

14 Le sperimentazioni cliniche profit nelle aziende sanitarie¹

di Mario Del Vecchio, Erika Mallarini, Valeria Rappini²

14.1 Introduzione

Il tema delle sperimentazioni cliniche rappresenta un terreno di impegno e di sfida per il nostro Servizio Sanitario e le sue aziende, in quanto è un elemento indispensabile per mantenere la sanità del nostro paese a livello di eccellenza.

I costi a esse correlate – ma anche l'evoluzione dei processi di generazione delle conoscenze che vedono la necessità di integrare competenze e risorse pubbliche e private, nazionali e internazionali – fanno sì che si stia progressivamente incrementando il peso delle sperimentazioni internazionali, multicentriche, promosse da soggetti *profit*, in particolare imprese farmaceutiche.

In questo quadro si intensificano le dinamiche competitive tra paesi e tra Centri di Ricerca diversi, rispetto alle quali il nostro paese e le nostre Aziende Sanitarie mostrano alcuni elementi di criticità. Nel panorama delle aziende sanitarie italiane non è infrequente, infatti, che le attività legate alla sperimentazione clinica, specie quando proposta da soggetti *profit*, vengano ritenute marginali. Realizzare un *trial* sembra essere obiettivo della singola divisione o del singolo ricercatore e gli organi coinvolti – e il management in particolare – sembrano piuttosto preoccupati di garantire che l'attività di ricerca non interferisca con altre attività ritenute prioritarie. Le aziende raramente esercitano un'azione propositiva, appaiono spesso disorganizzate, non promuovono né facilitano una cultura della ricerca.

¹ Il capitolo trae spunto da un progetto di ricerca finanziato dall'Area Public Management & Policy di SDA Bocconi. Si ringraziano per la collaborazione offerta nell'analisi dei casi e per aver fornito il materiale di supporto e altre informazioni utili durante le interviste (in ordine alfabetico): Mattia Altini, Dino Amadori, Francesco Brancato, Leonardo Cardosi, Tiziano Carradori, Paolo Casali, Fabrizio Forini, Barbara Grassi, Mattia Marri, Marco Menchini, Oriana Nanni, Marco Pierotti, Giorgio Pinci, Silvia Sacchi, Serena Tongiani, Antonio Tosco e Mirella Zinetti.

² Il lavoro è frutto dell'impegno comune e congiunto di tutti gli autori, per quanto riguarda la stesura i §§ 14.1, 14.3 e 14.6 possono essere attribuiti a Mario Del Vecchio; i §§ 14.2.2, 14.4 e 14.5.3 a Erika Mallarini; i §§ 14.2.1 e 14.5 (ad esclusione del § 14.5.3) a Valeria Rappini.

La consapevolezza sull'importanza del tema sta comunque crescendo, come si osserva da alcune esperienze pilota. Rimane tuttavia la difficoltà di costruire approcci, strumenti e meccanismi che superino le attuali esperienze nelle quali i diversi attori coinvolti giocano partite largamente indipendenti, guidati da visioni spesso divergenti. Si tratta di costruire le condizioni perché le sperimentazioni e la ricerca vengano considerate come un prodotto congiunto degli sforzi e delle risorse di cui sono portatori, insieme, professionisti e aziende sanitarie. Se le aziende sanitarie hanno il dovere di stimolare e sostenere queste attività, l'aspetto più problematico è la capacità di orientarne i percorsi e di definire le migliori condizioni per il perseguimento di tutte le finalità, senza deprimere le spinte e le capacità imprenditoriali di ricercatori e sperimentatori. Il governo delle interazioni, attraverso uno sforzo di cooperazione in grado di riconoscere e di valorizzare i diversi e legittimi interessi in gioco, rappresenta una fondamentale opportunità perché l'innovazione possa trovare condizioni di affermazione e diffusione.

Il presente contributo si propone di sistematizzare un insieme di concetti ed esperienze e proporre all'attenzione approcci, strumenti e meccanismi nuovi e maggiormente in grado di favorire il presidio delle sperimentazioni cliniche *profit*. Il gruppo di ricerca si è posto in particolare i seguenti obiettivi:

- ▶ identificare i fattori «attrattivi» per le imprese promotrici e che costituiscono variabili influenti nei processi decisionali di selezione delle aziende e delle unità a cui affidare le sperimentazioni;
- ▶ ricostruire i meccanismi e le modalità adottate dalle aziende nel gestire le sperimentazioni cliniche, dalla fase di *start up* a quella di rendicontazione, e in termini di ruoli, competenze, strumenti gestionali e organizzativi specifici;
- ▶ capire il ruolo che può giocare il livello regionale e quali leve può adottare per stimolare le sperimentazioni cliniche e creare condizioni di contesto maggiormente favorevoli;
- ▶ identificare le aree prioritarie di intervento, per accrescere le opportunità di investimento delle imprese e migliorare il grado di rispondenza delle sperimentazioni alle finalità aziendali.

Il capitolo prende avvio da una breve premessa sulla tassonomia delle sperimentazioni cliniche e sui loro trend (§ 14.2), per poi inquadrare il tema delle sperimentazioni cliniche *profit* quale ambito fondamentale di ricerca e innovazione per le aziende sanitarie italiane (§ 14.3). Il paragrafo 14.4 analizza il punto di vista delle imprese promotrici e analizza rispetto ad esso il posizionamento del nostro paese nella competizione internazionale. Successivamente (§ 14.5) si analizzano tre esperienze significative – una regionale e due aziendali – individuando le condizioni che possono garantire l'effettività del miglioramento nella ge-

stione e nella *governance* aziendale delle sperimentazioni cliniche. In conclusione (§ 14.6) vengono quindi interpretate le principali evidenze e presentate le possibili linee di intervento per le aziende sanitarie.

14.2 Sperimentazioni cliniche: definizioni, paradigmi e trend

14.2.1 Definizioni e paradigmi

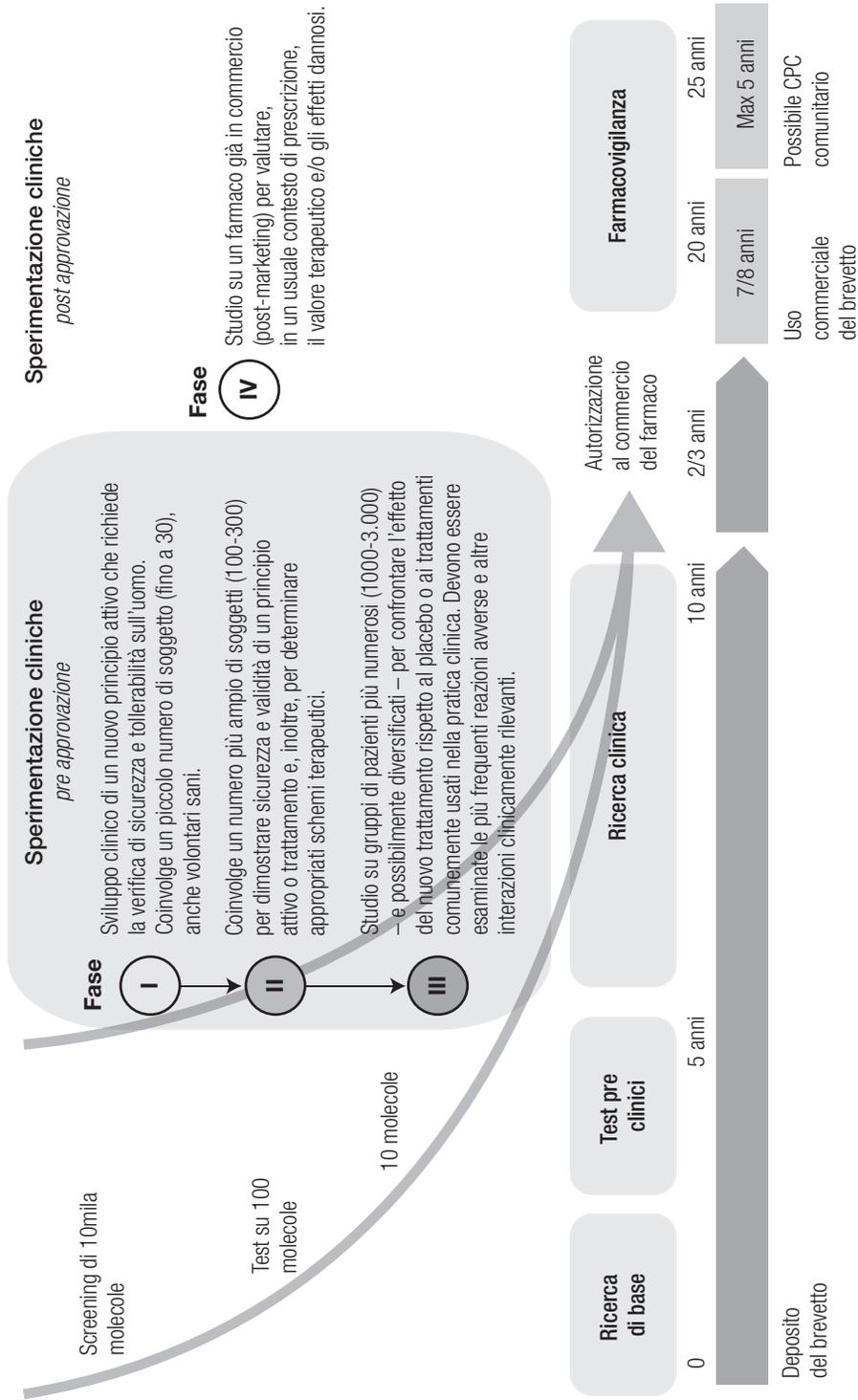
La sperimentazione clinica³ è parte integrante del processo di ricerca e di innovazione in sanità legato alla nascita di un farmaco (Figura 14.1) ed è condotta all'interno di università, di ospedali, di istituti di ricerca pubblici e/o privati accreditati e autorizzati – dove le condizioni di sperimentazione sono rigidamente controllate – e vincolata al consenso informato e alla volontarietà di tutti coloro che vi partecipano. Esistono diverse modalità di classificazione delle sperimentazioni cliniche:

