

Imprenditorialità e clinical innovation



Andrea Frosini

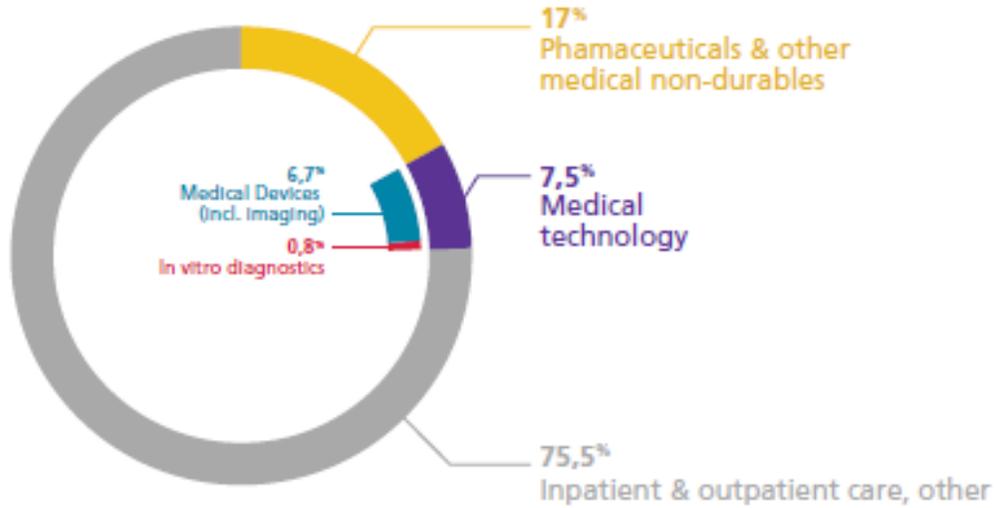
Fondazione Toscana Life Sciences

UVaR – DG Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale - Regione Toscana

Winter School Netval – 08 marzo 2017

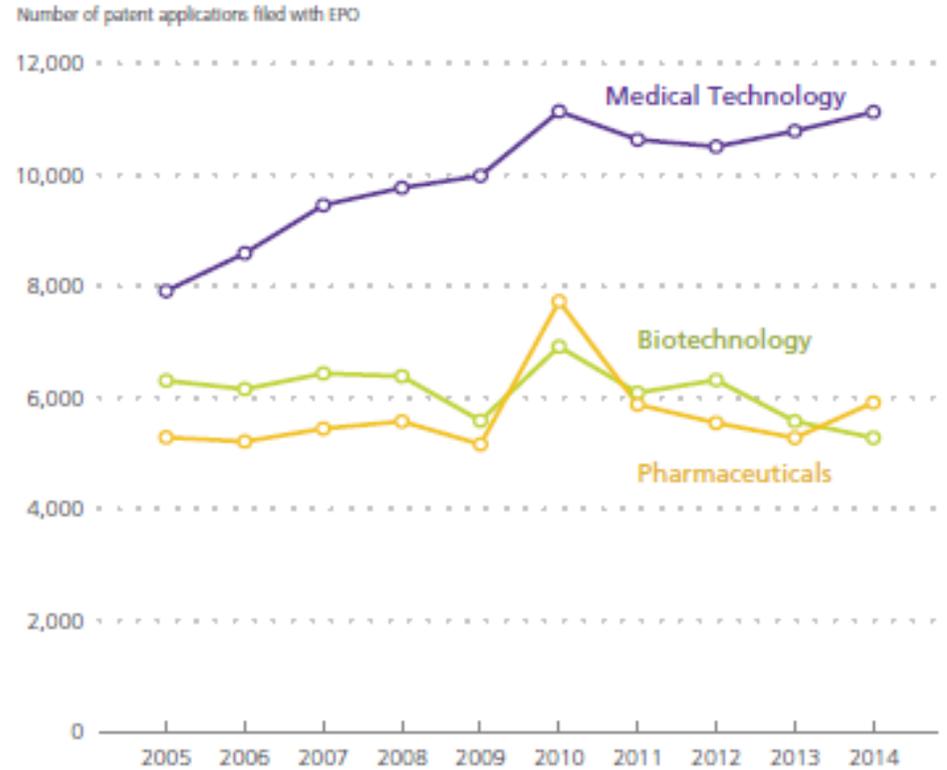


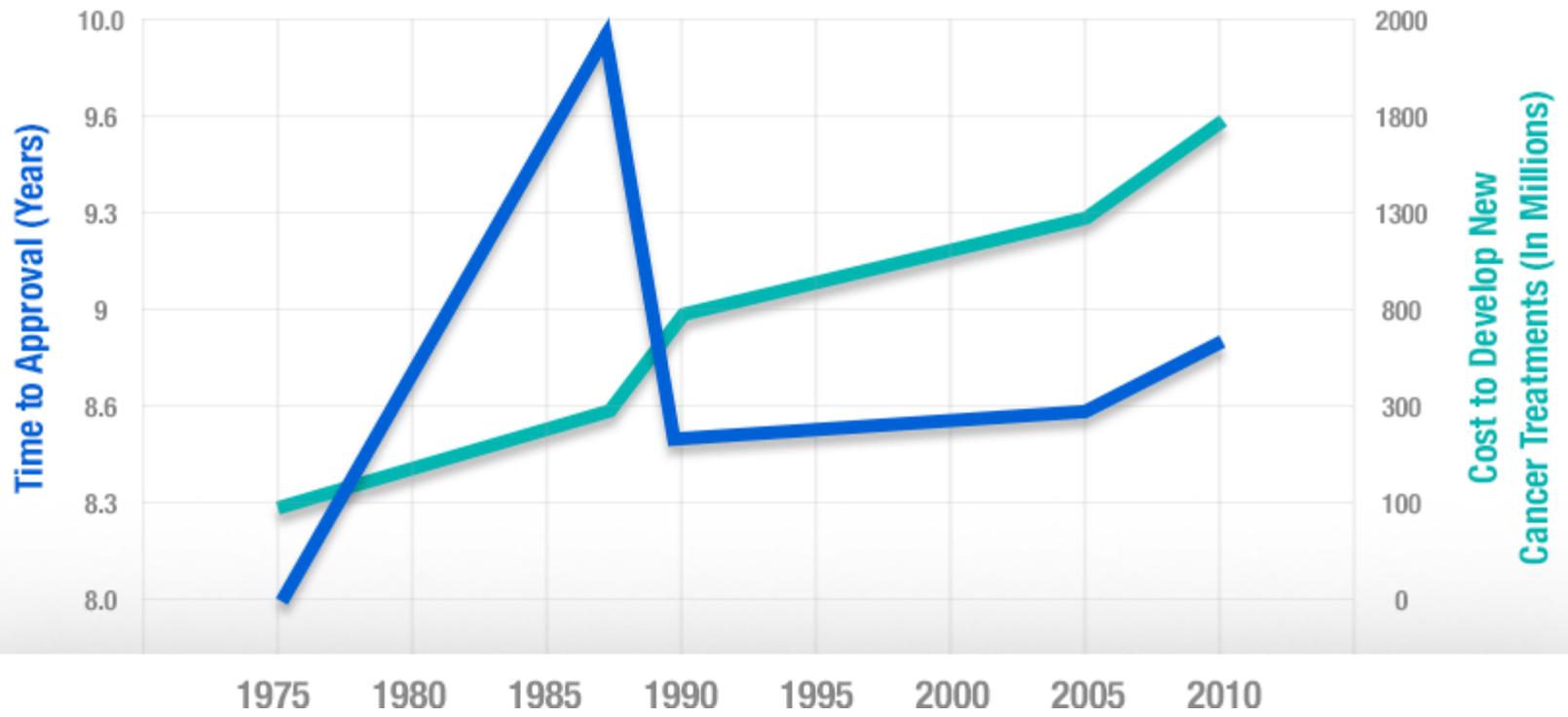
Breakdown of total healthcare expenditure in Europe¹²



