



## Incentivazione della ricerca clinica in Italia

### Documento di posizione

a cura del Gruppo di lavoro Farmaco Biotech,  
sottogruppo Sperimentazione Clinica

#### Lo scenario di riferimento

Nel contesto europeo l'Italia continua a rappresentare un'area geografica di grande interesse per la ricerca clinica, attività irrinunciabile non solo per il suo valore in termini di investimento economico fatto nel territorio nazionale, ma anche per l'opportunità offerta al nostro Paese di migliorare la pratica clinica, di consentire l'accesso tempestivo a nuove terapie ai pazienti e, più in generale, di crescita culturale.

L'XI rapporto nazionale 2012 sulla sperimentazione dei medicinali in Italia<sup>1</sup> documenta un cambiamento del numero e delle caratteristiche degli studi clinici attivati nell'ultimo quinquennio. Offre inoltre una dettagliata fotografia della ricerca clinica nel nostro Paese, evidenziando alcuni aspetti meritevoli di attenta analisi e di azioni mirate per sostenere il ruolo dell'Italia nel contesto internazionale.

Analogamente a quanto osservato in Europa<sup>2</sup>, anche in Italia dal 2007 si è registrata una significativa riduzione del numero assoluto di studi clinici, con una percentuale di sperimentazioni che si è stabilizzata negli ultimi due anni intorno a valori pari al 16% del totale Europa.

La distribuzione nelle varie fasi denota altresì un continuo spostamento verso le fasi precoci di sviluppo che fanno ben sperare per un'accelerazione del settore nei prossimi anni.

#### Sperimentazioni per anno e fase

SC totali: 3.783

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2007	23	2,9	306	38,4	356	44,7	103	12,9	8	1,0	796	100,0
2008	46	5,2	326	37,0	396	45,0	105	11,9	7	0,8	880	100,0
2009	43	5,7	284	37,3	300	39,4	127	16,7	7	0,9	761	100,0
2010	53	7,9	250	37,3	283	42,2	79	11,8	5	0,7	670	100,0
2011	46	6,8	261	38,6	284	42,0	82	12,1	3	0,4	676	100,0
<b>Totale</b>	<b>211</b>	<b>5,6</b>	<b>1.427</b>	<b>37,7</b>	<b>1.619</b>	<b>42,8</b>	<b>496</b>	<b>13,1</b>	<b>30</b>	<b>0,8</b>	<b>3.783</b>	<b>100,0</b>

**Sperimentazioni per anno: confronto Unione europea e Italia**

Anno	SC in UE	SC in Italia	% Italia/UE
2007	5.028	796	15,8
2008	4.618	880	19,1
2009	4.491	761	16,9
2010	4.193	670	16,0
2011	4.127	676	16,4

Un dato molto interessante riguarda gli studi condotti con prodotti biotech in Italia.

Infatti, nonostante una lieve flessione nel 2010 in linea con quella generale di tutte le sperimentazioni, le attività di ricerca clinica mostrano una forte crescita sia in valore (il numero medio del periodo 2006-2010 è quasi cinque volte quello del periodo 2001-2005), sia in percentuale sugli studi totali: quasi il 30%. Il dato è ancora più sorprendente se si considera che nel conteggio non sono stati considerati gli studi clinici di medicinali per terapie avanzate, che comprendono per definizione la terapia genica, la terapia cellulare somatica ed i prodotti di medicina rigenerativa.

**Sperimentazioni per tipologia di medicinale**

SC totali: 3.783

Tipologia	SC	%
Principio attivo di natura chimica	2.959	78,2
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica (a esclusione di medicinali per terapie avanzate ATIMP)	1.030	27,2

La stessa sperimentazione può coinvolgere più farmaci in test e quindi essere conteggiata in diverse tipologie di medicinale.

In questo contesto l'Italia conferma un ruolo da protagonista nelle biotecnologie per la salute con 188 aziende sul territorio che contribuiscono con 84 progetti in fase di discovery e 319 prodotti in sviluppo, il 45% dei quali è per la cura di patologie oncologiche, seguito da quelle metaboliche, epatiche e endocrine e da quelle autoimmuni<sup>3</sup>

Proteine ricombinanti, anticorpi monoclonali, prodotti basati sulla tecnologia degli acidi nucleici, o prodotti per la terapia cellulare, genica o rigenerativa, rappresentano attualmente oltre il 40% delle potenziali terapie oggi in fase di sviluppo clinico.

Un altro dato interessante fornito dall'Osservatorio è quello relativo agli studi osservazionali.