- ▶ sulla base della loro finalizzazione, distinguendo tra ricerca *profit* e *no profit*. Le sperimentazioni *profit* hanno come obiettivo primario la commercializzazione (o comunque lo sviluppo di un nuovo farmaco) e sono quindi tipicamente sostenute dalle imprese farmaceutiche, mentre quelle *no profit* rispondono primariamente all'esigenza di determinare un miglioramento nelle strategie assistenziali e nei processi di cura dei pazienti e sono promosse da enti *no profit* come, appunto, le aziende sanitarie e gli istituti di ricerca. La legislazione italiana, che disciplina lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche indipendenti *no profit* (DM 17 dicembre 2004), permette l'utilizzo del supporto economico messo a disposizione dalle imprese farmaceutiche «a condizione che non sia pregiudicata in alcun modo l'indipendenza scientifica degli sperimentatori»;
- ▶ in relazione alla *fase di sviluppo del nuovo farmaco* e, quindi, dalla Fase I, di prima somministrazione di un principio attivo sull'uomo, fino alla Fase IV, di studio di un farmaco già in commercio (Figura 14.1);
- ▶ sulla base del *numero di centri coinvolti*, distinguendo tra studi monocentrici e studi multicentrici. In caso di studi multicentrici il promotore dello studio individua un centro coordinatore e gli altri centri che partecipano alla sperimentazione sono considerati centri satelliti o secondari.

Lo svolgimento di una sperimentazione clinica è disciplinata in Europa dalla Direttiva 2001/20/EC e dalle norme di *Good Clinical Practice* (GCP-ICH, rece-

³ Studio sistematico sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa a uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia (OsSC, 2011).

Figura 14.1 Le sperimentazioni cliniche nel percorso di nascita di un farmaco



pite in Italia dal DM 15/7/97) che ne regolamentano i fondamenti e il processo autorizzativo. Le fasi comunemente riconosciute come fondanti sono tre: (1) l'approvazione da parte dell'Autorità Regolatoria (2) la valutazione del protocollo di studio da parte dei Comitati Etici (CE) – a cui fanno riferimento i centri principali e secondari coinvolti nello studio – e (3) l'attivazione dell'*agreement* tra il proponente, gli sperimentatori e i centri di ricerca.

In Italia, in particolare, il percorso di autorizzazione per l'avvio di una sperimentazione prevede il coinvolgimento di diversi organismi con responsabilità e ruoli distinti:

- ▶ l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che è l'autorità competente per le autorizzazioni degli studi di Fase I e gli studi con terapie geniche e cellulari che richiedono espressamente l'autorizzazione da parte del Ministero;
- ▶ i Comitati Etici (CE) per il rilascio di pareri etico scientifici propedeutici all'avvio dello studio nei centri (Riquadro 14.1);
- ▶ le direzioni generali delle aziende, o il loro legale rappresentante, che sono l'autorità competente per le autorizzazioni locali e per la negoziazione dei contratti tra i promotori della sperimentazione e i centri di sperimentazione;
- ▶ il *network* europeo Eudravigilance per la segnalazione di «reazioni avverse serie» in corso di sperimentazione;
- ▶ l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che svolge un ruolo di raccordo e indirizzo e specifiche attività di autorizzazione e monitoraggio quali, ad esempio, quelle relative alle terapie avanzate. L'AIFA inoltre coordina e gestisce direttamente l'Osservatorio nazionale sulle Sperimentazioni cliniche (OsSC).

Box 14.1 Il Comitato Etico: ruolo e attività

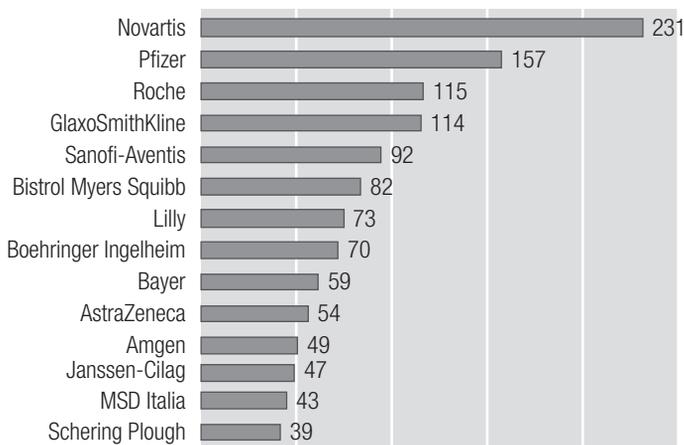
Il Comitato Etico è un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti in sperimentazione attraverso l'espressione di pareri. Può essere costituito nell'ambito di una o più strutture sanitarie pubbliche o a esse equiparate, negli IRCCS privati o nell'ambito dell'amministrazione regionale competente per materia. Il Comitato etico è responsabile tra l'altro di: (a) effettuare la revisione ed esprimere parere favorevole/ sfavorevole relativamente al protocollo di studio; (b) valutare gli emendamenti sostanziali proposti e rilasciare il parere favorevole/sfavorevole; (c) verificare l'idoneità dello/gli sperimentatore/i, delle strutture, dei metodi e del materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico; (d) procedere a rivalutazioni periodiche degli studi approvati. I Comitati etici, istituiti dapprima spontaneamente in alcuni ospedali e strutture sanitarie (soprattutto di ricerca), hanno trovato un inquadramento normativo in Italia con il DM del 18 marzo 1998 («Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici», Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28/5/1998, poi sostituito dal DM del 12 maggio 2006). Creati soprattutto allo scopo di superare la lentezza nell'avvio delle sperimentazioni cliniche in Italia e per decentrare l'attività di valutazione e monitoraggio della ricerca, i CE sono rapidamente cresciuti di numero.

In alcuni casi le sperimentazioni cliniche vedono il coinvolgimento – oltre, ovviamente, al soggetto promotore, *profit* o *no profit*, e ai centri di sperimentazione – anche di una *Contract Research Organization (CRO)*, ovvero di una organizzazione di ricerca a contratto, accademica o commerciale, con cui il promotore dello studio può eventualmente stipulare una convenzione per supportare particolari attività connesse alla conduzione di una sperimentazione clinica (quali, ad esempio, stesura del protocollo di ricerca, selezione dei centri e degli sperimentatori, elaborazione di report, analisi statistiche, preparazione della documentazione da sottoporre all'autorità regolatoria).

