

Lo scenario di riferimento

La ricerca clinica in Italia è caratterizzata da sempre da contraddizioni intrinseche che vanno dall'oggettiva eccellenza degli sperimentatori e dall'organizzazione "best in class" di diverse Istituzioni, alle tempistiche spesso imprevedibili degli obblighi regolatori ed etico-amministrativi. Questi, pur ovviamente necessari, obbligano ad oggi gli investitori privati, che costituiscono la maggioranza dei propugnatori della ricerca clinica nel nostro Paese, a un equilibrio spesso difficile fra il poter capitalizzare la qualità della ricerca medica italiana e i costi legati all'apertura di centri più in ritardo rispetto ad altre Nazioni, con il rischio di coinvolgere pochi pazienti e portare quindi l'industria farmaceutica a investire in altri Paesi, non necessariamente all'avanguardia, a scapito dei nostri ricercatori, delle nostre Istituzioni e soprattutto dei pazienti che ne possono trarre giovamento.

Il valore di questi investimenti si aggira intorno ai 700 mln di euro all'anno, di cui circa 500 mln legati allo sviluppo di farmaci biotecnologici, recando un importante contributo in termini di crescita del sistema Paese.

Di fatto, nonostante gli evidenti vantaggi nel facilitare gli investimenti nella ricerca clinica, fra i quali la possibilità di accedere anticipatamente a farmaci innovativi con possibile rilevante beneficio per i pazienti, la crescita costante nell'eccellenza degli specialisti coinvolti, i risparmi che il SSN raccoglie; il quadro normativo attuale resta ancora poco favorevole.

A questo proposito il D.Lgs 52/2019 ha rappresentato un primo tassello verso il riassetto complessivo delle norme sulle sperimentazioni cliniche, ma mancano ancora importanti passaggi per l'implementazione della riforma UE in materia e, in particolare, del Regolamento UE 536/2014 che dopo anni di tentativi, legati all'operatività del portale UE, sarà definitivamente varato entro la fine del 2021.

Resta, tuttavia, da registrare il dato positivo dell'entrata in vigore della L. 189/2012 c.d. Legge Balduzzi, con la quale si è disposto:

- il trasferimento all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) delle competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali di qualsiasi fase, prima attribuite all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). L'ISS ha mantenuto invece la fase di valutazione scientifica delle sperimentazioni di fase I, fase I-II e fase I-III;
- il riordino dei Comitati Etici (CE) con nomina di un CE regionale competente per le sperimentazioni cliniche attivate nella regione stessa;
- la gestione con modalità telematica, attraverso l'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche, della documentazione riguardante gli studi clinici sui medicinali, sebbene la sostituzione della vecchia piattaforma con la nuova abbia creato non poche difficoltà nella gestione delle sperimentazioni cliniche, che la rendono non completamente funzionante.

In attesa dei decreti attuativi del Legge n. 3/2018, senz'altro attesi per dirimere alcuni aspetti di non univoca interpretazione, lo stato più recente della ricerca clinica nel nostro Paese è fotografato dal 19° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia edito da AIFA.

Da questo, prima di tutto, si evince un trend costante nell' ultima decade, seppure con qualche variazione numerica di anno in anno, della quantità di sperimentazioni cliniche approvate dall'Agenzia Italiana del Farmaco, in assoluto e scomposte nelle diverse fasi di sperimentazione:

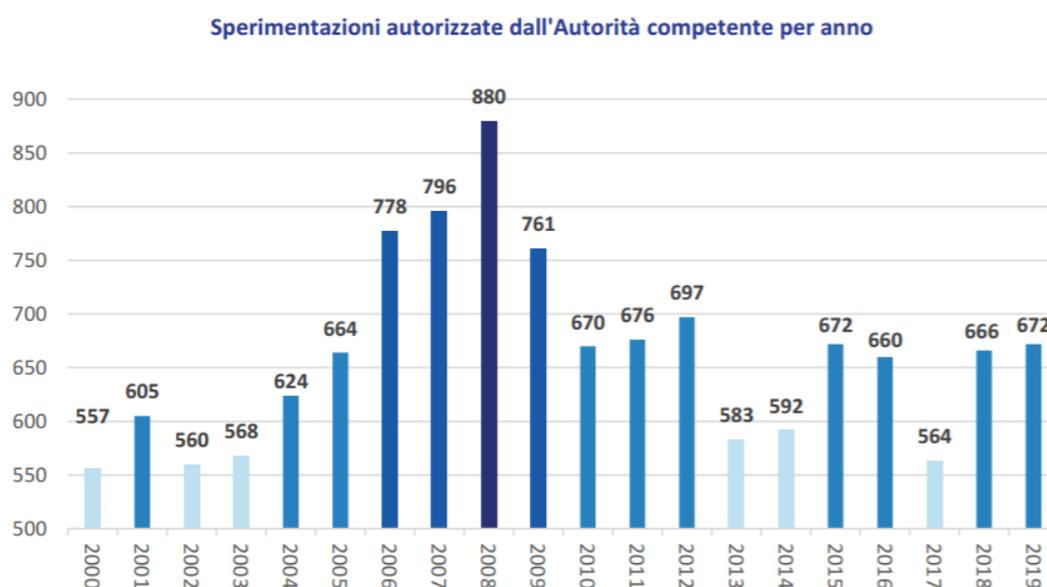


Tabella 1. Fonte: 19° Rapporto sulla Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 2020

Sperimentazioni per anno e fase
SC autorizzate nel quinquennio: 3.234

Anno	Fase I*		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod**		Totale SC
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	
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
2019	74	11,0	248	36,9	307	45,7	43	6,4	0	0,0	672
Totale	385	11,9	1.142	35,3	1.423	44,0	272	8,4	12	0,4	3.234

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

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

Tabella 2. Fonte: 19° Rapporto sulla Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 2020

E, a conferma della rilevanza scientifica dei ricercatori del nostro Paese, di seguito si può rilevare come un quinto delle sperimentazioni, che coinvolgono l'Unione Europea, sia qui svolto:

Sperimentazioni per anno: confronto Unione Europea – Italia
(quinquennio)

Anno	SC in UE *	SC presentate in Italia **	% Italia / UE	SC autorizzate in Italia ***	% Italia / UE
2015	3.918	744	19,0	672	17,2
2016	3.255	767	23,6	660	20,3
2017	3.125	669	21,4	564	18,0
2018	3.256	716	22,0	666	20,5
2019	3.048	722	23,7	672	22,0

* Numero di studi caricati nel sistema europeo.

** Il numero di sperimentazioni cliniche presentate in Italia nel 2019 è tratto dalla Tab. 5, mentre per gli altri anni è tratto dalle edizioni precedenti di questo Rapporto Nazionale.

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

Il numero di sperimentazioni cliniche nell'Unione Europea è stato ricavato dalle statistiche pubblicate sul sito EudraCT (<https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>). Questo numero potrebbe non corrispondere esattamente a quello delle sperimentazioni avviate nel 2019 in considerazione delle tempistiche di approvazione e completezza di inserimento delle nuove sperimentazioni non disponibili per tutti gli Stati Membri.

Tabella 3. Fonte: 19° Rapporto sulla Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 2020

L'evidente apprezzamento della ricerca italiana è ulteriormente testimoniato dalla successiva grafica che sottolinea come più dei due terzi delle sperimentazioni sia frutto di collaborazioni con Istituti di Ricerca internazionali.

Sperimentazioni monocentriche e multicentriche, nazionali e internazionali
SC autorizzate nel 2019: 672 di cui 543 internazionali (80,8%) e 129 nazionali (19,2%)

