

# Rapporto 2015 sulla Sperimentazione Clinica del Farmaco

---

## Situazione e proposte per lo sviluppo in Regione Lombardia

---

### 1. Introduzione

“Ricerca e Sviluppo” (*Research & Development – R&D*) è il processo attraverso il quale vengono resi disponibili al paziente i medicinali e le informazioni necessarie al loro utilizzo ottimale ai fini della prevenzione e della terapia delle malattie.

Si tratta di un processo oneroso in termini di risorse umane ed economiche impiegate<sup>(1)</sup>, lungo e rischioso per quanto riguarda le probabilità di successo, strettamente dipendente dalla scienza e dalla tecnologia, collegato con l’ambiente nel quale viene condotto, secondo modalità interattive che possono essere descritte in termini di ecosistema<sup>(2)</sup>.

Per complessità e dimensioni economiche del processo, natura delle informazioni generate e numero di ricercatori e pazienti coinvolti, la sperimentazione clinica rappresenta l’attività di maggior criticità nello sviluppo del farmaco.

Essa è funzionale sia al miglioramento dell'assistenza sanitaria (grazie all'acquisizione di nuove metodiche e procedure e all'anticipato accesso all'innovazione terapeutica) che allo sviluppo economico e sociale della comunità nella quale viene condotta (grazie alle prestazioni fornite dagli enti ospedalieri ed all'attività degli operatori coinvolti).

Per queste diverse e complesse implicazioni di natura scientifica, sanitaria, economica e sociale, numerosi paesi riconoscono un interesse primario allo sviluppo, alla promozione, all'incentivazione e all'incremento dell'attività di sperimentazione clinica del farmaco.

La *R&D* del farmaco in generale, della scoperta e della sperimentazione clinica in particolare, è oggi interessata da diversi fattori che ne condizionano e orientano le dinamiche evolutive.

Comprendere tale evoluzione, analizzare i diversi processi, identificare i fattori di attrazione della ricerca e i fattori che ne influenzano la competitività, descrivere i nuovi attori della ricerca e della sperimentazione sono oggi condizioni necessarie per poter definire piani d'azione per lo sviluppo della sperimentazione clinica a livello sia nazionale che regionale.

### **1.1. Evoluzione delle priorità della ricerca del farmaco**

Con la scadenza della protezione brevettuale per la quasi totalità dei farmaci indicati per la terapia delle malattie ad elevata diffusione, introdotti in commercio dagli anni novanta, è oggi possibile trattare con farmaci a brevetto scaduto numerosi pazienti ad un costo significativamente minore rispetto al passato.

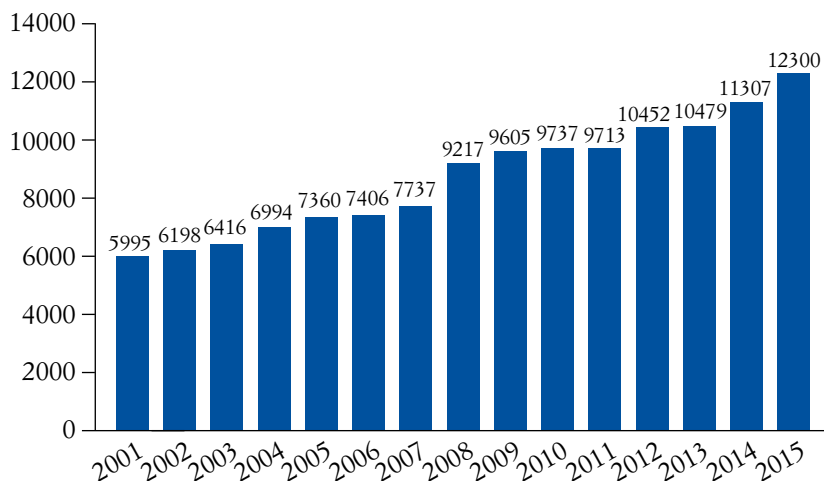
Il costo necessario per sviluppare un nuovo farmaco fino alla sua commercializzazione è stimato al novembre 2014 in 2.558 milioni US\$, più che raddoppiato rispetto alla precedente stima di 802 milioni US\$ (pari a 1044 milioni US\$ nel 2013) del 2003<sup>(1)</sup>. Per giustificare prezzi in grado di remunerare l'investimento sostenuto dall'impresa diviene pertanto necessario innovare la terapia, ovvero fornire benefici incrementali nei confronti delle alternative terapeutiche.

L'innovazione terapeutica (e il suo grado di espressione, da modesto ad importante) dipende dalla presenza di bisogni medici non ancora soddisfatti e dalla possibilità di offrire risposta a tali bisogni aggiungendo beneficio alla terapia esistente. Le malattie rare e quelle oncologiche, espressione di bisogni medici non soddisfatti o residuali nonostante la disponibilità di terapia, rappresentano oggi le aree di maggior attrattività da parte della ricerca farmaceutica che intende perseguire l'innovazione terapeutica.

### 1.1.1. Pipeline 2015

L'evoluzione della dimensione totale della *Pipeline R&D* del farmaco nel periodo 2001–2015 è descritta in *figura 1*<sup>(3)</sup>.

**Figura 1** - Evoluzione del numero di composti in sviluppo nel periodo 2001-15



Fonte: Citeline, 2015<sup>(3)</sup>

Nel 2015 il numero di composti in sviluppo è incrementato di quasi il 10% ed è più che raddoppiato rispetto al 2001.

Assumendo che il tasso di attrito rimanga invariato, l'attività di sperimentazione clinica del farmaco è destinata ad incrementare significativamente nei prossimi anni e i Paesi interessati avranno accesso a maggiori opportunità di partecipare a tale sviluppo, in presenza di appropriate condizioni di attrazione e competitività.

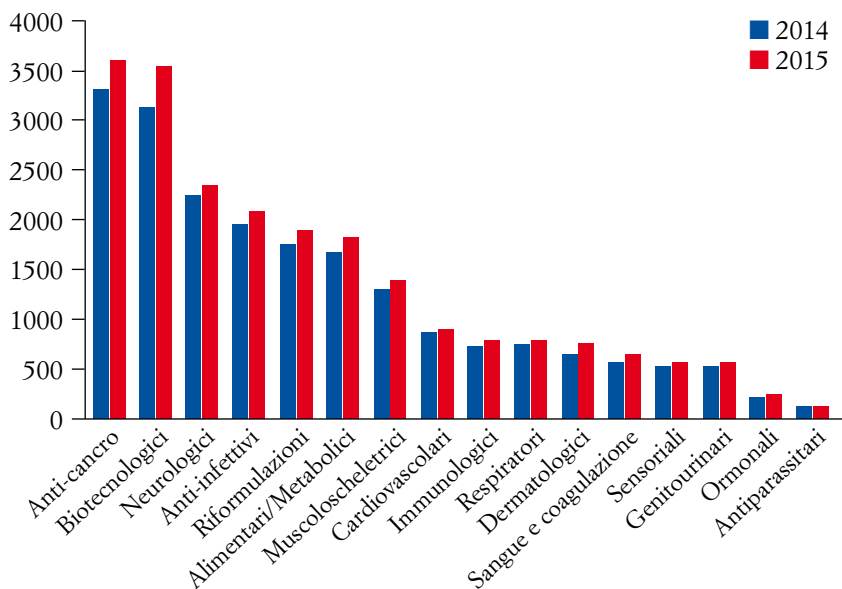
Le classi terapeutiche interessate e la loro evoluzione rispetto al 2014 sono rappresentate in *figura 2*<sup>(3)</sup>.

I farmaci indicati per il trattamento delle malattie neoplastiche rappresentano quasi la metà dei composti totali in sviluppo.

Nel 2014 la FDA ha approvato 44 nuovi farmaci (39 di origine chimica e 5 di origine biotecnologica)<sup>(4)</sup>. Il 41% dei farmaci approvati era classificato come orfano e indicato per condizioni rare.

Le categorie terapeutiche di tali farmaci sono riportate in *tabella 1*. Nelle malattie rare e oncologiche l'80% ed il 50% rispettivamente dei nuovi farmaci presentava un nuovo meccanismo di azione.

**Figura 2 - Distribuzione dei composti in sviluppo nella Pipeline 2015**



Fonte: Citeline, 2015<sup>(3)</sup>

**Tabella 1 - Nuovi farmaci approvati da FDA nel 2014<sup>(4)</sup>**

Categoria terapeutica	N. Farmaci approvati	% del totale	Nuovi meccanismi di azione
Malattie infettive	12	27	4
Neoplasie	8	18	4
Malattie rare	5	11	4
Sistema endocrino	4	9	0
Sistema nervoso	4	9	1
Ematologia	3	7	0
Respiratorio	3	7	1
Cardiovascolare	2	5	1
Sistema digestivo	2	5	1
Sistema immunitario	1	2	0

Fonte: Forbes, 2015<sup>(4)</sup>

**Tabella 2 - Evoluzione del numero delle sperimentazioni cliniche per malattie rare in Italia**

(ND = Dato Non Disponibile)

Anno	Sperimentazioni cliniche	Sperimentazioni cliniche per malattie rare	%
2004	624	17	2,7
2005	664	41	6,2
2006	778	41	5,3
2007	796	39	4,9
2008	880	60	6,8
2009	761	61	8,0
2010	670	ND	ND
2011	676	ND	ND
2012	697	ND	ND
2013	583	117	20,1

Fonte: Rapporto Nazionale 2005 e 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK

Il significativo incremento dello sviluppo di farmaci indicati per il trattamento di malattie rare è confermato anche in Italia, dove la percentuale delle sperimentazioni cliniche con farmaci indicati per il trattamento di malattie rare è aumentato dal 2,7% del 2004 al 20,1% del 2013<sup>(5)</sup>. Nel 2013, 117 delle 583 sperimentazioni cliniche avviate interessavano malattie rare (*tabelle 2 e 3*)<sup>(5)</sup>.

**Tabella 3 - Sperimentazioni cliniche per malattie rare in Italia nel 2013**

Fase	2013	
	Sperimentazioni cliniche	%
Fase II	47	40,2
Fase III	46	39,3
Fase I	20	17,1
Fase IV	4	3,4
Bioeq / Biod	0	0,0
<b>Totale</b>	<b>117</b>	<b>100,0</b>

Fonte: 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia

### 1.1.2. WHO Priority Medicine and Pharmaceutical Gap

Una prospettiva diversa per quanto riguarda le priorità della ricerca farmaceutica è presentata nel Rapporto *Priority Medicines for Europe and the World* (Farmaci Prioritari per L'Europa e per il Mondo) 2013<sup>(6)</sup>.

Tale Rapporto, realizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in collaborazione con altre istituzioni interessate alla ricerca sanitaria e fondato su una metodologia sistematica per la definizione delle priorità, presenta delle raccomandazioni di sviluppo dei farmaci intese a promuovere la salute pubblica. Si tratta di un aggiornamento del rapporto originario *Priority Medicines for Europe and the World* del 2004 che prende in considerazione i cambiamenti intervenuti in termini di salute globale e di innovazione farmaceutica dal 2004, allo scopo di affrontare meglio le esigenze, attuali e future, dei pazienti.