EU market: 100 G€!

Evolution of European patent applications by technical field¹⁶



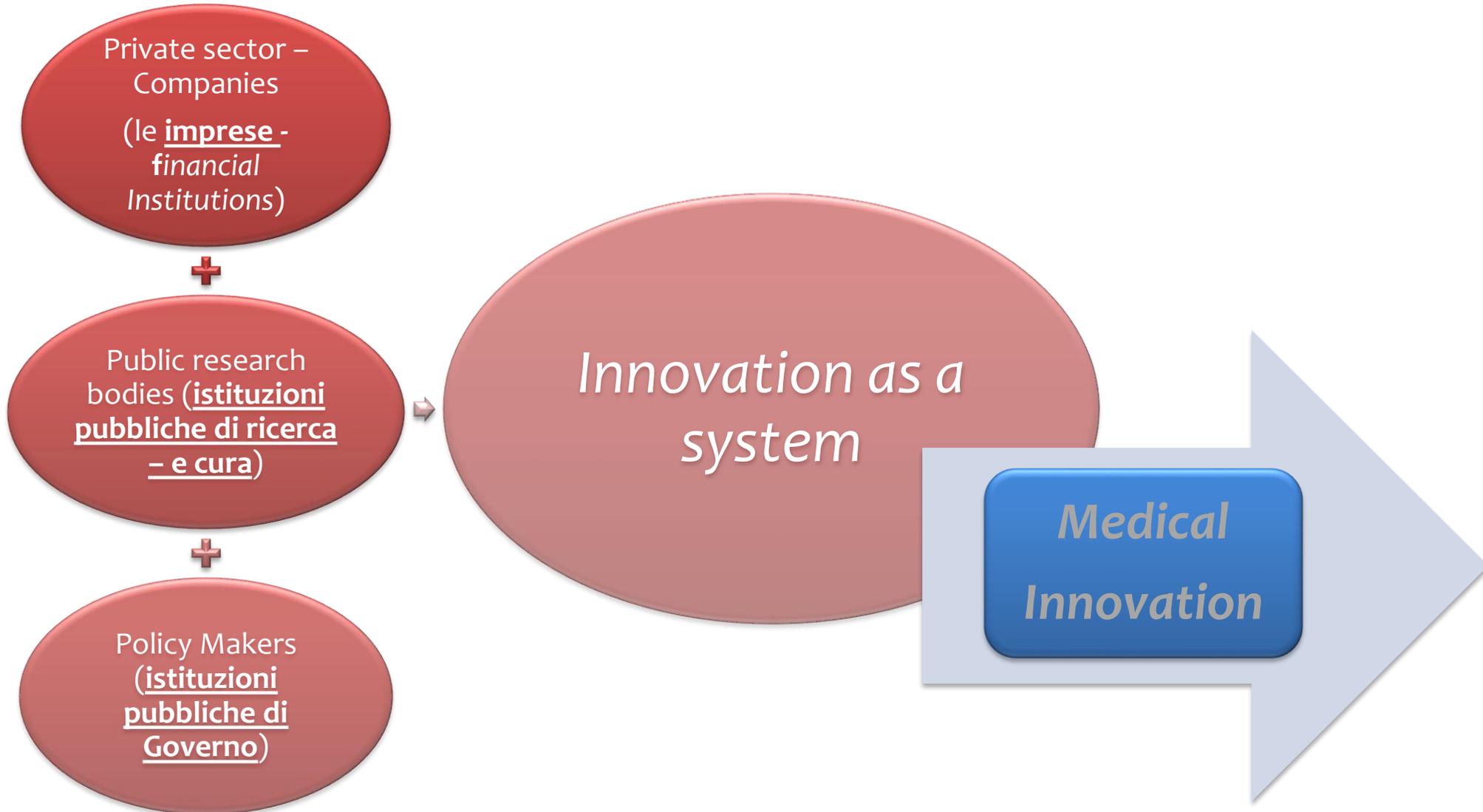


Scienze della vita: “*those activities relating to the study of living organisms, like **plants, animals or human** beings, their conditions and environment in which they live*” (European Commission)

Principali settori d’interesse sanitario: *Biotech, Medical Devices and Farma*

Caratteristiche del settore: **Multidisciplinarietà**, **Dinamicità** and **Innovatività**

Minacce / Debolezze	Forze / Opportunità
Alto «time-to-market» medio	Molto remunerativo
Fortemente regolamentato	
Investimenti ad alto rischio	Comunità scientifica diffusa
Ricerca e sviluppo costosi	Basato su « <u>social need</u> »



