

FICOG – FADOI – ACC - Fondazione GIMEMA – GIDM per il rilancio della ricerca in Italia

I. SEMPLIFICAZIONE, ARMONIZZAZIONE E VELOCIZZAZIONE DELLE PROCEDURE AUTORIZZATIVE PER GLI STUDI CLINICI

Le sperimentazioni e gli studi clinici in genere rappresentano uno degli strumenti principali attraverso cui è possibile produrre evidenze scientifiche che garantiscano, in conformità con la buona pratica clinica (GPC) e la normativa vigente in materia, elevati standard nell'erogazione di prestazioni sanitarie, l'appropriatezza delle cure e il continuo aggiornamento del know-how dei professionisti sanitari. Nel caso ve ne fosse stato bisogno, questo principio è stato fortemente confermato in concomitanza con la pandemia COVID-19, e forse come mai in precedenza è apparso evidente a tutti i livelli della popolazione.

Realizzare oggi, nel nostro Paese, una ricerca clinica che può anche essere altamente innovativa e con elevato valore scientifico significa superare difficoltà economiche, organizzative/gestionali, ma anche quelle legate alla complessità delle procedure autorizzative, che hanno un significativo impatto sia in termini di risorse sia per i tempi necessari per poterle affrontare. Ai Promotori di ricerca clinica sono ben presenti il peso della documentazione richiesta dall'Autorità Competente (AIFA o Ministero della Salute), ma soprattutto la necessità, per studi multicentrici, di ottenere l'autorizzazione da parte di tutti i Comitati Etici ai quali afferiscono i centri coinvolti, ottemperando a procedure e richieste di documentazione spesso eterogenee e ridondanti.

L'esigenza di semplificazione e armonizzazione nella predisposizione di adempimenti autorizzativi è da tempo oggetto di attenzione a livello normativo ed è chiaramente espressa nella Legge 3/2018, che prevede la necessità di *“semplificazione degli adempimenti meramente formali in ordine alla presentazione della domanda per il parere del Comitato Etico e alla conduzione e valutazione degli studi clinici”*. Giova ricordare che, sia nello spirito generale che in relazione a questo specifico passaggio, la Legge 3/2018 aveva tra i suoi obiettivi quello di creare le condizioni di applicazione del Regolamento Europeo 536/2014, prevista a partire dal 2022.

Semplificazione, armonizzazione e velocizzazione delle procedure autorizzative sono diventate particolarmente urgenti con l'emergenza causata dalla pandemia COVID-19, che ha imposto la rapida attivazione di protocolli di studio per affrontare l'infezione, e lo sforzo, nei limiti del possibile, di mantenere attive le sperimentazioni già in corso e riguardanti tutte le altre patologie, per le quali erano eventualmente necessari emendamenti al protocollo.

Da questo punto di vista le risposte delle Autorità sanitarie nazionali, anche coerentemente con le indicazioni predisposte a livello europeo, sono state tempestive e hanno per esempio previsto la possibilità che i Comitati Etici, chiamati ad esprimere i pareri sugli studi e/o sugli emendamenti, possano riunirsi per via telematica, e quella di evitare la trasmissione cartacea della documentazione per la validazione/autorizzazione delle sperimentazioni cliniche o degli emendamenti sostanziali tramite l'**Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche**. Quest'ultimo, che

costituisce lo strumento operativo per la gestione dell'iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche in Italia, rappresenta un meritevole modello di piattaforma per *e-submission*, *workflow* e comunicazione fra gli attori del sistema della ricerca clinica; è però fondamentale che da esso non derivino, come successo in passato, condizionamenti negativi dal punto di vista procedurale e ritardi per la ricerca.

Di particolare significato è stata poi la decisione di adottare, per gli studi riguardanti COVID-19, una procedura autorizzativa che comprendesse, oltre a quello di AIFA, il parere di un solo Comitato Etico (IRCCS Lazzaro Spallanzani, Roma), valido su base nazionale, ciò che ha permesso una significativa accelerazione dei tempi di attivazione degli studi. L'adozione di un simile modello procedurale, che preveda un unico parere di un Comitato Etico scelto fra quelli esistenti e che valga per tutto il territorio nazionale (pertanto, non un "Comitato Etico nazionale" ma un "**parere etico unico nazionale**") sarebbe a nostro avviso un significativo passo in avanti, peraltro coerente con quanto prefigurato dal Regolamento UE 536/2014. E che non comprometterebbe il fondamentale ruolo di garanzia per i pazienti, per la qualità della ricerca e in definitiva per gli stessi sperimentatori, che i Comitati Etici esprimono. A ciò va aggiunta la necessità di effettiva implementazione di una maggiore **uniformità della documentazione** (nella tipologia e nei contenuti) richiesta dai vari Comitati Etici.