Il Rapporto analizza l'innovazione farmaceutica dal punto di vista della salute pubblica globale per l'Europa e per il mondo, sulla base dei principi di equità ed efficienza. In questa analisi, per identificare le aree prioritarie di ricerca, sono stati applicati quattro criteri tra loro correlati:

1. il peso stimato per l'Europa e globale delle malattie;
2. i fattori di rischio comuni suscettibili di intervento farmacologico che hanno un impatto su molte malattie con peso elevato;
3. la previsione della evoluzione in termini di peso delle malattie, formulata sulla base dei cambiamenti epidemiologici e demografici verificatisi in Europa e nel mondo;
4. il principio della "solidarietà sociale" applicato alle malattie per le quali attualmente non vi sono incentivi commerciali per lo sviluppo di trattamenti.

Individuati in questo modo le malattie e i fattori di rischio, sono stati identificati i "gap" farmaceutici eventualmente a questi associati. Sono definiti *gap* farmaceutici, per una determinata malattia o condizione, le situazioni in cui:

- i trattamenti farmaceutici per quella condizione risulteranno a breve inefficaci (ad es. a causa della farmacoresistenza);
- il meccanismo di somministrazione o la formulazione non è adatta al gruppo di pazienti candidati al trattamento;
- non esiste un farmaco efficace o i farmaci a disposizione non

sono sufficientemente efficaci (ad es. per mancanza di conoscenza scientifica di base o per mancanza di incentivi economici).

Nell'identificare i *gap* farmaceutici che hanno un impatto sulla salute delle persone in Europa è stata posta una particolare attenzione sull'individuazione delle necessità di ricerca che interessino anche il resto del mondo. Questa "comunanza di interesse" è un importante aspetto di questo progetto, che fa da ponte tra l'Europa e il resto del mondo, sia nel rapporto del 2004, sia in quello aggiornato al 2013.

Per l'individuazione delle priorità della ricerca farmaceutica per il periodo 2014-2020, sono stati utilizzati i dati del *database Global Burden of Disease* dell'OMS e dell'*Institute of Health Metrics* degli Stati Uniti, allo scopo di individuare le più importanti patologie in termini di peso della malattia, così come i fattori di rischio di maggior rilievo in Europa e nel mondo. Sono state ottenute dall'OMS, dall'UE e da altre fonti ufficiali informazioni sulle possibili minacce per la salute pubblica.

I *gap* farmaceutici sono stati individuati sulla base di uno studio approfondito delle malattie e dei fattori di rischio. Ciò ha comportato l'utilizzo di dati sull'efficacia dei trattamenti attuali provenienti da molteplici fonti, tra cui il *database* Cochrane e altri *database*, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), rapporti OMS e fonti provenienti dall'industria. Sono state inoltre affrontate e trattate quattro tematiche trasversali ai diversi interventi (*tabella 4*) ed esaminati gli elementi in grado di favorire o ostacolare l'innovazione (*tabella 5*).

L'elenco delle condizioni di malattia o di rischio per le quali sono stati identificati *gap* farmaceutici dal Rapporto *Priority Medicines for Europe and the World* è riportato in *tabella 6*.

Benché dall'originario rapporto del 2004 sui farmaci prioritari siano stati compiuti progressi sostanziali nella diagnostica e nello sviluppo

---

**Tabella 4 - Tematiche trasversali nell'identificazione della priorità nei farmaci**

1. Farmaci prioritari per i bambini
2. Farmaci prioritari per le donne
3. Farmaci prioritari per gli anziani
4. Medicina stratificata e farmacogenomica

---

---

**Tabella 5 - Nuovi approcci per la promozione dell'innovazione farmaceutica**

1. *Partnerships* pubblico – privato ed innovazione
  2. Strutture regolatorie a supporto dell'innovazione farmaceutica
  3. Prezzo e rimborso dei medicinali
  4. Dati provenienti dalla ricerca in *real-life* e progresso dell'innovazione farmaceutica basato sull'analisi critica delle pregresse esperienze
  5. Coinvolgimento di pazienti e cittadini
- 

**Tabella 6 - Elenco in ordine di priorità delle condizioni di malattia o rischio che rappresentano *gap* farmaceutici**

1. Resistenza agli antibatterici
  2. Pandemia influenzale
  3. Malattia cardiaca ischemica
  4. Diabete
  5. Neoplasie
  6. Ictus
  7. HIV/AIDS
  8. Tubercolosi
  9. Malattie tropicali neglette
  10. Malaria
  11. Malattia di Alzheimer e altre forme di demenza
  12. Osteoartrite
  13. Broncopneumopatia cronica ostruttiva
  14. Disturbi da abuso di alcol ed epatopatia alcolica
  15. Depressione post-parto
  16. Malattie associate all'uso di tabacco
  17. Obesità
  18. Malattie rare
  19. Diarrea
  20. Perdita dell'udito
  21. Polmonite
  22. Patologie perinatali
  23. Dolore lombosacrale
-



dei farmaci in talune aree cliniche, i *gap* farmaceutici sono ancora numerosi e ne sono stati individuati di nuovi. Al fine di colmarli, il Rapporto fornisce suggerimenti per poter elaborare programmi di ricerca aggiornati e formulare delle politiche di sostegno.

## 1.2. Evoluzione della sperimentazione clinica del farmaco

La sperimentazione clinica dei farmaci è un'attività strettamente collegata con l'ambiente scientifico, medico, sanitario, economico e sociale nella quale viene condotta.

Tale ambiente si è profondamente modificato negli ultimi anni:

- il paziente ha progressivamente acquisito consapevolezza del proprio ruolo sia nell'orientare le decisioni sulla ricerca che nel guidare esso stesso la ricerca<sup>(7)</sup>;
- i sistemi informatici consentono di analizzare a livello analitico i dati sia delle prestazioni sanitarie che dei giudizi e delle valutazioni espressi dai pazienti su salute, malattia e terapia nella rete e nei social *network* (*Big Data*);
- i sistemi sanitari ed assicurativi che acquistano le prestazioni sanitarie hanno acquisito consapevolezza sull'opportunità di verificare il valore dei farmaci nelle reali condizioni di utilizzo attraverso sistemi informatici o con studi pragmatici;
- l'accademia ha acquisito un ruolo di rilievo nel processo di scoperta del farmaco, come evoluzione dal processo di ricerca<sup>(8)</sup>.

L'evoluzione di questo ambiente ha profonde implicazioni per la ricerca in generale e la sperimentazione clinica dei farmaci in particolare.

I farmaci sono scoperti in numero e percentuale sempre maggiore in ambito accademico e sviluppati dalle grandi aziende farmaceutiche attraverso modalità collaborative.

Per decenni la grande parte della *R&D* del farmaco (compresa la sperimentazione clinica, della quale l'industria era lo *sponsor* primario) è stata condotta in via esclusiva dall'industria del farmaco. Da alcuni anni sono emersi altri attori – alcuni in parte tradizionali, come accademia, sanità e operatori sanitari in generale, altri assolutamente nuovi, quali fondazioni, *charities* e *network* di pazienti – che stanno acquisendo un ruolo di guida ed indirizzo su diverse fasi del processo di *R&D* ed in particolare nella sperimentazione clinica.

La sperimentazione clinica non commerciale (definita in diversi modi, come indipendente, *no profit*, istituzionale, etc) rappresenta oggi una

componente di importanza progressivamente maggiore nel processo di *R&D* del farmaco. Questa pertanto deve essere considerata come somma di attività ed esperienze diverse, espressione anche di prospettive ed interessi diversi e non più come un progetto industriale ad esclusiva guida farmaceutica.

La sperimentazione clinica controllata condotta su popolazioni ristrette ed omogenee in condizioni di assistenza controllate, per decenni alla base sia delle decisioni di autorizzazione e di rimborso, viene oggi sempre più limitata all'esclusivo dominio regolatorio, mentre le decisioni sul valore del farmaco, sul suo prezzo e sul suo rimborso sono sempre più dipendenti dalla disponibilità di dati ed informazioni generate nelle reali condizioni di uso e nello specifico contesto di assistenza, sia con metodi sperimentali (sperimentazione clinica pragmatica) che osservazionali utilizzando *database* e registri.

### **1.3. Fattori di attrattività per la sperimentazione clinica del farmaco**

La sperimentazione clinica per sviluppare la *pipeline* 2015 *R&D* del farmaco<sup>(3)</sup> è condotta in un contesto sempre più globale e competitivo, nel quale paesi da sempre coinvolti nello sviluppo del farmaco e nuovi paesi emergenti stanno adeguando le proprie infrastrutture di ricerca a livello nazionale e locale al fine di partecipare con quote maggiori allo sviluppo dei nuovi farmaci.

Lo sviluppo clinico del farmaco, realizzato attraverso sperimentazioni cliniche sia nella frase precedente che seguente all'immissione in commercio, rappresenta la fase economicamente più onerosa dell'intero processo di *R&D*.

Nel 2014 l'investimento complessivo dell'industria farmaceutica e biotecnologica in ricerca e sviluppo di nuovi farmaci a livello mondiale è stimato in 141 miliardi US\$ ed è stimato in 145 miliardi US\$ nel 2015 (*tabella 7*) e in 155 miliardi US\$ nel 2018<sup>(9)</sup>.

In considerazione del valore economico e tecnologico correlato all'attività di sperimentazione clinica del farmaco, stimato in oltre il 50% dell'investimento complessivo in *R&D* del farmaco<sup>(10)</sup>, la competizione tra i diversi paesi per intercettare le attività e le risorse correlate è in costante aumento ed estesa ad un numero progressivamente crescente di nazioni, attraverso iniziative volte a migliorare infrastrutture di ricerca, formazione degli operatori, cultura e sensibilità della popolazione.

L'identificazione e l'analisi dei fattori di attrattività e di competitività della sperimentazione clinica del farmaco rappresentano la premessa

**Tabella 7 - Evoluzione dell'investimento complessivo in R&D dell'industria farmaceutica mondiale, 2004 – 2018 (Consuntivo 2004 – 2012, Stime 2013 – 2018)**

Anno	US\$ Miliardi	Variazione %
2006	108	
2007	120	10,7
2008	129	7,9
2009	127	-1,5
2010	129	1,0
2011	136	5,4
2012	134	-1,2
2013	137	2,1
2014	141	3,2
2015	145	2,5
2016	148	2,3
2017	151	2,3
2018	155	2,1
2019	158	2,1
2020	162	2,3

Fonte: EvaluatePharma 2014

per avviare programmi di sviluppo e miglioramento, sia a livello di singole regioni, come avvenuto nel caso della Regione Toscana<sup>(11)</sup>, che nazionali, come dimostra l'esperienza del Regno Unito e della Francia.

Sono state identificate 4 diverse proposte di fattori di attrattività pubblicate in letteratura negli ultimi 5 anni:

- 1) Del Vecchio M, et al. Bocconi 2012
- 2) Kerney AT, 2010
- 3) LEEM, 2012
- 4) Gehring M, et al. SAT – EU 2013

#### **1) Del Vecchio M, et al. Bocconi 2012**

Un'analisi dei determinanti della competitività dell'Italia per l'attività di sperimentazione clinica dei farmaci condotta da imprese farmaceu-

tiche è stata condotta attraverso la valutazione dei criteri delle imprese per la selezione dei paesi in cui condurre attività di ricerca clinica (tabella 8)<sup>(12)</sup>.

