



Introduzione

La ricerca clinica in Italia da sempre è caratterizzata da contraddizioni intrinseche che vanno dall'oggettiva eccellenza dei centri sperimentali e dall'organizzazione "best in class" di diverse istituzioni, alle tempistiche spesso imprevedibili per l'assolvimento degli obblighi regolatori ed etico-amministrativi. Questi, pur ovviamente necessari, obbligano ad oggi gli investitori privati, che costituiscono la maggioranza dei finanziatori della ricerca clinica nel nostro Paese, a un equilibrio spesso difficile tra la volontà di capitalizzare la qualità della ricerca clinica italiana e i costi legati ai ritardi nell'apertura di centri rispetto ad altre Nazioni. I ritardi spesso riscontrati determinano il rischio di rimanere esclusi da alcuni programmi di sviluppo clinico o, nella migliore delle ipotesi, di arruolare pochi pazienti e portare quindi l'industria farmaceutica ad investire in altri Paesi, a scapito dei nostri ricercatori, delle nostre Istituzioni e soprattutto dei pazienti che ne possono trarre giovamento.

Il valore di questi investimenti si aggira, in Italia, intorno ai 744 mln di euro all'anno, e portano un importante contributo in termini di crescita del sistema Paese. Recenti studi indicano che per ogni euro investito dalle Aziende Sponsor per studi clinici, il SSN realizza un vantaggio complessivo di quasi 3 euro (per la precisione 2,95), confermando l'assoluta rilevanza del settore della ricerca clinica per il Sistema Italiano e il fondamentale contributo delle Aziende Farmaceutiche operanti in Italia.¹

Di fatto, nonostante gli evidenti vantaggi nel facilitare gli investimenti nella ricerca clinica, fra i quali la possibilità di accedere anticipatamente a farmaci innovativi con possibile rilevante beneficio per i pazienti, la crescita costante nell'eccellenza degli specialisti coinvolti, i risparmi che il SSN raccoglie, l'attuale contesto presenta margini di miglioramento ancora da sfruttare.

A questo proposito il D.Lgs 52/2019, per l'attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso

¹ Il valore delle sperimentazioni cliniche in Italia, Rapporto ALTEMS 2022

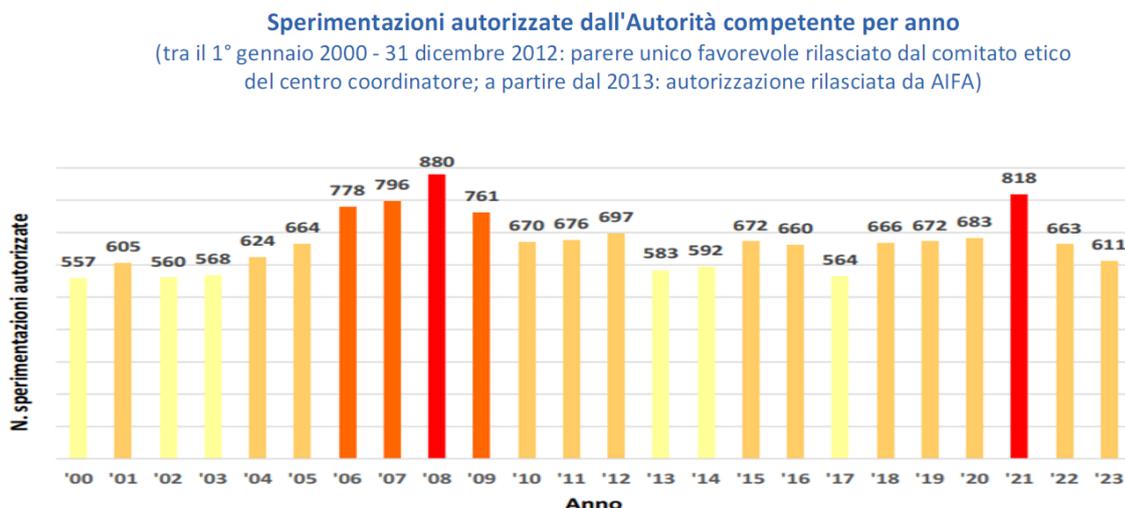
umano, ha rappresentato un importante tassello verso il riassetto complessivo delle norme sulle sperimentazioni cliniche, ma pesa il forte ritardo con il quale l'Italia ha attuato l'implementazione della riforma UE in materia e, in particolare, del Regolamento UE 536/2014 che dopo anni di tentativi, legati all'operatività del portale europeo degli studi clinici CTIS (Clinical Trials Information System), è stato definitivamente varato.

