG AAGCTATCTT TAAAGTACC CTGTACAAGC  
TGTTCGATTA GGACACATCT CAGTGGCAGA TAACATGCAA AGTTATTATA TGTATGAACC  
GTCTTAAGAC TATAGTAATA TCTTCACTG AAAAAGCCCT CTATTATTCC TATCTCAGAT  
TAATCGCACC TGGCTCTACA AAGCTAGTCT GGACAGACAT TTAACAATT ATCCTCTAAG  
AAAAACCAA GTGAGCATCC CATCTGTCC CAGTCAAATG ACCTAGAGCA AAGGACTAGG  
CAAAATGAAT TGCTTTGTAT ATGAGTGAGA GCAAACACTC TTTATGTAC AACTTGGGTG  
AACGGTTACG TTGGAGTTAA AGGTTAGGAA GAAAACCAA GGGTAAGAGC TGTGTCTG  
TGTATATTTT GTAGAAGCAT GTGTGTGTT GGTTTTTGTG TATGTGTGAG TCTGAAAGAG  
TTGACAGATT ATAATCAGA TGTCTTACTC AGAGCATATG CCTTCCCAT TCCCCATTA  
GCAGACATCT CATACCCCA ATAGCTAATA TTTTGTATAG TATGATCCTG AACGGCCAAA  
TATATTTAG GCCTTTTCC TGGCAAGGAT GTTTGTCTAG GGGTTGGCAA AAATAATGCT  
CACCAGAAAG TAGTAGAACC CTCCAGGAAG CAAGTCTTTG TCAGGACTCA GACTAGCTAC  
CCTGGCCTAA CTAGCCTACT GAGCTGAGAG ATGTCCAATT TCCCCCAAT AACTAACCA  
TTCCAATTGC TTAACAAT ATGTTCASTT GTAACATCA ATACCAGTAT ATAACAGTGT  
AGCCAGACAC ATGGTCTTAT GACCGGGTA CTTACGCAGG GCTTGTCACT GAGACAGGT

*Ceci n'est pas un médicament.*

La trahison des images (The Betrayal of Images). René Magritte, 1929.

- **Il mondo complesso della malattia è il focus del ricercatore clinico, il suo target è la persona.**
- **Le malattie complesse richiedono una evoluzione delle scienze cliniche.**

# **IL MODELLO SHANNON DEL RICERCATORE BIOMEDICO**

**I tre steps:**

- **Basic-oriented research (BOR)**
- **Disease-oriented research (DOR)**
- **Patient-oriented research (POR)**

**BOR =** La scienza di base procede sulla base dell'astrazione, focalizzando le proprietà fondamentali dei sistemi viventi

**DOR =** Ha come target la conoscenza della patogenesi e di conseguenza il trattamento di una determinata malattia.

**Non richiede il contatto con il malato.**

**Richiede grande padronanza di mezzi tecnologici.**

**Missione traslazionale – indiretta?**

**POR =** E' prerogativa di medici che osservano, analizzano, trattano, seguono i pazienti con contatto diretto.

# Le 4 P di POR

- **Passione**
- **Pazienti**
- **Pazienza**
- **Povertà**

# Uscire dal dilemma BOR/DOR/POR

- **Collaborazione**
- **Assessment e Accountability della  
attività clinica**

**Relman AS    Assessment and accountability: the third  
revolution in medical care. N. Engl. J. Med. 1988**



# La collaborazione BOR-DOR-POR

*Table III. Nobel Prize-winning Partnerships in Biomedical Science*

Partners	Years	Dates
Cori and Cori	35	1922–57
Stein and Moore	33	1939–72
Cournand and Richards	30	1932–62
Brown and Goldstein	25	1972–present
Hitchings and Elion	23	1944–67
Berson and Yalow	22	1950–72
Hubel and Wiesel	20	1958–78
Bishop and Varmus	19	1971–90
Hench and Kendall	16	1934–50
Jacob and Monod	9	1957–66
Watson and Crick	2	1951–53