

Periodicità Trimestrale - Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento Postale
D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Milano - Taxe Perçue ISSN 1877-9344

Volume 4 - Supplemento - Dicembre 2010

4

Italian Journal of Medicine



Organo Ufficiale della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI

Editor in Chief
Roberto Nardi

ATTI DEL CONVEGNO NAZIONALE

LA RICERCA INDIPENDENTE IN ITALIA
A 5 ANNI DAL DECRETO SUGLI STUDI "NON PROFIT"
3-4 Marzo 2010

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Guest-Editors: Gualberto Gussoni, Roberto Nardi e Carlo Tomino

Indicizzata in:
EMBASE e Scopus

 ScienceDirect

Convegno svolto con il patrocinio di:
Istituto Superiore di Sanità
Agenzia Italiana del Farmaco
Federazione Italiana degli Ordini
dei Medici Chirurghi e Odontoiatri



Italian Journal of Medicine

Organo Ufficiale della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI

Editor in Chief Roberto Nardi (Bologna)

Co-Editors Giorgio Ballardini (Rimini), Giuseppe Chesi (Scandiano, RE), Giovanni Gulli (Savigliano, CN), Giovanni Scanelli (Ferrara)

Emeritus Editors Vito Cagli (Roma), Sandro Fontana (Biella), Italo Portioli (Reggio Emilia)

Editorial Board Gianfranco Gensini (Firenze), Giancarlo Agnelli (Perugia), Franco Berti (Roma), Mauro Campanini (Novara), Massimo Campieri (Bologna), Mario Cottone (Palermo), Domenico Cucinotta (Bologna), Francesco d'Amore (Roma), Pier Paolo Di Micco (Napoli), Salvatore Di Rosa (Palermo), Leonardo Fabbri (Modena), Andrea Fontanella (Napoli), Massimo Giusti (Torino), Gualberto Gussoni (Milano), Ido Iori (Reggio Emilia), Giancarlo Landini (Firenze), Dario Manfellotto (Roma), Pietro Marino (Milano), Antonino Mazzone (Legnano, MI), Giovanni Mathieu (Torino), Carlo Nozzoli (Firenze), Stefano Pallanti (Firenze, New York), Domenico Panuccio (Bologna), Claudio Puoti (Roma), Generoso Uomo (Napoli), Giuseppe Remuzzi (Bergamo), Carlo Salvarani (Reggio Emilia), Filippo Salvati (Chieti), Mario Visconti (Napoli), Maurizio Ventrucci (Bologna), Paolo Verdecchia (Assisi), Giorgio Vescovo (Vicenza), Claudio Vitali (Piombino), Walter Ricciardi (Roma)

Young Editors Dimitriy Arioli (Reggio Emilia), Micaela La Regina (La Spezia), Francesco Corradi (Firenze), Adolfo Iacopino (Messina), Maicol Onesta (Fabriano), Sirio Fiorino (Bologna)

International Board Stefan D. Anker (Berlino, Germania), Edgardo Arena (Buenos Aires, Argentina), Isabelle Bourdel-Marchasson (Bordeaux, Francia), Vito M. Campese (Los Angeles, USA), Roberto Cataldi Amatriain (Buenos Aires, Argentina), Antonio Ceriello (Barcellona, Spagna), Andrew Davenport (Londra, UK), Ralph A. DeFronzo (San Antonio, USA), Leonidas Duntas (Atene, Grecia), Ariel Estruch (Buenos Aires, Argentina), Samuel Z. Goldhaber (Boston, USA), Gene G. Hunder (Rochester, USA), Ana M. Israel (Buenos Aires, Argentina), James R. Jett (Denver, USA), Dan Justo (Tel Aviv, Israele), Anna Modelska (Poznan, Polonia), Manuel Monreal (Badalona, Spagna), Marco Pahor (Gainesville, USA), Piotr Ponikowski (Wroclaw, Polonia), Cornel C. Sieber (Nürnberg, Germania), Astrid Stuckelberger (Ginevra, Svizzera), Bernardo Tanur (Santa Fe, Messico), Inder Anand (Minneapolis, USA)

Italian Journal of Medicine

Organo Ufficiale della Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - FADOI

è indicizzata in Scopus ed EMBASE

ATTI DEL CONVEGNO NAZIONALE

La ricerca indipendente in Italia A 5 anni dal Decreto sugli studi “non profit”

*Istituto Superiore di Sanità
Roma, 3-4 marzo 2010*

Guest-Editors

Gualberto Gussoni^a, Roberto Nardi^b e Carlo Tomino^c

^a*Coordinatore Dipartimenti Ricerca e Formazione, Fondazione FADOL, Milano*

^b*Direttore Medicina Interna, Ospedale Maggiore di Bologna*

^c*Direttore Ricerca e Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

Ringraziamenti

Gli Editor intendono rivolgere un sentito ringraziamento alla Dottoressa Ilaria Scaricabarozzi per il fondamentale contributo alla stesura di questo volume, nonché ad Antonella Valerio, Davide Ghilardi e Laura Fabri per l'eccellente supporto organizzativo e segretariale.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Presentazione al Volume

Sono trascorsi 5 anni dalla pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale del Decreto Ministeriale riguardante le sperimentazioni cliniche finalizzate al miglioramento dell'assistenza sanitaria (DM 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"*).

Questa ricorrenza ha offerto alla Società Scientifica FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) lo spunto per promuovere un convegno, svoltosi il 3 e 4 marzo 2010 presso l'Istituto Superiore di Sanità, sullo stato dell'arte e le prospettive della ricerca non industriale in Italia, che ha visto la presenza di relatori d'eccellenza in rappresentanza degli Organismi istituzionali, della ricerca clinica e di base, delle Società Scientifiche, dei Comitati Etici e delle Associazioni dei Pazienti.

Il Convegno, che ha avuto il patrocinio dell'Istituto Superiore della Sanità (ISS), dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici e Odontoiatri (FNOMCeO), ha offerto un'occasione di confronto fra le diverse componenti interessate

alla promozione della ricerca indipendente su alcuni dei principali temi a essa inerenti, fra i quali gli obiettivi e le esigenze, la legislazione vigente, l'integrazione fra ricerca e organizzazione sanitaria, le risorse economiche e strutturali, i rapporti con la ricerca industriale e il trasferimento dei risultati degli studi alla pratica clinica.

In questo volume sono stati raccolti i principali contenuti delle relazioni effettuate durante il Convegno. Nel ringraziare gli autori che vi hanno contribuito, ci auguriamo che ciò possa costituire, anche per chi non ha potuto essere presente con noi a Roma, un utile strumento di approfondimento e riflessione su un tema centrale per il futuro della ricerca clinica nel nostro Paese.

Antonino Mazzone
Presidente Nazionale
FADOI

Ido Iori
Presidente Fondazione
FADOI

SOMMARIO CONTENTS

- V **Presentazione al Volume**
- S1 **Introduzione**
C. Tomino
- S2 **Cerimonia di apertura**
- S3 **Il ruolo delle Società Scientifiche nella ricerca indipendente**
A. Mazzone
- S5 **A cinque anni dal Decreto sugli studi “non profit”, come eravamo e dove siamo**
G. Rasi
- S8 **Le disponibilità dal finanziamento pubblico**
M. Casciello
- S11 **I costi della ricerca nel settore privato**
R. Gradnik
- S13 **Costa anche fare ricerca non profit**
F. Perrone, G. de Feo, A. Del Giudice e J. Bryce
- S16 **I diversi soggetti della ricerca e le risorse: sinergie e dissinergie**
G. Gensini
- S19 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista dell’Ispettorato GCP dell’AIFA***
U. Filibeck
- S21 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista del Farmacologo Clinico (nel Comitato Etico)***
A. Mugelli
- S23 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista dei Servizi Sanitari locali***
F. Moirano
- S25 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista del Garante per la Protezione dei Dati Personali***
C. Romano

SOMMARIO CONTENTS

- S28 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista delle Associazioni dei Pazienti***
C.C. Garbagnati
- S30 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista del Farmacista Ospedaliero***
R. Joppi
- S32 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista del Ricercatore Clinico***
A.P. Maggioni
- S34 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista del Medico di Medicina Generale***
C. Cricelli
- S36 **La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista dell' Esperto di Quality Assurance per la GCP***
A.M. Lepore
- S38 **La normativa sulla ricerca non profit. Sintesi degli "Open issues"**
P. Geppetti
- S40 **Di che cosa ha bisogno la ricerca indipendente?**
G. Tognoni
- S42 **Gli obiettivi della ricerca nei prossimi 10 anni**
G. Agnelli
- S44 **Il fine della ricerca indipendente: non registrativa o registrativa?**
F. De Santis
- S46 **Il fine della ricerca indipendente: non registrativa o registrativa?**
P.M. Mannucci
- S48 **Il fine della ricerca indipendente: non registrativa o registrativa**
S. Garattini
- S50 **Sintesi delle proposte di aggiornamento normativo e considerazioni conclusive del Convegno**
G. Vescovo



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Introduzione

Carlo Tomino

Direttore Ricerca e Sperimentazione Clinica, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

L'Italia è stata tra i primi Stati membri a recepire la direttiva europea 2001/20/CE; tale direttiva ha come scopo primario quello di armonizzare le procedure a livello comunitario per lo svolgimento delle ricerche cliniche sui medicinali. Esisteva (e probabilmente permane) una grande apprensione nel mondo della ricerca non profit per il sovraccarico di procedure gestionali, organizzative ed economiche derivanti proprio dall'adeguamento alla direttiva europea; sicuramente questa preoccupazione ha coinvolto tutte le Agenzie regolatorie europee e l'UE stessa e probabilmente necessiterà di una profonda riflessione tra tutti gli Stati membri in un prossimo futuro. L'Italia, proprio in considerazione delle specificità delle ricerche cliniche non profit (che non hanno come scopo quello di portare a registrazione un farmaco ma di individuare nuove strategie terapeutiche), ha sviluppato un provvedimento normativo con l'obiettivo di riconoscere e facilitare gli studi finalizzati al miglioramento della pratica clinica, considerati quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

L'esame e la valutazione di questi protocolli di ricerca infatti, devono essere visti dai Comitati Etici e dalle Direzioni Generali delle strutture sanitarie coinvolte non come un'attività proposta dall'esterno, ma come un investimento, al fine di ottimizzare l'uso delle risorse della struttura e la qualità delle prestazioni assistenziali.

Attualmente, anche se in Italia quasi il 70% del totale degli studi è promosso da aziende farmaceutiche, è importante sottolineare che una quota significativa è condotta da strutture cosiddette non profit, come Aziende Sanitarie Locali, Aziende Ospedaliere, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico sia pubblici che privati ed Associazioni Scientifiche, focalizzate prevalentemente nell'area oncologica.

Va dato merito a FADOI e agli organizzatori dell'evento svolto all'Istituto Superiore di Sanità, di aver coinvolto

moltissimi e autorevoli relatori che hanno dato un ragguardevole contributo al dibattito generale sul significato, le peculiarità e le criticità della ricerca clinica non commerciale nel nostro Paese. Come sottolineato dal mio Direttore Generale Prof. Guido Rasi nell'ambito del suo intervento, non possiamo non ricordare che l'Italia detiene la quota più alta (percentualmente parlando) di ricerca clinica non profit; questo significa che i recenti interventi normativi non solo hanno aumentato la quota assoluta di ricerca clinica ma hanno tenuto in debita considerazione anche la ricerca indipendente.

In questo volume, oltre alle autorevoli relazioni istituzionali (AIFA e Ministero della Salute - Direzione Generale Scientifica e Tecnologica, Autorità Garante per la Privacy), altri importanti contributi sono venuti dal settore industriale, dai ricercatori, dai farmacisti ospedalieri, dai medici di medicina generale e dalla rappresentanza degli ammalati. La copertura a 360° dei punti di vista dei vari interlocutori della ricerca clinica rappresenta sicuramente il valore aggiunto di questo volume, dal quale possono essere presi numerosi spunti per approfondimenti.

L'Italia ha intrapreso un percorso difficile per sostenere la ricerca non profit, in un panorama di finanziamenti che storicamente vede il nostro Paese molto indietro rispetto a vari Paesi europei. A prescindere dalle difficoltà, dobbiamo collaborare per raggiungere nuovi e ambiziosi obiettivi al fine di confermare il ruolo dell'Italia nella ricerca clinica.

La sfida italiana è quella di dimostrare che le regole europee si possono applicare senza danneggiare, ma anzi potenziando, anche la ricerca promossa al di fuori delle aziende farmaceutiche; una presenza più bilanciata dei diversi promotori nella ricerca clinica può favorire una competitività intelligente e perciò incrementare la qualità complessiva della cultura e delle pratiche di sperimentazione.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Cerimonia di apertura

A fare gli onori di casa per l'apertura del Convegno è intervenuto **Stefano Vella**, *Direttore del Dipartimento del Farmaco dell'Istituto Superiore di Sanità*, che ha ricordato come l'Istituto possieda, almeno in alcuni settori, una grande tradizione di ricerca clinica indipendente, svolta attraverso la costituzione e il coordinamento di numerose e importanti reti collaborative.

Successivamente al saluto introduttivo del Dottor Vella, e prima dello svolgimento delle relazioni preordinate, in rappresentanza delle Istituzioni politico-sanitarie sono intervenuti l'On. Giuseppe Palumbo e il Prof. Sergio Pecorelli.

Giuseppe Palumbo

Presidente della Commissione Affari Costituzionali e Sociali della Camera dei Deputati, Roma

Il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004, che regola l'attività della ricerca non profit nel nostro Paese, ha recepito una direttiva europea adattandola alle esigenze che si ritenevano e si ritengono tuttora importanti per la realtà italiana. La ricerca clinica non profit è uno dei punti qualificanti della nostra ricerca, in quanto non è direttamente finalizzata alla commercializzazione e al profitto, ma ha come obiettivo il miglioramento della pratica clinica. Negli ultimi anni, grazie anche agli sforzi di AIFA che è molto sensibile a questo argomento, la percentuale di studi non profit nell'ambito della ricerca farmacologica si è oramai stabilmente assestata a oltre il 30%. Tale situazione può essere ulteriormente sviluppata, ma esistono alcune criticità, come quella costituita dal funzionamento dei Comitati Etici che, per la loro molteplicità e disomogeneità di comportamento a livello nazionale e rispetto ad altri Paesi europei, possono creare ritardi e intoppi nell'attuazione delle ricerche. Tale situazione normativa potrebbe essere semplificata, eventualmente limitatamente alle ricerche cliniche non profit, ipotizzando di rivedere il decreto riguardo alle modalità di svolgimento del ruolo dei Comitati Etici.

Sergio Pecorelli

Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Roma

La promozione della ricerca indipendente, con particolare riferimento all'ambito farmacologico, costituisce un obiettivo strategico per l'AIFA. Particolare attenzione è inoltre posta ai percorsi che portano all'applicazione dei risultati della ricerca nella pratica clinica al fine di migliorare le possibilità di cura a disposizione del cittadino. L'AIFA è direttamente coinvolta, anche attraverso l'assegnazione di risorse economiche, nella promozione di progetti di ricerca selezionati in aree quali, per esempio, quelle degli studi comparativi tra farmaci e delle strategie terapeutiche, delle malattie rare e della farmacovigilanza e ha, di conseguenza, un interesse profondo nei confronti del Convegno promosso da FADOI. Il notevole sviluppo che la ricerca indipendente ha avuto nel nostro Paese, in pochi anni di applicazione del Decreto del 2004, da un lato testimonia esigenze che il Decreto stesso ha intercettato, dall'altro induce a una riflessione sul rischio di eccessiva frammentazione delle proposte di studio, con conseguente dispendio di risorse e limitati benefici a livello conoscitivo. Ora che inizia a essere possibile un'analisi della situazione che riguarda la ricerca indipendente e delle dinamiche in atto, appare necessaria la costituzione di una "cabina di regia" in grado di indirizzare gli sforzi verso le reali esigenze conoscitive e di ottimizzare le risorse disponibili. All'interno della "cabina di regia" dovrebbero trovare un ruolo le componenti che hanno presenti le necessità del Paese: il Ministero della Salute, l'AIFA, l'Ente regolatorio, gli esponenti del mondo sanitario e accademico e l'industria. Il "dialogo" e l'integrazione fra la ricerca indipendente e la ricerca promossa dall'industria sono punti critici che dovranno necessariamente trovare una sintesi per valorizzare al meglio le capacità intellettuali e le risorse finanziarie esistenti, anche tenuto conto delle limitate disponibilità esprimibili dallo Stato. Parallelamente, dovrà essere affrontata la questione del trasferimento alla pratica clinica delle conoscenze ottenibili attraverso la ricerca indipendente, in modo che quest'ultima non si trasformi in un esercizio fine a se stesso.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Il ruolo delle Società Scientifiche nella ricerca indipendente

Antonino Mazzone

Presidente Nazionale FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti - Società Scientifica di Medicina Interna)

FADOI è una Società Scientifica di Medicina Interna Ospedaliera nata nel 1994 come Federazione di Associazioni Regionali, che conta a oggi oltre 2.000 iscritti certificati ed è presente con i suoi soci in oltre 500 realtà ospedaliere italiane. Ha promosso la creazione di un'Associazione di Infermieri in Medicina Interna (ANÍMO) e la nascita, nel 2009, di Fondazione FADOI, al cui interno operano un Dipartimento per la Ricerca Clinica – “Centro Studi”, che coordina la realizzazione degli studi promossi dalla Società, e un Dipartimento per la Formazione Clinica e l'Aggiornamento, che promuove congressi, convegni, corsi, master. La Società cura inoltre la pubblicazione di una rivista scientifica, *Italian Journal of Medicine*, e di un *web-bulletin*, *Medicina Interna* 33. Fra le varie e più recenti iniziative, FADOI ha contribuito, insieme a “Cittadinanza Attiva”, ANÍMO e al Tribunale dei Diritti del Malato, all'istituzione della Carta della Qualità in Medicina Interna, al fine di rendere attuabili i diritti della Carta europea dei diritti del malato nei numerosi reparti di Medicina Interna che hanno aderito a questo progetto. Da tempo FADOI lavora sul tema della “clinical governance” e ha promosso, insieme all'Istituto Superiore di Sanità e all'Università Carlo Cattaneo di Castellanza, un Master universitario di secondo livello in “Governo Clinico per la Medicina Interna”. Inoltre, in collaborazione con l'Università Luigi Bocconi di Milano, sta lavorando alla stesura di una proposta di definizione dei criteri di Clinical Competence per i medici che operano nelle strutture di Medicina Interna.

Riflettendo su che cosa sia oggi la Medicina Interna, non possiamo non osservare come il ruolo dell'internista ospedaliero, nella attività di degenza ordinaria (*fig. 1*) come pure di day hospital, sia predominante anche in realtà assistenziali ad alto grado di specializzazione. Ciò è conseguenza della vocazione della Medicina Interna a essere la “medicina della complessità”, quella cioè che si occupa dei malati con

multimorbilità, politrattati, per la maggior parte anziani e frequentemente “fragili”.

La scelta di FADOI di promuovere il Convegno Nazionale sulla ricerca indipendente, a cinque anni dal Decreto Ministeriale sugli studi non profit, risiede nell'impegno che la Società Scientifica sta esprimendo in questo settore. All'interno della Fondazione che FADOI ha recentemente costituito opera, infatti, il Dipartimento per la Ricerca Clinica – “Centro Studi”, che cura la realizzazione degli studi promossi dalla Società Scientifica, riguardanti numerose malattie di pertinenza della Medicina Interna. E ciò partendo dal presupposto che le conoscenze della “evidence based medicine” coprono probabilmente non più del 20% delle informazioni che sarebbero necessarie nel “mondo reale” dei pazienti assistiti nei Reparti di Medicina Interna. Il bisogno di ricerca incentrata sul “mondo reale” è quindi altissimo, e questa esigenza può essere probabilmente meglio affrontata attraverso la ricerca indipendente.

Il ruolo delle Società Scientifiche nella ricerca indipendente potrebbe essere quello di:

- istituire *survey* clinico-epidemiologiche e registri longitudinali (sulla domanda ed i bisogni di salute e la risposta dei servizi);
- verificare l'impatto e la trasferibilità delle strategie diagnostico-terapeutiche nella pratica clinica (studi di *effectiveness* e di *outcome*, farmacovigilanza, appropriatezza ed efficienza dei percorsi);
- occuparsi di problemi clinici emergenti e di ampia diffusione, in settori strategici a elevato impegno assistenziale;
- soggetti fragili/vulnerabili;
- impegnarsi per un efficiente trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica, garantendo la qualità dell'informazione e della formazione continua;
- promuovere il “benchmarking” tra figure professionali.

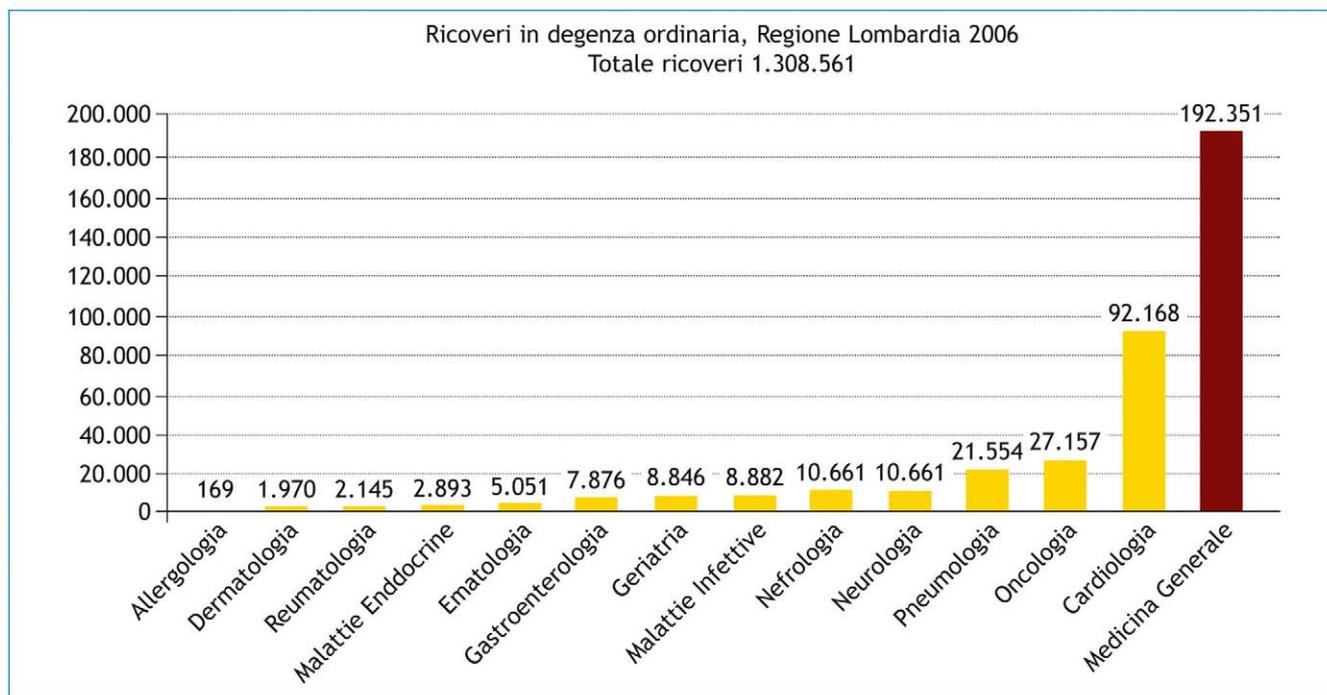


Figura 1 Ricoveri in degenza ordinaria nelle diverse Unità Operative (Lombardia 2006).

Infine, alcune domande per le quali il Convegno potrebbe proporre delle risposte:

- Qual è lo stato di salute della ricerca non profit in Italia?
- Ci sono limiti normativi che possono essere superati con proposte concrete?
- Il percorso autorizzativo degli studi può diventare più "semplice", in particolare per gli studi osservazionali?
- Come coniugare fattibilità e qualità della ricerca non profit?
- Quanto la ricerca non profit è traducibile nella pratica clinica?
- È tempo per un ruolo più attivo degli ammalati nella ricerca clinica?
- Fino a che punto ha senso dividere ricerca non profit e ricerca industriale?
- Come pensare la ricerca in Italia nello scenario della globalizzazione?
- L'organizzazione del SSN favorisce o ostacola la ricerca?
- Si può "fare sistema" andando oltre i buoni propositi?