Alla luce di queste considerazioni, l'Associazione ritiene sia prioritario che il Sistema lavori nella duplice direzione di **semplificare i processi burocratici** che al momento gravano la ricerca clinica in Italia e **lavorare nella direzione di implementare attività che aumentino il livello di attrattività del Paese e favoriscano l'aumento delle attività di ricerca clinica.**

I numeri della sperimentazione clinica dei medicinali in Italia

Lo stato più recente della ricerca clinica nel nostro Paese è fotografato dal [21° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia](#) edito da AIFA

Da questo, prima di tutto, si evince un trend costante nell'ultima decade, seppure con qualche variazione numerica di anno in anno, della quantità di sperimentazioni cliniche approvate dall'Agenzia Italiana del Farmaco; la suddivisione per le diverse fasi di sperimentazione evidenzia negli ultimi 3 anni un incremento degli studi di Fase 1 con un calo di quelli di Fase 2 e 3:



Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quadriennio: 2.775

Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
2020	75	11,0	256	37,5	314	46,0	37	5,4	1	0,1	683
2021	110	13,4	315	38,5	342	41,8	50	6,1	1	0,1	818
2022	126	19,0	222	33,5	272	41,0	43	6,5	0	0,0	663
2023	110	18,0	219	35,8	258	42,2	20	3,3	4	0,7	611
Totale	421	15,2	1.012	36,5	1.186	42,7	150	5,4	6	0,2	2.775

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III, mentre l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

* In questa e tutte le tabelle successive l'intestazione Fase I comprende anche le fasi I-II e I-III, mentre l'intestazione Fase II comprende anche le fasi II-III.

** Bioeq/Biod: studi di bioequivalenza/biodisponibilità.

Negli anni 2021 e 2022, l'incremento osservato della percentuale delle sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia rispetto al resto dell'Unione Europea è da interpretare con cautela a causa dell'impatto della pandemia e del consolidamento non costante del database EudraCT:

Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia (Eudra-CT, CTIS)

Anno	SC registrate in EudraCT o CTIS *	SC presentate in Italia **	% SC presentate Italia / EudraCT	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2020	3.671	815	22,2	683	18,6
2021	3.732	965	25,9	818	21,9
2022	2.169	790	36,4	663	30,6
2023	498	102	20,5	263*	52,8*
2023 (CTIS)	/	595	/	348 ^v	58,4 ^{vv}

* Numero di studi caricati nel database europeo EudraCT

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2023 è tratto dalla Tab. 5, mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questo Rapporto Nazionale

*** Il numero di sperimentazioni cliniche autorizzate in Italia è tratto dalla Tab. 2

∇ Numero di sperimentazioni autorizzate sottomesse in CTIS

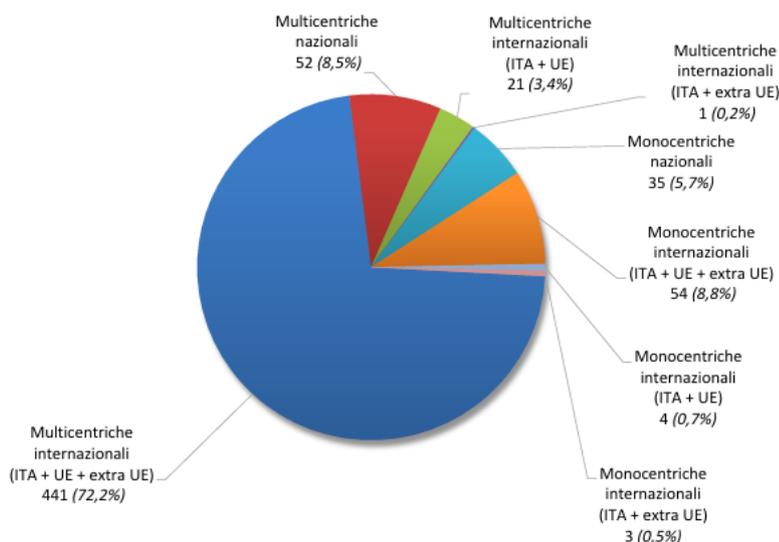
∇∇ Rapporto tra il numero di sperimentazioni autorizzate sottomesse in CTIS e sperimentazioni totali autorizzate nell'anno

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

* Numero di studi caricati nei database europei EudraCT/CTIS

L'evidente apprezzamento della ricerca italiana è ulteriormente testimoniato dalla successiva grafica che sottolinea come quasi i tre quarti delle sperimentazioni sia frutto di collaborazioni con Istituti di Ricerca internazionali.

