
SPERIMENTAZIONE CLINICA IN ITALIA

Ultimo aggiornamento: Febbraio 2021

Sommario

Premessa	4
Il Regolamento Europeo N.536/2014.....	5
Riorganizzazione dei Comitati Etici.....	6
Previsione di organizzazione con 40 Comitati etici.	7
Bandi AIFA per il supporto alla ricerca indipendente.....	8
La situazione attuale.....	8
Proiezione di crescita.....	9
Risparmi per terapie standard evitate.....	10
Crescita complessiva del settore	10
Considerazioni conclusive	11

Premessa

La ricerca clinica in Italia rappresenta un settore di altissima eccellenza, che si traduce regolarmente in pubblicazioni scientifiche ad altissimo “impact factor” sulle riviste scientifiche più prestigiose, le quali a loro volta generano numerose citazioni e riferimenti consolidando l’immagine scientifica di un Paese.

Peraltro, condurre ricerca nelle strutture sanitarie rappresenta da un lato la possibilità di avere in anticipo i farmaci del futuro e, dall’altro, di ricevere finanziamenti a fronte di impegni di risorse e personale che le strutture sanitarie devono mettere a disposizione delle aziende che investono in studi clinici.

Avere i farmaci del futuro in anticipo non significa solo anticipare i tempi, di per sé molto importanti, di potenziali benefici per i pazienti in trattamento ma anche imparare la corretta gestione delle nuove terapie che saranno presto disponibili sul mercato. Significa anche evitare l’utilizzo (e la spesa) per farmaci considerati “standard” a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Significa anche ricevere fondi economici (in virtù dell’impegno garantito per gli studi clinici) potenzialmente utilizzabili per nuove risorse all’interno delle strutture sanitarie, in modo da poter offrire un’assistenza sanitaria sempre migliore e possibilmente personalizzata per il paziente.

Negli ultimi anni, in Italia si è osservata una progressiva diminuzione del numero degli studi clinici con farmaci e questo è dovuto ad una serie di fattori sia di “contingenza internazionale” che “strutturali” specifici dell’Italia.

La contingenza internazionale è dovuta al ritardo con cui l’Europa si accinge alla completa applicazione del Regolamento n.536/2014; questo ritardo tuttavia, se sfruttato adeguatamente, potrebbe giocare a favore dell’Italia nella rapida scelta di alcuni percorsi decisionali “politici” che potranno determinare, o meno, un incremento delle attività di ricerca negli anni futuri.

Per quanto riguarda i fattori “strutturali”, molto dipenderà dal tipo di impostazione che si vorrà dare a tutta la filiera “autorizzativa” degli studi ed in particolare all’autorità competente (AIFA) e ai Comitati Etici.

In queste pagine si provano a delineare una serie di proposte operative per rilanciare l’Italia nel settore della ricerca clinica, con tutto ciò che di positivo questo potrebbe determinare, ipotizzando anche degli scenari di crescita e i loro impatti economici.

Il Regolamento Europeo N.536/2014

Questo importante provvedimento Europeo nasce con l'obiettivo di rendere competitivi i processi di ricerca clinica svolti nell'Unione Europea, nel confronto con gli altri sistemi regolatori internazionali.

Ne consegue che ogni Paese Membro dovrà (e vorrà) svolgere un ruolo leader nello scenario Europeo, nella consapevolezza che l'attrazione di investimenti in ricerca clinica possano generare un miglioramento anche dell'offerta e dell'assistenza sanitaria ai cittadini.

In Italia la Direttiva 2001/20/CE (l'attuale norma comunitaria che regola le sperimentazioni cliniche dei farmaci) è stata implementata con il D.Lvo 211/2003. Orbene, il Regolamento Europeo n.536/2014 abroga la Direttiva 2001/20/CE, e di conseguenza le rispettive norme di implementazione nazionale. Tuttavia, il D.Lvo 211/2003 non contiene solo la pedissequa trasposizione della Direttiva 2001/20/CE ma introduce anche altre norme che il Legislatore nazionale ha ritenuto opportuno inserire nel recepimento nazionale.

