

## La sperimentazione clinica dei mezzi di contrasto in Italia

R. LENCIONI - M. CHIESURA-CORONA - F. M. DRUDI  
G. MORANA - G. P. FELTRIN - G. GAVELLI

La diagnostica per immagini è stata protagonista, nel corso dell'ultimo ventennio, di una rivoluzione senza precedenti, legata all'introduzione e al progressivo perfezionamento di nuove metodiche di immagine, quali l'ecografia, la Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica. Parallelamente allo sviluppo tecnologico, si è verificata una crescente attività di ricerca in ambito farmaceutico, finalizzata alla realizzazione di mezzi di contrasto in grado di migliorare l'accuratezza e l'utilità clinica delle nuove metodiche di diagnostica per immagini.

La sperimentazione clinica dei mezzi di contrasto segue le tappe previste per qualsiasi preparato farmaceutico, atte a fornire, attraverso studi suddivisi in tre diverse fasi di sviluppo, prove chiare ed incontrovertibili del rapporto rischio-beneficio derivante dalla somministrazione del nuovo composto ad una determinata popolazione di pazienti [4]. Le sperimentazioni di fase I hanno come obiettivo principale l'accertamento della sicurezza d'impiego di un nuovo prodotto. Esse vengono condotte su un numero molto limitato di volontari sani (da 20 a 80) e prevedono uno schema prestabilito di esposizione degli stessi a dosi incrementali del composto. Generalmente, la fase I comprende anche studi sulla biodisponibilità e sul metabolismo della nuova sostanza e, talvolta, anche uno studio preliminare della sua azione al fine di meglio determinare i dosaggi da impiegare nella fase II. Nella fase II, la sostanza viene somministrata nei pazienti per i quali ne era stato ipotizzato l'uso. Si tratta solitamente di studi preliminari e su scala relativamente ridotta (100-400 pazienti) circa l'efficacia e la tollerabilità della nuova sostanza. Durante questa fase viene delineato il profilo farmacodinamico del composto (rapporto dose-effetto) e viene definito con accuratezza lo schema posologico da utilizzare negli studi di fase III. Le sperimentazioni di fase III sono condotte su un numero rilevante di pazienti (da 1000 a 3000), allo scopo di verificare i dati preliminari di efficacia e di tollerabilità emersi dalla fase II. Il programma di fase III è quello metodologicamente più rigoroso. Gli studi vengono condotti seguendo rigidi protocolli sperimentali che codificano la selezione dei pazienti, le modalità di somministrazione, i criteri di valutazione dell'efficacia e della tollerabilità del composto, i metodi di gestione e di analisi dei dati. Il nuovo composto può essere messo a confronto con altri già in commercio o con sostanze farmacologicamente inattive perché ne vengano dimostrate con chiarezza l'efficacia, la sicurezza d'impiego, le eventuali precauzioni d'uso e controindicazioni, l'utilità clinica. Sulla base delle risultanze

della fase III, viene elaborato il documento informativo («foglio illustrativo») che accompagna ogni singola confezione di prodotto in commercio.

Negli ultimi 10-20 anni si è assistito ad una profonda trasformazione nelle strategie di ricerca dell'industria farmaceutica nel settore dello sviluppo dei mezzi di contrasto. Per rispondere alle crescenti esigenze del medico radiologo, nel complesso panorama delle nuove metodiche di diagnostica per immagini, l'industria farmaceutica ha dovuto puntare allo sviluppo di prodotti che rivestano carattere innovativo e che portino un concreto vantaggio nella pratica clinica. Per questo fine, è indispensabile una ricerca d'avanguardia, con programmi a lungo termine, anche se non necessariamente con elevate probabilità di successo [3]. I costi per portare un nuovo prodotto sul mercato vengono quindi ad aumentare in modo significativo, mentre i ritorni che le aziende ottengono dai loro investimenti tendono progressivamente a ridursi a causa delle politiche sanitarie di contenimento della spesa farmaceutica. Gli attuali costi di ricerca e sviluppo impongono quindi che nuovi mezzi di contrasto, riconosciuti come di provata utilità clinica, siano introdotti in commercio nel più breve tempo possibile. Ogni ritardo nella presentazione di domande di registrazione di nuovi prodotti può tradursi infatti in perdite molto importanti. In particolare, se una fase di sviluppo troppo lunga comporta che una determinata azienda sia battuta sul tempo da un'azienda concorrente nell'introduzione di un composto innovativo, il danno economico può risultare molto grave. Da parte dell'industria vi è quindi la necessità di abbreviare i tempi di sviluppo, soprattutto quelli relativi alla sperimentazione clinica. Le principali aziende farmaceutiche realizzano piani di ricerca su un'ampia base multinazionale, per facilitare e velocizzare il reclutamento di pazienti. Viene condotto un numero limitato di studi, eseguiti in conformità ai più elevati standard qualitativi, al fine di evitare ripetizioni ed ottenere rapidamente la registrazione del prodotto nei principali Paesi occidentali [2]. La politica dello sviluppo clinico multinazionale fa sì che diversi paesi si trovino a competere tra loro per l'assegnazione degli studi e la selezione dei centri. I fattori presi in considerazione nella scelta da parte dell'industria sono, in ordine di importanza, la qualità dei dati ottenibili, i tempi di realizzazione e i costi [6, 7].