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche in Italia, nazionali e internazionali SC autorizzate nel 2023: 611 di cui 524 internazionali (85,8%), 87 nazionali (14,2%)



Risulta evidente inoltre come, in misura nettamente prevalente, queste sperimentazioni abbiano un promotore for-profit:

Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit (%) SC autorizzate nel quadriennio: 2.764



Quando si analizza poi la tipologia dei farmaci in studio, i farmaci biotecnologici si assestano al secondo posto (il 38% dei farmaci in sperimentazione) dopo quelli di natura chimica (il 56% dei farmaci in sperimentazione), in proporzione stabile negli ultimi anni:

Sperimentazioni per tipologia di medicinale SC autorizzate nel 2023: 611

Tipologia	2023	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	339	55,5
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	212	34,7
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	31	5,1
ATMP	29	4,7
Totale	611	100,0

Il contesto normativo: il Regolamento UE sulla sperimentazione clinica e la Legge 11 gennaio 2018, n. 3

Al fine di creare un ambiente favorevole alla conduzione delle sperimentazioni cliniche, attraverso l'armonizzazione di regole e processi di valutazione e supervisione delle stesse, il Regolamento UE 536/2014 ha realizzato una profonda riorganizzazione dell'attività approvativa dei clinical trial condotti in Europa. Una vera e propria rivoluzione, che mira ad attrarre più risorse per la ricerca in territorio comunitario.

Obiettivi essenziali del Regolamento sono *a)* garantire la sicurezza dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche e *b)* armonizzare, semplificare e velocizzare le procedure per l'ottenimento delle autorizzazioni.

In particolare, quest'ultimo obiettivo si esplicita in una minore burocrazia negli adempimenti, attraverso la presentazione di un'unica domanda di autorizzazione indipendentemente dal territorio dello Stato Membro in cui si svolge la sperimentazione, tempi autorizzativi più brevi (60 giorni) e adozione del principio del silenzio-assenso per i casi di mancata risposta entro i termini previsti.

