

## Incentivazione della ricerca clinica in Italia

### 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. Il 16° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia edito da AIFA offre una dettagliata fotografia della ricerca clinica svolta nel nostro Paese, evidenziando l'evoluzione del settore e mettendo in luce alcuni aspetti meritevoli di attenta analisi e di azioni mirate per sostenere il ruolo dell'Italia nel contesto internazionale.

La fotografia attuale evidenzia come **il numero di sperimentazioni cliniche attivate annualmente nel nostro Paese sia pressoché costante**. Poiché a livello europeo il trend del numero di sperimentazioni cliniche è in flessione, **l'Italia emerge registrando un costante incremento del peso percentuale sul totale europeo, raggiungendo così la ragguardevole quota del 20% nel 2016**.

### Sperimentazioni per anno e fase

SC autorizzate nel quinquennio: 3.204

Fonte: 16° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia - 2017

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2012	41	5,9	258	37,0	308	44,2	87	12,5	3	0,4	697
2013	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	583
2014	60	10,1	217	36,7	258	43,6	56	9,5	1	0,2	592
2015	69	10,3	224	33,3	306	45,5	68	10,1	5	0,7	672
2016	74	11,2	241	36,5	280	42,4	63	9,6	2	0,3	660
<b>Totale</b>	<b>312</b>	<b>9,7</b>	<b>1.132</b>	<b>35,3</b>	<b>1.419</b>	<b>44,3</b>	<b>329</b>	<b>10,3</b>	<b>12</b>	<b>0,4</b>	<b>3.204</b>

### Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea –Italia (2010-2016)

Fonte: rielaborazione Centro Studi Assobiotec su dati AIFA

Anno	SC in UE*	SC in Italia**	% Italia/UE
2010	4.153	670	16,1
2011	4.127	676	16,4
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2
2014	3.249	592	18,2
2015	3.918	672	17,2
2016	3.255	660	20,3

\*numero di studi caricati nel sistema europeo; \*\*numero di studi autorizzati dall'Autorità competente.

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT ("EudraCT supporting documentation" – "EudraCT statistics", <https://eudract.ema.europa.eu/document.html>).

Il numero di sperimentazioni cliniche in Italia è tratto da dati AIFA.

La distribuzione del numero di sperimentazioni cliniche nelle varie fasi di sviluppo denota un **continuo spostamento verso le fasi precoci** (Fase I) che fa ben sperare per un'accelerazione del settore nei prossimi anni.

L'analisi della tipologia dei trials condotti ritrae come le attività di R&S nel campo farmaceutico stiano progressivamente cambiando nel nostro Paese, a favore di un **incremento di trials clinici a disegno complesso** (seamless, adattativi, ecc.) che abbracciano più fasi o sono collocati per definizione nelle fasi precoci della sperimentazione, anche se di fatto sono disegnati spesso come veri e propri pivotal trials.

Per quanto attiene la tipologia di medicinali in studio, **continua lo spostamento verso la sperimentazione di farmaci biotecnologici** arrivati nel 2016 al 37% del totale delle sperimentazioni in Italia. Scorporando da questo dato la sola quota relativa ai prodotti medicinali per terapia avanzata (Advanced Therapy Medicinal Products –ATMPs) che ammonta a 24 trials attivi, emerge come questi siano raddoppiati nel giro di soli due anni.

La coerente progressività dello spostamento dell'attenzione medica su tale tipologia di medicinali prelude ai cambiamenti significativi previsti per i prossimi anni nel panorama dello sviluppo farmacologico. Il sistema sta portando all'arrivo di nuovi farmaci innovativi e possibili breakthrough therapies, con grandi aspettative anche da parte dei pazienti, sempre più aggiornati sugli sviluppi in campo farmacologico.

### Sperimentazioni per tipologia di medicinale

SC autorizzate nel 2016: 660

Fonte: 16° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia - 2017

Tipologia	2016	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	406	61,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	222	33,6
ATIMP	24	3,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	8	1,2
<b>Totale</b>	<b>660</b>	<b>100,0</b>

Dall'analisi della pipeline biotecnologica italiana condotta dal Centro Studi Assobiotec su un esteso campione di imprese sono emersi 79 progetti in fase di discovery e 235 prodotti in fase di sviluppo, di cui 145 in preclinica, 35 in Fase I, 40 in Fase II e 15 in Fase III<sup>1</sup>. Scorporando il dato relativo ai soli prodotti di ATMP, sono stati rilevati 36 prodotti complessivi di cui 6 in discovery, 22 in preclinica e 8 in sperimentazione clinica.