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



A cinque anni dal Decreto sugli studi “non profit”, come eravamo e dove siamo

Guido Rasi

Direttore Generale dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

La tematica degli studi non profit è di estrema attualità e importanza per l’AIFA, impegnata in prima persona nella definizione degli aspetti normativi e dei percorsi regolatori, e nella promozione della ricerca indipendente. Facendo oggi il punto della situazione sulla storia della ricerca indipendente in Italia, si può dire che essa si stia complessivamente sviluppando con valenze positive.

La missione della ricerca non profit è quella di:

- integrare le conoscenze scientifiche sui nuovi farmaci, aggiungendo a quelle che emergono dagli studi clinici con obiettivo registrativo, informazioni sul dosaggio, la durata della somministrazione, l’associazione con altri farmaci, gli intervalli tra un ciclo terapeutico e il successivo ecc.;
- studiare popolazioni di pazienti trascurate dalla ricerca commerciale;
- confrontare le nuove terapie con altre già efficaci, integrando le informazioni che emergono dagli studi di non inferiorità o di confronto con il farmaco ritenuto di riferimento, senza prendere in considerazione altre opzioni terapeutiche;
- colmare la lacuna conoscitiva di identificare le sottopopolazioni di pazienti che trarrebbero il massimo beneficio terapeutico possibile da un determinato trattamento;
- contribuire con i propri risultati, almeno teoricamente, a decisioni regolatorie.

A livello generale, gli studi indipendenti sono caratterizzati dai seguenti vantaggi:

- definizione autonoma del protocollo di studio da parte dello sperimentatore promotore (a volte peraltro non supportato da una conoscenza metodologica puntuale);
- libertà di analisi e di pubblicazione (anche dei risultati negativi);
- finanziamento basato sul merito scientifico;

- assenza (o per lo meno contenimento) dei conflitti di interesse.

La ricerca non profit ha limiti normativi e metodologici

Questo primo quinquennio di esperienza sulla ricerca non profit parte dal recepimento della normativa europea sugli studi non profit e dalla sua prima attuazione nel 2003. La necessità di una direttiva nasceva dalle condizioni eterogenee esistenti fra i Paesi (allora 15, ora 27) aderenti alla Comunità Europea, che non consentiva una confrontabilità dei dati e una razionalità nell’approccio. La direttiva europea aveva destato grosse preoccupazioni nel mondo della ricerca non profit nel timore che la sua complessità, normativa e regolatoria, potesse di fatto limitare fortemente l’attuazione degli studi indipendenti. Tuttavia l’Italia, intravedendo in questa direttiva un’opportunità, ossia la possibilità di avere in realtà delle semplificazioni, oltre che di consentire maggiore omogeneità e razionalizzazione, si è dimostrata molto attiva nell’aderirvi, apportando però alcuni adattamenti che hanno in definitiva condotto al DM del 17/12/2004.

Gli elementi distintivi del DM italiano, e più condizionanti in senso positivo verso la promozione degli studi non profit, sono i seguenti:

- rispetto dei “principi” della *Good Clinical Practice* (GCP), e non di tutto il dettato normativo, con conseguente semplificazione rispetto agli studi di tipo commerciale;
- il farmaco di confronto, come quello sperimentale, può essere a carico del Sistema Sanitario Nazionale;
- assenza di compenso al Comitato Etico per l’esame dello studio;



Figura 1 Proporzione fra studi profit e non profit in Italia: evoluzione 2003 vs 2008.

- costo delle assicurazioni per "quota parte" a carico delle strutture partecipanti allo studio.

Ciò ha portato (*fig. 1*) a un considerevole e costante aumento del numero degli studi clinici condotti in Italia dal 2003 a oggi, in controtendenza rispetto all'Europa, e in particolare a un quasi raddoppio degli studi non profit. Infatti, la media europea degli studi non profit è del 20,6% mentre in Italia la percentuale degli studi farmacologici non profit rispetto al totale è del 37,4% (*fig. 2*).

In base ai dati dell'Osservatorio Nazionale AIFA sulle Sperimentazioni Cliniche, al 31/12/2008 i promotori degli studi clinici in Italia sono rappresentati per il 60% dalle Aziende farmaceutiche e per il 40% da promotori non profit. Fra questi ultimi, il 38% degli studi è promosso da ASL/Aziende ospedaliere, il 30% da IRCCS (pubblici o privati), il 13% da Associazioni scientifiche, l'11% dall'Università. Da notare la buona percentuale di studi realizzati dalle ASL/Aziende ospedaliere, che stanno dimostrando di aver colto

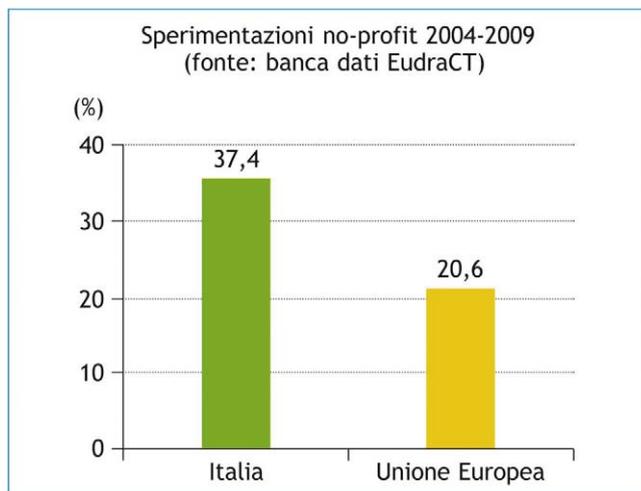


Figura 2 Percentuale degli studi non profit vs totale, in Italia e nella Comunità Europea, nel periodo 2004-2009 (fonte banca dati EudraCT).

l'opportunità di integrare la cura dei malati con questa attività di ricerca. Sempre in base ai dati dell'Osservatorio al 31/12/2008, il 50% degli studi clinici non profit sono di Fase II, il 35% di Fase III, il 14% di Fase IV e lo 0,3% di bioequivalenza/biodisponibilità. Interessante notare che, rispetto agli studi profit, fra i quali tradizionalmente prevalgono le ricerche nelle fasi più avanzate di sviluppo, metà degli studi non profit sono di fase II; ciò è dovuto in particolare agli studi oncologici. Inoltre, il 61% degli studi clinici non profit sono multicentrici e il 39% monocentrici. Oltre il 50% degli studi non profit riguardano gli antineoplastici e gli immunomodulatori.

La ricerca clinica supportata dall'AIFA: risultati dei bandi negli anni 2005-2008

L'AIFA ha un fondo dedicato alla ricerca indipendente con cui ha promosso circa 190 studi, allocando risorse per circa 90 milioni di Euro, prevalentemente nelle aree di ricerca riguardanti farmaci orfani e malattie rare. Dal 2008 il contributo di AIFA è confluito in un fondo unico gestito insieme al Ministero della Salute. Prerogativa delle scelte di AIFA è stata quella di privilegiare ambiti di studio quali il confronto tra farmaci e altre strategie terapeutiche, la farmacoepidemiologia e l'appropriatezza dei trattamenti. Dagli studi finanziati in questi settori iniziano ad arrivare i primi risultati.

Limiti metodologici della ricerca non profit

Uno dei problemi della ricerca indipendente è che spesso in questa attività c'è un po' di pionierismo, di volontarismo, di entusiasmo che trascina oltre la capacità pratica di eseguire questi studi. Tale entusiasmo non va scoraggiato perché è comunque una forza trainante positiva che ha consentito di raggiungere i numeri sopra citati. Tuttavia, bisogna amplificare iniziative come quella promossa da FADOI, perché rappresentano utili occasioni di approfondimento, e affiancarle con altre sviluppate da parte delle Istituzioni. L'AIFA, insieme all'Istituto Superiore di Sanità e al mondo accademico, sta pensando di organizzare dei corsi per consentire agli sperimentatori che hanno l'intuizione e l'entusiasmo, ma non possiedono tutto il bagaglio di conoscenza metodologica e di esperienza necessario, di acquisire gli strumenti per declinare in maniera efficiente la propria progettualità e per condividerne i risultati con la comunità scientifica.

Fra le criticità della ricerca non profit, una delle principali riguarda la necessità di trovare un equilibrio fra lo spontaneismo estremo, che genera il rischio di un'eccessiva frammentazione, con produzione di informazioni parcellari, puntiformi, non coordinate o con sovrapposizioni importanti, e l'eccesso opposto di incanalamento, di dirigismo, che può creare "ingessature" o portare a privilegiare in modo netto gli interessi scientifici di piccoli gruppi di pensiero.

Il problema delle risorse rappresenta poi un altro nodo fondamentale. In tal senso, un passaggio critico è costituito dalla definizione dei costi da sostenere per una ricerca non profit (operazione spesso non agevole per sperimentatori non esperti) e dalla relazione fra le risorse necessarie e l'accuratezza metodologica con la quale lo studio viene pianificato e realizzato.

Senza poi dimenticare il problema delle risorse istituzionali a disposizione della ricerca indipendente, risorse globalmente inadeguate e per le quali è necessaria un'attenta allocazione. A tal fine, sarebbe quanto mai opportuno un sempre più efficiente coordinamento nazionale che consenta di finalizzare/ottimizzare le risorse messe a disposizione, per esempio coagulando iniziative con origine diversa ma obiettivo comune, in modo da aumentarne il potenziale impatto conoscitivo.

Vi è poi la questione relativa all'indipendenza dei finanziamenti. Spesso c'è il timore dei ricercatori nel dichiarare che un'azienda farmaceutica ha concesso un supporto "*unrestricted*" o ha messo a disposizione il farmaco per la ricerca. Deve essere ben chiaro che non vi è alcun problema nell'ammettere questo tipo di contributo. Ciò che è importante è la trasparenza e la rigorosa definizione delle titolarità sullo studio che devono fare capo ai promotori indipendenti. Ciò consente ai Comitati Etici di esprimere un parere circostanziato, ma trasferisce un'informazione utile anche a ulteriori potenziali finanziatori. È peraltro ragionevole pensare che questo aspetto debba trovare un più preciso

inquadramento normativo, che incoraggi i possibili finanziatori consentendo una loro giusta visibilità, ma altresì una precisa definizione del livello di "conflitto di interessi" accettabile.

Fra le altre criticità, non dipendenti dall'AIFA ma dall'inadeguata applicazione dei dettami del DM sugli studi non profit, vi sono le inadempienze di molte Direzioni Generali delle ASL/Aziende Ospedaliere, che non hanno provveduto a istituire il fondo locale per la ricerca indipendente, né a estendere la copertura assicurativa ospedaliera alle attività di ricerca indipendente.

Volendo infine rivolgere uno sguardo **al futuro della ricerca indipendente**, fra le sfide più importanti che dovranno essere affrontate vi è quella del contributo che questo tipo di ricerca potrà dare ai grandi quesiti regolatori (per esempio nel fornire informazioni utili alla determinazione del prezzo in base al valore di posizionamento del farmaco). Più in generale, di particolare rilievo sarà la capacità di questo tipo di ricerca di rapportarsi con le dinamiche di carattere scientifico, normativo ed economico correlate alla trasferibilità alla pratica clinica dei risultati da essa generati.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Le disponibilità dal finanziamento pubblico

Massimo Casciello

Direttore Generale, Direzione Scientifica e Tecnologica, Ministero della Salute, Roma

In Italia ci sono molti enti, istituzioni e ministeri che finanziano la ricerca biomedica, tra i quali il MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) e il Ministero della Salute. La missione di quest'ultimo è finanziare due grossi filoni di ricerca:

- la *ricerca finalizzata*, che attua gli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari, del Piano Sanitario Nazionale;
- la *ricerca corrente*, ossia la ricerca scientifica di base svolta dai destinatari istituzionali.

La ripartizione di fondi tra ricerca finalizzata e ricerca corrente è sempre stata di un terzo e due terzi, tranne nello scorso anno in cui c'è stata quasi un'inversione di tendenza, in quanto il bando che è adesso in atto per la ricerca finalizzata è stato di 100 milioni di Euro e i finanziamenti per la ricerca corrente sono stati di 163 milioni di Euro (*fig. 1*).

Perché il Ministero della Salute finanzia la ricerca sanitaria traslazionale?

Perché in base a una norma di legge lo può fare e perché lo ritiene importante. Ma quale sarà il piano per il futuro del Sistema Sanitario in considerazione delle attuali tendenze e del fatto che nella medicina si è passati da una visione macroscopica a una visione molecolare, con un modo nuovo di percepire la disciplina e di affrontare la patologia, da parte sia dei medici sia dei pazienti, che sono sempre più informati e consapevoli?

Il Sistema Sanitario è dinamico e in forte cambiamento. All'orizzonte si intravedono modifiche epocali sul modo di concepirlo e sull'obiettivo prioritario: "predire anziché curare". Anche per le cure siamo a una svolta: si parlerà sempre di più di terapia personalizzata e di farmaci molecolari (*tabella 1*). I cittadini avranno sempre più un ruolo determinante, dovuto all'aumento della diffusione delle conoscenze e quindi della consapevolezza. Il sistema

sanitario è costoso e incide in modo determinante sul sistema Paese. In conseguenza delle esigenze assistenziali sempre più impegnative, sarà fondamentale cercare un equilibrio e delle formule che rendano sostenibile il sistema, nel rispetto del cittadino-paziente.

Le grandi innovazioni in medicina saranno quelle di cambiare l'approccio all'identificazione della patologia e all'uso delle terapie, con un sempre maggiore orientamento verso l'identificazione dell'espressione genica del paziente, una precisa classificazione della malattia (non solo anatomopatologica), la possibilità di individuare alterazioni anatomofunzionali modeste con apparecchiature sempre più sofisticate, fino alle opportunità proposte dalla medicina rigenerativa (cellule staminali) e dall'utilizzo delle grandi apparecchiature per cambiare la storia naturale della patologia (tomoterapia, adroterapia). Gli investimenti nelle grandi apparecchiature sono attualmente consistenti, mentre la diagnostica proteomica e molecolare avrà in un prossimo futuro prezzi accessibili e potrà quindi essere più facilmente sviluppata.

Come si può tentare di fare ricerca d'eccellenza?

Attualmente è in atto un'innovazione strategica da parte del Ministero della Salute, in quanto si sta cercando di mettere in evidenza la validità e le capacità delle persone rispetto a quelle delle strutture e delle istituzioni, coinvolgendo giovani ricercatori, di età inferiore ai 40 anni.

La Legge Finanziaria del 2007 ha imposto un sistema di valutazione dei progetti da parte di un comitato secondo la tecnica *peer review*. Detto comitato è composto da ricercatori, di nazionalità italiana o straniera, di età inferiore ai quaranta anni, operanti, almeno per la metà, presso istituzioni ed enti di ricerca non italiani e riconosciuti di livello

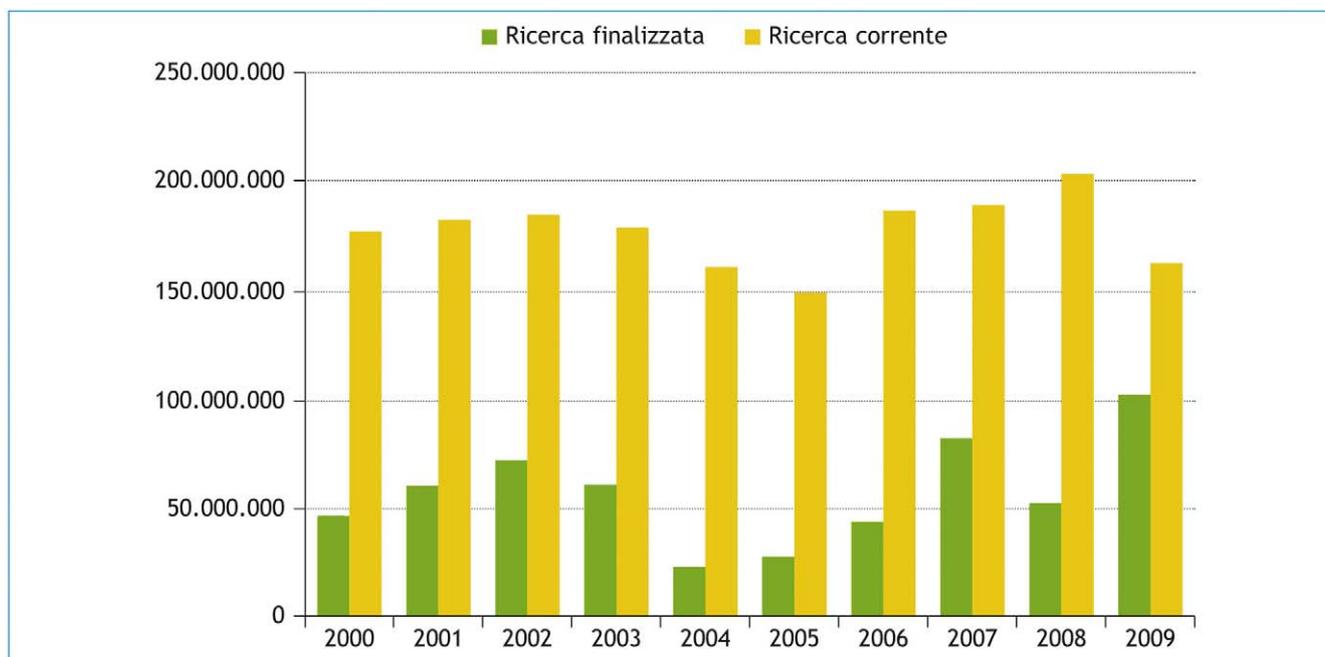


Figura 1 Finanziamento della ricerca da parte del Ministero della Salute (ricerca finalizzata vs ricerca corrente).

eccellente sulla base di indici bibliometrici, quali l'*Impact Factor* e il *Citation Index*.

Nel 2008 il Comitato di Valutazione (CV) è stato affiancato da due esperti, che hanno avuto il compito esclusivo di associare i progetti ai migliori referee internazionali (tre per progetto), forniti dal *National Institute of Health* americano, ai quali non era concesso di accedere alla descrizione di accompagnamento ma al solo progetto. I componenti del CV e i due esperti hanno dovuto dichiarare: di non aver presentato direttamente o indirettamente alcun progetto, né di partecipare ad alcun titolo ad alcuna proposta di ricerca nell'ambito del bando; di astenersi dalla valutazione per quei progetti proposti da ricercatori con i quali fosse in atto o fosse stata svolta una collaborazione scientifica negli ultimi cinque anni.

Nel 2009 il CV ha agito seguendo lo stesso iter del 2008, con la caratteristica fondamentale della possibilità di presentazione di un solo progetto per ricercatore, nonché della libera partecipazione a tutti coloro che lavorano nel SSN, della possibilità concreta di partecipazione delle Regioni con cofinanziamento, e della possibilità di superare il limite riservato ai giovani ricercatori e stabilito nell'ordine di 29 milioni di Euro.

Il nuovo bando del 2010 ha le stesse regole e vede la possibilità di una partecipazione attiva di tutti i soggetti del SSN (Regioni, Stato, Aziende), tanto che si può dire che questo è il primo bando del SSN. Ogni ricercatore proponente può presentare una sola domanda di finanziamento come capofila o responsabile del progetto; può essere altresì presente una sola volta come responsabile di unità operativa.

Tabella 1 Innovazioni in medicina.

Innovazione nella proteomica	diagnosi precoce delle malattie
Innovazione biomolecolare	individuazione dei pazienti che hanno minori probabilità di effetti collaterali dal farmaco e maggiore probabilità di risposta (farmacogenetica); classificazione della malattia con un dettaglio inimmaginabile fino a qualche anno fa, con la possibilità di associare alla patologia il farmaco sicuramente più attivo (farmacogenomica).
Terapia	nuovi farmaci basati sul meccanismo della malattia (selettività e scarsa tossicità, farmaci molecolari)
Innovazione nella diagnostica per immagini	alterazioni anatomofunzionali identificabili ovunque nell'organismo (TAC spirale, endoscopia virtuale ecc.)
Innovazione nella medicina rigenerativa	utilizzo dalle malattie metaboliche (diabete) a quelle neurologiche (Parkinson) ecc.
Grandi apparecchiature	utilizzazione di grandi apparecchiature e tecnologie per aggredire selettivamente la malattia: tomoterapia, irradiazione della lesione tumorale con guida metabolica (PET), adroterapia, utilizzazione degli ioni carbonio per colpire la lesione cancerosa.

Tabella 2 Ripartizione delle risorse per tematica, in riferimento al finanziamento 2010 per la ricerca finalizzata da parte del Ministero della Salute.

Tematica		
A	Ricerca finalizzata e intramurale degli II.RR.CC.SS	40.000.000
B	Sicurezza alimentare	6.000.000
C	Malattie rare	3.000.000
D	Cellule staminali	3.000.000
E	Tutela luoghi di lavoro	3.000.000
GR	Progetto giovani ricercatori 10%	29.348.760
F	Ricerca finalizzata ISS	2.000.000
G	Ricerca finalizzata degli II.ZZ.SS	2.000.000
H	Ricerca finalizzata	13.133.621
Totale finalizzata		101.482.381

Nella [tabella 2](#) è descritta la ripartizione delle risorse per tematica.

Per trarre alcune riflessioni conclusive:

- Molti si lamentano del modo con cui vengono selezionati i progetti da finanziare e per questo invocano strutture organizzate indipendenti (Agenzia). Il fatto però è che molte delle lamentele provengono da ricercatori che sono integrati nel sistema che criticano, e del quale ben conoscono limiti e pregi. Ciò che il Ministero sta cercando di portare avanti non può essere la soluzione ideale, che

probabilmente non esiste, ma è un meccanismo che dà accettabili garanzie di obiettività di giudizio e trasparenza.

- Ciò che probabilmente serve è un cambiamento culturale, in linea con il modo di pensare dei colleghi americani dell'NIH e secondo il quale *“Dobbiamo garantire alla nazione che sappiamo scegliere i migliori progetti, quelli che per la loro qualità possono essere più funzionali alla crescita del Paese; in sostanza, dobbiamo garantire che il denaro del contribuente sia ben speso. Pertanto, la soddisfazione del mondo scientifico è solo conseguenza della serietà del lavoro svolto, ma non la cerchiamo; noi rispondiamo al cittadino”*.

Se si vuole cambiare, è importante garantire che le procedure vengano messe in atto in modo rigoroso (chi presenta, chi giudica, chi verifica il giudizio ecc.). Il Ministero della Salute sta provando a modificare le cose con le seguenti prospettive:

- bando unico con il MIUR (se possibile);
- creare una banca dati di ricercatori europei da utilizzare come revisori;
- istituire una banca dati di ricercatori italiani da utilizzare come revisori da poter scambiare con i partner europei (tutti ben identificati mediante criteri validati quali *Impact Factor*, *Citation Index* degli ultimi cinque anni ecc.); e uniformando le procedure:
- tre revisori per progetto;
- completo anonimato di coloro che valutano;
- prevedere una fase di *“face to face”*;
- *study section* con il 50% di revisori stranieri;
- possibilità di conoscere i giudizi espressi da tutti coloro che hanno partecipato alla valutazione (a fine processo);
- revisione di tutta la procedura da parte della Commissione Nazionale per la Ricerca Sanitaria.

disponibile su www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm

I costi della ricerca nel settore privato

Roberto Gradnik

Presidente Assobiotec, Milano

Che cosa significa fare oggi ricerca farmaceutica in un'azienda? I costi di ricerca e sviluppo (R&S) in ambito industriale, e su scala mondiale, sono in aumento esponenziale, con un trend difficilmente sostenibile in prospettiva futura. Gli investimenti in R&S delle aziende aumentano quasi di pari passo con il fatturato, ossia con le vendite dei prodotti già in commercio, ma non sono distribuiti in maniera omogenea nel mondo. Infatti, tra il 1990 e il 2008 gli investimenti in R&S sono cresciuti di un fattore pari a 5,6 negli Stati Uniti e a 3,5 in Europa. Nonostante la crescita degli investimenti, la produttività del settore farmaceutico è in costante calo. Solo una molecola su 20, di quelle che iniziano lo sviluppo preclinico, arriva sul mercato, e i costi che l'industria deve sostenere per ottenerne la registrazione si aggirano mediamente intorno a 1 miliardo di dollari. Inoltre, il tempo medio per portare un farmaco sul mercato supera ampiamente i 10 anni, tanto da indurre una seria riflessione sulla durata del brevetto, attualmente di 20 anni, e su quanto essa possa essere sufficiente a recuperare tutti gli investimenti. Per un sistema quindi altamente dispendioso e improduttivo, una maggiore integrazione con la ricerca non profit, per esempio attraverso un intervento di quest'ultima in fase post-registrativa, potrebbe rappresentare una importante opportunità. Di ciò si sta discutendo con le Agenzie italiana ed europea di approvazione dei farmaci.

