

LA RICERCA CLINICA COME INVESTIMENTO PER L'ITALIA, DALLE PAROLE ALL'AZIONE - UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

*Elaborato a seguito del
4° Convegno Nazionale
sulla Ricerca indipendente in Italia*

ROMA
Ministero della Salute
8-9 Marzo 2016



FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI

DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT

Dicembre 2016





DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI





Indice

Premesse	4
Elenco delle 112 Istituzioni che hanno approvato il Documento	9
Elenco dei componenti del Gruppo di Lavoro	12

Capitolo 1

Aspetti normativi e organizzativi nella prospettiva del Regolamento Europeo 536/2014	15
1.1. L'utilizzo dei dati della ricerca clinica	15
1.2. L'assicurazione per la sperimentazione clinica	18
1.3. Protezione dei dati personali per i soggetti coinvolti nelle ricerche cliniche	20
1.4. L'utilizzo di materiale biologico residuo a scopo di ricerca	23
1.5. Idoneità dei Centri partecipanti a sperimentazioni cliniche	24
1.6. Il sistema di valutazione delle sperimentazioni cliniche e l'attività dei Comitati Etici	25

Capitolo 2

La ricerca clinica no profit e il Servizio Sanitario Nazionale: valore, persone e strutture	29
2.1. Ruolo attuale e potenziale della ricerca no profit per il SSN	29
2.2. La formazione per la ricerca	31
2.3. Sistema di premialità / re-investimento delle risorse derivanti dalla attività di ricerca	33
2.4. Le figure professionali di supporto per la ricerca clinica	34
Riferimenti bibliografici	37
Executive summary	38



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

Premesse

Il presente documento si fonda sugli esiti della Quarta Edizione del Convegno Nazionale sulla Ricerca da Promotori no profit in Italia, dal titolo *“Dalle parole all’impegno a fare, subito: si può?”*, che si è svolta nei giorni 8-9 marzo 2016 presso il Ministero della Salute e promossa dalla Società Scientifica di Medicina Interna FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti). Al Convegno, realizzato con il patrocinio di Ministero della Salute - Istituto Superiore di Sanità - Agenzia Italiana del Farmaco - Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane e Università Campus Bio-Medico, sono intervenuti numerosi esponenti di rilievo in rappresentanza di tutte le componenti interessate allo sviluppo della ricerca clinica nel nostro Paese. I lavori Congressuali comprendevano fra l’altro l’analisi di alcuni quesiti / proposte che sono stati oggetto di discussione e consultazione fra i partecipanti mediante *televoter*, e che verranno sviluppati in questo Documento tenendo conto di quanto emerso durante il Convegno.

Non è agevole disegnare un quadro affidabile dello stato di salute della ricerca biomedica in Italia ed interpretare in maniera univoca i dati disponibili. Questi ultimi si riferiscono infatti, con buona precisione, solamente alla ricerca clinica sui farmaci ed in parte ai dispositivi medici, mentre non comprendono per esempio gli studi di carattere osservazionale-epidemiologico (particolarmente importanti per acquisire informazioni *real-life*), o quelli finalizzati allo sviluppo di nuovi strumenti o procedure diagnostiche, o più in generale alla valutazione di specifici percorsi diagnostico-assistenziali, né alla ricerca clinica, sempre più diffusa, con nutraceutici, cosmetici etc. Il Rapporto AIFA sulle sperimentazioni cliniche sui farmaci aggiornato al 2015 ^[1] ha indicato che, pur mantenendosi su livelli superiori rispetto alla media europea, il numero di studi promossi da istituzioni no profit ha presentato negli ultimi anni una sensibile e preoccupante riduzione (-48% dal 2009). Anche per quanto riguarda la sperimentazione clinica con sponsor industriale, e pur con qualche recente segnale di ripresa, la situazione non appare brillante. In una classifica formulata utilizzando il Clinical Trial Attractiveness Index A.T. Kearney, l’Italia non compare tra i primi 30 Paesi con più elevato livello di attrattività per la ricerca clinica ^[2], e questo spiega almeno in parte come per l’Italia si realizzi un basso rapporto fra fatturato e investimento dell’Industria (circa 6%, contro il 20.3% della media europea) ^[3]. Un più recente contributo di Gehring e coll. ^[4], finalizzato a valutare i principali fattori attrattivi degli investimenti di impresa in sperimentazioni cliniche, ha evidenziato come i processi di approvazione da parte dei Comitati Etici (numerosità / centralizzazione della loro attività e tempi di approvazione dei protocolli di ricerca), la capacità di reclutamento dei pazienti e l’organizzazione della ricerca nei centri sperimentali (tempi di autorizzazione da parte delle Direzioni Aziendali, standardizzazione dei contratti con le imprese e efficiente gestione delle diverse fasi degli studi clinici) sono tra i *driver* più importanti della localizzazione dell’attività di sviluppo clinico da parte delle imprese, insieme al contesto economico costituito dall’ampiezza del mercato e dalla stabilità delle condizioni di accesso dei farmaci. Da questa analisi ^[4] emerge come la capacità di gestire l’attività sperimentale, che rivela indirettamente la rilevanza strategica ad essa attribuita nelle Aziende Sanitarie e la

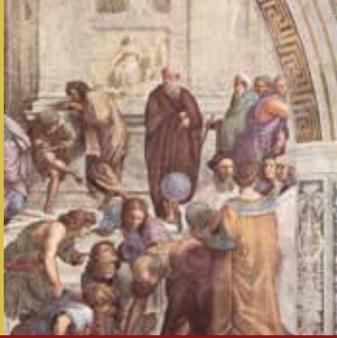


consapevolezza del potenziale impatto economico della ricerca clinica, viene percepita come particolarmente deficitaria nel nostro Paese. Per quanto questa analisi percettiva abbia riguardato la sperimentazione for profit, è altamente probabile che il deficit organizzativo e di gestione influenzi sensibilmente anche la ricerca clinica no profit. In tali condizioni si riducono le potenzialità di co-finanziamento degli studi no profit da parte delle imprese, così come il finanziamento indiretto di iniziative no profit attraverso le sperimentazioni cliniche commerciali. L'impatto di questa situazione è comprensibile tenendo conto che si stima che almeno l'80-90% delle risorse utilizzate dalla ricerca no profit siano direttamente o indirettamente fornite dall'Industria. Una ancora più recente analisi ha stimato in più di un miliardo di Euro in tre anni la dimensione dell'impatto economico di un maggiore investimento in Italia in ricerca clinica, generato da un miglioramento del contesto ambientale e dell'organizzazione della ricerca ^[5].

Le ragioni delle difficoltà sopra enunciate sono certamente complesse e molteplici, a partire dalla persistenza di un approccio culturale prevalente che vede la ricerca clinica come una spesa e non come un investimento, in grado di generare non solo valore scientifico ma anche economico. È davvero difficile fare un censimento delle risorse disponibili per la ricerca clinica, ma di fatto in Italia esistono condizioni (burocrazia, carenza di agevolazioni fiscali etc.) poco favorevoli per gli investimenti privati. Inoltre lo Stato continua ad investire in Ricerca & Sviluppo (in tutti i settori) una quota del Prodotto Interno Lordo (PIL) ben inferiore a quella degli altri principali Paesi, e ben al di sotto della soglia-obiettivo del 3% indicata fin dal 2002 dal Consiglio Europeo. Anche il Documento di Economia e Finanza presentato a Aprile 2016 ^[6] confermava un impegno a raggiungere, entro il 2020, un rapporto investimenti in ricerca / PIL che potrà essere al massimo del 1.53%. Più in dettaglio, la quota di risorse disponibili per la ricerca per la "Protezione e la promozione della salute umana" è risultata per il 2014 in misura del 9.6% (in diminuzione), molto simile a quella dedicata a "Esplorazione e utilizzazione dello spazio" (9.4%, in aumento).

Le difficoltà del sistema si riflettono anche nell'accesso alle risorse disponibili. Il Programma Quadro 7 (FP7) della Comunità Europea, chiuso nel 2013, ha distribuito ai ricercatori del nostro continente circa 48 miliardi di Euro. L'Italia ha contribuito al fondo FP7 in misura del 13.9%, ma il finanziamento ricevuto da ricercatori che operano nel nostro Paese è stato in percentuale sensibilmente inferiore (9.4%), determinando un disavanzo di circa 2 miliardi di Euro.

L'espressione forse più preoccupante di questa condizione di sofferenza è rappresentata dalle criticità che riguardano il personale dedicato alla ricerca. L'Italia presenta una percentuale di addetti alla ricerca, rispetto agli occupati, dimezzata rispetto alla media europea (fonte CRUI - Conferenza dei Rettori delle Università Italiane), e anche l'inquadramento professionale ed economico dei ricercatori determina non poche difficoltà. Di conseguenza si assiste oramai da diversi anni a una spiccata tendenza al trasferimento di ricercatori italiani verso contesti internazionali più attrattivi (con notevole spreco delle risorse che il sistema Paese ha investito per formare questi ricercatori), senza che a ciò corrisponda un analogo fenomeno di acquisizione di ricercatori provenienti da altri Paesi (la Germania, per esempio, ha allocato ingenti risorse per sostenere i Dottorati di giovani ricercatori stranieri che vadano ad operare in quel Paese). In questa prospettiva potrebbe



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

rappresentare un segnale in controtendenza lo sforzo che il Ministero della Salute ha annunciato in occasione dell'edizione 2016 degli Stati Generali della Ricerca Sanitaria, per dare ai ricercatori biomedici una prospettiva di carriera a medio termine all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Altrettanto, una prospettiva favorevole (pur con le riserve da più parti espresse) potrebbe essere rappresentata dall'annunciata creazione, a Milano, del centro di eccellenza per le scienze della vita "Human Technopole".

Nello specifico della ricerca clinica, i dati prima enunciati impongono una serie di analisi e riflessioni orientate a rivalutarne il fondamentale ruolo nel progresso scientifico e nella promozione della salute, valorizzando il grande potenziale esistente nel nostro Paese. Le difficoltà con le quali si confronta la ricerca clinica, non solo a livello italiano ma più in generale europeo, hanno portato a una diffusa consapevolezza della necessità di intervenire almeno a livello normativo - organizzativo. In tale logica si inquadra la pubblicazione, nel 2014, del Regolamento Europeo 536 per la sperimentazione clinica dei farmaci ¹⁷⁾, che entrerà probabilmente in vigore nel 2018 (e a pieno regime nel 2020-2021) e che impone anche all'Italia la definizione di una organizzazione e di procedure per l'attivazione degli studi il più possibile efficienti.

La ricerca clinica attraversa una fase storica piuttosto delicata, nella quale per il nostro Paese si confrontano problematiche (legate alle persistenti difficoltà strutturali e alla crescente competitività internazionale) ma anche significative sfide e opportunità (i profondi cambiamenti della medicina legati all'affermarsi delle scienze omiche, un mutato scenario dell'innovazione, sempre meno appannaggio dell'Industria e sempre più del mondo accademico, le nuove esigenze a livello regolatorio, il crescente contributo alla ricerca espresso dai pazienti etc.). Per affrontare al meglio queste condizioni è fondamentale che il sistema della ricerca clinica italiana lavori per migliorare gli aspetti che concorrono a definirne il profilo di efficienza ed attrattività (semplificazioni normative, potenziamento delle infrastrutture informatiche, promozione di network di ricerca, creazione di strutture professionali dedicate alla ricerca all'interno degli Ospedali, acquisizione di competenze orientate a valorizzare il trasferimento tecnologico etc.).

Perseguire questi obiettivi comporta una consapevolezza diffusa e una stretta collaborazione fra tutte le componenti interessate alla promozione e alla gestione della ricerca clinica nel nostro Paese. In tale prospettiva, un ruolo essenziale può essere svolto dalle Direzioni Aziendali delle strutture afferenti al SSN, che ad oggi in generale tendono peraltro ad essere scarsamente coinvolte nei processi di pianificazione e gestione dei progetti di ricerca, nei rapporti con gli sponsor etc.