Al fine di garantire la massima operatività ed efficienza del futuro sistema nazionale si ravvede l'urgenza e la necessità di discutere in merito alle modifiche normative necessarie a seguito dell'entrata in vigore del Regolamento suindicato, che nello specifico riguardano:

- requisiti minimi delle polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche;
- prospettive e Ruolo dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche alla luce dell'istituendo *access point* e Banca dati Europea (in corso di realizzazione);
- tariffe per l'Autorità Competente (che, al momento, è la più alta nel panorama europeo) e per i Comitati etici (molto difforni sul territorio nazionale);

Peraltro, nello stesso Regolamento Europeo, permangono degli elementi di criticità che meritano un approfondimento prima dell'entrata in vigore e che nello specifico sono:

- definizione delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento;
- previsione di una copertura assicurativa nazionale;
- possibilità di compensazione non solo per i volontari sani coinvolti negli studi clinici ma anche per i pazienti.

Vi sarebbe quindi un'urgenza nel coinvolgimento dell'ufficio legislativo del Ministero della Salute (per la congruità delle norme nazionali che dovranno rimanere post-Regolamento) al fine di discutere in merito ai punti critici sopra evidenziati.

Parallelamente l'Italia potrebbe tentare anche di anticipare i tempi per l'adozione del Regolamento, riorganizzando il suo processo di autorizzazione interna (AIFA e Comitati etici) provando a mimare ciò che il Regolamento prevede (analogamente a quanto fatto, per es., in Spagna).

Riorganizzazione dei Comitati Etici

I Comitati etici, presenti in tutti i Paesi del mondo, sono gli organismi a tutela dei pazienti/cittadini afferenti alle strutture sanitarie, sia per la normale assistenza sanitaria, sia per percorsi di ricerca clinica più articolati e complessi.

In Italia, dopo la prima normativa al riguardo istituyente i CE (Marzo 1998), ci sono stati altri interventi del legislatore (2006 e 2013) nel tentativo di definirne i requisiti minimi, l'uniformità di giudizio e, in ultima analisi, il numero assoluto.

Nel tempo le attività richieste ai Comitati etici sono aumentate in modo considerevole; non solo studi di intervento su nuovi farmaci ma anche su dispositivi medici, tecniche chirurgiche, nutraceutici, ma anche studi osservazionali, usi terapeutici o compassionevoli, questioni etiche più in generale, programmi di formazione e monitoraggio, gestione delle segnalazioni di sicurezza, etc.

Nonostante la drastica riduzione numerica avvenuta a seguito del Decreto Ministeriale dell'8 Febbraio 2013, che ha portato il numero dei CE da 300 a circa i 100 attuali, le modalità operative dei CE sono tutt'ora molto difformi sul territorio nazionale, con conseguente disorientamento delle aziende che intendono investire nei processi di ricerca (sia nazionali che, soprattutto internazionali).

Lo schema organizzativo generale risulta ancora più importante alla luce del nuovo Regolamento Europeo sulla Sperimentazione Clinica che entrerà in vigore verosimilmente nel corso del 2020.

Si ravvede quindi la necessità di una discussione plenaria, con gli organismi preposti, al fine di:

1. uniformare la documentazione necessaria (sia per la documentazione generale che centro-specifica) per l'attivazione degli studi clinici e degli emendamenti sostanziali;
2. definire un modello nazionale di contratto economico per le sperimentazioni cliniche*;
3. provare ad uniformare (se possibile eliminare così come fatto in altri Paesi UE) la tariffa per le valutazioni degli studi e degli emendamenti da parte dei CE;
4. definire le attività specifiche in capo alle valutazioni del CE e dell'AIFA (in qualità di autorità competente), evitando duplicazioni di attività e sovrapposizioni di competenze.
5. iniziare la discussione in merito al modello organizzativo che l'Italia vorrà adottare per la valutazione degli studi clinici farmacologici, così come previsto dal Regolamento Europeo n.536/2014.

