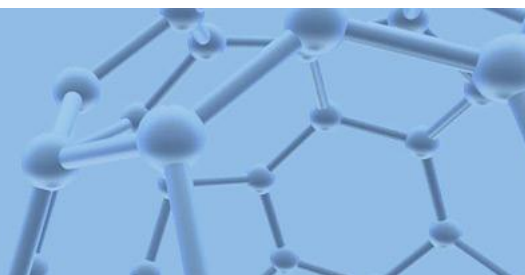




FEDERCHIMICA

ASSOBIOTEC

Associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie



## **SOSTENERE LO SVILUPPO DELLA DIAGNOSTICA MOLECOLARE E AVANZATA IN ITALIA**

**Documento di posizione**

***a cura del Gruppo Diagnostica molecolare***

### **Assobiotec**

Assobiotec, l'Associazione Nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie che fa parte di Federchimica, rappresenta oltre centotrenta imprese e parchi scientifici attivi in Italia nel campo delle biotecnologie.

Questo settore, come noto, è caratterizzato da alti 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.

Alla fine del 2011, sono state individuate in Italia 394 imprese biotecnologiche impegnate in attività di ricerca e sviluppo, delle quali ben 248 rientrano nella definizione di "pure biotech" (imprese che hanno come core business attività legate esclusivamente alle biotecnologie, Centro studi internazionale sulle biotecnologie di Ernst & Young). Il fatturato totale ha superato nel 2010 i 7 miliardi di euro, con oltre 52mila addetti, di cui circa 7mila impiegati in attività di R&S: complessivamente, sono stati investiti oltre 1,83 miliardi di euro in Ricerca e Sviluppo.

### **Premessa**

La diagnostica molecolare è la tecnica che studia il genoma (DNA) di un organismo vivente, che contiene le istruzioni che regolano il suo sviluppo e il suo funzionamento. Per estensione, la diagnostica molecolare avanzata studia l'mRNA che trascrive le istruzioni codificate nel DNA, le proteine da esso tradotte e i metaboliti che ne derivano.

Le analisi della struttura e organizzazione del genoma (DNA), del trascrittoma (mRNA), del proteoma e del metaboloma rappresentano un passo essenziale come metodo d'indagine sia in campo clinico sia nella diagnostica di un numero sempre maggiore di malattie. Nel campo terapeutico inoltre si stanno sempre più affermando farmaci la cui azione è svolta agendo su specifici bersagli biomolecolari. Per essi, al fine di scegliere nel modo più opportuno la strategia terapeutica, è quindi indispensabile conoscere la natura e lo stato di tale bersaglio biologico. A tale riguardo, le imprese attive nel campo della diagnostica molecolare possono supportare la clinica attraverso analisi biologiche e molecolari complesse in grado di rispondere a queste specifiche domande.

Nel suddetto contesto, la finalità specifica e caratterizzante di Assobiotec è di valorizzare e promuovere lo sviluppo delle imprese attive nel campo della diagnostica molecolare e avanzata, ma anche di quelle imprese che sviluppano e producono dispositivi medici innovativi in grado di favorire la somministrazione di farmaci biotecnologici e la medicina rigenerativa.

L'impegno di Assobiotec riguarda principalmente il quadro normativo relativo all'accesso al mercato, i rapporti commerciali internazionali e la convergenza normativa, il tutto finalizzato a garantire il massimo livello di sicurezza del paziente, l'appropriatezza della richiesta e dell'offerta, promuovendo al contempo l'innovazione e la competitività del settore.