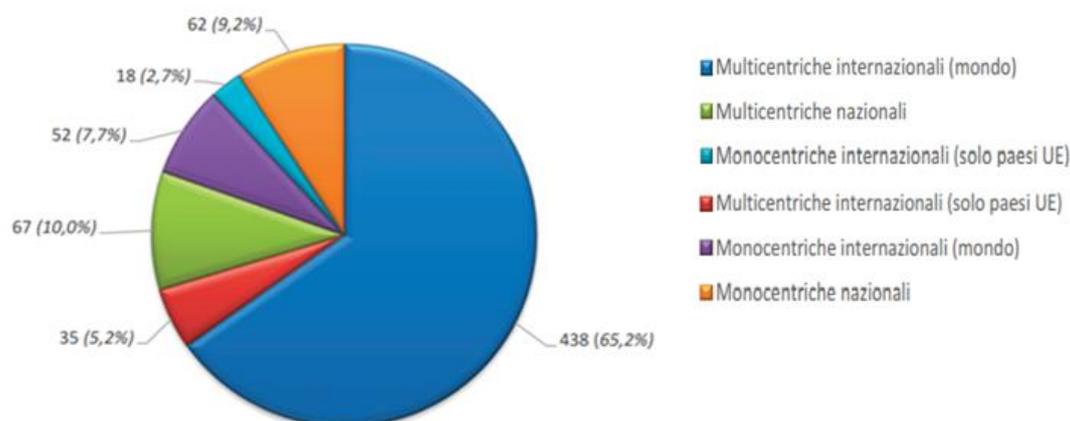


Tabella 4. Fonte: 19° Rapporto sulla Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 2020

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

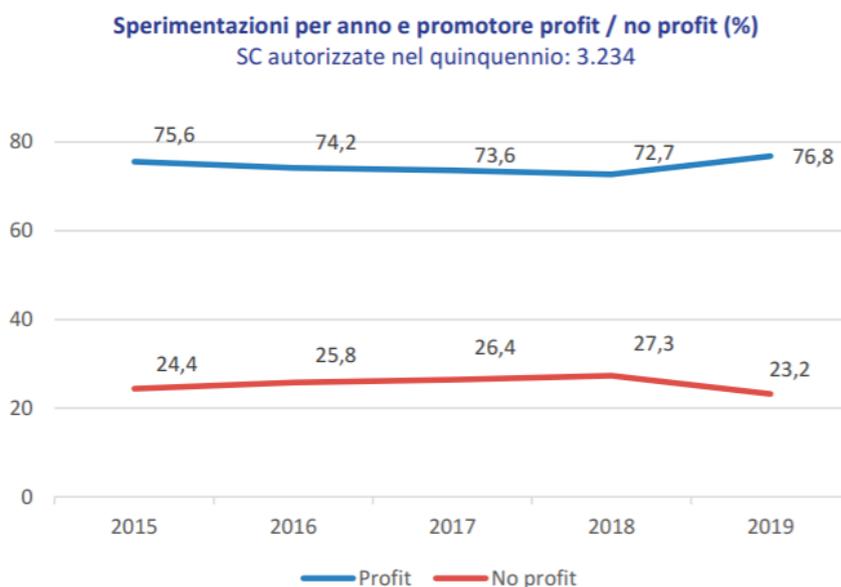


Tabella 5. Fonte: 19° Rapporto sulla Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 2020

Quando si analizza poi la tipologia dei farmaci in studio, si osserva una graduale crescente percentuale di studi clinici su farmaci biotecnologici (valore che ha superato il 38% dei farmaci in sperimentazione):

Sperimentazioni per tipologia di medicinale
SC autorizzate nel 2019: 672

Tipologia	2019	
	SC	%
Principio attivo di natura chimica	385	57,3
Principio attivo di natura biologica/biotecnologica	256	38,1
ATIMPs	24	3,6
Principio attivo di natura chimica e biologica/biotecnologica	7	1,0
Totale	672	100,0

Tabella 6. Fonte: 19° Rapporto sulla Sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 2020

ATMPs: DEFINIZIONE E PECULIARITÀ TECNICHE

Da alcuni anni sono state messe a punto ed approvate alla commercializzazione un iniziale gruppo di farmaci conosciuti con l'acronimo di ATMP (Advanced Therapies Medicinal Products). Questi farmaci sono normati dal Regolamento 1394/2007/EC, comprendono terapie cellulari, terapie geniche e terapie di ingegneria dei tessuti, spesso sono "one shot", pazienti-specifiche o per nicchie di pazienti, ed offrono soluzioni in grado di ristabilire funzioni fisiologiche compromesse o di correggere mutazioni acquisite su base genetica.