Alla base di tale inerzia vi è probabilmente una sottovalutazione del valore che la ricerca clinica può rappresentare per le Aziende Sanitarie, permettendo l'acquisizione di fondi provenienti dalle sperimentazioni profit, la disponibilità di farmaci a titolo gratuito anche in anticipo rispetto all'autorizzazione all'immissione in commercio, oltre che incrementando il know-how dei professionisti sanitari e generando una referenza positiva in grado di attrarre pazienti e ulteriori investimenti in ricerca ("*reputation*"). Una recente ricerca pubblicata a cura di Cavazza e Colleghi, nell'ambito di una generale analisi sull'organizzazione e la gestione delle sperimentazioni cliniche, ha misurato il margine economico dell'attività sperimentale profit, ovvero la differenza tra i relativi costi e ricavi, in un pool di Aziende Sanitarie ¹⁸⁾: tale margine è risultato compreso tra il 40% ed il 56% dei ricavi delle sperimentazioni. Nella **Figura 1** è presentato uno schema dei flussi



economici correlati alle sperimentazioni cliniche condotte presso Aziende Sanitarie. Teoricamente i margini sopra citati ed appartenenti all'Azienda Sanitaria, potrebbero essere re-investiti a favore della ricerca no profit promossa o condotta all'interno dell'Azienda stessa, così come a favore delle Unità Operative che hanno contribuito a generare tali risorse, per esempio permettendo l'acquisizione e il mantenimento di figure professionali dedicate alle attività di ricerca. Si configurerebbe così un percorso virtuoso che per essere attivato ha però bisogno che all'interno delle Aziende Sanitarie la cultura, i flussi (economici ed informativi) e gli strumenti operativi per la misurazione di ricavi e costi delle sperimentazioni si consolidino, se necessario anche attraverso la creazione di reti interaziendali che supportino gli operatori nel diffondere concretamente questo approccio all'interno delle proprie strutture. Per tutti questi obiettivi il ruolo delle Direzioni Aziendali non può che essere fondamentale, e come già raccomandato dal nostro Gruppo nell'ambito del Documento propositivo 2015 per la ricerca indipendente, è auspicabile che l'attività di ricerca venga considerata fra i principali criteri di valutazione dell'operato dei Direttori Generali ^[9]. In tale prospettiva, va accolta con favore l'iniziativa di una *survey* promossa dalla Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO), attualmente in corso e propedeutica ad un impegno di promozione della diffusione e applicazioni di modelli organizzativi efficienti per la gestione delle sperimentazioni cliniche all'interno delle Aziende Sanitarie italiane ^[10].

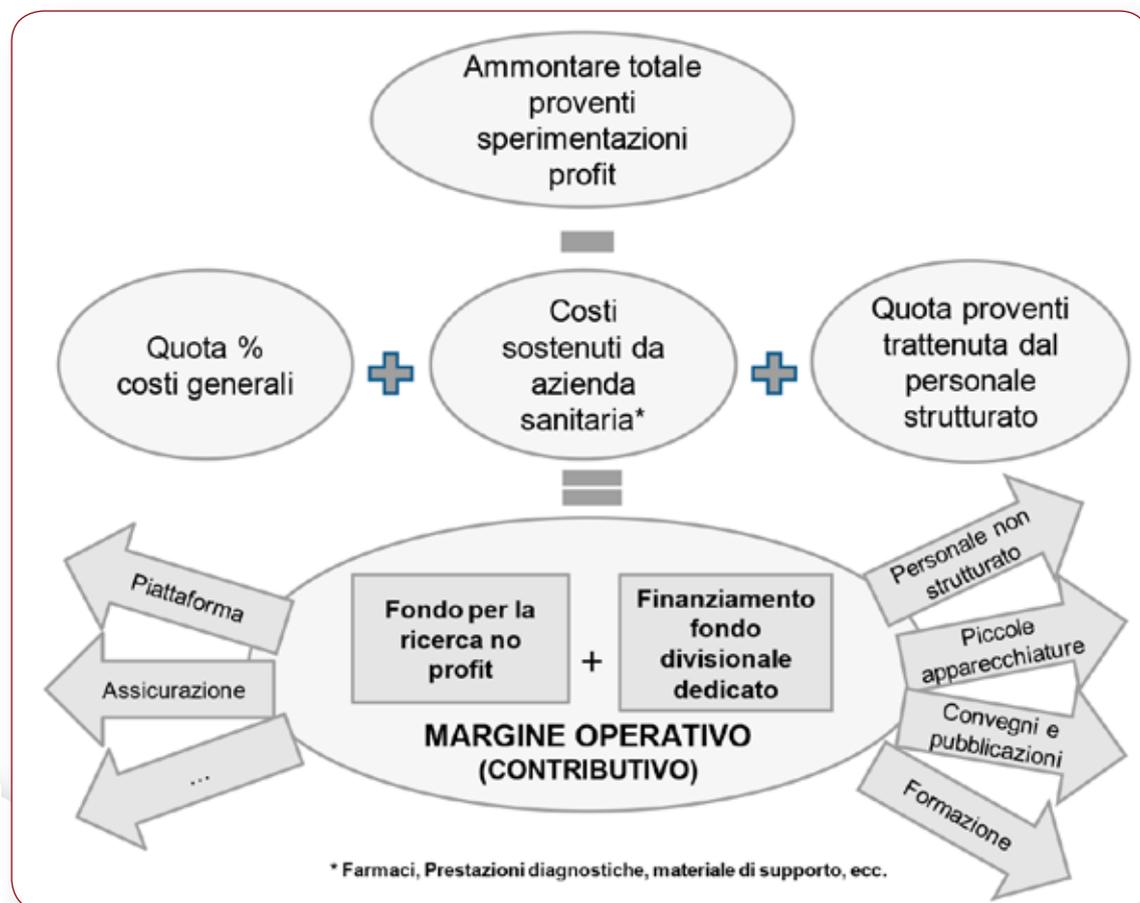


Figura 1. I flussi economici (costi e ricavi) della sperimentazione clinica ^[8]



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

Nello specifico della ricerca clinica da Promotori no profit, l'impegno degli Organizzatori del Quarto Convegno Nazionale e del Gruppo di Lavoro che ha curato la redazione di questo Documento muove dalla convinzione che si tratti di una componente fondamentale, perché orientata ad affrontare quesiti clinici irrisolti rilevanti per l'assistenza e pertanto per la comunità, e complementare rispetto alla ricerca industriale. In tale ottica, i proponenti intendono dare continuità ad un impegno intrapreso da alcuni anni, e che a gennaio 2015 aveva portato alla diffusione di una precedente edizione del Documento propositivo.

Nello specifico, il Documento 2016 è strutturato in due capitoli che riguardano rispettivamente

- Aspetti normativi e organizzativi nella prospettiva del Regolamento Europeo 536/2014
- La ricerca clinica no profit e il Servizio Sanitario Nazionale: valore, persone e strutture.

Il Documento elaborato è stato posto all'attenzione di IRCCS, Istituti e Gruppi di Ricerca, Società Scientifiche, Comitati Etici, Associazioni di Cittadini e Pazienti, ed è stato condiviso da un ampio numero di soggetti interessati allo sviluppo della ricerca clinica nel nostro Paese. Ci preme in particolare sottolineare l'adesione espressa da alcune autorevoli Associazioni di Cittadini e Pazienti. È importante sottolineare e rilanciare il ruolo rivestito da queste Organizzazioni di tutela dei diritti all'interno dei Comitati Etici, a garanzia del rispetto di quanto sancito dalla Carta Europea dei diritti del malato, per le persone coinvolte nelle sperimentazioni. Il ruolo dei cittadini e degli ammalati nella ricerca clinica è inoltre destinato a diventare sempre più attivo e rilevante, ed iniziano a concretizzarsi figure quali quella del "paziente esperto" che potranno proficuamente collaborare con i ricercatori e significativamente contribuire ad indirizzare la ricerca clinica verso modalità e obiettivi sempre più vicini alle aspettative e alle esigenze degli ammalati.

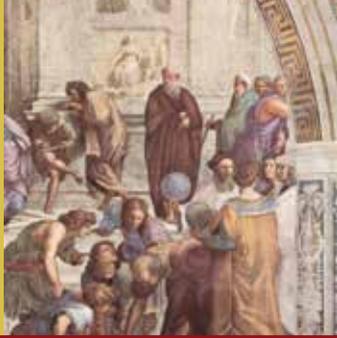
L'auspicio degli estensori e dei firmatari del presente Documento è che esso possa fornire alle Istituzioni un utile contributo, anche nella prospettiva della prossima definizione dei decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica correlati al Disegno di Legge *"Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali, nonché disposizioni per l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute"* (DDL 1324), che sta completando il proprio iter parlamentare.

Tutto ciò affinché la ricerca clinica in generale, e la ricerca da Promotori no profit in particolare, possano costituire un riferimento indispensabile per il sistema della salute nel nostro Paese, capace di rispondere alle crescenti domande e bisogni dei cittadini e dei pazienti, e di coinvolgerli attraverso una informazione consapevole e una offerta progettuale allineata ai migliori standard internazionali.



Elenco delle 112 Istituzioni che hanno approvato il Documento

- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)
- Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM)
- Università Campus Bio-Medico, Roma
- Associazione Nazionale Infermieri Medicina Interna Ospedaliera (ANIMO)
- Società Italiana di Farmacologia (SIF)
- Associazione Farmaceutici Industria (AFI)
- Fondazione Telethon
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - IRCCS
- Cittadinanzattiva Onlus
- Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET)
- Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
- Centro Ricerche in Economia e Management in Sanità e nel Sociale Sanitario (CREMS), Università L. Cattaneo
- Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia (GILS)
- Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)
- Società Italiana dell'Obesità (SIO)
- Consulta delle Società Scientifiche per la riduzione del rischio cardiovascolare
- Fondazione GIMBE (Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze)
- Associazione Neurologica Italiana per la Ricerca sulle Cefalee (ANIRCEF)
- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)
- Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)
- Fondazione Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation
- Società di Scienze Farmacologiche Applicate (SSFA)
- Fondazione Italiana per il Cuore
- Italian Sarcoma Group (ISG)
- Società Italiana di Pneumologia / Italian Respiratory Society (SIP/IRS)
- Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)
- Gruppo Italiano Studio Carcinomi dell'Apparato Digerente (GISCAD)
- Comitato Etico dell'Università Campus Bio-Medico, Roma
- Comitato Etico della Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori di Milano"
- Gruppo Italiano Data Manager (GIDM)
- Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)
- Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC)
- Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) - Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa



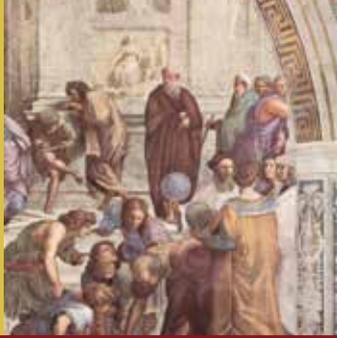
DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)
- Società Italiana di Telemedicina (SIT)
- Italian Heart Failure Association (ITAHFA)
- Società Italiana di Nefrologia (SIN)
- Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)
- IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Associazione GREAT (Global REsearch in Acute conditions Team) Network
- Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati (FCSA)
- Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI)
- Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR)
- Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI)
- Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie (SIFO)
- Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI)
- Società Italiana di Reumatologia (SIR)
- Società Italiana di Cure Palliative (SICP)
- Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere
- Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- Associazione Medici Endocrinologi (AME)
- Società Italiana Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)
- Italian Trials in Medical Oncology (ITMO)
- Associazione Italiana Ulcere Cutanee Onlus (AIUC)
- Società Italiana di Cardiologia e Ospedalità Accreditata (SICOA)
- Società Italiana di Diabetologia (SID)
- Fondazione GIMEMA Onlus "Franco Mandelli"
- IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli
- Accademia Europea dei Pazienti (EUPATI) Italia
- IRCCS Istituto "Giannina Gaslini", Genova
- Società Italiana Medici Pediatri (SIMPe)
- Gruppo LES Italiano Onlus
- Società Italiana di Medicina Trasfusionale Immunoematologia (SIMTI)
- IRCCS Istituto Europeo di Oncologia
- Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB)
- Società Italiana Tossicodipendenze (SITD)
- Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)
- IRCCS Fondazione Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia



- Società Italiana di Chirurgia (SIC)
- Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO)
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
- Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Messina
- Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche della Provincia di Vicenza
- Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)
- Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università degli Studi di Genova
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU)
- Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS, Roma
- Comitato Etico dell'Azienda Sanitaria dell'Alto Adige
- Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale (SNAMID)
- Associazione Italiana di Chirurgia della Cataratta e Refrattiva (AICCER)
- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori - IRCCS, Meldola (FC)
- Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Verona e Rovigo
- Comitato Etico interaziendale della Provincia di Messina
- Coordinamento Italiano delle Società Scientifiche aderenti a WONCA (Global Family Doctor)
- Società Italiana di Diagnostica Vascolare (SIDV)
- ALT - Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle Malattie Cardiovascolari Onlus
- Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica delle Province di Treviso e Belluno
- Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)
- Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale (CSeRMEG)
- Associazione Italiana Ospedalità Privata (AIOP)
- IRCCS San Raffaele Pisana, Roma
- Associazione Società Scientifica Interdisciplinare e di Medicina di Famiglia e Comunità (ASSIMEFAC)
- IRCCS "S. de Bellis", Castellana Grotte (BA)
- IRCCS Fondazione "Stella Maris", Calambrone (PI)
- Comitato Etico Provinciale di Reggio Emilia
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
- Società Italiana di Ricerca Pediatrica (SIRP) Onlus
- Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" I.R.C.C.S., Roma
- IRCCS materno-infantile Burlo Garofolo, Trieste
- IRCCS AOU San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
- Comitato Etico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma
- Comitato Etico Palermo 1
- Comitato Etico dell'Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