## **Lo scenario italiano**

Quello della diagnostica molecolare e avanzata è uno dei settori che più sta beneficiando dei progressi della ricerca scientifica. Nuove tecnologie di analisi derivanti dalla biologia molecolare, dall'immunochimica, dalla genomica e dalle nanotecnologie sono oggi largamente fruibili e hanno portato a diagnosticare patologie delle quali un tempo si ignorava l'esistenza. Medici e ricercatori dispongono ormai di un'ampia gamma di strumenti, anticorpi, sonde a DNA, chip, test cellulari che trovano applicazione nei più svariati ambiti della pratica clinica e della ricerca. Basti citare, tra questi, le aree della prognostica e della diagnostica predittiva, identificativa e quantitativa che consentono non solo di correlare alla diagnosi schemi terapeutici specificamente mirati sulle caratteristiche del paziente, ma anche di monitorarne l'efficacia.

Le aziende attive in Italia nel segmento della diagnostica biotecnologica sono 62, vale a dire il 26% dell'intero settore red (cura della salute). Di queste, la maggioranza appartiene alla categoria delle *pure biotech* italiane (75%), mentre il rimanente 25% è ripartito in egual misura tra multinazionali con sede in Italia e altre *biotech* italiane.

Le *pure biotech* contribuiscono alla maggior parte del fatturato che ammonta a € 581 milioni. Quanto agli investimenti in R&S, questi sono stimati in € 176 milioni, mentre il numero degli addetti dedicati ad attività di ricerca è pari a 672 unità.

Analizzando poi la dimensione delle aziende, emerge come più dell'80% abbia meno di 50 addetti e rientri, quindi, nelle categorie delle micro o delle piccole imprese, mentre più del 10% è classificabile come grande.

I punti di forza dell'Italia in grado di sostenere un investimento nel settore possono essere così elencati:

- Forte tradizione e preparazione accademica nel campo biomedico
- Competenza nei settori innovativi di investimento (Imaging molecolare, sensori e chip a DNA, sistemi di rilascio controllato dei farmaci Drug Delivery System DDS)
- Basso costo del lavoro nel confronto intraeuropeo (possibilità di creare nuovi posti di lavoro competitivi con l'estero, nonché aumento rapporto produzione/costi)
- Struttura farmaceutica preesistente potenzialmente riconvertibile (Industria Farmaceutica, Industria della Nutrizione e della Cosmesi)

In Italia esiste una forte tradizione nell'istruzione e nella ricerca di base. Purtroppo, manca spesso una sufficiente integrazione con la ricerca clinica, che dovrebbe invece assumere un ruolo primario per guidare lo sviluppo di queste tecnologie verso l'applicazione nella cura della salute (Clinical Drivers), soddisfacendo la necessità dei medici di ottenere nuove terapie e strumenti di prevenzione e diagnostica, come la necessità di capire le esigenze primarie dei malati per migliorarne la qualità delle cure mediche e della vita stessa. È determinante quindi il ruolo dei clinici nel trasferire le informazioni a quella comunità scientifica e industriale capace di trasformare in prodotto questa unione di forze umane e tecnologiche.

Investimenti inadeguati (carenza di Venture Capital), eccessiva burocrazia, carenza di interazione con il settore medico determinano un'inefficiente traslazione dell'idea progettuale in un prodotto finito e un dispendio di risorse umane ed economiche.

L'Italia, inoltre, sconta come elemento di debolezza strutturale l'aver una popolazione di ricercatori per mille abitanti di circa la metà dei paesi europei di PIL paragonabile, e di investire (percentualmente rispetto al PIL) meno della metà degli stessi partner.

Una tale situazione innesca e amplifica i fattori di debolezza. Sarà necessario, nell'immediato futuro, prevedere una strategia di avvicinamento (sia temporale che di entità finanziaria) e di riduzione di questi due parametri critici cercando simultaneamente di evitare altri ritardi.

### **Sulla base di quanto delineato, Assobiotec ritiene essenziale:**

#### **1) Creare sinergie tra accademia e industria.**

Assobiotec ritiene fondamentale il supporto qualificato alle PMI italiane interessate al reperimento di tecnologie e partner internazionali nonché il supporto alla cessione e/o licenza di quanto sviluppato dalle nostre imprese.

