

Sperimentazioni cliniche tra normativa eurounitaria e sua attuazione interna

di Luisa Brogonzoli (Responsabile Centro Studi Fondazione The Bridge), Rosaria Iardino (Presidente Fondazione The Bridge), Alessandro Venturi (Docente di diritto pubblico comparato, Università degli Studi di Pavia)¹

Abstract

L'articolo rappresenta lo stato dell'arte della normativa italiana, oggi incompleta, rispetto al Regolamento Europeo UE n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali. Oltre ad aspetti di tipo sociosanitario, per cui la non adeguatezza legislativa ritarderebbe l'arrivo di farmaci innovativi, si puntualizza il rischio di un decremento dell'attrattività economica dell'Italia. Si pone l'attenzione sul valore di un approccio sinergico tra stakeholder che possa garantire che la riconosciuta eccellenza della ricerca italiana non vada persa.

The article represents the state of the art of the Italian legislation, still incomplete, with respect to the EU European Regulation no. 536/2014 on clinical trials on medicinal products. In addition to health and social aspects, for which legislative inadequacy would delay the arrival of innovative drugs, is pointed out the risk of a decrease in the economic attractiveness of Italy. Attention is paid to the value of a synergistic approach between stakeholders that can ensure that the recognized excellence of the Italian research won't get lost.

Parole chiave

Sperimentazione clinica

Attuazione normativa

Politiche di sistema

Competitività

Sinergia

Key words

Clinical trial

Law implementation

System policies

Competitiveness

Synergy

¹ Il presente lavoro è frutto di una riflessione congiunta degli autori, ad Alessandro Venturi sono attribuiti i paragrafi 1,2 e 3, a Luisa Brogonzoli e Rosaria Iardino i paragrafi 4, 5, 6, le conclusioni sono comuni a tutti gli autori.

Sommario: 1. Premessa: dal Reg. UE n. 536/2014 alla legge delega Lorenzin, un percorso con poche luci e molte ombre; 2. L'armonizzazione della disciplina eurounitaria; 3. L'incerta attuazione della legge delega "Lorenzin": profili problematici; 4. La dimensione politica ed economica delle sperimentazioni cliniche; 5. Un termine di comparazione: l'esperienza della Spagna; 6. Struttura e competenze dei comitati etici; 7. Prime conclusioni e possibili sviluppi della disciplina domestica.

Premessa: dal Reg. UE 536/2014 alla legge delega Lorenzin, un percorso con poche luci e molte ombre

Le sperimentazioni cliniche rappresentano una leva straordinaria per innalzare la competitività di un Paese, come ribadito da ultimo dal Ministro della Salute on. Speranza², specie laddove sono radicate competenze nel sistema della ricerca e una filiera produttiva tra le più importanti in Europa. Per questo, trascorsi sette anni dalla sua emanazione, il Regolamento Europeo UE n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano si appresta ad entrare in vigore e a divenire operativo alla fine del mese di gennaio 2022, come emerge dall'ultimo incontro dell'*EMA Management Board*³. E ciò, in considerazione del fatto che l'attivazione dello *EU Clinical Trial Information System (CTIS)*, infrastruttura strumentale per assicurare la piena operatività del nuovo Regolamento Europeo, è stata al momento fissata per quella data.

Da ciò discende che i Paesi Europei, tra cui l'Italia, che ancora devono adeguare la normativa interna alle disposizioni del Regolamento, sono chiamati a procedere senza ulteriore indugio, anche per facilitare un inevitabile periodo di transizione e riorganizzazione dei procedimenti in corso.

L'adattamento della disciplina domestica alle previsioni del Reg. UE n. 536/2014 segue, per ora, un lento e travagliato percorso di adozione, anche in considerazione dei ripetuti cambi di Governo che portano con sé l'onere della ripartenza dei tavoli tecnici preparatori.

L'avvio prende le mosse dalla legge delega cd. Lorenzin, l. n. 3/2018 e si articola secondo un dettagliato rinvio a provvedimenti attuativi, sia di rango primario che secondario, ad oggi ancora in gran parte inattuati⁴.

² "Proviamo a costruire strumenti per attrarre investimenti delle aziende farmaceutiche a livello mondiale. In questi mesi realtà italiane si sono affermate per la loro capacità di attrarre investimenti da grandi realtà internazionali. Nei prossimi cinque anni ci saranno mille miliardi di investimenti privati delle case farmaceutiche in ricerca e sviluppo, dobbiamo essere attrattivi.", dichiarazioni rese dal Ministro on. Roberto Speranza, in occasione della conferenza stampa presso il Ministero della salute, Roma, settembre 2020;

³ Sul punto si v. M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei paesi dell'UE*, in *Responsabilità civile e previdenza*, n.2, 2016, p.702 ss;

⁴ Per una ricostruzione si v. R. MASONI, *La sperimentazione di terapie innovative: la ricostruzione del quadro normativo*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone*, 2019, fasc.2, p. 968 ss;

Per dare seguito agli obiettivi di attrattività degli investimenti dell'industria farmaceutica, ribaditi pur dalla rapida successione dei vertici del Ministero della salute, è fondamentale creare un impianto regolatorio, articolato e strutturato e ben coordinato, in tempi certi e in ossequio ai principi stabiliti nella legge delega. Viceversa, l'approccio farraginoso e poco trasparente, mostrato dalle istituzioni in questi anni, avrebbe un fortissimo impatto negativo sulla competitività della ricerca italiana a livello internazionale, con un crollo degli investimenti che andrebbe a colpire con maggior peso gli enti di ricerca indipendenti, non adeguatamente organizzati per far fronte ai requisiti delineati dal Regolamento Europeo.

Il periodo pandemico ancora in atto, pur nelle sue tragiche conseguenze, può essere letto come un'opportunità da cogliere per quanto attiene alle prassi, messe in atto per far fronte all'emergenza, di semplificazione dei procedimenti di approvazione degli studi. Il contrasto alla diffusione del virus Sars-Cov 2 ha, in altri termini, favorito l'affermarsi di prassi basate sulla necessità di collaborazione a livello tecnico e scientifico nel continuo dialogo tra diversi *stakeholder*.

Dal dibattito pubblico emerge una convergenza sulla necessità di stabilire una stretta collaborazione tra istituzioni, come è avvenuto per esempio in Spagna a partire dal 2015. Allo stesso tempo si sottolinea con forza l'esigenza di innovare e investire sulle competenze dei comitati etici, così come di immaginare nuovi modelli organizzativi che favoriscano la semplificazione dei procedimenti, come ad esempio, per l'attivazione di nuovi studi, la previsione secondo cui si pronuncia un solo Comitato tra quelli esistenti. Una prima sperimentazione, evocata dalla dottrina come prova generale di accentramento delle competenze dei Comitati etici⁵, è stata condotta per le sperimentazioni rientranti nell'ambito del contrasto al Covid-19, con l'istituzione di un Comitato unico nazionale presso l'Istituto Nazionale Malattie Infettive (INMI) per la valutazione di sperimentazioni cliniche sul virus SARS-CoV2. Non pochi attori del sistema hanno accolto positivamente tale soluzione organizzativa precisando però che non si tratta di istituire un unico Comitato abilitato per tutto il territorio nazionale, il quale sarebbe inevitabilmente gravato di un carico di lavoro insostenibile per il corretto rispetto dei tempi di valutazione imposti, bensì creare una rete di Comitati, tra i quali se ne scelga, uno di volta in volta, per la valutazione delle nuove sperimentazioni, valutazione quest'ultima che deve ritenersi parere univoco a livello nazionale.

Tale approccio potrebbe effettivamente giovare all'efficienza del sistema, tenendo però conto del fatto che, l'intervento di un solo Comitato è auspicabile solo a condizione che vi siano garanzie di elevata qualificazione scientifica dei suoi componenti.

L'armonizzazione della disciplina eurounitaria

Come noto, i primi passi verso una armonizzazione a livello comunitario della disciplina legislativa, regolamentare e amministrativa delle sperimentazioni cliniche risale alla direttiva UE 2001/20/CE del 4

⁵ V. sul punto G. ANNALAURA, *Procedure per la sperimentazione di medicinali anti-Covid 19: prove tecniche di accentramento delle competenze dei Comitati etici*, in *Il diritto dell'economia*, 2020, fasc.1, pp.89-109;

aprile 2001. Tuttavia, proprio ad essa, le parti interessate, pazienti, industria e ricercatori, hanno attribuito il significativo calo dell'attività di sperimentazione clinica condotta in Europa, e ciò in ragione delle ripercussioni, dirette e indirette, sul costo e sulla fattibilità delle sperimentazioni stesse. La direttiva comunitaria, peraltro, si inseriva in un quadro regolatorio nazionale già gravato da requisiti normativi e costi indiretti onerosi.

Su questi presupposti, la Commissione UE ha avviato un percorso volto all'approvazione di un Regolamento, ai sensi degli artt. 114 e 168, paragrafo 4, lett. c) del TFUE, con lo scopo di armonizzare la disciplina legislativa degli Stati membri e di semplificare i procedimenti amministrativi per avviare le sperimentazioni cliniche, garantendo la sicurezza dei pazienti, la validità etica e l'affidabilità dei dati prodotti.

Il Reg. n. 536/2014 definisce un procedimento amministrativo unico per la presentazione delle domande e delle loro modifiche sostanziali, in modo da evitare misure di recepimento nazionali divergenti che, indirettamente, si riflettono sul futuro procedimento autorizzatorio per l'immissione in commercio del farmaco. Il Regolamento, tuttavia, non incide sul modello organizzativo dello Stato membro in relazione alle amministrazioni incaricate di autorizzare una sperimentazione clinica. Nell'ambito del procedimento unico di autorizzazione, definito dal Regolamento, infatti, ciascuno Stato è libero di definire quegli aspetti di carattere intrinsecamente nazionale, come ad esempio la responsabilità civile, l'eticità, come il consenso informato, o locale, come l'idoneità del centro di sperimentazione clinica, pur in un quadro eurounitario di semplificazione amministrativa. È con riguardo a tali aspetti, pertanto, che il Regolamento non armonizza nel dettaglio il funzionamento e l'organizzazione dei Comitati etici, né impone una cooperazione sistematica a livello operativo tra i Comitati in ambito sovranazionale, né limita l'ambito della valutazione degli stessi agli aspetti puramente etici.