- Comitato Etico IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)
- Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE)
- Associazione Italiana Gastroenterologi & Endoscopisti Digestivi Ospedalieri (AIGO)
- Società Italiana di Endoscopia Digestiva (SIED)
- Comitato Etico per la sperimentazione clinica della provincia di Venezia e IRCCS San Camillo
- Associazione Ospedali Pediatrici Italiani (AOPI)

Elenco dei Componenti del Gruppo di Lavoro che ha elaborato il Documento

Gualberto Gussoni

Direttore Scientifico FADOI - Coordinatore del Gruppo di Lavoro

Giancarlo Agnelli

Direttore Medicina Interna e Cardiovascolare / Stroke Unit, Università degli Studi di Perugia - Direttore Dipartimento Ricerca Clinica FADOI

Mauro Campanini

Direttore Dipartimento Medico, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara - Presidente Nazionale FADOI

Giorgio Vescovo

Direttore Medicina Interna Ospedale S. Antonio, Padova, Presidente Fondazione FADOI

Giuseppe Banfi

Direttore Scientifico IRCCS Istituto Ortopedico "Galeazzi" e Direttore Generale Fondazione San Raffaele, Milano

Antonino Cartabellotta

Presidente Fondazione GIMBE (Gruppo Italiano Medicina Basata sulle Evidenze), Bologna

Marianna Cavazza

Research Fellow, Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS), Università "Bocconi", Milano

Lorenzo Cottini

Presidente / General Manager High Research srl - Coordinatore Gruppo di Lavoro Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici Industria (AFI), Milano

Claudio Cricelli

Presidente Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Firenze

Gaetano D'Ambrosio

Presidente Regione Puglia Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Bisceglie

Romano Danesi

Direttore U.O. Farmacologia Clinica e Farmacogenetica Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Guido Fedele

Consultant - Coordinatore Gruppo di Lavoro Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici Industria (AFI), Milano

Andrea Fontanella

Direttore Dipartimento Medico - Ospedale del Buonconsiglio Fatebenefratelli, Napoli - Presidente Nazionale Eletto FADOI



Michela Gabaldo

Head Alliance Management & Regulatory Affairs Manager, Fondazione Telethon, Milano

Silvio Garattini

Direttore IRCCS-Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Pierangelo Geppetti

Direttore Dipartimento di Scienze della Salute, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Claudio Jommi

Professore Associato, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi del Piemonte Orientale, Novara - Responsabile Scientifico Osservatorio Farmaci, Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS), Università "Bocconi", Milano - Presidente Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES)

Roberto Labianca

Direttore Cancer Center e Dipartimento Provinciale di Oncologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Anna Maria Lepore

Presidente QA Partners, Milano

Aldo P. Maggioni

Direttore Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), Firenze

Dario Manfredotto

Direttore Dipartimento "Discipline Mediche", Ospedale "San Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Roma - Componente Direttivo Nazionale FADOI

Giorgio Minotti

Professore Ordinario di Farmacologia e Preside della Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma

Alessandro Nobili

Capo del Laboratorio per la Valutazione delle Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano - Responsabile del Servizio Informazione sui Farmaci nell'Anziano - IRCCS-Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Nicola Pinelli

Direttore Generale Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere (FIASO), Roma

Giuseppe Recchia

Vice President, Direttore Medico e Scientifico, GlaxoSmithKline, Verona

Francesco Rossi

Direttore Istituto di Farmacologia, Università degli Studi di Napoli - Past-President Società Italiana di Farmacologia

Marco Scatigna

Country Medical Chair Sanofi - Presidente Fondazione Sanofi Aventis

Franco Vimercati

Presidente Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM)

Adriana Visonà

Direttore UOC Angiologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Presidente Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) e Presidente European Society for Vascular Medicine (ESVM)

con la collaborazione di

Letizia Bellesia - Stefania Frasson - Antonella Valerio e Elisa Zaggarì

Dipartimento Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

Si ringraziano per il contributo alla stesura di specifici paragrafi e per la revisione del Documento

Giovanna Maria Beretta

MIROL sas - Associazione Farmaceutici Industria (AFI), Milano

Diego Carignani

Coordinatore della Segreteria Scientifica del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica dell'Area Vasta Nord Ovest, Regione Toscana

Francesco Costa

Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS), Università "Bocconi", Milano

Claudia Fruttero

S.C. Farmacia Ospedaliera, AO Ordine Mauriziano, Torino

Agostino Migone de Amicis

Studio Legale Pavia e Ansaldo - Presidente Comitato Etico IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)



Capitolo n.1

ASPETTI NORMATIVI E ORGANIZZATIVI NELLA PROSPETTIVA DEL REGOLAMENTO EUROPEO 536/2014

DESTINATARI:

Le presenti raccomandazioni sono indirizzate a:

- Presidenza del Consiglio dei Ministri
- Ministero della Salute
- Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
- Ministero dell'Economia e delle Finanze
- Ministero dello Sviluppo Economico
- Presidenza 12a Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica
- Presidenza XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati
- Istituto Superiore di Sanità
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Garante per la protezione dei dati personali

e per opportuna conoscenza a:

- Comitati Etici
- Conferenza dei Rettori delle Università Italiane
- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

1.1 L'UTILIZZO DEI DATI DELLA RICERCA CLINICA

La situazione normativa italiana su questo specifico aspetto è caratterizzata dall'impossibilità, stabilita dal DM 17.12.2004, di utilizzare i dati della ricerca no profit a fini registrativi, o comunque che la sperimentazione sia finalizzata o utilizzata per lo sviluppo industriale del farmaco o a fini di lucro.

Anche tenuto conto che, di fatto, la ricerca no profit sul farmaco in Italia si è in questi anni prevalentemente dedicata a progetti che non riguardano gli ambiti definiti dalle autorizzazioni all'immissione in commercio



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

(dimensione che potremmo definire “valutativa”), bensì a studi di fase II-III per indicazioni terapeutiche o modalità innovative di utilizzo dei farmaci (dimensione di “sviluppo”, l’80% circa degli studi no profit censiti da AIFA), già nella precedente edizione del Documento propositivo per la Ricerca da Promotori no profit veniva proposta la rimodulazione, se non la cancellazione, di questo principio⁴⁹. Poiché in questo modo la ricerca non può contribuire allo sviluppo industriale del farmaco generando quindi una applicazione pratica, si configura una condizione di esercizio sterile della ricerca stessa, e in definitiva non etica nei confronti dei soggetti/pazienti partecipanti nonché della comunità in senso lato che può aver contribuito a sostenerla.

Il DM 17.12.2004 ha certamente contribuito a richiamare l’attenzione del mondo scientifico e istituzionale verso la ricerca no profit, e alla crescita di quest’ultima negli anni immediatamente successivi alla sua diffusione. A distanza di circa 12 anni, però, sia l’esperienza accumulata che l’evoluzione degli scenari normativi e di contesto sembrano consigliare una significativa revisione del Decreto, a partire dal principio riguardante l’utilizzo dei dati.

Per tali motivi il Gruppo di Lavoro propone la seguente Raccomandazione

Raccomandazione 1

Predisporre un nuovo Decreto per la ricerca da Promotori no profit, che superi il DM 17.12.2004 a partire da una revisione dei principi di utilizzo dei risultati della ricerca,

ovvero, laddove ciò comportasse tempi lunghi,

eliminare dal Decreto 17.12.2004 la disposizione riportata all’Articolo 1, lettera d) (“... che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro”), e i riferimenti di testo correlati.

Il superamento del vincolo sull’utilizzo dei dati rappresenta a nostro parere un presupposto utile a definire uno scenario di maggior linearità e trasparenza nei rapporti fra Istituzioni no profit e Industria, in un ventaglio di condizioni che possono andare dallo studio completamente sostenuto dall’Ente no profit, alla ricerca collaborativa o in co-sponsorship (prevista dal nuovo Regolamento Europeo), fino alla sperimentazione sponsorizzata direttamente dall’Industria. E ciò tenendo conto che già esistono, anche nel nostro Paese, esempi di collaborazione virtuosa fra strutture del SSN, charities e Industria, come quella che ha recentemente portato il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) della European Medicines Agency (EMA) a raccomandare l’approvazione di una terapia genica per pazienti con immunodeficienza severa combinata legata al deficit di adenosina-deaminasi (ADA-SCID).



Nella **Tabella 1** vengono presentati i principali scenari organizzativi, insieme a una proposta per possibili modelli di contrattualità fra i soggetti.

OBIETTIVO DELLO STUDIO	PROMOTORE E PROPRIETARIO DEI DATI	RUOLO DELL'INDUSTRIA	TERMINI DI ACCORDO
Utilizzo in condizioni registrate	Ente no profit	Nessuno Supporto incondizionato a fini scientifici	Nessuno Contratto in cui si specifica che il promotore è no profit, che la proprietà dei dati è del promotore, che non può esistere censura per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati
Nuovo prodotto, nuova indicazione o utilizzo in condizioni con unmet need e possibile valenza regolatoria	Ente no profit (almeno in fase iniziale)	Nessuno Supporto incondizionato a fini scientifici	Nessuno Contratto in cui si specifica che il promotore è no profit, che la proprietà dei dati è del promotore, che non può esistere censura per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati. NOTA → in caso di ricaduta regolatoria sarà necessario trovare una partnership con Azienda titolare dell'AIC (in particolare per i farmaci con brevetto non scaduto) → a quel punto si stipula un accordo che prevede l'acquisizione da parte dell'Azienda dei diritti di utilizzo, la consegna all'Azienda stessa dei risultati utili ai fini regolatori, e si provvede a rifondere alle Istituzioni (Ospedali / Comitati Etici / SSN) le agevolazioni eventualmente acquisite per lo status "no profit" dello studio. Le condizioni dell'accordo fra Ente no profit e Azienda vengono definite fra le parti e possono per esempio comprendere <ul style="list-style-type: none"> • a sviluppo clinico completato, obbligo di perseguire il percorso regolatorio e la commercializzazione del prodotto per renderlo fruibile ai pazienti (in caso contrario tutti i diritti sui dati tornano in capo all'Ente no profit) • in caso di commercializzazione, possibilità di prevedere royalties che l'Ente no profit possa re-investire in ricerca
Qualsiasi	Ente no profit e Industria (co-sponsorship)	Co-sponsorship	Da definire in funzione dei ruoli svolti dai soggetti. NOTA → esula dalla qualifica di studio no profit
Qualsiasi	Industria	Promotore, finanziatore e proprietario dati	L'Istituzione no profit può eventualmente partecipare alla sperimentazione con un contratto per la realizzazione di servizi (per gli enti no profit i proventi "commerciali" non devono essere "prevalenti")

Tabella 1. Modalità di accordo fra Promotori no profit e Industria



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

1.2 L'ASSICURAZIONE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Alla luce della normativa europea in tema di Good Clinical Practice (D.Lgs. n.211 del 24.06.2003), e del DM 14.07.2009 *“Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”* (Ministero del lavoro, della salute, e delle politiche sociali) i soggetti / pazienti che partecipano a studi clinici interventistici devono essere coperti da polizza assicurativa. Nello specifico degli studi no profit, ai sensi del DM Ministero della Salute 17.12.2004 l'assicurazione per gli studi dovrebbe essere ricompresa nelle coperture assicurative per l'attività clinica assistenziale o di ricerca della struttura, sia essa Azienda Sanitaria Locale (ASL) o un'Azienda Ospedaliera / Ospedaliera-Universitaria (AO) / Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) presso la quale la sperimentazione viene condotta. Di fatto però le polizze generali di ASL / AO / ASST hanno spesso clausole non idonee per la sperimentazione o quest'ultima è esclusa in modo esplicito da tali polizze. Inoltre numerose Regioni e Aziende Sanitarie, considerando non conveniente stipulare polizze assicurative per l'attività assistenziale, hanno scelto una forma risarcitoria che prevede un indennizzo tramite negoziazione diretta. Inoltre il DM 17.12.2004 è stato superato dal successivo DM 14.07.2009 che impone assicurazione studio-specifica a tutte le sperimentazioni cliniche interventistiche, no profit incluse. Tale situazione ha fatto sì che gli oneri assicurativi per i Promotori no profit siano cresciuti di 3-4 volte negli ultimi 10 anni [data on file, ANMCO, courtesy A.P. Maggioni], sia per l'aumento dei costi delle polizze che devono contemplare clausole (massimali, postume, copertura anche per eventi accidentali) particolarmente gravose, sia per l'esistenza di centri di ricerca privi di copertura assicurativa aziendale. Le Raccomandazioni del Documento propositivo 2015 sulla ricerca clinica in Italia promosso da FADOI¹⁹⁾ richiedevano di affrontare questo punto in modo che

1. le polizze di ASL e AO risultassero idonee a coprire l'attività di ricerca no profit
2. che venisse riconosciuto un principio di “gerarchizzazione del rischio” correlato agli studi, in modo da favorire un approccio studio-specifico e auspicabilmente meno oneroso.