È inoltre importante favorire l'educazione e la formazione all'imprenditorialità dei ricercatori italiani, stimolare la formazione dedicata alla creazione d'impresa a livello di istruzione superiore e università, incoraggiare e sostenere i programmi di formazione per le PMI, fornire competenze tramite gli istituti di formazione e servizi di consulenza.

#### **2) Favorire il flusso di investimenti pubblici e privati e la loro integrazione.**

Assobiotec ritiene sia necessario elaborare un sistema molto severo e rapido, che coinvolga personalità scientifiche di livello internazionale, per la scelta dei progetti da finanziare e la revisione delle procedure di istruttoria e rendicontazione dei progetti, per ridurre la burocrazia e i tempi di attuazione delle misure di finanza agevolata.

#### **3) Un quadro normativo stabile e coerente, che assicuri chiarezza e certezza delle regole.**

Negli ultimi decenni le scienze della vita hanno conosciuto un enorme sviluppo in termini di conoscenze ed applicazioni: il progresso scientifico, lo sviluppo di nuove strumentazioni e di tecnologie innovative e le scoperte della ricerca farmaceutica hanno determinato un netto miglioramento della qualità ed un innalzamento delle aspettative di vita.

Nell'attuale contesto socio-sanitario ed economico, tuttavia, caratterizzato dal progressivo invecchiamento della popolazione e da risorse decrescenti da destinare al finanziamento della ricerca e dell'innovazione, è divenuta ormai improcrastinabile la ridefinizione di strategie e azioni volte ad assicurare un Sistema Sanitario realmente efficiente, equo e sostenibile nel medio - lungo periodo. In questo contesto Assobiotec è pronta a fare la propria parte e ad assumersi le proprie responsabilità e chiede, quindi, di poter essere interlocutore permanente delle Istituzioni, collaborando in maniera chiara e trasparente alla ridefinizione delle regole di medio e lungo periodo del Sistema Salute del nostro paese.

Per perseguire il duplice obiettivo di un sistema che garantisca l'innovazione ai cittadini e la giusta remunerazione alle aziende che se ne faranno portatrici, è necessario, innanzitutto, che il sistema si doti di un quadro normativo stabile e coerente, che assicuri chiarezza e certezza delle regole.

#### **4) La convalida di nuovi marker attraverso studi clinici di validazione**

Lo sviluppo recente delle tecnologie ha aperto la possibilità di definire nuovi biomarcatori, spesso complessi, potenzialmente in grado di definire la diagnosi o la prognosi di molte malattie o di predire l'efficacia di specifici farmaci. D'altra parte, relativamente pochi marcatori sono effettivamente entrati nella pratica clinica. Una possibile spiegazione per questo limitato successo

è la mancata definizione di un processo chiaro e condiviso di validazione clinica di queste scoperte scientifiche.

È auspicabile che a livello nazionale siano incoraggiate e incentivate collaborazioni tra aziende del settore, istituti di ricerca e soprattutto centri clinici, finalizzate ad una corretta validazione dei nuovi diagnostici che le aziende intendono lanciare sul mercato. Inoltre, è opportuno intervenire nel dibattito aperto a livello internazionale per giungere alla definizione di best practices per la validazione clinica di biomarcatori riconosciute dalle autorità regolatorie internazionali.

## **DISPOSITIVI MEDICI E PROBLEMATICA DELLA MARCATURA CE**

### **Il quadro legislativo**

Le direttive comunitarie e le norme legislative italiane che le hanno recepite disciplinano, separatamente, tre categorie di dispositivi medici:

- Dispositivi medici impiantabili attivi (direttiva 90/385/CEE; decreto legislativo 14 dicembre 1992, n. 507).
- Dispositivi medici (in genere), (direttiva 93/42/CEE; decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46)
- Dispositivi diagnostici in vitro (direttiva 98/79/CE; decreto legislativo 8 settembre 2000, n.332)
- 

I dispositivi medici sono raggruppati, in funzione della loro complessità e del potenziale rischio per il paziente, in quattro classi: I, IIa, IIb, III. La classe I ha un'incidenza di diffusione minima, e comprende solo dispositivi non attivi. Esistono inoltre alcune categorie di dispositivi che sono oggetto di regole speciali di classificazione.