In tal senso, non può che essere accolta positivamente la recente approvazione di un **contratto unico per le sperimentazioni** cliniche for-profit con farmaco, sicuramente utile a dare maggiore omogeneità e tempestività nell'iter di approvazione degli accordi tra Promotori ed Enti di ricerca. Da questo punto di vista vi sono peraltro ancora non poche criticità da affrontare, sia per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche internazionali per le quali è sovente non semplice raggiungere un accordo con il Promotore che tende ad applicare modelli contrattuali già in essere in altri Paesi, sia per le tempistiche di valutazione e firma del contratto, che dovrebbero rispettare criteri molto più standardizzati e stringenti (negoziazione parallela rispetto alla valutazione etica, e firma in tempi molto ravvicinati rispetto alla approvazione del Comitato Etico). Inoltre, è auspicabile che un modello nazionale di contratto possa essere rapidamente definito anche per gli studi clinici no profit, che presentano alcune significative peculiarità rispetto alle ricerche promosse da entità commerciali. In tale prospettiva, si segnala l'iniziativa, proposta dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali e pubblicata il 10 Febbraio 2021, di una consultazione pubblica su una bozza di contratto per gli studi no profit.

L'approvazione della **lettera informativa per il paziente e del modulo di consenso** rappresenta a sua volta un passaggio critico del percorso autorizzativo, che attualmente fa emergere in maniera molto evidente le differenze fra singoli regolamenti e/o comportamenti dei Comitati Etici territoriali. La richiesta, da parte del Comitato Etico, di apportare correzioni, precisazioni e integrazioni alla modulistica riguardante il consenso informato è estremamente frequente, spesso onerosa e *time-consuming*, in particolare per le sperimentazioni multicentriche. In tale prospettiva, va anche in questo caso valutata in modo particolarmente positivo la proposta, formulata a luglio 2020 da parte del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali, di specifiche linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato. È auspicabile che l'utilizzo di queste indicazioni venga applicato in maniera uniforme e diffuso a livello nazionale, limitando l'eterogeneità che ha fino ad ora caratterizzato i comportamenti dei Comitati Etici.

Non indifferenti criticità per i percorsi autorizzativi degli studi era stata creata da una norma relativa al **conflitto di interessi** dei ricercatori e contenuta nel DL 52 del Maggio 2019. La forte contrarietà

espressa da molti esponenti del mondo della ricerca (fra i vari documenti prodotti, uno promosso da FADOI a Settembre 2019 e sottoscritto da FICOG, Fondazione GIMEMA e GIDM) e la conseguente opera di sensibilizzazione istituzionale hanno portato ad una riformulazione meno restrittiva della norma, contenuta nell'art. 11 bis del Decreto "Rilancio" (convertito in legge il 17.07.2020, n.77). Si è trattato certamente di un importante passo avanti rispetto alla situazione precedente e che stava generando una paralisi del sistema, pur se permangono alcune perplessità rispetto alla discrezionalità e alla effettiva possibilità, affidata ai Comitati Etici, di valutare la rilevanza della dichiarazione sui propri potenziali conflitti di interessi presentata dal Ricercatore.

Negli ultimi anni ha trovato ampio spazio il dibattito riguardante la riorganizzazione della rete di Comitati Etici territoriali. Il confronto si è peraltro prevalentemente concentrato sul numero dei Comitati (previsto un massimo di quaranta ai sensi della Legge 3/2018) e la loro distribuzione geografica. Dal nostro punto di vista la questione principale è invece inerente alle modalità con le quali è ottenibile un **efficientamento delle attività dei Comitati** territoriali. In questo senso, fra le condizioni che possono rendere tale obiettivo perseguibile, potremmo citare