Una quota non marginale della ricerca clinica no profit è infatti costituita da studi diretti all'ottimizzazione dell'utilizzo dei medicinali già in uso clinico e/o caratterizzati da un “basso livello di intervento” (per esempio quando il farmaco è utilizzato in condizioni prossime a quelle della pratica clinica), per i quali i rischi aggiuntivi per il paziente sono sostanzialmente limitati. Questo secondo suggerimento è stato recepito, in linea di principio, dal nuovo Regolamento Europeo 536/2014 per la sperimentazione clinica, ma rimangono da chiarire i relativi aspetti applicativi. In particolare, non è chiaro se gli studi a basso livello di intervento dovranno comunque prevedere, o meno, una copertura assicurativa.

Più in generale il Regolamento UE (in particolare Articolo 76), che di fatto comporterà il superamento dei disposti del Decreto Ministeriale 14 luglio 2009, affida agli Stati Membri il compito di garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione a una sperimentazione clinica, sotto forma di assicurazione o meccanismi analoghi. Questa impostazione lascia quindi aperta la



liceità della non assicurazione, per le ASL / AO / ASST, per i danni provocati dalle sperimentazioni cliniche, e la possibilità di risarcimento in base ai principi dell'autoritenzione. Se da un lato tale prospettiva apre la possibilità di promuovere studi in assenza di una polizza assicurativa predefinita, dall'altro questa ipotesi potrebbe comportare il rischio che gli oneri previdenziali o risarcitori ricadano sul Promotore, anche no profit. E ciò anche per non gravare sui singoli professionisti partecipanti alle sperimentazioni, costringendoli all'onere di specifiche assicurazioni che li tutelino nei confronti di possibili rivalse da parte dell'Azienda Sanitaria / Ospedaliera / Regione o da azioni in giudizio da parte del soggetto / paziente danneggiato (articolo 2043 del Codice Civile).

Poiché le condizioni future potrebbero quindi riprodurre le difficoltà specifiche con le quali devono attualmente confrontarsi i Promotori no profit, è auspicabile individuare dei percorsi che possano ricondurre la problematica assicurativa alle condizioni previste dal DM 17.12.2004.

In tal senso, una significativa opportunità è rappresentata dal DDL *“Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario”*, laddove, in particolare nell'Articolo 10, viene previsto che *“Le aziende del Servizio sanitario nazionale, le strutture e gli enti privati operanti in regime autonomo o di accreditamento con il Servizio sanitario nazionale che erogano prestazioni sanitarie a favore di terzi devono essere provvisti di copertura assicurativa o di altre analoghe misure per la responsabilità civile verso terzi e per la responsabilità civile verso prestatori d'opera, ..., per danni cagionati dal personale a qualunque titolo operante presso l'azienda, la struttura o l'ente”*. Questa disposizione, reintroducendo l'obbligo di assicurazione per le Aziende del SSN, renderebbe di nuovo operante la norma contenuta nel DM Ministero della Salute 17.12.2004 relativa all'inclusione dell'attività di ricerca no profit svolta da parte del personale sanitario (*“a qualunque titolo operante”*) all'interno della copertura assicurativa assistenziale. Data l'importanza e delicatezza di questo specifico punto, potrebbe essere utile una più chiara esplicitazione di tale principio nel DDL in fase di approvazione Parlamentare.

In base a tali considerazioni, il Gruppo di Lavoro propone la seguente Raccomandazione

Raccomandazione 2

Introdurre nel DDL *“Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario”* o relativi decreti attuativi, uno specifico richiamo al fatto che l'assicurazione obbligatoria delle Aziende del SSN, pubbliche o private convenzionate, comprenda la copertura dell'attività di ricerca promossa da singoli ricercatori o Istituzioni no profit, e svolta presso la struttura.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

1.3 PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI PER I SOGGETTI COINVOLTI NELLE RICERCHE CLINICHE

Il trattamento dei dati personali è materia particolarmente complessa e che ha visto susseguirsi negli ultimi anni numerosi interventi normativi in ambito internazionale (ultimo in ordine di tempo, il nuovo Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali, entrato in vigore il 24 maggio 2016), nazionale e regionale. Altrettanto dicasi, nello specifico, per quanto riguarda i dati utilizzati a scopo di ricerca clinico-epidemiologica.

Sin dall'applicazione delle Good Clinical Practices i pazienti devono rilasciare autorizzazione scritta per permettere ai Promotori delle ricerche la raccolta (in forma anonima) e l'utilizzo (generalmente in modo aggregato) dei dati personali, ivi incluso l'accesso alla documentazione clinica per opportune verifiche, e attualmente ciò avviene attraverso la sottoscrizione di specifici moduli di consenso al trattamento dati. Una parziale deroga a tale principio è concessa, entro vincoli comunque ben definiti e solo in caso di comprovata impossibilità a rintracciare il paziente, nel caso degli studi osservazionali retrospettivi, cioè studi basati su informazioni reperibili dalla documentazione clinica già esistente (cartelle cliniche ospedaliere / cartelle ambulatoriali, database amministrativi etc.), che in genere non prevedono alcun contatto con il paziente.

Un ulteriore aspetto di particolare delicatezza, che concerne sia la partecipazione allo studio che il trattamento dei dati personali, riguarda gli adulti incapaci (e i minori), soprattutto allorché si verificano condizioni di urgenza incompatibili con la nomina o il reperimento di un rappresentante legale / amministratore di sostegno. Il tema non è di poca rilevanza: dai dati dell'Osservatorio AIFA si può desumere che, dal 2006 al 2010 sono stati realizzati in Italia 218 protocolli di ricerca clinica su soggetti che non erano in grado di esprimere il consenso informato.

Infine, una dimensione di sempre maggiore importanza è relativa alla gestione dell'informatizzazione dei processi di cura e di assistenza ai pazienti (cartelle cliniche elettroniche, diagnostica di laboratorio e strumentale, prescrizione farmaceutica, gestione amministrativa delle prestazioni sanitarie etc.). Ciò consente di disporre in tempo reale di un'enorme mole di dati, raccolti in maniera standardizzata, sistematica, capillare, e linkabili attraverso la chiave del codice fiscale che permette di identificare le informazioni pertinenti a singoli individui. Sebbene la raccolta di questi dati sia stata progettata ed abbia come finalità principale quella di determinare il finanziamento da attribuire alle diverse strutture che erogano prestazioni sanitarie e fornire indicazioni per gestione, monitoraggio e programmazione sanitaria, è innegabile la potenzialità che questo enorme patrimonio di informazioni possa avere in ambito di ricerca clinico-epidemiologica, come brevemente riassunto di seguito:

- facile accessibilità e disponibilità di enormi quantitativi di dati in tempo reale a costi estremamente contenuti
- accessibilità a popolazioni di ampie dimensioni (milioni di pazienti/soggetti), con la possibilità quindi di effettuare studi di popolazione e di identificare anche eventi avversi molto rari



- estrema rappresentatività e generalizzabilità dei risultati
- disponibilità di ampi intervalli temporali con la possibilità di pianificare studi di real-practice con follow-up molto lunghi
- possibilità di implementare studi pragmatici sull'uso dei farmaci e sulla loro effectiveness in condizioni d'uso reale, al di fuori dei rigidi criteri di selezione applicati negli studi clinici randomizzati tradizionalmente impiegati per la registrazione dei farmaci
- possibilità di studiare popolazioni abitualmente escluse dalle sperimentazioni cliniche controllate (anziani, bambini, donne in gravidanza)
- possibilità di linkare questi dati con altre basi dati (esempio cartelle cliniche elettroniche ospedaliere o della medicina del territorio) mediante il codice unico identificativo del paziente.

Nonostante tali opportunità, l'impiego di questi flussi informativi a fini di ricerca clinico-epidemiologica trova ancora molte difficoltà di implementazione causa l'applicazione, in alcuni contesti locali o Regionali, di criteri normativi estremamente limitanti sul trattamento dei dati sensibili, e per una definizione molto restrittiva delle possibilità di utilizzo al di fuori degli ambiti esclusivamente amministrativi, di monitoraggio e di programmazione sanitaria.

Gli ambiti sopra descritti si caratterizzano per un potenziale notevole valore scientifico-sanitario, e pur riconoscendo l'assoluta importanza della tutela dei dati personali, riteniamo che possano / debbano essere ricercate condizioni che rendano meno problematici la raccolta e l'utilizzo dei dati ricavabili da tali contesti. Ciò in linea con quanto auspicato dalla stessa AIFA, che in relazione alla questione della condivisione dei dati delle sperimentazioni cliniche ha recentemente affermato *"Il valore più grande del poter accedere ai dati, infatti, è l'estrapolazione di analisi che possano generare ulteriori significati. Vale a dire: dal paziente provengono dati preziosi e al paziente devono essere restituiti sotto forma di nuovo output di salute.... la discussione si sposta sulla modalità di codifica dei dati, che impedisca di risalire all'identità dei pazienti donatori, pur senza perdere il necessario grado di dettaglio delle informazioni per consentire di condurvi le opportune analisi"*^[11].

In tale prospettiva, e per quanto riguarda in particolare gli studi osservazionali che non prevedono contatto diretto con il paziente bensì l'utilizzo di informazioni provenienti da database clinici e amministrativi, va tenuto conto che è possibile applicare "a priori" una serie di condizioni a garanzia dei pazienti / cittadini, semplificando e rendendo meno ambigui e maggiormente standardizzati, almeno a livello nazionale, gli obblighi a carico dei Promotori, e cioè:

- il riconoscimento esplicito dell'utilità e dell'importanza in ambito di ricerca clinica-epidemiologica dei database amministrativi e della possibilità, mediante specifiche norme, di linkarli ad altri database
- la ricerca venga sottomessa alla valutazione di un Comitato Etico e ottenga dallo stesso un parere positivo
- adozione di modalità che preservino al massimo la riservatezza circa l'identità degli interessati ("anonimizzazione"), per esempio evitando la raccolta di informazioni quali data di nascita, data di ricovero, luogo di residenza etc.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

- venga rispettato il principio di non eccedenza (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)
- venga garantito l'uso dei dati a scopo di ricerca e non per operazioni di marketing
- permanga l'obbligo di informare l'interessato e di richiederne il consenso qualora, durante l'esecuzione dello studio, intervenga un contatto con il paziente
- i Titolari del trattamento dati comunicano all'Autorità Garante della Privacy lo svolgimento delle ricerche, anche al fine di consentire eventuali verifiche ispettive.

In considerazione di quanto sopra espresso riteniamo di poter formulare le seguenti indicazioni

Raccomandazione 3

Adeguamento delle previsioni del Garante per la protezione dei dati personali alle Linee Guida AIFA 20.03.2008 per gli studi osservazionali, nel senso di esentare dal consenso dei pazienti i trattamenti di dati clinici a fini di ricerca che non prevedano un contatto diretto fra Medico e paziente, fatte salve alcune condizioni di garanzia che verranno contemporaneamente osservate (approvazione da parte di un Comitato Etico, "anonimizzazione", principio di non eccedenza, informativa al Garante, raccolta del consenso in caso di contatto diretto durante lo svolgimento della ricerca).

Promuovere la possibilità per il paziente di sottoscrivere, all'atto del ricovero ospedaliero/accesso a una prestazione ambulatoriale, un'autorizzazione (o rifiuto) al trattamento dei dati sanitari a scopo di ricerca clinico-scientifica (esonero del promotore da ulteriori notifiche a Comitato Etico / Autorità Garante della privacy).

Nel caso di minori e/o adulti incapaci, sia per quanto riguarda l'adesione allo studio che in particolare ai fini di tutela della privacy, si consideri acquisito il consenso informato sia se concesso dal rappresentante legale (intendendosi per tale chi esercita legalmente la potestà) sia, in mancanza, da un prossimo congiunto, da un familiare, da un convivente o, in loro assenza, dal responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato.