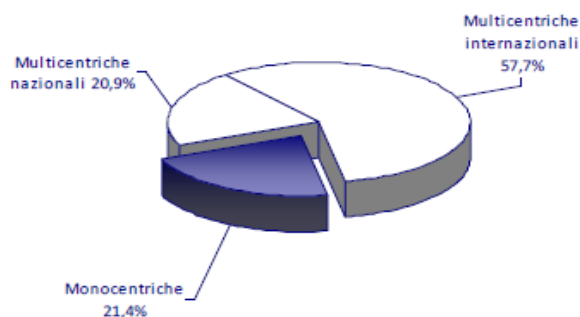
A differenza di quanto accade per gli studi interventistici, infatti, si osserva un aumento di questi progetti anche in relazione alla recente definizione degli stessi da parte delle autorità regolatorie europee: i PASS (Post Authorization Safety Study) rappresentano già quasi il 7% degli studi osservazionali.



PASS e PAES (Post Authorisation Efficacy Study) sono destinati a crescere progressivamente nei prossimi anni in quanto richiesti dall'EMA ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. E' importante che l'Italia mantenga una presenza anche in questo ambito di ricerca post-registrativa.

La ricerca italiana degli ultimi cinque anni si conferma essere soprattutto di profilo internazionale. Il 57% degli studi interventistici sono infatti studi internazionali, dato questo che sottolinea l'importanza di assicurare un contesto regolatorio e infrastrutturale favorente, che tenga conto della sempre maggiore competitività nei confronti di altri Paesi.

**Sperimentazioni monocentriche e multicentriche (nazionali e internazionali)**  
SC totali: 3.783



Perché il nostro Paese continui ad essere considerato un ambito di eccellenza per la conduzione di studi clinici, è importante eliminare alcune criticità dal superamento delle quali dipenderà il futuro della ricerca clinica in Italia.

Gli elementi, dalla cui analisi non si può prescindere per poter effettuare una valutazione corretta del potenziale del nostro paese e del suo livello di competitività sono essenzialmente tre:

### 1. Aspetto regolatorio

Il quadro normativo di riferimento è in costante evoluzione, sia a livello Europeo che nazionale. Promuovere l'attrattività dell'UE nella ricerca clinica semplificando le regole per la sperimentazione è un obiettivo importante per la Commissione europea.

La ricerca clinica, con più di 20 miliardi di euro di investimenti all'anno, reca infatti un importante contributo alla politica di crescita sancita dall'agenda Europa 2020. Essa rappresenta anche un canale d'accesso per i pazienti a trattamenti innovativi e consente inoltre di risparmiare 800 milioni di euro all'anno di costi amministrativi

Il nuovo regolamento, una volta adottato, rimpiazzerà le disposizioni vigenti della direttiva 2001/20/CE che sembra invece aver ostacolato la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa, anziché averla facilitata. Si riportano alcuni dati importanti per contestualizzare gli effetti dell'attuale direttiva:

- il numero delle domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche è diminuito del 25% tra il 2007 e il 2011<sup>3</sup>;
- i costi di conduzione delle sperimentazioni cliniche sono aumentati:



- i costi del personale di cui necessitano gli sponsor industriali per gestire la procedura di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche è raddoppiato (107%), mentre le piccole imprese registrano un aumento ancora più sensibile,
- i costi amministrativi sono aumentati del 98% per gli sponsor non commerciali,
- i premi assicurativi sono aumentati dell'800% per gli sponsor industriali,
- il tempo medio d'attesa per avviare una sperimentazione clinica è aumentato del 90% attestandosi a 152 giorni

Gli aspetti più significativi che occorre prevedere nella direttiva che succederà all'attuale sono i seguenti:

- una procedura di autorizzazione per le sperimentazioni cliniche che consenta una valutazione univoca, celere e approfondita della domanda da parte di tutti gli Stati membri interessati,
- una procedura di rendicontazione semplificata che risparmi ai ricercatori l'obbligo di presentare documentazione ridondante e duplicata ai diversi organi e Stati membri,
- una maggiore trasparenza sullo stato del reclutamento dei pazienti e sui risultati della prova clinica,
- la possibilità che la Commissione possa effettuare controlli negli Stati membri, e in altri paesi, per assicurare il rispetto delle normative vigenti

La proposta legislativa che verrà discussa in seno al Parlamento e al Consiglio europeo, dovrebbe entrare in vigore nel 2016.

