

REVIEWS

European Heart Journal, publicat în 6 iulie 2013

Lupta pentru inovație în domeniul cardiovascular în Europa

Michel Komajda^{1*}, Andrew Coats², Martin R. Cowie³, Neville Jackson⁴, Anders Svensson⁵, and Panagiotis Vardas¹ Masa rotundă pentru domeniul cardiovascular (MRDCV)[†]

Primit 31 Decembrie 2012; revizuit 3 Aprilie 2013; acceptat 23 Mai 2013

INTRODUCERE

Masa rotundă pentru domeniul cardiovascular (MRDCV)¹ este un forum independent stabilit de către Societatea Europeană de Cardiologie pentru a facilita schimbul de informații între cardiologi și reprezentanții industriei farmaceutice și de echipamente medicale. Scopul său este asigurarea unui mediu necomercial în cadrul căruia experții să poată discuta problemele viitoare ale medicinei cardiovasculare și să analizeze meritele noilor tehnici de diagnostic și tratament.

MRDCV consideră că o nouă epidemie de boli cardiovasculare (BCV) se extinde în Europa ca urmare a prevalenței crescute a afecțiunilor metabolice precum obezitatea și diabetul zaharat, fiind favorizată și de o scădere a sprijinului pentru inovația în domeniul cardiovascular. Această epidemie reprezintă o adevărată provocare în ceea ce privește bolile și decesele care pot fi prevenite prin profilaxie, dar este totodată și o mare oportunitate pentru universitățile europene, companii și prestatorii de servicii medicale de a fi în prima linie a unei reacții globale la adresa acestei amenințări.

Este evidentă nevoia unei combinații între inovație și campanii de educare a populației. Investițiile în dezvoltarea de noi tratamente sunt totuși în scădere, fiind afectate de starea globală a economiei, care a afectat și industria farmaceutică. Supralegiferarea, creșterea numărului de norme ce trebuie respectate, costurile mari de dezvoltare și timpul îndelungat necesar pentru ca un produs să ajungă pe piață sunt factorii menționați ca fiind responsabili de această stare de fapt. Toate acestea au dus la reorientarea cercetării și dezvoltării spre alte

arii geografice și medicale care au o probabilitate mai mare de a genera profit.

Acest scenariu va duce la creșteri ale costurilor pentru sistemele de sănătate europene, în timp ce pacienții ar putea să nu beneficieze de tehnicile de diagnostic și tratament potrivite. Europa ar putea să-și piardă poziția de lider în domeniul cercetării cardiovasculare, al științei și producției legate de acest domeniu, tocmai când economiile emergente vor avea cea mai mare nevoie să plătească pentru inovație.

Fără acțiuni clare, decisive, MRDCV prevede consecințe sociale și economice cu un impact major în Europa pe măsură ce noua epidemie se va răspândi. Deja această epidemie este un consumator major de resurse în cadrul bugetelor naționale de sănătate, însă în lipsa unei atitudini ferme această situație se va agrava. Afecțiunile cardiovasculare reprezintă la ora actuală 10% din cheltuielile legate de sănătate din Europa și au un efect major de scădere a productivității prin incapacitatea de muncă. Impactul social al dizabilităților și spitalizării, aranjamentelor informale de îngrijire și al morții premature asupra familiilor nu poate fi cuantificat, însă va avea cu siguranță un impact negativ major. De asemenea, o perioadă îndelungată de investiții reduse ar putea duce la un declin rapid al inovației europene în domeniul cardiovascular, dar și al industriei farmaceutice, scăzând astfel influența științifică și comercială europeană. În pericol se află contribuția majoră², atât directă cât și indirectă, la economia europeană, performanța exporturilor și locurile de muncă aferente industriei. Un astfel de scenariu ar afecta în același timp și capacitatea europeană de a răspunde la creșterea in-

¹ Societatea Europeană de Cardiologie, Casa Inimii, 2035 Routes Des Colles, 06903 Sophia Antipolis, Franța

² Universitatea Warwick, Coventry, UK

³ Imperial College London, Royal Brompton Hospital, London, UK

⁴ Pfizer, New York, NY, USA

⁵ F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland

■ Contact address:

Tel: +33 492947600, Fax: +33 142163020, E-mail: michel.komajda@psl.aphp.fr; escboard@escardio.org

[†] CRT member organizations are Abbot Vascular, Astra Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmith-Kline, F. Hoffmann-La Roche, Medtronic, Merck, Novartis Pharma, Pfizer, Philips Medical Systems, Sanofi, Servier International, Siemens, St Jude Medical.