1.4 UTILIZZO DI MATERIALE BIOLOGICO RESIDUO A SCOPO DI RICERCA

Una parte importante degli studi effettuati dai servizi di diagnostica è rappresentata da ricerche che utilizzano materiale biologico. Tale materiale (sangue intero, siero, plasma, liquidi biologici, cellule, tessuti) costituisce di fatto un materiale di scarto, ovvero si tratta del materiale che resta in laboratorio dopo l'effettuazione delle analisi richieste dal Medico prescrivente. Gli studi che contemplano l'utilizzo di questo materiale possono essere indipendenti o commissionati da un promotore commerciale, per la definizione di sensibilità, specificità, valore predittivo, comparabilità con metodi in uso.

La normativa prevede la richiesta di un consenso informato e l'approvazione di un Comitato Etico per l'utilizzo del materiale biologico per uno studio prospettico, e di un consenso informato e la notifica ad un Comitato Etico per uno studio osservazionale retrospettivo o trasversale. Nel caso di una valutazione di biologia molecolare su dati pertinenti alla genetica, il consenso informato diviene particolarmente importante e vincolante. Inoltre, si richiede una chiara e definita lista di molecole o antigeni o anticorpi che devono essere esaminati, in modo che l'utente sia informato in modo specifico e accurato su quali indagini verranno effettuate sul suo materiale. Tale indicazione è molto limitante nella ricerca, in quanto non sempre si è in grado di definire con precisione le indagini da effettuare sul materiale biologico, e l'eventuale analisi aggiuntiva, richiesta per effetto dei risultati di precedenti test, necessiterebbe di una nuova procedura di consenso addizionale, con evidenti problemi temporali, organizzativi ed economici. Queste criticità risultano particolarmente rilevanti considerando che gli attuali orientamenti della Medicina privilegiano lo sviluppo e l'utilizzo di terapie sempre più personalizzate e basate sull'individuazione di marcatori biologici. L'opportunità di una semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica *"di materiale biologico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche"* è riconosciuta anche dal testo del DDL 1324 recentemente approvato in sede Parlamentare.

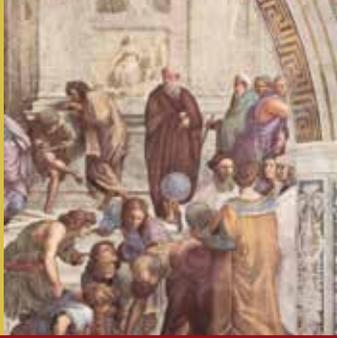
Il Gruppo di Lavoro che ha curato l'elaborazione di questo Documento esprime pieno accordo con il Legislatore su questa necessità, proponendo la seguente raccomandazione

Raccomandazione 4

Nel rispetto delle necessarie garanzie di qualità e assicurando la riservatezza dei pazienti, semplificare le procedure per l'utilizzo di materiale biologico conservato (anche da lungo tempo) per gli studi nella medicina di laboratorio, con particolare riferimento alla valutazione di marcatori biologici innovativi o di nuove applicazioni di marcatori conosciuti, anche in studi prospettici.

In tale prospettiva è opportuna una definizione univoca di "donazione", ed è necessario stabilire con chiarezza in quali casi debbano essere previste la raccolta del consenso del paziente e/o il giudizio del Comitato Etico, soprattutto in virtù di un utilizzo anonimo del materiale biologico.

Contestualmente, è necessario che vengano definite ed applicate in maniera stringente le procedure della fase pre-analitica (raccolta, trasporto, conservazione, identificazione del materiale biologico) nell'ambito della sperimentazione clinica.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

1.5 IDONEITÀ DEI CENTRI PARTECIPANTI A SPERIMENTAZIONI CLINICHE

La ricerca clinica presenta differenti e crescenti gradi di complessità organizzativa e difficoltà metodologiche, per le quali è necessario che essa sia condotta in strutture adeguate e da personale opportunamente formato. Prendendo atto delle varie norme susseguitesi nel tempo (dal D.M. 19 marzo 1998 *“Riconoscimento della idoneità dei Centri per la sperimentazione clinica dei medicinali”* alla Determina AIFA 19 giugno 2015 *“Requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I”*) e delle varie iniziative di associazioni scientifiche nel definire criteri che determinino l’appropriatezza delle strutture di ricerca soprattutto in ambito di studi di intervento, qui vorremmo sottolineare alcuni aspetti generali applicabili alla sperimentazione clinica nel suo complesso.

L’idoneità del centro sperimentale deriva dall’impegno delle istituzioni pubbliche (Aziende Ospedaliere, Aziende Territoriali, Università etc.) e private (es. Società Scientifiche, Istituti di Ricerca) nella creazione di:

1. programmi di formazione continua del personale dedicato alla ricerca
2. Clinical Trial Units / Offices (o simili strutture) che affianchino, sostengano e qualificano il lavoro ed il risultato del gruppo sperimentale
3. infrastrutture (spazi, strumentazioni mediche / biologiche, tecnologie informatiche, database clinici etc.) adeguate e dedicate alla ricerca clinica
4. nei limiti del possibile, disponibilità di Procedure Operative Standard
5. strutture (rischio clinico, etc.) di supporto alla gestione di audit ed ispezioni.

L’adeguatezza dei centri di ricerca clinica, oltre che un’esigenza fondamentale per la qualità dei dati raccolti e la competitività del sistema, è un requisito necessario previsto dal Regolamento Europeo 536/2014 e che dovrà essere formalmente certificato nell’ambito della documentazione che costituisce il fascicolo di domanda iniziale per la sperimentazione clinica (attraverso una descrizione dell’idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e delle competenze). Da questo punto di vista il Regolamento affida agli Stati membri la facoltà di stabilire chi (Direttore Generale?, altri?) dovrà assumersi la responsabilità di sottoscrivere la dichiarazione relativa all’idoneità dei siti di sperimentazione clinica. A tal proposito, nell’ambito della Quarta Edizione del Convegno Nazionale sulla Ricerca da Promotori no profit, a specifica domanda posta con televoter, una netta maggioranza dei partecipanti al Convegno (circa il 90%) si è espressa a favore dell’opportunità di definire requisiti minimi o ottimali di idoneità su base nazionale (sostanzialmente in linea con il Regolamento Europeo che specifica come la autodichiarazione debba essere *“debitamente giustificata”*), da adottare a seconda della tipologia di protocollo, ritenendo molto meno influente l’identità della figura istituzionale responsabile di tale certificazione.



Alla luce di queste considerazioni, riteniamo opportuno proporre la seguente Raccomandazione

Raccomandazione 5

Vanno accolte con estremo favore, e possibilmente sostenute, le iniziative di carattere istituzionale e/o privato finalizzate a promuovere l'adeguatezza dei centri di ricerca clinica italiani, anche attraverso la definizione di requisiti minimi o ottimali validi su base nazionale e riguardanti le Aziende Ospedaliere / Sanitarie nel loro complesso o le singole Unità Operative partecipanti agli studi.

La definizione di questi criteri, certamente non agevole ma potenzialmente utile, estenderebbe il lavoro già fatto per la Fase I con la Determina AIFA 19 giugno 2015, e dovrebbe ispirarsi a principi di garanzia della qualità ma anche di flessibilità rispetto alla complessità della tipologia di studio proposto (di intervento di fase II-IV, o osservazionale), e di sostenibilità economica.

1.6 IL SISTEMA DI VALUTAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E L'ATTIVITÀ DEI COMITATI ETICI

Il Regolamento Europeo 536/2014 ha tra le sue principali finalità quella di armonizzare, semplificare ed attribuire tempi certi al processo autorizzativo delle sperimentazioni cliniche. La definizione dei percorsi valutativi viene peraltro lasciata in buona parte a discrezione e sotto il controllo degli Stati membri. L'attuale sistema di autorizzazione alla sperimentazione clinica in Italia è stato definito a seguito del Decreto Legge 2012 *"Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute"*, che ha portato all'attribuzione del ruolo di Autorità Competente ad AIFA, e a una riorganizzazione della rete nazionale dei Comitati Etici, ora presenti in numero di circa 90. Questo numero, sensibilmente ridotto rispetto all'epoca precedente, ha avvicinato l'Italia agli standard europei, pur se rimangono Paesi come Francia e Germania nei quali il rapporto numero Comitati Etici / abitanti rimane significativamente inferiore.

Il Regolamento 536/2014 prevede sostanzialmente due fasi del processo autorizzativo, una più prettamente scientifico-etica, e l'altra etico-organizzativa (riguardante consenso informato, idoneità del sito di sperimentazione, copertura assicurativa, convenzioni economiche). Nelle more dell'effettiva applicazione del Regolamento, l'Italia dovrà definire con esattezza l'attribuzione di competenze per assolvere a questi compiti, con l'obiettivo di realizzare un sistema efficiente e sostenibile in grado di adempiere ai compiti prescritti, e nei tempi previsti.

Negli scorsi mesi si è assistito ad un dibattito piuttosto intenso sui diversi scenari possibili, in particolare per quanto riguarda ruolo ed organizzazione del sistema dei Comitati Etici. Durante il Quarto Convegno



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

Nazionale sulla Ricerca da Promotori no profit, ai circa 200 partecipanti è stato posto il quesito “Come pensate debba essere organizzato il sistema dei Comitati Etici in Italia nella prospettiva del Regolamento Europeo?”; l’esito della votazione è riportato in Figura 2.

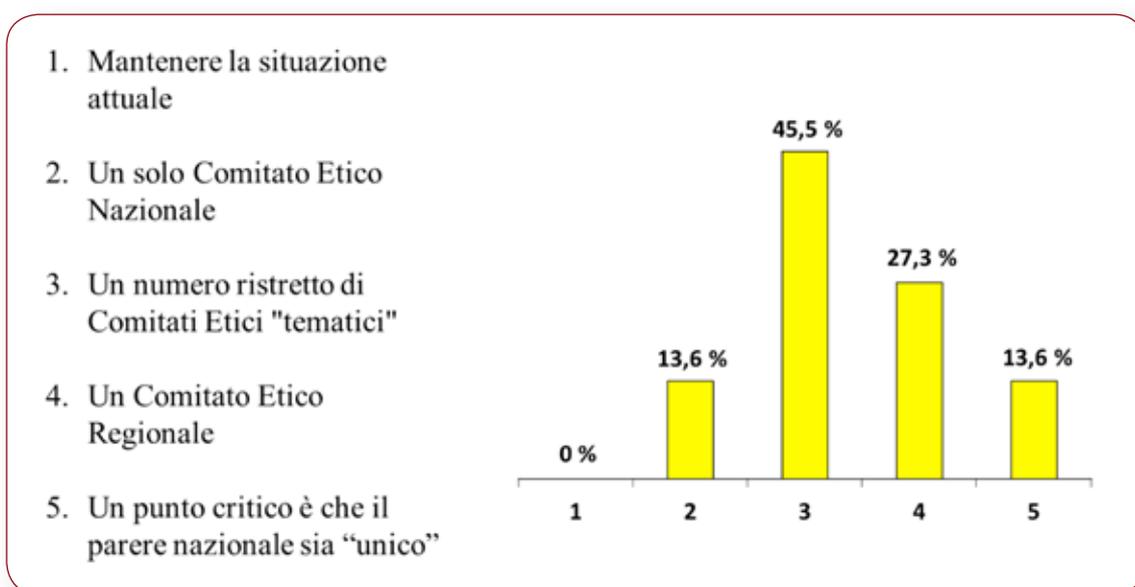


Figura 2. Risposte dei partecipanti al Quarto Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente (Roma, 8-9 Marzo 2016), in relazione all'organizzazione del sistema dei Comitati Etici in Italia



Probabilmente tutte le opzioni proposte presentano *pros and cons*, come rappresentato in **Tabella 2**, e risulta non semplice ipotizzare uno scenario ideale.