Fino ad alcuni anni fa la produttività del settore biotech, ossia dei farmaci biotecnologici, mostrava una maggior efficienza rispetto al comparto farmaceutico "classico" (fig. 1). Ciò era dovuto al rischio relativamente basso correlato allo sviluppo dei farmaci biotech "di prima generazione", che erano prodotti più facilmente gestibili in quanto riproduzioni biotecnologiche di sostanze fisiologiche presenti nel nostro organismo, o estrattive. Oggi invece le frontiere della biotecnologia sono diventate estremamente più avanzate e ci si è addentrati in territori poco esplorati, con conseguente incremento dei costi di sviluppo e del rischio di fallimento.

Tant'è che, in base a dati recenti (stime del *Tufts Center for the Study of Drug Development*), lo sviluppo di un prodotto biotech costa oggi 1,2 miliardi di dollari, quindi più della media di 1 miliardo di dollari calcolata per i farmaci comuni. In media, un prodotto biotech impiega quasi 98 mesi per superare gli ostacoli regolatori, il che equivale all'8% in più rispetto ai tempi medi necessari per i farmaci tradizionali su base chimica. Ciò è dovuto, in parte, al doversi muovere in ambiti scientifici poco noti, e in parte al fatto che questi farmaci sono per lo più indirizzati a malattie croniche che, come tali, richiedono tempi più lunghi di sperimentazione clinica. È peraltro vero che il tasso di registrazione dei prodotti biotech, da quando entrano in fase clinica di sviluppo, è superiore rispetto a quello dei farmaci tradizionali (circa il 30% vs il 22%).

I costi di R&S stanno aumentando in maniera estremamente importante per l'industria biotech, che investe mediamente maggiori risorse in innovazione (circa il 20-25% del fatturato) rispetto all'industria farmaceutica tradizionale (circa il 15%). Gli investimenti privati sui farmaci biotecnologici crescono infatti del 10% all'anno nel mondo, ma la produttività è in calo. Tra il 1990 e il 2008, solo negli Stati Uniti gli investimenti in R&S sono aumentati di oltre 5 volte, ma tra le 1800 aziende che producono farmaci biotecnologici, solo 6 hanno recuperato i loro investimenti. Il settore delle biotecnologie a oggi perde 1,4 miliardi di dollari all'anno e, tra tutti i Paesi produttori, solo gli Stati Uniti sono usciti dal passivo. Oltre ai costi più elevati di R&S, i farmaci biotech hanno altre problematiche particolari che ne rendono ulteriormente difficile la gestione economica. Molti di essi si rivolgono infatti al trattamento di malattie rare, quindi con un numero limitato di pazienti che ne possono beneficiare, ma con costi per lo sviluppo e per i processi di approvazione simili a quelli dei trattamenti più ampiamente applicati. I farmaci biotecnologici richiedono inoltre tecniche di produzione molto evolute e processi di distribuzione

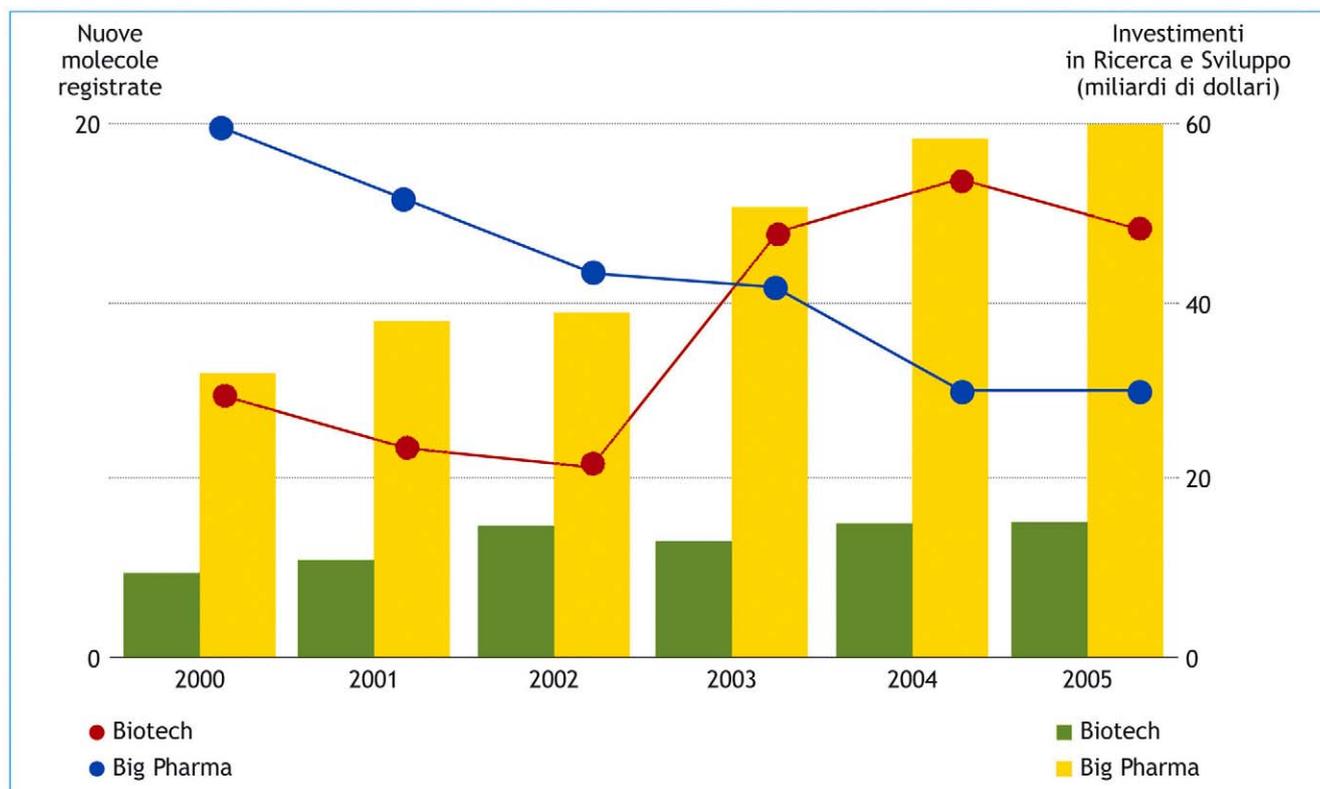


Figura 1 Efficienza del settore biotech rispetto al farmaceutico tradizionale (fonte Ernst & Young, 2006).

complessi. Inoltre, il fatto che la maggior parte dei trattamenti biotecnologici debba essere somministrata per via parenterale impone un elevatissimo grado di purezza e sterilità dei prodotti, determinando un ulteriore aggravio dei costi totali.

Ciò nonostante, le biotecnologie rappresentano, per le aziende farmaceutiche, per i pazienti e per gli operatori sanitari, il futuro della Medicina. Si tratta infatti di un settore che esiste da appena 30 anni e ha già aiutato, grazie ai farmaci biotecnologici, più di 325 milioni di persone. A livello mondiale, il 20% dei farmaci in commercio e circa la metà di quelli in sviluppo sono di origine biotech, e farmaci o vaccini biotecnologici sono stati fino a ora testati in oltre 100 patologie. Si tratta quindi di un quadro pieno di sfide ma anche di promesse. Le biotecnologie rappresentano un vero incubatore di prodotti innovativi per l'industria farmaceutica e anche di tecnologie e reagenti per identificare e sviluppare ogni tipologia di prodotto, non solo biotecnologico. Le

aziende farmaceutiche italiane dovrebbero quindi investire maggiormente nelle biotecnologie (prodotti e tecnologie), ma trovare anche un contesto più favorevole al sostegno dello sviluppo industriale, che possa comprendere:

- collaborazioni in R&S tra pubblico e privato, sinergia tra ricerca profit e non profit;
- affidabilità regolatoria;
- finanziamento e incentivi per l'innovazione farmaceutica, per esempio attraverso *premium price* per i farmaci innovativi;
- favorire l'accesso dei pazienti alle terapie innovative;
- adozione dello *status* di "Piccola Impresa Innovativa", misure normative e fiscali per la R&S;
- specifiche misure per perseguire la cooperazione tra imprese private innovative e centri pubblici di ricerca biotech;
- implementazione di fondi di *seed capital* e *venture guarantee program*.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Costa anche fare ricerca non profit

Francesco Perrone, Gianfranco de Feo, Antonia Del Giudice, Jane Bryce

Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli

In Italia, circa un quarto/un terzo delle sperimentazioni non profit riguarda l'oncologia. La sperimentazione non profit in oncologia è particolarmente utile perché, soprattutto negli ultimi dieci anni, la politica adottata dalle Agenzie regolatorie europee di consentire procedure accelerate di registrazione, ha fatto sì che la disponibilità di alcuni nuovi farmaci sia avvenuta con notevoli debiti conoscitivi, sulla base di studi a singolo braccio, analisi *ad interim*, studi con *early stopping rules*, oppure di megastudi che hanno dimostrato vantaggi magari statisticamente significativi ma clinicamente piccoli o piccolissimi (se non addirittura la "non inferiorità"). Inoltre, la sperimentazione non profit in oncologia può servire per ottimizzare il profilo di utilizzazione dei farmaci attraverso l'acquisizione di informazioni non fornite dagli studi registrativi (basti pensare all'uso molto esteso delle combinazioni farmacologiche, raramente testate negli studi formali promossi dall'industria). All'estremo opposto, vi sono invece indicazioni registrate, concesse dall'EMA o dalla FDA sulla base di interpretazioni che possono prestarsi a non pochi dubbi, e che appaiono eccessivamente ampie rispetto a quanto supportato dall'evidenza degli studi clinici registrativi. In tal senso, vi sono fra gli altri gli esempi di bevacizumab, per il quale è stata autorizzata la commercializzazione indipendentemente dalla categoria di chemioterapici con cui può essere associato, e che è risultato efficace nel prolungare la sopravvivenza solo quando associato ad alcuni di essi, mentre sorafenib, sperimentato in pazienti con epatocarcinoma e buona funzionalità epatica (Child A), è stato registrato anche per l'uso in pazienti con ridotta funzionalità epatica (nessuna limitazione per categoria di Child).

La sperimentazione non profit in oncologia serve a tutti: ai pazienti per meglio documentare l'efficacia e il profilo di sicurezza dei nuovi trattamenti, valorizzandone così le possibilità di impiego; alle aziende farmaceutiche per un più appropriato e, in qualche caso, più ampio uso rispetto

all'iniziale registrazione; e al Servizio Sanitario Pubblico per ottimizzare i costi assistenziali sulla base delle evidenze di efficacia.

Stante l'importante ruolo potenzialmente svolto dalla ricerca non profit, vanno viste con favore tutte le "politiche" che servono a tenere bassi i costi di realizzazione, per non incorrere nel paradosso per il quale, dimostrando che la ricerca non profit costa molto, si possa arrivare alla conclusione che non la si possa più fare.

Ciò senza voler minimizzare o banalizzare l'impegno economico che questo tipo di studi comporta, e che è fondamentalmente correlato alle spese per il coordinamento del progetto, per il monitoraggio, per la fornitura di farmaci e per la copertura assicurativa. Per quanto riguarda il **coordinamento del progetto**, l'Unità di Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto dei Tumori di Napoli conta su personale sia strutturato che precario, comprendente 2 dottorandi in oncologia, 2 biologi, 1 farmacista, 2 infermieri di ricerca, 1 informatico e 8 data manager. Al fine di contenere i costi di gestione, per la raccolta dei dati e le procedure di randomizzazione viene utilizzata una piattaforma "universale", evitando così la creazione di supporti sviluppati "ad hoc" in funzione delle singole progettualità.

Per l'**attività di monitoraggio** sono disponibili differenti opzioni quali l'appalto a una CRO (*Contract Research Organization*), modalità tutto sommato comoda, anche se con alcuni svantaggi tipici derivanti dall'affidare attività in outsourcing, o la definizione di contratti/rimborsi a singoli monitor addestrati dall'Unità di ricerca, ciò che consente un evidente vantaggio in termini di acquisizione e mantenimento di know-how interno, ma che si presenta oneroso sul piano burocratico e amministrativo.

Una spina nel fianco dal punto di vista organizzativo, che determina ritardi di realizzazione degli studi ma impatta anche in termini negativi sulle risorse strutturali necessarie e quindi sui costi, è rappresentata dalla complessità dei

percorsi di autorizzazione etico-amministrativa, ridotta in modo solo parziale dall'eterogenea applicazione del *Clinical Trial Application Form* previsto dalla normativa emanata nel 2007 (fig. 1).

Per cercare di limitare il peso economico delle ricerche non profit senza penalizzarne il contenuto scientifico, alcune proposte potrebbero essere:

- per uno studio pragmatico e non registrativo è inutile la raccolta e la verifica dell'enorme massa di dati tipicamente giustificata attraverso le GCP;
- se l'end-point primario è la sopravvivenza, è inutile il controllo degli end-point secondari;
- protocollo di studio permettendo, si potrebbe modulare il peso del monitoraggio riducendo (e in casi selezionati eliminando) le visite *in loco* ed effettuando per esempio un monitoraggio centralizzato.

Per quanto riguarda i **farmaci**, in base al DM 17/12/2004 sugli studi non profit "le spese per i medicinali AIC (autorizzati all'immissione in commercio) che vengono utilizzati nell'ambito di tale autorizzazione e che sono previsti a carico del SSN, restano a carico del SSN". Ciò lascia in realtà scoperti i farmaci registrati e non rimborsati, quelli non registrati e quelli sperimentati fuori indicazione, con la quasi impossibilità da parte di un gruppo non profit di fare fronte alle spese e alle difficoltà organizzative di uno studio che comprenda trattamenti costosi o disegni sperimentali rigorosi (per esempio in doppio cieco vs placebo). Nello specifico dei farmaci registrati in Europa e non rimborsati in Italia, la materia è squisitamente economica ed è auspicabile che, laddove si riconosca (per esempio attraverso i bandi AIFA) che

esistono sperimentazioni di reale ed elevato interesse per il miglioramento della pratica clinica, si trovi la maniera di consentire la rimborsabilità dei farmaci in esse utilizzati (se fosse praticabile, attraverso la concessione di autorizzazioni specifiche al rimborso, finalizzate e temporanee). È poi in sostanza impraticabile, per le sperimentazioni non profit, l'uso del placebo, nonché la realizzazione di studi in doppio cieco, poiché in questo caso i farmaci dovrebbero essere acquistati prima dell'inizio degli studi (e pertanto a carico del promotore e non del SSN) e andrebbero sostenute le spese di allestimento dei farmaci. Ecco che proprio nello specifico contesto della disponibilità del farmaco sperimentale si potrebbe realizzare una integrazione virtuosa fra pubblico e privato.

Altra importante voce di spesa per gli studi è il costo delle **assicurazioni**. Secondo il DM 17/12/2004, "i direttori generali delle aziende o gli organi di vertice delle strutture promotrici adottano le necessarie misure affinché le assicurazioni siano ricomprese nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura". Purtroppo le polizze generali delle ASL/Aziende Ospedaliere hanno spesso clausole non idonee per la sperimentazione, non comprendendo la copertura postuma o per la presenza di franchigie; in molti casi la sperimentazione è addirittura esclusa in modo esplicito dalle polizze generali. Al momento, quindi, la strada che più spesso si è costretti a intraprendere è quella della stipula, da parte del promotore non profit, di una polizza assicurativa studio-specifica, per la quale vengono mediamente richiesti tra i 100 e i 150 Euro per ogni paziente assicurato.

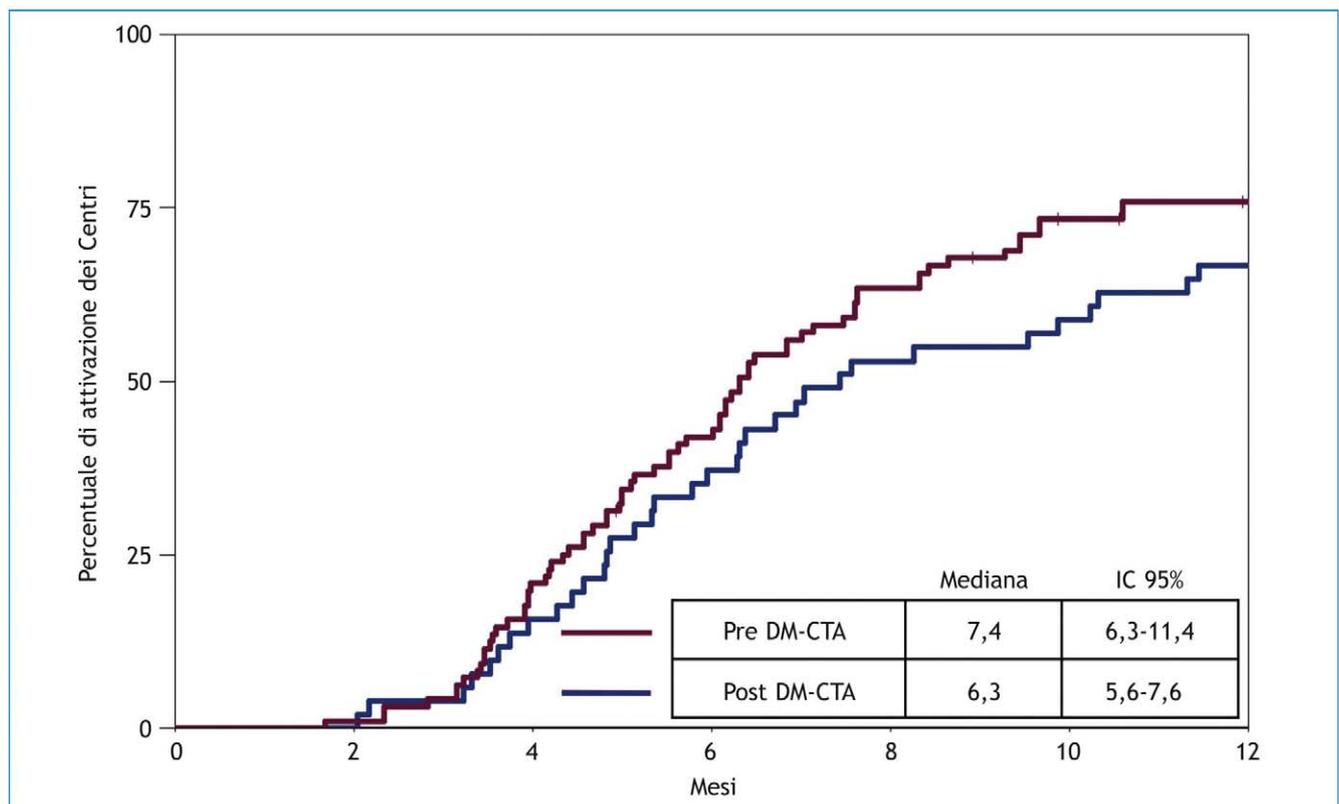


Figura 1 Percentuale di attivazione dei centri di ricerca e relativi tempi, prima e dopo il Decreto Ministeriale riguardante il CTA Form. Esperienza dell'Unità di Sperimentazioni Cliniche dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli.

Nel settembre 2009 è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale un Decreto Ministeriale contenente i requisiti minimi delle polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Senza mettere in discussione il principio assolutamente condivisibile della protezione del paziente che partecipa a una sperimentazione clinica, per evitare un insostenibile onere per la ricerca in senso generale e per quella non profit in particolare, sarà probabilmente necessario uno sforzo di sistema per garantire

che le strutture pubbliche siano dotate di polizze assicurative idonee, e per identificare alcuni tipi di ricerca che sono talmente sovrapponibili alla pratica clinica da non aver bisogno di garanzie differenti.

In conclusione, la sperimentazione non profit è necessaria e costituisce un diritto/dovere di una società che voglia custodire, in maniera sostenibile, la salute dei cittadini. Va pertanto difesa e allo stesso tempo finanziata e resa più economica, senza ovviamente ridurne la qualità.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



I diversi soggetti della ricerca e le risorse: sinergie e dissinergie

Gianfranco Gensini

Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Firenze

Il Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004, che definisce “*le sperimentazioni cliniche dei medicinali finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell’assistenza sanitaria*”, trova applicazione per una determinata tipologia di sperimentazioni, non profit e dotate di particolari requisiti. L’idea-base era quella di agevolare le sperimentazioni cliniche condotte nell’ambito del SSN e “che non hanno finalità di lucro”, prevedendo “modalità operative” di favore o agevolazioni ed esenzioni rispetto alla disciplina ordinaria delle sperimentazioni cliniche dei farmaci. In realtà, la finalizzazione al miglioramento della pratica clinica e non a obiettivi industriali rappresenta quasi un ossimoro, in quanto è difficile immaginare come un miglioramento della pratica clinica che abbia a che vedere con farmaci non si possa tradurre in una ricaduta a livello industriale, seppure corretta, positiva e caratterizzata dalla disponibilità di metodi terapeutici più appropriati.

In accordo con la Direttiva Europea 2001/20/EC, dal 2004 esiste il Registro internazionale EudraCT, nel quale sono elencate tutte le sperimentazioni svolte nell’Unione Europea, e tra di esse quelle non profit hanno avuto un andamento incrementale fino a raggiungere attualmente il 20%. Tale percentuale complessiva è sensibilmente inferiore a quella registrata in Italia nel 2008, corrispondente al 40%. In questi termini si può dunque ritenere che il Decreto 17/12/2004 abbia conferito un significativo impulso, per lo meno in termini quantitativi, alla ricerca non profit nel nostro Paese.

I ruoli e le interazioni tra i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni non profit (promotore, sperimentatore, supplier, Comitato Etico) sono sintetizzati nelle Tabelle 1 e 2.

Il ruolo di promotore di sperimentazioni non profit può essere svolto da strutture, enti, istituzioni pubbliche, università, ospedali, fondazioni, associazioni/società scientifiche o di ricerca non a fini di lucro, istituti di ricovero e cura a

carattere scientifico (IRCCS), organizzazioni di pazienti o da una persona dipendente da tali strutture che svolga il ruolo di promotore fra i suoi compiti istituzionali. Non può svolgere il ruolo di promotore chi è proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione, o è titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio, o chiunque abbia cointeresse di tipo economico con l’azienda produttrice del farmaco in studio.

Il promotore è il proprietario dei dati raccolti durante la sperimentazione e non deve avere accordi con terze parti che permettano a queste ultime di utilizzare i dati per scopi regolatori o di commercializzazione; inoltre, è il diretto responsabile del disegno sperimentale, della conduzione e della pubblicazione dei risultati della sperimentazione clinica.

I compiti regolatori del promotore (unico nel caso di sperimentazioni multicentriche) consistono nell’essere referente/responsabile per:

- richiesta del parere unico del Comitato Etico o di eventuale autorizzazione del Ministero della Salute o dell’ISS nei casi previsti dalla legge;
- farmacovigilanza: segnalazione degli eventi avversi anche al titolare dell’AIC (autorizzazione all’immissione in commercio);
- comunicazione di inizio, termine, interruzione della sperimentazione alle Autorità competenti;
- registrazione dello studio nell’Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.

Oltre che per i concetti già espressi e discussi in precedenza (ricerca finalizzata al miglioramento della pratica clinica e non utilizzata per lo sviluppo industriale), per poter rientrare nel quadro del DM del 17 dicembre 2004, la sperimentazione non profit deve presentare le seguenti caratteristiche:

Tabella 1 Definizione dei soggetti della sperimentazione clinica.

Promotore: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Sperimentatore: un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro.

Supplier/Finanziatore: una persona, società, istituzione, azienda oppure un organismo che fornisce un supporto (economico, finanziario, organizzativo ecc.) al promotore per la realizzazione dello studio. Promotore e supplier non possono identificarsi con lo stesso soggetto.

- essere riconosciuta dal Comitato Etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitaria;
- prevedere che i dati raccolti e i risultati ottenuti appartengano al promotore.

La mancanza di tali elementi determina un'ambiguità sull'effettiva natura della sperimentazione, se di tipo veramente non industriale (non profit) o se invece trattasi di sperimentazione a fini commerciali per interesse dell'azienda farmaceutica produttrice del farmaco.

Come sopra ricordato, il riconoscimento della natura non profit della sperimentazione ha effetti di carattere organizzativo-finanziario, nel senso della possibilità di usufruire di un alleggerimento degli oneri connessi alla sua realizzazione, e in particolare:

- esenzione dal pagamento della tariffa per l'esame della sperimentazione da parte del CE;
- spese a carico del SSN per il farmaco autorizzato oggetto della sperimentazione, se usato nell'ambito dell'AIC;
- spese aggiuntive, comprese quelle per il farmaco sperimentale, che gravano sul "fondo per le sperimentazioni" (se l'Azienda Sanitaria lo ha istituito);
- assicurazione: i rischi della sperimentazione possono essere ricompresi nella copertura assicurativa dell'Azienda Sanitaria "prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura" (ammesso che l'Azienda si sia attivata per integrare in tal senso la polizza aziendale).