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2013. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

vitabilă a cererii pentru noi tratamente ale afecțiunilor cardiovasculare. MRDCV nu dorește să adopte o atitudine alarmistă prin aceste previziuni. Membrii săi se bucură de o perspectivă unică asupra provocărilor inovației din tot spectrul cardiovascular. Publicând acest articol, obiectivul MRDCV este acela de a contura profilul nevoilor pacientului și a se asigura că se face tot posibilul pentru a acoperi deficitul de inovație. Deși acest articol nu se adresează în mod specific educației profilaxiei, MRDCV sprijină cu fermitate campaniile de conștientizare asupra acestor probleme. Acestea au un rol major în influențarea stilului de viață, ceea ce poate duce la o scădere a riscului de dezvoltare a bolilor cardiovasculare și metabolice. Influența campaniilor de profilaxie a fost demonstrată printr-un studiu³ realizat în regiunea Karelia de Nord din Finlanda unde, comunicațiile au fost integrate cu sistemul de asistență medicală primară, cu colaborare industriei alimentare. De-a lungul a 25 de ani, rata deceselor datorate afecțiunilor cardiovasculare în rândul populației masculine s-a redus cu 68%.

CONTEXT

Anual se înregistrează 4,3 milioane de decese în Europa datorate afecțiunilor cardiovasculare, în timp ce costurile estimate pentru tratament și îngrijiri sunt de 196 miliarde €/an. Afecțiunile cardiovasculare rămân principala cauză de deces în Europa, în ciuda progreselor științifice care au stopat și chiar inversat creșterea anuală marcată a mortalității ce caracteriza statisticile legate de afecțiunile cardiovasculare⁵. Indiferent de criterii, lupta globală împotriva bolilor cardiovasculare a fost un succes. Studiile din SUA⁶ au arătat că din prelungirea cu 6 ani a speranței de viață dintre anii 1970 și 2000, aproximativ 65% din creșterea totală - aproape 4 ani - se datorează exclusiv reducerii mortalității prin afecțiuni cardiovasculare. Oricât de optimist ar fi acest scenariu, bolile cardiovasculare rămân principala cauză de mortalitate, iar noua epidemie ar putea amenința progresele făcute până în prezent. Aceleași studii americane au arătat că speranța de viață a crescut cu doar 3 luni datorită îmbunătățirii terapiei pentru cancer (**Figura 1** - vezi pagina 217).

O bună parte a progreselor au pornit din Europa ca rezultat al inovațiilor în cercetare și dezvoltare, dar și al cooperării între academicieni, cardiologi, oameni de știință și industria de profil. Între acestea merită menționate următoarele:

- Instrumente de diagnostic imagistic, radiologice și ecografia cardiacă

- Noi proceduri intervenționale pentru aritmii și boala arterială coronariană
- Dezvoltarea și exploatarea de noi clase de medicamente, incluzând IEC, statinele, beta-blocantele, blocantele receptorilor de angiotensină și agenții antitrombotici/trombolitici
- Creșterea înțelegerii factorilor de risc cardiovasculari

Totuși, în prezent, Europa se confruntă cu o serie de noi tendințe legate de sănătatea cardiovasculară care amenință să copleșească sistemele de sănătate. Îmbătrânirea rapidă a populației Europei este un factor care creează probleme semnificative, cu consecințe pe termen lung. Până în anul 2050 populația peste 50 de ani va crește cu 35%, iar cea peste 85 de ani cu 300%. Chiar dacă rata îmbolnăvirilor pentru aceste grupe de vârstă va rămâne aceeași, multe alte milioane de europeni vor suferi de afecțiuni cardiovasculare.