Questi farmaci pongono numerose sfide non solo al disegno dei protocolli sperimentali preclinici e clinici ma anche all'applicabilità di tutti gli aspetti regolatori e normativi tipici dei farmaci tradizionali. Le terapie avanzate infatti richiedono requisiti specifici e un elevato livello qualitativo di implementazione e di esecuzione, requisiti questi che non possono essere facilmente ottemperati da qualsiasi strutturale assistenziale e/o di ricerca del Paese.

Le terapie avanzate, infatti, si basano sull'impiego di materiale biologico che essendo materiale vivo richiede altissima attenzione e competenza dalla fase di prelievo e manipolazione, fino alla fase di produzione e definizione del pannello di test analitici e di rilascio, alla fase di trasporto dal sito di produzione fino al letto del paziente. Ognuno di questi passaggi è critico per la performance finale del prodotto stesso e deve essere strettamente normato da procedure ed accordi tra tutte le diverse funzioni coinvolte nel percorso del prodotto che mappino strettamente ruoli e responsabilità ad ogni singolo passaggio del materiale. Inoltre l'uso in questi farmaci costituiti talvolta da microorganismi geneticamente modificati (MOGM), costituisce un ulteriore fattore di complessità per l'approvazione degli studi clinici che devono ottenere, oltre all'approvazione della CTA, anche le opportune approvazioni da parte del Ministero della Salute secondo le disposizioni previste dal D.Lgs 206 del 12 aprile 2001 sull'"Uso contenuto".

Questa tipologia di terapie è spesso in sviluppo per la cura di malattie incurabili e mortali, condizione questa che favorisce uno sviluppo accelerato di questi programmi ed obbliga ad individuare e a risolvere le possibili criticità e ritardi nel percorso approvativo degli studi clinici con questi farmaci se si vuole che il nostro Paese continui ad essere considerato un'arena di eccellenza dove poter condurre studi clinici.

Il presente documento propone una serie di riflessioni e possibili soluzioni con interventi sull'intero processo di approvazione delle sperimentazioni cliniche con ATMP, suddivise in cinque tematiche principali:

1. criteri di selezione e certificazione dei centri clinici che possono somministrare ATMP e relativo registro;
2. tempi di approvazione degli studi clinici con ATMP;
3. comitati etici;
4. aspetti economici delle sperimentazioni cliniche.
5. conflitto di interessi

1. Criteri di selezione e certificazione dei centri clinici che possono somministrare ATMP e relativo registro

Il passaggio “rivoluzionario” promosso dalle terapie avanzate consiste nel fatto che cambia il rapporto fra ospedale e casa farmaceutica, diventando il primo, non solo prescrittore e somministratore del trattamento, ma in molti casi anche “fornitore” del materiale di partenza per la preparazione del prodotto stesso (midollo osseo, aferesi, tessuti; prodotto autologo o allogenico) di terapia avanzata.

Questo implica uno specifico RMP (Risk Management Plan) per ogni prodotto che definisca le caratteristiche minime che i centri devono avere per poter somministrare ATMP, tra cui accreditamento JACIE e accreditamento CNT (Centro Nazionale Trapianti) secondo la direttiva europea sulle cellule e tessuti (Dir 2004/23/EC) che assicurino la corretta gestione del paziente e del materiale biologico, un programma educativo per tutto il personale ospedaliero coinvolto nell’intero processo dalla raccolta fino alla somministrazione e la presenza nel centro clinico di personale specialistico multidisciplinare in grado di gestire la somministrazione degli ATMP ma al contempo in grado di gestire le eventuali complicanze dovute alla somministrazione del farmaco e/o alla malattia sottesa in cura.

Criticità

Le condizioni di raccolta, manipolazione e, successivamente, di somministrazione degli ATMPs richiedono agli ospedali/istituti di ricerca, che vogliono partecipare alle sperimentazioni cliniche, un adeguato accreditamento secondo la normativa europea rilevante per la tipologia di prodotto, un set di procedure ed una costante valutazione del risk assessment che non possono essere improvvisati ma che impongono, al contrario, una formazione attenta e puntuale a più livelli del personale sanitario che gestisce questi farmaci.