Rispetto ai profili organizzativi strettamente nazionali, il Regolamento dispone modalità di valutazione che prevedano il coinvolgimento di un numero ragionevole di persone indipendenti e che posseggano collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie in tutti i settori di interesse, compreso quello dei "non addetti ai lavori" e segnatamente dei pazienti o dei loro rappresentanti per il tramite delle associazioni. Quest'ultima previsione va nella direzione, da tempo auspicata, di qualificare i Comitati etici e prevedere una valutazione della proposta di sperimentazione che tenga conto di tutti gli aspetti. Si tratta di una previsione ambiziosa che presuppone un investimento sul capitale umano, sia dal punto di vista formativo che delle risorse da stanziare per remunerarne l'attività, di cui si darà conto nel paragrafo 6.

Due ulteriori aspetti meritano di essere posti in risalto, in quanto, oltre a definire un quadro regolatorio unitario, tracciano una chiara indicazione di policy rispetto allo sviluppo delle sperimentazioni cliniche.

Il primo riguarda l'interfaccia con la "consulenza scientifica" da parte delle autorità di regolamentazione, le quali possono sì essere coinvolte nella fase preparatoria di una sperimentazione, per esempio nel contesto dell'assistenza per l'elaborazione dei protocolli, del piano di indagine pediatrica, della consulenza

scientifico, e degli studi sulla sicurezza/efficacia dopo l'autorizzazione, ma il Regolamento UE chiarisce che si tratta di due procedimenti distinti, che non possono essere trattati congiuntamente. In altre parole, il coinvolgimento delle autorità di regolamentazione, nel contesto della consulenza scientifica competenti a rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio, è cosa diversa rispetto all'autorizzazione di una sperimentazione clinica. E ciò anche in ragione del fatto che esistono sperimentazioni cliniche profit e non profit e i risultati di queste ultime non sono necessariamente utilizzati ai fini di una futura domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. L'attenzione del Regolamento a non creare sovrapposizione tra i due procedimenti indica la chiara intenzione di valorizzare e promuovere la cd. ricerca indipendente, che rappresenta circa il 40% delle sperimentazioni cliniche in ambito europeo.

Il secondo aspetto, anch'esso orientato a promuovere e valorizzare gli studi indipendenti e *l'open innovation*, riguarda la previsione della co-sponsorizzazione, prevista dall'art.72 del Regolamento, che permette di superare le difficoltà pratiche o giuridiche nel costituire tra i vari attori coinvolti un solo soggetto giuridico per agire in qualità di sponsor. In questo modo, all'inizio, tutti i co-sponsor sono responsabili dell'intera sperimentazione clinica. Tale previsione rappresenta, altresì, un'importante base giuridica comune per promuovere la collaborazione tra ricerca non profit e quella profit.

L'incerta attuazione della legge delega “Lorenzin”: profili problematici

L'Italia, dal 2018, ha avviato un percorso volto al riassetto complessivo delle sperimentazioni cliniche con il duplice scopo di armonizzare la disciplina interna con il Reg. n. 536/2014 e di definire il nuovo assetto organizzativo competente ad autorizzare le sperimentazioni. La legge 11 gennaio 2018, n.3 ha delegato il Governo ad adottare una serie di provvedimenti, sia di rango primario che secondario, in gran parte ad oggi ancora inattuati. L'istruttoria tecnica è conclusa da tempo, così come le bozze della maggior parte dei decreti previsti sono disponibili e all'attenzione della segreteria politica del Ministro. Per ora l'unico decreto legislativo adottato è il n. 52 del 14 maggio 2019, oltre ad una serie di decreti ministeriali che trattano specifici argomenti oggetto di disciplina regolamentare. A pochi mesi dall'avvio del nuovo procedimento unico europeo i ricercatori, l'industria di settore e i pazienti sono ancora in attesa di conoscere con quale assetto organizzativo si presenterà l'Italia. A ciò si aggiunga il fatto che non basta la formale approvazione dei decreti attuativi perché quel modello sia attuabile, la curva di apprendimento verso il nuovo “modello” presuppone una riorganizzazione su base regionale dei comitati etici, un investimento in formazione e reclutamento di nuove figure professionali, l'adeguamento dell'infrastruttura digitale e più in generale un cambio di passo dal punto di vista culturale, per esempio nell'incentivazione e nello sviluppo della ricerca non profit. Come noto, tutti aspetti, questi ultimi, che prescindono dal semplice dato normativo.

L'iniziale scelta di intervenire sul riordino della disciplina sulle sperimentazioni cliniche con una legge delega lasciava presagire la volontà di addivenire ad un corpus normativo unitario e armonizzato, un testo

unico, con norme legislative e regolamentari approvate contestualmente. La realtà supera l'immaginazione e il risultato sono plurimi decreti attuativi, che rimandano ad ulteriori decreti la cui attuazione è a loro volta subordinata ad altri decreti. Insomma, un quadro complessivo ben lontano da quello che l'UE e tutti gli attori del sistema immaginavano e peraltro non certo in linea con gli obiettivi strategici annunciati: aumentare la capacità di cura per i pazienti, innalzare la competitività della ricerca clinica italiana in Europa e nel mondo e attrarre investimenti dell'industria di settore.

Una disamina dell'attuale assetto delle fonti, e segnatamente dei contenuti principali della legge delega possono essere sintetizzati per temi rilevanti e problematici, in parte svolti nei primi provvedimenti attuativi approvati, per altra parte, ancora oggetto di discussione in sede tecnica e politica. Tra questi, a una prima lettura, per priorità, si individuano: a) i requisiti minimi dei centri che possono proporre sperimentazioni cliniche; b) la disciplina del Conflitto di interessi; c) l'istituzione del Centro nazionale di coordinamento e articolazione territoriale dei Comitati etici; d) la Semplificazione amministrativa dei procedimenti amministrativi; e) la Formazione continua e nuove competenze; f) la Ricerca non profit; g) la Medicina di genere.

Il riordino della disciplina dovrebbe passare dall'individuazione dei requisiti dei centri autorizzati a condurre sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, prevedendo in particolare procedure di accreditamento delle strutture, nel rispetto dei principi dell'evidenza pubblica, con l'obiettivo di garantire un'elevata qualità dei dati prodotti dalle sperimentazioni cliniche e la presenza di un team multidisciplinare debitamente formato per la conduzione degli studi, a fronte della tutela dei diritti e della sicurezza dei pazienti. A riguardo, va precisato, che i requisiti minimi per la conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I sono già puntualmente delineati e stabiliti dalla determina AIFA n. 809/2015 e dunque, a parte alcuni correttivi, non necessitano di ulteriori implementazioni. È necessario invece definire tempestivamente i requisiti minimi per i centri che intendano condurre sperimentazioni cliniche di fase II, III e IV secondo criteri che dovranno verosimilmente essere meno stringenti rispetto a quelli stabiliti dalla determina AIFA e preferibilmente declinati secondo un approccio *risk-based*, in funzione degli eventuali rischi e criticità connessi alla sperimentazione clinica. Il profilo di rischio di una sperimentazione di fase II, come noto, può essere, infatti, molto differente da quello di una sperimentazione di fase IV e tali aspetti necessitano la giusta gradualità dei requisiti. Diversamente, la previsione di requisiti minimi molto stringenti, e declinati in modo uniforme sulle diverse fasi sperimentali, potrebbe aggravare il procedimento e ostacolare quelle strutture e gli stessi promotori che si troverebbero a doversi adeguare a criteri non strettamente necessari se valutati con un approccio *risk based*.

La disciplina del conflitto di interessi rappresenta certamente uno degli snodi principali per garantire l'indipendenza della sperimentazione nell'interesse esclusivo dei pazienti durante tutte le fasi dello studio. Il conflitto di interessi nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, nella sua iniziale formulazione, disciplinato dall'art. 6 co. 4 del D.lgs. 14 maggio 2019 n. 52, primo decreto attuativo della delega, ha

rappresentato da subito profili di criticità in considerazione della stringente previsione della dichiarazione resa dal promotore dello studio di assenza di *“interessi finanziari propri, del coniuge o del convivente o di un parente entro il secondo grado nel capitale dell’azienda farmaceutica titolare del farmaco oggetto di studio, nonché l’assenza di rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con il promotore”*. Con una duplice conseguenza che, da un lato impediva al promotore di avere collaborato, prima dell’avvio, con l’azienda farmaceutica nel disegno dello studio, elemento quest’ultimo di garanzia e qualità della stessa sperimentazione. Dall’altro l’impossibilità di essere promotore, qualora il coniuge o un parente fino al secondo grado avesse interessi finanziari nel capitale dell’azienda. Oltre un anno di discussione a livello parlamentare con diverse proposte di modifica di una disciplina, ritenuta da tutti eccessivamente rigida e soprattutto penalizzante per i ricercatori di maggior valore, che hanno inevitabilmente, proprio in ragione del loro “ufficio”, rapporti con le aziende farmaceutiche, ha portato alla modifica del comma 4 dell’art. 6 del d.lgs. n. 52/2019 in sede di conversione in legge del d.l. n. 34/2020 (cd. Decreto rilancio), con l’inserimento di un emendamento all’art.11-bis (d’iniziativa coordinata dall’on. Fabiola Bologna e dalla sen. Beatrice Lorenzin). Frutto di una mediazione politica complessa, la nuova norma supera la dichiarazione di assenza di conflitto di interessi e introduce, in linea con l’orientamento dei principali paesi occidentali, una *“disclosure”* dei rapporti in essere, a qualunque titolo, tra il promotore, ovvero il coniuge o i parenti entro il secondo grado, e l’industria farmaceutica coinvolta nello studio. Al Comitato etico viene affidato il compito di valutare tale dichiarazione anche in momenti successivi all’inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti di interessi. Permane, tuttavia, la dichiarazione di assenza in relazione agli interessi finanziari del coniuge o del convivente quale insuperabile pregiudizio secondo cui qualunque relazione con l’industria farmaceutica è considerato “sospetto” di conflitto. Qualche passo avanti è stato compiuto, ma siamo ben lontani dalle prassi di quei paesi dove è nata la disciplina sul conflitto e dove esso viene gestito e non solo dichiarato.