14.2.2 Composizione ed evoluzione delle sperimentazioni cliniche in Italia

Grazie ai dati del Rapporto dell'Osservatorio nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC, 2011) è possibile ottenere diverse informazioni sulle sperimentazioni cliniche in Italia. Nel periodo tra il 2006 e il 2010 sono stati promossi 3.863 studi complessivi, da parte di 347 diverse imprese farmaceutiche (Figura 14.2) e di 216 diversi enti *no profit* (Figura 14.3). L'area terapeutica maggiormente studiata è l'oncologia (circa un terzo degli studi clinici), seguita da cardiologia/malattie vascolari, neurologia e immunologia/malattie infettive, che raggiungono ognuna l'8-9% del totale. Per le restanti aree terapeutiche, si registra una forte divaricazione degli interessi: le ricerche in anestesiologia sono quasi esclusivamente sostenute da promotori *no profit*, mentre le imprese farmaceuti-

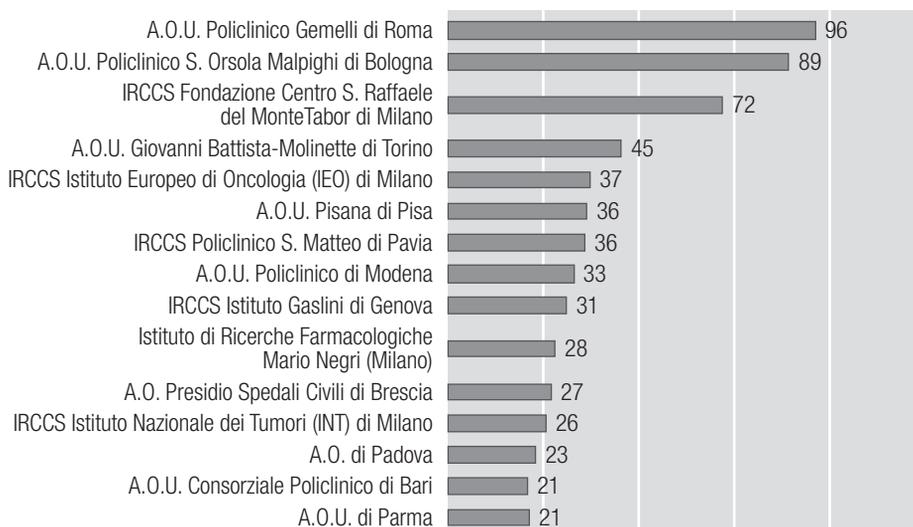
Figura 14.2 **Sperimentazioni per promotore profit nel periodo 2006-2010 (tot studi clinici 3.863)**



Nota: I primi 21 promotori *profit* (6,1%) finanziano il 60,2% delle sperimentazioni *profit* (2.383)

Fonte: OsSC (2011)

Figura 14.3 **Sperimentazioni per promotore no profit nel periodo 2006-2010 (tot studi clinici 3.863)**



Nota: I primi 25 promotori *no profit* su 216 gestiscono il 54,6% delle sperimentazioni *no profit* (1.480)

Fonte: OsSC (2011)

che sono più orientate verso la reumatologia, le malattie dell'apparato respiratorio e la dermatologia/chirurgia plastica. La maggior parte dei farmaci in *test* è di origine chimica, ma stanno crescendo gli studi su prodotti di natura biologica e tecnologica.

Le regioni italiane che contano il maggior numero di sperimentazioni nel periodo considerato sono, rispettivamente, la Lombardia (2.270), il Lazio (1.683), l'Emilia-Romagna (1.474) e la Toscana (1.309).

Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia e nell'Unione Europea presentano un *trend* negativo negli ultimi tre anni e – come evidenziato dalla successiva Tabella 14.1 – il peso degli studi condotti in Italia, sul complesso dell'Unione Europea, è in progressiva diminuzione: il 15,5% nel 2010 rispetto al 19,0% nel 2008.

Le sperimentazioni cliniche *profit*, in particolare, diminuiscono sensibilmente di numero in Italia – da 516 nel 2008 a 431 nel 2010 (Tabella 14.2) – mentre cresce, per contro, la loro rilevanza per il sistema italiano. Nel 2010 le sperimentazioni promosse da imprese farmaceutiche arrivano infatti a coprire il 65,3% del totale degli studi clinici condotti in Italia.

La pressione competitiva tra i diversi paesi tenderà in prospettiva presumibilmente ad aumentare in ragione dell'accresciuta rilevanza delle grandi multinazionali del farmaco nel sistema della ricerca clinica. I primi 21 promotori *pro-*

Tabella 14.1 **Numero di Sperimentazioni cliniche: confronto Unione Europea vs Italia (2008-2010)**

Anno	SC in UE	SC Italia	%Italia/UE
2008	4.618	878	19,0
2009	4.491	752	16,7
2010	4.193	660	15,7

Fonte: OsSC (2011)

Tabella 14.2 **Numero di Sperimentazioni cliniche: confronto *profit* e *no profit* (2008-2010)**

Anno	Profit	%	No profit	%	Totale
2008	516	58.8	362	41.2	878
2009	443	58.9	309	41.1	752
2010	431	65,3	229	34,7	660

Fonte: OsSC (2011)

fit – sui 347 totali operanti in Italia – finanziano il 60,2% delle sperimentazioni (Figura 14.2) e operano in maniera sempre più selettiva rispetto alla scelta dei centri e, quindi, dei paesi, agendo in una prospettiva globale. La percentuale di studi multicentrici condotti in Italia nel 2010 è arrivata a coprire l'83% del totale e di questi il 75,4% sono stati di tipo internazionale. L'Italia è stato il paese coordinatore di ricerche internazionali multicentriche solo nel 7,7% dei casi. Sempre nel 2010 le ricerche multicentriche condotte in Italia sono state coordinate dagli USA nel 21,7% dei casi e nel restante 41,1% dei casi da altri paesi UE. Anche questo dato presenta un *trend* decrescente per l'Italia secondo i dati OsSC (2011).

Come era logico attendersi, la percentuale maggiore di studi *profit* condotti in Italia si riferisce alla fase III – nel 2010 si attesta intorno al 42,1% del totale – e quindi a quella quota parte della ricerca clinica che precede immediatamente la fase di commercializzazione. In tale fase, il processo di ricerca può influenzare il percorso di *market access* del farmaco e diventa imprescindibile per l'autorizzazione in commercio in un dato paese. Gli studi di Fase I stanno comunque crescendo negli ultimi anni e circa l'80% di questi studi sono stati presentati da promotori commerciali.

In sintesi, da una prima analisi dei dati, è intuibile sia la crescita di importanza delle sperimentazioni *profit* nel nostro paese sia una relativa perdita di competitività dell'Italia rispetto ad altri paesi UE e, presumibilmente, nello scenario internazionale. Ciò nonostante molti dei centri italiani continuano a posizionarsi ai primi posti nei *ranking* di ricerca (SIR World Report, 2011).

14.3 Il ruolo delle sperimentazioni cliniche *profit* nella strategia delle aziende sanitarie italiane

Le sperimentazioni cliniche – *profit* e *no profit* – rappresentano un'attività istituzionale per le aziende sanitarie, indispensabile per poter offrire un'assistenza di qualità e rientrano pertanto a pieno titolo nella *mission* delle singole aziende, dei SSR e del SSN.

Come si è già avuto modo di evidenziare, sta progressivamente incrementando il peso delle sperimentazioni internazionali, multicentriche e promosse da soggetti *profit*, in particolare imprese farmaceutiche. Una certa «lontananza» (culturale e istituzionale) dei soggetti promotori rispetto alle aziende può spiegare la scarsa attenzione, a volte l'ostilità, che le direzioni mostrano nei confronti di questo tipo di attività, e la difficoltà a coglierne il legame con la *mission* aziendale. A ben vedere le sperimentazioni, se adeguatamente gestite, possono contribuire in maniera significativa al conseguimento delle finalità aziendali e, in particolare, al miglioramento della qualità.

La partecipazione a uno studio, infatti, permette di migliorare la padronanza della metodologia sperimentale e costituisce, per la pratica clinica, il modo migliore per imparare a usare bene una nuova molecola. Anche per il personale non medico il coinvolgimento in uno studio favorisce l'acquisizione di una mentalità sperimentale, utilizzabile in altri campi (ad esempio, nella comparazione di procedure assistenziali alternative). La sperimentazione clinica rappresenta pertanto un'occasione di aggiornamento e sviluppo professionale, ma sono rari i casi in cui le aziende attivano processi funzionali a tradurre le competenze acquisite dal singolo ricercatore in patrimonio aziendale. Il processo di ricerca, se adeguatamente gestito, può attivare un circuito di apprendimento più ampio di quello relativo alle sole competenze tecnico-professionali e può investire il livello dell'apprendimento organizzativo vero e proprio.