**Tabella 8 - Criteri adottati dalle imprese per la selezione dei Paesi e dei Centri in cui condurre attività di ricerca clinica**

<b>1. Dimensioni del mercato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Popolazione</i></li> <li>• <i>Incidenza delle patologie</i></li> <li>• <i>Consistenza obiettivi di reclutamento</i></li> <li>• <i>Dimensione del mercato (domanda)</i></li> </ul>
<b>2. Efficienza</b>	
a. Pianificabilità	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Costanza, standardizzazione e certezza dei tempi di risposta dei diversi Centri nel Paese</i></li> <li>• <i>Percentuale di centri attivi negli studi ma non arruolanti</i></li> <li>• <i>Capacità di arruolamento dei centri</i></li> </ul>
b. Tempestività	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Start up duration: tempi complessivi di attivazione dei Centri coinvolti nel Paese</i></li> <li>• <i>Tempi di reclutamento pazienti</i></li> </ul>
c. Qualità del dato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Costi del data cleaning</i></li> <li>• <i>Queries</i></li> <li>• <i>Dati non valutabili</i></li> </ul>
d. Costi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Costo della gestione della sperimentazione</i></li> <li>• <i>Costo per paziente</i></li> </ul>
<b>3. Qualità</b>	
a. Risorse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Qualità della produzione scientifica</i></li> <li>• <i>Esperienza dello staff</i></li> <li>• <i>Meccanismi di coinvolgimento dello staff nello studio</i></li> <li>• <i>Reputation e competenze dello sperimentatore principale</i></li> <li>• <i>Proattività sperimentatore principale</i></li> </ul>
b. Strutture	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Qualità nelle cure</i></li> <li>• <i>Qualità nella gestione dei documenti fonte</i></li> <li>• <i>Location</i></li> <li>• <i>Coordinamento tra sperimentatori e Comitato Etico</i></li> </ul>
c. Meccanismi operativi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aderenza al protocollo</i></li> <li>• <i>Raccolta consenso informato</i></li> <li>• <i>Registrazione Eventi Avversi</i></li> </ul>
d. Gestione del farmaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Procedure di gestione del farmaco: conservazione, dispensazione</i></li> <li>• <i>Adeguatezza strutturale della farmacia</i></li> </ul>

Fonte: Rapporto OASI 2012

## 2) Kerney et al. 2010

Un'analisi comparativa dei medesimi determinanti è stata condotta da *AT Kerney* nel 2007 ed aggiornata nel 2010. I criteri identificati sono riportati in *tabella 9*<sup>(13)</sup>.

**Tabella 9** - Categoria, peso e fattori dell'attrattività di un Paese per la sperimentazione clinica del farmaco

Categoria	Peso (%)	Fattori
1. Efficienza dei costi	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficienza dei costi del lavoro</li> <li>• Efficienza dei costi delle strutture e del viaggio</li> </ul>
2. Pool di pazienti	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensione e disponibilità di <i>pool</i> di pazienti adatti</li> </ul>
1. Condizioni regolatorie	20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visibilità nei confronti della <i>Food and Drug Administration</i></li> <li>• Leggi del Paese</li> <li>• Efficacia della protezione della proprietà intellettuale</li> </ul>
2. Competenze rilevanti	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di organizzazioni di ricerca clinica</li> <li>• Numero di <i>trial clinici</i></li> <li>• Dimensione e disponibilità di forza lavoro qualificata ed esperta</li> </ul>
3. Attrattività commerciale	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potenziale di vendita in ambito farmaceutico</li> </ul>
4. Infrastrutture e stabilità	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infrastrutture sanitarie</li> <li>• Infrastrutture del Paese</li> <li>• Fattori di rischio del Paese</li> </ul>

Fonte: *AT Kerney, Executive Agenda 2010*

## 3) Leem - French Association of Pharmaceutical Companies

Da 15 anni, l'associazione delle imprese farmaceutiche francesi conduce ogni 2 anni un'analisi quantitativa e qualitativa sul livello di attrattività della Francia nei confronti della sperimentazione clinica con gli altri paesi europei e con gli Stati Uniti d'America con i quali compete per tale attività, utilizzando 5 indicatori<sup>(14)</sup>.

- **Indicatori quantitativi**

- a. Livello di reclutamento, descritto da 3 variabili:
  - i. numero di sperimentazioni cliniche
  - ii. numero di pazienti per sperimentazione clinica
  - iii. numero di pazienti reclutati per centro di sperimentazione clinica.
- b. Velocità di reclutamento: definita dal numero di pazienti reclutati per centro di sperimentazione clinica e per mese.

- **Indicatori qualitativi**

- a. Produttività della ricerca clinica: valutata attraverso 4 criteri:
  - i. attrattività del costo di sviluppo clinico
  - ii. qualità degli sperimentatori
  - iii. velocità di reclutamento
  - iv. raggiungimenti dei *target* di reclutamento
- b. Attrattività del mercato: definite sulla base di 2 criteri:
  - i. rilevanza del mercato
  - ii. rilevanza delle autorità regolatorie
- c. Qualità delle infrastrutture e del sistema sanitario, descritte da 4 criteri:
  - i. rilevanza degli esperti clinici
  - ii. qualità dell'assistenza sanitaria
  - iii. organizzazione della ricerca clinica
  - iv. semplicità delle procedure autorizzative a livello amministrativo

#### 4) Gehring M, et al. SAT – EU 2013

La più recente analisi dei determinanti della selezione dei centri sperimentali per l'attività di sperimentazione clinica dei farmaci in Europa condotta da imprese farmaceutiche, promotori non industriali e CRO è stata realizzata nell'ambito del SAT-EU Study<sup>(15)</sup>, che ha identificato 19 criteri correlati a 4 categorie: ambiente, investigatore, ospedale, costi.

- a. **Fattori correlati all'ambiente regionale**

- dimensioni del mercato
- numero di pazienti eleggibili
- velocità di approvazione dei Comitati Etici

- incentivi finanziari e fiscali
- costo di esecuzione della sperimentazione clinica
- sistema e reti di gestione della malattia
- rilevanza istituzionale del Paese

**b. Fattori correlati all'ospedale**

- esperienza e addestramento del personale dello studio
- conoscenze linguistiche del personale dello studio
- strumentazioni necessarie per lo studio (laboratori, *imaging*)
- processo di *Quality Assurance* dell'ospedale
- sistemi di approvazione e gestione dei contratti
- precedente esperienza con l'ospedale

**c. Fattori correlati allo sperimentatore**

- interesse dello sperimentatore
- precedente esperienza in studi analoghi
- carico di lavoro concomitante
- precedenti prestazioni di reclutamento e mantenimento in studio
- pubblicazioni

**d. Costi**

- costo di esecuzione dello studio in Regione per una fase 2
- costo di esecuzione dello studio in Regione per una fase 3

## 1.4 Obiettivo del Rapporto

Obiettivo primario del *Rapporto 2014 sulla Sperimentazione Clinica del Farmaco in Regione Lombardia* è descrivere la situazione della sperimentazione clinica del farmaco nella Regione riferita all'anno 2014 in riferimento alla situazione nazionale ed europea.

Obiettivi secondari sono descrivere:

- a. l'evoluzione nel periodo 2000 – 2014 dell'attività di sperimentazione clinica condotta a livello regionale
- b. l'infrastruttura della sperimentazione clinica del farmaco a livello regionale
- c. gli elementi abilitanti presenti a livello regionale per lo sviluppo della sperimentazione clinica del farmaco
- d. gli elementi abilitanti da sviluppare a livello regionale per lo sviluppo della sperimentazione clinica del farmaco

Non sono oggetto del presente rapporto:

- le sperimentazioni cliniche relative a dispositivi
- gli studi clinici non sperimentali (studi osservazionali sul farmaco)

---

## 2. Metodi e materiali

La descrizione della situazione della sperimentazione clinica del farmaco in Regione Lombardia riferita all'anno 2014 e della sua evoluzione nel periodo 2005 – 2014 viene realizzata attraverso:

- consultazione delle fonti di dati disponibili al 31.3.2015
- elaborazione di dati reperiti in tali fonti
- descrizione in forma tabellare dei dati e delle elaborazioni.

### 2.1. Fonti

Sono state utilizzate fonti di informazione di pubblico dominio relative all'ultimo anno disponibile per la situazione riferita al 2014 in assenza di altro dato e agli anni precedenti per la descrizione dell'evoluzione.

Le fonti utilizzate sono state:

- Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali AIFA:
  - ultimo anno disponibile: 2013 (pubblicato il 30.12.2014)
  - evoluzione dall'anno 2005 al 2013
- *Database* EUDRA-CT dell'Unione Europea

### 2.2. Tabelle

La descrizione della situazione della sperimentazione clinica del farmaco a livello regionale riferita all'anno 2014 e della sua evoluzione nel periodo 2005 – 2014 viene rappresentata attraverso la produzione di tabelle.

Per l'elaborazione dei dati sono stati considerati aspetti quantitativi e qualitativi della sperimentazione clinica del farmaco identificati dal Gruppo di Progetto.

- Indicatori quantitativi della sperimentazione clinica condotta in Regione Lombardia:
  - i. numero di nuovi studi in fase reclutamento nell'anno
  - ii. numero di nuovi centri in fase reclutamento nell'anno
  - iii. numero di pazienti randomizzati agli studi nell'anno
  - iv. fatturato complessivo regionale nell'anno



- Indicatori qualitativi della sperimentazione clinica condotta in Regione Lombardia

- i. tempo medio di autorizzazione dei Comitati Etici
- ii. tempo medio di stipula dei contratti
- iii. tempo complessivo di apertura dei centri di sperimentazione
- iv. esito delle ispezioni delle autorità regolatorie

Solo per alcuni di questi indicatori sono disponibili informazioni riferibili al 2014. Informazioni aggiuntive saranno ricercate per le successive edizioni del presente rapporto.

---

### 3. Risultati

I risultati relativi alla situazione della sperimentazione clinica in Lombardia sono stati analizzati con riferimento alla situazione:

- a. europea
- b. nazionale

#### 3.1. Situazione dell'Attività di Sperimentazione clinica del farmaco in Europa

La natura dello *sponsor* (commerciale e non commerciale) delle sperimentazioni cliniche e il confronto del numero di sperimentazioni cliniche tra i maggiori 5 Paesi dell'Unione Europea è riportato in *tabella 10*.

Si segnala che il numero di sperimentazioni cliniche riferite ai diversi anni sono diverse rispetto a quelle riportate nei Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica Medicinali, a motivo del diverso parametro considerato.

L'Italia risulta – indipendentemente dalla popolazione – il Paese con il numero più elevato di sperimentazioni cliniche non commerciali (seppure in significativa riduzione nel 2013) e con la minor percentuale di sperimentazioni cliniche commerciali.