Nell’ambito della riorganizzazione complessiva del processo valutativo, e quindi dei Comitati etici, l’art. 2 della Legge Lorenzin ha previsto, demandandone l’istituzione a successivi decreti ministeriali attuativi, il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici con funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche demandate ai comitati etici territoriali. Il “Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali” presenta, fin dalla sua istituzione, alcune criticità, anche in relazione alle previsioni del Reg. UE n. 536/2014 che ne disponeva l’autonomia e indipendenza rispetto alle autorità regolatorie nazionali a qualunque titolo coinvolte nei processi autorizzativi. Esistono ad oggi diverse proposte di modifica, alcune formalizzate come disegni di legge alla Camera dei deputati, altre solo dibattute sulle riviste di settore, altre ancora formulate dagli stessi attori che a vario titolo rappresentano le autorità nazionali competenti. Due sono in sintesi gli aspetti critici, da più parti sollevati. Da un lato la scarsa autonomia e indipendenza che si

sostanzia nell'assenza di una struttura amministrativa di supporto, di una segreteria scientifica per l'istruttoria dei procedimenti e più in generale per l'assenza di una autonomia patrimoniale e organizzativa, necessaria, nonostante le scelte organizzative abbiano oggi fatto propendere per incardinare il Comitato presso l'Agenzia del Farmaco. Dall'altro lato, la scarsa collaborazione con le Regioni, specie in relazione alla definizione dei criteri per attuare la prevista razionalizzazione dei Comitati etici territoriali. In previsione, infatti, dovrebbero passare da circa 90 a 40 sull'intero territorio nazionale. Da questo punto di vista si sottolinea in particolare il fatto che il Centro dovrebbe avere una composizione più coerente rispetto agli obiettivi futuri che, prendendo spunto da quanto attuato con successo in Spagna, veda coinvolti rappresentanti del Ministero, dell'Agenzia del farmaco, dell'Istituto superiore di sanità, e un Comitato per ciascuna Regione. Resta in ogni caso inattuata tutta la disciplina relativa alla determinazione della tariffa unica, a carico del promotore della sperimentazione, da applicare in modo uniforme su tutto il territorio nazionale, previa intesa in Conferenza Stato-Regioni e Province Autonome, all'atto della presentazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica o di modifica sostanziale di una sperimentazione. Come noto, oggi, le tariffe per i Comitati etici sono stabilite con delibere regionali e negli studi multicentrici è dovuto un pagamento al Comitato di ciascun centro partecipante, ognuno dei quali, tra l'altro, ha, almeno parzialmente, regole proprie per la presentazione delle richieste. Anche su questi profili, a livello europeo sono state compiute scelte innovative, per esempio, in Francia le tariffe per i Comitati sono state abolite dall'art. 177 della legge finanziaria n. 1425 del 27 dicembre 2008. Rendere le tariffe nazionali competitive nel contesto europeo rappresenta un'altra leva per incrementare l'attrattività del sistema della ricerca clinica italiana. Quanto alla riorganizzazione territoriale dei Comitati la legge delega prevede l'adozione di un decreto del Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, che individua i comitati etici territoriali fino a un numero massimo di quaranta, con la previsione che vi sia almeno 1 Comitato per Regione e affidi alla competenza delle Regioni la nomina di ciascun componente dei Comitati e garantiscano autonomia e indipendenza degli stessi. Inutile sottolineare che la mancata adozione del provvedimento deriva dalla conflittualità tra le Regioni nel determinare il numero di Comitati in ciascuna di esse. È evidentemente un percorso complesso, appena avviato, che porterà le Regioni, nei prossimi mesi, a formulare alcune proposte. Qualora, infine, si optasse per un'organizzazione che, per l'attivazione di nuovi studi, preveda l'intervento di un solo Comitato tra quelli esistenti, dovranno essere tenuti in considerazione due profili critici: la valutazione etica, effettuata da un solo Comitato, il Centro coordinatore, che emette il cosiddetto "parere unico", prevedendo, ad ulteriore garanzia, l'intervento dei Comitati dei Centri satellite. L'intervento di un solo Comitato, indubbia semplificazione nel procedimento di valutazione, è infatti auspicabile, solo a condizione che vi siano garanzie di eccellente competenza scientifica dei Componenti del Comitato stesso; la valutazione di fattibilità locale, quale ulteriore garanzia in relazione al fatto che il Comitato incaricato di esprimere il parere unico nazionale,

molto probabilmente, non ha adeguata conoscenza delle strutture diffuse sul territorio, e la valutazione complessiva potrebbe pertanto essere poco efficace rispetto alla fattibilità locale.

Tra le richieste più insistenti provenienti dal mondo della ricerca clinica, dall'industria di settore e da ultimo anche dalle associazioni di pazienti, quella di semplificare i procedimenti autorizzativi e la documentazione da produrre era certamente la più ricorrente. Tali istanze sono state dapprima recepite nel Reg. n. 536/2014 e da ultimo nella legge delega Lorenzin, sebbene gran parte delle previsioni siano ancora oggi prive di attuazione, nonostante la diretta applicabilità del regolamento UE. Un monito ripetuto dagli stakeholder che oggi, per invocare l'esigenza di semplificare e la sua reale praticabilità, fanno riferimento alle sperimentazioni cliniche avviate durante il periodo pandemico, specie per quanto riguarda la semplificazione degli adempimenti meramente formali in materia di modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico e di valutazione degli studi clinici. In altre parole, durante l'emergenza, le autorità competenti hanno dimostrato grande capacità di corrispondere alle esigenze della ricerca clinica per trovare nuove cure per contrastare gli effetti del virus Sar-Cov2. Oltre al procedimento unico di autorizzazione, previsto dal Reg. n. 536/2014 che prevede un fascicolo di autorizzazione armonizzato, una infrastruttura digitale unica per la presentazione della domanda, una procedura di valutazione flessibile e secondo tempi certi basati sul principio del silenzio assenso per garantirne il rispetto, si individuano ulteriori elementi di semplificazione da declinare a livello statale. Tra questi la previsione del ruolo del direttore generale o responsabile legale della struttura sanitaria in cui si intende eseguire la sperimentazione clinica, a lui spetta la dichiarazione d'idoneità della struttura, delle risorse umane disponibili e la descrizione delle competenze, prima oggetto di valutazione da parte dei Comitati etici, da inserire nella *clinical trial application*. In considerazione del fatto che l'applicazione è unica per tutti i Paesi Europei, si auspica che si possa prevedere una valutazione di idoneità preventiva delle strutture locali atte a fare ricerca in una certa area al di là del singolo studio, e che veda coinvolto il Comitato etico locale quale organo consultivo e tecnico del Direttore Generale. Un ritardo a livello locale nella raccolta di tale documento di idoneità comporterebbe, infatti, la sottomissione solo in un secondo tempo, con il rischio di non vedersi concessa la sperimentazione. Significativi investimenti, infine, devono essere condotti per sviluppare l'infrastruttura digitale, per favorire l'interoperabilità dei sistemi e garantire l'interscambio dei dati, oltre alla previsione di meccanismi di valutazione, anche automatizzati, dei risultati delle aziende sanitarie pubbliche nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e all'impiego dell'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali per l'interscambio della documentazione concernente lo studio clinico dei medicinali tramite modelli predefiniti e disponibili nel sistema stesso.

Una attenzione particolare è posta alla qualificazione delle figure professionali coinvolte nell'intero processo delle sperimentazioni cliniche: i clinici, le professioni sanitarie, i *data manager*, i Comitati etici e le associazioni di pazienti. L'intera filiera dei soggetti coinvolti non può prescindere da una elevata qualificazione professionale perseguibile in modo modulare, sia investendo sulle nuove competenze

richieste, sia attraverso una formazione continua del personale già in servizio. A questo riguardo la legge delega prevede esplicitamente che per la sperimentazione clinica dei medicinali ci si avvalga di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca, tuttavia il decreto attuativo n. 52/2019 non fa più alcun riferimento alle specifiche figure professionali, limitandosi ad una generica raccomandazione all'applicazione di sistemi informativi. Qualora l'attuazione non prevedesse esplicitamente quei ruoli di supporto fondamentali, come *data manager* e *study coordinator*, si correrebbe il rischio di lasciare nelle mani di soggetti non esperti strumenti di tecnologia avanzata. Sotto questo profilo, sarebbe auspicabile un approccio simile a quanto previsto dal DM del 15 novembre 2011, recante *“Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali”*. In tal modo, pur nel rispetto della clausola di invarianza finanziaria, prevista tanto nella legge delega n. 3/2018 quanto nel d.lgs. n. 52/2019, si avrebbe la possibilità di identificare requisiti e profili coerenti al tipo di attività da svolgere e all'*expertise* richiesta a tali figure professionali. Tali figure professionali, peraltro, sono già previste come “figure di raccordo” nella determina AIFA n. 890/2015. In questo modo, si riconoscerebbe, per la prima volta a livello istituzionale, l'importanza, ribadita dalle società scientifiche e dai centri di ricerca, del personale dedicato specificatamente al supporto, al coordinamento e alla gestione operativa della ricerca clinica. La legge delega prevede altresì l'individuazione, ai sensi dell'articolo 17, comma 95, della legge 15 maggio 1997, n. 127, di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia e conduzione della ricerca clinica, gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci. Attualmente esistono, in ambito accademico, solamente master universitari di I e II livello dedicati all'organizzazione di competenze professionalizzanti sulla ricerca clinica, ai quali si affiancano molteplici corsi promossi da enti privati che colmano l'ampia lacuna formativa. Va certamente compreso come declinare a livello istituzionale, raccordandolo con l'esistente, una domanda formativa cui non corrisponde una adeguata offerta. Tra le ipotesi, oggetto di discussione in sede tecnica, si prevede l'inserimento nei curricula di specifici crediti formativi nell'ambito dei corsi di laurea in medicina e chirurgia, scienze infermieristiche, biotecnologie, biologia, farmacia, chimica e tecnologie farmaceutiche e nelle lauree delle professioni sanitarie oltre l'istituzione di una laurea magistrale. Quanto alla formazione permanente la delega prevede che, in sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina, la Commissione nazionale disponga l'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali e su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici. Tale previsione potrebbe essere utilmente integrata prevedendo l'aggiornamento formativo nei requisiti minimi dei centri per la conduzione di sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV.