La ricerca, oltre a soddisfare il fabbisogno di crescita professionale può, inoltre, contribuire a valorizzare altre attese e vocazioni degli operatori. Se l'organizzazione riesce a creare un circolo virtuoso tra *reputation* del gruppo di ricerca e immagine aziendale può sviluppare un valore aggiunto apprezzabile, sia dai cittadini/pazienti nei processi di scelta delle strutture a cui rivolgersi, sia dai professionisti che possono essere trovati attraenti un contesto di lavoro scientificamente riconosciuto.

A questi indubbi vantaggi si aggiungono poi quelli economici. In linea generale, l'attenzione alla variabile economica dovrebbe costituire fattore strumentale e al contempo indispensabile per il perseguimento delle finalità istituzionali. È intuitivo che la valutazione di accettabilità o meno di una sperimentazione non dovrebbe essere basata unicamente sulla valutazione dell'aspetto economico: lo sviluppo della conoscenza e delle possibilità di diagnosi e cura rimangono variabili e obiettivi fondamentali, anche se non facilmente o significativamente

traducibili in grandezze economiche. Ciò non significa, evidentemente, trascurare il contributo che, in ogni caso, le risorse economiche possono apportare al perseguimento delle finalità. Così le direzioni aziendali dovrebbero considerare con più attenzione le opportunità di copertura dei costi di struttura spesso offerte dalle sperimentazioni e, in generale, governare meglio quelle variabili, come l'entità delle *investigator fee* o il controllo di gestione e la rendicontazione delle singole iniziative, che possono rendere le sperimentazioni vantaggiose per l'azienda anche solo rispetto alla dimensione economica strettamente intesa.

14.4 Il punto di vista delle imprese promotrici e il posizionamento delle aziende italiane

Nel 2010 le imprese del farmaco hanno investito in R&S in Italia 1.240 milioni di euro (+1,6% rispetto al 2009). La distribuzione degli investimenti per fase mostra che gli studi clinici rappresentano una parte rilevante del totale degli investimenti in R&S, ovvero il 58,6% (EFPIA, 2011). Tuttavia gran parte di tali investimenti si sta progressivamente spostando verso altri paesi dell'area UE rispetto all'Italia e aumenta, inoltre, la competitività dei paesi emergenti, i cosiddetti «BRIC» – Brasile, Russia, India e Cina – che stanno dimostrando di poter sottrarre quote di investimenti anche a paesi tradizionalmente forti come gli USA.

Al fine di rispondere al primo obiettivo di questo capitolo – ovvero identificare i fattori «attrattivi» per le imprese promotrici e che costituiscono variabili influenti nei processi decisionali di selezione delle aziende e delle unità in cui condurre le sperimentazioni – il gruppo di ricerca ha intervistato alcuni dei referenti delle imprese farmaceutiche impegnate nella ricerca clinica nel nostro paese (Angelini, GlaxoSmithKline, Novartis, NSH, MerckSerono) e ha coinvolto nello studio Quintiles, una delle principali CRO internazionali.

La successiva Tabella 14.3 sintetizza i principali criteri adottati dalle imprese per la selezione dei paesi e dei Centri in cui condurre attività di ricerca clinica, descritti nel prosieguo con l'indicazione del posizionamento del nostro paese e dei nostri Centri.

Oltre, ovviamente, alle considerazioni rispetto alle dimensioni del mercato «potenziale», un primo insieme di criteri da considerare per valutare l'attrattività di un paese e dei suoi Centri riguarda «l'efficienza» misurata dalle imprese promotrici attraverso quattro diversi parametri: pianificabilità, tempestività, qualità del dato e costi.

La «pianificabilità» e la «tempestività» sono entrambe strettamente dipendenti dalla dimensione temporale intesa, da un lato, come capacità di rispettare la programmazione iniziale e, dall'altro, come rapidità nei tempi di attivazione dello studio e di reclutamento pazienti. Considerato che le imprese farmaceuti-

Tabella 14.3 **Criteri adottati dalle imprese per la selezione dei paesi e dei Centri in cui condurre attività di ricerca clinica**

Dimensioni del mercato			
<ul style="list-style-type: none"> • Popolazione • Incidenza delle patologie • Consistenza obiettivi di reclutamento • Dimensione del mercato (domanda) 			
Efficienza			
Pianificabilità	Tempestività	Qualità del dato	Costi
<ul style="list-style-type: none"> • Costanza, standardizzazione e certezza dei tempi di risposta dei diversi Centri nel paese • Percentuale di centri attivi negli studi ma non arruolanti • Capacità di arruolamento dei centri 	<ul style="list-style-type: none"> • Start up duration: tempi complessivi di attivazione dei Centri coinvolti nel paese • Tempi di reclutamento pazienti 	<ul style="list-style-type: none"> • Costi del data cleaning • Queries • Dati non valutabili 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo della gestione della sperimentazione • Costo per paziente
Qualità			
Risorse	Strutture	Meccanismi operativi	Gestione del farmaco
<ul style="list-style-type: none"> • Qualità della produzione scientifica • Esperienza dello staff • Meccanismi di coinvolgimento dello staff nello studio • <i>Reputation</i> e competenze dello sperimentatore principale • Proattività sperimentatore principale 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualità nelle cure • Qualità nella gestione dei documenti fonte • Location • Coordinamento tra sperimentatori e Comitato Etico 	<ul style="list-style-type: none"> • Aderenza al protocollo • Raccolta consenso informato • Registrazione eventi avversi 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedure di gestione del farmaco: conservazione, dispensazione • Adeguatezza strutturale della farmacia

che tendono a selezionare in prima battuta i paesi, e solo successivamente i Centri in cui condurre le sperimentazioni, l'Italia si caratterizza innanzitutto per una elevata variabilità nelle *performance* dei propri Centri e incertezza nella programmazione. Ciò è dovuto a ragioni sia di assetto strutturale sia di processo. Dal punto di vista dell'assetto strutturale, la principale peculiarità del nostro paese rispetto agli altri paesi UE è costituita dal numero di CE: 1 ogni 250.000 abitanti (per un totale di 245) rispetto a 1 ogni 500.000 abitanti in media negli altri paesi d'Europa. Oltre alla numerosità, un altro elemento differenziante, è la frammentazione del processo decisionale dovuto all'indipendenza dei Centri satellite coinvolti nel medesimo studio, rispetto al Centro coordinatore, nell'adozione e nel rispetto di procedure specifiche, che possono risultare pertanto anche molto diversificate nell'ambito del medesimo studio (ad esempio, per quan-

to riguarda le modalità e il modello adottato per il Consenso Informato). La combinazione di questi due elementi – numerosità e frammentazione – produce un'estrema variabilità delle valutazioni sui singoli Centri e incertezza a livello complessivo. Così se per molti studi (Lassalle *et al.*, 2011) l'Italia si ritrova tra i primi paesi per i tempi di attivazione dei Centri, e quindi anche di arruolamento pazienti, essa è, allo stesso tempo e per i medesimi studi, anche tra gli ultimi paesi a completare tale processo (cfr. Figura 14.4, Figura 14.5, Figura 14.6). Tuttavia ci sono altri indicatori della pianificabilità sui quali l'Italia risulta, al contrario, particolarmente performante: la percentuale di centri attivi negli studi ma non arruolanti⁴, pari a circa il 16% rispetto a una media Europea tra il 25-30%, e la capacità di arruolamento dei Centri misurabile in numero medio di pazienti per centro pari a 6,2, laddove molti paesi dei paesi europei non sono in grado di raggiungere una media di 4 (dati Quintiles).