**Il Centro di coordinamento dei Comitati etici ha recentemente elaborato e proposto un "modello di contratto economico" per regolare i rapporti tra le aziende farmaceutiche e le strutture sanitarie nello svolgimento degli studi clinici; questo modello necessita da un lato di una lettura critica (presentando alcune incongruenze) e, soprattutto, di una sua legittimazione giuridica (linea guida e/o decreto, a seconda della forza politica che si vorrà dare a tale documento).*

In merito al punto 5, si specifica che una norma europea non può dettare procedure e regole di funzionamento nazionali. Nella Legge n.3/2018 vi è infatti un intervento in tal senso con una

previsione di contrazione dei Comitati etici fino a un numero di 40. Questo passaggio merita tuttavia un ulteriore approfondimento.

Previsione di organizzazione con 40 Comitati etici.

La L. 11 gennaio 2018 n.3 prevede un ulteriore riordino dei comitati etici territoriali che potranno essere fino a un numero massimo di 40 (almeno uno per ciascuna regione).

La Legge all'articolo 3 definisce i criteri da seguire nella individuazione dei Comitati Etici Territoriali:

1. La presenza di almeno un Comitato etico per regione.
2. L'avvenuta riorganizzazione dei comitati etici prevista dalla L. 8 novembre 2012 n. 189.
3. Il numero di sperimentazioni valutate in qualità di centro coordinatore nel 2016.

I primi due requisiti sono presenti in tutte le Regioni. Pertanto, il requisito dirimente ai fini della determinazione dei Comitati Etici è il terzo (sperimentazioni valutate in qualità di centro coordinatore nel 2016).

A tal fine si propone di definire quattro scaglioni in relazione ai quali attribuire il numero di Comitati etici Territoriali per ciascuna Regione:

- I. Da 0 a 10 sperimentazioni valutate come coordinatore: n° 1 CE.
- II. Da 11 a 50 sperimentazioni valutate come coordinatore: n° 2 CE.
- III. Da 51 a 100 sperimentazioni valutate come coordinatore: n° 3 CE.
- IV. Da 100 sperimentazioni in su valutate come coordinatore: un minimo di n° 7 con la possibilità di mantenere un Comitato per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico laddove vi sia una alta concentrazione regionale di tali Istituti.

In aggiunta a quanto sopra rappresentato, si evidenzia l'opportunità di non riportare nel decreto disposizioni che vietino alle Regioni di organizzare i neocostituiti in Comitati articolabili in sezioni alle quali, in relazione alle peculiarità di ciascuna Regione, potrà essere attribuita l'organizzazione più rispondente alla realtà locale di riferimento.

Bandi AIFA per il supporto alla ricerca indipendente.

I Bandi AIFA per il supporto alla ricerca clinica indipendente rappresentano senza dubbio una risorsa significativa per i ricercatori nazionali e un'iniziativa lungimirante e pionieristica dell'Agenzia, copiata in seguito da altre nazioni.

Nascendo da una previsione normativa specifica (art. 48 della legge istitutiva di AIFA), i fondi dedicati a questo settore furono inizialmente molto significativi ma nel tempo sono diminuiti in modo drastico (a partire dai 35 milioni di Euro nel 2005).

A prescindere da questo doveroso resoconto, è importante sottolineare come la pubblicazione dei bandi AIFA rappresenti comunque una scadenza molto sentita dalla ricerca clinica nazionale.

Tuttavia, è necessario evidenziare una serie di elementi.

- Sarebbe opportuno definire un documento programmatico che definisca, *a priori*, le tempistiche del Bando AIFA, in cui sia chiarito il periodo di pubblicazione delle tematiche, i tempi a disposizione per lo sviluppo delle proposte, i tempi per la valutazione da parte dei referee selezionati dall'AIFA, il periodo di comunicazione ai proponenti dei progetti finanziati. Questa linea guida, sviluppata dall'AIFA, consentirebbe una migliore programmazione per lo sviluppo delle proposte in tutte le strutture pubbliche.
- Come avvenuto in alcuni Bandi precedenti, sarebbe molto apprezzabile dalla comunità scientifica nazionale una preventiva consultazione pubblica con i diretti interessati (Ospedali, IRCCS, Università, Associazioni Scientifiche, ecc.) per la proposta di potenziali tematiche oggetto del bando.
- Definire le modalità, le procedure e i criteri, *a priori*, per le valutazioni delle proposte al fine di garantire il principio di trasparenza.
- Infine, tutti i progetti finanziati dall'AIFA, dovrebbero avere come obbligo procedurale e morale, la pubblicazione dei risultati non solo sulle riviste scientifiche ma anche sul sito dell'AIFA che ne ha finanziato l'esecuzione, proprio in virtù dei principi di trasparenza molto cari giustamente ai vertici della Pubblica Amministrazione.

