DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO-PROFIT IN ITALIA

UNA PROPOSTA PER LA COMPETITIVITÀ, IN 10 PUNTI

26 luglio 2014

DOCUMENTO SULLA RICERCA CLINICA DA PROMOTORI NO-PROFIT IN ITALIA – UNA PROPOSTA PER LA COMPETITIVITÀ, IN 10 PUNTI

Premesse

Il presente documento muove dalla Terza Edizione del Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente, dal titolo *"Globalizzazione e competitività: una sfida per la ricerca indipendente"*, che si è svolta il 12-13 marzo 2014 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 Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri – European Federation of Internal Medicine e Università Campus Biomedico, sono intervenuti numerosi esponenti di rilievo in rappresentanza di tutte le componenti interessate allo sviluppo della ricerca clinica nel nostro Paese, nonché autorevoli ospiti stranieri che con le loro esperienze hanno consentito di realizzare un *benchmarking* fra le realtà della ricerca non industriale in differenti Sistemi Sanitari.

Sulla base di quanto emerso in occasione del Convegno, un Gruppo di Lavoro multidisciplinare comprendente Promotori di ricerca no-profit e Esperti con competenza specifica in materia legale, di Quality Assurance e metodologia della ricerca, ha elaborato un documento propositivo che affronta alcune criticità riguardanti la ricerca clinica nel nostro Paese, con particolare riferimento alla competitività che quest'ultima è in grado di esprimere nel moderno panorama della ricerca globalizzata.

Non è agevole formulare allo stato attuale un quadro attendibile 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 epidemiologico, o quelli finalizzati allo sviluppo di nuovi strumenti o procedure diagnostiche, o più in generale alla valutazione di specifici percorsi diagnostico-assistenziali. Per quanto concerne specificamente le sperimentazioni sui farmaci, le indicazioni disponibili depongono per una severa condizione di sofferenza della ricerca clinica italiana nel suo complesso. Il Rapporto AIFA sulle sperimentazioni cliniche sui farmaci aggiornato al 2012, indica infatti che, pur mantenendosi su livelli superiori rispetto alla media europea, il numero di studi promossi da istituzioni no-profit ha presentato una sensibile e preoccupante riduzione (-38% dal 2008) [1]. Più in generale, anche per quanto riguarda la ricerca con sponsor industriale, l'Italia si troverebbe oramai solo al 23° posto fra i Paesi del mondo per numero di pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche nel triennio 2010-2012, segnando una fra le peggiori performance, fra i Paesi analizzati, rispetto al triennio precedente 2007-2009 [2]. Nella classifica di attrattività dei Paesi per la sperimentazione clinica industriale dei farmaci, formulata utilizzando il A.T. Kearney 2010 Clinical Trial Attractiveness Index, l'Italia non compare tra i primi 30 Paesi [3]. A questo va aggiunta per l'Italia una tradizionale scarsa

inclinazione a capitalizzare l'innovazione laddove prodotta, come documentato dal basso numero di brevetti depositati da ricercatori che operano nel nostro Paese.

Non va trascurato che una componente rilevante del finanziamento della ricerca clinica da Promotori no-profit proviene da imprese farmaceutiche, le quali sempre più, anche per questo tipo di ricerca supportata, applicano i criteri competitivi propri di un sistema globale, privilegiando gli investimenti in Paesi che offrono maggiori garanzie di completamento della ricerca con standard di qualità elevati ma anche in tempi definiti.