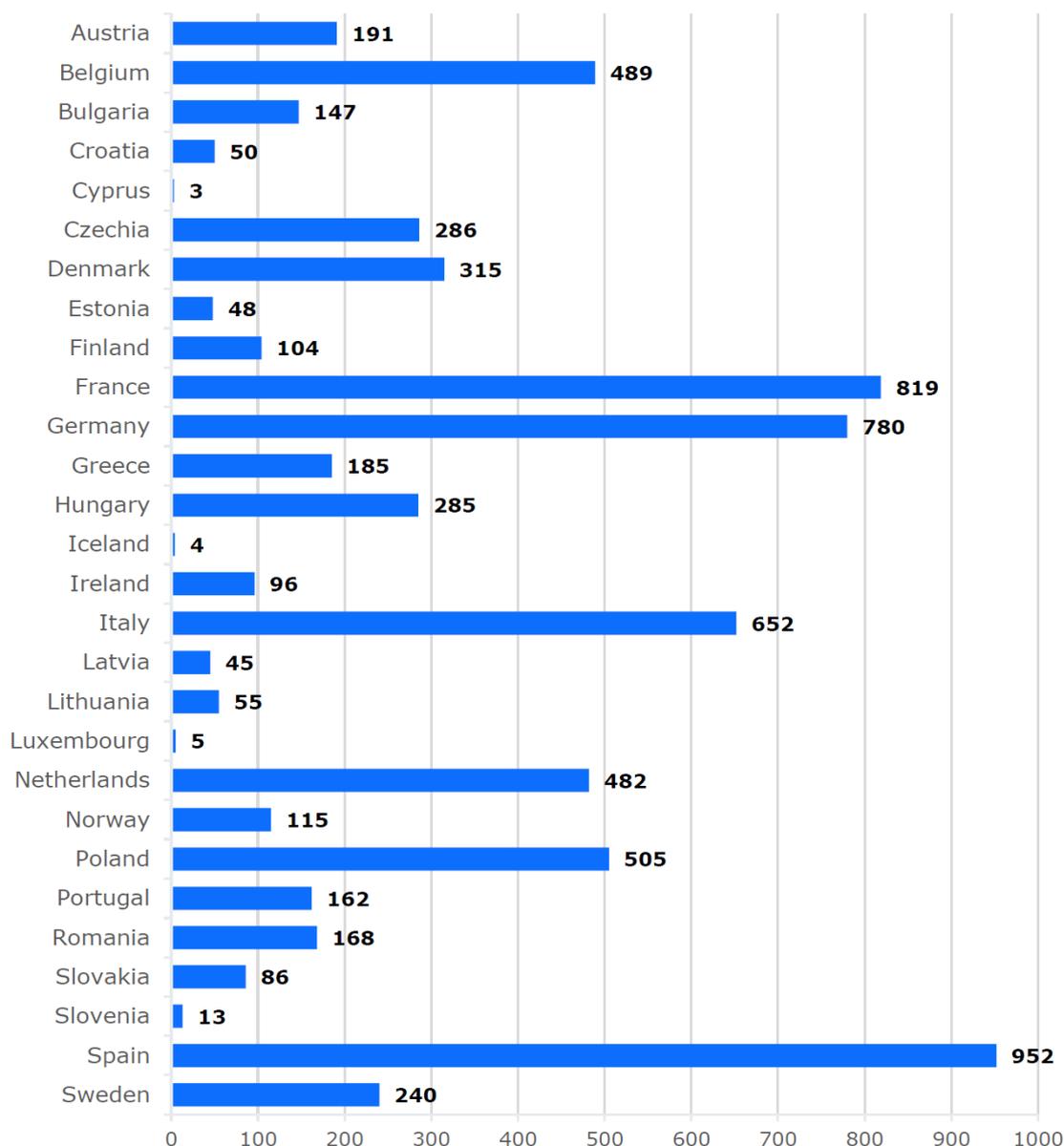
A partire dal 31 gennaio 2022 il Regolamento è diventato pienamente applicabile e a partire dal 31 gennaio 2025 tutte le sperimentazioni in essere a quella data sono state trasferite sotto il nuovo regime autorizzativo. È stato infatti sviluppato un portale dedicato per la gestione di tutte le sperimentazioni in Europa (Clinical Trials Information System, CTIS), che è fondamentale per assicurare la trasparenza e per consentire di rafforzare la collaborazione, lo scambio di informazioni e i processi decisionali.

L'entrata in vigore del Regolamento è avvenuta solo dopo otto anni dalla sua adozione. L'adozione del Regolamento Europeo è avvenuta con forte ritardo, dovuto sia alla mancata disponibilità del portale europeo per le Sperimentazioni Cliniche, che ha visto il go-live solo nel 2022, sia al rallentamento con il quale sono stati emanati in Italia i decreti attuativi necessari a consentire l'avvio e la gestione del nuovo processo autorizzativo di cui alla Legge 11 gennaio 2018, n. 3 (altrimenti nota come Legge Lorenzin) di adeguamento al Regolamento. Tutto ciò ha determinato criticità che ancora permangono e che fanno rimanere indietro il nostro Paese rispetto agli altri Paesi europei, sicuramente più attrattivi per le imprese che decidono di avviare sperimentazioni cliniche.

In effetti, nell'analisi presentata nell'aggiornamento di gennaio 2024 sui "Key performance indicators" dell'implementazione del nuovo Regolamento Europeo, l'Italia si assesta in quarta posizione dopo Spagna, Francia e Germania, sia per nuova domanda iniziale di sperimentazione clinica che per studi clinici autorizzati dal 31 gennaio 2022, come illustrato nella figura a seguire. Inoltre, l'Italia è stata scelta come RMS in soltanto l'11% degli studi ai quali partecipava, contro il 23% per la Spagna che si è rivelata un modello virtuoso nell'implementazione del nuovo Regolamento europeo, non solo aderendo immediatamente al Regolamento Europeo ma anche legiferando immediatamente per l'implementazione nazionale del Regolamento stesso.

Sperimentazioni autorizzate nel CTIS per esito e Stati interessati

SC con esito in CTIS al momento della pubblicazione: 2159
(studi multinazionali sono contabilizzati per ogni Stato interessato)



Fonte: Monitoring the European clinical trial environment, a deliverable of the ACT EU Priority action 2, January 2024

Gli ostacoli principali a livello nazionale sono da imputarsi a ritardi nella nomina dei Comitati Etici e all'interpretazione di diversi aspetti amministrativi.