- evitare, come precedentemente espresso, eterogeneità comportamentali che creano entropia e sovraccarico del sistema;
- il potenziamento in termini di organico e di expertise professionale, ed eventualmente di disponibilità di linee guida nazionali che ne specifichino le competenze operative, per le Segreterie dei Comitati Etici. Esse rappresentano infatti un fondamentale anello funzionale per i meccanismi di valutazione e approvazione dei progetti di ricerca;
- la selezione dei membri del Comitato Etico dovrà tenere conto delle dinamiche della ricerca clinica, che vedono un peso sempre maggiore di studi che riguardano dispositivi medici e di progetti basati sulla gestione di *real-world data / big data*, ciò che richiede competenze valutative non sempre rappresentate nelle attuali composizioni dei Comitati.

Una delle poche disposizioni della Legge 3/2018 che ha fino ad ora trovato concreta implementazione è rappresentata dalla costituzione del **Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici**. Al Centro di Coordinamento sono attribuite funzioni di coordinamento e di indirizzo, e il compito di fornire direttive di carattere generale che favoriscano l'uniformità e l'efficienza procedurale dei percorsi di valutazione e approvazione degli studi (come nel caso del modello di contratto standard e delle linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato precedentemente citate). È al momento meno evidente e nota la declinazione di un'ulteriore prerogativa del Centro di Coordinamento, quella cioè di monitoraggio delle attività dei Comitati Etici territoriali, in relazione al rispetto dei termini prescritti dalle normative vigenti. Si tratta a nostro avviso di una funzione che può avere una particolare rilevanza, non tanto con una finalità sanzionatoria quanto, ancora una volta, di garanzia di uniformità di comportamento e richiamo al rispetto delle tempistiche.

Il completamento dell'iter autorizzativo degli studi comprende però anche il coinvolgimento delle **Amministrazioni Ospedaliere**, per la concessione della relativa delibera, ed eventualmente la stipula di un contratto. Purtroppo, di fatto, questi passaggi risultano frequentemente anche più farraginosi e lenti rispetto a quelli che coinvolgono il Comitato Etico. Tale situazione rispecchia un generale scarso *commitment* delle Amministrazioni Ospedaliere rispetto alle esigenze della ricerca clinica ma anche alle opportunità che da questa possono essere generate. A nostra conoscenza, peraltro, a parte le strutture che hanno la ricerca fra i propri compiti costitutivi (IRCCS), solo in poche

realtà gli obiettivi di mandato dei **Direttori Generali** contemplano la promozione della ricerca clinica. Un segnale in tale direzione sarebbe a nostro avviso di particolare rilevanza e potenziale impatto per il sistema.

II. IL PERSONALE DI SUPPORTO PER LA RICERCA

La gestione di una sperimentazione clinica, come ampiamente sottolineato dalla letteratura, sta diventando progressivamente sempre più complessa, tanto da richiedere **competenze specifiche e multidisciplinari** che comprendono non solo aspetti strettamente scientifici ma anche ambiti di carattere etico, normativo ed organizzativo.

Tale evoluzione si traduce nella necessità di avere in organico diverse figure professionali, come **Coordinatori di Ricerca Clinica/Data Manager, Infermieri di Ricerca, Biostatistici, Esperti in revisione di budget e contratti, Esperti attivi nei Grant Office e per il Technology Transfer** che si sono dimostrate oggettivamente in grado di migliorare sensibilmente le performance e la qualità della ricerca clinica.

Alcune di queste figure sono richieste dalla normativa attualmente in vigore; basti pensare alla Determina AIFA 890/2015 che impone, per tutti i Centri che vogliano condurre sperimentazioni di Fase I, la presenza di **Infermieri di Ricerca** e di professionisti definiti "Figure di raccordo", corrispondenti al profilo dei **Coordinatori di Ricerca Clinica**.

La necessità di tali professionalità è ribadita tanto nella legge 3/2018 che nel DL 52/2019, nei quali si parla della presenza di "*figure professionali competenti nella gestione dei dati e nel coordinamento della ricerca*" come requisito per i centri che vogliono fare ricerca clinica a qualsivoglia livello.

Nonostante la sensibilità del mondo clinico e la necessità condivisa di avere infrastrutture specificamente dedicate alla ricerca, tuttavia, ad oggi risulta quasi impossibile ottenere la **stabilizzazione** di tali strutture all'interno dell'organizzazione sanitaria. Né la figura del Coordinatore di Ricerca Clinica né quella dell'Infermiere di Ricerca sono riconosciute a livello istituzionale e pertanto non vengono contemplate dai contratti della sanità pubblica e privata.