Da ciò deriva l'importanza di un corretto inquadramento delle sperimentazioni e di una attenta verifica dell'effettiva esistenza dei requisiti previsti dal DM 17/12/2004 poiché, in caso contrario, si configurerebbe una serie di problematiche, fra le quali:

- costi impropri per l'Azienda Sanitaria e/o il SSN;
- responsabilità del promotore che ha dichiarato la natura non profit di uno studio non riconducibile ai requisiti del DM;
- ipotesi di danno erariale a carico del Comitato Etico che si è espresso per la natura non profit di uno studio che invece non ne rispetta i requisiti.

Oltre che in stretto riferimento ai dettami del DM 17/12/2004, gli studi non profit dovrebbero essere caratterizzati da:

- essere significativi per il miglioramento della pratica clinica in termini di rilevanza della patologia, del trattamento e del protocollo;
- essere orientati prevalentemente alle strategie terapeutiche, piuttosto che al farmaco in quanto tale o al suo

Tabella 2 Interazioni fra i principali attori della sperimentazione non profit.**Interazione tra supplier e promotore:***Sinergie*

- Contributi di varia natura (economici, farmaci ecc.) a studi clinici "investigator-driven" che altrimenti non potrebbero essere condotti per la carenza di finanziamenti istituzionali.
- Nel caso che il supplier sia l'azienda produttrice del farmaco, interazione diretta con coloro che hanno le migliori conoscenze sul composto studiato.

Dissinergie

- Richiesta di utilizzo dei dati da parte del supplier a scopi commerciali, o comunque per lo sviluppo del farmaco, non conforme a quanto previsto dalla normativa.

Interazione tra promotore e Comitato Etico:*Sinergie*

- Possibilità di miglioramento del protocollo di studio, soprattutto nel caso di studi clinici monocentrici, e in riferimento ad alcuni aspetti specifici (per esempio gestione degli eventi avversi, procedure di studio che comporterebbero costi aggiuntivi per il SSN ecc.).

Dissinergie

- Difficoltà nella valutazione da parte del Comitato Etico dei rapporti che intercorrono tra supplier e promotore.

Interazione tra promotore e sperimentatore:*Sinergie*

- Possibilità che gli sperimentatori abbiano un ruolo di primo piano nella pianificazione dello studio, oltre che nella conduzione dello stesso (diretto, negli studi clinici di cui sono essi stessi promotori, o indiretto, negli studi di cui sono promotori associazioni o gruppi di studio nei quali essi hanno un ruolo rilevante).

Dissinergie

- Frequente mancanza di soggetti fondamentali (monitor e data manager) che possano coadiuvare lo sperimentatore nella conduzione dello studio e nella sua relazione con il promotore.

Interazione tra Comitato Etico e sperimentatore:*Sinergie*

- Possibilità per il Comitato Etico di rapportarsi a un soggetto che, a livello locale, spesso fa le veci del promotore, con opportunità di risoluzione rapida di alcune problematiche.

Dissinergie

- Effetti della mancanza della struttura organizzativa di un promotore commerciale o di una CRO, con conseguente difficoltà nella produzione di documenti o nell'interazione su aspetti di natura amministrativa.

sviluppo (definire rischi/benefici di farmaci già approvati, individuare i migliori protocolli terapeutici, per esempio in termini di associazione o impiego sequenziale di farmaci e/o altri interventi);

- essere parte integrante dell'assistenza sanitaria con obiettivi di evidente beneficio per i pazienti e/o per il rapporto costo/efficacia del SSN, nonché per l'ottimizzazione della qualità delle prestazioni assistenziali;

- avere una solida metodologia a garanzia di affidabilità scientifica e oggettività dei risultati (preferibilmente studi randomizzati e controllati);
- adottare misure idonee che assicurino la corretta esecuzione degli studi a garanzia della qualità dei dati prodotti (per esempio attraverso un monitoraggio predefinito nel protocollo di studio).

Volendo indicare alcuni **vantaggi della ricerca non profit**:

- è adatta e importante per valutare, confrontare, ottimizzare le strategie, i farmaci e i "device" commercializzati dall'industria, in un contesto generalmente più vicino alla realtà clinica rispetto a quello più spiccatamente sperimentale tipico degli studi registrativi;
- ha uno sviluppo generalmente più agile e necessita in misura minore rispetto a quella industriale di un complesso sistema di finanziamento e gestione spesso lontano dall'ambiente in cui la ricerca stessa si svolge;
- permette lo studio di malattie rare e lo sviluppo di farmaci orfani, obiettivi per i quali l'industria può esprimere scarso interesse per le limitate possibilità di ritorno degli investimenti;
- può supplire alla carenza di studi in pazienti anziani e di età pediatrica.

Alcuni **limiti degli studi non profit** possono invece essere rappresentati da:

- tendenza a essere meno innovativi, più ripetitivi, strutturati in modo insufficiente dal punto di vista metodologico e

poco controllati (monitoraggio spesso inadeguato) rispetto alla ricerca industriale;

- presenza non trasparente, per la maggior parte degli sperimentatori "leader", di qualche grado di conflitto di interessi (per esempio consulenza, partecipazione ad advisory board, partecipazione in qualità di relatore a convegni sponsorizzati ecc.) con le aziende delle quali sperimentano i prodotti.

Un articolo pubblicato nel 2009 a cura della *European Science Foundation* (dal titolo "*Investigator Driven Clinical Trial*") ha elencato alcune **criticità** connesse all'inquadramento e alla realizzazione degli studi indipendenti, criticità che possono essere altresì in buona parte considerate **questioni aperte** che dovranno essere opportunamente affrontate:

- vi è innanzitutto la necessità di una maggiore chiarezza terminologica, considerando che la definizione "commerciale"/"non commerciale" andrebbe attribuita al promotore e non allo studio;
- non sono accettabili standard di qualità sensibilmente diversi (inferiori) rispetto a quelli della ricerca industriale;
- è difficile continuare a mantenere il divieto di utilizzo dei dati della ricerca indipendente a scopi registrativi;
- non va trascurato l'importante carico di lavoro amministrativo e l'impatto dei costi sulle prospettive di sviluppo di questa ricerca;
- va considerata l'opportunità di adottare misure nazionali omogenee per il supporto ai promotori e il contenimento dei costi.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista dell'Ispettorato GCP dell'AIFA*

Umberto Filibeck

Direttore Ufficio Promozione e Ispezioni GCP, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma

Qual è stata l'evoluzione normativa sul rispetto delle GCP nelle sperimentazioni cliniche non profit?

Le GCP sono state introdotte in Italia nel 1992 (D.M. del 27 aprile 1992). Allora non si parlava della necessità di applicare, *in toto* o in parte, le GCP alle sperimentazioni accademiche, o non profit, ma si diceva in maniera inequivocabile che le sperimentazioni a fini regolatori, o a fini industriali, dovevano essere condotte secondo le GCP. Successivamente, nel 1997 (D.M. del 15 luglio 1997), con l'introduzione del testo aggiornato delle GCP, è stata confermata la necessità che le sperimentazioni a fini regolatori dovessero seguire *in toto* le GCP, ma è stato altresì enunciato che anche le ricerche a fini non industriali dovessero comunque "tenerne conto". Ciò introduceva, sebbene in maniera vaga e imprecisa, la necessità che anche le sperimentazioni a fini non regolatori venissero eseguite tenendo presente le indicazioni delle GCP e seguendone almeno i principi. Successivamente, nel 2003 (D.Lvo 211/2003), è stato sancito che le sperimentazioni dovessero essere predisposte, organizzate, condotte e rendicontate secondo i principi delle GCP, senza fare alcuna distinzione tra ricerca profit e non profit. Con il D.M. del 17 dicembre 2004 si è previsto in maniera molto esplicita che le sperimentazioni a fini non industriali debbano seguire i principi delle GCP, sebbene i dettagli di queste ultime possano essere sostituiti con altre misure purché utili per seguire gli stessi principi delle GCP. Questo concetto è stato ribadito con il D.Lvo 200 del 2007, che è un recepimento di una Direttiva comunitaria specifica per le GCP (2005/28/CE). L'intendimento di tali norme è quello di consentire alle sperimentazioni profit e non profit di

avere lo stesso standard di qualità e a quelle non profit di trovare misure più agili e sostitutive, limitatamente ai dettagli delle GCP. I principi generali obbligatori e imprescindibili per tutte le sperimentazioni sono comunque le garanzie etiche, tecnico-scientifiche e procedurali riportate nella [Tabella 1](#).

Responsabilità del promotore

In base alle GCP, il promotore (sponsor) di una ricerca, sia essa non profit o industriale, ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo di qualità per mezzo di procedure scritte, le cosiddette SOP (*Standard Operative Procedures*), al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte e i dati vengano prodotti, documentati (registrati) e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalle GCP e dalle disposizioni normative nazionali applicabili. Fra le altre cose, lo sponsor deve assicurare che le sperimentazioni vengano adeguatamente monitorate. Spesso lo sperimentatore non profit risolve i problemi legati al monitoraggio affidandosi a una CRO (*Contract Research Organization*), che deve essere in possesso dei requisiti minimi contenuti nell'apposito decreto recentemente emanato a garanzia della qualità della sua attività. Il responsabile del monitoraggio deve seguire le SOP scritte e stabilite dallo sponsor, così come le procedure che sono indicate specificamente dallo sponsor per il monitoraggio di una data sperimentazione. Le GCP prevedono la flessibilità che l'estensione e il tipo di monitoraggio siano adattati alla complessità e al rischio della sperimentazione. Il monitoraggio preferibile è quello *in situ*. È altresì possibile prevedere un monitoraggio di tipo centralizzato ma la programmazione del monitoraggio deve essere tanto più ampia e dettagliata

Tabella 1 Principi generali delle GCP, obbligatori per tutte le sperimentazioni, profit e non profit.

Garanzie etiche

- Gli studi clinici devono essere condotti in conformità ai principi etici della Dichiarazione di Helsinki.
- Uno studio può iniziare solo se i benefici attesi giustificano i rischi.
- I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti in studio devono prevalere sugli interessi di scienza e società.
- Ottenimento del consenso informato, fornito liberamente da ogni soggetto.
- Deve essere garantita la riservatezza dei dati dei soggetti.

Garanzie tecnico-scientifiche

- Tutte le informazioni su un prodotto devono essere adeguate per supportare lo studio clinico proposto, che deve essere valido e descritto in un dettagliato protocollo.
- Lo studio deve essere condotto in conformità al protocollo approvato dal Comitato Etico.
- Tutti coloro che sono coinvolti nell'effettuazione di uno studio devono possedere adeguata istruzione, preparazione ed esperienza.
- I prodotti in sperimentazione devono essere preparati secondo le GMP (per le sperimentazioni non profit anche da parte della farmacia ospedaliera, purché abbia alcuni requisiti di garanzia contenuti nel D.Lvo 200/2007 e li notifichi all'AIFA almeno 60 giorni prima dell'inizio dello studio).

Garanzie procedurali

- Tutte le informazioni dello studio devono essere registrate e conservate in modo da consentire un accurato resoconto, interpretazione e verifica (è un principio delle GCP sul quale gli sperimentatori non profit spesso hanno difficoltà, a causa di un'esperienza meno consolidata rispetto alle aziende farmaceutiche).
- Devono essere attuate procedure che garantiscano la qualità di ogni singolo aspetto dello studio (è un altro elemento che crea difficoltà agli sperimentatori non profit, ma che a livello internazionale si ritiene indispensabile osservare per tutti i tipi di sperimentazione; è quindi necessario che anche l'Italia operi in maniera adeguata in questo settore).

quanto più complessa è la sperimentazione, più elevato è il numero di pazienti o maggiore è il rischio per i pazienti. L'importante è che il monitoraggio garantisca la possibilità di verificare che la sperimentazione sia stata condotta secondo le modalità previste e che tutto sia stato rendicontato e conservato in maniera adeguata per consentire la valutazione dell'affidabilità della ricerca. Tutto ciò non rappresenta un fatto di carattere formale, ma sostanziale. *Il fine delle GCP (profit/non profit) è quello di garantire i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti in studio e di assicurare che i dati clinici siano credibili e affidabili e che la sperimentazione sia replicabile.*

Progetto AIFA per il miglioramento della conformità alle GCP con particolare riferimento ai diversi aspetti della qualità nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali

L'Italia è stata il primo Paese in Europa a recepire la Direttiva Europea sulle sperimentazioni dei medicinali, che in Italia è applicata dal gennaio 2004. Come parte integrante di questo recepimento, è stato istituito l'Ispettorato GCP, i cui compiti non si limitano alle ispezioni GCP; spetta infatti all'Ispettorato redigere e predisporre le norme in tema di GCP, poi approvate dal Ministero della Salute, e attuare misure che aiutino le strutture a dare operatività a tali norme. Dal 2006 a oggi l'AIFA ha messo in atto un progetto per il miglioramento della qualità nelle sperimentazioni non profit, i cui destinatari sono le strutture con maggior numero di ricerche condotte. Le finalità del progetto sono la costituzione di *Clinical Trial Quality Team* (CTQT), ossia di team per la qualità, nelle strutture sanitarie pubbliche (Università, IRCCS o AO/ASL), che siano in grado di garantire la conformità alle GCP e la qualità delle procedure nelle sperimentazioni indipendenti non profit in generale, in quelle finanziate coi bandi AIFA, nonché in quelle in fase di avvio e che riguarderanno l'ambito pediatrico come previsto dall' EMEA (costituzione di una rete nazionale ed europea per le sperimentazioni in pediatria in base al Regolamento Farmaci Pediatrici dell'Unione Europea).

L'obiettivo del progetto è di istituire una rete di strutture pubbliche in grado di garantire autonomamente (utilizzando i CTQT) la qualità nelle sperimentazioni non profit e la compliance alle GCP. A tal scopo, dal 2006 a oggi l'AIFA ha effettuato visite di consulenza a Università, IRCCS e Aziende Ospedaliere per la verifica della conformità alle GCP e per la garanzia della qualità nelle sperimentazioni, riunioni tecniche con i futuri responsabili dei CTQT e corsi di formazione per il miglioramento della qualità delle sperimentazioni non profit. Ha, inoltre, elaborato e diffuso indicazioni specifiche per l'attività dei CTQT, i cui dettagli si possono trovare sul sito dell'AIFA. In questo modo l'AIFA ha raggiunto circa 500 persone e 200 strutture coinvolte a vario titolo nelle sperimentazioni. I destinatari dei corsi di formazione per CTQT sono sperimentatori non profit, farmacisti ospedalieri, biologi e personale responsabile della qualità. I contenuti dei corsi prevedono una parte teorica riguardante la qualità (GCP, procedure, monitoraggio), la metodologia tecnico-scientifica (stesura del protocollo clinico, impostazione della CRF), l'etica (aspetti etici della sperimentazione, consenso informato), la normativa (sperimentazioni, farmacovigilanza) e una consistente parte pratica (confronto CRF-source document, confronto CRF-protocollo, costruzione della CRF sulla base del protocollo, utilizzazione dell'Osservatorio sulle sperimentazioni, valutazione di un problema bioetico connesso con una sperimentazione al fine di ritenerla proponibile o meno, presentazione di un *case-study*, verifica dell'*investigator file*, classificazione degli emendamenti). Con tale progetto, con le altre iniziative di promozione delle GCP, con le norme in materia e con le verifiche ispettive, l'Ispettorato GCP dell'AIFA si pone l'obiettivo di un crescente miglioramento della qualità procedurale nella esecuzione delle sperimentazioni in Italia, siano esse a fini industriali o non profit.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista del Farmacologo Clinico (nel Comitato Etico)*

Alessandro Mugelli

Direttore Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Il farmacologo clinico ha un ruolo importante in strutture come i Quality Team, i centri di coordinamento e i Comitati Etici. La Società Italiana di Farmacologia ha recentemente attivato una Commissione per monitorare la situazione in Italia e individuare alcune esperienze ottimali che possano essere trasferite ad altre realtà, in modo da garantire un comportamento più omogeneo nel Paese. Nell'ultimo anno e mezzo i farmacologi clinici di molti Comitati Etici hanno lavorato insieme all'AlFA per cercare di affrontare in particolare il tema della ricerca non profit. I principi alla base del Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004, relativi alle caratteristiche del promotore e ai requisiti delle sperimentazioni (che devono essere volte al miglioramento della pratica clinica e non possono essere utilizzate per lo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro), sono certamente condivisibili.

Tuttavia, tenuto conto che il 50% degli studi non profit è di fase II (in particolare in oncologia), è difficile negare che in realtà il potenziale interesse commerciale di molti di essi possa essere elevato. Inoltre, in base all'Art. 6 del DM, le disposizioni del decreto stesso (eccetto la copertura delle spese per medicinali e delle spese aggiuntive) si applicano anche a studi non tesi al miglioramento della pratica clinica (!??!) e, in base all'Art. 10, in una prima fase di attuazione (mai terminata!), le disposizioni (copertura delle spese per medicinali e delle spese aggiuntive e fondo *ad hoc*) si applicano anche ai farmaci con AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) ma per altra indicazione o dosaggio.

I rapporti con i finanziatori/fornitori (i supplier) rappresentano uno dei problemi maggiori per i Comitati Etici (CE). Qualora aziende farmaceutiche o altri terzi mettano a disposizione per la sperimentazione fondi, attrezzature, farmaci,

materiale o servizi, l'utilizzo di tali supporti da parte del promotore/sperimentatore non deve modificare le condizioni di "riconoscibilità" della sperimentazione come non profit e, fra di esse, la natura non lucrativa e il divieto di finalizzazione e utilizzo della sperimentazione per scopi di sviluppo del farmaco. Inoltre, la presenza di tali supporti non deve influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori e deve essere comunicata all'atto della richiesta di parere da parte dei CE.

Nella realtà, gli accordi/contratti tra promotori e supplier che i CE devono valutare, spesso non garantiscono l'indipendenza degli studi né escludono l'utilizzo dei dati per fini di lucro o sviluppo industriale (registrativi). In questo senso, il DM non è sufficientemente chiaro ed esplicito.

Da parte dei CE, vi è quindi la necessità di verificare le condizioni emergenti dagli accordi fra terzo (finanziatore) e promotore/sperimentatore, per esempio:

- l'erogazione del contributo (o di sue parti) non deve essere condizionata ad adempimenti dipendenti dal promotore/sperimentatore (per esempio dai livelli di arruolamento);
- la conduzione della ricerca deve essere autonoma: non devono esservi obblighi di comunicazione periodica dei risultati o del livello di avanzamento dello studio;
- possibilità di modificare il protocollo o interrompere la sperimentazione per scelta indipendente del promotore/sperimentatore;
- divieto di gestione dei dati della sperimentazione in favore del terzo finanziatore (obblighi di trasmissione, diritti di visione preventiva).

E questo per evitare l'erroneo riconoscimento della natura non profit di una ricerca e l'ingongra ammissione alle relative agevolazioni, con la conseguenza che un CE

possa essere accusato di aver provocato un **danno erariale**, definibile come *“una lesione economicamente valutabile di un interesse dell’Ente pubblico avente contenuto patrimoniale, una diminuzione di qualsiasi elemento attivo delle sostanze patrimoniali e finanziarie dell’Ente”*.

Allo scopo di armonizzare i criteri di valutazione da parte dei vari CE degli studi proposti come non profit, la Società Italiana di Farmacologia (SIF), la Società Italiana dei Farmacisti Ospedalieri (SIFO), l’AIFA e altri attori della sperimentazione clinica nazionale (in particolare i CE delle AOU Careggi di Firenze e S. Orsola Malpighi di Bologna) hanno recentemente lavorato alla definizione di un *“documento di consenso sulla modalità di valutazione delle sperimentazioni cliniche non profit”* che, se condiviso, potrebbe consentire ai CE di identificare gli studi realmente non profit, riducendo il rischio di andare incontro all’ipotesi di danno erariale. In base a tale proposta, i documenti da utilizzare per la valutazione delle sperimentazioni cliniche non profit sarebbero:

- Flow-chart interpretativa del DM 17/12/2004.
- Bozza di *“accordo tipo”* tra promotore e finanziatore.
- Check-list per gli studi non profit.
- Dichiarazioni dello sperimentatore locale.

In base a questa proposta, lo sperimentatore locale è tenuto a dichiarare il proprio diretto coinvolgimento nella verifica della presenza di contratti tra il promotore e l’eventuale supplier e nella valutazione dei costi aggiuntivi rispetto alla pratica clinica.

Per quanto riguarda gli aspetti assicurativi relativi alle sperimentazioni non profit, l’Art. 2 del DM 17/12/2004 prevede che *“i Direttori generali delle Aziende sanitarie locali e delle Aziende ospedaliere adottino, secondo indicazioni delle Regioni e Province autonome, le necessarie misure affinché le assicurazioni di cui all’Art. 3 del decreto legislativo n. 211 del 2003 siano ricomprese nell’ambito della copertura assicurativa prevista per l’attività clinica generale o di ricerca della struttura”*.

Quindi, la sperimentazione non profit è condizionata, come ogni altra sperimentazione, alla presenza di una copertura assicurativa imposta dalla fonte normativa primaria in materia (D. L.vo 211/2003); in virtù del DM 17 dicembre 2004, nel caso specifico della ricerca non profit, la relativa assicurazione può essere ricompresa nell’ambito della copertura aziendale. Pertanto, i promotori di studi non profit sono posti di fronte alla seguente alternativa: stipulare una propria polizza autonoma per lo studio proposto o avvalersi della copertura della struttura presso la quale la sperimentazione sarà effettuata.

La Regione Toscana ha emanato una Delibera (21 dicembre 2009) con la quale ha deciso di non assicurare le proprie Aziende. Tale delibera prevede che *“in generale dal 1 Gennaio 2010 e nello specifico al progressivo scadere dei contratti di assicurazione, senza alcuna soluzione di continuità con gli stessi, le Aziende sanitarie della Regione Toscana provvedano in via diretta, previa valutazione del raggiungimento delle condizioni organizzative necessarie, alla gestione del rischio per responsabilità civile, senza trasferire il medesimo a una Compagnia di assicurazioni”*. La Delibera, quindi, prevede che le ASL della Toscana non stipolino più contratti assicurativi relativi alla gestione del rischio clinico e che dal 2010 cessi la relativa copertura. Pertanto, per via delle disposizioni del DM e della Delibera, attualmente in Toscana le sperimentazioni non profit si trovano a essere in una sorta di *“limbo”* dal punto di vista assicurativo.

In conclusione, per cercare di affrontare le criticità sopra descritte, vanno viste con grande favore iniziative come il Workshop svoltosi al Convegno SIF di Rimini a ottobre 2009 (*“La sperimentazione clinica non profit: un’opportunità per il miglioramento della pratica clinica”*) e come il Convegno Nazionale FADOI del 3-4 marzo 2010, perché, fra le altre cose, possono essere utili ad approfondire la discussione anche su questi aspetti e contribuire a individuare posizioni maggiormente condivise fra i Comitati Etici.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista dei Servizi Sanitari locali*

Fulvio Moirano

Direttore Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AgeNaS), Roma

In prima istanza è opportuno proporre quelli che dovrebbero essere gli **elementi caratterizzanti delle sperimentazioni cliniche non profit**:

- finalizzate alle strategie terapeutiche e non al medicinale (o al “device”) in quanto tale;
- con particolare focalizzazione sugli studi comparativi: confronto diretto di medicinali con le stesse indicazioni terapeutiche; confronto tra strategie terapeutiche differenti; comparazione tra strategie farmacologiche e non farmacologiche;
- volte a migliorare i protocolli terapeutici (associazioni o usi sequenziali di farmaci o altri interventi) e a definire rischi/benefici di farmaci già autorizzati;
- finalizzate a individuare marker di rischio e a ridurre il numero di pazienti ai quali un certo trattamento non porta alcun beneficio;
- indirizzate verso aree “grigie”, poco interessanti in termini economici per l’industria farmaceutica (pediatria, malattie rare, malattie dei Paesi in via di sviluppo ecc.);
- vitali per l’ECM (Educazione Continua in Medicina), perché partecipare attivamente a una ricerca rende efficace l’apprendimento, salvaguardando al contempo l’indipendenza dello studio.