Medical Innovation – Innovazione clinica

- ❑ Introduzione e/o sviluppo di **innovazione tecnologica tangibile ed intangibile** nel cuore del business ospedaliero
 - Innovazione **Biomedica / Biofarmacologica** (nuovi farmaci, nuovi composti biologici e/o chimici attivi)
 - Innovazione **medica tangibile** (sistemi tecnici per uso diagnostico e terapeutico)
 - Innovazione **medica intangibile** (protocolli, strategie diagnostiche o terapeutiche)
- ❑ Impatto su **qualità della cura, benessere, efficacia dei trattamenti, accessibilità, produttività, organizzazione del lavoro, natura del lavoro, spesa in sanità, crescita del territorio**
- ❑ **Attrattività (pazienti e personale sanitario) del SSR** attraverso aumento delle **competenze** e dell'**immagine**

Sponsors (<i>privato</i>)	<p style="text-align: center;"><u>Mediazione culturale</u> <u>Traduzione</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Fallimento del</u> <u>technology hand-off</u></p>	Developers (<i>pubblico</i>)
Più progetti in linea ed in competizione per risorse		Pochi progetti il parallelo
Business goals sono primari		Divulgazione – Assistenza e cura sono la priorità
Validazione del dato – produzione in Qualità		Limitato uso di standard di qualità nella produzione della ricerca
Facilities di ricerca e competenze più strutturate e condivise		Minore strutturazione delle facilities
Accesso a tecnologie avanzate di ricerca		Accesso limitato a tecnologie di frontiera
Responsabilità progettuali diffuse		Responsabilità del progetto consolidata fra pochi

La ricerca biomedica – clinica verso il trasferimento tecnologico



Ricerca biomedica
(preclinica, diagnostica – no
pazienti – no comitato etico)
esperienza TT universitario



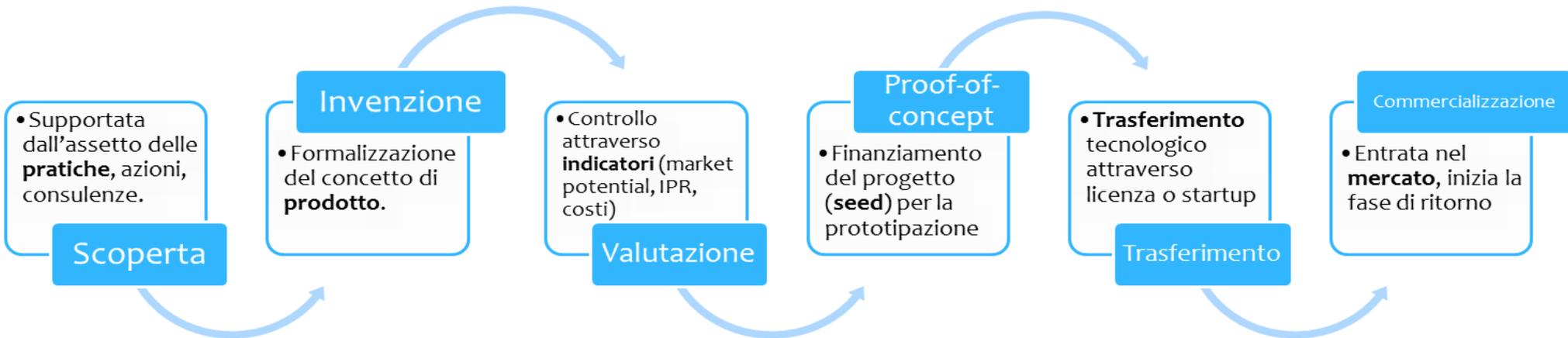
Ricerca clinica
sperimentazione clinica
(pazienti – comitato etico)
specificità del settore
sanitario



Chi fa ricerca in Sanità: **clinici*** (universitari o SSR), **infermieri***, ricercatori, contrattisti, specializzandi, laureandi.

*** nei ritagli di tempo!**

Come l'innovazione clinica diventa prodotto



Un approccio globale di supporto

Programma	Descrizione	Ritorno economico
Innovazione, Educazione e Training (IET)	Innovazione, educazione e training come missione	Training, eventi a pagamento, grants
Management delle tecnologie (MT)	Trasferimento tecnologico delle invenzioni	Ritorni da licenze
Management delle tecnologie di progetto (MTP)	Alleanze strategiche con partner di sviluppo selezionati	Alleanze e fee su servizi
Innovazione Corporate (IC)	Partnership di sviluppo in aree cliniche selezionate	Ricerca sponsorizzata, e partnership di settore
Sviluppo di prodotto (SPVF)	Validazione tecnologica e finanziamenti seed per l'innovazione	Quote capitale a lungo termine e aumentati ritorni da licenze
Consulenza Coordinata (CC)	Centralizzazione delle pratiche di innovazione medica	Ritorni da contratti di gestione

Innovation Think Tank	Product Development	Clinical Translation	Launch and Post-market
<p>Team multidisciplinari identificano applicazioni ed adattano idee di prodotto.</p> <p>Supporto della struttura per analisi di mercato e protezione IP.</p>	<p>Sviluppo preclinico utilizzando il network di partner per disegnare le metodologie sperimentali.</p> <p>Preclinical trials e proof-of-concept.</p> <p>Valutazione rigorosa go/no-go.</p>	<p>Strategie d'introduzione nella pratica clinica, studi finalizzati agli aspetti regolatori, indirizzo sui medici e market adoption.</p> <p>Clinical trials.</p> <p>Studi di mercato pre-competitivi</p>	<p>Programmi educativi tramite pubblicazioni, formazione.</p> <p>Condivisione delle pratiche ed analisi degli insuccessi.</p>

While many drivers inform the healthcare landscape, four of them present the greatest impact

- ✓ Care-delivery paradigm shift towards **patient-centered care**
- ✓ Dramatic **demographic changes**
- ✓ Unsustainable **increases in care delivery costs**
- ✓ Projected **healthcare labor shortages**