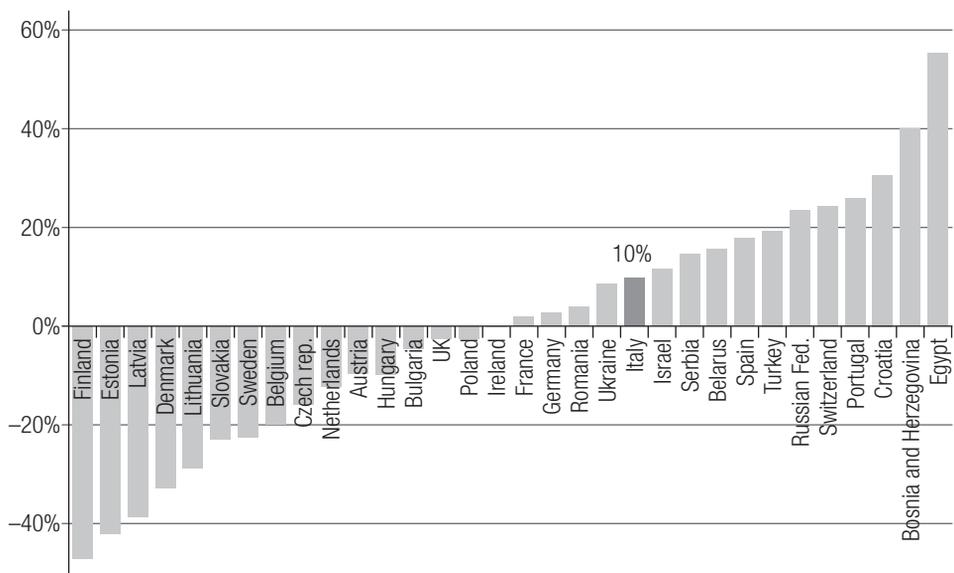
Osservando più nello specifico la dimensione dell'efficienza correlata alla tempestività – intesa come rapidità nella gestione della fase di *start up* e di reclutamento dei pazienti – va considerato che in Italia, a differenza di altri paesi UE, le tre fasi fondanti del processo di attivazione della sperimentazione (come precedentemente descritte al paragrafo 14.2.1) sono sequenziali, anziché essere condotte in parallelo, e ciò ha ovviamente un impatto negativo sull'efficienza complessiva. Analizzando le singole fasi nel dettaglio, per quanto riguarda la prima fase di approvazione da parte dell'Autorità Regolatoria, nel nostro paese risulta essere molto rapida in quanto sostanzialmente coincidente con l'approvazione del CE del Centro principale coordinatore (solo per gli studi di Fase I e le terapie avanzate è prevista anche l'approvazione dell'ISS). Diversamente, per quel che concerne l'approvazione da parte dei CE, e in particolare dei Centri satellite, i tempi tendono ad allungarsi e la variabilità risulta estremamente elevata: la mediana è di 40 giorni, ma le code superano anche i 365 giorni⁵. Tale variabilità è legata all'autonomia dei Centri nella definizione di procedure per l'approvazione degli studi. La terza e ultima fase – di negoziazione del contratto con gli sperimentatori e i Centri – risulta anch'essa estremamente variabile: l'Italia, a differenza ad esempio del Regno Unito, non ha uno standard di contratto nazionale e pertanto la performance in termini di tempestività è legata soprattutto alla diversa sensibilità verso le sperimentazioni delle direzioni delle aziende e alla capacità di coordinamento tra queste, CE e sperimentatori.

⁴ L'indicatore si riferisce alla percentuale di centri che, pur avendo manifestato l'intenzione di partecipare alla sperimentazione, non sono stati poi in grado di assicurare tutte le condizioni necessarie per una effettiva partecipazione, prima fra tutte l'arruolamento dei pazienti.

⁵ I dati rilevati dal 10° Rapporto nazionale sulle sperimentazioni Cliniche sono sottostimati perché per convenzione non tengono conto dei casi in cui l'approvazione supera i 365 giorni e considera come avvio della rilevazione il momento in cui viene sottoposta l'ultima versione del Protocollo al Comitato Etico: ad ogni richiesta di integrazione da parte dello stesso il «contatore» dell'Osservatorio si interrompe.

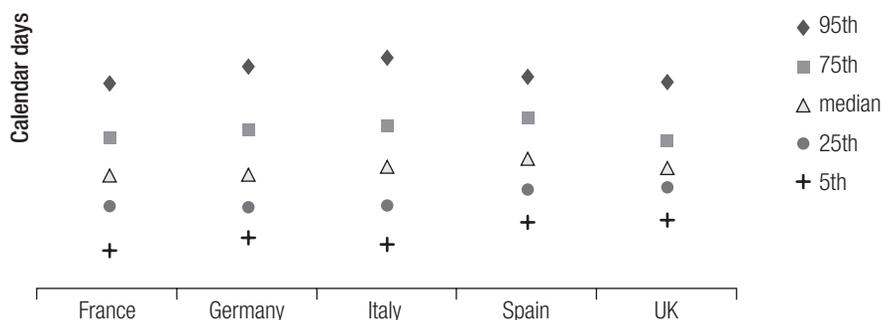
Rientra tra i parametri per valutare l'efficienza anche la variabile «qualità del dato», che implica per le imprese promotrici costi diretti di *data cleaning*, costi indiretti legati ai tempi di risoluzione delle *queries* e, infine, un costo «scientifico» dei dati non valutabili. Rispetto a questo elemento l'Italia si posiziona complessivamente meglio rispetto alla media mondiale.

Figura 14.4 **Mediana durata di *start up* sperimentazioni cliniche Italia vs EMEA (2010-2012)**



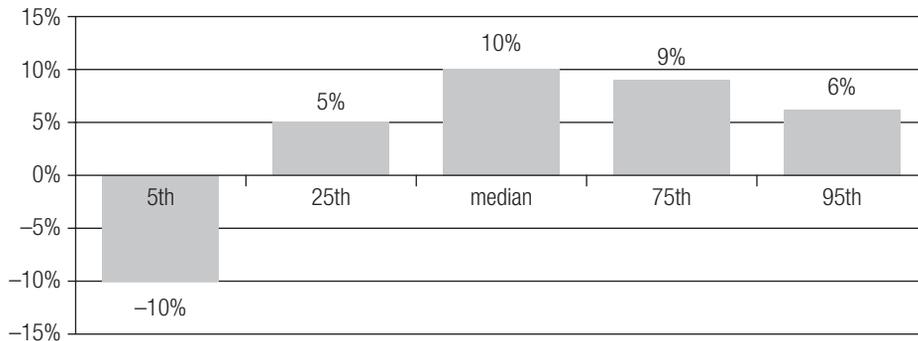
Fonte: dati Quintiles

Figura 14.5 **Performance durata di *start up* in percentili 5 principali paesi UE (2010-2012)**



Fonte: dati Quintiles

Figura 14.6 **Performance durata di *start up* in percentili Italia vs media paesi EMEA (2010-2012)**



Fonte: dati Quintiles

L'area dell'efficienza è completata, infine, dal costo della sperimentazione e, in particolare, dal costo/paziente per il quale, sebbene il nostro paese, secondo gli intervistati, si collochi su valori mediamente superiori alla mediana – Italia 7.600 euro vs mediana 6.800 euro –, ha valori nettamente più bassi dei principali paesi concorrenti sul mercato delle sperimentazioni (Germania 7.800 euro, UK 9.760, Stati Uniti 10.700 euro). Il finanziamento dello studio in Italia deve coprire: (1) gli oneri per il medicinale sperimentale – *Investigational Medical Product* (IMP) – e anche per i prodotti equivalenti – *Product Equivalent to the IMP* (PeIMP) – che vengono somministrati ai pazienti solo in virtù della partecipazione di questi ultimi alla sperimentazione; (2) i costi per le procedure medico-diagnostiche; (3) il compenso a paziente trattato (alcuni esempi sono proposti in Tabella 14.4) che comprende anche le spese generali (come, ad esempio, riscaldamento, condizionamento, costi fissi della farmacia, che sono mediamente pari al 30% del *fee* totale per paziente); e, infine, (4) i costi della valutazione del CE, in genere pagati separatamente. Possono inoltre essere previste ulteriori *fee* in contratti separati per alcuni servizi (ad esempio, di radiologia e anatomia patologica). Gli intervistati segnalano che in Italia raramente le direzioni generali delle aziende negoziano attivamente i termini economici per le sperimentazioni cliniche diversamente, ad esempio, da quanto accade in altri paesi UE. Nel determinare tale situazione, che porta il nostro paese ad avere un costo per la sperimentazione inferiore a quello dei principali concorrenti giocano, probabilmente, variabili diverse che si rinforzano vicendevolmente, quali: una scarsa percezione delle opportunità offerte dalle sperimentazioni, una difficoltà di governo delle stesse, una debolezza dei sistemi contabili nel tracciare i costi per paziente

Alle variabili di efficienza si intersecano le variabili legate al parametro «qualità» nella conduzione della sperimentazione. Esse si possono raggruppare in

Tabella 14.4 **Importi pagati a paziente per area terapeutica (2010-2012)**

Area terapeutica	Importo pagato a paziente in migliaia Euro (min-max)
Cardiologia/malattie cardiovascolari	2,8-11
Oncologia	3-30
Medicina Interna	2,75-11
Neurologia	3-18
Malattie del sistema respiratorio	6-10
Reumatologia	7,8-18,2
Malattie infettive	3,5-3,8

Fonte: dati Quintiles

quattro macro aree principali: (1) risorse, (2) struttura, (3) meccanismi operativi – per assicurare aderenza al protocollo, alle procedure di studio e alla normativa vigente – e, infine, (4) gestione del farmaco presso il centro.