Il Sistema Sanitario Nazionale può trarre notevoli benefici dalle sperimentazioni cliniche non profit, in termini di:

- revisione dei criteri di rimborsabilità dei medicinali;
- ottimizzazione della qualità delle prestazioni assistenziali;
- ridefinizione del rapporto costo/efficacia.

Una volta garantita l’indipendenza culturale dei promotori delle ricerche non profit, queste permettono un confronto terzo rispetto agli interessi sia del SSN sia dell’industria, in un’ottica di salvaguardia della salute del cittadino. **Uno dei quesiti fondamentali che dobbiamo affrontare è:** è opportuno regolare diversamente la ricerca non profit rispetto a

quella industriale? **La risposta dovrebbe essere affermativa**, poiché si tratta di un tipo di ricerca strutturalmente diversa e nella quale vengono quasi sempre utilizzati medicinali già presenti sul mercato, dotati di schemi di dosaggio approvati e con un profilo di tollerabilità conosciuto. In questi casi, gli studi non profit dovrebbero conformarsi ai principi di buona pratica medica, pertanto con margini di flessibilità rispetto alla rigida applicazione delle GCP.

Da un punto di vista normativo, l’Italia ha realizzato una scelta innovativa, essendo stato il primo Paese europeo a varare una specifica disciplina sulla ricerca non profit: il DM 17 dicembre 2004, che definisce rigorosamente che cosa si intende per ricerca non profit e determina una serie di agevolazioni fiscali e amministrative per tali ricerche.

Il Decreto 17/12/2004 è un passaggio molto importante e che ha generato non pochi benefici per la ricerca non profit, ma presenta alcune **criticità** da un punto di vista concettuale e applicativo:

- impossibilità di utilizzare i dati e i risultati della ricerca per sviluppi industriali;
- eccessiva complessità ed eterogeneità delle procedure burocratiche, soprattutto in caso di ricerche multicentriche (problemi relativi al funzionamento dei Comitati Etici);
- definizione non particolareggiata del concetto di ricerca finalizzata “al miglioramento della pratica clinica”;
- eventuale insorgenza di danno erariale qualora il Comitato Etico riconosca erroneamente come non profit uno studio che tale non è;
- diffusa mancanza del fondo *ad hoc* previsto a livello di Aziende Sanitarie per coprire i costi aggiuntivi.

Le Regioni si stanno in particolare impegnando per superare le difficoltà legate all’eccessiva complessità e lentezza delle procedure burocratiche, così da salvaguardare la finalità di interesse pubblico espressa dalla ricerca non profit. Gli sforzi

sono però gravati da notevoli diversità da Regione a Regione nell'articolazione della rete dei Comitati Etici (complessivamente 269 in Italia, con una distribuzione regionale profondamente disomogenea: per esempio, 60 in Lombardia, 34 nel Lazio, 32 in Sicilia, 25 in Campania, 9 in Emilia Romagna, 6 in Piemonte, 11 in Veneto) e nelle modalità operative per l'avvio e il monitoraggio delle sperimentazioni. Per ridurre la

disomogeneità a livello nazionale, ci sarebbe bisogno di regole comuni e di un minimo di coordinamento condiviso. Inoltre, sarebbe utile creare strutture di supporto ai Comitati Etici per la gestione delle pratiche riguardanti le sperimentazioni cliniche (per esempio Segreteria Scientifica del Comitato Etico affiancata da Nuclei per la Ricerca Clinica in ogni Azienda Sanitaria).



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista del Garante per la Protezione dei Dati Personali*

Chiara Romano

Funzionario dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali

Le norme di protezione dei dati personali, così come quelle riguardanti la buona pratica clinica, trovano applicazione anche alle sperimentazioni cliniche non commerciali, altresì definite “non profit”. Le direttive europee in materia (dir. 2001/20/CE e 2005/28/CE), infatti, nel riconoscere la specificità di questi studi, consentono agli Stati membri di introdurre norme specifiche, le quali però devono assicurare, in ogni caso, la protezione dei diritti dei pazienti e la corretta applicazione dei principi di buona pratica clinica (GCP). La normativa italiana (d.m. 17 dicembre 2004) detta poi specifiche condizioni e prescrizioni per l'esecuzione delle sperimentazioni non profit e, in special modo, per quelle finalizzate al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, stabilendo che tali studi devono essere condotti in conformità ai principi e alle regole di GCP (d.m. 15 luglio 1997, d.lg. n. 211/2003 e d.lg. n. 200/2007). Questi ultimi fissano uno *standard* internazionale di etica e qualità scientifica per tutti gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani (siano essi profit o non profit) che traggono origine dalla Dichiarazione di Helsinki (cfr., in particolare, i principi 11 e 25). L'osservanza di tale *standard* garantisce non solo l'attendibilità dei dati di uno studio clinico, ma anche la **tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere degli individui che partecipano allo studio, ivi compresi il diritto alla riservatezza e alla protezione dei dati personali** in conformità alle disposizioni del *Codice in materia di protezione dei dati personali* - d.lg. 30 giugno 2003, n. 196 (cfr., al riguardo, art. 3, c. 1, lett. c) - d. lg. n. 211/2003 e art. 3, c. 11, d.lg. n. 200/2007. L'adozione di queste garanzie deve essere, inoltre, documentata dal promotore nella domanda di parere al comitato etico competente (art. 8 d.lg. n. 211/2003 e d.m. 21 dicembre 2007).

L'inosservanza delle medesime garanzie è, poi, sanzionata dalla stessa disciplina di settore (art. 22, c. 2, d.lg. n. 211/2003 e art. 41, c. 4, d.lg. n. 200/2007), oltre che dalle disposizioni sanzionatorie sulla protezione dei dati personali (cfr. Parte III, Tit. III, d.lg. n. 196/2003), dalle norme penali in materia di segreto professionale e da quelle di deontologia medica.

I **trattamenti di dati personali effettuati per l'esecuzione di sperimentazioni non profit** rientrano tra quelli per “scopi di ricerca scientifica” finalizzata allo sviluppo delle conoscenze in uno specifico settore (art. 4, c. 4, d.lg. n. 196/2003). Le peculiarità di questi trattamenti giustificano l'applicazione di una speciale disciplina derogatoria, e quindi “di favore”, in considerazione della necessità di bilanciare in tale ambito, da un lato, l'interesse pubblico alla ricerca e alla conoscenza e, dall'altro, l'interesse privato alla riservatezza e alla protezione dei dati personali dei soggetti che si sottopongono allo studio. In genere, i trattamenti per scopi di ricerca, ivi inclusi quelli relativi alle sperimentazioni non profit, comportano, infatti, un trattamento di dati successivo rispetto a quello nell'ambito del quale i dati sono stati originariamente raccolti (si pensi, per esempio a dati raccolti per finalità di cura che, in un secondo momento, vengano utilizzati a scopo di ricerca), e sono solitamente effettuati su dati che sono stati oggetto di conservazione per un periodo di tempo superiore a quello necessario per il perseguimento degli scopi originari della raccolta. Tali caratteristiche—proprie dei trattamenti di dati personali per fini di ricerca—mettono in crisi due principi in materia di protezione dei dati: il principio della compatibilità degli scopi successivi di trattamento e quello di proporzionalità (che impone che i dati vengano conservati per periodi di tempo congrui rispetto

al conseguimento degli scopi per cui questi sono stati originariamente raccolti).

In considerazione di queste peculiarità, il **legislatore comunitario** ha riconosciuto la necessità di apportare alcune deroghe ai predetti principi dettando una speciale disciplina applicabile ai trattamenti di dati personali per scopi scientifici (cfr. artt. 6 e 11 dir. 95/46/CE). Tale disciplina prevede in particolare che:

- i trattamenti successivi effettuati per scopi scientifici non siano ritenuti incompatibili con le finalità per le quali i dati sono stati originariamente raccolti, purché gli Stati membri forniscano garanzie adeguate (*deroga al principio di finalità*);
- i dati personali possono essere conservati oltre il periodo di tempo necessario al perseguimento degli scopi per cui sono stati originariamente raccolti o successivamente trattati sempre a condizione che gli Stati membri prevedano garanzie adeguate (*deroga al principio di proporzionalità*);
- l'informativa alle persone interessate non è necessaria in casi particolari (dati raccolti presso terzi, informativa impossibile o sproporzionata o trattamento previsto dalla legge) nel rispetto di appropriate garanzie approntate dagli Stati membri (*deroghe all'obbligo di informativa*).

Nel *Codice in materia di protezione dei dati personali*, il **legislatore italiano**, oltre ad aver recepito le indicazioni di matrice comunitaria sul regime derogatorio applicabile al trattamento dei dati raccolti per scopi di ricerca (art. 99, d.lg. n. 196/2003), ha introdotto le seguenti ulteriori eccezioni:

- nel caso di cessazione del trattamento, dati personali possono essere ceduti ad altro titolare o conservati per scopi scientifici (art. 16, c. 1, lett. d), d.lg. n. 196/2003);
- i soggetti privati possono trattare per scopi scientifici dati personali non sensibili anche in assenza del consenso degli interessati (art. 24, c.1, lett. i), d.lg. n. 196/2003);
- possono essere trasferiti dati personali anche in Paesi extra-UE quando il trattamento è necessario per scopi scientifici (art. 43, c.1, lett. g), d.lg. n. 196/2003);
- le finalità cui sono preordinati i trattamenti di dati personali effettuati da soggetti pubblici per scopi scientifici si considerano di rilevante interesse pubblico (art. 98, c.1, lett. c, d.lg. n. 196/2003);
- rispetto a dati raccolti per altri scopi, l'informativa sul trattamento dei dati non è dovuta quando richiede uno sforzo sproporzionato (art. 105, c. 4, d.lg. n. 196/2003);
- per il trattamento di dati sensibili possono essere adottate modalità semplificate per la prestazione del consenso (art. 107, d.lg. n. 196/2003, si pensi, per esempio, ai casi di ricerche condotte tramite interviste telefoniche, nell'ambito delle quali è difficile ottenere il consenso scritto al trattamento dei dati).

Questa speciale disciplina è stata sviluppata nel dettaglio attraverso la promozione e la successiva adozione da parte del Garante di due **codici deontologici** per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e di ricerca scientifica elaborati **nell'ambito delle categorie interessate** (codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e di ricerca scientifica effettuati nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale e codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici effettuati al di fuori del Sistema Statistico Nazionale - All. A3 e A4 al d.lg. n. 196/2003). Si tratta di

norme settoriali di autoregolamentazione la cui osservanza è condizione di liceità e correttezza del trattamento (art. 12, d.lg. n. 196/2003). Tali strumenti contribuiscono, inoltre, alla corretta applicazione della normativa di protezione dei dati valorizzando l'apporto delle associazioni scientifiche e delle categorie professionali interessate.

In particolare, per ciò che concerne la **ricerca scientifica in campo medico, biomedico ed epidemiologico**, la **speciale disciplina prevista dal Codice** (art. 110) consente di trattare dati personali anche in assenza del consenso delle persone interessate in tre ipotesi specificamente previste:

- quando la ricerca è prevista da un'espressa disposizione di legge che prevede specificamente il trattamento;
- quando la ricerca rientra in un programma di ricerca biomedica o sanitaria di cui all'art. 12-bis del d. lg. 30 dicembre 1992, n. 502, purché ne sia data previa comunicazione al Garante (art. 39 d.lg. n. 196/2003);
- quando, a causa di particolari ragioni, non è possibile informare gli interessati e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del competente comitato etico a livello territoriale e autorizzato dal Garante anche in via generale (art. 40 d.lg. n. 196/2003).

Questa particolare disciplina assume notevole rilevanza proprio nell'ambito degli studi clinici: si pensi agli studi di tipo retrospettivo per i quali risulta spesso difficile adempiere all'obbligo di rendere l'informativa e di raccogliere il consenso delle persone incluse nello studio, in quanto queste potrebbero, per esempio, risultare irreperibili o decedute. Il consenso informato per il trattamento dei dati a fini di ricerca deve, infatti, essere manifestato dagli interessati in modo specifico e distinto rispetto a quello per il trattamento dei medesimi dati a fini di cura. I casi di studi in cui sia comprovata l'impossibilità di raggiungere gli interessati e, quindi, di acquisirne il consenso informato al trattamento dei dati vanno, pertanto, documentati adeguatamente e sottoposti all'attenzione del Garante, il quale può comunque autorizzarne l'esecuzione previa approvazione del protocollo di studio da parte del comitato etico competente.

In relazione alle **sperimentazioni cliniche di medicinali**, il Garante ha fornito specifiche indicazioni per favorire la liceità e la correttezza dei trattamenti effettuati in tale ambito. Sono state pertanto adottate apposite **Linee guida** tenendo conto anche delle osservazioni pervenute nel corso di una consultazione pubblica con i principali organismi interessati (deliberazione n. 52 del 24 luglio 2008 in G.U. n. 190 del 14 agosto 2008 reperibile sul sito Internet dell'Autorità www.garanteprivacy.it, doc. web n. 1533155). Tali indicazioni sono volte a chiarire gli aspetti più delicati del trattamento dei dati personali nelle sperimentazioni, nonché i profili relativi alla custodia e alla sicurezza dei dati. In particolare, il Garante ha constatato che le informazioni dei pazienti raccolte nell'ambito delle sperimentazioni, pur non essendo associate ai dati nominativi delle persone interessate, bensì a dei codici identificativi, consentono in ogni caso di risalire alla loro identità. Si tratta dunque di "dati personali" sulla salute, anziché di dati "anonimi", il cui trattamento deve avvenire nel rispetto della pertinente disciplina di protezione dei dati e di adeguate garanzie per i pazienti interessati.

Da tali premesse discende che lo sperimentatore o il promotore (che possono anche non coincidere) di sperimentazioni cliniche, anche non profit, è tenuto a:

- a) Chiarire i ruoli dei soggetti coinvolti nello studio rispetto al trattamento dei dati per individuare quelli che si configurano quali autonomi titolari, ovvero contitolari del trattamento (art. 28 d.lg. n. 196/2003). Questi ultimi sono tenuti a porre in essere gli adempimenti previsti dalla disciplina sulla protezione dei dati e, in particolare, a designare come “incaricati” o “responsabili del trattamento” eventuali collaboratori esterni dello studio impartendo loro idonee istruzioni (artt. 29 e 30 d.lg. n. 196/2003). Particolare attenzione deve essere, poi, prestata nella designazione dei *monitor*, i quali vanno sottoposti a regole di condotta assimilabili al segreto professionale e specificamente formati e istruiti sulle precauzioni da utilizzare per tutelare la riservatezza e la confidenzialità delle informazioni trattate.
- b) Rendere un’informativa chiara e specifica ai pazienti (art. 13 d.lg. n. 196/2003) relativa anche a eventuali trattamenti effettuati presso altri soggetti che, non soltanto in Italia, ma anche all’estero, collaborano alla ricerca, nonché ai diritti degli interessati riguardo ai loro dati personali (si fa riferimento, in particolare, al diritto di accesso, rettifica e correzione dei dati).
- c) Raccogliere idonee e specifiche manifestazioni di consenso da parte degli interessati in ordine ai trattamenti dei dati che li riguardano (artt. 23, 26, 76 e 78, c. 5, d.lg. n. 196/2003). Senza tale assenso il trattamento dei dati personali è illecito e i dati sono inutilizzabili (artt. 11, c. 2, 162 c.2-bis e 167 d.lg. n.196/2003). Per agevolare questi adempimenti, l’Autorità ha messo a punto una formula per l’acquisizione del consenso, unitamente a un modello d’informativa, da sottoporre agli interessati, in armonia con i principi di semplificazione, armonizzazione ed efficacia.
- d) Fornire un riscontro tempestivo, compiuto e analitico a eventuali richieste di accesso, rettifica e correzione dei dati avanzate dagli interessati (artt. 7-10 e 146 d.lg. n. 196/2003). Per le sperimentazioni cliniche, il riscontro a richieste di aggiornamento, rettificazione e correzione dei dati può essere fornito annotando le modifiche richieste dall’interessato senza modificare i dati stessi, quando il risultato di tali operazioni non produce effetti significativi sul risultato della ricerca (art. 110, c. 2, d.lg. n. 196/2003 e art. 16, c. 2, codice deontologico per la ricerca scientifica- all. A4 al d.lg. n. 196/2003).
- e) Adottare elevati *standard* di sicurezza soprattutto per i trasferimenti in via telematica: si fa riferimento a procedure di autenticazione per l’accesso ai dati, sistemi per la memorizzazione e l’archiviazione che prevedano, per esempio, la cifratura, nonché a protocolli di comunicazione sicuri per la trasmissione dei dati dai centri di sperimentazione al database del promotore o ai soggetti incaricati della loro successiva validazione ed elaborazione statistica (art. 31 d.lg. n. 196/2003). Si tratta di misure e accorgimenti tecnici aggiuntivi rispetto alle misure minime di sicurezza che ciascun titolare del trattamento deve adottare ai sensi della disciplina sulla protezione dei dati (artt. 33 ss. d.lg. n. 196/2003). Tali misure e accorgimenti sono volti a incrementare il livello di sicurezza dei dati per adeguarlo alle peculiarità di talune sperimentazioni cliniche condotte a livello multinazionale e nelle quali è necessario trasferire i dati della ricerca in Paesi che non garantiscono adeguati livelli di protezione.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista delle Associazioni dei Pazienti*

Carla Crosti Garbagnati

Presidente GILS (Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia), ONLUS

Da parte di un rappresentante degli ammalati, i ringraziamenti a FADOI per aver avuto il coraggio di affrontare un tema caro a tutti ma insidioso, alle volte di non chiara interpretazione, che richiede una sinergia d'intenti trasversale a tutte le componenti e univoca a livello nazionale, e dall'altro per la sensibilità dimostrata nell'aver chiamato al tavolo della discussione, come si riscontra raramente, anche un rappresentante di un'associazione di malati.

Ecco alcuni aspetti di carattere generale inerenti il possibile ruolo degli ammalati e delle loro associazioni nell'ambito della ricerca indipendente, e la prospettiva con la quale gli ammalati si pongono rispetto alla ricerca stessa:

- le associazioni devono perseguire gli obiettivi primari di una ricerca (progetto, enti, finanziamenti ecc.) e trovare le sinergie giuste per realizzarli;
- le associazioni possono e devono (il Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia - GILS lo fa) finanziare ricerche indipendenti, multicentriche e non, promosse o condotte da Enti che mettano al centro prioritariamente le esigenze dell'ammalato;
- la ricerca clinica deve rispondere ai bisogni degli ammalati e garantire un beneficio reale a chi vi partecipa;
- molte sono ancora le aree di cui nessuno si occupa, per esempio quella delle malattie rare;
- le ricerche non sempre coincidono con gli interessi dei pazienti che sono gli unici esperti della propria malattia.

Qual è il punto di vista dei pazienti?

L'ammalato si pone in attesa, con uno sguardo che va oltre il presente, con la speranza di poter avere un ruolo attivo e consapevole nella ricerca alla quale gli viene chiesto di partecipare, comprendendone i contenuti, il valore, i tempi,

i metodi. L'ammalato vuole un ritorno chiaro, trasparente e preciso, e non accetta tempi biblici.

Ciò tenendo conto che l'ammalato entra in una ricerca clinica, quasi sempre, al momento della diagnosi oppure in una fase di ricaduta della malattia, in una condizione quindi di debolezza e difficoltà psicologica.

Quali domande si pone il paziente?

- Quale è lo scopo della ricerca? Quali tipi di ricerca esistono? Quali rischi corro?
- Perché si pensa che questo trattamento possa essermi utile? È già stato sperimentato? Se sì, quali sono i risultati e gli effetti collaterali?
- Quanto dura lo studio? Dovrò essere ricoverato? Se la terapia dovesse risultare efficace, mi verrà fornita gratuitamente anche terminata la sperimentazione? Chi paga? Avrò un rimborso almeno delle spese sostenute?
- Se mi capita un evento avverso?
- Sarò in grado psicologicamente di affrontare questa ricerca? Mi stanno dicendo la verità?
- Perché proprio io?

Alle domande dei pazienti dobbiamo tutti cercare di dare delle risposte, sia i proponenti le ricerche cliniche, sia i componenti di un Comitato Etico, sia i rappresentanti delle associazioni di volontariato, tenendo ben presente che qualsiasi ricerca deve garantire comunque la miglior terapia possibile e che la sperimentazione con placebo deve essere molto ben ponderata.

La ricerca non profit può contribuire in modo importante ad affrontare alcuni degli argomenti di maggior rilievo assistenziale, ma il contesto nel quale opera questo tipo di ricerca non è dei più semplici. Ciò si verifica a partire dalle

fasi di autorizzazione degli studi, con variabili infinite, compresa quella di avere Comitati Etici che a volte esprimono pareri difformi o superficiali, od obiezioni pretestuose, anche senza tener conto di direttive ministeriali e dell’AIFA, e formulano richieste sfinenti di moduli.

I tempi per ottenere le autorizzazioni a eseguire uno studio e per fornire, attraverso lo studio, risposte agli ammalati, sono ragionevoli o sono biblici? E quanto sono eterogenei?

Per l’ammalato, una volta che ne è a conoscenza, sono inconcepibili i numerosi cavilli burocratici, lacci e laccioli che si stringono intorno a una ricerca non profit.

Il foglio informativo è fatto a misura d’uomo? Contiene l’essenziale con parole semplici, chiare, significative e tranquillizzanti o invece è un’antologia che parte dal protocollo e contempla anche la farmacovigilanza? E l’elenco di innumerevoli TAC e altri esami, senza arrivare al cuore del paziente, senza aprire un dialogo fra il medico e chi gli è di fronte? Si fa realmente sempre l’interesse dell’ammalato che chiede di non essere lasciato solo in un labirinto di domande e di risposte, con un ritmo vertiginoso che non lascia tregua e incombe stravolgendo il senso stesso della ricerca, che ha il suo scopo solo se parte dal concetto di accogliere chi soffre e dalla volontà di trasformare la sua sofferenza per renderla umana, puntando a migliorare la qualità della sua vita?

Il malato chiede solo un percorso da fare insieme e che deve coinvolgerlo integralmente, anima e corpo, in modo da sentirsi un protagonista attivo in una ricerca clinica.

Il malato si sente tutelato nella *privacy*? Forse anche troppo. Il Garante della Privacy non sta facilitando le cose, imponendo firme anche a distanza di anni, con regole ossessive che disturbano l’ammalato e non solo lui. Si pensi per esempio all’opportunità di riconvocare un paziente magari a distanza di un anno, senza allarmarlo, spiegargli le motivazioni di fogli alle volte incomprensibili da sottoscrivere perché i suoi dati, anonimi, possano essere inseriti insieme a

quelli di altre persone in uno studio osservazionale retrospettivo.

Si pone allora una sfida per il futuro nella quale dobbiamo cercare di essere attori propositivi partendo da una strategia semplice ma non ancora operativa in modo ampio, che prevede una stretta relazione tra la comunità medico-scientifica e le associazioni dei pazienti. E questo perché:

- a) possano essere ricercate e utilizzate tutte le risorse disponibili per la realizzazione degli studi clinici che si pongano obiettivi di effettivo miglioramento dell’assistenza;
- b) gli studi abbiano omogenee e tempestive procedure valutative, e le stesse opportunità di realizzazione in tutte le realtà locali;
- c) nasca una cultura di formazione e di informazione per gli operatori sanitari e i cittadini fruitori e utenti, che agiscano fra di loro in modo sinergico.

Solo così, con una visuale più ampia e razionale, le associazioni e gli sponsor non industriali saranno in grado di supportare meglio la ricerca, non solo con la partecipazione degli ammalati, ma cercando di aumentare i fondi e gli investimenti, consapevoli della necessità di condurre ricerche cliniche il più possibile indipendenti e innovative, che abbiano al centro l’uomo nella sua globalità.

In conclusione, si possono riportare le significative e attuali parole scritte dal Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità, Prof. Enrico Garaci, nel novembre 2009: “... si vuole costruire un vero e proprio network per spiegare, per parlare con i malati, per non lasciarli soli in un labirinto di domande che a volte i ritmi e i tempi della medicina moderna non hanno il tempo di affrontare... l’idea di una medicina scienziata ha distolto la medicina dal concetto di cura complessiva, dimenticando la multifattorialità presente in molte malattie... ma la parola ha un posto speciale nel cuore dell’uomo, è la sua possibilità di comprendere, di fare in modo che il dolore trovi una ragione che possa diventare un’esperienza umana...”.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista del Farmacista Ospedaliero*

Roberta Joppi

Dipartimento Farmaceutico Azienda ULSS 20, Verona; Responsabile Area Sperimentazione Clinica e Bioetica della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO)

La ricerca non profit presenta le seguenti caratteristiche:

- indaga quesiti rilevanti (per la salute pubblica, la pratica clinica, la conoscenza e l'attività regolatoria) ma di limitato interesse commerciale;
- non è finalizzata a scopo di lucro;
- i risultati appartengono al promotore;
- gli eventuali contributi non possono influenzare lo sviluppo della ricerca;
- non è utilizzabile per lo sviluppo industriale;
- può essere condotta con supporti economici da parte dell'industria.