La situazione attuale

Secondo quanto riportato nell'ultimo Rapporto annuale sulla Sperimentazioni Cliniche pubblicato dall'AIFA (2019), il numero totale degli studi nel 2018 è stato di 666; giova tuttavia ricordare che nel 2008 si era raggiunto un apice di circa 900 studi clinici interventistici. Questo numero indica chiaramente che la capacità recettiva delle strutture sanitarie italiane è molto più alta di quella attuale, soprattutto nel settore nella ricerca clinica.

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.154

Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
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	9,5	2	0,3	660
2017	79	14,0	192	34,0	246	43,6	45	8,0	2	0,4	564
2018	89	13,4	237	35,6	284	42,6	53	8,0	3	0,5	666
Totale	371	11,8	1.111	35,2	1.374	43,6	285	9,0	13	0,4	3.154

Fonte OsSC 2019

In base a quanto riportato dall'ultimo Rapporto OsSC (dati al 2018), l'Italia avrebbe quindi ampi spazi di miglioramento, sia in valori assoluti che – per ricaduta – in termini economici.

Prima di fare il calcolo dei potenziali aumenti di valore economico è bene descrivere l'ipotesi di partenza (fatta volutamente conservativa) e i relativi investimenti fatti dalle aziende farmaceutiche:

- Studio clinico di Fase I (monocentrico, 10 pazienti/centro coinvolti): 200.000 Euro
- Studio clinico di Fase II (multicentrico, 5 centri, 5 pazienti/centro coinvolti): 800.000 Euro
- Studio clinico di Fase III (multicentrico, 10 centri, 10 pazienti/centro coinvolti): 1.500.000 Euro
- Studio clinico di Fase IV (multicentrico, 15 centri, 15 pazienti/centro coinvolti): 2.000.000 Euro¹

Proiezione di crescita

Le proiezioni di crescita sono direttamente correlate alla scelta, politica e organizzativa che l'Italia deciderà di darsi nel brevissimo futuro. Anche in assenza di interventi, è ipotizzabile una crescita del 5% semplicemente dovuta ad una redistribuzione della ricerca nei Paesi dell'Unione Europea conseguente alla Brexit. Un intervento normativo "soft" potrebbe comunque generare un incremento significativo (15%) mentre una serie di interventi strutturali, potrebbero far salire questa crescita fino ad oltre il 30%.

Nelle tabelle successive, si rappresentano quindi gli scenari con queste proiezioni di crescita, distribuite nelle varie fasi di ricerca.

	Numero studi clinici		
	Proiezione +5%	Proiezione +15%	Proiezione +30%
Fase I	+4,5	+13,5	+27
Fase II	+12	+36	+72
Fase III	+14	+42	+84

¹ Stime basate sullo storico dei contratti conclusi tra Aziende Farmaceutiche e Strutture Pubbliche

Fase IV	+2,5	+7,5	+15
TOTALE	+33	+99	+198
Incremento economico (Euro)			
Fase I	900.000	2.700.000	5.400.000
Fase II	9.600.000	28.800.000	57.600.000
Fase III	21.000.000	63.000.000	126.000.000
Fase IV	5.000.000	15.000.000	30.000.000
TOTALE	36.500.000	109.500.000	219.000.000

Analogamente, è possibile calcolare le “perdite”, in termini di investimento, qualora l’Italia perdesse quote di ricerca clinica. Utilizzando gli stessi dati in termini di “valore” degli studi clinici (Fase I 200.000 Euro; Fase II 800.000 Euro; Fase III 1.500.000 Euro; Fase IV 2.000.000 Euro) è possibile calcolare che il valore attuale delle sperimentazioni in Italia oscilla tra i 700 e gli 800 milioni di Euro. In uno scenario negativo, ne conseguirebbe la seguente tabella:

	Numero studi clinici		
	Proiezione -5%	Proiezione -15%	Proiezione -30%
Valore assoluto: 700-800 milioni Euro	-35-40 milioni di Euro	-100-120 milioni di Euro	-200-250 milioni di euro

Risparmi per terapie standard evitate.