Considerando la ricerca biomedica nel suo complesso, i ricercatori italiani risultano peraltro sempre ai primi posti per numero e qualità delle pubblicazioni scientifiche [4], testimoniando l'esistenza di una competenza consolidata che rappresenta quindi una notevole opportunità da cogliere e sviluppare. È molto probabile che l'asincronia tra la buona collocazione italiana nella produzione scientifica biomedica (in particolare per quanto riguarda la ricerca preclinica) e la attuale, e declinante, performance della ricerca clinica, derivi dai diversi livelli di organizzazione e capacità di fare sistema richiesti dalla ricerca preclinica, che può essere svolta in un solo o pochi laboratori, e da quella clinica che invece necessita di un complesso sistema organizzativo e normativo, e coinvolge molteplici professionalità. Il contributo che la ricerca preclinica italiana realizza in termini di innovazione in aree terapeutiche in elevato sviluppo e dove peraltro esistono nel nostro Paese riconosciute eccellenze cliniche [5], può configurare una concreta possibilità di attrarre risorse per la ricerca clinica, almeno per quella di carattere esploratorio. Senza dimenticare il buon livello qualitativo che centri italiani che partecipano ad importanti ricerche internazionali sono in grado di esprimere, come evidenziato dal positivo esito delle ispezioni condotte da FDA presso il nostro Paese dal 2008 al 2013 [6].

Nel complesso sembra quindi configurarsi uno scenario della ricerca clinica italiana che conserva un notevole potenziale e riconosciute aree di eccellenza, ma necessita di interventi normativi e strutturali per invertire la tendenza verso una progressiva perdita di competitività nello scenario internazionale. Scenario nel quale le Autorità di numerosi Paesi (esempio USA, Francia, Regno Unito etc.) si stanno distinguendo per importanti assunzioni istituzionali di impegno a favore della promozione della ricerca biomedica, riconosciuta come una ricchezza per il Sistema Sanitario e per lo sviluppo economico del Paese.

I suggerimenti che il Gruppo di Lavoro intende proporre sono stati definiti con particolare riferimento alla ricerca da Promotori no-profit, con l'intento di favorirne la fattibilità e garantirne la qualità. Ciò nella convinzione che si tratti di una componente fondamentale della ricerca perché per sua natura orientata alla realizzazione di progetti finalizzati ad affrontare quesiti clinici irrisolti rilevanti per l'assistenza e pertanto per la comunità. La ricerca indipendente rappresenta una indispensabile risorsa per il Sistema Sanitario, complementare rispetto alla ricerca industriale, con 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 (gli anziani e i soggetti con patologie croniche multiple e politerapia) sovente escluse dagli studi clinici randomizzati di registrazione dei farmaci.

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

- Revisione della normativa nazionale per la ricerca clinica

- Aspetti organizzativi, strutturali e risorse per la promozione e la competitività della ricerca da Promotori no-profit

La scelta fatta dagli estensori del documento è stata quella di focalizzare l'attenzione su problematiche specifiche e per le quali fosse possibile formulare una proposta diretta ed il più possibile pragmatica.

Il documento elaborato è stato posto all'attenzione di IRCCS, Istituti e Gruppi di Ricerca, Società Scientifiche, Associazioni di Pazienti, ed è stato condiviso da un ampio numero di soggetti interessati allo sviluppo della ricerca clinica nel nostro Paese.

L'auspicio degli estensori e dei firmatari del presente documento è che esso possa fornire alle Istituzioni un utile contributo, ed eventualmente le basi per un Tavolo di Lavoro per il quale esprimono fin d'ora la propria disponibilità alla collaborazione.

Il documento propositivo è stato approvato da (elenco Firmatari)

……

Componenti del Gruppo di Lavoro che ha elaborato il documento propositivo

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*

Maria Domenica Cappellini – *Direttore Dipartimento di Medicina Interna e Specializzazioni Mediche, Università degli Studi di Milano - Presidente European Federation of Internal Medicine (EFIM)*

Antonio Ceriello – *Direttore Dipartimento Ricerca "Diabete e Malattie Cardiovascolari", Institut d'Investigacions Biomèdiques August pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona – Presidente Associazione Medici Diabetologi (AMD)*