Assobiotec auspica che tutte le parti coinvolte – aziende farmaceutiche, autorità nazionali competenti per il farmaco (AIFA), autorità nazionali competenti per i trapianti (CNT), regioni – definiscano con largo anticipo (per esempio alla finalizzazione del piano di sviluppo clinico globale) i requisiti essenziali per individuare i Centri clinici eleggibili alle sperimentazioni cliniche. Idealmente questa mappatura dovrebbe essere inserita in un Registro di pubblico accesso che possa aiutare le aziende farmaceutiche ad individuare i centri clinici idonei per la somministrazione del loro ATMP in sviluppo.

2. Tempi di approvazione degli studi clinici con ATMP

L’estesa condivisione di procedure di ricerca clinica avanzate in una pluralità di Istituti a livello mondiale, per poter garantire l’accesso alle terapie avanzate e/o innovative, ha conseguentemente allargato la competizione alla partecipazione degli studi clinici. Questa, ormai, non si sviluppa solo nel confronto Italia vs Europa vs USA ma si estende a diverse realtà mondiali che offrono tempi di attivazione delle sperimentazioni molto rapidi.

La tabella di seguito evidenzia come a fronte di un aumento del 32% su base globale dei nuovi studi clinici con ATMP dal 2014 al 2018, l’Europa abbia avuto nel periodo in oggetto un’inflexione

addirittura negativa evidenziando quindi una perdita di competitività rispetto a US e al resto del mondo. L'Italia e l'Europa potrebbero infatti scontare ancora più nei prossimi anni la lentezza della propria burocrazia con un sempre minore accesso ai trials clinici.

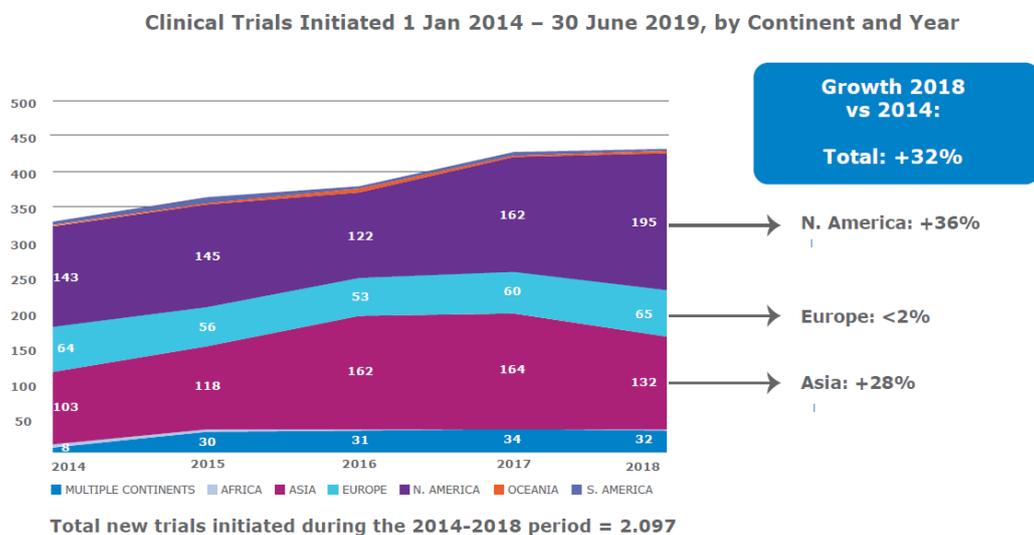


Tabella 7. Fonte: Clinical trials in Europe: recent trends in ATMP development - ARM

Il contrasto fra l'eccellenza dei nostri istituti di ricerca e il numero di studi clinici con questi farmaci effettivamente svolti nel nostro Paese si evidenzia anche dalla seguente tabella che offre lo spaccato della situazione per singolo paese.