Il farmacista del SSN è coinvolto nella ricerca non profit, così come sopra definita, a diversi livelli. Oltre a rientrare lui stesso tra i promotori di studi non commerciali, il farmacista, proprio per il suo ruolo istituzionale, si trova a gestire e, a partire dal 2007, anche a produrre farmaci sperimentali. Inoltre, in diverse realtà, sia ospedaliere sia territoriali, effettua il monitoraggio di studi non profit, supporta i ricercatori (medici ospedalieri e di medicina generale) nella stesura di protocolli di ricerca, nella conduzione degli studi e nell'analisi dei dati raccolti.

Analizziamo più in dettaglio le problematiche connesse alla produzione di campioni per la sperimentazione clinica che, come detto, costituiscono una assoluta novità per il contesto italiano. La normativa di riferimento è rappresentata dal Decreto Legislativo n. 200 del novembre 2007 che disciplina la produzione e la gestione dei campioni di farmaci sperimentali allestiti per gli studi clinici non profit. La Farmacia Ospedaliera (FO) è coinvolta direttamente in due articoli specifici:

- l'Art. 8 (riguardante gli studi profit e non profit), che norma la ricostituzione dei campioni sperimentali prima dell'uso e il loro confezionamento primario e secondario;

- l'Art. 15 (riguardante esclusivamente gli studi non profit), che disciplina la produzione dei campioni sperimentali.

In particolare, per quanto riguarda l'art. 8, si ricorda che la FO garantisce la qualità e la sicurezza di quanto produce, operando in accordo con le Norme di Buona Preparazione (NBP). L'industria farmaceutica ha invece come punto di riferimento per garantire la qualità e la sicurezza della propria produzione, ivi compresi i farmaci per sperimentazione clinica, le *Good Manufacturing Practice* (GCP). Formalmente le NPB e le GCP non sono completamente sovrapponibili. È pertanto lecito chiedersi se le NPB siano sufficienti a garantire la qualità e la sicurezza dei farmaci sperimentali prodotti e, in caso affermativo, se le richieste previste dalle GMP non siano viceversa eccessive.

L'altro punto critico connesso con il farmaco sperimentale che la FO produttrice si trova ad affrontare è costituito dalla predisposizione dell'*Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD). Tale dossier raccoglie tutta la documentazione relativa all'efficacia e alla sicurezza di un farmaco sottoposto a sperimentazione clinica e accompagna sempre qualsiasi protocollo di ricerca farmacologica sottoposto alla valutazione di un Comitato Etico. L'impostazione dell'IMPD è riconducibile a quella del *Common Technical Document* (CTD) che rappresenta l'indirizzo dato alle aziende farmaceutiche per la stesura dei dossier registrativi. Entrambi tali documenti sono coerenti con quanto previsto dalle GMP ma non, ovviamente, con le NPB. Anche in questo caso è, quindi, legittimo chiedersi se sia necessario prevedere l'IMPD per tutti i farmaci sperimentali impiegati in studi non profit. L'attuale normativa non fornisce alcuna informazione in merito.

Un'indicazione molto problematica fornita dal D.L. n. 200 riguarda la possibilità per una FO di produrre campioni sperimentali per la struttura di appartenenza o per altre

strutture che siano coinvolte nello stesso studio ma non per strutture terze partecipanti a ricerche alle quali la struttura di appartenenza della FO non prenda parte. Pertanto, la norma non sembra consentire convenzioni tra centri non profit, a meno che non siano tutti coinvolti in uno stesso studio. Ciò risulta fortemente limitativo e penalizzante in quanto non è pensabile che risorse, requisiti di qualità e competenze siano omogeneamente diffusi sull'intero territorio nazionale. Più verosimilmente tali caratteristiche si concentrano in alcuni centri d'eccellenza.

Il **monitoraggio** comprende tutte le azioni messe in atto allo scopo di garantire che una ricerca clinica sia condotta nel rispetto del protocollo di studio, delle *Standard Operating Procedure* (SOP), delle *Good Clinical Practice* (GCP) e di eventuali requisiti previsti dall'Autorità Regolatoria. Inoltre, il monitoraggio si pone a garanzia della qualità dei dati raccolti e della loro pubblicazione/presentazione alle Autorità Regolatorie e alla comunità scientifica. Le GCP costituiscono il riferimento per qualsiasi attività di monitoraggio e sono uguali per tutti gli studi, indipendente dalla natura del promotore e dalla finalità (commerciali o non profit). Pertanto, i principi generali vanno sempre osservati, ovvero per ogni studio vanno applicate le regole della buona assistenza e del controllo della qualità dei dati, sulla base di criteri espliciti e controllabili. È altrettanto evidente che le procedure per applicare tali regole sono flessibili e, in particolare, tutto ciò che dipende da ragioni burocratico-amministrative deve essere considerato opzionale. A tale proposito è interessante considerare le modalità messe a punto nel contesto inglese per monitorare gli studi non commerciali finanziati dal *Medical Research Council* (MRC) che prevedono per ciascuno studio di:

- predisporre un piano di monitoraggio basato sulla valutazione del rischio connesso a ciascun trial;
- utilizzare una CRF (scheda raccolta dati) elettronica che permette il monitoraggio centralizzato da parte del Centro di Coordinamento dello studio, riservando il monitoraggio locale solo laddove esistano particolari problematiche;
- pianificare le visite di monitoraggio "on site" per assicurare l'ottimizzazione del tempo speso presso il centro sperimentale;
- predisporre un piano per la formazione dei ricercatori e per la comunicazione continuativa tra lo staff del Centro di Coordinamento dello studio e i ricercatori stessi. In particolare vengono previste:
 - teleconferenze e/o conferenze via web (con relativo calendario);

- training on-line con successive verifiche dell'apprendimento;
- modalità di addestramento del ricercatore per rendere anonima la documentazione da trasmettere al Centro di Coordinamento dello studio (es. il modulo di consenso informato).

Un altro aspetto che sta molto a cuore a SIFO e che ha visto in alcune realtà, particolarmente nella Regione Veneto, l'impegno dei farmacisti del SSN, è la promozione delle cosiddette **infrastrutture a sostegno della ricerca clinica**. Con il termine "infrastrutture" s'intendono essenzialmente strutture e competenze scientifiche del SSN in grado di supportare i ricercatori che intendono promuovere studi non commerciali, in particolare, per i seguenti aspetti:

- data management;
- financial management;
- farmacovigilanza e dispensazione dei farmaci;
- monitoraggio dei dati;
- programmi educazionali.

Sicuramente, la possibilità di avere a disposizione tutte le professionalità necessarie alla conduzione di uno studio clinico è l'indicatore più rilevante della sua "indipendenza". A questo proposito, sono di particolare interesse l'esempio francese e inglese, limitando lo sguardo al contesto europeo. L'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM) supporta le infrastrutture presenti a livello dei propri ospedali attraverso una partnership che prevede lo stanziamento di due milioni di euro l'anno. Analogamente il Regno Unito ha attivato un importante progetto, il *Clinical Research Network* (UKCRN), per rilanciare la ricerca clinica attraverso la realizzazione di un'infrastruttura primariamente destinata alla ricerca non profit, ma della quale potrà beneficiare anche quella commerciale. L'UKCRN ha richiesto un importante investimento economico di 100 milioni di sterline in fase iniziale (anno 2006) e di ulteriori 117 milioni nei successivi cinque anni.

Anche l'Italia, a partire dal 2004, si è dimostrata interessata a rilanciare la ricerca clinica nel proprio territorio, compresa quella non profit. Il finanziamento da parte di AIFA di progetti di ricerca d'interesse per la Sanità pubblica e il D.M. 17/12/2004, che prevede per le aziende sanitarie locali l'istituzione di uno specifico fondo per sostenere la ricerca indipendente, sono segnali concreti di tale orientamento. Per consolidare tali iniziative, sarebbe opportuno sostenere anche in Italia, così come già accaduto in altri paesi europei, la realizzazione di infrastrutture del SSN a supporto della ricerca clinica non commerciale. Sicuramente ne trarrebbe vantaggio anche la ricerca *for-profit*.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista del Ricercatore Clinico*

Aldo P. Maggioni

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

La storia della ricerca clinica indipendente in Italia è tutto sommato da considerarsi una “bella storia”, anche grazie al Decreto Ministeriale sugli studi non profit (DM 17 dicembre 2004) e ai bandi di finanziamento dell’AIFA che hanno contribuito a determinarne la notevole crescita osservata in questi ultimi anni e documentata in base ai dati dell’Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica. Per far sì che questa storia possa proseguire con prospettive positive è però necessario, da un lato, verificare la reale qualità degli studi finora eseguiti e, dall’altro, affrontare alcune criticità che possono determinare seri problemi per la ricerca indipendente, e tra di esse:

- l’interpretazione del Decreto che prevede che la sperimentazione “non sia né finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro”;
- le contrattualità tra istituzioni non profit e finanziatore industriale;
- le assicurazioni, in ottemperanza all’apposito Decreto del 14 luglio 2009.

Per quanto riguarda il primo punto, è confortante la posizione che AIFA sembra tenere a proposito della “mission” della ricerca indipendente, ritenendo che essa dovrebbe poter contribuire a decisioni regolatorie, e prendendo così in considerazione **la trasferibilità dei risultati dal non profit al profit**, dato che non esiste uno studio che offra risultati rilevanti per la pratica clinica e che in qualche modo non finisca per avere implicazioni economiche. Forse per sancire questo passaggio culturale non è necessario un nuovo decreto o una sua sostanziale riscrittura; potrebbe bastare un’interpretazione condivisa, senza ipocrisie.

In relazione alle **contrattualità tra istituzioni non profit e finanziatore industriale**, al Congresso 2009 della Società Italiana di Farmacologia è stato proposto un modello di documento che, pur avendo dei contenuti validi che

sembrano garantire l’indipendenza, se venisse applicato potrebbe far correre qualche rischio alla ricerca indipendente. Già il titolo, “*accordo di collaborazione per la ricerca clinica*”, non permette di capire se si tratta di una donazione o di un contratto e, quindi, andrebbe chiarito meglio. In ogni caso, può essere utile analizzare i contenuti di questa proposta:

- il promotore è libero di utilizzare i dati nell’ambito della propria attività e dei propri fini, con l’esclusione di qualsiasi scopo di lucro o commerciale o per lo sviluppo industriale di farmaci esistenti o futuri;
- il promotore e lo sperimentatore possono provvedere autonomamente, e senza necessità di preventiva comunicazione alla società finanziatrice, a effettuare le modifiche al protocollo che dovessero manifestarsi come necessarie od opportune;
- le eventuali modifiche del protocollo non comportano modificazioni del contributo.

Sembrebbero affermazioni che rinforzano il concetto d’indipendenza. In realtà, con questo tipo di accordo sarebbe difficile poter svolgere una ricerca non profit veramente rilevante o su ampie casistiche, ma si potrebbero regolare solo attività di piccole dimensioni, in cui chi dà il finanziamento non si interessa di che cosa ne verrà effettivamente fatto. In sostanza, si tratterebbe di donazioni a fondo perduto per ricerche di poca importanza e per le quali non si deve rendere conto dei risultati. Il rischio è quello di tornare ai vecchi sistemi di contributi liberali che, in qualche caso, potevano nascondere ben altre finalità. C’è, pertanto, la necessità di dare maggiore trasparenza ai rapporti con le industrie farmaceutiche o produttrici di dispositivi, individuando con correttezza, in un accordo contrattuale chiaro e dettagliato, gli impegni e gli obblighi delle varie parti.

Servirebbe, quindi, un contratto di ricerca in cui:

- vi sia una chiara definizione di obiettivi e “*timeline*” del progetto di ricerca;
- sia chiaramente previsto che il database dello studio è di proprietà del promotore non profit;
- vi sia assenza di vincoli di censura per pubblicazioni/presentazioni dei dati;
- vi sia l'impossibilità di interrompere lo studio se non per specifici motivi clinici;
- si esca dall'ipocrisia di dire che i risultati non possono avere alcun risvolto di tipo economico: è infatti giusto che il promotore non sia possessore di brevetti o ne ricavi economicamente qualcosa, ma è doveroso che i risultati possano essere messi a disposizione del cittadino e che, quindi, esista la possibilità che qualcuno ne abbia un ritorno economico;
- i dati della ricerca indipendente possano essere messi a disposizione delle autorità regolatorie da parte del promotore (direttamente e non tramite l'industria) se dovessero emergere risultati con potenziali valenze di tipo registrativo.

In merito al terzo punto, riguardante il problema delle **assicurazioni per i soggetti inclusi nelle sperimentazioni**, nel corso di un Workshop sull'argomento svoltosi a gennaio 2010 presso l'Istituto Superiore di Sanità, è stata discussa una tesi di fondo, non riportata nel Decreto del 14 luglio 2009, secondo la quale un'assicurazione aggiuntiva rispetto alla comune pratica clinica sarebbe indubbiamente necessaria per i pazienti che partecipano a studi di fasi I e II, ma potrebbe non essere indispensabile nel caso di studi con farmaci utilizzati in un'indicazione approvata o simile. Tale tesi si basa sul fatto che i soggetti inclusi nelle sperimentazioni presentano un minore rischio di eventi avversi da farmaco rispetto a pazienti trattati per le medesime patologie nel contesto della normale pratica clinica, e questo perché i primi ricevono di solito un più stretto controllo. Pertanto, non si capisce perché dovrebbero essere assicurati di più. Resterebbe comunque il problema di come affrontare le situazioni intermedie, riguardanti sperimentazioni di fase III di farmaci non ancora commercializzati.

Il Decreto Ministeriale sulle Assicurazioni del 14 luglio 2009 non si focalizza sui rischi aggiuntivi che una sperimentazione può indurre rispetto alla pratica clinica, ma estende la copertura, dagli eventi occorsi per imperizia, negligenza, imprudenza, anche a fatti accidentali. Possibili conseguenze negative dell'applicazione di questo decreto sono l'oggettiva difficoltà di trovare una disponibilità del sistema assicurativo a stipulare polizze con un simile contenuto. E, nel caso in cui tale disponibilità fosse individuata, il rischio sarebbe considerato elevatissimo e quindi il costo del premio lieviterebbe molto. Per gli studi profit forse il problema sarà minore, nel contesto di un budget per uno studio di solito già molto elevato. Per gli studi non profit, ciò comporterà costi molto alti che probabilmente il SSN non sarà in grado di sostenere. In tal caso, sarà richiesto alle istituzioni di ricerca non profit di provvedere, con le conseguenze di inattuabilità facilmente intuibili.

Quali sono le soluzioni possibili?

- favorire una presa in carico dei rischi della ricerca clinica da parte del SSN: la copertura assicurativa potrebbe essere a carico del SSN per le fasi I-II di nuovi farmaci, e non essere necessaria per i farmaci in commercio sperimentati in fase IV e fase III anche su utilizzi “off-label”;
- superare la logica di norme assicurative difensive che sono quasi sempre inutili nella tutela dei pazienti e aumentano i costi, con effetti negativi ancora più rilevanti a carico degli studi non profit;
- adottare un approccio basato sull'analisi dei rischi dei pazienti che consente di conciliare la tutela degli ammalati con l'interesse pubblico a favorire la ricerca clinica.

In definitiva, ci sono almeno tre problematiche da gestire in fretta e bene affinché non si debba discutere presto “*della fine*” anziché “*del fine*” della ricerca indipendente:

- interpretare in maniera condivisa, concreta e non ipocrita, la definizione di “ricerca non profit”;
- adottare una contrattualità trasparente e molto chiara con i finanziatori privati;
- riconsiderare i principi che dovrebbero regolare la materia assicurativa in tema di ricerca (profit e non profit).



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit - Open issues: *Il punto di vista del Medico di Medicina Generale*

Claudio Cricelli

Presidente Società Italiana di Medicina Generale, Firenze

Innanzitutto è forse doveroso premettere che sarebbe preferibile sostituire la definizione “ricerca non profit” con quella di “ricerca indipendente”. Infatti, se una ricerca non è utile a qualcuno, e per essere utile a qualcuno in un sistema economico come il nostro vi dovrà essere anche chi ne trae un beneficio commerciale (profit), perché la facciamo?

Rispetto alla ricerca industriale, che gode di mezzi economici e di una struttura organizzativa decisamente superiori, la ricerca indipendente risulta sfavorita sotto diversi punti e, paradossalmente, anche in passaggi per i quali dovrebbe trovare un percorso agevolato. Basti pensare alle difficoltà procedurali, ai tempi biblici e alle incongruità interpretative nella fase di autorizzazione all’esecuzione degli studi da parte dei Comitati Etici. A tal proposito, può essere utile citare il recente caso di una sperimentazione non profit, peraltro finanziata dall’AIFA, che ha coinvolto la Società Italiana di Medicina Generale e riguardante un argomento di estremo interesse come la compliance ai trattamenti per l’ipertensione arteriosa. Nella storia di questo studio:

- alcuni Comitati Etici, non tenendo conto del DM 17/12/2004, hanno richiesto il pagamento anticipato della tariffa per l’esame dello studio, salvo poi esprimere, da parte di alcuni di essi, diniego al suo svolgimento (con motivazioni non inerenti al protocollo);
- dopo 17 mesi non era stato ancora raggiunto un numero di centri con parere favorevole del Comitato Etico sufficiente per realizzare la sperimentazione;
- nel frattempo, il farmaco allestito è scaduto e l’azienda americana fornitrice si è rifiutata di fornirne una nuova partita;
- si è perciò stati costretti a restituire il farmaco all’azienda, provvedendovi a proprie spese;

- si sarebbe anche dovuto restituire il finanziamento all’AIFA, se quest’ultima non avesse offerto ai promotori un’alternativa.

La Medicina Generale di questo Paese è bene attrezzata per svolgere buona ricerca, che è fondamentale per valutare l’impatto delle terapie innovative in popolazioni Primary Care. E questo per correggere alcune situazioni, come per esempio quella di farmaci di potenziale notevole interesse per la Medicina Generale che rimangono limitati, per periodi molto lunghi della loro vita brevettuale, all’impiego ospedaliero. O di quei farmaci che, al momento della registrazione e prima della concessione della rimborsabilità, vengono vincolati al destino dei registri, che dovrebbero avere funzioni succedanee e di surroga alla ricerca, con l’obiettivo di osservare se e come, in un impiego sorvegliato e controllato, quei farmaci possano determinare effettivi benefici in una popolazione eleggibile. Il problema dei registri però è che essi individuano una popolazione di pazienti selezionata che si rivolge a un determinato ambito specialistico, e che sovente rappresenta solo una piccola percentuale della popolazione potenziale alla quale quel farmaco può rivolgersi. Con quale utilità vengono quindi condotti questi registri, che costano all’AIFA e al Paese, come strumento di surroga alla ricerca? Dovrebbe invece succedere che il medico di Medicina Generale, in base all’AIC (autorizzazione all’immissione in commercio) di un dato farmaco, individua un paziente eleggibile e decide insieme allo specialista se provare a somministrarglielo o meno. Oppure si tratta di sviluppare in modo convinto la ricerca, se si vuole evitare che i farmaci in stand-by, il cui numero è in crescita, rimangano nel limbo praticamente per sempre. Per questo specifico problema i casi sono due: o certi farmaci sono troppo costosi per il nostro Paese e per la sostenibilità del nostro sistema sanitario e non ce li possiamo permettere (ed è bene che lo si dica apertamente!) o, se si

decide di volerceli e poterceli permettere, si deve andare a valutare su quale popolazione di pazienti reali e non "virtuali" impatteranno. I medici di Medicina Generale sono in grado di dire esattamente quali sono i pazienti eleggibili e di seguire gli outcome giorno per giorno, dal momento in cui i farmaci vengono prescritti, dato che per esempio vi sono attualmente più di 24.000 pazienti registrati *on-line* sui computer dei medici curanti e tutto quello che succede a quei pazienti viene immediatamente trasferito dal computer del medico curante ad un computer centrale. Non è quindi vero che i medici di Medicina Generale non possano effettuare questo tipo di valutazioni; al contrario, sono in grado di

sorvegliare attentamente ciò che accade in questi pazienti. E si tratta di ricerca non profit su pazienti comuni, del "mondo reale". Per esempio, dalla ricerca più recente che i medici di Medicina Generale hanno completato sulla compliance, pubblicata su *Circulation*, si potrebbe provocatoriamente desumere che si può fare a meno di scoprire e di prescrivere antiipertensivi più efficaci di quelli precedenti dato che solo il 33% dei pazienti assume regolarmente la terapia. Probabilmente è di questo tipo di ricerca che vi è grande bisogno, di quella ricerca che studia fenomeni apparentemente banali, ma che in realtà incidono in modo profondo sugli esiti delle cure.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit – Open issues: *Il punto di vista dell' Esperto di Quality Assurance per la GCP*

Anna Maria Lepore

Presidente QA Partners, Milano

Uno dei quesiti più comuni in relazione alla ricerca indipendente riguarda **quale GCP (Good Clinical Practice) adottare per gli studi non profit**. La GCP è stata spesso criticata in questi anni in quanto vista come un appesantimento burocratico, come generatrice di documenti inutili, anche se in realtà essa si riferisce a tutto ciò che dovrebbe comunque esistere (dalle cartelle cliniche ai referti) e, pertanto, la registrazione di dati specifici per un protocollo non dovrebbe comportare un impegno molto superiore a quello richiesto dalla pratica clinica corrente. Si è comunque presa in considerazione l'ipotesi di adottare una GCP "light". Ma a favore di chi e di che cosa? E che cosa si intenderebbe per "più leggera"? Per esempio con meno controlli ma anche, conseguentemente, con più rischi e meno garanzie? I rischi, più che per i pazienti o per i medici che conducono le sperimentazioni, sarebbero soprattutto per le conclusioni degli studi, che potrebbero risultare più deboli, con dati mancanti o dalla dubbia congruità, oppure valide solo in Italia (e ciò non avrebbe senso in una comunità europea e in un mondo globale).

Facciamo allora un passo indietro chiedendoci **perché è nata la GCP**. La GCP è nata per la necessità di avere dei risultati veri, documentati (per chiunque voglia andarli a vedere e controllare per proprio piacere o per confrontarli coi propri e per chi ha l'autorità e il dovere di farlo), supportati dalle cartelle cliniche di pazienti reali, che esistono e sono stati assistiti nell'ambito del SSN. E risultati che sono anche confortati dalle caratteristiche dell'infrastruttura che li ha gestiti, analizzati, elaborato le conclusioni, e garantisce non solo la tutela della privacy ma anche la tracciatura di ogni tipo di analisi che è stata eseguita sui dati. In questo modo si avrà una ricerca qualificata,

esportabile e integrabile con altri risultati dello stesso livello di qualità.

Nell'intento di alleggerire l'aggravio burocratico correlato alle ricerche, si potrebbe prendere in considerazione la possibilità di uno **snellimento del sistema di approvazioni** che coinvolge forse troppi Comitati Etici senza un valore aggiunto proporzionale. Riguardo all'opportunità di evitare la produzione di documenti inutili, si potrebbe anche cercare un modo per salvaguardare la privacy (alla quale il SSN è legato per definizione) senza generare milioni di firme cartacee che possono assumere solo il valore di una "liberatoria" da parte del soggetto in un momento delicato (malattia) della sua vita e preoccupandosi, invece, di custodire i documenti in strutture adeguate.

Le due dimensioni della ricerca non profit sono le stesse della ricerca profit: interventistica e osservazionale. La ricerca non profit interventistica può essere rivolta, fra gli altri suoi obiettivi, all'individuazione di una nuova dose o indicazione di un farmaco. In questo ambito, si pone l'interrogativo sulla trasferibilità dei risultati alla pratica clinica e sulle ricadute di ciò in termini economici-commerciali. La ricerca non profit osservazionale si pone l'obiettivo di un miglioramento della pratica clinica nell'ambito del SSN attraverso la descrizione dei comportamenti assistenziali. Per questa ricerca, la regolamentazione esistente fissa molto bene il sistema di approvazioni/notifiche e si occupa del consenso al trattamento dei dati personali ai fini della tutela della privacy, ma si esprime in maniera molto limitata in riferimento al **monitoraggio** e alla necessità/obbligo di **audit** o ispezioni da parte dello sponsor, pubblico o privato che sia.