In Italia il contesto normativo si è recentemente caratterizzato per l'entrata in vigore della legge Balduzzi che sancisce:

- il trasferimento all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) delle competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali, prima attribuite all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'ISS manterrà invece la fase di convalida delle suddette sperimentazioni.
- il riordino dei Comitati Etici (CE) con nomina di un CE regionale competente per le sperimentazioni cliniche attivate nella regione stessa,
- la gestione con modalità telematica della documentazione riguardante gli studi clinici sui medicinali

Nella Gazzetta ufficiale n. 10 del 12 gennaio 2013 è stata pubblicata la determina AIFA relativa al trasferimento all'Agenzia stessa di tutte le competenze in materia di sperimentazione clinica.

Inoltre:

- le richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica di medicinali saranno trasmesse all'AIFA tramite l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (OsSC),
- i comitati etici continueranno a ricevere e convalidare la documentazione, anche in formato cartaceo,
- il responsabile legale del centro sperimentale rimane responsabile della stipula del contratto con il promotore o persona da lui delegata.

## **2. Qualità delle sperimentazioni e organizzazione dei centri ad esse preposti**

Esistono oggi in Italia diversi centri di sperimentazione caratterizzati da un'eccellenza riconosciuta a livello internazionale. Tuttavia molto può essere ancora fatto per migliorare da un lato le



condizioni operative (la cui disorganizzazione spesso si pone come limite principale a un più rapido avanzamento dei lavori), e dall'altro la percezione di tale eccellenza.

Molto spesso, purtroppo, all'eccellenza scientifica dimostrata nei centri di ricerca italiani si affiancano:

- una carente organizzazione delle strutture e dei servizi
- una limitata disponibilità e formazione del personale di supporto alle sperimentazioni,
- un funzionamento non sempre adeguato dei Comitati Etici,
- una scarsa sensibilizzazione delle direzioni sanitarie sulla necessità di incentivare la partecipazione a sperimentazioni cliniche e a velocizzare la stipula del contratto.

Inoltre anche le lungaggini amministrative, comportando una eccessiva estensione dei tempi di sperimentazione, contribuiscono in maniera negativa a rendere sempre meno competitiva la partecipazione dei centri italiani a studi internazionali.

### 3. Costi

Intesi come la somma dei costi dell'intero iter, sono funzione dei costi vivi da sostenere per paziente e delle tempistiche di realizzazione dello studio. Laddove vi siano costi per paziente accettabili, ma tempi di realizzazione superiori alla media, il costo totale della sperimentazione viene considerato molto alto, e la sperimentazione poco appetibile.

Questo è esattamente ciò che accade in Italia, dove il costo delle singole *operations* è in linea con quello di altri paesi europei (eccezion fatta per Regno Unito e Scandinavia), ma molto spesso il prolungarsi dei lavori comporta costi totali poco invitanti.

È inoltre da considerare l'attuale difficoltà di creazione di un sistema univoco di attribuzione del costo per paziente, con elevato livello di controllo e dettaglio, a causa della discordanza delle variabili considerate dai centri.

### La posizione di Assobiotec e piano d'azione

Assobiotec, AIFA ed ISS hanno sottoscritto a Roma, in data 1 ottobre 2012 il "Documento programmatico per l'incentivazione alla sperimentazione clinica nel campo delle Biotecnologie in Italia", che costituisce un miglioramento e rinnovo di un precedente analogo Accordo tra le parti.

Obiettivo dell'Accordo è individuare misure e procedure in grado di incentivare e agevolare l'avvio di un numero sempre maggiore di sperimentazioni cliniche di Fase precoce (I e II) in Italia. Nel documento programmatico sono delineati una serie di interventi che saranno attuati per un periodo sperimentale di 12 mesi.

Nel dettaglio, l'accordo prevede:

l'impegno di ISS:

- a confermare i tempi standard per la valutazione delle sperimentazioni di Fase I e a fornire gratuitamente audizioni tempestive pre-submission al fine di supportare al meglio la predisposizione del dossier (Clinical Trial Application) da parte dei Promotori delle ricerche cliniche;
- ad eliminare, per le imprese che non abbiano ancora farmaci in commercio la tariffa prevista per l'autorizzazione alla sperimentazione in fase I,

l'impegno di AIFA:

- a garantire un percorso agevolato e accelerato nella fissazione del prezzo di rimborso per le aziende che effettuano la sperimentazione di fase precoce in Italia,



- ad eseguire corsi di formazione per gli operatori coinvolti nella predisposizione dei dossier di “Clinical Trial Application”,
- ad eseguire visite ispettive entro breve tempo dalla richiesta, affinché i siti possano produrre il nuovo prodotto secondo quanto previsto dalle GMP, anche attraverso la creazione di un apposito gruppo tecnico che elabori precisi criteri di priorità che favoriscano l'esecuzione di ispezioni che possano consentire la produzione di nuovi prodotti da avviare a sperimentazione clinica,

l'impegno di Assobiotec

- a promuovere attivamente l'accordo presso le imprese biotech che operano in Italia affinché aumenti, nei prossimi tre anni, di almeno del 30% il numero delle sperimentazioni cliniche di fase precoce (I e II) condotte dalle imprese nel nostro Paese.