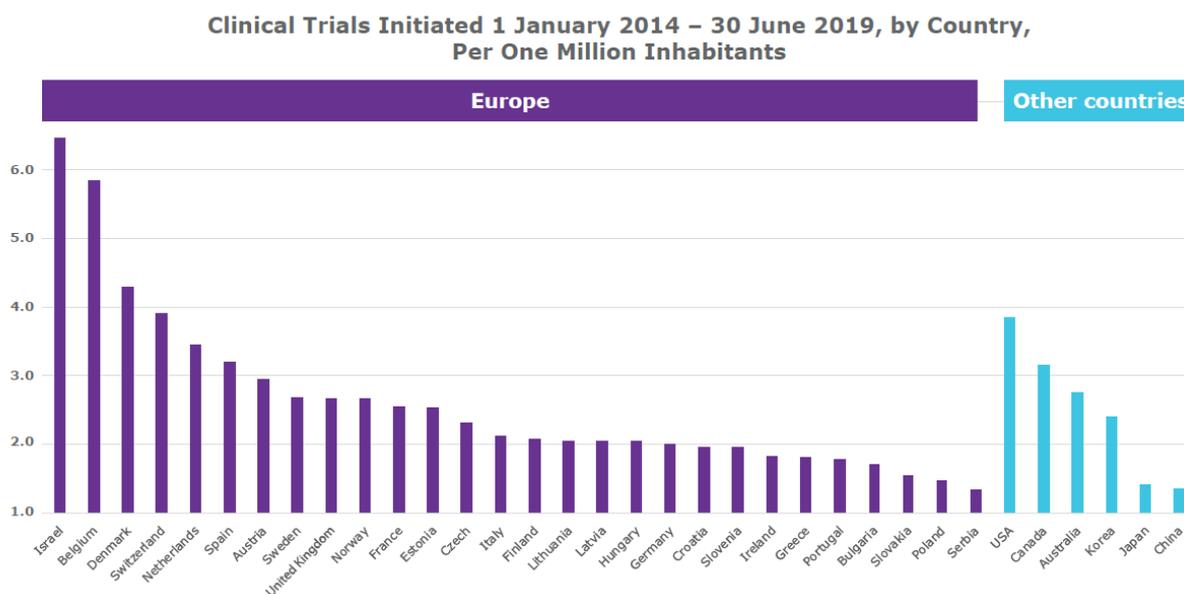


Tabella 8. Fonte: Clinical trials in Europe: recent trends in ATMP development - ARM

Pur con le necessarie attenzioni nell'interpretare il successivo grafico, legate al ristretto campione di studi in esame e di aziende coinvolte, è evidente il divario anche importante rispetto ad altri Paesi europei (i tempi considerati sono una media di valori che comprendono dal momento della sottomissione del dossier alle autorità competenti all'attivazione del centro):