Questi dati supportano ulteriormente la tesi dello shift dal farmaco di sintesi al farmaco biotecnologico, fornendo una stima dell'entità dei prossimi trials in arrivo.

<sup>1</sup> Sono state conteggiate le sole imprese a capitale italiano. Il numero dei prodotti va perciò considerato parziale rispetto al totale dei prodotti biotech sviluppati integralmente in Italia.

Per la prima volta ben più della metà (56%) dei progetti di nuovi terapeutici riguarda lo sviluppo di molecole classificate come biofarmaci: anticorpi monoclonali, proteine ricombinanti, vaccini, e prodotti ATMP.

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. È importante che l'Italia mantenga una presenza anche in questo ambito di ricerca post-registrativa.

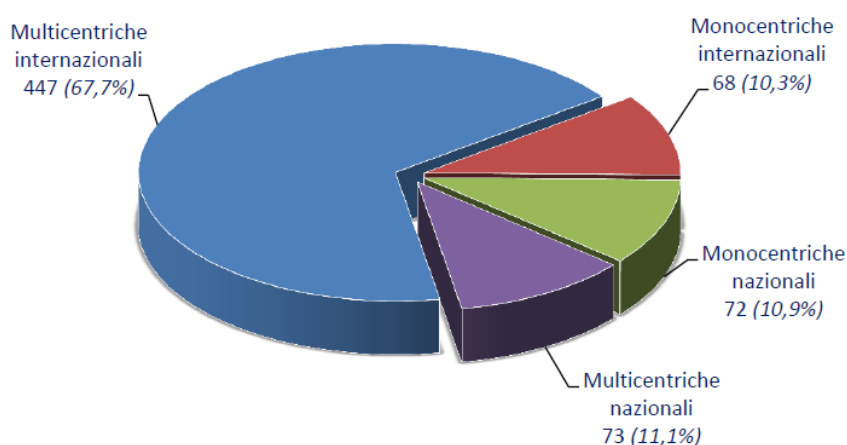
Anche nell'ultimo anno, seguendo un percorso avviato nel periodo precedente, la ricerca italiana si conferma essere soprattutto di profilo internazionale.

Il 67% 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 autorizzate nel 2016: 660

Fonte: 16° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia – 2017



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 critici, 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

Dal punto di vista normativo, la pubblicazione del nuovo Regolamento EU n.536/2014 rappresenta uno strumento fondamentale per garantire e semplificare procedure e metodologie coerenti ed omogenee in tutti gli Stati Europei; l'adozione di un unico quadro normativo si ritiene che possa contribuire a

migliorare l'efficienza del processo regolatorio, a sostenere la competitività dell'Europa nella ricerca clinica ed a favorire l'accesso dei pazienti a terapie innovative.

La ricerca clinica, con più di 20 miliardi di euro di investimenti all'anno, reca 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, sostituirà 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:

- 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.

Con la piena attuazione del Regolamento EU n. 536/2014, il processo di valutazione ed approvazione dei singoli studi si realizzerà solo attraverso il Portale UE, quale unico punto di accesso informatico centralizzato a livello europeo mediante il quale dovranno dialogare Autorità Competenti e promotori degli Stati Membri. La nuova normativa non prevede che il promotore contatti direttamente i Comitati Etici né le Autorità Competenti Nazionali pur restando per il promotore la possibilità di contattare direttamente l'EMA, uno Stato Membro o un Paese Terzo per l'acquisizione di una consulenza scientifica preventiva sulla sperimentazione o sul medicinale sperimentale (Scientific Advice).

Ad oggi si prevede che il nuovo Regolamento Europeo diventerà applicativo a partire dal 2019 con ulteriori due anni per garantire il passaggio completo tra la vecchia Direttiva ed il nuovo Regolamento, motivo per cui si prevede che la messa a regime delle nuove regole sarà non prima del 2020.