Ad un dispositivo che richiede l'applicazione di più regole, la normativa prevede di scegliere per la classificazione quelle che determinano la categoria più elevata di appartenenza.

### **Dispositivi medici attivi**

La maggior parte dei dispositivi medici per scopi di diagnosi e cura sono attivi. Un dispositivo attivo per funzionare necessita di una qualche forma di energia, diversa da quella generata direttamente dal corpo umano o dalla gravità, e agisce convertendo tale energia nelle modalità utili al suo principio di funzionamento. Sono ad esempio dispositivi attivi la tomografia assiale computerizzata (TAC), il laser, i dispositivi per elettroanalgesia.

### **Studi clinici**

I dispositivi medici, al pari dei farmaci, prima di essere immessi in commercio devono poter dimostrare la loro sicurezza e la loro efficacia nel campo di azione previsto mediante studi clinici svolti presso strutture idonee ed autorizzate allo scopo. Non sono necessari nuovi studi clinici quando il dispositivo non introduce nessuna variazione funzionale (parametri operativi) e in termini di prestazioni e sicurezza rispetto a tecnologie già autorizzate di cui è disponibile la letteratura scientifica di riferimento.

### **Marcatura CE**

La marcatura CE segnala l'idoneità del dispositivo medico per l'immissione in commercio. Solo la classe I prevede l'autocertificazione, ma in pratica nessun dispositivo medico con finalità di diagnosi e cura rientra in classe I. Per tutte le altre classi è necessario il rilascio di apposita certificazione, che prevede la verifica di tutte le procedure necessarie da parte di un organismo notificato. In genere lo stesso organismo notificato esegue le procedure di controllo ordinario e straordinario per il mantenimento della certificazione.

Un dispositivo medico di classe I (autocertificazione) è riconoscibile dalla semplice marcatura CE. Nel caso in cui il marchio CE è accompagnato da un numero di quattro cifre, si intende che il DM è certificato da un Organismo Notificato, identificato dal numero corrispondente (allegato VI D.Lgs. 46/1997 emendato col D.Lgs. 37/2010).

### **Dispositivi medici in genere**

La direttiva 93/42/CE, recepita in Italia con il Dlgs 46/97, successivamente modificato dal Dlgs 95/98, si è inserita in un contesto legislativo di riforma del Servizio Sanitario Nazionale ed ha comportato una significativa modifica del tessuto strutturale, tecnologico, organizzativo e gestionale delle strutture coinvolte.

Il 14 giugno 1998 è stata la data di entrata in vigore obbligatoria della direttiva (a far capo da tale data, la legislazione previgente non è più ammessa, ma è obbligatorio seguire i requisiti della direttiva).

La Direttiva 93/42/CEE e la legge italiana di recepimento costituiscono, quindi, il punto di riferimento legislativo unico in materia di requisiti di sicurezza per i dispositivi medici, anche con riguardo al rinvio operato dall'art. 6 del D.Lgs. 19 settembre 1994, n. 626 e successive modifiche.

Nel suo campo di applicazione la direttiva 93/42 riguarda una gamma di prodotti molto vasta e sicuramente ha contribuito ad attivare un criterio di regolamentazione armonizzato di difficoltà tecnica e culturale, vista la non coerenza degli approcci previgenti nei confronti dei vari dispositivi.

Il 21/09/2007 è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Europea la nuova Direttiva 2007/42/CE che ha modificato le Direttive più datate in ambito medicale (AIMDD e MDD).

A seguire, si indicano le principali modifiche:

- Il software viene inserito come dispositivo medico a sé stante.
- Vengono date nuove definizioni di termini utilizzati nelle Direttive (e.g. dati clinici, sottocategorie di prodotti, dispositivi monouso).
- Si definisce una maggiore demarcazione con altre Direttive (Medicinali, Biocidi).
- Si richiede maggiore chiarezza nella sorveglianza dei fornitori critici.
- Si configura una più estesa conservazione dei documenti/registrazioni per i dispositivi impiantabili (15 anni).
- Vengono introdotte modifiche nelle regole di Classificazione.