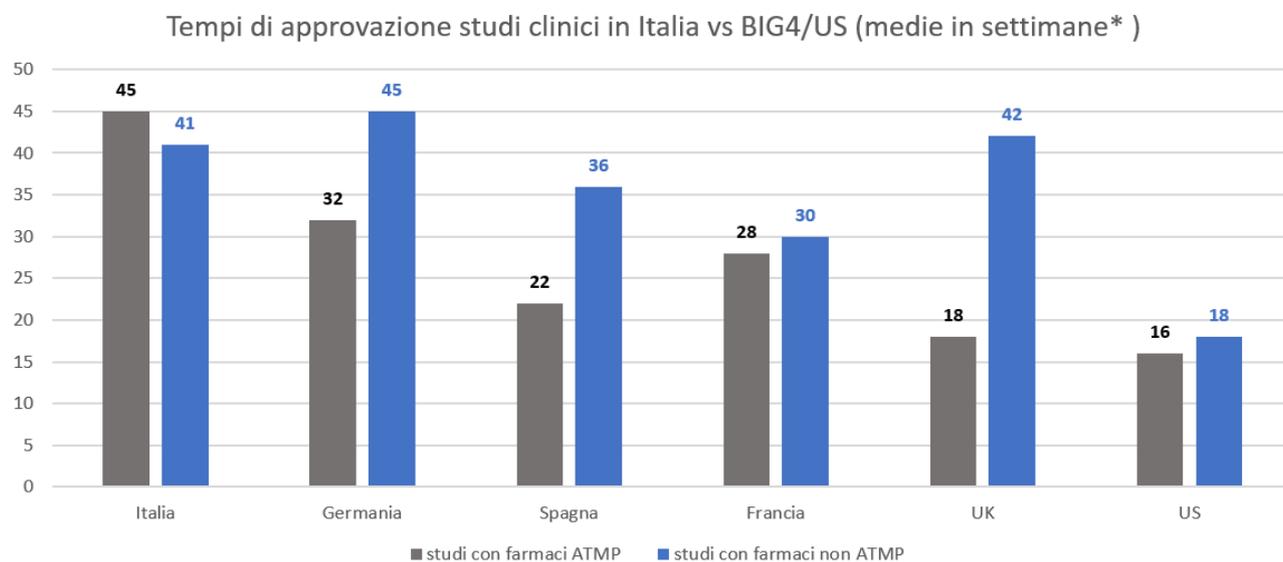


Tabella 9. Fonte: Stime ottenute da un campione di studi clinici di Aziende coinvolte nello studio di ATMP

Criticità

I ritardi, talvolta considerevoli, dovuti ai processi approvativi complessi ed articolati, rappresentano un rischio rilevante che il nostro Paese non venga considerato competitivo dai promotori privati (profit e non-profit) per strutture, organizzazione, processi. E ciò nonostante il riconosciuto elevato know-how scientifico dei ricercatori italiani. Ne conseguirebbe uno spostamento di importanti investimenti che diversamente aiuterebbero in modo consistente l'aumento dell'eccellenza della ricerca nel nostro Paese.

Assobiotec auspica la riduzione e ottimizzazione dei tempi di approvazione degli studi clinici con farmaci ATMP attraverso l'implementazione di alcune condizioni favorenti:

- un percorso di "fast track approval" che riconosca a questi (e ad altri farmaci innovativi) condizioni di vantaggio nel processo approvativo;
- il rispetto dei tempi normati per legge delle approvazioni di AIFA e dei Comitati Etici (CE);
- un processo valutativo in parallelo e non in successione dell'approvazione degli studi fra AIFA e CE ;
- una accresciuta funzionalità dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC).

3. Comitati Etici

Le nuove linee guida GCP per ATMP contengono indicazioni molto precise sul disegno delle sperimentazioni cliniche con questa tipologia peculiare di farmaci. Tali indicazioni vanno dal razionale del tipo di popolazione scelta per età, alla impossibilità talora di avere un braccio con placebo o di un braccio controllo con lo “standard of care” (spesso questo non esiste e il trattamento viene comparato a controlli storici), dal rapporto non lineare fra dose somministrata e efficacia/tollerabilità, alla chiarezza di cosa si intenda per completamento dello studio, dalla formazione specializzata degli operatori sanitari coinvolti nella sperimentazione alla informazione dettagliata ai pazienti, dalla tracciabilità e conservazione dei campioni sperimentali e dei dati generati nello studio alla protezione dei soggetti che partecipano allo studio.

Tutti questi aspetti richiedono un approccio dedicato e peculiare a livello di Comitati Etici (CE) ben distinto fra sperimentazione clinica con farmaci tradizionali e quella con farmaci ATMP e che richiede competenze specifiche vista la complessità della materia e della tipologia di prodotto in studio.

Criticità

Nonostante l'esistenza di norme di legge che precisano tempistiche e modalità di approvazione delle sperimentazioni cliniche per i CE e per le Autorità Competenti Nazionali, queste vengono talvolta disattese poiché alcuni CE aspettano l'approvazione di AIFA prima di procedere alla revisione dei CTA anziché percorrere il processo approvativo in parallelo.

Inoltre è esperienza sufficientemente comune che, in un ambito di studio collaborativo con più centri, il CE del Centro che coordina la sperimentazione possa essere contraddetto da uno dei Centri affiliati allo studio, dilatando i tempi di approvazione.

Ne conseguono tempi decisamente difforni fra CE.

Assobiotec auspica che:

- venga fortemente ridotto il numero dei CE selezionando un ristretto numero di questi per expertise peculiare;
- venga incrementata la qualità dell'iter valutativo dei CE, attraverso la selezione trasparente dei componenti per expertise;
- venga uniformata la documentazione richiesta allo sponsor per evitare la notevole variabilità fra CE di centri diversi
- venga promossa la valutazione in parallelo – come anche auspicato in precedenza per l'iter autorizzativo delle ATMP - della documentazione proposta fra CE coordinatore e CE degli altri Centri pur in attesa e nel rispetto della valutazione finale del primo;
- siano coinvolti in qualità di membri, esponenti delle Associazioni di pazienti.