IPOTESI ORGANIZZATIVA	PROS	CONS
Mantenere la situazione attuale (circa 90 Comitati Etici)	<p>Evita una nuova riorganizzazione, a due anni dalla precedente</p> <p>Consente una più capillare suddivisione dei compiti e una più diretta conoscenza delle caratteristiche dei siti di ricerca</p>	<p>Rischio di eterogeneità di comportamenti / performance</p> <p>Rischio di ridondanza di pareri - giudizi con conseguente aggravio di tempi</p> <p>Copertura dei costi delle attività, incluse le esigenze di formazione e aggiornamento per un elevato numero di professionisti</p>
1 solo Comitato Etico Nazionale	Semplificazione estrema del percorso	<p>Eccessiva centralizzazione con rischio di overload e lentezza operativa</p> <p>Dispersione di un patrimonio di conoscenze e competenze acquisite dai Comitati Etici locali</p>
Un numero ristretto di Comitati Etici (selezionati in base al volume di attività ovvero definiti in base a competenze tematiche)	<p>Semplificazione del percorso</p> <p>Valorizzazione di strutture che nel tempo hanno svolto un ruolo significativo e con efficienza</p> <p>Competenza specifica per la valutazione di carattere scientifico in caso di Comitati tematici</p>	Difficoltà logistiche - organizzative in caso di Comitati Etici tematici non già attivi
Un Comitato Etico Regionale	<p>Semplificazione del percorso</p> <p>Mantenimento di una competenza / esperienza territoriale</p>	Difficoltà, già verificate per la recente riorganizzazione della rete Comitati Etici, legate alla eterogeneità delle caratteristiche delle Regioni

Tabella 2. Analisi delle diverse opzioni per l'organizzazione del sistema dei Comitati Etici in Italia

Di fatto, in questa fase transitoria e a partire da Maggio 2016 AIFA ha promosso il progetto pilota VHP con l'obiettivo di testare un modello di valutazione coordinata e congiunta delle sperimentazioni cliniche fra AIFA e i Comitati Etici esistenti (coinvolti su base volontaria).

È possibile che da questa esperienza possano derivare indicazioni utili alla definizione dell'organizzazione che l'Italia intenderà darsi, eventualmente tenendo conto anche delle decisioni che stanno nel frattempo assumendo altri Paesi, come per esempio la Spagna dove la locale Agenzia del Farmaco (AEMPS) ha "accreditato" e coordina una ventina di Comitati Etici (fra i circa 130 esistenti) che possono rilasciare un parere valido su tutto il territorio nazionale (un solo parere per protocollo).

Va in ogni caso anche ricordato che il Regolamento Europeo si riferisce specificamente alle sperimentazioni cliniche con farmaco, mentre per tutte le altre tipologie di studio (osservazionali / epidemiologici, interventistici con device o relativi a procedure chirurgiche) ogni Paese mantiene la facoltà di definire autonomamente,



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

confermandoli o modificandoli, i propri percorsi autorizzativi. In tale prospettiva, a prescindere dal numero di Comitato Etici esistenti, e della necessità quindi di prevedere un numero più o meno elevato di applications, uno degli aspetti critici della situazione italiana è rappresentato dalla significativa eterogeneità procedurale che caratterizza l'operato dei Comitati Etici (esistenza di documentazioni centro-specifiche, rispetto delle tempistiche e delle norme esistenti, esempio silenzio-assenso per gli studi osservazionali non farmacologici etc.) che complicano ed appesantiscono il lavoro dei Promotori no profit e profit senza aggiungere benefici in termini di qualità e garanzia.

In relazione alle valutazioni sopra descritte, il Gruppo di Lavoro intende proporre le seguenti considerazioni

Raccomandazione 6

In merito alla applicazione del Regolamento Europeo 536/2014, è auspicabile che qualunque sia il sistema autorizzativo che l'Italia intenderà utilizzare, questo sia chiaramente definito il più rapidamente possibile sulla base di principi di competenza ed efficienza, applicando procedure il più possibile semplici e snelle, evitando ridondanze di pareri e giudizi.

Per quanto riguarda le tipologie di studi clinici non normati dal Regolamento Europeo, e in caso di mantenimento delle procedure attualmente vigenti, la modulistica correlata alle richieste di parere o alle notifiche dovrà essere resa uniforme per tutti i Comitati Etici. I Comitati Etici che richiedono informazioni ulteriori rispetto a quelle previste dalla normativa, o che non rispettano le tempistiche o le condizioni definite dalla regolamentazione vigente, dovrebbero essere richiamati in maniera stringente al fine di modificarne i comportamenti.



Capitolo n.2

LA RICERCA CLINICA NO PROFIT E IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE: VALORE, PERSONE E STRUTTURE

DESTINATARI:

Le presenti raccomandazioni sono indirizzate a:

- Presidenza del Consiglio dei Ministri
- Ministero della Salute
- Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca
- Ministero dell'Economia e delle Finanze
- Ministero dello Sviluppo Economico
- Presidenza 12a Commissione Igiene e Sanità, Senato della Repubblica
- Presidenza XII Commissione Affari Sociali, Camera dei Deputati
- Istituto Superiore di Sanità
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

e per opportuna conoscenza a:

- Comitati Etici
- Conferenza dei Rettori delle Università Italiane
- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

2.1 RUOLO ATTUALE E POTENZIALE DELLA RICERCA NO PROFIT PER IL SSN

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) rappresenta una fra le più importanti peculiarità e ricchezze del nostro Paese, ma la sua capacità di rispondere ai crescenti bisogni di salute e la sua sostenibilità come sistema universalistico appaiono sempre più problematiche ^[12]. Fra i numerosissimi valori correlati al SSN, e di potenziale utilità a fini di ricerca, vi è l'esistenza di una rete assistenziale territoriale e ospedaliera fra le più efficienti al mondo, la presenza di strutture quali gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

(IRCCS) nati per coniugare la cura dei pazienti e la ricerca, e un immenso patrimonio di informazioni e dati sanitari. A sua volta, la ricerca promossa da professionisti o Istituzioni che operano per la salute può rappresentare una significativa risorsa per il Servizio Sanitario, per la vocazione a promuovere nuovi modelli/approcci metodologici di ricerca per rispondere alle sfide dell'assistenza sanitaria (es. l'invecchiamento), a valutare l'efficacia nel mondo reale di terapie personalizzate, e a raccogliere informazioni sulle categorie di pazienti (esempio i bambini, o gli anziani e i soggetti con patologie croniche multiple e politerapia) sovente escluse dagli studi clinici randomizzati di registrazione dei farmaci. Proprio quest'ultimo aspetto è di particolare rilevanza nella ricerca attuale, con importanti valenze sia in senso strettamente scientifico e clinico-assistenziale, che come ausilio per una efficiente politica di programmazione sanitaria. Oltre a ciò, la ricerca clinica è anche un potente strumento di formazione del personale sanitario e quindi di miglioramento dell'assistenza, promuovendo approcci clinici *evidence-based*, e favorendo pertanto la tendenza verso una maggiore appropriatezza prescrittiva.

In base a tali premesse, oltre che su un piano scientifico la ricerca clinica no profit potrebbe fornire al SSN un contributo anche in termini economici, laddove per esempio consentisse di verificare che trattamenti a più basso costo, o schemi terapeutici semplificati, presentano un profilo di efficacia-sicurezza-accettabilità da parte del paziente equivalente o addirittura favorevole rispetto a opzioni terapeutiche a maggior impatto economico. Da questo punto di vista esistono alcuni esempi positivi, come quello di alcuni studi finanziati con i bandi AIFA e i risultati dei quali, se applicati nella pratica clinica, potrebbero generare risparmi molto superiori rispetto ai costi che si sono resi necessari per realizzarli.

Ciò induce a pensare che un programma pubblico di investimenti strutturati, e finalizzati alla realizzazione di programmi di ricerca con obiettivi conoscitivi strategici per il SSN, possa generare un significativo ritorno positivo sia in termini scientifici e culturali che di revisione della spesa.

I finanziamenti pubblici italiani a favore della ricerca clinica hanno diversa provenienza (es. ricerca corrente e ricerca finalizzata del Ministero della Salute, bandi AIFA, PRIN, bandi regionali) e sono a volte rivolti a fruitori specifici (destinatari istituzionali, Università, strutture operanti in una specifica Regione), escludendo altri potenziali Promotori no profit di ricerca. L'entità di questi finanziamenti è inoltre spesso incerta, e comunque complessivamente limitata.



In relazione alle considerazioni sin qui espresse, potrebbe pertanto risultare ragionevole la seguente proposta

Raccomandazione 7

Un finanziamento costante e superiore a quanto fino ad ora realizzato (per esempio derivato da disponibilità come quella relativa al contributo del 5% delle spese promozionali versato dalle Aziende Farmaceutiche, o stabilito come quota percentuale fissa del fondo annuale del SSN) dovrebbe essere stanziato per promuovere ricerche no profit finalizzate al miglioramento della pratica clinica e ad affrontare *unmet needs* in aree ritenute strategiche per il Servizio Sanitario.

Oltre al finanziamento diretto di carattere economico, il supporto alla ricerca no profit dovrebbe contemplare anche la fornitura del farmaco sperimentale secondo quanto previsto dal DM 17.12.2004.

2.2 LA FORMAZIONE PER LA RICERCA

La ricerca clinica in generale e la sperimentazione clinica in particolare rappresentano una dimensione di sempre maggiore complessità sia nella fase di pianificazione che di realizzazione. Ne consegue la necessità, per i professionisti sanitari, di acquisire e sviluppare nel tempo competenze metodologiche e procedurali specifiche: ciò risulta ancora più importante quando la ricerca è promossa da singoli ricercatori e strutture no profit, che generalmente non dispongono di *know-how* e organizzazione tipici dell'ambito industriale. La formazione di personale dedicato alla ricerca clinica ha ricevuto un'attenzione non sistematica e coordinata a livello universitario e post-universitario, con rari esempi virtuosi essenzialmente basati sulle iniziative di singoli docenti o strutture promotrici (es. Istituti di Ricerca / Società Scientifiche). In pochi casi è stato inoltre possibile realizzare una didattica integrata capace di abbinare la conoscenza teorica a tirocini pratici presso strutture di Ricerca & Sviluppo, accademiche o industriali.

Questa esigenza formativa è stata riconosciuta dal Disegno di Legge 1324 richiamato in Premessa, e che nel testo approvato dal Senato il 24 maggio 2016 prescrive *"l'individuazione, ai sensi dell'articolo 17, comma 95, della legge 15 maggio 1997, n. 127, e successive modificazioni, di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci"*. Nello stesso testo si esprime inoltre *"la previsione, in sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina di cui all'articolo 16-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, che la Commissione nazionale per la formazione continua, di cui all'articolo 2, comma 357, della legge 24 dicembre 2007, n. 244, disponga che l'aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e socio-sanitario impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali, e in particolare quello dei medici ospedalieri, dei medici specialisti ambulatoriali, dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, sia realizzato attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multi professionali"*.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

L'attuazione di questi principi prevede una declinazione non facilmente interpretabile, soprattutto tenuto conto che il Legislatore prevede altresì che da essa non debbano derivare *“nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica”*.

Gli estensori del presente Documento, nel ribadire con convinzione l'opportunità di questo tipo di intervento, formulano le seguenti proposte

Raccomandazione 8

È necessario che la formazione per la ricerca clinica sia contemplata in maniera strutturata nei percorsi universitari per medici / infermieri / farmacisti / biologi e altre figure biomediche, sia nei Corsi di Laurea che nelle Scuole di Specializzazione e attraverso Corsi di Perfezionamento / Master. È altresì auspicabile l'attivazione di Dottorati dedicati alla ricerca clinica.

All'interno delle realtà ospedaliere / IRCCS etc. è opportuno che vengano promossi programmi di formazione del personale interessato ad occuparsi di ricerca clinica. Tale obiettivo potrebbe essere più concretamente perseguito laddove fossero presenti strutture professionali (es. Clinical Trial Units, vedi capitolo 2.4) comprendenti esperti nella pianificazione e conduzione degli studi.

Dovrebbero essere introdotti criteri di valutazione e premialità di Università / Aziende Sanitarie / IRCCS in base alla loro performance didattica in tema di ricerca clinica.



2.3 SISTEMA DI PREMIALITÀ / RE-INVESTIMENTO DELLE RISORSE DERIVANTI DALL'ATTIVITÀ DI RICERCA

Come sottolineato in Premessa, le sperimentazioni cliniche possono rappresentare una non indifferente fonte di risorse per le strutture del SSN. Per quanto riguarda in particolare le sperimentazioni commerciali, tali risorse possono derivare sia direttamente attraverso gli emolumenti per le prestazioni professionali del centro di ricerca (regolati dai contratti stipulati fra lo sponsor industriale e l'amministrazione dell'Azienda Sanitaria / Ospedaliera), sia indirettamente per esempio attraverso la fornitura gratuita del farmaco sperimentale.

Secondo il DM 17.12.2004 (Art. 2 comma 3) i fondi provenienti essenzialmente da sperimentazioni promosse dall'Industria dovrebbero essere utilizzati (anche) per promuovere o coprire i costi delle sperimentazioni no profit. In realtà ciò accade raramente, e nella maggior parte dei casi i fondi che le Aziende Sanitarie / Ospedaliere ricevono dai trial clinici vengono utilizzati per fini diversi da quelli della ricerca.