L'avvenuta riduzione, prevista dalla legge Lorenzin, dei Comitati Etici (CE) locali a un numero massimo di quaranta CE territoriali e tre CE a valenza nazionale – di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico – ha richiesto un intenso e rapido lavoro di organizzazione dei centri e di creazione di opportune interconnessioni fra essi

ed il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, che ne rendessero efficiente il funzionamento. L'impegno per garantire la qualità dell'attività dei comitati e per favorire l'uniformità del loro operato deve continuare.

In sintesi, a dispetto della semplificazione etico-regolatoria ottenuta grazie all'implementazione del Regolamento Europeo sulla Sperimentazione Clinica, permangono a livello del sistema Italia rallentamenti dovuti ai processi amministrativi e a valutazioni di carattere etico-regolatorio dei singoli Centri.

Assobiotec auspica:

- **lo snellimento della burocrazia negli adempimenti attraverso il rispetto dei tempi autorizzativi di 60 giorni e conseguente adozione del principio del silenzio-assenso per i casi di mancata risposta entro i termini previsti, nonché attraverso l'implementazione del contratto unico;**
- **la semplificazione e l'armonizzazione del processo di finalizzazione dei documenti relativi alla privacy.**
- **la garanzia del rispetto sistematico del processo di nomina dei componenti dei CE a valenza nazionali;**
- **un'azione sinergica con il Tavolo di lavoro sulle Sperimentazioni Cliniche istituito presso il Ministero della Salute al fine di proporre soluzioni che rendano la Ricerca Clinica più efficiente e aumentino l'attrattività del nostro Paese per gli investimenti in questo ambito.**

Aspetti economici delle sperimentazioni cliniche

Le Good Clinical Practices (GCP) hanno correttamente stabilito la necessità di corrispondere alle Istituzioni che approvano sperimentazioni cliniche da promotore privato quanto dovuto economicamente per l'impegno delle strutture amministrative e tecniche e del personale coinvolto.

Di recente sono state inoltre condotte analisi sui costi evitati dagli stessi Centri di ricerca per aver condotto determinate sperimentazioni cliniche, costi evitati in termini di uso terapie alternative e/o di esami, comunque, da richiedere e somministrare nella pratica clinica corrente.

Ne consegue che le sperimentazioni cliniche debbano essere considerate non solo come strumento per accrescere potenzialmente le capacità di cura dei pazienti ricoverati e per continuare ad elevare le eccellenze cliniche e scientifiche dei ricercatori, ma anche un'opportunità per i Direttori Generali e le loro strutture amministrative di migliorare gli assetti economici delle loro Istituzioni.

Pur riconoscendo quindi l'importanza della conduzione delle sperimentazioni cliniche, i contratti che devono essere siglati tra i centri clinici e i promotori dello studio per permetterne l'inizio effettivo impiegano nella maggior parte dei casi un tempo lungo e assai incerto. I motivi di questi ritardi sono diversi tra Centro e Centro e possono andare dalla discussione sulla proprietà intellettuale dei dati che ingenera estenuanti diatribe fra le parti, allo scarso interesse nel velocizzare queste pratiche talvolta dovuto anche alla mancanza cogente di figure apicali ai tavoli decisionali, fino a palesi contraddizioni nella stessa Istituzione fra contratti per studi clinici diversi.

Assobiotec auspica:

- **il riconoscimento da parte dei Direttori Generali delle Sperimentazioni Cliniche come un'opportunità ad alto valore aggiunto anche grazie al loro coinvolgimento in attività divulgative sulle diverse ricadute positive degli investimenti.**
- **la definizione di un tariffario le cui richieste economiche siano oggettivabili e che segua i principi di "Fair Market Value".**
- **l'adozione di un approccio uniforme e costante nella definizione e adozione di template standard in linea con il template di Contratto Unico approvato da AIFA.**

A tal fine Assobiotec manifesta la propria disponibilità a facilitare attività di divulgazione e confronto aperto, costante e costruttivo con i vari partner istituzionali.