Rispetto alla prima macroarea, quella relativa alle risorse, rientrano nella valutazione la qualità della produzione scientifica dello sperimentatore principale e dello staff, la pregressa, e certificata, esperienza di tutto lo staff nella partecipazione a *trials*, nonché i meccanismi di coinvolgimento dello staff nello studio, con l'evidenza del «training studio-specifico» per ogni persona coinvolta. Sono considerate poi molto rilevanti le procedure attivate dallo sperimentatore principale e le sue competenze: *oversight* sullo studio, conoscenza reale dello studio, degli emendamenti, dello stato di progressione dello studio. Si valuta, infine, la proattività dello sperimentatore principale e i meccanismi posti in essere per coordinarsi con il *Monitor-Sponsor-Medical Advisor*.

In merito alla seconda macro area di interesse per valutare la qualità – la struttura – tra le variabili fondamentali rientrano disponibilità, organizzazione e completezza dei documenti. Le imprese prestano particolare attenzione alla storia medica del paziente e a come questa viene registrata, oltre al fatto che vi sia evidenza documentata che tutti i criteri di inclusione/esclusione dei pazienti nello studio siano realmente verificati. Sempre rispetto alla documentazione, rientrano tra le variabili di valutazione della qualità i processi per la sua conservazione e, nello specifico, il luogo fisico di «deposito» delle cartelle cliniche e di tutta la documentazione correlata allo studio (archivio dello sperimentatore, *Investigator Site File e Pharmacy Binder*). Si valuta quindi la *location* nei suoi aspetti strutturali come, ad esempio, la presenza di armadi chiusi a chiave per la conservazione della documentazione e la presenza di stanze e spazi adeguati per il monitoraggio. Infine, tra le variabili inerenti la struttura, rientra la comunicazione del *Principal Investigator* con il Comitato Etico. In particolare, viene verificato che il processo sia attuato in forma regolare e continuativa per gestire in maniera efficiente eventuali deviazioni dal protocollo o anche per altre segnala-

zioni degne di nota. Viene inoltre verificato che il rapporto annuale sia inoltrato regolarmente al CE.

La terza macro area inerente la dimensione della qualità – quella dei meccanismi operativi – considera innanzitutto «la aderenza a tutte le procedure/istruzioni specifiche dello studio», inclusa la completezza e correttezza della compilazione delle schede raccolta dati (CRF), in sostanza che non si verifichino violazioni al protocollo e/o a quanto previsto dalla normativa vigente. Inoltre, la qualità come espressione della funzionalità dei meccanismi operativi, è legata alla revisione delle modalità di raccolta del consenso informato secondo quanto previsto dalle GDP. Questo controllo viene effettuato anche in caso di emendamenti al protocollo che determinano emendamenti al consenso informato. In questi casi, oltre alle modalità di raccolta del consenso, si verifica la tempistica di somministrazione del consenso informato ai pazienti (e cioè che l'ICF sia stato firmato alla prima visita utile e che non si siano determinati ritardi di nessun genere, soprattutto per emendamenti di *safety*). Rientra sempre nell'area dell'aderenza al protocollo la modalità di registrazione di Eventi Avversi e Eventi Avversi Seri (AE/SAE) in cartella clinica e in CRF. In particolare per i SAE si valuta che la notifica di un evento avverso sia avvenuta entro le 24 ore da quando il centro è venuto a conoscenza dell'evento. Per gli AE, invece, viene verificato che in cartella clinica sia sempre documentata la severità e la correlazione con il farmaco sperimentale.

Rispetto alla quarta macro area della qualità – la gestione del farmaco – le imprese promotrici valutano in primo luogo l'aderenza al protocollo e, quindi, la conservazione in adeguate condizioni e in luoghi con accesso limitato e controllato. Si controlla che il farmaco sia sempre dispensato correttamente ai pazienti inseriti nello studio (specialmente per studi in «doppio cieco» si richiede che non sia mai stato dispensato un *kit* diverso da quello assegnato al paziente). Rientra nella macro area della gestione del farmaco anche l'adeguatezza strutturale della farmacia, dei processi e della documentazione relativa alla gestione e al flusso del farmaco sperimentale all'interno del Centro.

Su tutte quattro queste macro aree di valutazione della qualità, l'Italia si caratterizza per un'estrema variabilità tra Centro e Centro. In particolare sono pochi i modelli organizzativi strutturati e funzionali a garantire un'adeguata disponibilità di spazi, tempi e figure con appropriata formazione dedicate alla ricerca, sia in termini di professionalità mediche, sia infermieristiche, di *data manager* e così via.

Il posizionamento sulla dimensione «qualità» dell'Italia è comunque percepito complessivamente «positivo» dalle imprese intervistate, che d'altra parte tendono a concentrare gli studi su pochi Centri selezionati: negli ultimi 5 anni 862 centri hanno partecipato a sperimentazioni, ma i primi 5 hanno coperto il 62% degli studi e ne hanno coordinati il 33%.

Complessivamente, in sintesi, il nostro paese sta perdendo competitività, nonostante alcuni indicatori siano positivi, soprattutto per un'incapacità di fare sistema all'interno delle aziende sanitarie e tra le aziende sanitarie, incapacità che

compromette soprattutto l'immagine della sperimentazione clinica in Italia, paese che viene percepito come farraginoso, complesso in termini di procedure, frammentato e variabile. Secondo le imprese farmaceutiche i positivi tentativi di razionalizzazione posti in essere da alcune regioni virtuose, a partire dalla Toscana, nonostante abbiamo un impatto positivo sulle performance dei centri locali – nei centri della Regione Toscana, a seguito dell'introduzione del testo unico di convenzione economica per la sperimentazione clinica (secondo i dati di Quintiles) si è verificata una riduzione del 32% nei tempi di negoziazione dell'accordo economico (cfr. § 14.5.2) – non sono tuttavia sufficienti. Come già più volte sottolineato la prospettiva delle multinazionali del farmaco, rispetto alla selezione dei Centri, guarda innanzitutto al paese nel suo complesso e non ai singoli sistemi regionali o locali che lo compongono.

14.5 Le sperimentazioni cliniche nell'esperienza delle aziende sanitarie italiane

Per approfondire la conoscenza delle prassi emergenti e mappare le principali linee d'innovazione, nella prospettiva di accrescere le opportunità di investimento delle imprese e migliorare il grado di rispondenza delle sperimentazioni alle finalità delle aziende sanitarie, il gruppo di ricerca ha analizzato tre esperienze ritenute significative: un caso regionale e due casi aziendali.

Il caso regionale è quello della Regione Toscana che in un lasso relativamente breve di tempo è riuscita a conseguire risultati apprezzabili nello sviluppo delle sperimentazioni cliniche *profit* attraverso una azione costante nei confronti delle sue aziende. I due casi aziendali – quello dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e quello dell'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) di Mendola – sono stati selezionati per la loro diversa collocazione geografica e, in analogia con il caso toscano, per la presenza di alcuni tratti significativi:

- ▶ l'orientamento alla sperimentazione e una cultura aziendale di attenzione alle dimensioni di performance rilevanti;
- ▶ la strutturazione organizzativa, con l'attivazione di responsabilità e altri strumenti e risorse specificamente dedicati alla sperimentazione clinica;
- ▶ il *commitment* interno, che si manifesta nella più ampia aderenza degli operatori dell'azienda e nell'evidenziazione di risultati significativi.

La ricostruzione dei casi si è avvalsa di interviste dirette ai principali attori di rilievo oltre a un'analisi di materiale documentale. Per ciascuna delle realtà indagate sono stati esaminati i meccanismi generali di funzionamento e approfondite alcune soluzioni originali in termini di approcci, strumenti e ruoli.

Come detto i casi mostrano, da punti di vista diversi, una capacità di intervento sulla gestione delle sperimentazioni, ma, al contempo, hanno consentito di mettere meglio a fuoco alcuni problemi tipici legati alle attività in questione, in parte già emersi nelle interviste con le imprese promotrici. Per cogliere meglio il contributo che i casi possono offrire è opportuno partire dai problemi (§ 14.5.1), focalizzando la successiva descrizione dei casi sulle pratiche adottate e i risultati conseguiti.