Claudio Cricelli – *Presidente Società Italiana di Medicina Generale*

Romano Danesi – *Direttore U.O. Farmacologia Clinica Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*
Silvio Garattini – *Direttore IRCCS-Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*
Pierangelo Geppetti – *Direttore Dipartimento di Scienze della Salute, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*
Ranieri Guerra – *Scientific Attachè, Italian Embassy, Washington DC, USA*
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)*
Alessandro Nobili – *Responsabile Laboratorio Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*
Giuseppe G. Recchia – *Vice President, Direttore Medico e Scientifico, GlaxoSmithKline, Verona*
Walter Ricciardi – *Direttore Istituto di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma – Presidente European Public Health Association*
Francesco Rodeghiero – *Direttore Divisione di Ematologia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza*
Vincenzo Salvatore – *Full Professor of International Law, Università degli Studi dell'Insubria, Varese*
Adriana Visonà – *Direttore UOC Angiologia Ospedale di Castelfranco Veneto - Presidente Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV)*

con la collaborazione di Stefania Frasson e Antonella Valerio - *Dipartimento Ricerca Clinica Centro Studi FADOI*

Riferimenti bibliografici

1. Osservatorio
2. 2013 Global Clinical Performance Metrics Programme, CMR International - Thomson Reuters 2013
3. A.T. Kearney 2010 Clinical Trial Country Attractiveness Index (CTCAI). 2010 Refresh.
4. The SCImago Journal and Country Rank, 2013
5. Berggren et al. Outlook for the next 5 years in drug innovation. Nat Rev Drug Discov vol. 11 – June 2012
6. http://www.fda.gov/iceci/enforcementactions/ucm222557.htm
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

Capitolo n.1

REVISIONE DELLA NORMATIVA NAZIONALE PER LA RICERCA CLINICA

DESTINATARI:

La presente raccomandazione è indirizzata a:

- Ministero della Salute
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Garante per la Protezione dei Dati Personali

e per opportuna conoscenza a:

- Promotori non commerciali
- Comitati Etici
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

SITUAZIONE ATTUALE, RIFERIMENTI NORMATIVI E CRITICITÀ

Il Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004 (*"Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria"*) rappresenta il principale riferimento normativo per la ricerca no-profit in Italia. Pur avendo avuto un innegabile impatto positivo sullo sviluppo della ricerca no-profit nel nostro Paese, consentendo una crescita significativa fra il 2005 e il 2008 del numero di studi clinici indipendenti, a 10 anni dalla sua emanazione il Decreto potrebbe essere oggetto di riconsiderazione per quanto riguarda alcuni principi in esso enunciati.

Tale possibile revisione appare opportuna e tempestiva pur in presenza di una nuova regolamentazione europea per la sperimentazione clinica, recentemente pubblicata e che entrerà in vigore a partire dal 2016 [7]. Quest'ultima infatti non prevede indicazioni specifiche e distintive per la ricerca non commerciale, se non un richiamo agli Stati Membri ad operare per incentivarla. Il nuovo Regolamento Europeo inoltre non si applica alla ricerca non-interventistica, e lascia agli Stati Membri la facoltà di stabilire quali siano gli organismi appropriati per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica e il ruolo / partecipazione dei Comitati Etici in tale processo.

Nello specifico, il Gruppo di Lavoro ritiene che possano essere in particolare rivalutato un aspetto del Decreto, relativo a

a. finalità di utilizzo dei risultati → impossibilità, stabilita dal Decreto, 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.