Il re-investimento di tali fondi nel sistema di ricerca del SSN, orientato anche a un miglioramento strutturale e qualitativo, potrebbe generare un circolo virtuoso consentendo

- la pianificazione e la conduzione di studi no profit da parte di personale formato e responsabilizzato, con conseguente aumento di efficienza
- la realizzazione di un sistema più attrattivo per ulteriori investimenti da parte dell'Industria
- in ultima analisi, un incremento di qualità e cultura medico-scientifica a beneficio dei cittadini / pazienti che afferiscono alle strutture sanitarie.

Oltre a ciò, manca in generale nel sistema italiano un meccanismo di incentivi / premiante per i professionisti sanitari che dedicano parte del loro tempo alla ricerca. Anzi, in gran parte delle realtà assistenziali la ricerca è vista come tempo sottratto all'attività clinica. Solo in poche Regioni del nostro Paese l'attività di ricerca clinica ha dignità riconosciuta all'interno del profilo professionale degli Operatori sanitari. Questa condizione crea uno scenario nel quale la partecipazione del personale sanitario alle sperimentazioni cliniche è fondata su basi volontaristiche, certamente lodevoli e in alcuni casi qualitativamente eccellenti, ma che difficilmente possono garantire la continuità organizzativa e strutturale che sono sempre più necessarie per fare buona ricerca clinica, a maggior ragione in un contesto internazionale sempre più competitivo.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

Tenuto conto di queste condizioni, riteniamo di poter esporre la seguente Raccomandazione

Raccomandazione 9

I fondi provenienti da sperimentazioni sponsorizzate dovrebbero **OBBLIGATORIAMENTE** essere **INTERAMENTE** re-investiti nella ricerca clinica: per coprire i costi del personale dedicato (study coordinator/data manager, statistici, farmacologi clinici, farmacisti etc.), per la formazione degli staff, per finanziare progetti di sperimentazioni no profit (attrezzature, servizi, personale, farmaci).

L'attività di ricerca dovrebbe essere sistematicamente riconosciuta in ambito curriculare per i professionisti sanitari.

Inoltre, una quota dei fondi acquisiti tramite sperimentazioni da essi condotte dovrebbe essere messa a disposizione degli operatori sanitari che hanno curato lo studio, per esempio per promuovere l'aggiornamento scientifico.

2.4 LE FIGURE PROFESSIONALI DI SUPPORTO PER LA RICERCA CLINICA

Le attuali Good Clinical Practice (GCP) necessitano probabilmente di significativi adeguamenti che ne attualizzino le indicazioni funzionali e i ruoli delle figure professionali, con lo scopo di rendere meno gravosa l'applicazione delle procedure operative e intervenire sui costi derivanti dalla burocratizzazione del processo, senza sminuire la qualità dei dati e la sicurezza dei pazienti.

È peraltro indiscutibile che l'introduzione delle GCP abbia fornito le indispensabili indicazioni operative ed organizzative per l'ottenimento di adeguati standard di qualità degli studi, anche attraverso la definizione di ruoli e responsabilità di alcune figure rilevanti per la conduzione delle sperimentazioni, in particolare lo Sperimentatore (Investigator), lo Sponsor, il Monitor e il Quality Assurance (QA). La crescente complessità dei disegni sperimentali e delle procedure operative correlate alla realizzazione degli studi, così come le criticità e l'*overload* lavorativo per i professionisti che caratterizzano l'organizzazione sanitaria nel nostro Paese, si accompagnano all'esigenza di arricchire il sistema della ricerca clinica con figure professionali dedicate.

Fra di esse, i Data Manager sono professionisti specializzati nella gestione complessa del dato, dalla sua origine (in sede ospedaliera, ambulatoriale o di laboratorio) alla sua "forma definitiva", e disponibile per le analisi statistiche dopo correzione d'errori o imprecisioni e codificazione secondo precisi standard. Il ruolo del Data Manager è talora confuso con quello di un'altra figura professionale di rilievo, lo *Study Coordinator*, il cui obiettivo non è quello della gestione del dato, bensì il coordinamento operativo dell'intera sperimentazione presso il Centro ove essa si svolge. La **Tabella 3** riporta un dettaglio comparativo delle



diverse responsabilità che caratterizzano la funzione di Data Manager e quella di Study Coordinator. Sulla base di positive esperienze maturate in diversi Paesi europei e in USA, va inoltre segnalata l'opportunità di poter disporre di un'ulteriore professionalità, l'Infermiere di Ricerca, che affianchi lo Sperimentatore nella gestione del soggetto partecipante ad una sperimentazione clinica, garantendo che siano rispettate al meglio le procedure definite nei protocolli di ricerca, ivi inclusa la verifica della *compliance* del soggetto / paziente ai trattamenti sperimentali.

Infine, esiste la possibilità che queste figure professionali, eventualmente assistite da personale con competenze e compiti amministrativi, possano essere integrate in strutture organizzate e finalizzate a rendere più efficiente la ricerca clinica, le cosiddette Clinical Trial Units (CTU), costituite a livello "centrale" a supporto delle attività svolte globalmente in un Ospedale / Istituto (senza escludere la possibilità di prevedere, all'occorrenza, strutture interaziendali), o "periferico", quando dedicate ad un singolo Dipartimento o Unità Operativa ad elevato volume di sperimentazioni.

DATA MANAGER	STUDY COORDINATOR
<p>Background scientifico (area medico-biologica) con conoscenze informatiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Set-up degli studi su base informatica o cartacea • Disegno e sviluppo CRF/eCRF • Disegno del database • Controlli del sistema di gestione dati • Data processing attraverso il data entry (manuale) • Gestione delle queries • Codifica dei termini medici (farmaci, patologie, etc.) • Gestione dei dati di safety 	<p>Background scientifico (area medico-biologica) con conoscenze informatiche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Competenze amministrative (definizione del budget, della contrattualistica, training del personale, facilitare l'interazione fra Sponsor-CRO- personale di ricerca) • Gestione della proposta scientifica (valutazione del protocollo e documenti correlati, feasibility presso il centro) • Gestione dei materiali di studio • Coordinamento fra Dipartimenti / Unità Operative coinvolte nello studio • Attività "regolatoria"

Tabella 3. Competenze specifiche delle figure di Data Manager e Study Coordinator

Sulla base di una recente indagine esplorativa condotta su 60 centri di ricerca clinica in Italia è emersa una situazione organizzativa confusa, nella quale le figure professionali sopra descritte sono rappresentate in poche strutture, e laddove presenti esse risultano spesso non correttamente inquadrare da un punto di vista professionale ^[13].

Il potenziamento dei centri di ricerca attraverso la disponibilità di figure professionali esperte e dedicate pone delle problematiche di diversa natura certamente di non agevole soluzione

- definizione corretta dei profili professionali
- loro riconoscimento giuridico-istituzionale
- percorso formativo per l'addestramento e l'aggiornamento
- inquadramento nella organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale.

Peraltro, nelle sedi nelle quali sono attive, le CTU rappresentano un importante catalizzatore di ricerca, permettendo altresì il raggiungimento di positivi risultati in termini economici oltre che scientifici ^[14], e la loro presenza costituisce uno degli elementi in assoluto più importanti nella prospettiva di una crescita della



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

competitività della ricerca clinica nel nostro Paese. Purtroppo, come sopra ricordato, esiste una notevole carenza di queste figure / strutture professionali all'interno delle piante organiche degli Ospedali e più in generale nell'organizzazione sanitaria italiana. Idealmente, tutti i centri che svolgono attività assistenziale dovrebbero essere dotati di figure professionali capaci di gestire la sperimentazione clinica in maniera appropriata nel contesto delle regole attuali. Laddove ciò non fosse possibile, le istituzioni di ricerca no profit collaborativa potrebbero, in qualche modo e limitatamente nel tempo, contribuire a sopperire a questo tipo di bisogno concreto. Favorite da possibili incentivi fiscali, alcune istituzioni no profit potrebbero promuovere l'assunzione di professionisti in grado di operare a supporto degli operatori sanitari presso i centri che partecipano a studi da esse promossi, ovvero potenziare le proprie strutture centrali di coordinamento della ricerca (es. Centro Studi), con una ricaduta positiva sulla qualità e l'efficienza delle sperimentazioni.

Raccomandazione 10

Per la competitività del sistema di ricerca clinica del nostro Paese è fondamentale promuovere l'integrazione di figure professionali (data managers, study coordinators, research nurses, quality teams, regulatory affairs, farmacisti, professionisti specificamente formati per ottemperare alle disposizioni vigenti in tema di farmacovigilanza etc.) che possano operare presso i Centri di ricerca ottimizzandone l'operatività. Per queste figure professionali è necessario prevedere

- un riconoscimento giuridico-istituzionale
- un percorso formativo di qualifica e addestramento.

Le risorse per l'assunzione di queste competenze potrebbero essere almeno in parte reperite attraverso i fondi che le strutture sanitarie ricevono dalla partecipazione a studi sponsorizzati dall'Industria (vedi Raccomandazione 9).

Per il significativo ruolo che le Istituzioni no profit svolgono nella promozione della ricerca e della salute, è auspicabile che esse possano disporre di agevolazioni fiscali per l'assunzione di personale dedicato e ad alta professionalità (ricercatori, responsabili / coordinatori di progetto etc.) per consentire un miglioramento qualitativo e quantitativo nella pianificazione e realizzazione degli studi.



Riferimenti bibliografici

1. Agenzia Italiana del Farmaco. La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia. 15° Rapporto nazionale 2016
2. A.T. Kearney 2010 Clinical Trial Country Attractiveness Index (CTCAI). 2010 Refresh
3. Agenzia Italiana del Farmaco. La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 10° Rapporto nazionale 2011
4. 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(11): e002957
5. Gehring M, Jommi C, Tarricone T, et al. Towards a more competitive Italy in clinical research: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU StudyTM). *Epidemiology, Biostatistics and Public Health* 2015; 12(1): e10246-1/9.
6. Documento di Economia e Finanza (DEF) 2016 - <http://www.mef.gov.it/documenti-pubblicazioni/doc-finanza-pubblica/>
7. Regolamento (UE) n.536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, 27 maggio 2014
8. Cavazza M, Costa F, Jommi C. *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*. Egea, Milano, 2016
9. AA.VV. Documento sulla Ricerca clinica da Promotori no profit in Italia. Una proposta per la competitività, in 10 punti. Gennaio 2015
10. Pinelli N. L'organizzazione ospedaliera e la ricerca barriere e opportunità. Presentazione alla Quarta Edizione del Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente, Roma, 8-9 marzo 2016 - http://www.fadoi.org/docs_convegno_no_profit/Pinelli.pdf
11. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/condivisione-dei-dati-delle-sperimentazioni-cliniche-una-responsabilita-collettiva> - 27 Giugno 2016
12. Fondazione GIMBE. Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale 2016-2025. Roma 7 Giugno 2016. Disponibile a www.rapportogimbe.it
13. Bordoni T, Giro M, Fedele G. Organizzazione e training dei centri clinici italiani in ambito Good Clinical Practice (GCP). Dati preliminari. Abstract Book, Congresso GIQUAR 2015, Napoli, 27-29 Maggio
14. Tozzi P, Rossi G, Cavazza M. La Clinical Trial Unit come fattore di risparmio di "tempo" e di "denaro". In: Cavazza M, Costa F, Jommi C. *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*. Egea, Milano, 2016



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

EXECUTIVE SUMMARY

Il Rapporto AIFA riguardante le sperimentazioni cliniche sui farmaci, aggiornato al 2014, ha indicato che, pur mantenendosi su livelli superiori rispetto alla media europea e con un lieve incremento rispetto all'anno precedente, il numero di sperimentazioni cliniche promosse da istituzioni no profit ha presentato nei 5 anni precedenti una sensibile e preoccupante riduzione (-47%). Anche per quanto riguarda gli studi clinici con sponsor industriale, e pur con qualche recente segnale di ripresa, la situazione non appare brillante.