S-a constatat o creștere dramatică a afecțiunilor cardio-metabolice precum diabetul zaharat, în timp ce ratele obezității sunt de asemenea îngrijorătoare⁷. Federația Internațională de Diabet raportează peste 50 de milioane de diabetici⁸ în UE și se estimează că numărul acestora va crește la 64 de milioane până în 2030. Alte studii sugerează că 66% dintre aceștia vor deceda datorită bolilor de inimă sau prin accidente vasculare⁹. Cercetări recente ale Grupului de Colaborare pentru Boli Cronice¹⁰ afirmă că la nivel global unul din nouă adulții are un indice de masă corporală ≥ 30 kg/m², în timp ce Asociația Internațională pentru Studiul Obezității (AISO) afirmă că rata obezității în rândul adulților depășește 23% în unele dintre cele 27 de state membre ale UE¹¹. Incidența afecțiunilor cardiovasculare legate de ateroscleroză va crește, iar stilul de viață nefavorabil precum lipsa exercițiilor fizice, dieta bogată în zahăruri și grăsimi, consumul de alcool și fumatul reprezintă factori de risc major, mai ales pentru populația tânără.

Având în vedere aceste date, nu este surprinzătoare predicția creșterii mortalității prin afecțiuni cardiovasculare și cardiometabolice¹². Conform OMS, bolile cardiovasculare și diabetul zaharat au însumat mai mult de 50% din mortalitatea la nivel global datorată bolilor netransmisibile în 2008 și 30% din mortalitatea globală, în timp ce costurile globale de tratament pentru următorii 20 de ani au fost estimate în jurul uimitoarei sume de 24 de trilioane \$ (**Figura 2** - vezi pagina 217)¹².

Pentru a ilustra scala epidemiei cu care se confruntă Europa, ne putem uita la previziunile făcute pentru SUA. Asociația Americană a Inimii a emis o avertizare prin intermediul unei declarații de politici publice, declarând că, până în 2030 mai mult de 40% din populația

SUA va suferi de cel puțin o formă de boală cardiovasculară¹³. Această statistică îngrijorătoare are implicații socio-economice și sanitare majore pentru Europa, demonstrând clar nevoia ca cercetarea și dezvoltarea să găsească noi soluții de tratament și produse care să susțină aceste strategii, împreună cu sprijinul acordat educației medicale a populației.

Constatând trendurile, dar și dificultățile menținerii unui nivel ridicat de sănătate cardiovasculară, cardiologii au identificat un număr de domenii cheie care au nevoie acută de cercetare și dezvoltare:

- Tratamentul insuficienței cardiace cronice și acute, mai ales în asocieră cu o fracție de ejeție păstrată
- Prevenția și tratamentul afecțiunilor cardiometabolice
- Tratamentul aritmiilor, mai ales legat de fibrilația atrială, care are o prevalență de 25% în populația 80+
- Dezvoltarea unor medicamente antitrombotice și antiateromatoză mai eficiente și mai sigure

Atfel, este îngrijorător să observăm că atunci când nevoia de inovație este la un nivel maxim și probabilitatea de export este foarte crescută, cercetarea și dezvoltarea în Europa stagnează. MRDCV susține că activitatea de cercetare și dezvoltare ar trebui să fie o prioritate absolută pentru Europa, cel puțin câtă vreme bolile cardiovasculare rămân una dintre principalele cauze de mortalitate ce pot fi evitate.

PEISAJUL INOVAȚIONAL

Inovația legată de domeniul cardiovascular în Europa este caracterizată de reduceri în activitatea de cercetare și dezvoltare farmaceutică și există dovezi puternice că afecțiunile cardiovasculare nu mai sunt privite drept o arie prioritară de dezvoltare. Cercetări realizate de Thomson Reuters sugerează că investițiile globale în cercetare și dezvoltare farmaceutică nu au ținut pasul cu creșterea vânzărilor și e posibil chiar să se fi redus din 2008¹⁴. În perioada 2000-2010 analiza arată o creștere de 20% a timpului necesar pentru ca un medicament nou să ajungă pe piață, cu o creștere aproape sigură a costurilor de dezvoltare. Aceste aspecte sunt factori de presiune pentru factorii de decizie investițională pentru a se asigura ca obțin cele mai bune marje de profit (**Figura 3** - vezi pagina 218).