Pur comprendendo che rivedere questo aspetto comporta una rivalutazione dei principi fondanti del Decreto, 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, bensì indicazioni terapeutiche o modalità di utilizzo dei farmaci innovative, che l'Industria avrebbe potuto non avere interesse prioritario o disponibilità a sviluppare. Può essere discusso se e quanto ciò sia difforme dagli obiettivi del Decreto Ministero della Salute 17.12.2004, ma tale è la situazione che si è realizzata. A ciò correlato, non è eticamente accettabile, anche considerando l'impiego di risorse umane ed economiche ed ancor più la partecipazione attiva e consapevole dei pazienti, che un risultato clinicamente rilevante ottenuto attraverso un progetto inquadrato come studio no-profit, e condotto secondo regole di trasparenza e correttezza deontologica, non possa essere utilizzato ai fini dello sviluppo industriale del farmaco, acquisendo implicitamente ed inevitabilmente un valore economico. Si configurerebbe in tal caso una condizione di esercizio sterile *sensu stricto* della ricerca, ed in definitiva non etica nei confronti dei soggetti/pazienti partecipanti alla ricerca stessa nonchè della comunità in senso lato che può aver contribuito più o meno direttamente a sostenerla. In relazione a queste considerazioni, il Gruppo di Lavoro, in accordo a quanto già suggerito nel 2009 dalla European Science Foundation (Forward Look - *Investigator-Driven Clinical Trials; 2. Categories and Design of Investigator-Driven Clinical Trials*) privilegia la definizione di "*ricerca con Promotore no-profit*" rispetto a quella di "*ricerca no-profit*", a sottolineare che l'elemento distintivo dovrebbe essere rappresentato dalle caratteristiche del Promotore e proprietario dei dati della ricerca, piuttosto che dalla utilizzazione dei risultati della stessa.

Sulla base di queste premesse viene formulata la seguente raccomandazione

Raccomandazione 1

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

La definizione delle modalità specifiche di declinazione operativa di questo principio (chi potrebbe effettuare *l'application* e condurre il processo di registrazione, quali possano essere i benefici per l'Istituzione no-profit che ha generato l'innovazione, il ruolo dell'Azienda titolare del brevetto e che provvederebbe all'industrializzazione della scoperta, le condizioni economiche dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i possibili vantaggi per il Sistema Sanitario etc.) necessita di ampia ed approfondita discussione fra le parti in causa (Autorità politica e Regolatoria, Industria, Istituzioni no-profit), e non viene pertanto affrontata nel presente documento. Di fatto, la modifica al Decreto sopra raccomandata rappresenta la *conditio sine qua non* per consentire alle innovazioni derivanti dalla ricerca da Promotori no-profit di poter essere riconosciute a livello regolatorio e integrate nella cura e nell'assistenza, ciò che ad oggi la legislazione non permette.

Un secondo riferimento normativo di particolare interesse è rappresentato dal Decreto Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 14 luglio 2009, riguardante i *"Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali"*.

Numerose sono le criticità che possono essere correlate a questo Decreto, essenzialmente riconducibili ai costi per le polizze assicurative (che devono prevedere massimali e coperture postume importanti, nonché la necessità della copertura assicurativa specifica anche per gli eventi occorsi a seguito di fatti accidentali e per motivi non direttamente riconducibili alla sperimentazione stessa), spesso difficilmente sostenibili da Promotori no-profit. Esistono inoltre non indifferenti difficoltà applicative per quanto previsto nel Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004 riguardo al rinvio alle coperture assicurative per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura (Azienda Sanitaria Locale o Azienda Ospedaliera) presso la quale la sperimentazione no-profit viene condotta. Tra queste si rileva il fatto che le polizze generali di Aziende Sanitarie Locali e Aziende Ospedaliere hanno spesso clausole non idonee per la sperimentazione, o quest'ultima è addirittura esclusa in modo esplicito da tali polizze. Non ultimo, esistono Regioni e Aziende Sanitarie che non considerano conveniente stipulare polizze assicurative per la pratica clinica e che scelgono di risarcire o indennizzare i pazienti in proprio. Nella consapevolezza della complessità della materia, e soprattutto dell'inviolabilità dei principi di garanzia per il paziente, il Gruppo di Lavoro ritiene comunque di poter esprimere su questo punto le seguenti raccomandazioni

Raccomandazione 2

- alleggerire gli oneri legati alla copertura assicurativa per gli studi, attraverso alcune misure specifiche

    a. Esentare dalla necessità della copertura assicurativa le sperimentazioni in cui i trattamenti siano somministrati in indicazioni e con posologie registrate e le procedure diagnostiche e di follow-up siano sovrapponibili a quelle attuate nella comune pratica clinica.