Poiché, come già detto, gli studi osservazionali hanno la finalità di influire sulla pratica clinica, non ci si può

permettere di ottenere risultati influenzabili da errori anche involontari, ambizioni o pregiudizi.

In questa carenza normativa, la realtà di monitoraggio/audit per studi osservazionali di coorte prospettici è molto variegata. Infatti, a seconda degli studi, si possono riscontrare:

- monitoraggio con visita iniziale e finale senza visite intermedie;
- monitoraggio con visita iniziale e finale e una visita intermedia;
- monitoraggio telefonico;
- monitoraggio centralizzato, che consiste nell'andare a guardare il database delle CRF elettroniche (ha senso solo se si ha accesso on-line anche alle cartelle cliniche e ai referti originali);
- nessun monitoraggio;
- monitoraggio regolare;
- nessun audit o verifica da parte di una terza parte.

Fra tutte queste opzioni, la credibilità e la validità (anche statistica) dei dati prodotti sono le stesse? Quei dati esistono alla fonte?

Oggi si parla molto di "*clinical governance*", che è un modello che si applica a sistemi adattativi complessi (da una definizione generata dalla teoria della complessità) come le organizzazioni sanitarie, cioè a sistemi dinamici con capacità di auto-organizzazione, composti da numerosi elementi che interagiscono in modo non lineare. Essi adottano "sistemi di qualità" per proporre modelli di comportamento ai quali fare riferimento e mediante i quali conoscere se stesse ("*learning organization*"), misurarsi (con indici di *performance*) e migliorarsi.

La GCP è un sistema di qualità internazionalmente condiviso, sufficientemente flessibile e generale per calarsi in sistemi sanitari diversi (pubblici, privati e misti) garantendo lo stesso livello di qualità, che è il fondamento della medicina basata sulle prove (*Evidence-Based Medicine*).



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



La normativa sulla ricerca non profit. Sintesi degli “Open issues”

Pierangelo Geppetti

Professore e Direttore SOD di Farmacologia Clinica, AOU Careggi, Università degli Studi di Firenze

Dal contesto attuale della ricerca non profit emergono alcuni **aspetti positivi**:

- la ricerca non profit è un valore del sistema ricerca e del sistema salute italiano;
- questo connubio è ben enunciato nel Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004;
- l'esperienza italiana è osservata con molta attenzione a livello internazionale, sia dalle autorità regolatorie che dalla comunità scientifica e dal settore privato.

Ci troviamo però di fronte anche a molte **criticità** che necessitano di una urgente riflessione e iniziativa per far sopravvivere la ricerca non profit e auspicabilmente per migliorarla.

L'esperienza personale di farmacologo clinico e componente di un Comitato Etico, rispetto alla questione della ricerca non profit, è complessivamente interessante e positiva, ma presenta risvolti problematici. Quando in un Comitato Etico vengono valutate ricerche non profit, ci troviamo a vivere una sorta di “sindrome dell'8 settembre 1943”, con la dichiarazione dell'armistizio/decreto, senza preoccuparsi della preparazione e dell'organizzazione del Paese. Nel caso specifico della ricerca non profit, è stato emanato un decreto certamente positivo nelle intenzioni, ma a esso non sono sempre state fatte seguire adeguate norme interpretative come per esempio quella sull'assicurazione, che arrivata dopo 5 anni è già tema di discussione. Se i ricercatori più produttivi, che giustamente protestano, partecipassero per un anno ai lavori di un Comitato Etico, capirebbero che le norme sono scarsamente definite, dettagliate ed esplicitate.

Se le Società Scientifiche SIF (il 14 ottobre 2009) e FADOI (il 3-4 marzo 2010) hanno sentito il bisogno di promuovere un dibattito su questo tema, significa che il problema esiste e che è necessario fare il punto della situazione, far emergere le criticità per poi proporre delle soluzioni.

Il problema strutturale del Decreto del 17/12/2004 è di carattere economico:

- Il Decreto offre agli studi non profit, rispetto a quelli industriali, alcuni vantaggi di natura economica, pagati con la fiscalità generale. Per definizione, i risultati di questo tipo di ricerca non possono essere oggetto di profitto privato. Ciò, sommato alla richiesta che gli studi non profit debbano essere orientati al miglioramento dell'assistenza, ha in sé una logica stringente, ma nello stesso tempo genera una evidente contraddizione in quanto, se questi studi finiscono per non avere finalità registrative, che utilità possono avere poi per i pazienti?
- La situazione che deriva da questa contraddizione economica si riverbera sull'operato dei Comitati Etici, chiamati in prima istanza a valutare l'effettiva natura non profit di uno studio che viene presentato come tale. Viene così innescato il rischio di una logica inquisitoria faticosa e vessatoria, con un'area grigia interpretativa che si presta all'apertura di contenziosi e in ogni caso pone a tutto il sistema un aggravio procedurale. Servirebbe a tale riguardo una indicazione più chiara e precisa. In tal senso si colloca la proposta, avanzata da SIF-SIFO e alcuni Comitati Etici, di adottare una check-list attraverso la quale analizzare la sussistenza o meno dei requisiti per la classificazione di uno studio come non profit.
- Questa contraddizione comporta anche un problema etico per un Comitato Etico, che dalle GCP è chiamato a tutelare gli interessi dei pazienti, ma che tecnicamente, formalmente e legalmente, in base al Decreto sulla ricerca non profit, si trova ad approvare degli studi che in teoria non potranno servire ai pazienti futuri.

Da ciò che è stato presentato nelle prime relazioni del Convegno, è possibile trarre una serie di riflessioni:

- Il Decreto del 17 Dicembre 2004 potrebbe essere cancellato, riscritto, modificato, ma anche solo interpretato in maniera condivisa.
- Le regole devono però essere chiare e univoche (non dipendenti dall'interpretazione come lo sono attualmente).
- I Comitati Etici devono poter operare "serenamente" e non in condizioni di conflittualità costante rispetto a questioni interpretative. D'altro canto, i Comitati Etici in Italia sono probabilmente troppi (ben 269), troppo poco efficienti, ma soprattutto disomogenei nei comportamenti.
- Quando coinvolte, le amministrazioni ospedaliere e le direzioni generali tendono a rallentare notevolmente il processo.
- È troppo bassa e disomogenea la *compliance* delle Aziende Sanitarie Locali e delle Aziende Ospedaliere ai compiti di supporto alla ricerca non profit che il DM 17/12/2004 loro affida.
- Bisognerebbe creare un tavolo di consenso (una lobby forte, aperta, chiara e trasparente) con tutti i portatori di interessi (anche i pazienti, attraverso le loro associazioni, che devono essere più coinvolti nel processo decisionale).
- Il Decreto dice che gli "*studi volti al miglioramento della pratica clinica*" devono essere considerati diversamente rispetto a quelli che non lo sono. Ma che cosa vuol dire "miglioramento della pratica clinica"? Porre questa condizione "studi volti al miglioramento della pratica clinica" significa ammettere che ve ne siano altri che non lo sono. Ma può un Comitato Etico approvare uno studio che non tenda a migliorare la pratica clinica? No, non avrebbe senso. Questa dicitura si presta dunque a un'interpretazione vaga e potenzialmente deviante.
- Lo studio non profit non deve essere escluso dalla possibilità di esitare in fini registrativi. Si pone però il problema che questa questione non può essere lasciata nel vago o nelle buone intenzioni di chi opera, perché bisognerà comunque prevedere che questi studi abbiano in sé adeguate garanzie di qualità. E poi, chi giudica che la qualità di uno studio sia davvero eccellente?
- Possono esserci GCP diverse tra studi profit e non profit?
- Le nostre tasse devono/possono contribuire al profitto di un'industria farmaceutica (perché stiamo offrendo dei vantaggi economici per effettuare uno studio che poi potrebbe determinare un profitto per un privato)?
- La formazione in ricerca clinica in Italia è trascurata, in quanto le iniziative esistenti sono parcellari, non sistematiche. Esistono poi figure professionali potenzialmente molto utili, come il Farmacologo e il Fisiopatologo clinico per la ricerca traslazionale, o l'Infermiere di Ricerca, che potrebbero trovare un riconoscimento e alle quali estendere i programmi di formazione. Manca però un disegno di sbocchi occupazionali che veda le Aziende Sanitarie Universitarie e Ospedaliere interessate ad avere queste figure, coi relativi albi professionali.
- C'è la necessità di creare strutture dedicate alla ricerca clinica (Unità di Ricerca Clinica, Quality Team ecc. presso AOU, ASL, Società Scientifiche ecc.), in modo da migliorare la formazione e la produttività. Queste strutture potrebbero consentire di alzare il livello della qualità dei protocolli degli studi indipendenti, in particolare dal punto di vista metodologico, aumentando di conseguenza anche la produttività e attirando più risorse. "Indipendenza non deve significare ignoranza tecnica".
- Il SSN (attraverso le AOU, le ASL ecc.) potrebbe partecipare agli utili dei brevetti che scaturiscono dall'attività di ricerca preclinica e clinica (la Regione Toscana ha emanato un decreto in proposito).
- Bisognerebbe legare il compenso della dirigenza delle strutture sanitarie anche alla performance di ricerca che svolgono nelle strutture che governano, per creare una motivazione forte (nella Regione Toscana questo sistema in parte è già stato adottato).
- C'è il problema critico della valutazione della ricerca, che è indispensabile, ma a cui in Italia non si è ancora molto abituati. Per la valutazione delle strutture (Università, IRCCS ecc.), esistono strumenti quali CIVR, ANVUR, U-Gov, che, pur avendo ciascuno dei limiti, messi insieme danno comunque l'idea di quali siano le strutture più produttive. Per la valutazione dei ricercatori, esistono indici quali Impact Factor, Citation Index ecc. che, pur criticabili, consentono una stima delle capacità individuali.
- Infine, è opportuno porsi la domanda su quanti studi non profit vengono conclusi coerentemente con il piano definito dal protocollo.

disponibile su www.sciencedirect.comjournal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm

Di che cosa ha bisogno la ricerca indipendente?

Gianni Tognoni

Direttore Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH)

La ricerca non profit ha innanzitutto bisogno di gruppi che abbiano chiara l'imprescindibilità, non tanto per la ricerca quanto per la propria **identità professionale**, di essere capaci di svolgere ricerca indipendente. Il problema della ricerca indipendente non è quello di essere o meno in linea con una legislazione esistente, bensì quello di sapere se si è coerenti con un'identità professionale che, per definizione, deve essere quella di produrre conoscenza in maniera permanente, e non soltanto di essere utilizzatori, più o meno obbedienti, di conoscenze esistenti. Da questo punto di vista, come testimoniato da una ricca letteratura internazionale, il dibattito non è certamente vincolato alla realtà italiana, ma generalizzato.

Volendo abbozzare un'analisi dello stato della ricerca indipendente in Italia a 5 anni dal decreto sugli studi non profit, possiamo innanzitutto dire che 5 anni sono molto pochi, un periodo che può essere visto come una specie di "run in" o di "pilot study". L'iniziativa di AIFA, tesa a creare condizioni più favorevoli alla ricerca indipendente, è stata probabilmente orientata a cercare di aprire una piccola finestra in un sistema di finanziamento pubblico rigorosamente bloccato.

Allo stato attuale però, purtroppo, la percezione è che invece di pensare "*abbiamo fatto i primi passi, adesso andiamo avanti dando più spazio alla ricerca sulla base di ciò che abbiamo imparato insieme*", prevalga un'interpretazione in senso applicativo/normativo/restrittivo e non orientato nella logica di "sviluppo pieno".

Molte volte il rischio è che si ragioni pensando alla ricerca indipendente come a una sottoclasse della sperimentazione che ha come oggetto i farmaci e come obiettivo la registrazione. In realtà, la ricerca clinica può benissimo non aver a che fare con i farmaci, ma piuttosto con **strategie di intervento**, nelle quali l'autonomia professionale diventa molto più importante. Ma qui sorge il quesito su chi definisce i problemi da affrontare e non i farmaci dai quali partire.

Di fatto, il 90-95% della ricerca a livello mondiale è finanziata direttamente o indirettamente da produttori di farmaci, tecnologie, device ecc., e non è quindi difficile comprendere verso quali contenuti la ricerca stessa tenda a indirizzarsi, e come anche la cultura normativa possa dipendere da questa enorme pressione maggioritaria. Per il futuro è necessario recuperare, per i promotori della ricerca indipendente, la prerogativa di essere titolari di studi che trovano il loro spunto nell'assistenza e nell'affrontare i bisogni dei pazienti.

Per realizzare questo scenario, la ricerca indipendente dovrebbe riuscire a sviluppare **protocolli autonomi** anche da un punto di vista economico, ma per fare ciò sarebbe necessario un sistema di finanziamento istituzionale più virtuoso. Un ulteriore elemento critico è rappresentato dalla opportunità di integrare nei percorsi di ricerca i medici di medicina generale, e di promuovere gli studi che si realizzino in questo setting. Esperienze in tal senso sono già in atto, basti per esempio ricordare che in Italia vi sono attualmente circa 800 medici di medicina generale che stanno conducendo un follow-up di cinque anni per circa 12.000 pazienti. In questo modo, è possibile rappresentare un ambito assistenziale molto vicino al mondo reale, ma sovente trascurato.

Per definizione, la ricerca indipendente dovrebbe essere finalizzata al miglioramento della pratica clinica, e in definitiva quindi rispondere ai bisogni dei pazienti. Tra di essi, non vanno trascurati l'importanza e il significato del consenso alla partecipazione agli studi. Meno vincolato a standard procedurali e formali, quello della ricerca indipendente potrebbe essere un contesto dove promuovere una modalità di informazione al paziente più diretta e comprensibile.

Ciò di cui invece la ricerca indipendente non ha bisogno è di norme che ne complichino in maniera pesante la realizzazione. In tal senso, il recente Decreto sulle **assicurazioni** per gli studi clinici assimila in un modo concettualmente difficile da comprendere tutte le tipologie di studio, vincolandole a disporre di coperture assicurative specifiche

fornite dai promotori (stante l'attuale e verosimilmente futura inappropriata delle polizze stipulate dalle aziende sanitarie locali/aziende ospedaliere). Ma per quale motivo per un paziente inserito in uno studio pragmatico andrebbe prevista una tutela assicurativa differente rispetto a un paziente che riceve lo stesso tipo di trattamento per la stessa patologia e nell'ambito della pratica clinica corrente? E ciò tenuto conto che paradossalmente il coinvolgimento in uno studio dovrebbe oltretutto (e ciò è anche ben documentato) garantire controlli ancora più attenti.

In definitiva, ciò di cui la ricerca indipendente deve (ri)appropriarsi è:

- la volontà di esprimere evidenze affidabili per affrontare i bisogni inevasi o i quesiti per i quali sono disponibili solo risposte empiriche e/o fortemente frammentate;
- la capacità di anticipare la legislazione, senza bisogno di dover attendere permessi o incoraggiamenti da parte di quest'ultima.

Fino a una domanda quasi estrema, conclusiva e riassuntiva (per il fatto che dovrebbe coincidere con l'affermazione tranquilla di un dato di fatto, ma rischia di apparire una battuta, più o meno demagogica): in fondo, perché non dovrebbe essere possibile pensare a un'assistenza come ricerca?



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Gli obiettivi della ricerca nei prossimi 10 anni

Giancarlo Agnelli

Dipartimento di Medicina Interna e Cardiovascolare - Stroke Unit, Università di Perugia

Il percorso cosiddetto “*itinerary loop*” proposto già dagli anni ’80 (Fig. 1) e che vale la pena di seguire per la ricerca clinica, indipendente o industriale, parte da un **bisogno clinico insoddisfatto**. Da un’analisi condotta all’inizio del 2010 presso il Dipartimento di Medicina Interna e Cardiovascolare – Stroke Unit dell’Università di Perugia, si evince che circa il 40% dei comportamenti clinici esula da evidenze riportate in letteratura e solo il 17% delle attività assistenziali si fonda su raccomandazioni di livello 1A. La presenza di un “*need*” medico, conoscitivo o diagnostico/terapeutico e rilevante da un punto di vista sanitario, è la condizione di base e il presupposto per un impegno di ricerca orientato all’approfondimento delle conoscenze e all’identificazione di un percorso assistenziale (comprendente farmaci, procedure ecc.) innovativo (**nuovo intervento**). Per dare attendibilità a ciò che viene studiato, è necessario applicare la **corretta metodologia di ricerca**, che è fondamentale conoscere e che per esempio potrebbe essere insegnata dall’Università attraverso le Scuole di Specializzazione. Da ultimo, si dovrebbe arrivare a un **cambiamento nella pratica clinica**, cosa che per molti motivi spesso non accade.

Per il futuro della ricerca, e in particolare di quella indipendente, un concetto importante riguarda il rapporto fra gli studi di intervento e quelli di tipo osservazionale. Generalmente si tende a ritenere che la ricerca clinica d’intervento sia di rilevanza maggiore rispetto alla ricerca clinica osservazionale, ma ciò non è sempre vero. È necessario avere presente che queste due dimensioni della ricerca si caratterizzano per il diverso carattere informativo dei dati prodotti. I risultati ottenuti con la ricerca d’intervento sono spesso molto robusti, ma specifici per popolazioni selezionate di pazienti. Gli studi osservazionali, invece, forniscono informazioni in contesti metodologici meno rigorosi, ma con il pregio di essere maggiormente generalizzabili. In una

visione moderna della ricerca clinica, gli studi d’intervento e gli studi osservazionali dovranno pertanto trovare la possibilità di esprimersi contribuendo sia gli uni sia gli altri, attraverso le proprie peculiarità, al miglioramento complessivo delle conoscenze.

Le opportunità della ricerca clinica indipendente sono rappresentate dal fatto che:

- sia non profit e quindi, in teoria, maggiormente libera da condizionamenti di carattere finanziario. Questo punto meriterebbe in realtà un complesso approfondimento, tenuto conto di quanto sia arduo pensare che, nel mondo reale, una innovazione di significato rilevante da un punto di vista clinico non generi opportunità da un punto di vista economico;
- si orienti su *outcome* clinici (quindi non si perda tempo con *endpoint* surrogate);
- possa permettersi tempi più lunghi di osservazione per i propri studi;
- possa utilizzare GCP “più morbide” (non sempre vero, in quanto, per competere in qualità con la ricerca non indipendente, il monitoraggio e l’allestimento dei farmaci sono comunque impegnativi in termini organizzativi e di costo);
- richieda meno documentazione cartacea;
- possa seguire vie preferenziali per quanto concerne i percorsi etico-amministrativi;
- segua un approccio pragmatico (purché ciò non giustifichi carenze metodologiche);
- presupponga integrità degli sperimentatori (anche perché hanno la possibilità di scegliersi tra persone che lavorano insieme).

Alcuni ostacoli/barriere per la ricerca indipendente sono invece costituiti da:

- supporto economico;
- conoscenza e applicazione della metodologia di ricerca clinica;

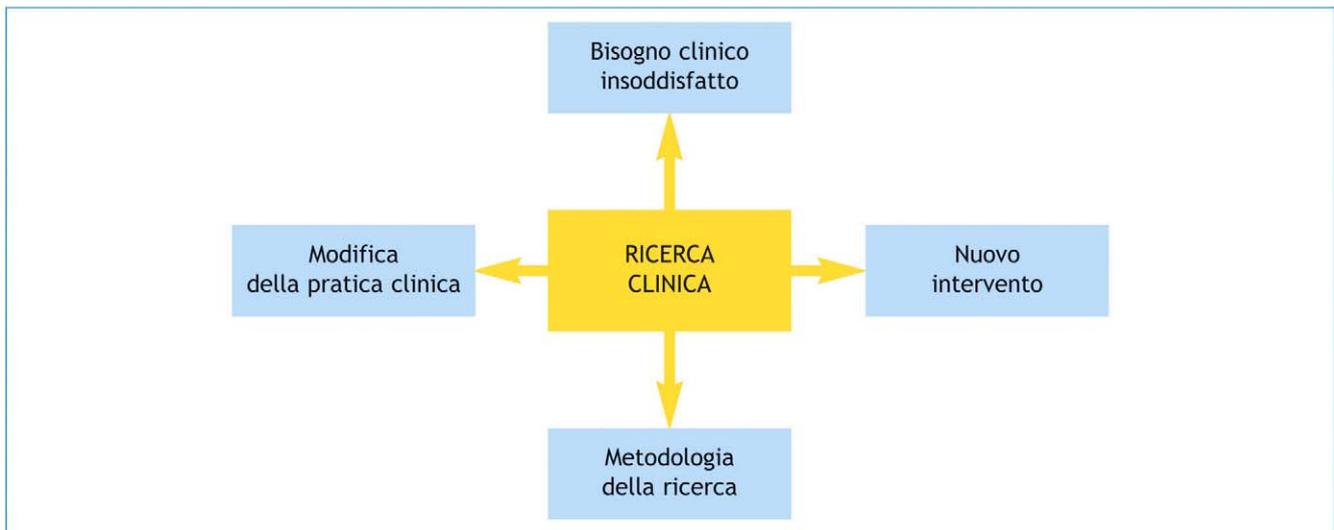


Figure 1 "Itinerary loop" della ricerca clinica.

- carenza di *know-how* nella pianificazione organizzativa ed economica delle ricerche;
- "*commitment*" da parte degli sperimentatori coinvolti nelle ricerche di maggiori dimensioni;
- limitato controllo di qualità dei dati (necessario per l'impatto che gli studi possono avere sulla pratica clinica e, in particolare, se si volesse utilizzarli anche a scopo registrativo).

In conclusione, il futuro della ricerca clinica indipendente si lega al passato, per la necessità di seguire con sempre più forza e coerenza l'"*itinerary loop*", ossia identificare un fabbisogno clinico insoddisfatto, cercare l'ipotesi teoricamente migliore per affrontarlo, applicare correttamente la metodologia di ricerca, per poi giungere, auspicabilmente, a un miglioramento della pratica clinica.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



TAVOLA ROTONDA

Il fine della ricerca indipendente: non registrativa o registrativa?

Francesco De Santis

Delegato alla Ricerca, Farindustria, Roma

La ricerca indipendente deve avere finalità diverse da quella industriale? Ma soprattutto, in accordo con quanto prescritto dal Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004, non deve avere finalità registrative che possano produrre un ritorno economico per l'impresa che fornisce il necessario supporto economico all'istituzione qualificata, scientifica o morale, promotrice della ricerca medesima?

Prima di provare a rispondere a queste domande, può essere utile esaminare alcuni **elementi di contesto**. Un primo dato interessante proviene da un documento (relativo al Piano Nazionale della Ricerca) che riassume alcuni indicatori sulla ricerca pubblica e privata in Italia, riferiti agli ultimi 5 anni e confrontati con quelli di altri Paesi dall'Unione europea. Sulla base delle informazioni disponibili, in Italia il settore pubblico investe lo 0,56% del PIL in ricerca (vs lo 0,65% della media europea), mentre il settore privato impegna lo 0,55% del PIL a fronte dell'1,17% della media europea.

Dal confronto internazionale (*Fig. 1*), si evince che la ricerca pubblica italiana genera comunque un limitato trasferimento tecnologico e presenta una **bassa propensione all'applicazione dei risultati della ricerca**, con pochi brevetti, poche collaborazioni con le imprese e pochi *spin-off*.

Nella valutazione dell'impegno industriale a investire in Ricerca e Sviluppo, il confronto fra i vari Paesi è influenzato dalle differenze nelle dimensioni delle imprese: in Italia vi sono pochi gruppi industriali di grandi dimensioni e un elevato numero di piccole imprese non impegnate in attività *high-tech* che praticamente svolgono una quantità di ricerca estremamente limitata. A tale proposito, è da sottolineare il fatto che, nel nostro Paese, la ricerca industriale è realizzata per il 72,7% dalle grandi imprese e per il 5,1% dalle piccole imprese che rappresentano il 99% del totale. Le performance delle imprese *medium high-tech* italiane sono, comunque, in linea con quelle dei Paesi europei più evoluti e

costituiscono un significativo motore della crescita industriale, nonostante le modalità di erogazione delle risorse pubbliche penalizzino i centri di ricerca privati (circa il 50% in meno rispetto ai Paesi europei più avanzati).

Per quanto concerne la produttività degli investimenti privati in ricerca e sviluppo, l'innovazione (scelte strategiche in tema di ricerca) e la produttività delle imprese italiane risultano positivamente correlate. Infatti, le realtà imprenditoriali del nostro Paese si sono dimostrate capaci di fronteggiare la concorrenza attraverso:

- la realizzazione di *upgrade* qualitativi;
- l'introduzione di innovazioni di prodotto e di processo;
- i cambiamenti organizzativi;
- la ri-articolazione territoriale dei flussi di *export*;
- la collocazione all'estero di nuove fasi produttive.