Totuși, KMR Group are o alta perspectivă și afirmă că, deși activitatea de cercetare și dezvoltare la nivel global este încă în creștere, oferă, în realitate, mai puține produse potrivite pentru a fi puse pe piață¹⁵. Cercetările lor evidențiază că raportul dintre moleculele noi

(MN) aflate în dezvoltare preclinică și cele care ajung să obțină aprobare pentru a fi puse pe piață a crescut de la 12:1 (2003-2007) la 30:1 (2007-2011). Acest trend se repetă în toate stadiile de dezvoltare și arată o politică de „terminare“ la primul semn existență a vreunui risc.

În termeni de inovație cardiovasculară, atât OMS cât și UE au recunoscut că cercetarea și dezvoltarea este insuficientă pentru a satisface nevoile anticipate. Totuși, analiza Thomson Reuters¹⁴ (vezi **Figura 4** - vezi pagina 218) arată că numărul programelor de dezvoltare de noi medicamente pentru afecțiunile cardiovasculare s-a redus dramatic în ultimii ani și că afecțiunile cardiovasculare nu au fost în primele cinci arii de cercetare din 2005.

Alte studii au arătat că cercetarea și dezvoltarea legată de afecțiunile cardiovasculare a suferit cea mai mare contracție în cadrul unui declin generalizat al activității de cercetare și dezvoltare¹⁶. Aceste descoperiri sunt susținute și de date provenite din SUA, care arată că din 2900 de medicamente aflate la momentul actual în cercetare, doar 312 vizează afecțiunile cardiovasculare¹⁷. Alte studii din SUA arată un contrast evident între dezvoltarea medicamentelor pentru afecțiunile cardiovasculare și dezvoltarea dispozitivelor utilizate în aceste afecțiuni¹⁸. Spre exemplu, în domeniul afecțiunilor valvulare exista doar 2 medicamente aflate în studiu la momentul actual, în timp ce exista 20 de dispozitive aflate în studii sau așteptând aprobarea pentru a fi puse pe piață (**Figura 5** - vezi pagina 219).

Redirecționarea investițiilor către dispozitive și alte ramuri medicale incluzând cancerul, bolile infecțioase și neurologia, deși este ușor de înțeles datorită impactului acestor domenii, este totuși îngrijorătoare având în vedere că mortalitatea legată de afecțiunile cardiovasculare rămâne pe primul loc într-un top nefast, iar previziunile pentru morbiditatea cardiovasculară indică o creștere accentuată.

CRIZA INVESTIȚIILOR ÎN CERCETARE ȘI DEZVOLTARE ÎN EUROPA

Magnitudinea provocării în fața căreia se află companiile farmaceutice europene este dezvăluită de noi cercetări¹⁹ realizate de Federația Europeană a Asociațiilor Industriei Farmaceutice (FEAIF). Astfel, se arată că din 5000 de inițiative de cercetare, doar una ajunge la un produs lansat, în timp ce The Economist sugerează că orice medicament nou lansat pe piață va avea costuri de dezvoltare de aproximativ 1,3 miliarde €²⁰.

Declinul productivității europene a cercetării și dezvoltării în domeniul cardiovascular este aparent mai mare decât în alte domenii. Presiunea corporațiilor

pentru rate de profit/investiție mai mari a fost blamată pentru acest declin, aceasta venind ca răspuns la creșterea rapidă a costurilor de dezvoltare, declanșată de schimbări în reglementările europene privind piața farmaceutică și trialurile clinice.

Într-un interviu recent, Sir Andrew Witty, directorul general al GlaxoSmithKline, a afirmat că piața europeană nu mai stimulează deciziile investiționale²¹. El a numit în mod explicit presiunea asupra prețurilor, menționând că reduceri de 6-7% anual erau obișnuite. Acesta a mai adăugat că „Europa spune că nu este foarte interesată de produse noi. Nu spunem că nu le vom mai dezvolta pentru Europa, dar vom prioritiza dezvoltarea acestor produse pentru țări care au ca prioritate inovația. Acestea sunt în mod clar America, Japonia și alte câteva state de pe piețele emergente“.