Sulla base dell'impegno sottoscritto e alla luce delle criticità del contesto di riferimento, il sottogruppo sperimentazione clinica ha identificato specifiche **aree d'intervento** articolare come riportato di seguito:

- 1. Incrementare la Competitività del nostro Paese nella conduzione di clinical trial,**
- 2. Aumentare l'interesse da parte degli Sponsor ad effettuare studi clinici nel nostro Paese.**

**Il relativo piano d'azione ha i seguenti obiettivi:**

- Assicurare che un ritorno ad AIFA del ruolo di autorità competente per le sperimentazioni non comporti dei ritardi qualora l'Agenzia non si dotasse rapidamente di un adeguato assetto organizzativo,
- Assicurare che la riduzione/riordino dei CE previsto dal nuovo disegno di Legge per la sperimentazione clinica si accompagni a una reale certificazione dei centri che rimarranno operativi,
- Richiedere sempre maggiore trasparenza in merito al rispetto dei tempi di valutazione delle richieste, come previsto dalla normativa vigente
- Sostenere l'adozione di uno o più modelli di contratto per evitare le lungaggini che la negoziazione con ogni singolo ente richiede (come già attuato ad es, con la regione Toscana),
- Impegnarsi a richiedere alla Conferenza Stato-Regioni l'introduzione nei criteri di valutazione delle prestazioni dei direttori generali delle Asl e/o Aziende Sanitarie anche la celerità con cui vengono firmati i decreti di autorizzazione, dopo il parere positivo dei comitati etici, e il numero delle sperimentazioni effettuate nelle aziende ospedaliere e nelle Asl, soprattutto per ciò che riguarda le sperimentazioni di fase precoce,
- Definire un piano di comunicazione atto a render nota l'esistenza in Italia di strutture di eccellenza implicate in sperimentazioni, anche di fase I,
- Monitorare l'effettiva organizzazione da parte di AIFA dei corsi di formazione per gli operatori coinvolti nell'allestimento dei dossier di “Clinical Trial Application”,
- Monitorare l'effettiva accelerazione, con modalità da determinarsi, della procedura di accesso alla rimborsabilità dei farmaci per i quali la sperimentazione di fase I e II si sia svolta in Italia,
- Monitorare l'effettiva eliminazione per le imprese che non abbiano ancora farmaci in commercio della tariffa prevista per l'autorizzazione della sperimentazione in fase I.



Infine, attenzione verrà dedicata anche ai registri di patologia, quali importanti strumenti di ricerca epidemiologica

Sviluppare un farmaco fin dalle sue fasi iniziali rappresenta una sfida complessa ma affascinante, in grado di far acquisire prezioso know-how indispensabile per poter utilizzare al meglio i nuovi prodotti farmaceutici, una volta che questi siano stati autorizzati al commercio e vengano utilizzati nella pratica clinica quotidiana. Il sostegno alla ricerca è un'azione imprescindibile per salvaguardare questo patrimonio di conoscenze e attività nel nostro Paese.

#### *Documenti di riferimento*

1. 11° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2012
2. European Commission Health and Consumers Directorate General. Revision of the "Clinical trials directive" 2001/20/EC "concept paper submitted for public consultation"
3. Rapporto sulle biotecnologie in Italia 2012, Assobiotec-Ernst and Young, con la collaborazione di Farindustria
4. Proposta di Regolamento Del Parlamento Europeo E Del Consiglio concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Versione finale del 17.7.2012

*Assobiotec, l'Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie che fa parte di Federchimica, rappresenta oltre 130 imprese e parchi scientifici attivi in Italia nel campo delle biotecnologie. Questo settore, ad alta innovazione, è caratterizzato da elevati tassi di sviluppo in termini di numero di imprese, capitalizzazione, numero di brevetti depositati e aree applicative e può contare su crescenti investimenti sia nel settore della ricerca che della produzione.*