Quanto sopra implica che per alcuni anni gli studi clinici in Italia dovranno continuare ad essere gestite con le regole attualmente in vigore; a tal proposito si sottolinea come, in Italia il contesto normativo si sia recentemente caratterizzato per l'entrata in vigore della legge Balduzzi che ha sancito:

- 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 ha mantenuto invece la fase di valutazione scientifica 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, attraverso l'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche, della documentazione riguardante gli studi clinici sui medicinali.

Successivamente, 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.

A partire da Gennaio 2013, con la chiusura del “vecchio” Osservatorio Nazionale delle sperimentazioni cliniche, si è andati incontro ad una serie di modifiche che hanno determinato, nel corso degli ultimi 2 anni, alcune difficoltà nella gestione delle sperimentazioni cliniche.

In particolare

- 1/01/2013 – viene chiuso l’Osservatorio Nazionale delle sperimentazioni cliniche (oSsC) e viene comunicato a tutti i promotori di procedere con la presentazione in cartaceo di tutte le nuove sperimentazioni cliniche nonché di tutti gli emendamenti sostanziali, fino a nuova comunicazione ed a ripristino dell’OsSC
- 1/10/2014 – viene aperto il “nuovo” OsSC limitatamente ai nuovi studi i cui CE sono già accreditati all’interno del sistema. Viene, invece, mantenuta la presentazione in cartaceo per nuovi clinici in cui CE non siano ancora accreditati nel sistema e per tutti gli emendamenti sostanziali
- 1/07/2015 – viene reso obbligatorio l’utilizzo del “nuovo” OsSC per tutti i nuovi studi clinici
- 1/10/2015 – viene reso obbligatorio l’utilizzo del “nuovo” OsSC anche per tutti gli emendamenti sostanziali con contestuale, obbligatorietà, per il promotore, di inserire “ex novo” nel sistema lo studio, con la documentazione autorizzata sia da AIFA sia dai CE (coordinatore e satelliti)

L’insieme dei comunicati e delle novità, progressivamente introdotte da AIFA nel corso degli ultimi due anni hanno determinato dei rallentamenti nella conduzione degli studi clinici soprattutto a fronte di un sistema, quale quello del “nuovo” OsSC, che ha pagato diversi malfunzionamenti e limitazioni che non erano stati inizialmente preventivati.

Alla luce, pertanto, della normativa attualmente in vigore ed in previsione della completa implementazione del nuovo Regolamento Europeo sulle sperimentazioni clinica, sarà importante garantire la piena funzionalità del sistema Osservatorio il cui utilizzo dovrà essere necessariamente adeguato in funzione delle nuove regole che saranno introdotte, ma anche chiarire e definire alcuni aspetti procedurali legati all’interazione tra CE ed Autorità Competente, nonché effettuare una revisione critica del processo attuale al fine di renderlo più omogeneo, snello ed in linea con le tempistiche ristrette di valutazione che saranno proprie del nuovo Regolamento.

## 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. Per quanto riguarda gli studi clinici di fase I, va

rilevato che la Determina AIFA del 19 giugno 2015 - che definiva i criteri per la certificazione dei centri sperimentali autorizzati a effettuare tali studi – ha avuto un impatto positivo sulla organizzazione e il modus operandi di quei centri che hanno compiuto tutti gli atti necessari alla autocertificazione, portandoli ai livelli qualitativi dei migliori centri europei.

### 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 operation è in linea con quello di altri paesi europei (eccezione fatta per Regno Unito e Scandinavia), ma molto spesso il prolungarsi dei lavori comporta costi totali poco invitanti.

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

#### Piano d'azione:

- Assicurare che il ritorno ad AIFA del ruolo di autorità competente per le sperimentazioni non comporti 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 lentezze e ritardi che la negoziazione con ogni singolo ente porta con sé (come già attuato, ad esempio, 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, a seguito del parere positivo espresso dai comitati etici, e il numero delle sperimentazioni effettuate nelle aziende ospedaliere e nelle Asl, soprattutto per ciò che riguarda le sperimentazioni di fase precoce;
- Assicurare tempi congrui e rapidi per l'ottenimento dell'autorizzazione alla sperimentazione clinica da parte della struttura ospedaliera, modificando l'attuale normativa ed eliminando la finalizzazione della delibera della Direzione Generale ospedaliera;
- Definire un piano di comunicazione atto a rendere 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 al nostro Sistema Sanitario Nazionale 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.