Un'ampia delega è prevista con riguardo agli studi clinici senza scopo di lucro che scontano, nel nostro Paese, una disciplina eccessivamente rigida e poco vocata alla collaborazione tra scienziati e istituzioni scientifiche sia all'interno dello Stato che a livello sovranazionale. La revisione della normativa sugli studi clinici senza scopo di lucro e sugli studi osservazionali presuppone una semplificazione consistente al fine di facilitarne e sostenerne la realizzazione, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori, oggi facilitate dalla previsione di cui all'art.72 del Reg. n. 536/2014, con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali. La normativa sugli studi osservazionali, in particolare, che attualmente riguarda soltanto studi con somministrazione di medicinali, dovrebbe essere modificata, prevedendo percorsi autorizzativi snelli ed efficienti per le molte tipologie di studi osservazionali in cui non vi è somministrazione di medicinali, includendo anche la possibilità di procedure diagnostiche aggiuntive. Il riordino della disciplina passa dalla modifica del decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, e segnatamente dell'articolo 1, comma 2, lettera d), nel senso di prevedere la possibilità della cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini regolativi, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, e di stabilire che l'azienda farmaceutica possa rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, oltre alle mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro. Uno specifico investimento sulla ricerca indipendente deve prevedere, insieme alla semplificazione dei procedimenti, strumenti di incentivazione come, ad esempio, il co-finanziamento dei progetti di ricerca e la defiscalizzazione dei contributi economici erogati a titolo di liberalità. È anche attraverso la valorizzazione delle sperimentazioni non profit che possono trovare piena valorizzazione quelle previsioni volte a promuovere gli approcci metodologici fondati sulla medicina di genere.

Un'importante novità riguarda, infine, la previsione, tra i requisiti minimi dei centri sperimentali, di un approccio metodologico fondato sulla medicina di genere. Va osservato, tuttavia, che tale approccio dovrebbe essere previsto all'atto della definizione del disegno di studio e non quale requisito minimo per i centri che intendono condurre uno studio, in quanto dovrebbero attenersi comunque al protocollo sperimentale, come già previsto dalla determina AIFA n. 809/2015 per le sperimentazioni di fase 1. Tale approccio è altresì favorito dalla possibilità di prevedere una diminuzione del contributo di valutazione regolatoria ed etica per gli studi di fase 1 che presentano un approccio basato sulla medicina di genere.

4. La dimensione politica ed economica delle sperimentazioni cliniche

Che la sperimentazione clinica rappresenti un valore, non solo economico, ma anche sociale, è fatto noto; la determinazione di tale valore nel nostro Paese – tanto in termini economici, quanto socioeconomici – risulta essere tema non sufficientemente apprezzato e interiorizzato dal sistema.

Secondo quanto riportato nell'ultimo Rapporto annuale sulla Sperimentazioni Cliniche pubblicato dall'AIFA (2020)⁶, il numero totale degli studi nel 2019 è stato di 672, in leggero aumento rispetto all'anno precedente (666), mantenendo un valore pressoché stabile nell'ultimo decennio. È un dato positivo se letto a livello europeo rappresentando il 22% del totale di un mercato in costante contrazione. Per completezza, è opportuno sottolineare che poco più dell'80% delle sperimentazioni 2019 sono internazionali e vedono il coinvolgimento, nella maggior parte dei casi, di Paesi extra UE, aspetto che va a impattare vantaggiosamente sulla bilancia commerciale italiana.

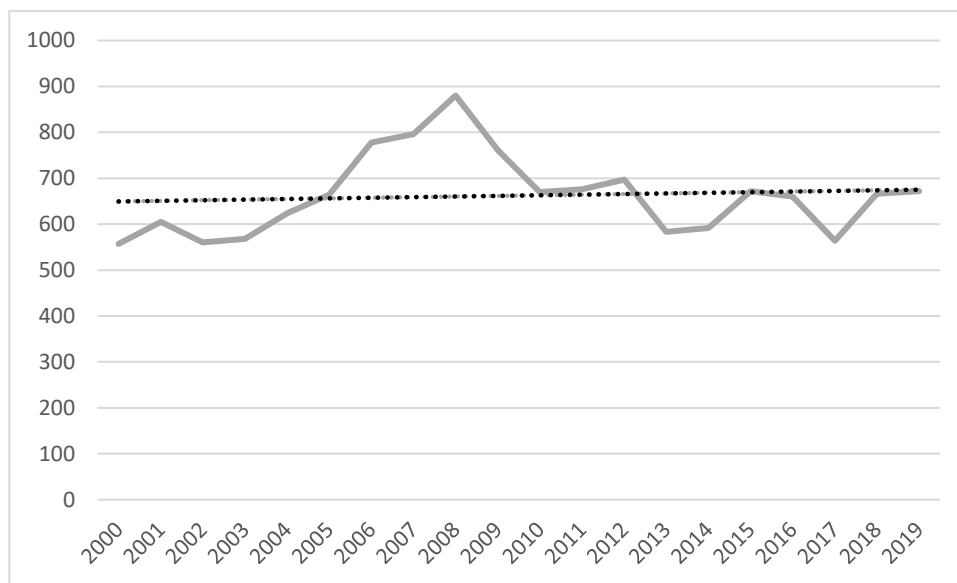


Figura 1. Andamento del numero di sperimentazioni cliniche in Italia. Nostra elaborazione su dati Aifa, 2020

In questo contesto è utile ricordare il picco interno al 2008 (880 studi) che sottolinea da un lato, la capacità ricettiva da parte delle strutture in cui la ricerca si svolge, potenzialmente molto più alta dell'attuale, dall'altro che probabilmente, in tutti questi ultimi anni, a quella capacità ricettiva non è corrisposto un riconoscimento altrettanto ingente in termini di investimenti pubblici. Questa ipotesi viene in parte confermata dai dati ISTAT⁷ da cui emerge che nel 2018 la spesa complessiva in R&D, composta da investimenti di imprese, istituzioni pubbliche, istituzioni private non profit e università ammontava a 25,2 miliardi di euro, con un'incidenza percentuale sul Pil pari all'1,43%, di cui quella di natura pubblica corrisponde appena allo 0,5% del PIL contro, ad esempio, lo 0,75% della Francia e l'1% della Germania. Eppure, nel confronto con gli altri Stati Membri, nonostante le difficoltà di un sistema ancora farraginoso e che deve approntarsi al cambiamento, a fronte di un numero totale di sperimentazioni in Europa diminuito di circa il 6,4%, la quota dei trial proposti per la conduzione in Italia è cresciuta di 1,7 punti percentuali, e le sperimentazioni autorizzate hanno raggiunto il livello più alto degli ultimi 5 anni (22%).

⁶ AIFA, *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia*, 19° Rapporto Nazionale, Anno 2020, pp. 8 – 9;

⁷ ISTAT, *Ricerca e sviluppo in Italia. Anni 2018-2020*, 21 settembre 2020, pp.1-3;

Questo dato è, con probabilità, legato maggiormente agli investimenti delle imprese private che rappresentano comunque la fonte di finanziamento più importante, con lo 0,9% in rapporto al PIL.