Cercetarea și dezvoltarea europeană este caracterizată de costuri mari datorită procedurilor complexe și a timpului îndelungat necesar punerii pe piață, costuri exacerbate de salariile mari și cheltuielile operaționale²². Această combinație de costuri în creștere și venituri în scădere este în mod evident nesustenabilă. Deși Directiva europeană privind trialurile clinice din 2001 au stabilit standarde foarte înalte pentru siguranța pacientului, aceasta a condus la creșterea timpului necesar pentru ca un medicament să fie pus pe piață, descurajând investițiile. Analizele arată o scădere de 15-25% a numărului de trialuri clinice desfășurate în Europa, între 2007 și 2011²³. Mai mult, situația se înrăutățește - aspect susținut de stagnarea numărului de aprobări pentru punerea piață de molecule noi²⁴.

Reafirmând suportul total pentru siguranța pacientului, MRDCV salută anunțul privind revizuirea Directivei europene privind trialurile clinice, ținând însă cont că noile proceduri vor fi disponibile cel mai devreme în 2016. Este esențial să ne asigurăm că analizele risc-beneficiu prea zeloase nu vor întârzia această inițiativă importantă și că se va adresa dezechilibrelor majore care există între trialurile clinice din diversele ramuri medicale. Astfel, la momentul actual, trialurile clinice pentru medicamente oncologice au nevoie de mult mai puțini subiecți, iar procedurile de înrolare sunt mult mai rapide - un alt factor care descurajează investițiile în cercetarea cardiovasculară.

Timpul necesar pentru ca un nou medicament să ajungă pe piață este un factor crucial pentru decizia investițională. Durata unui patent este de 20 de ani, iar procesul de aprobare tipic în Europa durează 15 ani. Astfel, rămâne o scurtă perioadă de timp pentru a exploata la maxim valoarea proprietății intelectuale. Re-

ducerea procesului cu doar un an va avea un impact semnificativ asupra ratei de profit/investiție și asupra direcției investițiilor în cercetare și dezvoltare. Închidere recentă a unor centre de cercetare și dezvoltare din Europa, de către companii precum AstraZeneca, Merck, GlaxoSmithKline, Pfizer și Sanofi este dovada incontestabilă a unei crize investiționale ce trebuie rezolvată și a unor reguli ce trebuie simplificate.

Trecând peste complexitatea regulilor care guvernează lansarea de noi produse farmaceutice, există și alți factori care contribuie la declinul inovației în domeniul cardiovascular în Europa. Aceștia includ:

- Fragmentarea, în mai multe privințe
- fiecare țară europeană are propriul sistem de prețuri și subvenționare
- proiectele de cercetare guvernamentale, academice, cele ale comunităților științifice și ale industriei au nivele multiple de responsabilitate
- „Piețele” deschise favorizează comerțul transfrontalier
- Programele de reducere a costurilor, impuse de politicile de austeritate au un impact asupra prețurilor, întârzie termenele de plată și cresc riscul comercial al contractelor de aprovizionare
- Cerințe regulatorii post-aprobare scumpe afectează farmacovigilența și procesul de marketing

ASPECTE ALE INOVAȚIEI

Inovația a înflorit în Europa datorită infrastructurii, cercetătorilor talentați și motivați, piețelor libere și stabilității politice. Inteligența europeană a adus contribuții semnificative în ceea ce privește tehnicile și tratamentele medicale, cu numeroase realizări notabile.

Desigur, inovația realizată în Europa contează cel mai mult pentru pacienții europeni. Îmbunătățirea calității vieții ar trebui să fie, în sine, motivația fundamentală pentru reducerea decalajului în materie de inovație. În plus, inovația în domeniul cardiovascular contează de asemenea și pentru contribuabili. Costul anual estimat al afecțiunilor cardiovasculare este de 196 miliarde €, din care 105 miliarde reprezintă cheltuielile directe pentru sănătate, 47 miliarde € sunt pierderile estimate pentru scăderea productivității economiei europene datorate bolii și incapacității de muncă și 44 miliarde € costul îngrijirilor informale, acordate de familie.