14.5.1 Fasi e criticità nella gestione delle sperimentazioni

L'analisi condotta ha permesso innanzitutto una sistematizzazione delle fasi del processo di gestione delle sperimentazioni cliniche *profit* (Tabella 14.5) rispetto alle quali è possibile poi collocare alcune criticità. Di seguito si riassumono i principali punti di attenzione emersi nel corso della ricerca e che rappresentano le linee di intervento prioritarie delle aziende analizzate rivolte, *in primis*, alla riduzione dei tempi e al miglioramento degli altri parametri di efficienza.

Problemi relativi alle tempistiche. Generalmente i tempi di rilascio e accettazione dei pareri unici (PU) da parte dei CE si sono significativamente ridotti negli ultimi anni in tutti i contesti, sebbene con *performance* molto diversificate. Rimane l'incertezza sui tempi di ottenimento di tutte le autorizzazioni nei casi di sperimentazioni multicentriche e quindi di loro effettivo avvio.

Arruolamento pazienti. I Centri, soprattutto quelli secondari, spesso non sono sufficientemente organizzati rispetto alla fase di arruolamento dei pazienti e non sempre possono contare sull'apporto motivato e consapevole di colleghi e collaboratori, in grado di segnalare i possibili candidati giunti alla loro osservazione.

Raccolta dati. È una questione critica soprattutto per la qualità del dato, che deve innanzitutto dare garanzia di conformità con quanto previsto nel protocollo di ricerca (scheda di rilevazione) e di precisa corrispondenza con le registrazioni sanitarie (ad esempio, cartelle cliniche e referti). L'attività di raccolta dati è strettamente connessa all'attività assistenziale e necessita di frequenti interlocuzioni con le diverse figure professionali e unità organizzative coinvolte nell'assistenza (ad esempio, farmacia o laboratorio). Il costo del *data clearing* ha peraltro raggiunto livelli altissimi per le imprese promotrici e la presenza di personale esperto e qualificato può costituire un fattore critico. È tuttavia raro che le aziende sanitarie dispongano di professionalità o di strutture dedicate per questa attività, che tende piuttosto a sovrapporsi con altri impegni di routine o, come più spesso accade, necessitare il ricorso a forme occasionali di prestazione di servizio.

Manca di una cultura delle sperimentazioni. Lo scarso interesse per questo tipo di attività da parte delle direzioni generali delle aziende si traduce in carenza, se non assenza, di visione strategica e capacità operativa e sta spingendo al-

cune regioni più di altre a esercitare un'azione maggiormente propulsiva. Negli intenti legislativi delle regioni delle aziende oggetto di osservazione (Toscana, Emilia-Romagna e Lombardia) emerge con chiarezza la preoccupazione di identificare un interlocutore di riferimento per le imprese e/o di promuovere l'istituzione di *board* dedicati. Non è poi un caso che un'attività ritenuta marginale dagli stessi vertici delle aziende lo sia anche per i medici impegnati nell'assistenza, che possono incontrare crescenti difficoltà nel conciliare l'attività clinica del reparto con i colloqui, gli incontri e gli adempimenti richiesti dalle sperimentazioni cliniche, risultando poco motivati a contribuire alla buona riuscita del lavoro di ricerca.

Malfunzionamenti burocratici e amministrativi. Si segnalano, in particolare e paradossalmente, ritardi nella fatturazione alle imprese promotrici (il che, peraltro, allunga i tempi di chiusura formale degli studi) e l'incertezza nelle modalità di attribuzione delle quote e/o nella distribuzione dei compensi. Non tutte le aziende hanno regolamenti precisi e a ciò si aggiunge la controversa questione delle modalità di remunerazione ai medici. Le informazioni relative al compenso degli sperimentatori sono di norma contenute nel protocollo di studio e la normativa indica che il parere del CE debba tenere conto anche di tali compensi. Nella pratica, tuttavia, esiste un'ampia variabilità tra le aziende nella definizione della retribuzione che riceve direttamente lo sperimentatore, la parte assegnata al reparto sede di sperimentazione (che ha ricadute per tutti i suoi operatori medici, e non, mediante programmi di aggiornamento, borse di studio, attrezzature, ecc.) e la parte che rimane a disposizione dell'azienda nel suo insieme.

Alla luce dei limiti dei sistemi contabili e della cultura economica che caratterizzano le aziende sanitarie, una nota a parte merita la questione del *costing* sia nella prospettiva *ex ante* (*pricing*, verifica della condizione di copertura dei costi sostenuti e dei livelli di convenienza economica) sia nella prospettiva *ex post* (anche in relazione alla distribuzione dei compensi) (Del Bene, 2010). Un'analisi anche sommaria delle bozze di convenzione fra l'azienda sanitaria e l'impresa promotrice, documento fondamentale valutato dai CE ai fini dell'approvazione, mostra spesso la scarsa consistenza e affidabilità delle informazioni e delle analisi economiche. Tale debolezza è particolarmente critica quando si considera che le analisi in questione sono indispensabili per:

- ▶ la valutazione del rispetto delle normative nazionale e regionali, quando richiedono che le sperimentazioni *profit* non provochino aggravii di costi per il SSN e quindi la necessità di individuare esattamente i costi a carico dell'azienda piuttosto che del promotore;
- ▶ la valutazione dell'impatto economico, valutazione che dovrebbe supportare il processo decisionale sulla allocazione delle risorse da parte delle aziende;
- ▶ la gestione dei rapporti con i promotori delle sperimentazioni, in quanto sorreggono le negoziazioni per determinare le *investigator fee*.

Tabella 14.5 **Le fasi del processo di gestione delle sperimentazioni cliniche profit**

Stesura protocollo	start up Predisposizione del piano di sperimentazione (definizione del protocollo di ricerca, scheda raccolta dati, polizza assicurativa, modulo consenso informato e proposta di convenzione economica) con la formulazione della domanda da parte del promotore, eventualmente supportato da una CRO.
Presentazione protocollo	1 Ricevimento della proposta da un promotore esterno, che ha la necessità di essere valutata alla luce sia dell'impatto economico sia dell'impatto sui pazienti e sui loro diritti.
Valutazione pre CE	2 Valutazione preliminare della proposta (effettuata solitamente dalla segreteria tecnico-scientifica o dal centro principale di riferimento, il cosiddetto <i>Principal Investigator</i>).
Valutazione CE	3 Realizzazione di un'analisi economica della sperimentazione focalizzata alla individuazione dei costi in relazione agli eventuali proventi (tutte le spese aggiuntive per interventi non rientranti nell'ambito della normale pratica clinica non possono gravare sul SSN e devono essere coperti dal promotore <i>profit</i>).
Valutazione post CE	4 Valutazione da parte del CE, rilascio del PU del CE del centro coordinatore ed accettazione/rifiuto del PU dei CE dei centri satellite.
Autorizzazione	5 L'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente (la direzione generale o sanitaria delle aziende) sia del centro di riferimento principali sia dei Centri satellite.
Stipula convenzione	6 La predisposizione degli atti autorizzativi formali (delibere e/o contratto).
Monitoraggio	7 L'inizio della sperimentazione (reclutamento pazienti e avvio raccolta dati).
Conclusioni della ricerca	9 Il monitoraggio della sperimentazione e la valutazione del suo stato di avanzamento effettuata dal centro di riferimento principale che raccoglie e analizza i dati raccolti nei diversi centri sede di sperimentazione (<i>repository database</i> e randomizzazione).
	10 La chiusura della sperimentazione, la valutazione finale e il report corrispondente (il promotore – proprietario in linea di principio dei dati dalla sperimentazione – ha l'impegno di divulgare in ogni caso i risultati, indipendentemente dal fatto che siano stati raggiunti o meno gli obiettivi primari e secondari dello stesso).
	11 L'acquisizione dei ricavi (fatturazione) e la loro ripartizione tra i diversi percettori (CE, aziende, unità organizzative e sperimentatori).