La Ricerca Clinica Collaborativa come forma di collaborazione tra settore pubblico e privato

Il sostegno alla ricerca clinica in Italia passa necessariamente anche attraverso il sostegno ad una ricerca clinica in cui il settore pubblico e il settore privato cooperano insieme nella conduzione della ricerca. Si tratta di una ulteriore opportunità di fare

ricerca che va ad aggiungersi alla ricerca sponsorizzata (cd. *for profit*) e alla ricerca indipendente (D.M 30 novembre 2021) e che è espressamente consentita dall'art. 72 del Regolamento EU 536/2014.

	Norma di riferimento	Sponsor	Tipologie di sponsor	Soggetto finanziatore	Proprietà dei risultati
Profit	Regolamento EU 536/2014	Mono sponsor	Soggetto Privato; o Soggetto Pubblico	Sponsor	Sponsor
No profit	D.M 30.11.2021	Mono sponsor	Soggetto Privato (≠industria farmaceutica); o Soggetto Pubblico	Sponsor o Soggetto terzo (pubblico e/o privato)	Sponsor
Ricerca clinica collaborativa (cd. co-sponsorizzazioni)	Regolamento EU 534/2014	Pluri Sponsor	Soggetto Privato + Soggetto Pubblico	Ciascun Sponsor	Condivisa tra ciascuno Sponsor secondo quanto previsto dall'accordo concluso tra gli sponsor

Ai sensi del citato articolo del Regolamento UE 536/2014 *"...qualora una sperimentazione clinica abbia più di un promotore, tutti i promotori hanno le responsabilità previste per un promotore... a meno che non decidano altrimenti in un contratto scritto che ne stabilisce le rispettive responsabilità. Se il contratto non specifica a quale promotore è attribuita una determinata responsabilità, tale responsabilità ricade su tutti i promotori"*.

La Ricerca Clinica Collaborativa tra soggetti pubblici e privati consente ad entrambi gli attori coinvolti di collaborare attivamente e fattivamente definendo un comune protocollo di studio, assumendosi la responsabilità della gestione e conduzione dello studio e consente altresì ad entrambi i soggetti di essere proprietari in piena trasparenza dei risultati della ricerca ivi incluso il diritto di uso e diffusione dei secondo quanto stabilito contrattualmente.

A differenza della ricerca profit, nella Ricerca Clinica Collaborativa non esiste quindi un rapporto di committenza. Invero, ciascuna parte opererà attraverso la messa a disposizione l'una verso l'altra di risorse economiche ed umane, del proprio patrimonio di conoscenze tecnologiche, scientifiche e professionali dei rispettivi ricercatori, sostenendo le rispettive spese.

La Ricerca Clinica Collaborativa si differenzia altresì dagli studi no-profit in cui la collaborazione tra più promotori è consentita solo nella misura in cui tutti i promotori siano senza scopo di lucro e non vi siano promotori commerciali (art. 4 del D.M 30.11.2021). La Ricerca Clinica Collaborativa offre quindi l'opportunità di una collaborazione tra settore pubblico e privato che altrimenti non sarebbe possibile.

La Ricerca Clinica Collaborativa tra settore pubblico e privato è un'ulteriore opzione a disposizione che consente di mettere a fattor comune risorse economiche ed umane per il raggiungimento di un bene comune: l'innovazione, il progresso scientifico e, non da ultimo, la competitività del sistema ricerca clinica in Italia.

Sia la recente esperienza del Covid-19 che i principi alla base del Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR) – Missione 4 “Istruzione e Ricerca” e la Missione 6 “Salute” – dimostrano e confermano quanto sia importante, ma anche positiva, la collaborazione tra settore pubblico e privato laddove consente di raggiungere obiettivi di interesse collettivo che altrimenti non potrebbero essere raggiunti con investimenti esclusivamente pubblici o privati. Inoltre, è grazie a positivi e proficui esempi di collaborazione tra settore pubblico e privato che sarà possibile superare il pregiudizio ideologico verso queste forme di collaborazioni che non di rado hanno rappresentato un freno alle stesse.