Questo si traduce in una estrema difficoltà ad ottenere una continuità di prestazioni lavorative e ad una costante migrazione di personale esperto e altamente qualificato verso aziende farmaceutiche e organizzazioni di ricerca a contratto, con la creazione di un preoccupante *gap* professionale che rischia di compromettere seriamente l'efficienza e la qualità della ricerca, soprattutto quella di natura accademica.

In accordo a quanto definito dalla Legge 3/2018 e ribadito mediante il DL 52/2019, risulta indispensabile individuare con l'aiuto delle Istituzioni un percorso legislativo percorribile per il riconoscimento di tali figure. Una possibile strada potrebbe essere un Decreto Ministeriale simile a quello del 15/11/2011, con il quale in passato è stata normata la figura del monitor clinico. Tramite un decreto di questo tipo si avrebbe la possibilità di stabilire i requisiti minimi per i futuri Coordinatori di Ricerca Clinica e, di riconoscere i Coordinatori di Ricerca Clinica già in attività la cui esperienza professionale sia adeguata a sopperire alla eventuale mancanza di tali requisiti.

Sicuramente, alla luce della crescente complessità della ricerca clinica e delle specifiche competenze necessarie per il coordinamento della stessa, è auspicabile che queste figure professionali possiedano:

- background formativo in ambito scientifico sanitario
- conoscenza dell'inglese
- competenze in ambito informatico
- conoscenza in ambito di metodologia della ricerca clinica
- conoscenza delle normative vigenti.

Di fondamentale importanza, anche alla luce della profonda eterogeneità delle attività svolte nei diversi centri, sarà stilare un mansionario accurato e condiviso, eventualmente procedendo con una differenziazione tra attività primarie e secondarie.

Alle criticità sopra espresse va aggiunta l'opportunità, in tempi rapidi, di attivare un sistema di **formazione** che consenta l'**aggiornamento** delle competenze di professionalità già presenti e l'integrazione nel sistema di ulteriori figure in grado di interpretare le nuove dimensioni che la ricerca verosimilmente svilupperà con maggior forza nei prossimi anni (gestione di *big data*, sempre più ampia diffusione delle tecnologie digitali, *decentralized trials* etc.).

Tale sistema di formazione potrebbe configurarsi, ad esempio, con un master universitario di primo livello e/o un corso di perfezionamento.

III. POTENZIAMENTO DELLE INFRASTRUTTURE DIGITALI A SUPPORTO DELLA RICERCA

Negli ultimi anni la ricerca clinica ha assistito a significative trasformazioni legate all'introduzione di molteplici tecnologie digitali che hanno impattato su tutti i processi attraverso i quali si realizza uno studio clinico, dalla fattibilità all'arruolamento dei pazienti, alla gestione del farmaco, alla raccolta di dati da remoto, all'analisi delle metriche e dei dati in tempo reale. Queste evoluzioni si sono realizzate in concomitanza con la "**rivoluzione digitale**" che ha investito gran parte delle attività umane ma, come facilmente comprensibile, sono state necessariamente amplificate dalla emergenza causata dalla pandemia COVID-19. Durante questo periodo è sensibilmente cresciuto l'utilizzo di *device* o piattaforme digitali per il monitoraggio a distanza di variabili cliniche e in alcuni casi anche per le visite dei pazienti, ed è stata concessa la possibilità di effettuare da remoto il controllo di qualità dei dati raccolti (la cosiddetta "*source data verification*") e della correttezza delle procedure di studio. L'applicazione di questi metodi ad una realtà non emergenziale troverà certamente alcune barriere dal punto di vista regolatorio e della garanzia di protezione della privacy, ma è altamente probabile che queste procedure (anche per la possibilità di indurre risparmio di risorse e di tempo) siano destinate ad entrare, almeno in parte, nella routine della conduzione degli studi clinici.