In condizioni normali, una struttura sanitaria ha l’obbligo di offrire ai pazienti che ne necessitano le migliori terapie disponibili; in presenza di studi clinici in cui si studiano nuovi farmaci, va da sé che queste terapie standard (SoC – Standard of Care) non sono fornite, in quanto i pazienti assumeranno i farmaci sperimentali forniti gratuitamente dalle aziende farmaceutiche.

Quindi, secondo quanto riportato dallo studio VALOR (Cicchetti A. et al – Edra 2018), vanno considerati questi risparmi per la terapia standard (oggi a carico del SSN); lo studio stima che per ogni 1000 Euro investiti dalle aziende nelle strutture sanitarie nazionali, se ne risparmiano 2.200 per minore uso di farmaci. Alla luce di questi dati, è possibile ipotizzare la seguente tabella:

	Valori economici derivanti da risparmi per SoC		
	Proiezione +5%	Proiezione +15%	Proiezione +30%
Fase I	1.980.000	5.940.000	11.880.000
Fase II	21.120.000	63.360.000	126.720.000
Fase III	46.200.000	138.600.000	277.200.000
Fase IV	11.000.000	33.000.000	66.000.000
TOTALE	80.300.000	240.900.000	481.800.000

Crescita complessiva del settore

Calcolando l'investimento delle aziende, sommate al risparmio per il minor numero di farmaci utilizzati per la Standard of Care, è possibile assemblare la seguente tabella.

Incremento economico (studi clinici + risparmio SoC)			
	Proiezione +5%	Proiezione +15%	Proiezione +30%
Fase I	2.880.000	8.640.000	17.280.000
Fase II	30.720.000	92.160.000	184.320.000
Fase III	67.200.000	201.600.000	403.200.000
Fase IV	16.000.000	48.000.000	96.000.000
TOTALE	+116.800.000	+350.400.000	+700.800.000

Considerazioni conclusive

L'Italia, storicamente, vanta un Sistema Sanitario Nazionale solidaristico e ammirato nel mondo. Altresì i ricercatori e in misura più ampia tutti gli addetti alla ricerca clinica, si distinguono in modo significativo sulle riviste scientifiche mondiali. Il settore universitario fa fatica a garantire il giusto numero di addetti (medici e infermieri soprattutto) in grado di soddisfare l'inevitabile turn-over. Dopo l'Università, si investe molto in formazione di alto livello (Master, Scuole di Specializzazione, Dottorati ecc.) ma molti profili andranno poi all'estero ad alimentare i PIL di altri Paesi. L'Italia rappresenta il 5-6 mercato farmaceutico mondiale, dove l'SSN rappresenta il maggiore "payers". Sempre l'Italia versa al fondo europeo per la ricerca 13,9 Miliardi di Euro utilizzandone poi solo 9,4.

Bisogna alimentare, ricostruire, consolidare e irrorare (anche con scelte coraggiose) il terreno migliore per ricercatori, strutture sanitarie e sistemi industriali affinché si possa crescere in un settore, quello della ricerca, ad alta redditività, non solo in termini economici ma anche, e soprattutto, in termini scientifici. La capacità di un Paese di fare ricerca, di attrarre ricerca, di consolidare idee e brevetti, di consentire flessibilità e velocità ai progetti, ne determina spesso il suo ruolo nello scacchiere internazionale. Come riportato nelle tabelle precedenti, i potenziali valori di crescita nel solo settore della sperimentazione clinica dei medicinali, sono maggiori degli investimenti, tramite call pubbliche, che il Ministero della Salute e AIFA insieme fanno annualmente.

Questi risultati sono raggiungibili solo grazie a precise scelte politiche, a cui i tecnici del Ministero coadiuvati da figure specifiche potranno velocemente dare il giusto contributo, consapevoli che tali scelte andranno a ricadere sull'intero Sistema Paese e soprattutto sul livello di salute offerto ai propri cittadini.