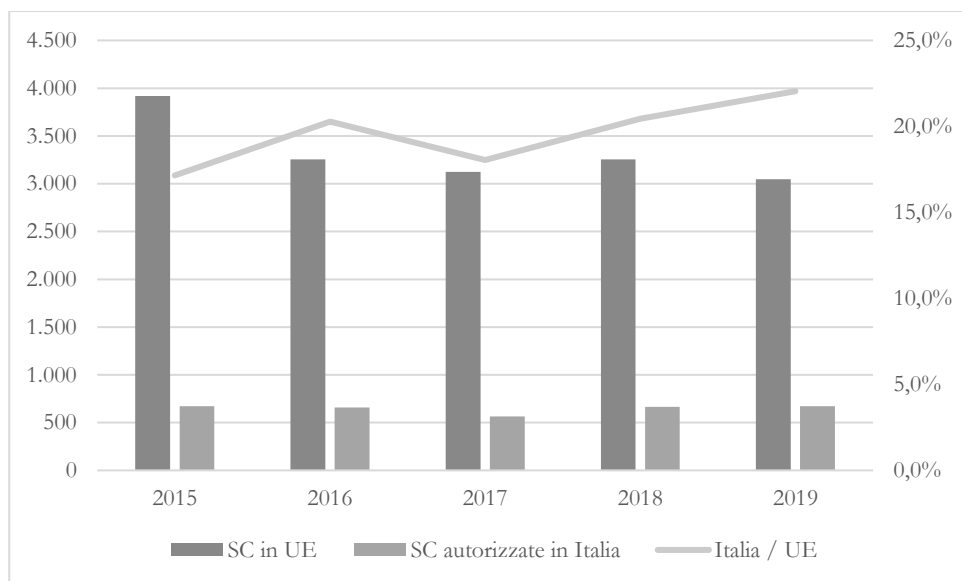


Figura 2. Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia. Nostra elaborazione su dati Aifa, 2020

Esistono diversi fattori che accelereranno la crescita del mercato degli studi clinici nel prossimo futuro: l'invecchiamento della popolazione, l'aumento della frequenza di malattie croniche, la sempre più frequente adozione di modelli di medicina *evidence-based*, l'evoluzione tecnologica; non si dimentichi, inoltre, che in certi casi, la partecipazione alla sperimentazione clinica è ancora l'unica possibilità per essere curati o per ottenere un accesso precoce a farmaci e cure mediche⁸. A livello globale, è prevista una forte crescita entro il 2027 delle nuove sperimentazioni di circa il 5%⁹ e del mercato dei sistemi di gestione degli studi clinici, con un tasso annuo di crescita composto¹⁰ stimato in un range che va dal 10 al 15% (10,1%¹¹ - 14,7%¹²). L'Asia Pacifico, seguita dall'India, grazie alla presenza di linee guida normative meno stringenti rispetto ai paesi in via di sviluppo, a un'ampia base di pazienti e ai tempi degli studi più rapidi rispetto alle USA ed Europa, è il mercato regionale in più rapida crescita; nell'ultimo decennio le

⁸ A. SERTKAYA A, H. WONG, A.JESSUP, T.BELECHE, *Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States*. Clinical Trials. 2016. 13(2):117-126. doi:10.1177/1740774515625964. Testo consultabile sul sito [Sage Journals](#);

⁹ Data Bridge, *Global Clinical Trials Market – Industry Trends and Forecast to 2027*, June 2020. I dati sono consultabili sul sito della società di ricerche di mercato [Data Bridge](#);

¹⁰ Indicato comunemente con la sigla CAGR – acronimo dell'anglosassone *Compounded Average Growth Rate* – “rappresenta la crescita percentuale media di una grandezza in un lasso di tempo. Dato per esempio il fatturato A di un'azione all'anno x e il fatturato B di un'azienda nell'anno y, il CAGR dei ricavi indica la crescita percentuale media annua dei ricavi”. Fonte: [Borsa italiana](#);

¹¹ Valuates, *Global Clinical Trial Management System Market Size, Status and Forecast 2021-2027*, June 2021. I dati principali consultabili sul sito [Valuates Reports](#);

¹² Markets&Markts, *Clinical Trial Management System Market by Product (Software, Services), Delivery (Web-hosted, On-premise, Cloud-based), Deployment (Enterprise, On-site), End User (Pharma, Medical Device Manufacturers, CROs) - Global Forecasts to 2025*, pp.8-14;

aziende con sede in Cina sono salite dal 2% al 12% di prodotti nella fase iniziale delle pipeline, mentre le società europee hanno visto diminuire la loro quota dal 33% al 22%¹³.

In quest'ottica, dunque, non solo va considerata l'Italia a confronto con il solo ambito europeo, ma andrebbe considerata l'Europa in ottica globale, questo in considerazione del fatto che, pur essendo il Regolamento europeo il banco di prova per le legislazioni dei singoli Stati Membri, l'auspicata omogeneizzazione dei diversi processi di ricerca dovrebbe poi rispecchiarsi in un innovato spirito di competitività di respiro internazionale. Non si dimentichi, infatti, che il ruolo europeo si era, sino a una decina di anni fa, fortemente indebolito sia come numero di sperimentazioni attive, sia come numero di conclusioni e approvazione da parte dei sistemi di vigilanza¹⁴.

La situazione è parzialmente cambiata negli ultimi anni con una ripresa del mercato europeo dovuta agli elevati investimenti in ricerca e sviluppo dell'industria farmaceutica, la crescente prevalenza di patologie croniche e la crescente attenzione alle malattie rare e ai farmaci orfani, sostenuta anche da molti governi con ingenti finanziamenti pubblici.

Rispetto alle malattie rare, ad esempio, il trend italiano del numero di sperimentazioni è in costante aumento negli ultimi anni (rappresentava il 25,5% del totale nel 2017, 31,5% nel 2018, 32,1% nel 2019)¹⁵. Al 31 dicembre 2018, nel database di Orphanet erano inseriti 5.707 progetti di ricerca su 2.587 malattie rare: 900 di essi coinvolgono gruppi di ricerca italiani.

Non si dimentichi, inoltre, che nel 2019 la Commissione UE ha lanciato l'*European Joint Programme on Rare Diseases*¹⁶, con un budget di 100 milioni di euro di cui 55 milioni provenienti dal programma Horizon 2020, per supportare le attività di ricerca a favore dei pazienti con malattie rare.

In particolare, nell'ultimo quinquennio sono stati approvati, a livello globale, 264 nuovi principi attivi arrivando a un totale di 871 in vent'anni. Nel 2020, anno fortemente influenzato dalle autorizzazioni all'uso di emergenza per i vaccini e le terapie per il COVID-19, ne sono stati approvati 55 dalla FDA statunitense, 39 dall'Agenzia Europea dei Medicinali (di cui 35 provenienti da Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito), 31 dal Giappone e 49 dal NMPA cinese. Si prevede che nei prossimi cinque anni verranno introdotti circa 300 nuovi principi attivi, con un aumento del 15% rispetto all'ultimo lustro¹⁷.

Ostacoli alla globale tendenza di crescita possono ravvisarsi, soprattutto in alcuni Paesi, nel sistema normativo, nella capacità di spesa e nella mancanza di personale qualificato. La vera sfida sta nei rapidi

¹³ IQVIA, *Global Trends in R&D. Overview through 2020*, May 2021, pp. 44-45;

¹⁴ Si vedano: G. PAYEUR, T. NOVAK, M. BELOTSEKOVSKY, *Decline of clinical trials in Central and Eastern Europe: Fluctuation or Trend?* in *Applied Clinical Trials*, June 16, 2014, testo consultabile sul sito [Applied Clinical Trials](#); T. DOMBERNOWSK., M. HÆDERSDAL, U. LASSEN, S.F. THOMSEN, *Development in the number of clinical trial applications in Western Europe from 2007 to 2015: retrospective study of data from national competent authorities*, in [BMJ Journals](#), Volume 7, Issue 7;

¹⁵ Aifa (2020), *La Sperimentazione Clinica ...op.cit.*, pp.24-27;

¹⁶ Programma consultabile sul [sito](#) creato ad hoc dalla Commissione Europea;

¹⁷ IQVIA (2021), *op.cit.*, p.49;

cambiamenti delle strategie economiche tanto a livello di singole aziende, quanto a livello di sistema Paese e a livello sub-statale¹⁸.

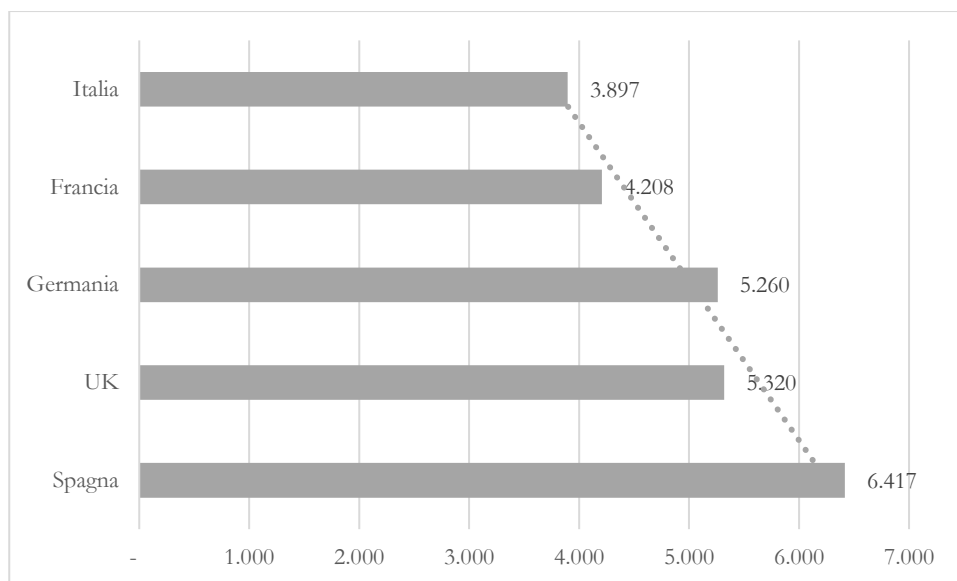


Figura 3. Trials ongoing UE 5. Nostra elaborazione. Fonte: EU Clinical Trials Register¹⁹

Tornando al nostro Paese, è bene innanzitutto osservare che non esistono indicazioni esaustive rispetto ai vantaggi, diretti e indiretti, della sperimentazione clinica.

Per avere un quadro dei vantaggi economici della sperimentazione clinica è infatti necessario aggiungere tanto l'indotto che genera, quanto i benefici in termini di risparmio e miglioramento della qualità della vita. Nel 2018 uno studio australiano ha fatto da apripista rispetto alla misurazione dei benefici indotti dalla sperimentazione per intere nazioni²⁰, confermandone un ruolo importante non solo per gli ingenti investimenti diretti, ma anche, da un lato in termini di creazione di posti di lavoro altamente qualificati e ad alto contenuto di conoscenze, dall'altro migliorando la salute e il benessere della popolazione e creando un forte risparmio per il sistema sanitario nazionale. In particolare, gli studi clinici indipendenti producono vantaggi economici per l'intero sistema pubblico. Partendo da questo studio, un'interessante analisi²¹ applicata al mercato domestico ha evidenziato che nel solo 2017 le sperimentazioni hanno generato un valore economico diretto di 752 milioni di euro di cui investimenti profit 77% e non profit 23%.