În plus, industria farmaceutică este una strategică pentru Europa. Importanța sa economică este demonstrată de estimări din 2010¹, care arată o balanță pozitivă de comerț de 70 miliarde €, din exporturi care valorează 270 de miliarde € și 640000 de locuri de muncă.

Doar cercetarea și dezvoltarea asigură 115000 de locuri de muncă pentru personal înalt calificat și are un buget anual de 27 de miliarde €. Aceste date semnifică 17% din investițiile totale în cercetare și dezvoltare din Europa, din toate sectoarele industriale.

Lipsa inovației în domeniul cardiovascular va avea în mod inevitabil consecințe. Reorientarea cercetării și dezvoltării dinspre domeniul cardiovascular spre alte arii de interes, poate satisface imperativele financiare pe termen scurt, însă nu rezolvă problemele legate de mortalitatea și morbiditatea afecțiunilor cardiovasculare. Pierderea locului de frunte în cercetare și dezvoltare va avea pentru Europa consecințe economice, asupra coeziunii sociale și științei.

În ciuda acestor probleme, Europa încă oferă avantaje ca și locație pentru cercetarea și dezvoltarea legate de domeniul cardiovascular:

- Proceduri stabilite pentru toată UE în ceea ce privește controlul calității și reglementările de aprobare
- O bază largă de talente, inclusiv cercetători experimentați
- Apropierea față de universități de top, cu un istoric de inovație și cercetare fundamentală
- Istoric de colaborare între industrie și comunitatea științifică
- Acces la importante resurse de date
- Finanțări UE și sprijin pentru inovație
- Organizații de cercetare guvernamentale
- Cooperare pan-europeană

RECOMANDĂRI

Părțile implicate ar trebui să se reunească pentru a discuta problemele enunțate în acest articol și să ia măsuri pentru rezolvarea lor. Participanții ar trebui să fie reprezentanți ai UE, autorităților naționale de sănătate, ministerelor de finanțe, societăților medicale, reprezentanți ai industriei farmaceutice și producătoare de dispozitive medicale, precum și membrii ai comunității academice. Ordinea de zi ar trebui să cuprindă:

- O trecere în revistă a problemelor care duc la redirectionarea investițiilor în cercetare și dezvoltare către alte sectoare
- Dezvoltarea și implementarea unui plan strategic care să oprească declinul cercetării și dezvoltării europene în domeniul cardiovascular
- Simplificarea procedurilor privind trialurile clinice pentru noile medicamente și dispozitive cardiovasculare

- Accesarea mai bună a fondurilor europene și a investițiilor - spre exemplu se pot promova scutiri de impozite și programe de dezvoltare sponsorizate
- Încurajarea industriei farmaceutice europene pentru a dezvolta medicamentele necesare
- Consolidarea istoricului de succes și extinderea poziției dominante a Europei în ceea ce privește progresul științific
- Revizuirea duratei patentului, în contextul duratei de dezvoltare și al mărimii investiției
- Încurajarea colaborării transfrontaliere și interdisciplinare
- Îmbunătățirea comunicării între profesioniștii din domeniul cardiovascular și cardiometabolic și industria farmaceutică pe de o parte, cu pacienții pe de altă parte

APEL

MRDCV invită:

- Instituțiile europene și guvernele naționale să ia măsuri pentru stabilirea unui mediu mai prietenos pentru cercetarea în domeniul cardiovascular, indiferent de sursele de finanțare
- Instituțiile europene și guvernele naționale să aloce fonduri publice suplimentare pentru încurajarea dezvoltării mai multor programe în domeniul cardiovascular și a răspunde amenințării la adresa sănătății publice
- Inițiatorii de politici să calculeze și analizeze costurile inacțiunii, comparativ cu beneficiile unui mediu înfloritor de cercetare și dezvoltare în domeniul cardiovascular
- Inițiatorii de politici să dezvolte și să propună măsuri regulatorii care să țină în balanță siguranța pacientului și asigurarea unui climat favorabil cercetării și dezvoltării cardiovasculare
- Companiile farmaceutice să reevalueze mediul de risc comercial asociat cercetării în domeniul cardiovascular și să reconsidere investițiile în acest domeniu, în perspectiva unei potențiale epidemii
- Cardiologii și oamenii de știință să depună un efort comun pentru a identifica alte nevoi în domeniul cardiovascular, a le prioriza, sublinia și a face lobby preventiv în vederea obținerii finanțării necesare pentru a se adresa creșterii așteptate a incidenței bolilor netransmisibile