    b. Introdurre l'obbligo della valutazione del rischio effettivo dello studio, in rapporto alle esperienze terapeutiche comparabili disponibili ed ai relativi dati statistici esistenti. Tale valutazione del rischio dovrebbe altresì riguardare i requisiti di copertura postuma, la cui durata minima stabilita dal Decreto del luglio 2009 (24-36 mesi) può risultare eccessiva per sperimentazioni in patologie a prognosi infausta e in tutti i casi in cui la probabilità di danno a distanza di tempo sia ragionevolmente bassa. Queste indicazioni di gerarchizzazione del rischio sembrano coerenti con l'indicazione, presente nel Regolamento Europeo recentemente emanato, di selezionare fra le sperimentazioni cliniche quelle "a basso livello di intervento". Il Regolamento Europeo prevede per queste ricerche norme meno severe per quanto riguarda per esempio il monitoraggio, tuttavia ritiene debbano essere soggette alle medesime procedure di domanda di autorizzazione applicabili a qualunque altra sperimentazione clinica.

Raccomandazione 3

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

Infine, è probabilmente utile focalizzare l'attenzione anche alla questione della protezione dei dati personali e quindi del relativo consenso al trattamento dei dati stessi per i soggetti coinvolti nelle ricerche cliniche. La problematica si riferisce in particolare agli studi osservazionali retrospettivi non di carattere genetico, che non prevedono un contatto diretto fra lo Sperimentatore e il soggetto i cui dati clinici vengono utilizzati per la ricerca, ciò che rende non agevole la raccolta di un consenso esplicito e scritto. Il più recente intervento normativo al riguardo da parte del Garante per la Privacy è rappresentato dalla *Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica* n. 9/2013 (Gazzetta Ufficiale n.302 del 27 dicembre 2013), che riconosce la possibilità che il consenso non sia necessario quando non è possibile informare gli interessati per "motivi etici" ovvero per "motivi metodologici" ovvero per "motivi di impossibilità organizzativa", ma con riferimento a questi ultimi sottolinea come *"….è autorizzato il trattamento dei dati di coloro i quali, all'esito di ogni ragionevole sforzo compiuto per contattarli, anche attraverso la verifica dello stato in vita, la consultazione dei dati riportati nella documentazione clinica, l'impiego dei recapiti telefonici eventualmente forniti, nonché l'acquisizione dei dati di contatto presso l'anagrafe degli assistiti o della popolazione residente, risultino essere al momento dell'arruolamento nello studio deceduti o non contattabili"*. L'aderenza a questo dettame rende di fatto inefficace l'autorizzazione, e non attuabili le ricerche osservazionali retrospettive, che in genere comportano la raccolta di dati riferibili a numeri molto elevati di soggetti. Viene in tal modo penalizzata l'esecuzione di studi, come quelli osservazionali retrospettivi, che spesso hanno un notevole valore informativo sullo stato di salute e di cura della popolazione, a fronte di costi di gestione tendenzialmente contenuti.

Il Gruppo di Lavoro intende esprimere su questi aspetti una proposta operativa

Raccomandazione 4

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

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

In prospettiva sarebbe auspicabile che in tutti gli Ospedali venisse adottata 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 (in modo anonimo) a scopo di ricerca clinico-scientifica. Tale documento potrebbe essere definito su base nazionale e preventivamente autorizzato / validato dal Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Capitolo n.2

ASPETTI ORGANIZZATIVI, STRUTTURALI E RISORSE PER LA PROMOZIONE E LA COMPETITIVITÀ DELLA RICERCA DA PROMOTORI NO-PROFIT

DESTINATARI:

La presente raccomandazione è indirizzata a:
- Presidenza del Consiglio dei Ministri
- Ministero della Salute
- Ministero della Istruzione, Università e Ricerca
- Ministero dello Sviluppo Economico
- Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali
- Agenzia Italiana del Farmaco
- Presidenze delle Regioni
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

e per opportuna conoscenza a:
- Comitati Etici
- Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere
- Promotori non commerciali
- Aziende farmaceutiche e biomedicali