Soprattutto, viene introdotto il nuovo concetto di valutazione clinica continua dei dispositivi, documentata e basata sulla sorveglianza Post-Marketing, e viene introdotto il Progetto EUDAMED (Database Europeo dei Dispositivi Medici) per gestire in modo più coordinato le attività tipiche delle Autorità Competenti di Registrazione, Sorveglianza e Vigilanza del Mercato.

**Questi ultimi aspetti necessitano di una maggiore attenzione preventiva da parte dei vari soggetti implicati al fine di evitare sviluppi che possano portare ad ulteriori aggravii delle procedure, senza un valore aggiunto chiaro a tutti.**

I prodotti che vengono coinvolti dalla direttiva sono quelli richiamabili dal campo di applicazione, alla definizione di dispositivo medico inteso come *"... qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, che da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di: diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap, sostituzione o modifica dell'anatomia di un processo fisiologico.*

Questa definizione, quindi, abbraccia una grande varietà di tipologie di prodotti, con un mercato costituito da fabbricanti di dispositivi spesso anche disomogeneo, sia per le tipologie dei prodotti che per le loro criticità riguardanti la sicurezza nell'impiego sull'uomo.

D'altro canto si è arrivati a disciplinare alcuni settori prima totalmente privi di controllo (es. settore dentale, incluso implantologia).

**Da parte dell'autorità competente in materia (Ministero Della Salute) non sono state sviluppate, nelle fasi iniziali, consistenti azioni di sensibilizzazione e di coordinamento sui fabbricanti italiani rispetto ad altre nazioni, con conseguente forte penetrazione e competitività commerciale sul mercato nazionale italiano delle grosse realtà multinazionali o di fabbricanti provenienti da mercati a minor costo del lavoro (es. Far East).**

Come visione globale inoltre possiamo inquadrare questa direttiva come fattore che ha portato una forte azione di cambiamento sui fabbricanti di dispositivi medici, ma anche nel mercato degli utilizzatori.

A titolo di esempio gli utilizzatori (es. strutture sanitarie) sono stati coinvolti dalla direttiva almeno nelle seguenti fasi del loro processi:

- Acquisizione dei dispositivi medici: verifica requisiti legali per la messa in commercio dei dispositivi;
- verifica della qualifica del fornitore; verifica della destinazione d'uso; verifica della presenza delle informazioni obbligatorie allegate al prodotto.
- Installazione ed uso dei dispositivi medici: operazioni di installazione dei dispositivi; esecuzione di test e prove di accettazione; formazione ed istruzione del personale addetto all'utilizzo.
- Manutenzione dei dispositivi medici: manutenzione ordinaria; verifica periodica della sicurezza e della funzionalità; manutenzione straordinaria.
- Incidenti che coinvolgono i dispositivi medici: gestione degli incidenti e degli eventi assimilati; obblighi di segnalazione all'autorità competente.

**In questo contesto è risultato spesso carente il processo di formazione/informazione presso gli addetti ai lavori della Sanità riguardo ai principi base e alle legittime aspettative derivanti dalla Marcatura CE dei Dispositivi Medici.**

#### **Situazione attuale**

- a) alta dinamicità e spirito innovativo presso i fabbricanti di prodotti ad alto valore tecnologico (es. protesico, elettromedicale di uso professionale, ecc.);
- b) meno attivi i fabbricanti di prodotti "poveri", soprattutto quelli appartenenti a classi dei "disposables" (es. monouso, garze e materiali tessili, ecc...) laddove il cambiamento avrebbe richiesto una radicale innovazione dei processi e delle tecnologie produttive

