



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.