#### 3.2. Situazione dell'attività di sperimentazione clinica del farmaco in Italia

La situazione dell'attività di sperimentazione clinica in Italia è stata analizzata utilizzando i dati del 13° Rapporto nazionale Sperimentazione Clinica Medicinali (*tabella 11*)<sup>(5)</sup>.

Rispetto al picco del numero di sperimentazioni cliniche del

**Tabella 10** - Confronto del numero complessivo di sperimentazioni cliniche registrate al 2.2013 tra i 5 maggiori Paesi europei secondo la natura dello *sponsor*

Paese	SC Commerciali	SC non commerciali	% Non comm / Totale	SC Totali	% SC commerciali su totale SC UE
Francia	4863	1581	24,5	6464	8,1
Germania	8611	1810	17,3	10450	14,4
Italia	4185	2480	37,4	6677	7,0
Spagna	4517	1422	23,9	5965	7,6
Regno Unito	6935	2359	25,2	9351	11,6
<b>Totale 5 Paesi</b>	<b>22111</b>	<b>9652</b>		<b>38907</b>	
Totale UE	59696	15749	20,9	75840	59696

EUDRA – CT dati al 2.2013

2008, la quantità di studi avviati nel 2013 presenta una riduzione del 33,75%<sup>(5)</sup>.

Dal 2004 al 2013 la percentuale di sperimentazioni cliniche registrate da AIFA in Italia rispetto al numero di sperimentazioni cliniche registrate dal *Database* EUDRA-CT si è ridotta di 2,4 punti<sup>(16)</sup> (*tabella 12*).

Il numero di sperimentazioni cliniche riferite ai diversi anni è diverso rispetto a quello riportato nel Rapporto Nazionale Sperimentazione Clinica Medicinali<sup>(5)</sup>, a motivo del diverso metodo di calcolo. Lo scopo del metodo da noi attuato è di osservare una tendenza e non descrivere il fenomeno in termini assoluti.

I dati presentati nel 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia sono riportati in *tabella 13*.

La distribuzione del numero di sperimentazioni cliniche secondo le fasi di sviluppo del farmaco è riportata in *tabella 14*.

La distribuzione del numero di sperimentazioni cliniche per natura della *sponsor* è riportata in *tabella 15*.

In sintesi, i dati relativi all'attività di sperimentazione del 2013 evidenziano:

- il raddoppio della fase 1 rispetto agli anni precedenti: poiché

**Tabella 11** - Evoluzione del numero di sperimentazioni cliniche avviate in Italia dal 2000

Anno	Sperimentazioni cliniche	Evoluzione annuale (%)
2000	557	
2001	605	8,6
2002	560	-7,4
2003	568	1,4
2004	624	9,9
2005	664	6,4
2006	778	17,2
2007	796	2,3
2008	880	10,6
2009	761	-13,5
2010	670	-12,0
2011	676	0,9
2012	697	3,1
2013	583	-16,4
<b>Totale</b>	<b>9.419</b>	

Fonte: 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK

dei 68 studi di fase 1 quelli con volontari sani sono complessivamente 11 (pari al 16%), sembrerebbe che la maggioranza di tali studi (oltre l'80% dei casi) sia riferibile a sperimentazioni cliniche condotte su pazienti con malattie oncologiche

- una riduzione di quasi il 30% degli studi di fase 4, nell'ambito dei quali sono compresi anche gli studi di ricerca non commerciale finalizzati alla verifica comparativa del valore del farmaco nelle condizioni correnti di utilizzo (studi in *Real Life*), che rappresentano una delle aree strategiche di sviluppo della sperimentazione clinica
- una riduzione rilevante sia in numeri assoluti (pari a 86 sperimentazioni cliniche) che percentuale (pari ad oltre il 38%) degli studi con *sponsor* non commerciale.

**Tabella 12** - Percentuale del numero di sperimentazioni cliniche avviate in Italia per anno rispetto ai Paesi dell'Unione Europea (anni 2004 – 2013)

Anno	Sperimentazioni cliniche UE	Sperimentazioni cliniche in Italia	% Italia / UE
2004	4613	624	13,5
2005	6214	664	10,7
2006	7124	778	10,9
2007	7987	796	10,0
2008	9334	880	9,4
2009	6441	761	11,8
2010	5914	670	11,3
2011	6011	676	11,2
2012	5399	697	12,9
2013	5406	583	10,8
<b>Totale</b>	<b>64443</b>	<b>7129</b>	<b>11,1</b>

*EUDRA-CT, 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK*

**Tabella 13** - Percentuale del numero di sperimentazioni cliniche avviate in Italia per anno rispetto ai paesi dell'Unione Europea (anni 2009 – 2013) riportata dal 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia

Anno	Sperimentazioni cliniche UE	Sperimentazioni cliniche in Italia	% Italia / UE
2009	4.609	761	16,5
2010	4.153	670	16,1
2011	4.127	676	16,4
2012	3.943	697	17,7
2013	3.383	583	17,2

*Fonte: 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia*

### 3.3. Situazione dell'attività di sperimentazione clinica del farmaco in Lombardia

Nel 2012 sono state avviate in Lombardia 394 sperimentazioni cliniche sul farmaco. Si tratta dell'unico anno puntuale per il quale sono

**Tabella 14** - Numero di sperimentazioni cliniche (SC) avviate in Italia per anno e per fase di sviluppo

Anno	Fase I		Fase II		Fase III		Fase IV		Bioeq / Biod		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%	SC	%
2009	43	5,7	284	37,3	300	39,4	127	16,7	7	0,9	761	100,0
2010	53	7,9	250	37,3	283	42,2	79	11,8	5	0,7	670	100,0
2011	46	6,8	261	38,6	284	42,0	82	12,1	3	0,4	676	100,0
2012	41	5,9	258	37,0	308	44,2	87	12,5	3	0,4	697	100,0
2013	68	11,7	192	32,9	267	45,8	55	9,4	1	0,2	583	100,0
<b>Totale</b>	<b>251</b>	<b>7,4</b>	<b>1.245</b>	<b>36,8</b>	<b>1.442</b>	<b>42,6</b>	<b>430</b>	<b>12,7</b>	<b>19</b>	<b>0,6</b>	<b>3.387</b>	<b>100,0</b>

13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia

**Tabella 15** - Numero di sperimentazioni cliniche (SC) avviate in Italia per anno e per natura dello *sponsor*

Anno	Profit		Non Profit		Totale	
	SC	%	SC	%	SC	%
2009	443	58,2	318	41,8	761	100,0
2010	431	64,3	239	35,7	670	100,0
2011	441	65,2	235	34,8	676	100,0
2012	472	67,7	225	32,3	697	100,0
2013	444	76,2	139	23,8	583	100,0
Totale	2.231	65,9	1.156	34,1	3.387	100,0

13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia

disponibili dati (in parte recuperabili per gli altri anni attraverso elaborazione dei numeri progressivi delle sperimentazioni cliniche) (*tabella 16*).

Più del 50% delle sperimentazioni cliniche del farmaco avviati in Italia nel 2012 prevedono la loro realizzazione anche in centri di sperimentazione clinica della Lombardia.

Il numero progressivo delle sperimentazioni cliniche del farmaco condotte in Lombardia e riferite agli anni disponibili è riportato in *tabella 17*.

La classifica delle regioni italiane per numero assoluto di spe-

**Tabella 16 - Numero e percentuale di sperimentazioni cliniche (SC) per anno avviate in Lombardia rispetto all'Italia**

(ND = Dato Non Disponibile)

Anno	SC Anno	Lombardia	%
2000	557	ND	ND
2001	605	ND	ND
2002	560	ND	ND
2003	568	ND	ND
2004	624	ND	ND
2005	664	ND	ND
2006	778	ND	ND
2007	796	ND	ND
2008	880	ND	ND
2009	761	ND	ND
2010	670	ND	ND
2011	676	ND	ND
2012	697	394	56,5
2013	583	ND	ND
Totale	9419	ND	ND

Fonte: Rapporti Nazionali sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK

rimentazioni cliniche del farmaco e per numero ponderato per la popolazione (sperimentazioni cliniche del farmaco per milione di abitanti) è riportata in *tabella 18*.

La descrizione della Ricerca *no Profit* in Regione Lombardia è riportata in *tabella 19*.

### 3.4. Infrastruttura regionale per la sperimentazione clinica dei farmaci

L'infrastruttura regionale per la sperimentazione clinica dei farmaci comprende:

- Centri di sperimentazione clinica
  - con *Clinical Trial Unit / Data Center* o equivalenti
  - senza *Clinical Trial Unit / Data Center* o equivalenti
- Comitati Etici

**Tabella 17** - Numero progressivo e percentuale di sperimentazioni cliniche (SC) avviate in Lombardia rispetto all'Italia

(ND = Dato Non Disponibile)

Anno	SC progressivo	Lombardia	%	Strutture coinvolte	n. Medio SC per struttura	SC Coord.	% SC coord/totali
2000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2001	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2002	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2003	2.156	ND	ND	ND	ND	709	33
2004	2.797	1.752	62,6	146	33	ND	ND
2005	3.473	1.032	58,5	143	34	1.098	54,0
2006	4.252	2.490	58,6	152	39	1.314	52,8
2007	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2008	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2009	4.465	2.672	59,8	145	43	1.373	51,4
2010	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2011	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2012	8836	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2013	9419	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Fonte: 12° Rapporto Nazionale 2013 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK

Questo rapporto non contiene informazioni relative a tale infrastruttura, che saranno oggetto di ricerca nella successive edizioni.

Il numero di studi approvati dai Comitati Etici della Lombardia in termini assoluti e come percentuale rispetto all'Italia è riportato in *tabella 20*.

#### 4. Discussione

A motivo delle nuove priorità di ricerca dell'industria farmaceutica mondiale, orientate alla soddisfazione di bisogni di cura non soddisfatti e/o residuali<sup>(1)</sup>, il numero di studi clinici sponsorizzati dall'industria farmaceutica e il volume di pazienti inseriti nella sperimentazione clinica

**Tabella 18 - Numero di sperimentazioni cliniche (SC) avviate nel 2012 nelle regioni italiane e classifica assoluta e ponderata per la popolazione**

Rank	Regione	n. Studi	%	SC Coordinatori	%	Strutt coinvolte	Popolazione	SC / milione abitanti	Rank
1	Lombardia	394	18,0	199	50,5	66	9794525	40,23	7
2	Lazio	261	11,9	101	38,7	35	5557276	46,97	6
3	Emilia Romagna	242	11,0	82	33,9	37	4377487	55,28	4
4	Toscana	216	9,8	92	42,6	24	3692828	58,49	2
5	Veneto	155	7,1	42	27,1	28	4881756	31,75	10
6	Piemonte	144	6,6	39	27,1	31	4374052	32,92	8
7	Sicilia	126	5,7	22	17,5	22	4999932	25,20	15
8	Campania	126	5,7	28	22,2	20	5769750	21,84	16
9	Liguria	125	5,7	38	30,4	13	1565127	79,87	1
10	Puglia	88	4,0	14	15,9	30	4050803	21,72	17
11	FVG	68	3,1	7	10,3	8	1221860	55,65	3
12	Marche	48	2,2	7	14,6	15	1545155	31,06	11
13	Sardegna	46	2,1	5	10,9	11	1640379	28,04	12
14	Abruzzo	43	2,0	12	27,9	11	1312507	32,76	9
15	Umbria	42	1,9	5	11,9	8	886239	47,39	5
16	Calabria	34	1,6	0	0,0	7	1958238	17,36	18
17	Basilicata	15	0,7	3	20,0	1	576194	26,03	13
18	Molise	8	0,4	1	12,5	2	313341	25,53	14
19	BZ	7	0,3	0	0,0	2	1039934	9,62	20
	TN	3	0,1	0	0,0	1			
20	VA	2	0,1	0	0,0	1	127844	15,64	19
	TOTALE	2193	100,0	697		373	59685227		

12° Rapporto Nazionale 2013 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK

dei nuovi farmaci nel triennio 2010 – 2012 rispetto al triennio 2007 - 2009 risulta significativamente ridotto<sup>(17)</sup>.