¹⁸ Da questo punto di vista le aree interessate si dividono in Nord America, America Latina, Europa, Asia Pacifico;

¹⁹ Dati e informazioni consultabili sul sito dell'[EU Clinical Trials Register](#);

²⁰ KPMG, *Economic-Impact-of-Medical-Research in Australia*, October 2018; per una lettura completa si rimanda al sito dell'[Association of Australian Medical Research Institutes](#);

²¹ LANGERAME, A.CICCHETTI, M.G.DI PAOLO, G.PLUCHINO (A cura di), *Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia. Report 2020*, Altens, 2021, pp.13-31; il report è consultabile sul sito di [Altens](#);

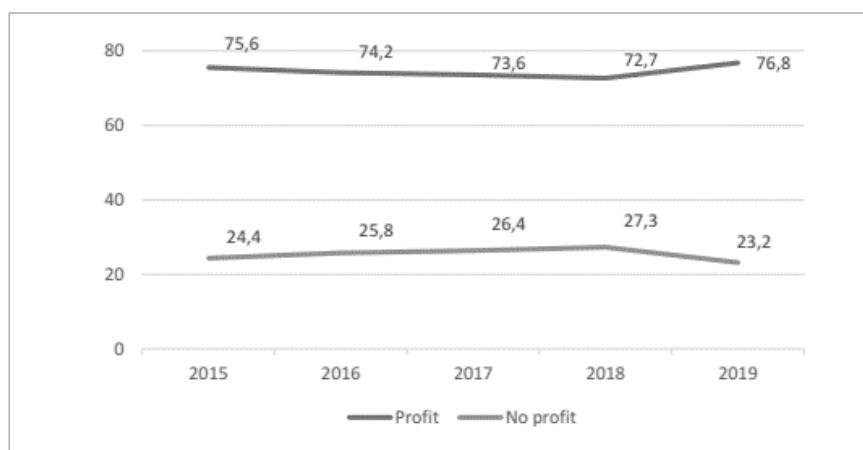


Figura 4. Sperimentazioni per anno e promotore profit / no profit (%) SC autorizzate nel quinquennio: 3.234. Fonte: AIFA (2020)²²

Riguardo ai benefici indiretti il dato più significativo riguarda i risparmi in termini di costi non sostenuti dalle strutture sanitarie stimati (*Averted Costs*) per il 2020 in 2,77 € ogni euro investito per un totale di 375 milioni di euro. A ciò vanno poi aggiunti i benefici non economici per la popolazione, a iniziare dai circa 35.000 pazienti coinvolti ogni anno nei trial.

Investimenti diretti ²³		752 milioni di euro
• Fondazioni bancarie	842.763 €	
• Imprese (sponsorizzate + indipendenti)	721.670.010 €	
• Cittadini (5‰)	14.513.166 €	
• Enti nazionali (Aifa, Min. Salute)	7.670.977 €	
• Enti sovranazionali - UE	8.133.405 €	
Risparmio		375 milioni di euro
Indotto		N.D.
• CROs (Contract Research Organisations)	Non disponibile ²⁴	
• Personale Centri di sperimentazione	N.D.	.

Tabella 1. Valore economico diretto e indiretto della sperimentazione clinica

²² AIFA (2020), *op.cit.*, p.27;

²³ Il dato complessivo e dettagliato rappresenta una stima e fa riferimento al 2017. Fonte: M.CAVAZZA, A.BERTOLANI, C.JOMMI, *La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema* in G.GUSSONI (a cura di) *Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale*, Edra, Milano, 2019, pp. 1 – 7. Il documento è consultabile sul sito di [Fondazione Roche](#);

²⁴ Sono disponibili pochi dati sul mercato delle organizzazioni di ricerca a contratto; per il 2016 a livello mondiale è stato stimato un valore di \$ 29 miliardi e superiore a 40 per il 2020. Viene ritenuto uno dei settori in costante crescita per il prossimo futuro a motivo del continuo investimento delle aziende del farmaco e di una forte propensione all'esternalizzazione della ricerca e sviluppo a fornitori indipendenti di servizi.

In questo contesto il mercato delle CRO in Italia non è ufficialmente quantificato e non sono disponibili stime attendibili. A dicembre 2019 sono registrate presso l'Osservatorio (OsSC) 194 CRO che operano sul territorio italiano, di cui 106 nazionali e 88 straniere. I dati rappresentati sono consultabili in AICRO, *Survey AICRO 2019 – Lo stato delle CRO associate*, Febbraio 2020, scaricabile sul sito di [AICRO \(Associazione Italiana Contract Research Organization\)](#); Per avere qualche suggestione sul tema esistono interessanti studi che riportano il beneficio per l'industria farmaceutica a un effetto leva che potrebbe aggirarsi intorno a 3. Si vedano, tra gli altri: *Biopharmaceutical Industry-Sponsored Clinical Trials: Impact on State Economies*, 2015, consultabile sul sito della società di lobby [PhRMA](#); E.WALTER, G.EICHHOBER, M.VOIT, et al. *Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria*. J Med Econ. 2020, DOI: [10.1080/13696998.2020.1728977](https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1728977);

Indubbiamente analisi più precise in questo ambito andrebbero condotte a breve.

Con un vantaggio economico complessivo che si aggirerebbe tra i 700 e gli 800 milioni di euro, si comprende come avere i farmaci del futuro significhi quindi ottenere anche fondi economici potenzialmente utilizzabili per nuove risorse all'interno delle strutture sanitarie. Un tale circolo virtuoso, tuttavia, può attivarsi soltanto adottando scelte di riforma sistematiche, in grado di valorizzare le risorse già presenti e attrarne altre, sia in termini prettamente economici che, da un punto di vista qualitativo, in termini di competenze scientifiche.

Considerati, dunque, gli enormi vantaggi in termini tanto economici, quanto economico-sociali generati dalla sperimentazione clinica, è necessario valutare quanto il nostro Paese sia attrattivo per le aziende del farmaco visto che, da anni, il maggior promotore dei trial clinici è costituito dal settore profit.

Come già detto, il numero totale degli studi nel 2019 è stato di 672; 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. In base a quanto riportato dall'ultimo Rapporto OsSC²⁵ (dati al 2019), nell'ultimo quinquennio sono state autorizzate 3.154 sperimentazioni difformemente distribuiti nelle diverse fasi; tanto per questa eterogenea ripartizione, quanto per il diverso valore economico delle fasi, una stima²⁶ della situazione attuale (volutamente conservativa) e i relativi investimenti fatti dalle aziende farmaceutiche sono riassunti nella tabella 2.

	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq/Biod		TOT
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
TOT	385	11,9	1.142	35,3	1.423	44	272	8,4	12	0,4	3.234
Valore stimato	200.000 €		800.000 €		1.500.000 €		2.000.000 €				

Tabella 2. Sperimentazioni cliniche approvate nel quinquennio 2015-2019 e Stima relativi valori per fase

In questo quadro, l'Italia ha ampi spazi di miglioramento, sia in valori assoluti che – per ricaduta – in termini economici. 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%. Nello specifico, in Italia, basandosi sul valore degli studi sulle singole fasi, è possibile immaginare l'incremento economico che deriverebbe dalle diverse proiezioni di crescita; se si considera

²⁵ Aifa (2020), *op.cit.*, pp.10-11;

²⁶ Stime basate sullo storico dei contratti conclusi tra Aziende Farmaceutiche e Strutture Pubbliche. Per un approfondimento: Fondazione The Bridge, *Sperimentazione Clinica in Italia, Dossier*, Febbraio 2021; il dossier è consultabile nell'area [Works del sito di Fondazione The Bridge](#);

l'ipotesi più rosea (+30%), gli investimenti delle sole aziende potrebbero raggiungere i 219.000.000 di euro.

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
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

Tabella 3. Proiezioni di crescita. Fonte: Fondazione The Bridge (2020) su dati Aifa

Chiaramente, se l'Italia perdesse quote di ricerca, si dovrebbero calcolare le perdite con metodo analogo; dunque, sapendo che l'attuale valore delle sperimentazioni è compreso negli ultimi anni (e considerando i soli investimenti diretti) in un range che oscilla tra i 700 e gli 800 milioni di euro, ne conseguirebbero perdite da 35 a 250 milioni di euro.

Numero studi clinici		
Proiezione -5%	Proiezione -15%	Proiezione -30%
-35-40 milioni di Euro	-100-120 milioni di Euro	-200-250 milioni di euro

Tabella 4. Proiezioni di perdita. Fonte: Fondazione The Bridge (2020)

Pur conservando i principi fondamentali della sicurezza e dell'etica, l'unica strada percorribile sembra quella di normativa adattiva snella, volta alla semplificazione amministrativa dei processi di avviamento delle sperimentazioni e all'implementazione di tutti gli strumenti fondamentali – in termini di risorse umane e tecnologiche – per poter garantire la competitività del Paese a livello internazionale.

5. Un termine di comparazione: l'esperienza della Spagna

Ad oggi, l'elenco dei decreti attuativi che ancora mancano affinché il dettato europeo sulla riorganizzazione della sperimentazione clinica trovi applicazione anche nel nostro Paese è ancora lungo e merita un'attenzione non più differibile.

Per comprendere come un'applicazione coerente del testo sovranazionale possa essere funzionale al progresso dell'ecosistema complessivo della ricerca, basti pensare al modello spagnolo strutturatosi *ex lege*

in base al Real Decreto n. 1090/2015, normativa entrata in vigore appena un anno dopo l'emanazione del Regolamento Europeo n. 536/2014.