Assobiotec auspica:

- **l’emanazione di un Decreto Ministeriale per definire i criteri e le modalità di tali collaborazioni con cui le parti concorrono a realizzare una ricerca congiunta di interesse comune, sulla base di un progetto di ricerca concordato che preveda la cooperazione del personale e l’utilizzazione di laboratori, attrezzature e risorse finanziarie;**
- **la definizione di un contratto unico dedicato alle ricerche collaborative, che includa l’utilizzo delle conoscenze generate nell’ambito dell’attività comprese le informazioni, tutelabili o no, così come i diritti d'autore o i diritti connessi a tali risultati a seguito della domanda e del rilascio di brevetti.**

Patient Reported Outcomes

L'efficiamento della ricerca clinica in Italia dovrebbe prevedere anche la sempre maggior partecipazione dei pazienti e la raccolta e l'impiego dei loro esiti di salute in

fase di *trial* clinico e valutazione regolatoria. Coinvolgere attivamente i pazienti nei processi decisionali e valutativi favorisce infatti lo sviluppo di trattamenti sempre più centrati sulla persona e sulle esigenze di cura. Ascoltarne la voce attraverso misurazioni condivise e validate consente di valorizzare aspetti soggettivi del percorso di cura, come la qualità della vita, le scale funzionali, i sintomi e l'andamento delle terapie, migliorando così le decisioni di politica sanitaria.

In questo contesto, i Patient-reported outcomes (PRO) costituiscono strumenti fondamentali per realizzare un sistema sanitario realmente *patient-oriented*. Integrati con i dati clinici, i PRO consentono di delineare un quadro più completo dello stato di salute del paziente e della sua esperienza di cura, andando oltre i tradizionali parametri di sicurezza ed efficacia e includendo dimensioni soggettivamente percepite quali il funzionamento fisico e cognitivo, il *burden* sociale e il benessere psichico ed emotivo.

Nel contesto regolatorio europeo (EMA) e statunitense (FDA) il coinvolgimento dei pazienti è una realtà ormai consolidata, e con la Legge di Bilancio 2025 l'Italia ha inteso muoversi nella medesima direzione, coinvolgendo le associazioni pazienti nei processi decisionali pubblici in ambito sanitario, in primis dell'AIFA e del Ministero della Salute (Legge 207/2024, articolo 1, commi 293 - 297). Nelle linee guida aggiornate nel 2020 per la compilazione del dossier di prezzo e rimborso da parte delle aziende farmaceutiche, l'AIFA ha incoraggiato la raccolta di alcuni dati relativi alla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Sebbene si tratti di un significativo passo nella giusta direzione, restano esclusi altri strumenti utili alla rilevazione degli esiti riferiti dai pazienti, come ad esempio i questionari sulla sintomatologia.

Manca infatti, nel contesto italiano, un indirizzo chiaro per regolamentare e incentivare l'utilizzo dei PRO. I dati relativi alle procedure di rimborsabilità presso l'AIFA indicano una crescente attenzione dell'Agenzia verso questo strumento di valutazione delle terapie, ma l'assenza di criteri definiti e di ambiti di utilizzo chiari ne limita fortemente il potenziale. Ne è prova il fatto che solo il 28,3% dei farmaci non innovativi include i PRO nella fase di negoziazione. La situazione è più favorevole per i farmaci innovativi, sebbene anche in questo caso, a causa della mancanza di linee guida precise, molte schede di innovatività

non specificano quali PRO siano stati impiegati né gli strumenti utilizzati per la loro raccolta².

In conclusione, i dati raccolti tramite i PRO offrono un contributo rilevante alla ricerca clinica valutando l'efficacia dei trattamenti dal punto di vista del paziente. Questo patrimonio informativo risulta tuttavia ancora frammentato e sottoutilizzato. È quindi fondamentale definire criteri e ambiti di utilizzo chiari per integrare in modo sistematico i PROs nella valutazione delle terapie. L'adozione di standard riconosciuti di valutazione è il presupposto per garantire dati affidabili e comparabili, promuovendo così un processo realmente centrato sul paziente in ogni fase dello sviluppo del farmaco.

Assobiotec auspica:

- **la promozione dell'uso dei Patient Reported Outcomes e l'integrazione sistematica di questi *end-point* nella Ricerca Clinica, soprattutto nelle attività di fase IV, giungendo ad una armonizzazione della metodica per ogni patologia;**
- **la definizione di criteri di riconoscimento e valutazione chiara e univoca dei Patient Reported Outcomes da parte di tutti i soggetti coinvolti nel processo regolatorio.**

² Malandrini Francesco et al. (2023), Il ruolo degli esiti riferiti dal paziente nelle decisioni di rimborso e innovatività dei farmaci in Italia, Glob Reg Health Technol Assess 2023