Si auspica infine che le norme che regolano le tempistiche di approvazione di AIFA e dei CE siano rispettate e sottoposte ad audit valutativo costante da parte del Centro di Coordinamento Nazionale dei CE territoriali.

4. Aspetti economici delle sperimentazioni cliniche

Le Good Clinical Practices (GCP) hanno correttamente stabilito la necessità di corrispondere alle Istituzioni che approvano sperimentazioni cliniche da promotore privato quanto dovuto economicamente per l'impegno delle strutture amministrative e tecniche e del personale coinvolto. Di recente sono state inoltre condotte analisi sui costi evitati dagli stessi Centri di ricerca per aver condotto determinate sperimentazioni cliniche. Costi evitati in termini di uso terapie alternative e/o di esami comunque da richiedere e somministrare nella pratica clinica corrente.

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

Criticità

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

Assobiotec auspica:

- **Assobiotec auspica l'implementazione obbligatoria di un contratto unico fra promotore ed Ente, peraltro già redatto dopo un lungo lavoro fra Aziende e Istituzioni lo scorso anno; il coinvolgimento dei Direttori Generali a considerare le sperimentazioni un'opportunità ad alto valore aggiunto anche grazie a un'attività divulgativa sulle diverse ricadute positive degli investimenti; la richiesta di un tariffario le cui richieste economiche siano oggettivabili e che segua i principi di "Fair Market Value".**

5. Il conflitto di interessi

Il D. Lgs. 52/2019 ha emanato, fra le altre, una norma che regola – seppure in attesa di approfondite precisazioni – le caratteristiche del conflitto di interessi che può coinvolgere lo sperimentatore nei confronti del promotore privato (profit e no-profit).

Generalmente un conflitto di interessi si configura nell'eventualità di un rapporto fra sperimentatore e promotore privato, tale per cui un giudizio professionale, che coinvolga la salute dei pazienti, potrebbe essere influenzato da un interesse personale secondario. In altre ipotesi, il conflitto di interessi genera dal fatto che una stessa persona possa assumere molteplici ruoli, come ad esempio quello di medico ospedaliero e ricercatore i cui confini possono essere piuttosto labili.

D'altra parte le collaborazioni mediante partnerships pubblico-private (in forma di consulenze, finanziamenti, partecipazioni ad advisory boards) sono assai diffuse e, se inquadrate in regole adeguate, costituiscono una risorsa insostituibile, perché combinano competenze che è doveroso non disperdere affinché ne possa beneficiare lo sviluppo clinico di uno specifico farmaco e, conseguentemente, il paziente che lo assume.

Criticità

La richiesta di una *totale* assenza di qualsiasi potenziale situazione di conflitto di interessi – solo marginalmente mitigata dalla recente modifica operata dal c.d. Decreto Rilancio – potrebbe, di fatto, risultare dannosa per tutte le parti coinvolte nella sperimentazione cliniche. Essa comporterebbe infatti la perdita da parte del medico ricercatore di una rete di contatti che costituiscono una risorsa essenziale per la qualità della ricerca, in quanto motori di conoscenza e innovazione.

È appena il caso di notare come questo comporterebbe un danno al sistema Paese: le aziende del farmaco potrebbero riconoscere come difficile investire in ricerca in Italia, con conseguenze sicuramente negative sul flusso di investimenti, su avanzamento e competitività della ricerca di eccellenza nel Paese, sulla possibilità di trattare efficacemente e con maggiore prontezza i pazienti che ne hanno bisogno.

Assobiotec auspica una gestione trasparente di tutto quanto possa generare un conflitto di interessi, attraverso:

- una modulistica semplice, univoca fra le Istituzioni e aggiornabile periodicamente che permetta di dichiarare i rapporti di collaborazione;
- un registro online accessibile al pubblico dove rendere disponibile le predette dichiarazioni e dove il professionista possa essere univocamente identificato, utilizzando una tassonomia predefinita per poter classificare e confrontare adeguatamente le dichiarazioni – come avviene per esempio con la Policy 0044 di EMA, con la policy dell'OMS e di AIFA.