Questo processo, oramai già rodato, ha portato la Spagna ad essere, per la fine del 2019 e ancora al netto dell'esperienza pandemica, il quinto paese europeo con più studi clinici (12.792) che, sebbene ancora di poco inferiori a quelli italiani (12.834)²⁷, lo stesso anno hanno avuto un picco di nuovi trial avviati pari a 929²⁸ contro i nostri 723²⁹. Consultando il sito ClinicalTrial.gov in data 29 settembre 2021, si può già notare una leggera ma significativa inversione di tendenza avvenuta negli ultimi due anni, con la Spagna che ha superato il nostro Paese avendo all'attivo 16.050 studi.

A corroborare la percezione di una gestione organizzativa complessivamente funzionale al miglior svolgimento delle ricerche in ambito clinico, possono citarsi anche i dati condivisi dall'OMS, secondo cui la Spagna, al 5 maggio 2020, risultava essere il quarto paese al mondo - e il primo in Europa - per sperimentazioni con farmaci contro il Covid-19. Un'iniezione di fiducia nel sistema particolarmente significativa.

I punti di forza di questo sistema risiedono sicuramente nella celere applicazione della normativa europea e nell'accompagnamento alla stessa di una serie di documentazione esplicita di facile comprensione per i promotori come, ad esempio, il compendio *Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España*³⁰, giunto nel 2020 alla sua 12 edizione, quindi in costante aggiornamento.

La Spagna offre un solido sistema sanitario con infrastrutture di logistica a supporto della ricerca, un alto numero di ospedali all'interno dei quali è possibile condurre trial, un'amministrazione trasparente e chiara nonché un sempre più forte coinvolgimento dei pazienti nel settore R&D³¹.

Una delle ricadute più rilevanti dell'applicazione immediata del Regolamento Europeo riguarda la velocizzazione delle tempistiche di approvazione della sperimentazione dal momento della sua presentazione. Dagli 89 giorni previsti nella legislazione precedente all'entrata in vigore del Real Decreto, l'AEMPS ha adottato le disposizioni del Regolamento prevedendo un limite massimo di 45 giorni, derogabile soltanto in casi specifici e comunque mai superiore a 105.

²⁷ Il numero complessivo di studi si calcola dagli anni 2000/2001. Come fonte per i dati si è utilizzato [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), un database di studi clinici finanziati privatamente e pubblicamente condotti in tutto il mondo;

²⁸ Ibidem

²⁹ AIFA, 2020, *op.cit.*, p.13

³⁰ AEMPS, *Instruction document of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for conducting clinical trials in Spain*, 1 luglio 2020. Il document è scaricabile del sito dell'[Agenzia spagnola per i medicinali e i prodotti sanitari \(AEMPS\)](https://www.aemps.gob.es);

³¹ Tra le varie iniziative in tal senso, il 4 novembre 2020 è stata lanciata la piattaforma spagnola di EUPATI, l'accademia europea per pazienti gestita dall'EPF (*European Patients Forum*) che vuole garantire un sempre maggior engagement dei pazienti nel processo di ricerca e sviluppo dei farmaci. La piattaforma è la terza ad essere stata inaugurata in Europa, dopo Regno Unito e Irlanda.

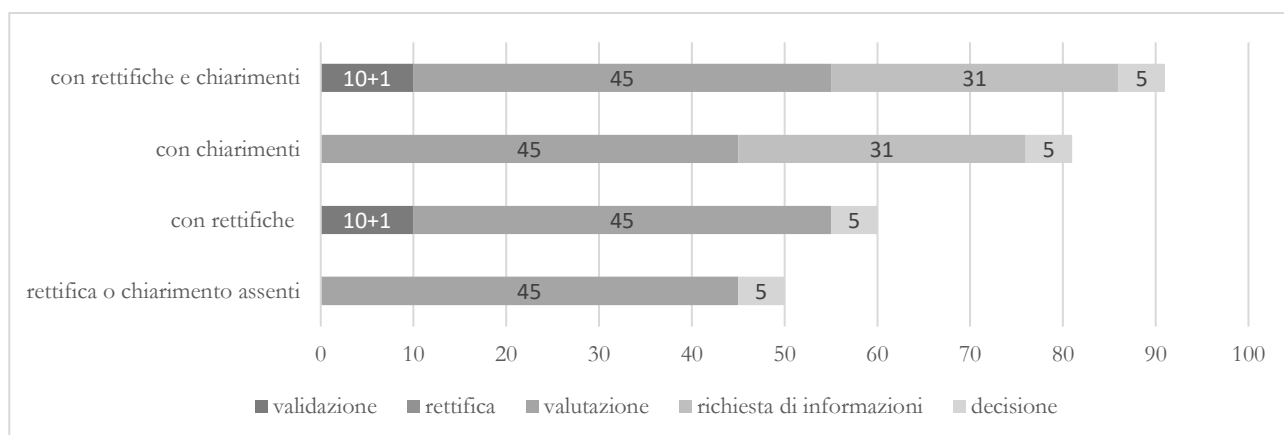


Figura 5. Periodo massimo (in giorni) di valutazione dal momento dell'inoltro di una presentazione valida. Nostra rielaborazione da AEMPS, *Instruction document of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for conducting clinical trials in Spain*, 1 luglio 2020³²

L'AEMPS e il CEIm (*Comités de Ética de la Investigación con medicamentos*) designato devono emettere il proprio parere in 10 giorni quando, secondo la normativa italiana tuttora vigente³³, il parere unico del Comitato Etico di riferimento dovrebbe essere rilasciato entro 60 giorni (con eventuale proroga a 30) per le sperimentazioni monocentriche e in 30 giorni per le sperimentazioni cliniche multicentriche condotte solo in Italia, o in Italia e in altri Paesi.

A fronte di una riduzione delle tempistiche di approvazione, di un processo più trasparente e semplificato, come garanzia che questi fattori siano corrispondenti anche a una ricerca di qualità, è significativo il dato che vede l'aumento costante degli studi di fase iniziale (I e II), assolutamente rilevanti in termini di innovazione terapeutica, perché permettono la somministrazione nell'uomo di nuove molecole farmaceutiche.

6. Struttura e competenze dei comitati etici

Tra i diversi decreti attuativi che l'Italia deve approvare per poter rispondere in modo efficace alle disposizioni contenute nel Regolamento Europeo n. 536/2014, vi è quello inerente³⁴ il ridimensionamento quantitativo dei Comitati Etici Territoriali presenti sul territorio - ad oggi 91 di cui 60 Comitati Coordinatori³⁵ -, che si presume sarà corrispondente a un numero non superiore ai 40³⁶, ai quali se ne aggiungerebbero altri 3 a valenza nazionale.

³² AEMPS, *Instruction...*, cit., p.21;

³³ D.L.vo 211/2003 Art. 6 (tempistiche riprese decreto-legge 158/2012, cosiddetto Decreto Balduzzi);

³⁴ Legge 11 gennaio 2018 n. 3, art. 2 “*Con decreto del Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sono individuati i comitati etici territoriali fino a un numero massimo di quaranta...*”. Si veda anche il D. Lgs. 52/2019;

³⁵ AIFA, *Registro nazionale centri clinici e comitati etici*, aggiornato all'8 ottobre 2021; i dati del registro sono scaricabili dal sito [AIFA](#);

³⁶ Almeno uno per ogni Regione;

Considerato quanto il parere dei CE sia dirimente per l'avvio di un trial, si tratta di un aspetto nodale della riorganizzazione della sperimentazione clinica nel nostro Paese, un aspetto che dovrà sempre più rispondere a criteri di alta efficienza e competenza per potersi misurare in termini di competitività con gli altri Comitati a livello europeo.

Tuttavia, nella definizione dei contenuti del decreto si stanno riscontrando non poche difficoltà dovute all'ingente riduzione dei Comitati Etici e alla necessità che vi sia un'equa distribuzione degli stessi su tutto il territorio, distribuzione sulla quale vi è non poca conflittualità a livello regionale.

Ad oggi, la maggior parte dei Comitati Etici è concentrata in Lombardia (20) e in Lazio (13); secondo l'ultimo report di AIFA³⁷, il 27% degli studi presentati nel 2019³⁸ è stato approvato in Lombardia mentre quasi il 20% del totale ha ricevuto il parere unico favorevole dal Policlinico di Milano, dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e dal Policlinico Gemelli di Roma, per rimanere nel settore pubblico.

Un dato di questo tipo, che dimostra la concentrazione dell'eccellenza in realtà ben definite, con le dovute eccezioni³⁹, deve sicuramente essere tenuto in considerazione, tuttavia, al fine di garantire l'attrattività in ricerca dell'Italia nel suo insieme, è necessario un cambio di passo, un *cultural shifting* che superi le disegualianze territoriali e le competitività interne, per puntare su qualificazioni di competenze di alto livello.

Per poter raggiungere un tale obiettivo, è necessario fare un passo indietro e analizzare quello che sarà il probabile iter normativo per la procedura di individuazione e nomina dei Comitati Etici Territoriali, una volta definito il decreto attuativo.

Il Ministero della Salute avrà il compito di identificare il numero massimo di Comitati Etici Territoriali e quelli a valenza Nazionale con un atto che dovrà essere discusso e approvato in Conferenza Stato-Regioni. Queste ultime, invece, avranno competenza nel disciplinare le modalità di nomina di ciascun componente del Comitato, applicando i criteri di cui al D.M. 8 febbraio 2013⁴⁰.

Secondo quanto predisposto dal D.M. appena citato, di norma, sono le dirigenze delle strutture in cui si fa ricerca a individuare i membri del Comitato, adottando fattori di selezione basati sia su un elenco di professionalità predeterminate⁴¹, che su una non meglio precisata, documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza.