Aceste acțiuni, împreună cu promovarea agresivă a strategiilor de prevenție, inclusiv a schimbării stilului de viață, pot să prevină o epidemie de boli cardiometabolice în Europa.

Declarație privind conflictele de interese: Părerile exprimate în acest articol reprezintă un consens al autorilor și nu reflectă în mod obligatoriu atitudinea organizațiilor care au un contract sau angajează unul sau mai mulți autori.

Bibliografie:

1. Cardiovascular Round Table. An Introduction to the CRT. <http://www.esc-crt.org/about/Pages/about.aspx>
2. EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures, 2011 Update. http://www.efpia.eu/sites/www.efpia.eu/files/EFPIA_Figures_2012_Final-20120622-003-EN-v1.pdf
3. Puska P, Nissinen A, Tuomilehto J, Salonen JT, Koskela K, McAlister A, Kottke TE, Maccoby N, Farquhar JW. The community-based strategy to prevent coronary heart disease: conclusions from the ten years of the North Karelia Project. *Annu Rev Public Health* 1985;6:147–193.
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
5. Sipido K. Identifying needs and opportunities for advancing translational research in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2009;83:425–435.
6. Lenfant C. Clinical research to clinical practice—lost in translation? *N Engl J Med* 2003;349:868–874.
7. European Commission White Paper on A Strategy for Europe on Nutrition. Overweight and obesity related health issues. http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/nutrition/documents/nutrition_wp_en.pdf
8. Federation of European Nurses in Diabetes and International Diabetes Federation. The policy puzzle. Is Europe making progress? [Http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/policy_puzzle_2011.pdf](http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/policy_puzzle_2011.pdf)
9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
10. Anand S, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *Lancet* 2011;377:529–532.
11. International Association for the Study of Obesity. Overweight and obesity in the EU27. http://www.iaso.org/site_media/uploads/v2PDFforwebsiteEU27.pdf
12. World Economic Forum and the Harvard School of Public Health. The global economic burden of non-communicable diseases. September 2011. http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf
13. Heidenreich PA. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933–944.
14. Thomson Reuters. The changing role of chemistry in drug discovery. <http://thomsonreuters.com/content/science/pdf/ls/iyc2011.pdf>
15. SCRIP Intelligence report. Kill, kill, kill! The worrying mortality of pharma pipelines. <http://www.scripintelligence.com/home/Kill-kill-kill-The-worrying-mortality-of-pharma-pipelines-335166>
16. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R and D. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:428–438.
17. US Pharmaceutical Industry Report, 2008–2009. <http://www.pr-inside.com/uspharmaceutical-industry-report-r1291427.htm>
18. Laslett LJ. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1–S49.
19. EFPIA. Lifecycle of a new medicine. <http://www.efpia.eu/Content/Default.asp?PageID=361EFPIA>
20. The Economist. The future of healthcare in Europe. Economist Intelligence Unit Report, 2011. See table page 42.
21. The Telegraph. Witty lays out Glaxo vision with UK in lead. Feb 2013. <http://www.telegraph.co.uk/finance/newsbysector/pharmaceuticalsandchemicals/9859739/Wittylays-out-Glaxo-vision-with-UK-in-lead.html>
22. Mroczkowski T. The New Players in Life Science Innovation. 1st ed. New Jersey: FT Press; 2011. p25.
23. Mroczkowski T. The New Players in Life Science Innovation. 1st ed. New Jersey: FT Press; 2011. p165.
24. European Medicines Agency. Monthly Statistics Report, September 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500116972