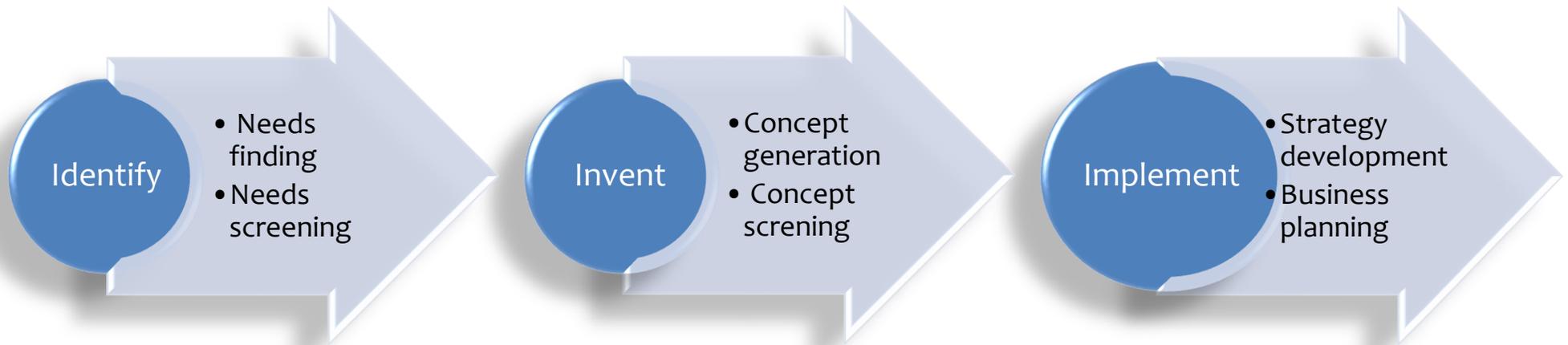
Improve processes to lower costs and improve care:

- ❑ People skilled in the application of solutions that collect, analyze and use actionable data.
- ❑ People who understand workflows and their foundational processes as applied to hospitals.
- ❑ People who understand how to measure and achieve patient-centered success metrics.

- ✓ Brevetti - ODD
- ✓ **Regolatorio**
- ✓ **Rimborso**
- ✓ Market Dynamics
- ✓ Modelli di business
 - ✓ Competizione
 - ✓ Finanziamenti
- ✓ **Sperimentazione clinica**
 - ✓ Fattibilità tecnica
 - ✓ Team Dynamics

Il punto di partenza di qualsiasi innovazione in campo medico è un importante Unmet Medical Need, a cui rispondere con una tecnologia innovativa.

Un ben caratterizzato Medical Need è il DNA di una buona invenzione.



Biodesign 2015

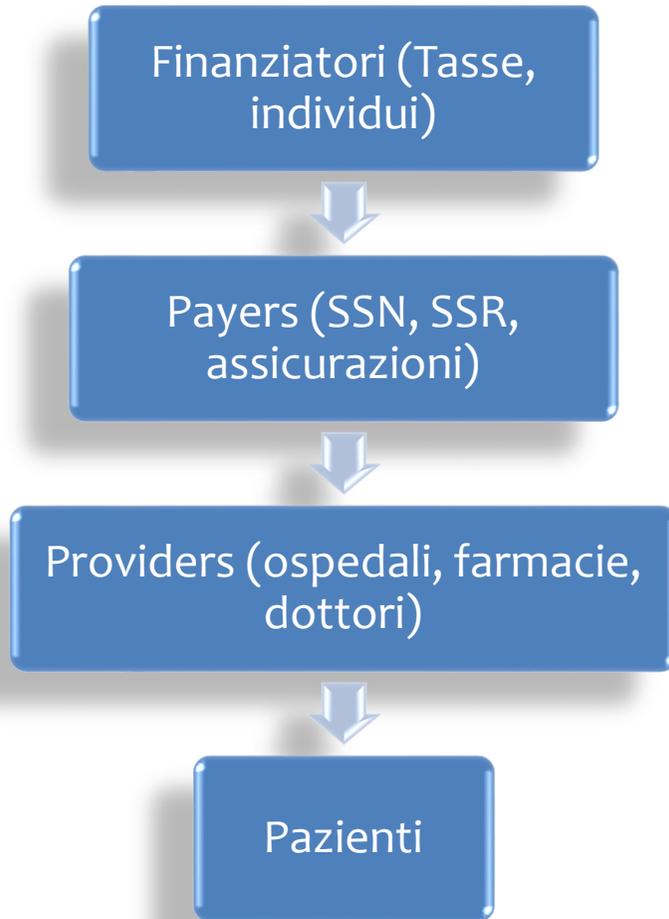
Definito un “unmet medical need” deve essere condotta un’analisi degli stakeholder nel ciclo di cura: valutazione di come il paziente si muove all’interno del percorso clinico per determinate patologie o trattamenti, con particolare attenzione ai flussi di denaro (meccanismi di rimborso).

L’imprenditore / innovatore dovrà:

- ✓ Capire chi diagnostica una determinata condizione
- ✓ Chi fornisce assistenza in prima battuta
- ✓ Chi prosegue la presa in carico
- ✓ Quali specialità mediche sono coinvolte
- ✓ Quali parti sono coinvolte nella gestione della malattia
- ✓ Il ruolo giocato dai pazienti nella gestione del processo fino al follow-up

Unmet Medical Need Stakeholders

- ✓ Pazienti
- ✓ Famiglie
- ✓ Associazioni di pazienti
- ✓ Dottori
- ✓ Società professionali
- ✓ Infermieri
- ✓ Facilities (ospedali, farmacie, laboratori)
- ✓ Amministratori ospedalieri
- ✓ Public payers (governi)



Payers (decision makers): risultato clinico (associabile a processi GCP in studi clinici randomizzati e valutati in peer-review - HTA)

Dottori (influencer): risultato clinico, sicurezza, impatto economico, convenienza, facilità d'uso, reputazione
Facilities (influencer): impatto economico, rischio, opportunità di spesa, reputazione

Pazienti (influencer): risultato clinico, sicurezza, impatto economico, convenienza, rischio percepito

Pazienti

- Geografia
- Demografia
- Fattori di rischio clinico
- Attitudine verso la salute
- Trattamenti esistenti
- Attitudine verso nuove tecnologie

Provider

- Geografia
- Demografia
- Specializzazione
- Pubblico vs. Privato
- Attitudine verso nuove tecnologie
- Attitudine evidence-based vs. esperienziale

Payer

- Geografia
- Pubblico vs. Privato
- Nazionale vs. Regionale
- HTA
- Potere sul provider
- Aspettative sulla tecnologia

L'analisi degli stakeholders è importante perché possono esserci dei conflitti che ostacolano lo sviluppo di business

Esempio dei trapianti di rene in USA (fonte New England Journal of Medicine):

Stakeholders: centri di dialisi – centri trapianti

La probabilità di entrare in lista d'attesa per un trapianto è più alta per i pazienti provenienti da centri di dialisi non-profit rispetto a quelli profit!