SITUAZIONE ATTUALE E CRITICITÀ

Abbiamo già ricordato nelle Premesse al presente documento come la ricerca da Promotori no-profit nel nostro Paese abbia subito una significativa contrazione negli ultimi anni, e come più in generale si sia realizzata una significativa perdita di attrattività e competitività dell'intero sistema di ricerca clinica italiano, sia no-profit che industriale, e pur in presenza di ricercatori e strutture di ricerca di eccellenza.
Si tratta, come comprensibile, di fenomeni complessi e a genesi multifattoriale, che dovrebbero pertanto essere affrontati con interventi rivolti a più componenti del sistema, e orientati a realizzare una crescita fondata essenzialmente sui principi di semplificazione, armonizzazione e qualificazione.

La fase di autorizzazione etico-amministrativa può avere un significativo impatto sui tempi di realizzazione di una ricerca clinica, e rappresenta un aspetto essenziale per l'attrattività internazionale del sistema. Il "Decreto Balduzzi" di fine 2012 ha disposto una profonda riorganizzazione fondamentalmente basata sulla riduzione numerica dei Comitati Etici che, pur fra

ritardi e conseguenti disfunzioni, dovrebbe essere completata nei prossimi mesi, e porre l'Italia in una condizione assimilabile a quella dei principali Paesi europei. Pur se da verificare nel prossimo futuro (per esempio anche in relazione al nuovo ruolo di AIFA quale Autorità Competente, e successivamente in relazione all'entrata in vigore del Regolamento Europeo) questo nuovo assetto dovrebbe plausibilmente consentire una aumentata efficienza nel funzionamento dei Comitati Etici. Di fatto, e a prescindere dall'effettivo miglioramento che la messa a regime di un sistema che prevede un numero ridotto di Comitati Etici può generare, rimangono almeno due aspetti riguardanti la fase di autorizzazione etico-amministrativa degli studi che dovrebbero essere affrontati

a) eterogeneità e ridondanza della documentazione da presentare ai Comitati Etici a corredo delle domande di autorizzazione, comprendente rielaborazioni e supplementi rispetto a quanto previsto dalla normativa Comunitaria (CTA form), e che configura una moltiplicazione degli sforzi da parte dei Promotori degli studi e determina un notevole aggravio sul bilancio complessivo di un progetto

b) complessità procedurale e lentezza dei processi di definizione degli accordi economici fra Promotore e Struttura Sanitaria locale.

Su questi aspetti, in particolare per quanto riguarda il punto a), andrà verificato l'impatto futuro delle indicazioni presenti nel Regolamento Europeo e che parrebbero indirizzare verso una centralizzazione e armonizzazione delle procedure autorizzative, nel frattempo appare opportuno formulare le seguenti proposte

Raccomandazione 5

- I Comitati Etici dovrebbero essere obbligati a prevedere che l'elenco di documenti e la modulistica da presentare da parte dei Promotori siano omogenei, prendendo come riferimento il Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007 *"Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico"* o le norme Comunitarie vigenti all'atto della richiesta.

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

Il buon funzionamento dei Comitati Etici è, come già sottolineato, un passaggio critico per la competitività del sistema di ricerca sanitaria italiano, e queste strutture devono essere poste nelle migliori condizioni possibili per poter operare in maniera efficiente e tempestiva. Il Gruppo di Lavoro propone pertanto che