Nella graduatoria dei primi 25 paesi, l'Italia occupa la 19<sup>a</sup> posizione nel rapporto 2013 *Global Clinical Performance Metrics Programme* di *CMR International - Thomson Reuters* per volume di pazienti che hanno iniziato l'arruolamento in studi clinici condotti da imprese farmaceutiche



**Tabella 19** - Numero di sperimentazioni cliniche (SC) *no profit* nelle regioni italiane

Regione	SC <i>no profit</i>	% su totale SC - 1195	Strutture coinvolte	N medico SC per struttura	SC coord	% SC coord / totali
Lombardia	542	45,4	115	11	3881	71,6
Emilia Romagna	316	26,4	54	13	175	55,4
Lazio	291	24,4	62	9	158	54,3
Piemonte	213	17,8	59	7	85	39,9
Veneto	199	16,7	66	6	70	35,2
Toscana	193	16,2	60	6	53	27,5
Liguria	172	14,4	22	11	72	41,9
FVG	161	13,5	24	9	33	20,5
Puglia	148	12,4	48	6	49	33,1
Campania	139	10,9	49	6	53	40,8
Sicilia	129	10,8	54	5	10	7,8
Marche	93	7,8	26	6	16	17,2
Sardegna	74	6,2	18	7	1	1,4
Calabria	68	5,7	32	4	1	1,5
Umbria	68	5,7	22	5	14	20,6
Abruzzo	59	4,9	17	5	1	1,7
TTAA	57	4,8	9	8	11	19,3
Basilicata	44	3,7	9	7	2	4,5
Molise	24	2,0	9	3	3	12,5
VDA	3	0,3	1	3	0	0,0

Fonte: Rapporti Nazionali sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia, elaborazione FSK

nel triennio 2011-2013. In tale classifica, la Germania è in 4<sup>a</sup> posizione, il Regno Unito in 8<sup>a</sup>, la Spagna in 9<sup>a</sup> e la Francia in 12<sup>a</sup> posizione (*tabella 21*)<sup>(17)</sup>.

Il medesimo rapporto indica che in Italia la riduzione del volume di pazienti che hanno iniziato l'arruolamento in studi clinici nel triennio 2011 - 2013 rispetto al triennio precedente 2008 - 2010 è pari al 50%.

**Tabella 20** - Numero di sperimentazioni cliniche del farmaco approvate dai Comitati Etici dei Centri Coordinatori della Lombardia nel 2012

Ente	n.	% Italia
IRCSS Fondazione S. Raffaele	36	5,2
IRCSS Istituto Nazionale Tumori	28	4,0
IRCSS Ospedale Maggiore	24	3,4
IRCSS Istituto Clinico Humanitas	15	2,2
IRCSS IEO	15	2,2
AO Ospedale Niguarda	13	1,9
AO Sacco	11	1,6
IRCSS San Matteo, Pavia	11	1,6
AO San Gerardo, Monza	8	1,1
AO Ospedale Riuniti, Bergamo	4	0,6
AO Spedali Civili, Brescia	4	0,6
IRCSS Fondazione Maugeri, Pavia	4	0,6
IRCSS Auxologico, Milano	3	0,4
Totale	697	100

Fonte: 13° Rapporto Nazionale 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali in Italia

La minore competitività dell'Italia nei confronti della sperimentazione clinica dei farmaci è confermata anche a livello di singole discipline. Nel caso dei farmaci per il trattamento delle malattie respiratorie, ad esempio, il numero di sperimentazioni cliniche condotte in Italia nelle malattie respiratorie bronco-ostruttive è inferiore rispetto a quella degli altri Paesi europei di dimensioni comparabili (*tabella 22*)<sup>(18)</sup>.

La medesima situazione può essere osservata in riferimento alla sperimentazione condotta in Italia sui farmaci indicati per il trattamento di malattie rare (*tabella 23*)<sup>(19)</sup>.

#### 4.1. Attrattività dei Paesi per la sperimentazione clinica

Nella classifica di attrattività dei Paesi per la sperimentazione clinica dei farmaci condotta da imprese farmaceutiche realizzata utilizzando il *A. T. Kearney 2010 Clinical Trial Attractiveness Index*<sup>(13)</sup>, l'Italia non compare tra i primi 30 Paesi elencati. In tale classifica la Germania è presente

**Tabella 21** - Graduatoria dei primi 25 Paesi del mondo per numero di pazienti arruolati in sperimentazione clinica del farmaco nel triennio 2010 – 2012

<b>Rank</b>	<b>Paese</b>	<b>N. pazienti</b>
1	USA	20.000
2	Giappone	≥ 15.000 <20.000
3	Cina	≥ 15.000 <20.000
4	Germania	≥ 10.000 < 15.000
5	Polonia	≥ 10.000 < 15.000
6	Federazione Russa	≥ 10.000 < 15.000
7	Regno Unito	≥ 7.500 < 10.000
8	Canada	≥ 7.500 < 10.000
15	Spagna	≥ 5.000 <7.500
10	Ungheria	≥ 5.000 <7.500
11	Ucraina	≥ 5.000 <7.500
12	Francia	≥ 5.000 <7.500
13	Messico	≥ 5.000 <7.500
14	Repubblica Ceca	≥ 5.000 <7.500
15	Sud Africa	≥ 5.000 <7.500
16	Romania	≥ 5.000 <7.500
17	India	< 5.000
18	Brasile	< 5.000
19	Italia	< 5.000
20	Corea del Sud	< 5.000
21	Argentina	< 5.000
22	Paesi Bassi	< 5.000
23	Bulgaria	< 5.000
24	Australia	< 5.000
25	Danimarca	< 5.000

Fonte: Thonson Reuters CMR International 2014

**Tabella 22** - Studi clinici di fase 1-3 relativi a farmaci respiratori in fase di reclutamento registrati nel *database* ClinicalTrial.gov del U.S. National Institutes of Health al luglio 2014<sup>(18)</sup>

	Asma	BPCO	Totale	%
UK	47	31	78	29,0
Spagna	26	15	41	15,2
Germania	59	29	88	32,7
Francia	25	12	37	13,8
Italia	18	7	25	9,3
Totale	175	94	269	100,0

Fonte: ClinicalTrial.gov

**Tabella 23** - Studi clinici su farmaci per malattie rare in fase di reclutamento registrati nel *database* Orphanet

	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Totale
Italia	68	83	10	161
Francia	255	244	36	535
Spagna	379	393	36	808
Regno Unito	252	293	27	572
Germania	293	228	16	537
Totale	1247	1241	125	2613

Fonte: Elaborazione Dati Orphanet, febbraio 2013

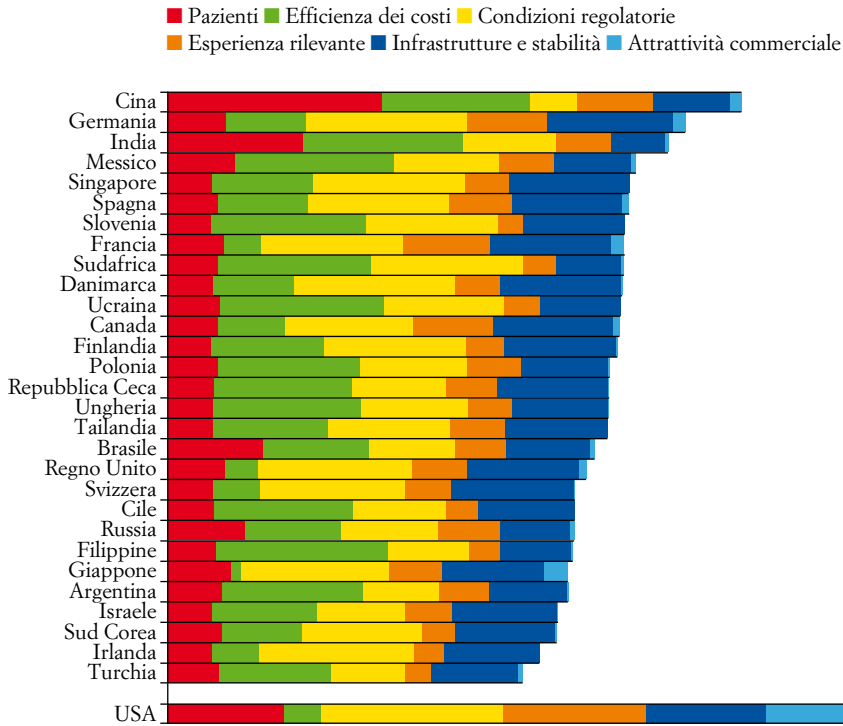
in 3<sup>a</sup> posizione, la Spagna in 7<sup>a</sup>, la Francia in 9<sup>a</sup> e il Regno Unito in 20<sup>a</sup> posizione (*figura 3*)<sup>(13)</sup>.

Nel SAT-EU Study, tra i 9 Paesi europei classificati secondo la *propensione* a condurre sperimentazione clinica, Germania, Paesi Bassi e Regno Unito sono risultati i 3 Paesi più desiderabili, mentre Italia, Austria e Svizzera sono stati giudicati i 3 Paesi per i quali la propensione è minore<sup>(15)</sup>.

#### **4.2. Iniziative internazionali per il miglioramento della competitività e dell'attrattività**

Nel settembre 2012 è stato istituito negli Stati Uniti d'America

**Figura 3 - Classifica dei primi 30 paesi del mondo per attrattività della sperimentazione clinica del farmaco valutato con l'A.T. Kearney 2010 Clinical Trial Attractiveness Index**



*TransCelerate Biopharma Inc.*, un consorzio di aziende farmaceutiche e *bio-tech*, ad oggi 20, con lo scopo di semplificare e accelerare lo sviluppo dei farmaci innovativi. *TransCelerate Biopharma Inc.* rappresenta un innovativo modello di collaborazione pro-competitiva tra aziende farmaceutiche e *bio-tech* che ha già prodotto soluzioni e piattaforme comuni per l'attività di sperimentazione clinica condotta dalle imprese. L'utilizzo di queste piattaforme e soluzioni comuni comporterà per gli sperimentatori ed i centri sperimentali un vantaggio e recupero di efficienza operativa grazie alla standardizzazione ed uniformità dei sistemi e delle procedure operative utilizzati dai diversi *sponsor*<sup>(20)</sup>. La sezione italiana di *TransCelerate* è stata recentemente attivata, con l'obiettivo di trasferire nel nostro Paese le proposte glo-

bali nei tempi più rapidi possibili e nelle modalità più efficienti<sup>(21)</sup>.