Nel campo medico la scelta del giusto trattamento per ogni paziente richiede un giusto bilancio tra rischio e beneficio associato alle diverse opzioni di trattamento.

L'analisi degli stakeholders è fondamentale (e difficile) quando si scala al livello internazionale, in cui i riferimenti sono molto variabili.

Innovatori e imprese devono valutare **l'impatto dei costi delle loro tecnologie** per i meccanismi associati alla gestione dell'Assistenza Sanitaria.

Nel contesto della sanità globale, l'innovatore deve trovare opportunità per aumentare il Valore come **rapporto fra Costo e Outcome clinico**

Governi ed Healthcare providers a livello globale stanno aumentando sempre più i costi di gestione.

Necessità di sviluppare **processi di valutazione costo/beneficio delle tecnologie** in ingresso ed alzare barriere ai meccanismi di rimborso (HTA - EU, NICE - UK).

Estrema variabilità dei quadri normativi paese per paese (in Italia regione per regione!!!)

Necessità di impostare studi di Sperimentazione clinica (in GCP!)

- ✓ Brevetti
- ✓ Regolatorio
- ✓ Rimborso
- ✓ Market Dynamics
- ✓ Modelli di business
 - ✓ Competizione
 - ✓ Finanziamenti
- ✓ **Sperimentazione clinica**
 - ✓ Fattibilità tecnica
 - ✓ Team Dynamics

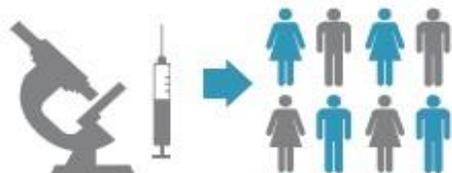


CLINICAL TRIALS EXPLAINED

CLINICAL TRIALS – A CRUCIAL LINK IN THE RESEARCH AND DEVELOPMENT (R&D) CHAIN

What is a Clinical Trial?

- Clinical trials are research studies of medicines in humans



- They assess whether a potential new medicine is safe for patients and effective in treating the target disease.
- A clinical trial study can be funded by academics, government or industry and is conducted by investigators.



- The clinical trial participant eligibility criteria are specifically defined on a trial by trial basis. A research plan called a clinical trials protocol is designed to answer specific research questions and safeguard the health of the participants.



13 YEARS

2 YEARS

6 MONTHS – 2 YEARS

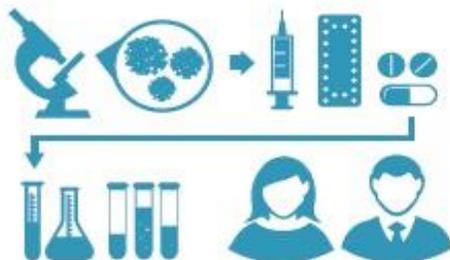
ONGOING

START ▶▶

▶▶ END

Getting started ▶

Scientists begin by analysing the disease and investigating a possible treatment. Pre-clinical trials then establish initial safety and effectiveness before testing on humans. These tests are often done in the laboratory, using 'in vitro' (test tube) research.



CLINICAL TRIALS ▶

CHECK FOR SAFETY

Phase I investigate the molecule's safety and research how it works and behaves in the human body
Population 20 - 80 healthy volunteers
Timeline between weeks and months

CHECK FOR EFFICACY; CONTINUE SAFETY EVALUATION

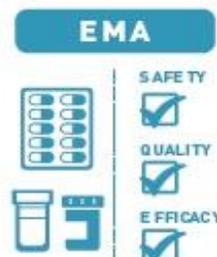
Phase II investigate efficacy; investigate side effects and risks
Population several hundred people who have the disease
Timeline between several months & several years

CONFIRM RESULTS

Phase III seeks to establish the benefit-risk, the right patients and the best way to manage the risks.
Population several thousand people who have the disease
Timeline between several months & several years

Regulatory approval ▶

Regulators such as the European Medicines Agency (EMA) review safety, efficacy and quality and authorise a medicine for use.



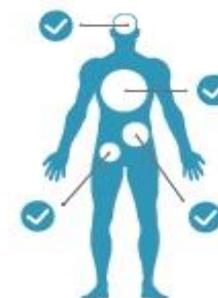
Pricing and reimbursement processes ▶

Decide on price and reimbursement of the product, including health technology assessment (HTA) of added value compared with current treatments.