Raccomandazione 6

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

È facilmente comprensibile come una spinta decisiva al sistema di ricerca no-profit possa provenire dalla disponibilità di finanziamenti istituzionali. Negli scorsi anni, anche in relazione alla crisi economica e alle *spending reviews* succedutesi, i bandi di ricerca promossi da Ministero – AIFA – Regioni hanno visto sostanziali riduzioni dei monte-finanziamenti e/o dilazioni temporali nella pubblicazione dei bandi stessi. Inoltre, il Decreto 17.12.2004 prevede la presenza di fondi ad hoc per la ricerca indipendente messi a disposizione degli Ospedali, ma tali risorse sono di fatto rese disponibili molto raramente, e con criteri di attribuzione in genere non regolamentati. Pur comprendendo le difficoltà economiche contingenti, ma nella convinzione del ruolo strategico che la ricerca in ambito sanitario può rivestire per il Paese, gli Estensori del presente documento auspicano un incremento complessivo e una maggiore regolarità di distribuzione dei finanziamenti istituzionali alla ricerca, con particolare riferimento a quella clinica, così come un più evidente riconoscimento di quest'ultima fra gli obiettivi del Sistema Sanitario.

Raccomandazione 7

- Le Autorità Sanitarie nazionali, regionali e locali, dovrebbero agire in maniera coordinata per garantire un programma di finanziamento della ricerca, con particolare riguardo a quella di tipo clinico. Tale programma dovrebbe prevedere un incremento complessivo e una razionalizzazione degli investimenti, che consentano anche il finanziamento di progetti (pur in numero contenuto) di rilevante impegno economico ma di potenziale significativo impatto scientifico. La disponibilità di fondi istituzionali, e una ragionevole regolarità della loro distribuzione, sono requisiti indispensabili per il mantenimento e l'auspicabile sviluppo delle istituzioni e delle reti di ricerca nazionale. In tale ottica, si auspica in particolare che AIFA possa riprendere l'attività di promotore e finanziatore della ricerca indipendente, nei modi e nei tempi in precedenza efficientemente applicati, e che possa essere rapidamente completata la fase di assegnazione dei fondi relativi al più recente bando AIFA per la ricerca indipendente (anno 2012). Nei limiti delle competenze e delle finalità istituzionali dei diversi Enti che sostengono bandi di finanziamento per progetti di ricerca indipendente (Ministero della Salute, MIUR, AIFA, Regioni etc.), appare auspicabile che vi siano condizioni di opportunità e regole di attribuzione dei fondi adatte a tutte le diverse tipologie di Promotori no-profit.

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

Come sottolineato in Premessa al presente documento, la ricerca sanitaria non può più essere intesa secondo dinamiche puramente nazionali, ma necessita di un confronto con le sfide e le opportunità proposte da una dimensione delle attività sempre più globalizzata. In tal senso, i Promotori di ricerca clinica devono privilegiare la creazione di reti di cooperazione, utili alla realizzazione di progetti di ampio respiro, e spesso requisito necessario per partecipare a concorsi e bandi internazionali di finanziamento. In relazioni a questi ultimi, in particolare a livello europeo, va sottolineato come generalmente il nostro Paese contribuisca economicamente alla costituzione dei fondi di ricerca più di quanto non riesca a beneficiarne. Oltre a ciò, i Promotori no-profit sono chiamati ad acquisire *expertise* e organizzazione per la pianificazione e la gestione degli studi secondo i più elevati standard qualitativi. Nella ricerca clinica, il sistema delle *operations* non deve essere interpretato come accessorio rispetto alla scienza medica, ma come elemento essenziale per materializzare quest'ultima in un prodotto tangibile. Il contributo dell'Autorità Sanitaria nazionale nel promuovere la competitività della ricerca biomedica italiana può a sua volta esprimersi attraverso misure "dirette" o "indirette" che permettano un irrobustimento quali-quantitativo delle strutture di ricerca, e fra le possibili proposte in tal senso, si ritiene opportuno esprimere le seguenti raccomandazioni

Raccomandazione 8

- E' fortemente auspicabile la creazione di strutture professionali istituzionali in grado di supportare i ricercatori no-profit nelle *applications* per bandi di ricerca internazionale e nella successiva gestione dei finanziamenti eventualmente ricevuti (e relativi *requirements*)

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

Raccomandazione 9

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

Raccomandazione 10

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