In particolare il punto b) ha risentito anche di una forte competizione commerciale da parte dei mercati emergenti (es. Far East e paesi balcanici) che hanno un basso costo di manodopera. In parallelo c'è stata per i Fabbricanti l'esigenza (generalmente espressamente richiesta nei bandi di gara per la fornitura alle strutture ospedaliere pubbliche) di adottare sistemi di gestione per la qualità e ottenere le specifiche Certificazioni, in contemporanea con la modifica delle norme di riferimento (passaggio nel 2003 dalla ISO 9001 edizione 94 alla ISO 9001:2000, e nel corso del 2004 dalla EN 46000 edizione 1996 alla ISO 13485 edizione 2003).

Questa serie di elementi unitamente ai segnali di recessione/stasi del mercato non sempre ha favorito la crescita imprenditoriale dei fabbricanti di dispositivi medici.

#### **Principali lacune delle Organizzazioni sanitarie/ospedaliere**

- Approccio "disinvolto" al problema del corretto impiego dei dispositivi medici, per la presenza di vincoli economici e procedurali che rendono pesante la gestione delle fasi di approvvigionamento (es. bandi di gara non sempre coerenti con le realtà del mercato dei fabbricanti).
- Dimensioni generalmente complessa dell'organizzazione sanitaria, non sempre con il diretto coinvolgimento sugli obiettivi e sulle responsabilità in termini di utilizzatori dei dispositivi medici. Da ciò spesso scaturisce una mancanza di vincoli specifici nella

definizione delle caratteristiche/prestazioni del prodotto (es: prodotti su misura, requisiti poco chiari).

- Vincoli e responsabilità nell'utilizzo del prodotto non sempre perfettamente definiti o chiari; ciò in particolare per la scelta del dispositivo in considerazione dello specifico impiego e destinazione d'uso (validità terapeutica e clinica), oppure utilizzo del dispositivo in modo non sempre conforme alle indicazioni per l'uso fornite dal fabbricante.

### **Conseguenze e risultanze sul mercato**

L'attuale modo di operare presenta ancora alcune difficoltà per gli operatori del mercato dei dispositivi medici, nell'adozione dei controlli necessari per poter garantire la sicurezza, unitamente al basso costo del prodotto.

L'approccio certificativo e le decisioni tecniche da parte degli Organismi Notificati non risultano sempre omogenei sia a livello europeo che a livello nazionale.

La definizione delle procedure di registrazione presso il Ministero sono risultate assai complesse, non sempre comprensibili e oltremodo onerose per i Fabbricanti, che non sono stati sentiti nella fase ideativa.

Il sistema di sorveglianza del mercato non ha ancora ottenuto gli effetti premianti per i Fabbricanti rispettoso dei vincoli cogenti o, quantomeno, punitivi per chi non rispetta le regole. Il sistema di controllo sul mercato applicato a suo tempo dal Ministero della Salute (rif. Struttura SO.VI.DI.ME) non sempre ha avuto i risultati sperati in termini di efficacia e, soprattutto, non è andato a toccare le realtà ospedaliere laddove si possono identificare le maggiori incongruenze.

**La situazione di crisi in cui versa attualmente il Servizio Sanitario Nazionale non favorisce l'investimento imprenditoriale da parte dei Fabbricanti che vivono i continui slittamenti nei pagamenti delle forniture ospedaliere pubbliche.**

### **In questo scenario, Assobiotec ritiene necessario**

- 1) Promuovere un'azione di coordinamento e rappresentanza degli Organismi di certificazione nazionali ed esteri operanti in modo strutturato sul territorio nazionale (Notified Bodies),
- 2) Disciplinare il mondo della importazione selvaggia, definendo disposizioni più chiare (come in altri paesi europei) riguardo al processo di "Own Brand Labelling" (Marchatura a nome proprio).
- 3) Promuovere a livello più ampio azioni di formazione sui temi specifici, anche in relazione alla uscita di nuovi standard normativi, anche presso le Strutture Sanitarie e i consumatori.