In Francia la LEEM (*French Association of Pharmaceutical Companies*) conduce ogni 2 anni dal 2002 una indagine per aggiornare l'informazione sul livello di attrattività della Francia per la sperimentazione clinica dei farmaci condotta da imprese farmaceutiche. L'ultimo rapporto, *France's attractiveness for international clinical trials in 2012: Sixth survey assessed by Leem (French Association of Pharmaceutical Companies)*, pubblicato a maggio 2013<sup>(14)</sup> ha evidenziato una riduzione della competitività rispetto ad altri paesi europei, che ha determinato una risposta da parte del governo francese attraverso la istituzione del formato unico nazionale per gli accordi sulla sperimentazione clinica.

Nel novembre 2013 il Governo del Regno Unito ha aggiornato il Parlamento su modalità ed iniziative attraverso le quali rendere maggiormente competitivo il Paese per attrarre investimenti di sperimentazione clinica del farmaco<sup>(22)</sup>. Nello stesso Paese il NIHR *Clinical Research Network* del Sistema Sanitario Nazionale sta realizzando iniziative di formazione e di comunicazione per ricercatori ed imprese allo scopo di promuovere la efficacia del sistema di ricerca dedicato allo sviluppo di prodotti farmaceutici.

Altri paesi in Europa stanno predisponendo simili iniziative sia per favorire lo sviluppo dell'attrattività e competitività nazionale che per adeguare l'infrastruttura di ricerca al nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica.

### 4.3. Esperienze regionali in Italia

Nel nostro Paese il numero di studi clinici complessivi (*sponsor* farmaceutico e *sponsor* non commerciale) si è ridotto in modo rilevante nel 2013 rispetto agli anni precedenti. Il volume di attività della sperimentazione clinica farmaceutica, rappresentato dal numero di pazienti inseriti negli studi clinici con *sponsor* industriale, presenta una riduzione maggiore a livello internazionale e il numero di tali studi clinici condotti in Italia risulta inferiore rispetto a quello di altri paesi<sup>(17)</sup>. Uno dei motivi per tale situazione può essere identificato nella minore attrattività del nostro Paese per la sperimentazione clinica<sup>(23)</sup>.

Proposte per migliorare l'attrattività del paese nei confronti della sperimentazione clinica dei farmaci sono state recentemente presentate e discusse nella Conferenza di Milano del 26.9.2014: "*Which Future for Drug Research, Discovery & Development in Lombardy? for the development of people, society, economy*". I risultati di tale conferenza hanno permesso di iden-

---

**Tabella 24 - Possibili cause della ridotta attrattività e competitività in Italia**

- Tempi di valutazione della sperimentazione clinica da parte dei Comitati Etici superiori rispetto ad altri paesi
  - Tempi autorizzativi a livello amministrativo superiori rispetto ad altri Paesi
  - Mancanza di strutture e personale dedicato all'attività di sperimentazione clinica del farmaco nelle aziende ospedaliere e negli IRCCS
  - Assenza di valutazione dei dirigenti sanitari per l'attività di sperimentazione clinica del farmaco condotta nelle proprie strutture
- 

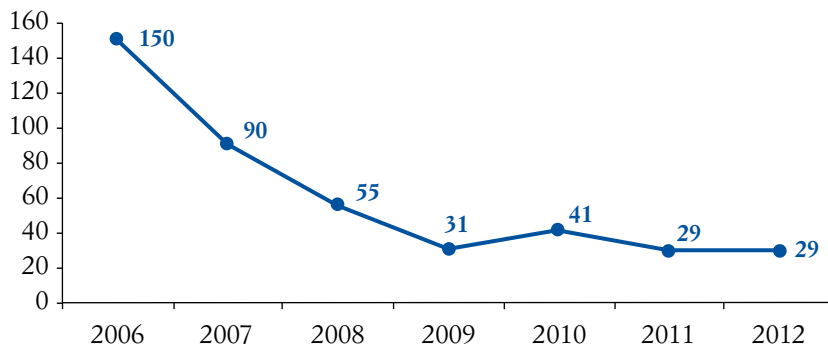
tificare una serie di fattori che ostacolano lo sviluppo della sperimentazione clinica del farmaco in ambito regionale e nazionale e di confermare i fattori di attrazione reperiti nelle pubblicazioni in precedenza descritte (*tabella 24*).

#### 4.3.1. Il caso della Regione Toscana

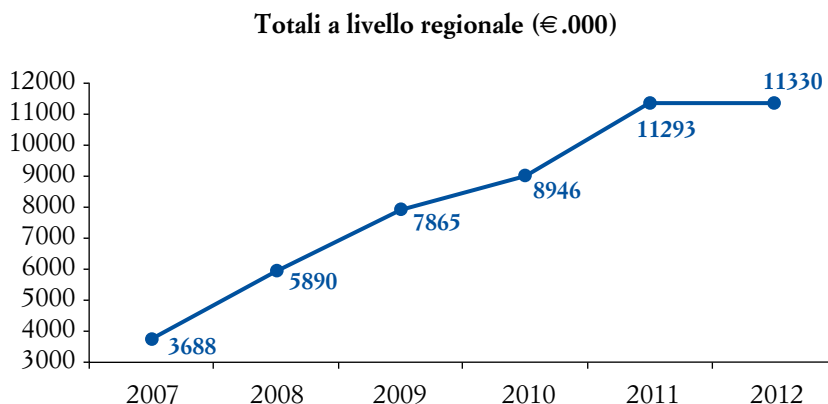
Il potenziamento del sistema per la sperimentazione clinica è in atto in Regione Toscana dal 2006 quando, con la delibera della giunta regionale 788 del 2006, il sistema sanitario ha assunto su di sé specifici impegni per il miglioramento dell'operatività e lo sviluppo di questo settore: negli anni, a fronte di una crescita dell'offerta regionale, resa competitiva in termini di efficienza e qualità e segnata da una sostanziale riduzione dei tempi autorizzativi delle sperimentazioni, sono stati registrati incrementi degli investimenti privati nelle nostre aziende sanitarie (*figure 4-6*)<sup>(11)</sup>. La Regione Toscana ha poi stipulato protocolli d'intesa per la sperimentazione clinica con 10 tra le principali aziende del settore, che di fatto hanno creato un percorso di *partnership* per una sempre maggiore operatività e vivacità del sistema. L'esperienza maturata ha dunque dimostrato l'efficacia di supportare con interventi mirati l'operato dei comitati etici a garanzia dei diritti dei cittadini, ma ha reso anche evidente la necessità di agire con una prospettiva di sistema, che valorizzi l'intero settore della ricerca, superando le persistenti criticità e realizzandone pienamente le potenzialità.

Il riordino dei comitati etici disposto dal cosiddetto Decreto Balduzzi ha ora offerto l'occasione per modificare sostanzialmente il quadro regionale: con la delibera della giunta regionale 418 del 2013 è stato infatti costituito un unico Comitato etico per la sperimentazione clinica, articolato in 4 sezioni (Comitato Etico Area Vasta Centro, Comitato Etico Area Vasta Sud Est, Comitato Etico Area Vasta Nord Ovest, Comitato Etico Pediatrico) in via di insediamento presso le quattro Aziende Ospedaliere Universi-

**Figura 4** - Regione Toscana: tempi medi regionali per conclusione iter amministrativo (parere CE + Contratto. Tempi medi CE anno 2012: 18 giorni)<sup>(24)</sup>

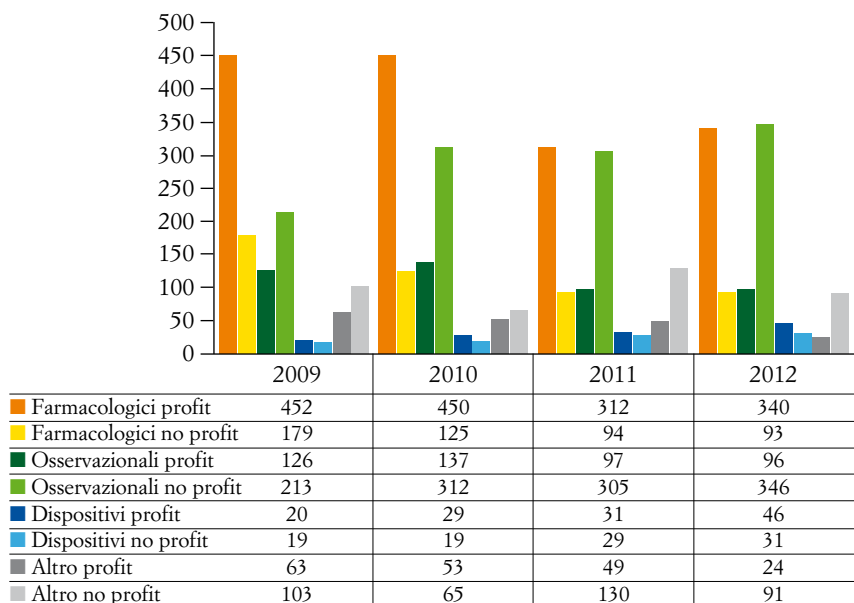


**Figura 5** - Regione Toscana: introiti sperimentazioni cliniche



tarie. E a supporto di questa scelta forte nella direzione del coordinamento e della razionale programmazione delle azioni, sono state approvate con la delibera della giunta regionale 503 del 2013 le Linee di indirizzo per lo sviluppo e la promozione della sperimentazione clinica nel servizio sanitario regionale toscano: le nuove direttive individuano nella piattaforma offerta dai DipINT un elemento essenziale per migliorare la definizione degli



**Figura 6 - Regione Toscana: evoluzione della ricerca clinica per tipologia studi**

strumenti di gestione scientifica, amministrativa ed economica dei Comitati Etici (personale di supporto, gestione delle risorse, strumenti informatici, strutture e percorsi condivisi adeguati alle nuove realtà) e il loro sempre maggiore raccordo in considerazione del ruolo che da essi dovrà ora essere svolto nella nuova configurazione del sistema toscano.

Un secondo elemento di qualificazione è stato individuato nella necessità di azioni mirate alla razionalizzazione e alla standardizzazione delle prassi operative per la gestione e la conduzione delle sperimentazioni cliniche, che si auspicano sempre più coordinate tra aziende sanitarie e università, per l'innovazione nelle procedure da adottare, il loro monitoraggio e per lo sviluppo di specifiche aree (ad es. pediatria e *medical device*).

La creazione di un Comitato Tecnico Scientifico (CTS) regionale realizza infine la volontà di dotare il sistema di un organo di coordinamento per la promozione e l'indirizzo dell'attività di sperimentazione clinica: i diversi protagonisti coinvolti possono dunque trovare in questo tavolo, presieduto dallo stesso Assessore, il luogo per definire e attuare linee comuni di azione per garantire quegli obiettivi strategici utili a rendere la

Toscana un territorio competitivo dove fare sperimentazione di effettiva qualità e portatrici di reale innovazione per la clinica.