In Italia, dal 2003 al 2006, la quota manifatturiera *high-tech* è aumentata dal 24,5% al 27,7% e l'incidenza dei beni *high-tech* sul totale dei beni esportati è aumentata dal 37,5% al 43,2%.

Tornando alla domanda se si debba o meno mantenere il vincolo di esclusione di finalità registrative per la ricerca indipendente, bisognerebbe prima di tutto **superare il pregiudizio** secondo il quale la ricerca clinica promossa e sostenuta dalle imprese anche con legittime finalità di privata industriale e di profitto, e quella indipendente, siano in contrapposizione. Tutte le sperimentazioni cliniche, *profit* e *non profit*, purché gestite e condotte nel rispetto delle normative in materia – in primo luogo, quelle di della Buona Pratica Clinica (GCP) - devono rispondere ai seguenti requisiti fondamentali:

- porre razionali scientifici e obiettivi rilevanti;
- aggiungere nuove conoscenze;
- tutelare la salute dei soggetti coinvolti;
- garantire l'affidabilità scientifico-metodologica e la qualità dei dati raccolti e delle analisi statistiche.

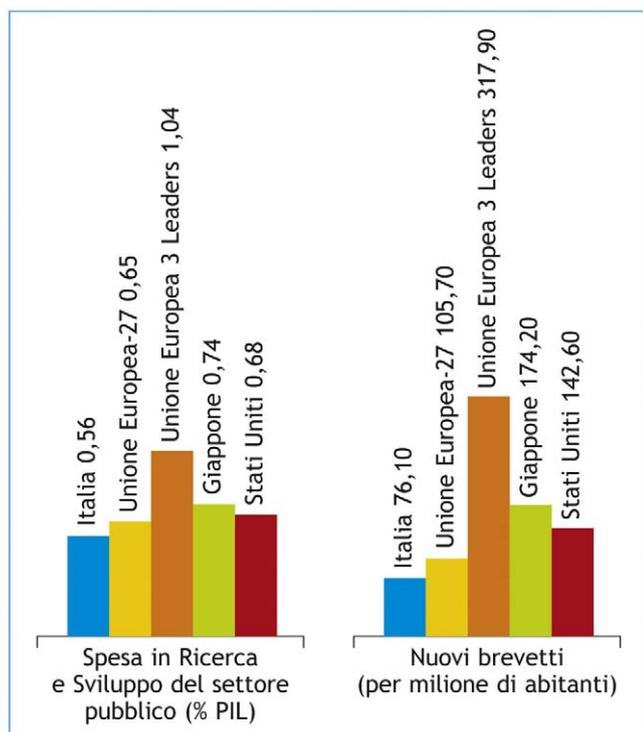


Figure 1 Spese in ricerca nel settore pubblico e nuovi brevetti derivanti da ricerca pubblica e privata: un confronto internazionale (fonte: Piano Nazionale della Ricerca 2010-2012, bozza di gennaio 2010).

Quindi, tutte le sperimentazioni cliniche possono contribuire al miglioramento della pratica clinica:

- incrementando le conoscenze scientifiche;
- stimolando nuovi approcci e schemi terapeutici;
- favorendo la pianificazione di nuovi programmi di ricerca e sviluppo.

L'Italia, che si trova in linea generale a competere sia con i Paesi più avanzati sia con quelli emergenti, non può affrontare tale sfida né sul fronte del costo del lavoro né su quello delle risorse ambientali, ma basandosi solamente sul valore aggiunto di ciò che produce (farmaci, relativi brevetti ecc.). E in tale contesto, la ricerca clinica può costituire un fattore critico di successo.

Attualmente le imprese sostengono oltre il 90% della ricerca farmaceutica con un impegno continuo e costante dedicato al miglioramento della salute. La ricerca clinica pubblica indipendente esprime una rilevante produzione scientifica, che peraltro, nella stragrande maggioranza dei casi, non va oltre tale specifico contesto. In alternativa, mediante una sorta di circuito virtuoso, la ricerca pubblica, oltre al miglioramento della salute della popolazione, potrebbe essere finalizzata anche alla realizzazione di nuovi prodotti, nuove indicazioni, nuove applicazioni tecnologiche con relativi brevetti, che potrebbero avere un corretto riconoscimento economico tale da permettere nuovi

investimenti in ricerca. La differenza tra *profit* e *non profit* si giocherebbe allora, ferma restando la comune finalità primaria di migliorare la salute della popolazione, soltanto sugli altri obiettivi: per le imprese, quello imprescindibile di creare profitto per la loro crescita; per la ricerca *non profit*, non solo la crescita generale del benessere pubblico, ma anche un valore economico da usare per sostenere nuovi studi.

Si dovrebbe passare dal **bipolarismo pregiudiziale alla partecipazione collaborativa** tra pubblico e privato. E in tal senso vi sono validi esempi di sinergia *profit/non profit* in aree quali l'oncologia o la neurologia. Le malattie rare sono, invece, un esempio di mancata sinergia, tenuto conto che in Italia vi è una notevole discrepanza tra il numero molto elevato di pubblicazioni in questo settore (il 10,56% sul totale delle pubblicazioni nelle scienze della vita, a fronte del 9,55% in Giappone, l'8,94 in Francia, l'8,31 in Germania, il 5,89 nel Regno Unito) e il numero molto esiguo di brevetti che ne derivano (l'1,76%, a fronte del 2,40% in Germania, il 2,99% in Giappone, il 3,10% nel Regno Unito, il 6,76% in Francia) Si tratta, quindi, di un *gap* da colmare attraverso la promozione delle eccellenze e il consolidamento della collaborazione pubblico-privato, valorizzando le rispettive competenze e trasferendo le conoscenze scientifiche in applicazioni (farmaci, relativi brevetti, ecc.) tale da generare anche un ritorno economico, capitalizzando il grande lavoro di creazione di *know-how*, ricerca ed esperienza clinica.

Attualmente tutto ciò non è permesso se il promotore è una istituzione *non profit*, di modo che viene persa l'opportunità di capitalizzare gli sforzi compiuti. Uno dei modi per superare questo limite potrebbe essere quello di individuare, regolandone i rapporti in maniera chiara e trasparente, i singoli attori, *profit* e *non profit*, che intervengono lungo il complesso percorso che dalla conoscenza di base conduce alla realizzazione dei prodotti e alla loro commercializzazione. Le imprese possiedono il *know-how* regolatorio, sono attentamente presenti sui mercati e hanno la capacità di realizzare programmi di ricerca e sviluppo clinico attraverso competenze professionali, strutture e risorse economiche in grado di permettere il trasferimento tecnologico dall'idea al prodotto disponibile per i pazienti, producendo, in tal modo, anche un valore economico che può tradursi in nuova linfa per ulteriore ricerca.

Per un'efficiente collaborazione pubblico-privato, finalizzata al miglioramento della produttività generata dalla ricerca clinica, Farindustria propone di modificare l'attuale assetto normativo dettato dal D.M. 17/12/2004, superando la limitazione che impedisce alla sperimentazione *non profit* di essere utilizzata anche per lo sviluppo industriale del farmaco. Un'evoluzione, sia chiaro, da perseguire nella indipendenza delle parti e nella piena libertà dei ricercatori. Regolare e sviluppare la collaborazione pubblico-privato, quindi, per garantire innanzitutto un ritorno terapeutico ai pazienti e anche per contribuire ad accrescere il valore del sistema della conoscenza, dell'economia e della produzione del Paese.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



TAVOLA ROTONDA

Il fine della ricerca indipendente: non registrativa o registrativa?

Pier Mannuccio Mannucci

Direttore Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche e Direttore Scientifico Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Per rispondere al quesito della Tavola Rotonda, è difficile comprendere come i risultati di una ricerca indipendente, quando sono innovativi, possano portare a un **effettivo miglioramento della pratica clinica se non attraverso un percorso registrativo**. Eppure basta pensare all'esempio storico (prototipo e paradigma di ottima ricerca indipendente) del primo studio GISSI, i cui risultati sono stati utilizzati dall'FDA per registrare l'uso della streptochinasi nell'infarto del miocardio. Sembra una considerazione logica e di buon senso: se i risultati sono convincenti e conclusivi, non si vede perché non possano essere utilizzati per la registrazione di un farmaco.

Nella prospettiva di modificare l'impostazione della normativa attuale, è naturalmente necessario definire alcuni riferimenti. In primo luogo, sarebbe opportuno che l'obiettivo registrativo non costituisse la premessa e la finalità prioritaria del progetto (da evitare che l'interesse strategico dell'industria venga camuffato dietro la maschera della ricerca indipendente, come qualche volta avviene!). Vi deve essere, inoltre, un *"do ut des"*: se qualcuno trae beneficio da uno studio promosso senza fini di lucro, sarebbe solo giusto che rendesse in termini finanziari allo sperimentatore o al gruppo di sperimentatori che ha condotto lo studio, ai loro enti e al Servizio Sanitario Nazionale che, attraverso i farmaci e il personale, ha sostenuto quel tipo di sperimentazione.

Un passaggio critico è però rappresentato dai **contesti scientifici e clinici** nei quali la ricerca indipendente dovrebbe concentrare i propri sforzi. Dagli anni '80 gli studi clinici randomizzati (*randomized clinical trial*, RCT) sono utilizzati per la scelta di interventi terapeutici e diagnostici come previsto dalla EBM (*Evidence Based Medicine*), ossia

dalla medicina basata sull'evidenza scientifica. Questi studi presentano però il limite di valutare una casistica spesso altamente omogenea e selezionata, che nulla o poco rappresenta la popolazione del mondo reale che riceverà il trattamento in studio. Infatti, da questi studi sono frequentemente esclusi pazienti ad alto rischio, anziani con patologie multiple, donne e bambini. In particolare, queste esperienze non riguardano il paziente più tipico nel mondo occidentale e nell'Italia che invecchia: l'anziano con patologie multiple a carico di organi e apparati diversi, e trattato con molteplici farmaci. Studiare queste popolazioni non è facile, e non è facile farne oggetto di ricerca. Ma soprattutto non è facile capire e quindi decidere se, nella gestione di questi pazienti, ciascuna patologia debba essere considerata come a sé stante, con i propri trattamenti indicati dalle linee guida in accordo alla EBM, portando quindi a una sorta di mera "somma algebrica" di terapie *evidence-based*. Senza dimenticare che l'uso di molteplici farmaci può spesso portare a problemi di interazione e di tossicità, di cui bisogna tenere conto, ma che spesso risultano sottovalutati o addirittura misconosciuti.

Uno degli ambiti prioritari di impegno della ricerca indipendente dovrebbe quindi essere rappresentato da studi che riguardano il **paziente complesso**, con polipatologie e politerapie. In tal senso esistono già, anche nella realtà italiana, esperienze promosse da autorevoli istituti di ricerca e da società scientifiche che operano in particolare nell'ambito internistico. A titolo di esempio, la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), in collaborazione con l'Istituto Mario Negri, ha sviluppato un registro sulle politerapie nel paziente anziano (REPOSI), che ha già permesso alcune pubblicazioni sull'argomento¹⁻³.

Più recentemente, un gruppo collaborativo composto da FADOI, SIGG (Società Italiana di Gerontologia e Geriatria), SIGOs (Società Italiana Geriatri Ospedalieri), SIMI e Istituto Mario Negri ha ricevuto un finanziamento, nell'ambito dei bandi AIFA 2008, per valutare gli effetti di un intervento di *e-learning* nel miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva in pazienti anziani ospedalizzati.

Bibliografia

1. Marengoni A, Bonometti F, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, et al. for the Italian Society of Internal Medicine (SIMI) Investigators. In-hospital death and adverse clinical events in elderly patients according to disease clustering: The REPOSI Study. *Rejuvenation Research* 2010; DOI:10.1089/rej.2009.1002.
2. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, et al. on behalf of REPOSI Investigators. Prevalence and appropriateness of drugs prescription for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. Submitted for publication to *European Journal of Clinical Pharmacology*.
3. Marcucci M, Iorio A, Nobili A, Tettamanti M, Pasina L, Marengoni A, et al. on behalf of REPOSI Investigators. Factors affecting adherence to guidelines for antithrombotic prophylaxis in elderly patients with atrial fibrillation admitted to internal medicine wards. Submitted for publication to *European Journal of Internal Medicine*.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



TAVOLA ROTONDA

Il fine della ricerca indipendente: non registrativa o registrativa

Silvio Garattini

Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Se dovessimo accettare senza riserve i dati del Piano Nazionale della Ricerca, già presentati nell'ambito della Tavola Rotonda, dovremmo prendere atto di un quadro tutto sommato lusinghiero e confortante per quanto riguarda il **finanziamento della ricerca in Italia**, se rapportato alla situazione internazionale. In realtà, se è vero che spendiamo lo 0,56% del PIL per la ricerca pubblica, non è per esempio vero che il 50% della spesa universitaria serve a fare ricerca, perché gran parte di queste risorse viene utilizzata per il personale che lavora negli Atenei, soprattutto in ambito amministrativo. E anche ammettendo che il finanziamento complessivo corrisponda allo 0,56% del PIL, e considerando tale percentuale confortante se confrontata con il quadro internazionale, un primo problema è che in realtà è difficile sapere quando le risorse stanziare saranno effettivamente disponibili per chi le deve utilizzare. Per esempio, i finanziamenti per i progetti FIRB (Futuro in Ricerca) del MIUR hanno avuto mediamente un ritardo di due anni nell'erogazione rispetto a quando erano stati iscritti nel bilancio. Ma forse ancora più importante è il concetto per il quale esprimere i dati in percentuale, soprattutto in questi casi, non è il modo per farsi capire bene. Una differenza dallo 0,56% allo 0,65% sembra tutto sommato marginale, ma non dobbiamo dimenticare l'ordine di grandezza delle risorse in gioco. Così, passando dallo 0,56% allo 0,65%, che corrisponde alla media dei 27 Paesi europei (comprensivo quindi anche Cipro, la Bulgaria, la Romania ecc.), già aumenteremmo di un paio di miliardi il nostro monte di denaro per la ricerca. C'è la tendenza a dire che i soldi ci sono ma vengono spesi male. In realtà ciò è solo parzialmente vero, in quanto in massima parte i soldi non possono essere spesi male perché non ci sono.

Un altro problema è quale deve essere il **significato di ricerca indipendente** (o accademica o non profit). A differenza di quella industriale, essa trova il suo obiettivo fondamentale nell'approfondimento della conoscenza. Non è strettamente necessario che l'innovazione prodotta dalla ricerca indipendente debba sfociare in un brevetto, che è un problema essenzialmente industriale e sul quale vi è un'enfasi eccessiva. La ricerca indipendente deve essere diversa e complementare rispetto a quella industriale, portando avanti progetti che l'industria non può o non intende sviluppare, e rivolgendosi al miglioramento dell'assistenza nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. Per esempio, stabilire se la durata di una terapia antitumorale, che ha un costo elevato, può essere ridotta da un anno a sei mesi a parità di efficacia, oppure confrontare due farmaci per la stessa indicazione in modo da indirizzare le politiche di rimborsabilità, sono quesiti che non interessano alla ricerca industriale ma che possono essere caratteristici della ricerca indipendente.

Per quanto riguarda in maniera più specifica la possibile **finalità registrativa della ricerca indipendente**, va innanzitutto tenuta presente la dimensione europea e non più solo nazionale di queste dinamiche. A oggi l'EMA (attualmente rinominata EMA) non accetta lavori della ricerca indipendente, ossia non industriali, a supporto di qualsiasi tipo di proposta di variazione dello status registrativo (indicazioni, dosi ecc.) che riguardi i farmaci. Solo l'industria ha il diritto di presentare quanto è attinente ai propri prodotti. Questa impostazione deriva dal fatto che, da quando nel 1995 è iniziata l'attività regolatoria a livello europeo, il punto di riferimento dell'EMA è stata la Direzione Generale dell'Impresa e dell'Industria. Dall'inizio del 2010, invece, il riferimento per l'EMA è diventata

la Direzione Generale della Sanità e dei Consumatori. Alla luce di questo cambiamento, è possibile che qualche modifica possa riguardare anche le procedure registrative.

Allo stato attuale il dossier registrativo che l'EMA accetta di esaminare è completamente di derivazione industriale. Il dossier contiene per la verità anche il parere dell'Esperto, che però viene scelto dall'industria e, di conseguenza, molto difficilmente potrà esprimere un giudizio poco lusinghiero sul prodotto. Il tutto poi rimane segreto. Questo è un altro grande tema che andrà affrontato a livello europeo, perché se da un lato è comprensibile che debba essere tutelato il segreto industriale per la parte relativa alla metodologia di produzione, dall'altro rimane discutibile che il vincolo di segretezza permanga anche per le informazioni di natura farmacologica, tossicologica e clinica, sulle quali in primo luogo il paziente che ha contribuito a produrre i risultati delle ricerche, avrebbe il diritto di essere informato. Anche su questo aspetto la ricerca indipendente, che dovrebbe essere

trasparente e disponibile a tutti, dovrebbe distinguersi da quella industriale.

Nella prospettiva dell'Autorità Sanitaria non solo sarebbe auspicabile che le evidenze prodotte dalla ricerca indipendente potessero essere accettate a livello regolatorio, ma la stessa Autorità Sanitaria dovrebbe essere in grado di modificare le condizioni d'uso dei farmaci sulla base dei risultati di studi indipendenti, anche senza un interesse in tal senso da parte dell'industria, quando ciò risulti funzionale agli obiettivi del Sistema Sanitario. Un'altra ipotesi è quella di rendere obbligatoria la presenza, nel dossier registrativo, di una parte di documentazione prodotta da enti indipendenti, sia essa preclinica e/o clinica.

Naturalmente tutto ciò non è facile da ottenere. Ma è necessario iniziare a prospettare queste possibilità, affinché si alimenti il dibattito intorno a esse, e prima o poi si possano creare le condizioni per una loro realizzazione.



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



Sintesi delle proposte di aggiornamento normativo e considerazioni conclusive del Convegno

Giorgio Vescovo

Direttore Medicina Interna, Ospedale S. Bortolo, Vicenza; Direttore Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi", Fondazione FADOI

Non è agevole cercare di sintetizzare i contenuti di due intense giornate di relazioni e dibattito, durante le quali sono emerse numerose proposte di adeguamento normativo. E almeno altrettanti spunti di riflessione per creare condizioni che rendano più efficiente la ricerca indipendente condotta nel nostro Paese, consentendole di esprimere in maniera più compiuta la sua missione di promuovere conoscenza orientata al miglioramento della pratica clinica.

Fra le **proposte di aggiornamento normativo** scaturite dal Convegno possono essere ricordate le seguenti:

- È strettamente necessario mantenere, per gli studi che afferiscono al DM 17/12/2004, la definizione di "studi volti al miglioramento della pratica clinica"? Non è un concetto pleonastico?
- È opportuno specificare in maniera più chiara quali possono / devono essere i termini "contrattuali" del contributo che terzi possono portare alla realizzazione di studi condotti da promotori non profit?
- È il caso di normare in maniera più precisa criteri e metodi attraverso i quali i Comitati Etici possano valutare l'effettiva natura indipendente di uno studio, liberando gli stessi dal timore di incorrere in sanzioni per aver provocato un danno erariale al SSN?
- Per non rendere impraticabile una modalità di raccolta dati (osservazionale e retrospettiva) efficiente e a basso costo, non sarebbe opportuno ridiscutere i dettami del Decreto 2009 del Garante per la Protezione dei Dati Personali, almeno per quanto attiene questa tipologia di studi?
- Il recente Decreto sulle assicurazioni per le sperimentazioni cliniche non può essere rimodulato, in particolare per quanto attiene gli studi indipendenti pragmatici, sovrapponibili o molto vicini alla normale pratica clinica?
- Pur consapevoli della delicatezza e complessità dell'argomento, è possibile ripensare il dettato del Decreto 17/12/2004 che esclude la possibilità che i risultati di una ricerca indipendente possano determinare profitto? Se da un lato questo concetto è teoricamente coerente con le caratteristiche intrinseche di una ricerca che deve avere finalità differenti da quella industriale, dall'altro esso rende di fatto problematico, se non impossibile, che l'innovazione prospettata da una ricerca indipendente possa tradursi in un reale effetto per la pratica clinica, perché in quel caso produrrebbe in un modo o nell'altro un beneficio economico per qualcuno. In tal senso, può forse essere presa in considerazione l'opportunità di passare dalla definizione di "ricerca non profit" a quella di "ricerca da promotore non profit".
- Se è percorribile la strada del riconoscimento di finalità registrative anche per la ricerca indipendente, quali regole vanno applicate per l'iter regolatorio, e per garantire un corretto e trasparente rapporto fra promotori non profit della ricerca e beneficiari commerciali dei risultati della stessa?
- La regolamentazione vigente, che riflette la normativa internazionale e la "giurisdizione" di AIFA, è sostanzialmente "farmacocentrica". È opportuno prevedere alcune specifiche per gli studi (di intervento o osservazionali) che non riguardano farmaci?
- È sufficientemente chiaro il livello di compliance con le GCP che è richiesto per gli studi indipendenti? E ciò soprattutto se dovesse cambiare la prospettiva per questi ultimi, ammettendone la finalità registrativa.

Dai lavori del Convegno sono inoltre emerse alcune **considerazioni** che possono generare ulteriore dibattito:

- È probabilmente opportuna una rivalutazione del numero, ma ancor più dell'iter procedurale, dei Comitati Etici italiani, per rendere più snelli (ma non meno accurati) e omogenei i percorsi autorizzativi.
- È necessaria maggiore chiarezza in merito al ruolo delle aziende ospedaliere / sanitarie locali e del SSN nel rendere concrete le agevolazioni che la normativa prevede per la ricerca indipendente (fondi *ad hoc*, farmaci, assicurazioni ecc.).
- Per garantire una qualità sempre più elevata per la ricerca indipendente, sarebbe auspicabile implementare una serie di investimenti in infrastrutture e personale (sviluppo della figura del fisiopatologo clinico, Quality Teams locali, nuclei di ricerca clinica, *research nurses*, data managers ecc.), oltre che nella definizione di strumenti di determinazione della qualità della ricerca e di valutazione degli *outcome*.
- Senza cadere nel rischio di dirigismo, sembra peraltro opportuno che i finanziamenti istituzionali possano privilegiare alcuni filoni di ricerca che consentano alla ricerca indipendente di svolgere un ruolo realmente complementare rispetto a quella industriale, orientandola verso contesti assistenziali (pazienti anziani o in età pediatrica, malattie rare, aree grigie prive di evidenze) o tipologie di progetto (studi su farmaci orfani, *comparative effectiveness research*, valutazione dei percorsi assistenziali ecc.) che la ricerca industriale non intende o non è in condizione di affrontare.
- In uno scenario ideale, la ricerca indipendente dovrebbe anche contribuire a rispondere ad alcuni grandi quesiti regolatori, realizzando così un sistema virtuoso all'interno del quale la comunità scientifica contribuisca in modo diretto a orientare le decisioni di politica sanitaria.
- In un contesto caratterizzato dal progressivo ridimensionamento delle risorse disponibili e da una crescente competizione culturale (e non solo) a livello internazionale, è necessario evitare eccessive frammentazioni nella progettualità, o inutili duplicazioni. In questo senso, diventa molto utile il ruolo delle banche dati per la registrazione degli studi, così come quello delle Società Scientifiche che possono concentrare le iniziative e/o promuovere collaborazioni interdisciplinari.
- Gli ammalati sono sempre più consapevoli e partecipi, ed è necessario un loro maggiore coinvolgimento (per esempio attraverso le associazioni che li rappresentano) nella definizione degli obiettivi delle ricerche.

Nel cercare di trarre alcune valutazioni conclusive, si può innanzitutto esprimere soddisfazione per la positiva risposta che l'iniziativa di FADOI ha ottenuto, in termini di partecipazione altamente qualificata e di interesse per le tematiche affrontate.

Coerentemente con lo spirito pragmatico che ha guidato la pianificazione e la realizzazione di questo evento, e con il mandato ricevuto dai partecipanti al Convegno, il compito dei promotori è quello di identificare alcune proposte operative attorno alle quali raccogliere la condivisione del più ampio ventaglio possibile di promotori di ricerca indipendente, e da sottoporre all'attenzione delle Autorità competenti.

L'auspicio è che il Convegno del 3-4 marzo 2010 abbia rappresentato l'evento iniziale di una serie di appuntamenti periodici e regolari, che contribuiscano a rendere più evidente e a ottimizzare il ruolo che la ricerca indipendente può ricoprire nel panorama scientifico e nel sistema sanitario del nostro Paese.