Nei confronti di altre nazioni europee o extra-europee, l'Italia è molto spesso competitiva, essendo in grado di offrire all'industria un'elevata qualificazione professionale e scientifica nella sperimentazione dei mezzi di contrasto nei di-

versi settori della diagnostica per immagini [1, 5]. Il nostro Paese, purtroppo, è stato in questi anni penalizzato dai lunghi tempi necessari per espletare le procedure di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche. Secondo un'indagine realizzata nella prima metà degli anni '90 presso le maggiori aziende operanti in Italia, per ottenere le autorizzazioni ministeriali necessarie ad attivare una sperimentazione clinica occorrevano in media 4-6 mesi. Altri 4-6 mesi trascorrevano poi per l'espletamento delle pratiche locali, di carattere etico e amministrativo. Per contro, in paesi quali Gran Bretagna, Germania, Francia, Belgio, Olanda, Svizzera e Svezia erano mediamente necessari non più di 2-3 mesi per ottenere tutte le autorizzazioni necessarie ad avviare una sperimentazione clinica. In questo scenario, si è registrata una fase di declino della sperimentazione clinica in Italia come non si era mai osservata nei decenni precedenti. I principali gruppi multinazionali si sono progressivamente disimpegnati da investimenti significativi in ricerca nel nostro paese, facendo sì che l'investimento nella ricerca farmaceutica in Italia divenisse fra i più bassi dei Paesi occidentali. Dato che, a seguito della costituzione dell'agenzia centrale unica europea, l'EMA (European Medicines Evaluation Agency), i nuovi prodotti farmaceutici possono essere avviati verso registrazioni centralizzate valide per l'intera Unione Europea senza che sia necessario condurre studi clinici in ciascuno dei Paesi membri, il rischio era quello che l'Italia, a dispetto del suo potenziale scientifico, si trasformasse in larga misura in un Paese di pura distribuzione, analogamente a quelli meno sviluppati.

Recentemente, è stato compiuto un sostanziale passo in avanti nella direzione della semplificazione e velocizzazione delle pratiche necessarie per l'effettuazione di una sperimentazione clinica in Italia, grazie all'emanazione dei decreti ministeriali 15 luglio 1997 («Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali») e 18 marzo 1998 («Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche») e «Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici»). Con il primo di tali decreti, sono state recepite le linee guida adottate dall'EMA nella seduta plenaria del Comitato Permanente per i Medicinali per uso Umano (CPMP) del 17 luglio 1996 (Documento E6: Good Clinical Practice: Consolidated Guideline), prevedendo l'esenzione

dagli accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità e la delega locale ai Comitati Etici indipendenti per l'approvazione della maggior parte delle sperimentazioni cliniche di fase II e III.

Il Comitato Etico può infatti fornire il «giudizio di notorietà» circa il composto oggetto della sperimentazione sulla base dei dati relativi alla qualità e alla sicurezza nell'uomo, in rapporto alla indicazione proposta, per quei prodotti che, in uno o più paesi aderenti allo spazio economico europeo, oppure in Australia, Canada, Nuova Zelanda o Stati Uniti d'America, siano: a) già autorizzati all'immissione in commercio; b) già sottoposti a sperimentazione completa di fase uguale o precedente a quella proposta, con risultati favorevoli; o c) esplicitamente autorizzati per una sperimentazione di fase uguale a quella che si propone.

Con tale decentramento procedurale, i tempi medi necessari ad ottenere l'autorizzazione a sperimentazioni cliniche di fase II e III si sono mediamente ridotti a meno di un terzo, con la possibilità di comprimere la durata dell'intero iter procedurale, in condizioni ottimali, a non più di due mesi. Il rilancio della ricerca in Italia, oggi possibile sul piano normativo, deve quindi necessariamente passare sia attraverso il potenziamento e la sempre maggiore qualificazione professionale, sia attraverso l'ottimizzazione del funzionamento dei Comitati Etici indipendenti.

La sperimentazione clinica costituisce spesso il momento più importante nello stabilire rapporti di collaborazione scientifica tra i centri e l'industria farmaceutica. Questa collaborazione non è soltanto motivo per attrarre verso l'Italia investimenti preziosi per la ricerca, ma anche occasione per sviluppare la cultura della ricerca scientifica e, in ultima analisi, per migliorare gli standard clinici assistenziali.

## Bibliografia

- 1) Feltrin GP, Simonetti G, Cova M *et al*: Contributo della ricerca italiana nello sviluppo dei mezzi di contrasto 2000. Cromac, Roma, 2000.
- 2) Hart DM, Branscomb LM: Research, innovation and politics. *Nature* 407: 561-562, 2000.
- 3) Ono S, Kodama Y: Clinical trials and the new good clinical practice guideline in Japan. An economic prospective. *Pharma-coeconomics* 18: 125-141, 2000.
- 4) Runge VM: Contrast media research. *Invest Radiol* 34: 785-790, 1999.
- 5) Simonetti G, Pavone P, De Pascale A *et al*: Contributo della ricerca italiana nello sviluppo dei mezzi di contrasto 1994. Cromac, Roma, 1994.
- 6) Snyderman R: Clinical research. *Science* 287: 1928, 2000.
- 7) Vella K, Goldfrad C, Rowan K *et al*: Use of consensus development to establish national research priorities in critical care. *BJM* 320: 76-980, 2000.