Con questo importante sostegno al coordinamento e allo sviluppo del sistema, la Regione Toscana vuole rilanciare la sfida in questo settore, nella consapevolezza che “la ricerca è una funzione fondamentale, costitutiva e pervasiva di ogni moderno sistema sanitario, poiché, se opportunamente e razionalmente programmata, condotta e monitorata, alimenta lo sviluppo delle conoscenze scientifiche e operative e la conseguente messa a punto di processi e prodotti innovativi, in grado di migliorare la capacità di risposta del sistema e la sua efficacia in termini di guadagno di salute della popolazione”<sup>(24)</sup>.

---

## 5. Conclusioni

La Lombardia rappresenta la prima regione italiana per numero di sperimentazioni cliniche del farmaco avviate.

Allo scopo di identificare il potenziale di attività di sperimentazione clinica della Lombardia, l'analisi deve essere condotta per numero di sperimentazioni cliniche del farmaco avviate per milione di abitanti in termini comparativi con:

- regioni italiane
- Paesi europei di analoghe dimensioni.

Rispetto alle 394 sperimentazioni cliniche del farmaco avviate in Lombardia nel 2012, applicando il numero di sperimentazioni cliniche del farmaco avviate per milione di abitanti della Liguria (79,9), il numero atteso per la Lombardia assommerebbe a 788. Applicando il valore della Toscana (58,49), regione più simile per dimensioni di popolazione e superficie, il numero atteso sarebbe di 571.

Considerati i paesi europei con popolazione comparabile a quella della Lombardia (Svezia, Ungheria, Repubblica ceca, Portogallo, Belgio), ciascuno dei quali con specifiche condizioni organizzative abilitanti alla sperimentazione clinica dei farmaci, il potenziale di attività di sperimentazione clinica della Lombardia risulterebbe compreso tra 650 e 950 rispetto al 394 osservato.

Si conclude pertanto che la Regione Lombardia ha un potenziale di realizzazione di sperimentazione clinica del farmaco superiore rispetto a quello effettivamente evidenziato.

## **6. Proposte di approfondimento per le successive edizioni del Rapporto**

Il Rapporto 2014 presenta numerose limitazioni, che potrebbe ridurre la validità delle conclusioni tratte.

È basato infatti su 2 sole fonti di dati (EUDRA-CT e Rapporti Nazionali 2014 sulla Sperimentazione dei Medicinali di AIFA), i quali contengono dati parziali e limitati ai soli numeri degli studi e dei centri, senza riferimento al numero dei pazienti arruolati negli studi, il quale dato ha la maggior rilevanza per l'analisi comparativa di competitività.

Sarà obiettivo del prossimo rapporto approfondire:

- il numero e la quota percentuale di sperimentazioni cliniche del farmaco condotte da imprese del farmaco in Lombardia
- il numero e le caratteristiche delle sperimentazioni cliniche del farmaco condotte in Lombardia da *sponsor* non commerciale
- gli indicatori qualitativi della sperimentazione clinica condotta in un campione di centri della Lombardia
- tempo medio di autorizzazione dei Comitati Etici
- tempo medio di stipula dei contratti
- tempo complessivo di apertura dei centri di sperimentazione
- altri indicatori quantitativi della sperimentazione clinica condotta in Lombardia non trattati in questo rapporto:
  - numero di pazienti randomizzati agli studi nell'anno
  - fatturato complessivo regionale nell'anno.

---

## **7. Proposte per lo sviluppo della sperimentazione clinica del farmaco in Regione Lombardia**

Poiché si ritiene che la Regione Lombardia abbia un potenziale di realizzazione di sperimentazione clinica del farmaco superiore rispetto a quello effettivamente evidenziato, è necessario identificare le modalità attraverso le quali tale potenziale possa effettivamente realizzarsi.

A tale fine, viene proposto un percorso operativo maturato nel corso della realizzazione del presente Rapporto attraverso il confronto con esponenti della ricerca, della sanità e della società nazionale, articolato in 9 passaggi (*tabella 25*).

---

### **Tabella 25 - Percorso operativo per lo sviluppo della sperimentazione clinica del farmaco in Regione Lombardia**

1. Descrivere la situazione sulla sperimentazione clinica del farmaco
  2. Identificare i fattori di attrazione e di repulsione regionali per la sperimentazione clinica del farmaco
  3. Elaborare le raccomandazioni per incrementare l'attività regionale di sperimentazione clinica del farmaco
  4. Definire l'ordine di priorità delle raccomandazioni
  5. Tradurre ciascuna raccomandazione in attività
  6. Elaborare il piano di intervento regionale basato sulle attività per incrementare l'attività regionale di sperimentazione clinica del farmaco
  7. Testare le 3 attività prioritarie con iniziative regionali pilota
  8. Verificare gli esiti
  9. Implementare il piano d'intervento regionale
- 

Il passaggio 1 è rappresentato dal presente rapporto. I passaggi 2 e 3 sono approfonditi di seguito, mentre i passaggi 4 e successivi saranno eventualmente realizzati in presenza di uno specifico progetto.

#### **7.1. Fattori di attrazione regionali per la sperimentazione clinica del farmaco**

I fattori di attrazione per la sperimentazione clinica del farmaco sono stati descritti nella sezione 1.3 di questo rapporto.

Dal punto di vista operativo, si tratta di definire la rilevanza regionale per tali fattori e descrivere la loro espressione nella Regione Lombardia.

#### **Fattori correlati all'ambiente regionale**

- Dimensioni del mercato
- Popolazione
- Incidenza delle patologie
- Consistenza obiettivi di reclutamento
- Dimensione del mercato (domanda)
- Numero di pazienti eligibili
- Velocità di approvazione dei Comitati Etici
- Incentivi finanziari e fiscali
- Costo di esecuzione della sperimentazione clinica

- Sistema e reti di gestione della malattia
- Numero di CRO
- Numero di *clinical trial*
- Dimensione e disponibilità di operatori con specifiche capacità

#### **Fattori correlati agli ospedali della regione**

- Esperienza e addestramento del personale dello studio
- Conoscenze linguistiche del personale dello studio
- Strumentazioni necessarie per lo studio (laboratori, *imaging*)
- Processo di *Quality Assurance* dell'ospedale
- Sistemi di approvazione e gestione dei contratti
- Precedente esperienza con l'ospedale
- Adeguatezza strutturale della farmacia
- Qualità nelle cure
- Qualità nella gestione dei documenti fonte
- Qualità della produzione scientifica
- Esperienza dello *staff*
- Meccanismi di coinvolgimento dello *staff* nello studio
- Percentuale di centri attivi negli studi ma non arruolanti
- Capacità di arruolamento dei centri
- Costanza, standardizzazione e certezza dei tempi di risposta dei diversi Centri nel Paese
- Tempestività
- *Start up duration*: tempi complessivi di attivazione dei Centri coinvolti nel Paese
- Tempi di reclutamento pazienti

#### **Costi**

- Costo di esecuzione dello studio in Regione per una fase 2
- Costo di esecuzione dello studio in Regione per una fase 3
- Costo della gestione della sperimentazione
- Costo per paziente

### **7.2. Elaborazione delle raccomandazioni per incrementare l'attività regionale di sperimentazione clinica del farmaco**

Per assicurare lo sviluppo della sperimentazione clinica in Regione Lombardia è necessario un aggiornamento dell'infrastruttura propria della sperimentazione clinica e un intervento sui fattori di attrattività.

Di seguito sono presentate alcune raccomandazioni tratte dal documento “*Ricerca Clinica da Promotori No Profit in Italia - Una Proposta per la Competitività in 10 Punti*” elaborato da un gruppo di lavoro promosso da FADOI<sup>(25)</sup>, che ha identificato una serie di aree di intervento proprie della sperimentazione clinica *no-profit*, ma che possono essere estese anche alla sperimentazione *profit* e propone delle raccomandazioni operative per aumentare l’attrattività dell’Italia per la sperimentazione clinica e la competitività nei confronti di altri Paesi.

In corsivo le aree di esclusivo interesse per la sperimentazione clinica *no profit*.

### **Raccomandazione 1**

- *Eliminare dal Decreto, o comunque rimodulare in maniera più dettagliata, quanto riportato all’Articolo 1, lettera d) (“...che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro”).*

### **Raccomandazione 2**

- *Alleggerire gli oneri legati alla copertura assicurativa per gli studi, attraverso alcune misure specifiche*
  - a. Esentare dalla necessità della copertura assicurativa le sperimentazioni in cui i trattamenti siano somministrati in indicazioni e con posologie registrate e le procedure diagnostiche e di follow-up siano sovrapponibili a quelle attuate nella comune pratica clinica.*
  - b. Introdurre l’obbligo della valutazione del rischio effettivo dello studio, in rapporto alle esperienze terapeutiche comparabili disponibili e ai relativi dati statistici esistenti. Tale valutazione del rischio dovrebbe altresì riguardare i requisiti di copertura postuma, la cui durata minima stabilita dal Decreto del luglio 2009 (24-36 mesi) può risultare eccessiva per sperimentazioni in patologie a prognosi infausta e in tutti i casi in cui la probabilità di danno a distanza di tempo sia ragionevolmente bassa. Queste indicazioni di gerarchizzazione del rischio sembrano coerenti con l’indicazione, presente nel Regolamento Europeo recentemente emanato, di selezionare fra le sperimentazioni cliniche quelle “a basso livello di intervento”. Il Regolamento Europeo prevede per queste ricerche norme meno severe per quanto riguarda per esempio il monitoraggio, tuttavia ritiene debbano essere soggette alle medesime proce-*

*dure di domanda di autorizzazione applicabili a qualunque altra sperimentazione clinica.*

### **Raccomandazione 3**

- *Favorire strategie di presa in carico, da parte del Sistema Sanitario Nazionale, della copertura assicurativa per gli studi no-profit, per esempio attraverso l'adeguamento delle polizze di Aziende Sanitarie Locali e Aziende Ospedaliere laddove inappropriate.*

### **Raccomandazione 4**

- Adeguamento delle previsioni del Garante per la Protezione dei Dati Personali alla Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 20 marzo 2008 "Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci" al fine di esentare dal consenso dei pazienti i trattamenti di dati clinici a fini di ricerca per studi retrospettivi non di carattere genetico, fermo restando che:

- a. il protocollo di studio venga sottomesso alla valutazione di un Comitato Etico (nel caso di uno studio multicentrico quello del Centro Coordinatore) e ottenga dallo stesso un parere positivo;
- b. venga rispettato il principio di non eccedenza e di confidenzialità (esclusione di dati non strettamente necessari ai fini degli obiettivi dello studio e adozione di modalità che preservino al massimo la riservatezza circa l'identità degli interessati);
- c. permanga l'obbligo di informare l'interessato e di richiederne il consenso qualora, durante l'esecuzione dello studio, intervenga un contatto con il paziente;
- d. i promotori comunichino all'Autorità Garante della *Privacy* lo svolgimento delle ricerche di tipo retrospettivo, anche al fine di consentire eventuali verifiche ispettive.