Come già precedentemente accennato, la ricerca clinica si muove verso modelli di generazione delle conoscenze scientifiche (attraverso *real world data* / *big data*) e di realizzazione degli studi ("*patient-centered*" / "*digital*" / "*virtual*" / "*in silico*" / "*decentralized*") che sempre più presuppongono la presenza di dati clinici originali raccolti dal personale sanitario in maniera digitale e interoperabile e di archivi digitali che evitino l'utilizzo di documentazione cartacea, la disponibilità di piattaforme tecnologiche per la comunicazione, l'automatizzazione dei processi, l'applicazione dell'intelligenza artificiale, e in definitiva un **più efficiente binomio "human & digital"**. Il tutto

ovviamente garantendo il rispetto delle normative in materia di buona pratica delle sperimentazioni cliniche e di protezione dei dati personali.

In termini generali, e per usare un eufemismo, l'Italia non brilla in termini di competitività digitale. Facendo riferimento alla edizione 2020 del Digital Economy and Society Index (DESI) promosso dalla Commissione Europea e che considera un gruppo di indicatori quali connettività, abilità digitali/capitale umano, utilizzo di servizi Internet, integrazione delle tecnologie digitali nelle dinamiche economiche, digitalizzazione dei servizi pubblici, l'Italia occupa il quartultimo posto fra i Paesi europei, con un peggioramento di ranking rispetto all'anno precedente. Considerato il peso sempre più rilevante che le tecnologie digitali stanno esercitando ed eserciteranno nelle dinamiche sociali ed economiche dei Paesi, sarà quindi necessario un impegno particolarmente determinato ed incisivo per raggiungere una posizione più consona nel panorama internazionale.

Anche in relazione a ciò, il tema “**digitalizzazione e innovazione**”, insieme alla transizione ecologica e all'inclusione sociale rappresenta uno dei tre assi strategici attorno ai quali si sviluppa il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (“**Recovery Plan**”) conseguente alla pandemia COVID-19, nella formulazione approvata dal Consiglio dei Ministri il 12 Gennaio 2021. Nello stesso documento, e con più specifico riferimento alla realtà sanitaria, vengono declinati gli obiettivi di “*realizzare ospedali sicuri, tecnologici, digitali e sostenibili*” e “*superare la limitata diffusione di strumenti e attività di telemedicina*”. Laddove questi programmi dovessero essere effettivamente realizzati, potrebbero crearsi le condizioni per gli adeguamenti infrastrutturali necessari a compiere un “**salto digitale**” **anche in materia di ricerca clinica** che vada al di là del contesto emergenziale, che sia il più possibile omogeneo e diffuso a livello nazionale, e consenta al Paese di affrontare in maniera competitiva le sfide e le opportunità che la ricerca clinica sta offrendo e sempre più offrirà nei prossimi anni. E ciò anche valorizzando l'esistenza di un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) universalistico che continua a rappresentare una delle maggiori ricchezze e peculiarità del Paese.

Considerazioni conclusive Con le note espresse in questo Documento, gli autori dello stesso intendono offrire alle Istituzioni una proposta di interventi prioritari per il potenziamento del sistema di ricerca clinica in Italia. Il valore sanitario, sociale e economico della ricerca clinica è come forse mai evidente, ma alle dichiarazioni di principio è necessario facciano seguito interventi incisivi e tempestivi, in un mondo che corre a grande velocità. Un Paese poco efficiente e attrezzato in termini di rapidità e qualità della produzione di dati, di risorse umane dedicate e di moderne infrastrutture digitali, è destinato a risultare poco attrattivo e competitivo per le sperimentazioni profit, che consentono una più precoce familiarizzazione con i nuovi prodotti per la salute, e benefici economici diretti e indiretti per il SSN. Ma in considerazione della rapidità con la quale attualmente evolvono gli scenari conoscitivi, i limiti normativi, strutturali e organizzativi generano anche negative conseguenze per la ricerca no profit / accademica, determinando uno scadimento dell'interesse scientifico dei progetti, marginalizzazione dei ricercatori e impoverimento di know-how, e in definitiva una condizione penalizzante per la qualità e l'appropriatezza delle cure. Se il Paese non sarà in grado, in tempi rapidi, di creare le condizioni perché la ricerca clinica si esprima in maniera efficiente, gli stessi investimenti eventualmente indirizzati ai progetti di ricerca rischieranno di non generare gli esiti attesi, e l'Italia sarà destinata a perdere progressivamente posizioni nel competitivo panorama internazionale.