Le ragioni di tali difficoltà sono certamente complesse e molteplici, a partire dalla persistenza di un approccio culturale prevalente che vede la ricerca clinica come una spesa e non come un investimento, in grado di generare valore scientifico ed assistenziale ma anche economico. Di fatto in Italia esistono condizioni (burocrazia, normative stratificatesi nel tempo e talvolta ambigue se non contraddittorie, carenze infrastrutturali, una inadeguata politica fiscale etc.) che rendono il nostro Paese poco attrattivo per gli investimenti privati. Inoltre lo Stato continua ad investire in Ricerca & Sviluppo (in tutti i settori, compresa la ricerca in ambito sanitario) una quota del Prodotto Interno Lordo ben inferiore a quella degli altri principali Paesi. Infine, l'espressione forse più preoccupante di questa condizione di sofferenza è rappresentata dalle criticità in termini numerici, di inquadramento e retributive che riguardano il personale specificamente dedicato alla ricerca, così come il limitato spazio temporale che l'attività assistenziale consente di dedicare alla ricerca clinica, e la quasi totale assenza di riconoscimento che quest'ultima trova all'interno del profilo professionale degli Operatori Sanitari.

Tutto ciò in una fase storica che presenta importanti sfide ma anche significative opportunità, e nella quale la ricerca clinica in generale e quella promossa da istituzioni no profit in particolare può interpretare un ruolo rilevante sia in senso strettamente scientifico e clinico-assistenziale, che come ausilio per una efficiente politica di programmazione sanitaria. In tali prospettive la ricerca clinica può contribuire a sostenere e valorizzare il patrimonio rappresentato dall'esistenza, nel nostro Paese, di un Servizio Sanitario Nazionale universalistico, e di competenze scientifiche fra le più autorevoli in ambito internazionale. Senza dimenticare che, laddove condotta in maniera efficiente e coordinata, la ricerca clinica può generare per le Aziende Sanitarie un valore economico, permettendo l'acquisizione di fondi provenienti dalle sperimentazioni profit, la disponibilità di farmaci a titolo gratuito anche in anticipo rispetto all'autorizzazione all'immissione in commercio, oltre che incrementando il *know-how* dei professionisti sanitari e generando una referenza positiva in grado di attrarre pazienti e ulteriori investimenti in ricerca.

Per affrontare al meglio queste condizioni è fondamentale che il sistema della ricerca clinica italiana lavori per migliorare gli aspetti che concorrono a definirne il profilo di efficienza ed attrattività, attraverso semplificazioni ed adeguamenti normativi (che tengano conto delle regolamentazioni internazionali in fase di implementazione), potenziamento delle infrastrutture informatiche per la gestione / condivisione di dati, promozione di network di ricerca, creazione di strutture professionali dedicate alla ricerca all'interno degli Ospedali, acquisizione di competenze orientate a valorizzare il trasferimento tecnologico etc..

Perseguire questi obiettivi comporta però una consapevolezza diffusa, un impegno deciso e una stretta collaborazione fra tutte le componenti interessate alla promozione e alla gestione della ricerca clinica nel nostro Paese. In tale prospettiva, il Gruppo di Lavoro che ha curato la redazione di questo Documento



sottoscritto da 112 Istituzioni italiane e che raccoglie gli esiti del Quarto Convegno Nazionale sulla ricerca clinica no-profit promosso dalla Società Scientifica FADOI, intende proseguire ed aggiornare un impegno già intrapreso negli scorsi anni. Nel Documento 2016, e come di seguito elencate, vengono proposte 10 Raccomandazioni di tipo pragmatico, corrispondenti ad altrettanti temi ritenuti critici per la promozione della ricerca clinica nel nostro Paese.

L'UTILIZZO DEI DATI DELLA RICERCA CLINICA

Raccomandazione 1

Predisporre un nuovo Decreto per la ricerca da Promotori no profit, che superi il DM 17.12.2004 a partire da una revisione dei principi di utilizzo dei risultati della ricerca, ovvero, laddove ciò comportasse tempi lunghi, eliminare dal Decreto 17.12.2004 la disposizione riportata all'Articolo 1, lettera d) (*"... che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro"*), e i riferimenti di testo correlati

L'ASSICURAZIONE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Raccomandazione 2

Introdurre nel DDL *"Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario"* o relativi decreti attuativi, uno specifico richiamo al fatto che l'assicurazione obbligatoria delle Aziende del SSN, pubbliche o private convenzionate, comprenda la copertura dell'attività di ricerca promossa da singoli ricercatori o Istituzioni no profit, e svolta presso la struttura.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI PER I SOGGETTI COINVOLTI NELLE RICERCHE CLINICHE

Raccomandazione 3

Adeguamento delle previsioni del Garante per la protezione dei dati personali alle Linee Guida AIFA 20.03.2008 per gli studi osservazionali, nel senso di esentare dal consenso dei pazienti i trattamenti di dati clinici a fini di ricerca che non prevedano un contatto diretto fra Medico e paziente, fatte salve alcune condizioni di garanzia che verranno contemporaneamente osservate (approvazione da parte di un Comitato Etico, "anonimizzazione", principio di non eccedenza, informativa al Garante, raccolta del consenso in caso di contatto diretto durante lo svolgimento della ricerca).

Promuovere la possibilità per il paziente di sottoscrivere, all'atto del ricovero ospedaliero/accesso a una prestazione ambulatoriale, un'autorizzazione (o rifiuto) al trattamento dei dati sanitari a scopo di ricerca clinico-scientifica (esonero del promotore da ulteriori notifiche a Comitato Etico / Autorità Garante della privacy).

Nel caso di minori e/o adulti incapaci, sia per quanto riguarda l'adesione allo studio che in particolare ai fini di tutela della privacy, si consideri acquisito il consenso informato sia se concesso dal rappresentante legale (intendendosi per tale chi esercita legalmente la potestà) sia, in mancanza, da un prossimo congiunto, da un familiare, da un convivente o, in loro assenza, dal responsabile della struttura presso cui dimora l'interessato.

UTILIZZO DI MATERIALE BIOLOGICO RESIDUO A SCOPO DI RICERCA

Raccomandazione 4

Nel rispetto delle necessarie garanzie di qualità e assicurando la riservatezza dei pazienti, semplificare le procedure per l'utilizzo di materiale biologico conservato (anche da lungo tempo) per gli studi nella medicina di laboratorio, con particolare riferimento alla valutazione di marcatori biologici innovativi o di nuove applicazioni di marcatori conosciuti, anche in studi prospettici.

In tale prospettiva è opportuna una definizione univoca di "donazione", ed è necessario stabilire con chiarezza in quali casi debbano essere previste la raccolta del consenso del paziente e/o il giudizio del Comitato Etico, soprattutto in virtù di un utilizzo anonimo del materiale biologico.

Contestualmente, è necessario che vengano definite ed applicate in maniera stringente le procedure della fase pre-analitica (raccolta, trasporto, conservazione, identificazione del materiale biologico) nell'ambito della sperimentazione clinica.



IDONEITÀ DEI CENTRI PARTECIPANTI A SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Raccomandazione 5

Vanno accolte con estremo favore, e possibilmente sostenute, le iniziative di carattere istituzionale e/o privato finalizzate a promuovere l'adeguatezza dei centri di ricerca clinica italiani, anche attraverso la definizione di requisiti minimi o ottimali validi su base nazionale e riguardanti le Aziende Ospedaliere / Sanitarie nel loro complesso o le singole Unità Operative partecipanti agli studi.

La definizione di questi criteri, certamente non agevole ma potenzialmente utile, estenderebbe il lavoro già fatto per la Fase I con la Determina AIFA 19 giugno 2015, e dovrebbe ispirarsi a principi di garanzia della qualità ma anche di flessibilità rispetto alla complessità della tipologia di studio proposto (di intervento di fase II-IV, o osservazionale), e di sostenibilità economica.

IL SISTEMA DI VALUTAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE E L'ATTIVITÀ DEI COMITATI ETICI

Raccomandazione 6

In merito alla applicazione del Regolamento Europeo 536/2014, è auspicabile che qualunque sia il sistema autorizzativo che l'Italia intenderà utilizzare, questo sia chiaramente definito il più rapidamente possibile sulla base di principi di competenza ed efficienza, applicando procedure il più possibile semplici e snelle, evitando ridondanze di pareri e giudizi.

Per quanto riguarda le tipologie di studi clinici non normati dal Regolamento Europeo, e in caso di mantenimento delle procedure attualmente vigenti, la modulistica correlata alle richieste di parere o alle notifiche dovrà essere resa uniforme per tutti i Comitati Etici. I Comitati Etici che richiedono informazioni ulteriori rispetto a quelle previste dalla normativa, o che non rispettano le tempistiche o le condizioni definite dalla regolamentazione vigente, dovrebbero essere richiamati in maniera stringente al fine di modificarne i comportamenti.



DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO PROFIT IN ITALIA UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

RUOLO ATTUALE E POTENZIALE DELLA RICERCA NO PROFIT PER IL SSN

Raccomandazione 7

Un finanziamento costante e superiore a quanto fino ad ora realizzato (per esempio derivato da disponibilità come quella relativa al contributo del 5% delle spese promozionali versato dalle Aziende Farmaceutiche, o stabilito come quota percentuale fissa del fondo annuale del SSN) dovrebbe essere stanziato per promuovere ricerche no profit finalizzate al miglioramento della pratica clinica e ad affrontare unmet needs in aree ritenute strategiche per il Servizio Sanitario.

Oltre al finanziamento diretto di carattere economico, il supporto alla ricerca no profit dovrebbe contemplare anche la fornitura del farmaco sperimentale secondo quanto previsto dal DM 17.12.2004.

LA FORMAZIONE PER LA RICERCA

Raccomandazione 8

È necessario che la formazione per la ricerca clinica sia contemplata in maniera strutturata nei percorsi universitari per medici / infermieri/ farmacisti / biologi e altre figure biomediche, sia nei Corsi di Laurea che nelle Scuole di Specializzazione e attraverso Corsi di Perfezionamento / Master. È altresì auspicabile l'attivazione di Dottorati dedicati alla ricerca clinica.

All'interno delle realtà ospedaliere / IRCCS etc. è opportuno che vengano promossi programmi di formazione del personale interessato ad occuparsi di ricerca clinica. Tale obiettivo potrebbe essere più concretamente perseguito laddove fossero presenti strutture professionali (es. Clinical Trial Units, vedi capitolo 2.4) comprendenti esperti nella pianificazione e conduzione degli studi.

Dovrebbero essere introdotti criteri di valutazione e premialità di Università / Aziende Sanitarie / IRCCS in base alla loro performance didattica in tema di ricerca clinica.



SISTEMA DI PREMIALITÀ / RE-INVESTIMENTO DELLE RISORSE DERIVANTI DALL'ATTIVITÀ DI RICERCA

Raccomandazione 9

I fondi provenienti da sperimentazioni sponsorizzate dovrebbero **OBBLIGATORIAMENTE** essere **INTERAMENTE** re-investiti nella ricerca clinica: per coprire i costi del personale dedicato (study coordinator/data manager, statistici, farmacologi clinici, farmacisti etc.), per la formazione degli staff, per finanziare progetti di sperimentazioni no profit (attrezzature, servizi, personale, farmaci).

L'attività di ricerca dovrebbe essere sistematicamente riconosciuta in ambito curriculare per i professionisti sanitari.

Inoltre, una quota dei fondi acquisiti tramite sperimentazioni da essi condotte dovrebbe essere messa a disposizione degli operatori sanitari che hanno curato lo studio, per esempio per promuovere l'aggiornamento scientifico.

LE FIGURE PROFESSIONALI DI SUPPORTO PER LA RICERCA CLINICA

Raccomandazione 10

Per la competitività del sistema di ricerca clinica del nostro Paese è fondamentale promuovere l'integrazione di figure professionali (*data managers, study coordinators, research nurses, quality teams, regulatory affairs*, farmacisti, professionisti specificamente formati per ottemperare alle disposizioni vigenti in tema di farmacovigilanza etc.) che possano operare presso i Centri di ricerca ottimizzandone l'operatività. Per queste figure professionali è necessario prevedere

- un riconoscimento giuridico-istituzionale
- un percorso formativo di qualifica e addestramento.

Le risorse per l'assunzione di queste competenze potrebbero essere almeno in parte reperite attraverso i fondi che le strutture sanitarie ricevono dalla partecipazione a studi sponsorizzati dall'Industria (vedi Raccomandazione 9).

Per il significativo ruolo che le Istituzioni no profit svolgono nella promozione della ricerca e della salute, è auspicabile che esse possano disporre di agevolazioni fiscali per l'assunzione di personale dedicato e ad alta professionalità (ricercatori, responsabili / coordinatori di progetto etc.) per consentire un miglioramento qualitativo e quantitativo nella pianificazione e realizzazione degli studi.

DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO-PROFIT IN ITALIA UNA PROPOSTA IN 10 PUNTI

Dicembre 2016

*4° Convegno
Nazionale
sulla Ricerca
indipendente
in Italia - 2016*

La ricerca clinica come investimento
per l'Italia: dalle parole all'azione

Roma Auditorium Ministero della Salute
8-9 Marzo 2016