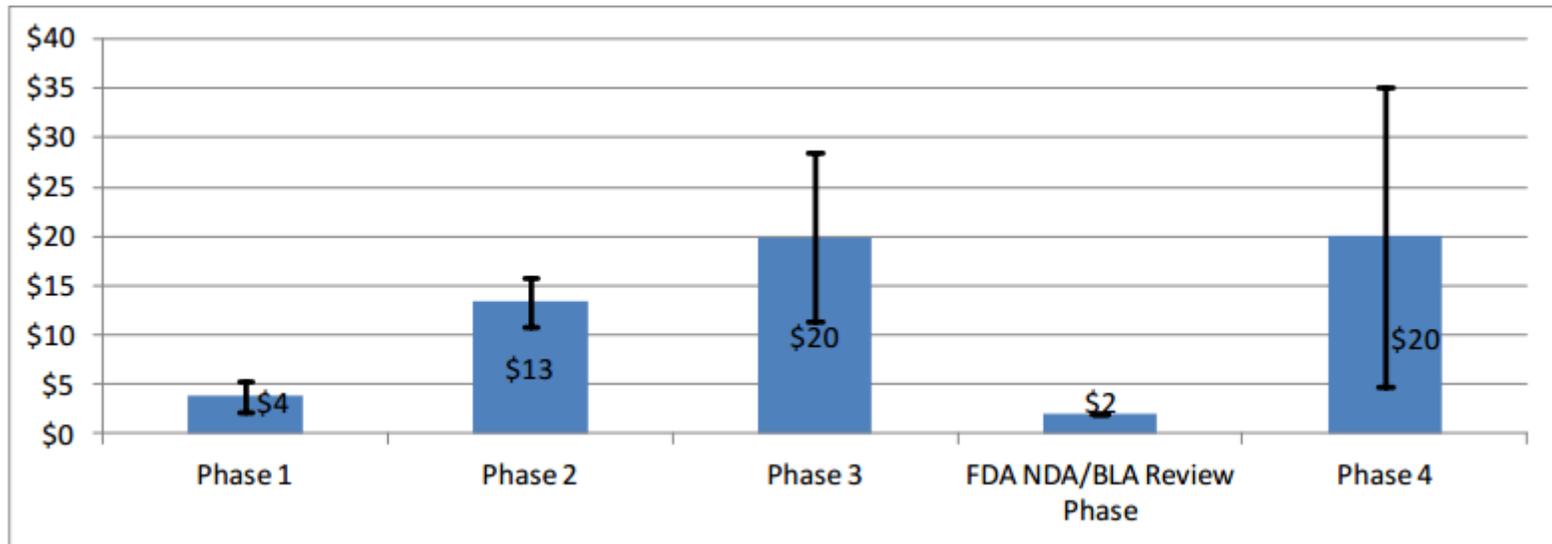
Phase IV (post market launch) ▶

Continued safety surveillance through post market studies; identifying potential new uses for the medicine.



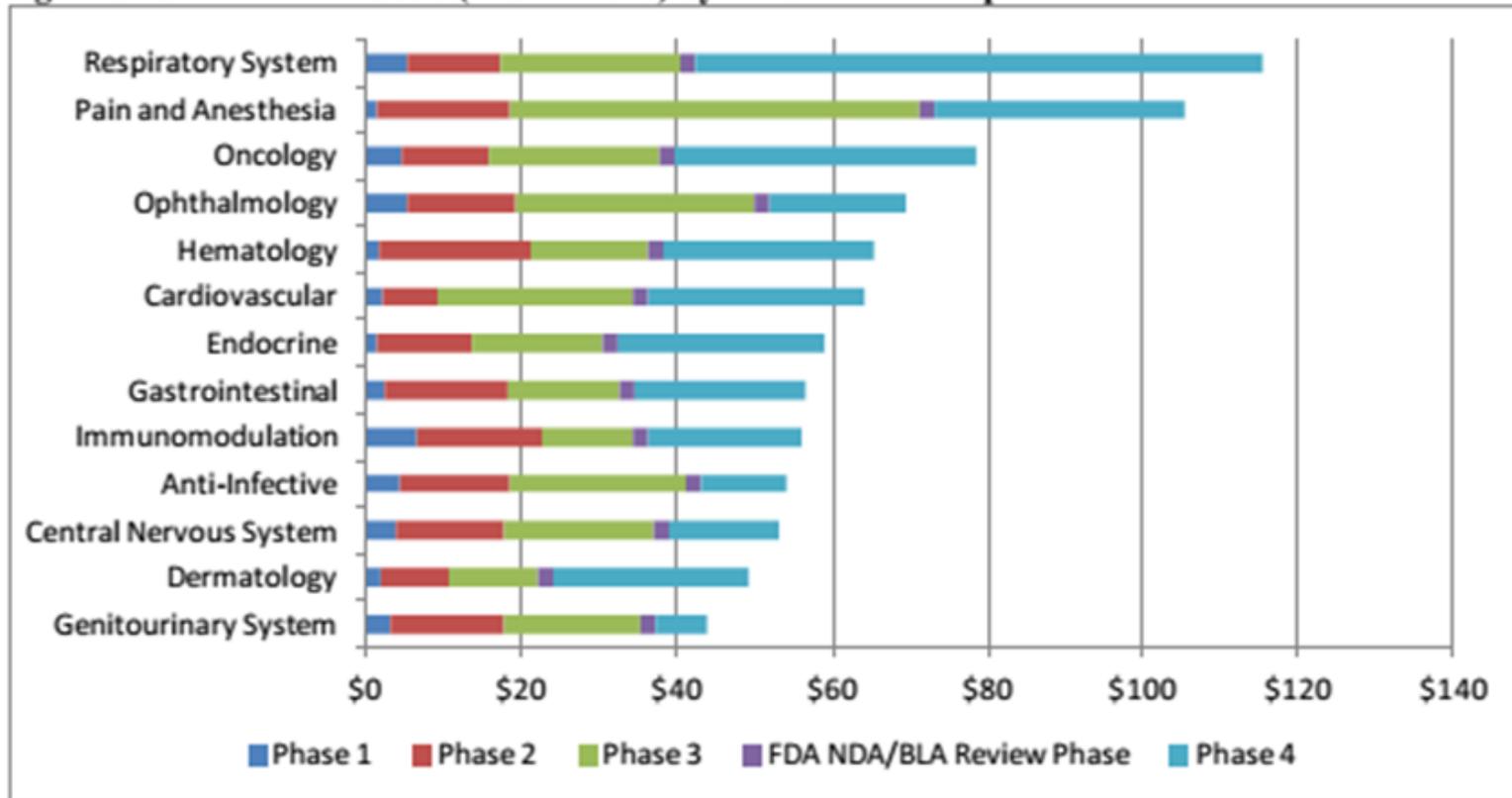
Costo della sperimentazione clinica

Average Per-Study Costs by Phase (in \$ Millions) Across Therapeutic Areas



U.S. Department of Health and Human Services, 2015

Figure 3: Clinical Trial Costs (in \$ Millions) by Phase and Therapeutic Area



Il profilo di un'innovazione clinica deve essere sostanziato attraverso un'indagine clinica (**clinical trials**) che ne determini:

- ✓ Safety
- ✓ Meccanismo d'azione
- ✓ Indicazioni
- ✓ Efficacia
- ... ed **Etica!** – Comitati Etici



Passo limitante e specifico del settore che impatta sui modelli di business

- ❑ Innovatori ed imprenditori devono fornire evidenza clinica del proprio prodotto attraverso la Sperimentazione Clinica (clinical trials)
- ❑ La sperimentazione clinica è il più complesso, lungo e costoso step di sviluppo per tecnologie mediche
- ❑ Vi sono evidenti e ben normate implicazioni etiche, che vengono vagliate dai Comitati Etici
- ❑ Vengono valutati gli schemi sperimentali e statistici più adeguati per fornire gli outcome attesi (primari e secondari)