### **Raccomandazione 5**

- I Comitati Etici dovrebbero essere obbligati a prevedere che l'elenco di documenti e la modulistica da presentare da parte dei Promotori siano omogenei, prendendo come riferimento il Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007 "Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la

dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico” o le norme Comunitarie vigenti all’atto della richiesta.

- È necessaria la definizione e l’adozione, su scala nazionale, di un modello condiviso di accordo economico tra la struttura commerciale che eroga un contributo per supportare lo studio e un promotore non commerciale (in modo da ridurre al minimo le possibili controversie interpretative in sede di valutazione da parte del Comitato Etico), così come di un modello-tipo di convenzione tra Promotore *no-profit* e Centri partecipanti. In tal modo dovrebbe essere favorito il rispetto, da parte delle Amministrazioni Ospedaliere, delle tempistiche di stipula degli accordi economici, come previsto dal “Decreto Balduzzi” di fine 2012.

#### **Raccomandazione 6**

- I fondi raccolti dai Comitati Etici attraverso il pagamento, da parte dei Promotori *profit*, delle tariffe per la valutazione degli studi, devono in gran parte rimanere in capo ai Comitati Etici stessi, ed essere utilizzati per migliorarne la capacità gestionale e la qualità del contributo al processo di ricerca (es. Segreteria del Comitato Etico), così come per ottimizzare i percorsi di ricerca (es. creazione di *Units* per l’assistenza ai ricercatori nei Presidi di competenza).

#### **Raccomandazione 7**

- Le Autorità Sanitarie nazionali, regionali e locali, dovrebbero agire in maniera coordinata per garantire un programma di finanziamento della ricerca, con particolare riguardo a quella di tipo clinico. Tale programma dovrebbe prevedere un incremento complessivo e una razionalizzazione degli investimenti, che consentano anche il finanziamento di progetti (pur in numero contenuto) di rilevante impegno economico ma di potenziale significativo impatto scientifico. La disponibilità di fondi istituzionali, e una ragionevole regolarità della loro distribuzione, sono requisiti indispensabili per il mantenimento e l’auspicabile sviluppo delle istituzioni e delle reti di ricerca nazionale. In tale ottica, si auspica in particolare che AIFA possa riprendere l’attività di promotore e finanziatore della ricerca indipendente, nei modi e



nei tempi in precedenza efficientemente applicati, e che possa essere rapidamente completata la fase di assegnazione dei fondi relativi al più recente bando AIFA per la ricerca indipendente (anno 2012). Nei limiti delle competenze e delle finalità istituzionali dei diversi Enti che sostengono bandi di finanziamento per progetti di ricerca indipendente (Ministero della Salute, MIUR, AIFA, Regioni etc.), appare auspicabile che vi siano condizioni di opportunità e regole di attribuzione dei fondi adatte a tutte le diverse tipologie di Promotori *no-profit*.

- L'attività di ricerca clinica (quantità assoluta e variazione incrementale, per numero di studi e di pazienti arruolati in questi ultimi) dovrebbe essere compresa fra i primi 5 criteri di valutazione per i Direttori Generali delle Aziende Sanitarie e degli IRCCS.

### **Raccomandazione 8**

1. È fortemente auspicabile la creazione di strutture professionali istituzionali in grado di supportare i ricercatori *no-profit* nelle *application* per bandi di ricerca internazionale e nella successiva gestione dei finanziamenti eventualmente ricevuti (e relativi *requirement*).

2. Più in generale, andrebbero favorite le iniziative finalizzate alla diffusione della cultura della metodologia della ricerca clinica e delle problematiche scientifiche ed organizzative ad essa correlate, sia nei percorsi scolastici universitari che per quanto riguarda programmi formativi specialistici promossi da Istituzioni con consolidata esperienza nella realizzazione di studi clinici.

### **Raccomandazione 9**

- Una misura di possibile utilità diretta per la ricerca riguarda la realizzazione (attraverso l'Anagrafe, o l'Istituto Nazionale di Statistica) di *database* nazionali ai quali i ricercatori possano rivolgersi (previa una selezione della congruità dei progetti) per acquisire informazioni funzionali alle proprie ricerche (es. *survival status* disponibile a livello nazionale). La disponibilità di dati nazionali appare di particolare importanza, così come l'opportunità di armonizzare le modalità di raccolta a livello regionale dei dati amministrativi, rendendoli così maggiormente fruibili a fini di ricerca.

### **Raccomandazione 10**

- Dovrebbero essere previsti incentivi fiscali per le strutture *no-profit* che assumano figure professionali da impegnare nella ricerca (ricercatori, *data manager*, *study coordinator*, *research nurse*, *quality team*, professionisti specificamente formati per ottemperare alle disposizioni normative vigenti in tema di farmacovigilanza etc.). A corredo di ciò, potrebbe risultare appropriato un riconoscimento professionale di figure quali *data manager / clinical research coordinator* e *research nurse*, di particolare utilità per l'efficienza e la qualità della ricerca clinica.

In aggiunta a queste, è stata di recente proposta un'ulteriore raccomandazione relativa alla trasparenza dei rapporti tra impresa e ricercatori, per assicurare la massima chiarezza e dare trasparenza a tale modalità collaborativa, sia per evitare che la ricerca indipendente possa essere percepita come ricerca con *sponsor* farmaceutico non trasparente che per riconoscere in modo formale all'azienda sostenitrice un ruolo e conseguentemente dei diritti (di sviluppo delle nuove conoscenze e di utilizzo a fini brevettuali/registratori) a fronte dei costi che le vengono richiesti e che è chiamata a sostenere<sup>(26)</sup>.

### **Raccomandazione “11”**

- È necessario definire con chiarezza e massima trasparenza (a) i limiti e le caratteristiche del ruolo dell'azienda farmaceutica sostenitrice (b) la possibilità che i risultati dello studio siano utilizzati a fini registratori / brevettuali magari anche attraverso compensi (*royalty*) a Istituzione *sponsor*.

Ulteriori raccomandazioni e possibili azioni di promozione dell'attrattività della Regione Lombardia emerse in occasione della Conferenza “*Which Future for Drug Research, Discovery & Development in Lombardy? for the development of people, society, economy*” sono rappresentate da:

- rapidità delle approvazioni
- semplificazione dei processi
- rispetto dei tempi di approvazione etica
- attività sanzionatoria per i Comitati Etici e per le Amministrazioni inadempienti

- formazione di tutti gli operatori interessati alla ricerca clinica
- istituzione nelle Aziende Ospedaliere e negli IRCCS di ruoli a dipendenza dal SSR di supporto alla sperimentazione clinica, quali *Data Manager, Study Coordinator e Study Nurse*.

---

## Bibliografia

1. Tufts Center for the Study of Drug Development. *Cost to Develop and Win Marketing Approval for a New Drug Is \$2,6 Billion*. [http://csdd.tufts.edu/news/complete\\_story/pr\\_tufts\\_csdd\\_2014\\_cost\\_study](http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study), 18 Nov 2014.
2. Bodini R, Ercolani M, Grassi B, Recchia G, Stragliotto E. *Quale ricerca farmaceutica negli anni della Grande Glaciazione?* Tendenze Nuove, 2013.
3. Ian Lloyd. Citeline Pharma R&D Annual Review 2014. <http://www.citeline.com>
4. Forbes. 2014 New Drug Approvals Hit 18-Year High. <http://www.forbes.com/sites/bernardmunos/2015/01/02/the-fda-approvals-of-2014/>
5. AIFA. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 13<sup>a</sup> Rapporto Nazionale 2014
6. Kaplan W et al. Priority Medicines for Europe and the World. WHO 2013 [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/en/](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/en/)
7. Vayena E. The next step in the patient revolution: patients initiating and leading research. *BMJ* 2014; 349: g4318.
8. Lincker E et al. Where do new medicines originate from in the EU? *Nat Rev Drug Disc* (13) 92-93, 2014
9. EvaluatePharma. World Preview 2015, Outlook to 2020. 8th Edition, June 2015
10. EFP IA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Edition 2015 <http://www.efpia.eu/mediaroom/271/21/The-Pharmaceutical-Industry-in-figures-Edition-2015>
11. Laura Canavacci et al. Il sistema toscano di ricerca clinica 2015. [www.regione.toscana.it/pubblicazioni](http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni)
12. Del Vecchio M, Mallarini E, Rappini V. Le sperimentazioni cliniche profit nelle aziende sanitarie. in Elena Cantù. Rapporto OASI 2012. L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Egea, 2012
13. Make Your Move : Taking Clinical trials To The Best Location. AT Kerney Executive Agenda 2007
14. Leem - French Association of Pharmaceutical Companies. France's attractiveness for international clinical trials in 2012: Sixth survey assessed by Leem (French Association of Pharmaceutical Companies)
15. Gehring M, Taylor RS, Mellody M, et al. Factors influencing clinical trial

- site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open* 2013; 3: e002957. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002957.
16. European Medicines Agency - EudraCT statistics. <https://eudract.ema.europa.eu/statistics.html>
  17. 2014 Global Clinical Performance Metrics Programme di CMR International - Thomson Reuters 2014
  18. Bodini R, Aliberti S, Di Marco F, et al. Epidemiologia della sperimentazione clinica nelle malattie broncostruttive In Italia. Abstract-ID: P8.EP FIP 2014
  19. Orphanet. Sperimentazione clinica di un farmaco. Consultazione al 27.2.2013. [http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/ResearchTrials\\_ClinicalTrials.php?lng=IT&search=ResearchTrials\\_ClinicalTrials\\_Phase](http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials.php?lng=IT&search=ResearchTrials_ClinicalTrials_Phase)
  20. <http://www.transceleratebiopharmainc.com> consultato il 10.2.2014
  21. Grassi B, Recchia G et al. Un esempio di collaborazione pre-competitiva nel settore farmaceutico dello sviluppo clinico: il caso TransCelerate. Quaderni della Società Italiana di Farmacologia, 2014; 37: 16-17
  22. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/259495/Response\\_to\\_the\\_hoc\\_science\\_and\\_technology\\_committee\\_inquiry.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/259495/Response_to_the_hoc_science_and_technology_committee_inquiry.pdf) consultato il 10.2.2014.
  23. Recchia G, Grassi B. Competitività ed attrattività della sperimentazione clinica farmaceutica in Italia- Colmare il divario, invertire la tendenza. Quaderno della Società Italiana di Farmacologia, 2013; 36: 72-78.
  24. Meet the Life Sciences - Sviluppo e promozione della sperimentazione clinica nel servizio sanitario toscano. <http://www.meetthelifesciences.it/it/news/20-sviluppo-e-promozione-della-sperimentazione-clinica-nel-servizio-sanitario-toscano>
  25. FADOI. Ricerca Clinica da Promotori No Profit in Italia 2015 - Una Proposta per la Competitività in 10 Punti [http://www.fadoi.org/usersfile/documenti/Ricerca\\_Roma\\_12\\_13mar.pdf](http://www.fadoi.org/usersfile/documenti/Ricerca_Roma_12_13mar.pdf)
  26. Recchia G, Gussoni G, Monaco L. Da che cosa dipende la ricerca indipendente? Quaderno della Società Italiana di Farmacologia, 2015