³⁷ AIFA, 2020, *op.cit.*, pp. 40 – 42;

³⁸ Il riferimento è a 660 trial; sebbene il dato sia inferiore al numero di sperimentazioni totali (672), questo si spiega per diversi motivi, come si legge nel report AIFA, tra cui: “*il ritardato caricamento del parere unico nell'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche, l'invio cartaceo del parere unico oppure il ritardo nell'emissione dello stesso.*” *Ibidem*, p. 40;

³⁹ Si pensi, ad esempio, al Comitato Etico dell'IRCCS Pascale di Napoli: 25 pareri, 3,8% del totale;

⁴⁰ Ministero della Salute, Decreto 8 febbraio 2013: *Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*;

⁴¹ Le specializzazioni di base che devono essere rappresentate nel Comitato Etico sono:

- tre clinici,
- un medico di medicina generale territoriale,
- un pediatra,
- un biostatistico,
- un farmacologo,

Inoltre, è previsto che i Comitati Etici possano operare in totale indipendenza, da garantirsi attraverso l'assenza di vincoli di subordinazione gerarchica nei confronti della struttura di riferimento, la presenza di componenti esterni per non meno di un terzo del totale, la mancanza di conflitti di interessi e di cointeressenze di tipo economico-finanziario, nonché eventuali ulteriori aspetti previsti dai regolamenti dei singoli comitati. Dato questo assetto, tutt'ora vigente, per poter comprendere come, quanto previsto sulla carta, possa riflettersi in concreto rispetto alle nuove esigenze di qualità, efficienza, pluralità e competenza stimulate dall'entrata in vigore del Regolamento Europeo, è necessario porsi alcune domande rispetto al futuro.

Una volta indicate le professionalità dei componenti dei Comitati Etici, quali sono i criteri di scelta adottati per garantirne competenze ed esperienza? E in che modo è possibile uniformarli a livello nazionale?

Quale istituzione definisce i motivi che possono portare alla rimozione di un componente del Comitato Etico? La Regione, la struttura sanitaria o il comitato stesso?

È la Regione a dover monitorare sull'indipendenza dei Comitati Etici, sull'assenza di conflitti di interessi e di "clientelismi"?

Chi fornisce ai Comitati Etici le risorse umane e quegli strumenti a supporto del loro lavoro per garantirne efficienza e competitività?

Si tratta di questioni sfidanti che attengono, per lo più, ad attivazioni di comportamenti responsabilizzanti da parte delle istituzioni di riferimento. Sono aspetti che, tra l'altro, potrebbero essere oggetto di attenzione da parte di un organismo finora ancora non menzionato: il Centro di Coordinamento Nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, istituito nel 2018⁴².

Attualmente il ruolo del Centro è prettamente di tipo consultivo e di indirizzo⁴³, ma considerato quanto appena evidenziato, se ne auspica un'evoluzione in termini di maggior autonomia e indipendenza, affinché possa procedere ad armonizzare le caratteristiche dei diversi Comitati Etici territoriali con

-
- un farmacista del servizio sanitario regionale,
 - in relazione agli studi svolti nella propria sede, il direttore sanitario o un suo sostituto permanente e, nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il direttore scientifico della istituzione sede della sperimentazione,
 - un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale,
 - un esperto di bioetica,
 - un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione,
 - un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti,
 - un esperto in dispositivi medici.

Oltre a questi, a seconda dei casi, possono anche essere individuati ingegneri clinici, esperti in nutrizioni, in nuove procedure tecniche/diagnostiche/terapeutiche e in genetica;

⁴² Decreto Min. Salute 19.4.2018 e 27.5.2021;

⁴³ Secondo quanto previsto dalla norma istitutiva, il CCNCE si occupa del supporto e della consulenza ai singoli Comitati Etici, della definizione direttive di carattere generale per garantire uniformità procedurale, del monitoraggio Comitati Etici, dell'individuazione contenuto minimo del contratto sulla sperimentazione clinica (profit e no profit), della redazione di raccomandazioni in merito al consenso informato, di attività di controllo e di ricorsi;

l'indicazione vincolante di criteri che ne qualifichino la competenza dei membri, definiscano i requisiti minimi di efficienza dell'operato del Comitato - soprattutto in merito alle tempistiche di emissione del parere unico -, garantiscano la competitività delle performance dei Comitati da un punto di vista organizzativo.

Di fatto si tratta di un approccio che trae spunto dal concetto più ampio di innovazione, che interviene in un momento assolutamente trasformativo per tutto l'assetto del nostro servizio sanitario, con ricadute che inevitabilmente impattano anche nell'ambito della ricerca clinica.

Riorganizzare i Comitati Etici adottando quel cambio di passo già menzionato significa pensare all'implementazione e all'efficientamento delle loro segreterie organizzative, all'apporto di nuove risorse umane e strumentali che rendano più semplici i processi di approvazione degli studi e semplifichino l'eccessiva burocratizzazione, alla programmazione di una formazione continua che aggiorni le competenze o ne fornisca di nuove, soprattutto nell'ambito della digitalizzazione e della gestione della privacy.

Perché tutto questo avvenga e si percepisca non come una decisione subita "dall'alto" ma, al contrario, condivisa, il percorso da intraprendere è quello della collaborazione in rete tra più enti – Ministero della Salute, Aifa, ISS, istituti di ricerca, Regioni, Comitati Etici Territoriali, CCNCE, garante della privacy - portatori sì di interessi diversi ma, si auspica, tutti intenzionati a garantire la competitività del sistema Italia a livello internazionale.

7. Prime conclusioni e possibili sviluppi della disciplina domestica.

Il 31 gennaio 2022, con l'attivazione del Clinical Trials Information System (CTIS), portale che raccoglierà gli studi registrati a livello europeo e i dati ad essi attinenti, si compirà il processo di definitiva entrata in vigore del Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica.

Passati ben sei anni dall'emanazione del testo e a pochi mesi dalla *deadline* data agli Stati Membri per conformarsi alle nuove indicazioni, l'Italia si presenta al banco di prova con un quadro normativo ancora incompleto e frammentario, considerati tutti i decreti attuativi ad oggi mancanti, ma assolutamente necessari per implementare le modifiche di sistema richieste dal legislatore europeo.

Al netto dell'emergenza pandemica, che ovviamente ha avuto un impatto accentratore anche in termini di legislazione, focalizzando su di sé tutta l'attenzione necessaria a superare la crisi - sanitaria, economica e sociale -, non dobbiamo, però, dimenticare che i governi degli ultimi anni, rispetto al tema della sperimentazione clinica hanno adottato un approccio dilatorio, con un legge delega emanata quattro anni dopo la pubblicazione del Regolamento Europeo e ben pochi interventi normativi successivi.

Nel contesto attuale, dove la parola "cambiamento" ha assunto un ruolo cardine in qualsiasi discussione di *policy*, la ricerca clinica italiana deve poter trovare lo spazio per riformarsi secondo criteri che ne garantiscano l'efficientamento e la qualità, con la previsione di una strutturazione funzionale chiara,

trasparente e in grado di mantenere quell'eccellenza che è comunque riconosciuta al nostro Paese a livello internazionale. Lo stesso Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, pur con finalità specifiche, riconosce la rilevanza del tema, inserendo al punto 2 della Missione 6 – Salute, la componente “Innovazione, ricerca e digitalizzazione del servizio sanitario nazionale”.

A fronte dell'auspicabile arrivo di investimenti importanti, di cui sappiamo che il PNRR rappresenta al momento la parte più ingente⁴⁴, è da sottolineare quanto sia importante concludere e definire l'assetto regolatorio, deprimendo i nuovi assetti organizzativi che sappiano accogliere in modo adeguato qualsivoglia iniezione di liquidità.

A tal fine, ribadendo quanto già precedentemente evidenziato, le istituzioni hanno il compito – non facile, considerati i tempi stretti – di portare a termine il percorso iniziato nel 2018, se possibile non sacrificando, per fretta, quegli aspetti già declinati di “competitività” e “competenza”, intrinsecamente legati tra loro. Da un lato, infatti, risulta fondamentale superare, in parte, la naturale competizione tra eccellenze entro i confini dei singoli paesi a favore di un confronto diretto tra Stati Membri in ambito europeo, augurandosi che la graduale armonizzazione dei sistemi di ricerca clinica finisca per riflettersi positivamente anche sui mercati internazionali; dall'altro, per garantire la competitività è anche necessario puntare sulla maggior qualificazione delle competenze di tutti gli attori coinvolti nelle sperimentazioni, dai componenti dei Comitati Etici Territoriali, e, finanche ai pazienti arruolati nei trial, adottando attivamente i concetti di *empowerment* e *engagement* in tutta la filiera dell'R&D.

Abbiamo potuto constatare come, in fase emergenziale, tali abitudini siano state in parte sovvertite dalla necessità di affrontare una crisi con risultati di indubbio valore in termini di ricerca scientifica e semplificazione dei processi. Si pensi, tra le tantissime iniziative, alla *COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*, organismo creato all'interno dell'Agenzia Europea del Farmaco per coordinare lo sviluppo, l'autorizzazione e il monitoraggio delle sperimentazioni su cure e vaccini. Una tale esperienza potrebbe, in futuro, essere adottata come criterio di armonizzazione ulteriore, ipotizzando l'istituzione di *board* sovranazionali dedicati a specifici ambiti della ricerca cui potrebbero ad esempio partecipare, con un ruolo altamente rappresentativo, i centri di coordinamento nazionali dei comitati etici.

Il cambiamento, insomma, deve rendersi progetto, anche attraverso un'innovazione da intendersi nella sua declinazione culturale, volta a scardinare processi ormai obsoleti o abitudini consolidate che rischiano di pesare sull'efficienza del sistema.

⁴⁴ Per il comparto sanità sono previsti 15,63 miliardi dal PNRR, 1,71 miliardi dal React-EU e 2,89 dal Fondo complementare per un totale di 20,82 miliardi.