- ❑ Di fronte all'ente certificatore / regolatore è fondamentale sviluppare la ricerca in
 - GLP: good laboratory practice
 - GCP: good clinical practice

- ❑ Anche la ricerca preclinica va condotta in GLP, robusta e riproducibile
 - Contract Research Organization

- ❑ Essenziale la valutazione di safety per ottenere un first-in-human

Hurdles for Medical Technology Innovators

- ✓ Brevetti
- ✓ Regolatorio
- ✓ **Rimborso**
- ✓ Market Dynamics
- ✓ Modelli di business
 - ✓ Competizione
 - ✓ Finanziamenti
- ✓ Sperimentazione clinica
 - ✓ Fattibilità tecnica
 - ✓ Team Dynamics

- ❑ In un parallelo con altri settori il paziente ed il medico sono consumatori motivati e provider capaci
- ❑ Nel settore medico giocano un ruolo fondamentale i Payers (pubblici o privati) che prendono decisioni sul rimborso o meno del device in oggetto
- ❑ Costi dell'innovazione tecnologica esorbitanti ed in crescita (USA \$5 trillion by 2020!)
- ❑ Coding: i payers definiscono un linguaggio (codice) per i rimborsi, che dice loro cosa, come e perché un certo trattamento deve essere somministrato

Il Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 23 del 28 gennaio 2013, fissa le nuove tariffe per la remunerazione, tra l'altro, delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti.

I DRG rappresentano lo strumento di classificazione del prodotto finale dell'ospedale e sono stati sviluppati in funzione delle seguenti caratteristiche principali:

- ✓ la classificazione copre la globalità della casistica ospedaliera acuta (esaustività);
- ✓ la definizione delle categorie è basata su informazioni cliniche e demografiche raccolte sistematicamente per ogni episodio di ricovero attraverso la Scheda di Dimissione Ospedaliera;
- ✓ ogni soggetto è attribuito, in base alle informazioni sulle diagnosi, sugli eventuali interventi chirurgici e procedure diagnostiche o terapeutiche eseguiti, sull'età e sulla modalità di dimissione, ad una sola categoria (mutua esclusività);
- ✓ il numero complessivo delle categorie è limitato;
- ✓ i profili di carico assistenziale e di consumo di risorse intra-categoria sono simili (classificazione iso-risorse), ma rimane una variabilità interna residua;
- ✓ le tipologie di pazienti sono simili dal punto di vista clinico (significatività clinica).

Il **DRG** è il sistema che, basandosi su un sistema di diagnosi (ed eventuali procedure associate), permette di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate (isorisorse) al fine di quantificare economicamente tale assorbimento di risorse e quindi di **remunerare ciascun episodio di ricovero**.

Una delle finalità del sistema è quella di controllare e contenere la spesa sanitaria.

Il DRG viene attribuito a ogni paziente dimesso da una struttura ospedaliera tramite un software chiamato *DRG-grouper*, compilato dal medico responsabile della dimissione mediante l'utilizzo di poche variabili specifiche del paziente: età, sesso, tipo di dimissione, diagnosi principale, diagnosi secondarie, procedure/interventi chirurgici. Tali variabili sono inserite in un tracciato informatizzato che viene sistematicamente inviato alla Regione di appartenenza e conseguentemente al Ministero della Salute. Il sistema dei DRG si, omogenee per assorbimento di risorse.

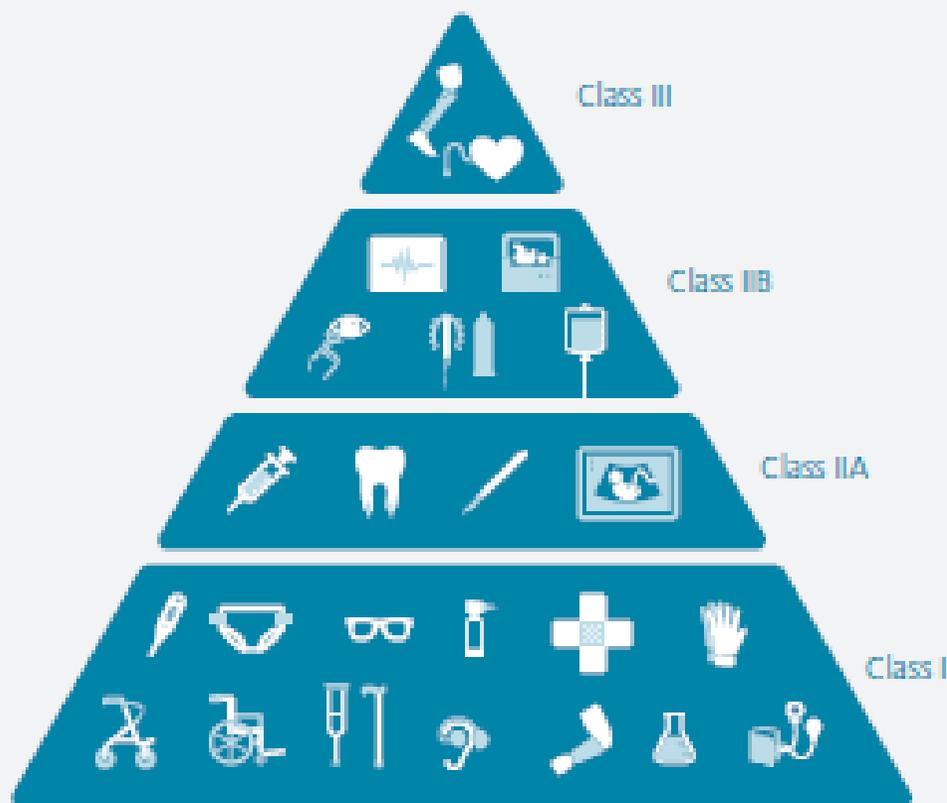
Sono contraddistinti da un numero a tre cifre ricompreso da 001 a 579 per un totale di 538 DRG nella attuale versione in uso in Italia dal 01.01.2009 (versione 24.0).

Hurdles for Medical Technology Innovators

- ✓ Brevetti
- ✓ **Regolatorio**
- ✓ Rimborso
- ✓ Market Dynamics
- ✓ Modelli di business
 - ✓ Competizione
 - ✓ Finanziamenti
- ✓ Sperimentazione clinica
 - ✓ Fattibilità tecnica
 - ✓ Team Dynamics

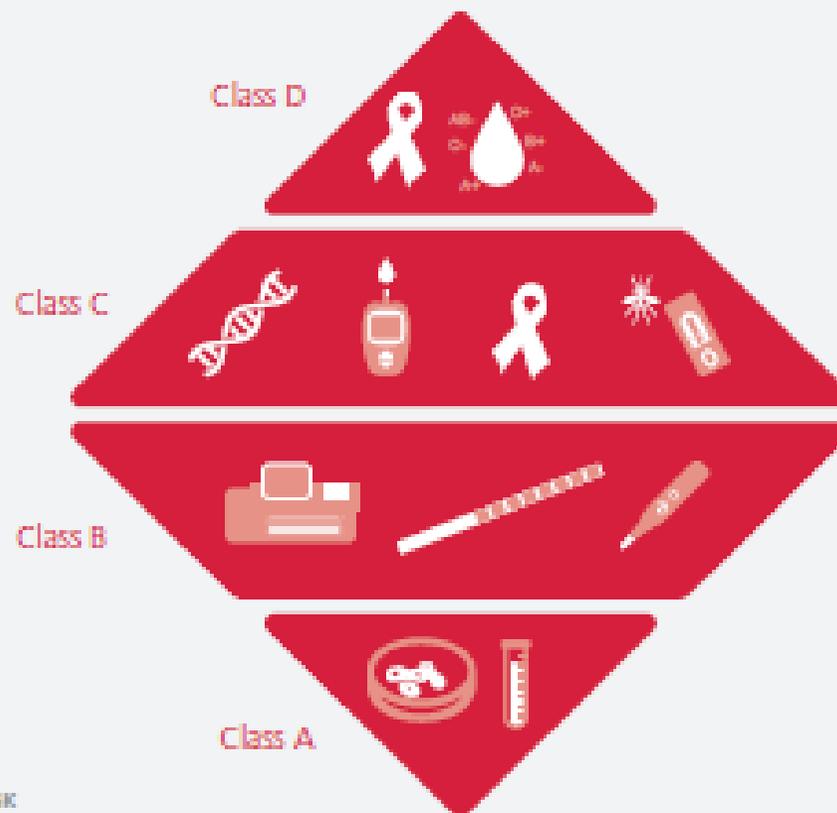
- ❑ Aspetti regolatori sono fondamentali nelle considerazioni imprenditoriali
- ❑ Supporto di società specializzate in ambito regolatorio
- ❑ In Europa (EU) riferimento a Medical Device Directive (MDD)
 - ✓ Classe I (dispositivi a basso rischio, uso “esterno” al corpo umano, es. termometro, abbassalingua) – autocertificabile
 - ✓ Classe IIa (dispositivi a medio rischio, valore anche terapeutico o diagnostico, contatto col corpo umano, es. ago ipodermico) – certificazione
 - ✓ Classe IIb (dispositivi a medio-alto rischio, impiantabili, interagiscono col corpo umano, es. placche osteo-articolari, ventilatore polmonare) – certificazione
 - ✓ Classe III (dispositivi ad alto rischio, interagiscono con il corpo in funzioni vitali, es. valvole cardiache) – certificazione

MEDICAL DEVICES¹



IN VITRO DIAGNOSTICS²

HIGH RISK



LOW RISK

- ❑ in Europa la responsabilità dei requisiti del device sono del produttore
- ❑ Devices di classe IIa, IIb, III e quelli con funzione di misura o sterili sono soggetti a certificazione da Notified Bodies – dichiarazione di conformità
- ❑ Fondamentale la stima dei costi per ottenere una clearance/approvazione

- ✓ Scelta del ramo regolatorio adatto
- ✓ Classificazione del device
- ✓ Quadro di sviluppo regolatorio
- ✓ Ingaggiare un consulente regolatorio

- ❑ International Classification of Diseases (ICD – 10):
codici standard che descrivono il valore monetario di un trattamento diagnostico o terapeutico
- ❑ In Europa ci sono modalità distinte e specifiche paese per paese.
Assessment tramite HTA / NICE
- ❑ In generale si indirizzano le scelte di business in funzione del contesto:
 - ✓ Esistono codici per il device o vanno creati?
 - ✓ Finanziamento e erogazione di servizi sanitari pubblici o privati?
 - ✓ Il volume di servizi è normato?
 - ✓ I prezzi dei device sono regolati?
 - ✓ Chi negozia i prezzi?
 - ✓ Esistono processi HTA per la valutazione della rimborsabilità?

Fattore	Spiegazione
Revenue stream	Come e con che frequenza si genera ritorno
Prezzo	Quanto può costare il prodotto o servizio
Margini	Il profitto generato dalla società
Vendite	Meccanismi per arrivare al cliente
Training dell'acquirente	Quanto è necessario il training dell'utilizzatore e curva di apprendimento
Differenziazione competitiva	Unicità dell'innovazione proposta
IPR	Tutela degli asset di PI
Ostacoli Clinici/Regolatori	Complessità e durata dell'indagine clinica e del percorso regolatorio
Rimborso	Il modo in cui medici, ospedali e providers sono pagati
Finanziamenti	Livello d'investimento necessario per lo sviluppo commerciale
Cultura / geografia	Come il setting culturale può cambiare la percezione del medical need

1. Alto time-to-market, attrition rate, investimenti
2. Forte regolamentazione – compliance AIFA, EMA, FDA, ... (certificazione, GxP, SOP, test accreditati...)
3. Componente **etica** della ricerca imprescindibile
4. Dualismo Assistenza/Ricerca
5. Rapporto con medici e clinici: entry point il **key opinion leader**
6. Inquadramento sperimentazione Profit – No profit (no-profit pubblico per definizione...)
7. Sviluppatore coincide con il procurer PUBBLICI (PCP – PPI risolverebbero parzialmente): potenziali conflitti d'interesse

“Any new idea – a new conceptualization of an existing problem, a new methodology, or the investigation of a new area – cannot be fully mastered, developed into the stage of a tentatively acceptable hypothesis, and possibly exposed to some empirical tests without a large expenditure of time, intelligence, and research resources”

George J. Stigler – Nobel Lecture, 1983