14.5.2 Il livello regionale: il caso della Regione Toscana

La Regione Toscana è da alcuni anni impegnata nella promozione e nel supporto alle sperimentazioni cliniche nelle aziende del SSR. Tale impegno nasce dalla convinzione che le attività di ricerca non solo siano l'indispensabile premessa per assicurare nel tempo alla popolazione possibilità di cura sempre più efficaci, ma aiutino anche le organizzazioni sanitarie a mantenere e migliorare i propri livelli di qualità ed efficacia dell'assistenza. Lo stimolo a intervenire sugli aspetti più propriamente amministrativi e gestionali delle sperimentazioni cliniche – ancora in gran parte trascurati dalla legislazione nazionale più attenta agli aspetti di garanzia e trasparenza – sono frutto di un confronto avviato nel 2006, su iniziativa dell'allora assessore alla sanità, con alcune imprese farmaceutiche

operanti nel territorio. Si è così sviluppata l'idea alla base del protocollo di intesa (DGR 788/2006) in cui la Regione si impegnava a garantire tempi più rapidi e le imprese farmaceutiche maggiori investimenti in ricerca per le aziende sanitarie del SSR.

La iniziale e più intensa azione di stimolo del livello regionale si è concentrata in particolare sulle fasi a monte dell'avvio di una sperimentazione clinica. Tra gli interventi più significativi in tal senso, si segnala:

- ▶ l'adozione di un contratto standard (che è stato firmato dalle principali imprese farmaceutiche promotrici, tra cui: Amgen, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, Lilly, Sanofi-Aventis, Roche);
- ▶ la definizione di una durata massima di svolgimento del processo decisionale delle aziende sull'avvio di una sperimentazione clinica, con l'introduzione di un correlato sistema di monitoraggio.

Nel tempo i comportamenti aziendali si sono modificati e si sono diffuse alcune *best practice*. L'iter di approvazione è progressivamente migliorato e i tempi medi per l'attivazione dei Centri – calcolati a partire dall'invio della richiesta del promotore fino all'ottenimento di tutte le autorizzazioni (approvazione etica e contratto autorizzazione amministrativa) – risultano attualmente tra i più bassi a livello nazionale (in Toscana 3,1 mesi, in Italia 5,8 mesi).

L'intenso dialogo con tutti i soggetti interessati ha fatto successivamente maturare la convinzione che una più netta assunzione di responsabilità sul tema da parte dei vertici aziendali, insieme ad un innalzamento delle competenze disponibili, rappresentassero gli elementi fondamentali per rendere il SSR sempre più aperto all'innovazione e affidabile sul terreno della qualità ed efficacia delle cure. Gli indirizzi contenuti nel DGR 81/2009 (Riquadro 14.2) assumono questa prospettiva e sono espressione della volontà regionale di far cogliere alle proprie aziende le opportunità offerte dalla ricerca e dall'innovazione. La formalizzazione di una rete di facilitatori in ogni azienda sanitaria (ospedaliero-universitaria o territoriale) individuati a livello dell'alta direzione (DG o DS) ha l'obiettivo di favorire la partecipazione delle aziende alle sperimentazioni cliniche.

L'insieme delle iniziative avviate dal livello regionale ha consentito di migliorare significativamente l'attrattività del sistema regionale e raggiungere alcuni importanti risultati:

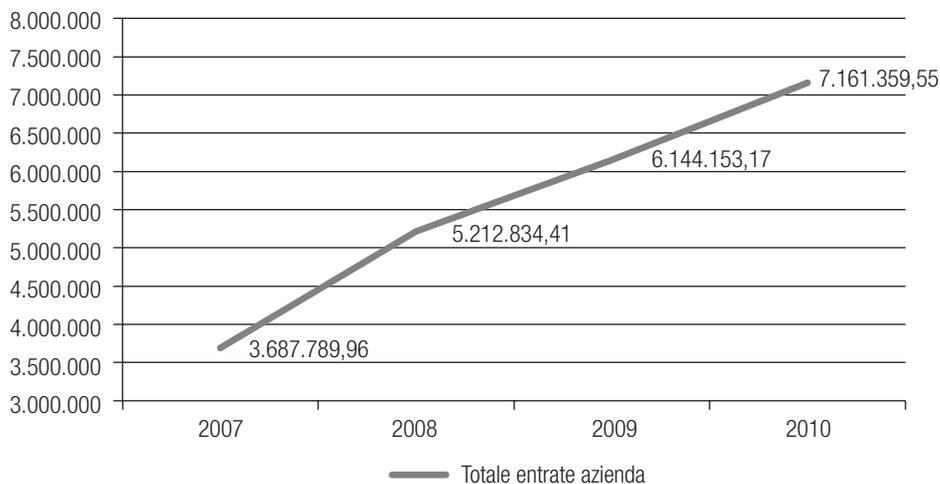
- ▶ aumentare negli anni i ricavi per il SSR a seguito della realizzazione di sperimentazioni cliniche (Figura 14.7);
- ▶ aumentare la partecipazione delle aziende sanitarie alle sperimentazioni cliniche agevolando quindi la partecipazione a processi di innovazione e di aggiornamento delle competenze;

Riquadro 14.2 **DGR 81/2009 «Indirizzi alle Aziende Sanitarie per promuovere le sperimentazioni cliniche attraverso il miglioramento di percorsi di qualità»**

La Giunta Regionale [...] a voti unanimi delibera di approvare i seguenti indirizzi da fornire alle Aziende Sanitarie per promuovere le sperimentazioni cliniche attraverso il miglioramento di percorsi di qualità:

- In ogni azienda sanitaria è individuato nella persona del Direttore Generale o, previa delega di quest'ultimo, del Direttore Sanitario o del Direttore Amministrativo, il responsabile dell'attività di facilitazione e supporto per la conduzione di sperimentazioni cliniche presso le proprie strutture. Dell'eventuale delega è data comunicazione alla competente struttura della Giunta Regionale entro il 28 febbraio 2009;
- Per il miglior svolgimento di tale attività sono attivati percorsi formativi per tutte le aziende sanitarie, coordinati a livello regionale. Il responsabile dell'attività collabora per la miglior riuscita delle iniziative formative;
- Il responsabile inoltre ottimizza e utilizza personale dell'azienda sanitaria già coinvolto, a qualunque titolo, nelle sperimentazioni cliniche. Qualora si avvalga di nuovo personale o di una nuova struttura di supporto, deve comunque operare in costante coordinamento e nel rispetto di funzioni già assegnate dalla normativa nazionale e regionale ad altri organismi, in particolare ai Comitati Etici, alle loro segreterie, e laddove costituiti, ai Centri di Coordinamento della Ricerca Clinica (DGR 731 del 22.9.2008 allegato A punto 2.4) ed ai *Clinical Trial Quality Team* (nota AIFA del 23.4.2008);
- Infine il soggetto responsabile cerca il maggior coinvolgimento e il più alto livello di condivisione con gli sperimentatori della propria azienda, mantiene un proprio monitoraggio sugli aspetti gestionali e amministrativi degli adempimenti contrattuali con i promotori, nonché facilita il monitoraggio dei Comitati Etici sugli aspetti legati alle *Good Clinical Practices*.

Figura 14.7 **Totale entrate per sperimentazioni cliniche della Regione Toscana (in Euro)**



Fonte: Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà Regione Toscana (dati di sintesi raccolti dai *fixer*)

- ▶ rendere possibile, attraverso i ricavi delle sperimentazioni cliniche profit, la realizzazione di sperimentazioni *no profit*;
- ▶ porre l'attenzione delle Direzioni Generali al tema dell'innovazione e alla necessità di gestirne le ricadute anche interne, in termini di diffusione di competenze e di tecnologia (inclusi i farmaci).

Più recentemente, la Regione Toscana ha ritenuto anche di affiancare ai facilitatori aziendali alcune figure più operative, i cosiddetti *fixer*, che in ogni azienda – in numero di 2 nelle ASL e 3 nelle AOU – hanno il compito di supportare i processi interni di partecipazione alle sperimentazioni cliniche, individuare le eventuali criticità e avviare azioni di miglioramento. I *fixer* delle diverse aziende, complessivamente in un numero di 40 circa, hanno partecipato a un percorso formativo avviato alla fine del 2009 e finalizzato a creare una base omogenea di conoscenze sulle sperimentazioni cliniche. Le iniziative regionali che hanno maggiormente coinvolto il gruppo dei *fixer* sono state volte a due realizzazioni:

- ▶ la progressiva istituzione di funzioni aziendali specificamente dedicate al supporto delle sperimentazioni cliniche come, ad esempio, l'«Unità di ricerca clinica» dell'AUSL 4 di Prato o il «Centro di coordinamento dei processi di ricerca aziendali» dell'AOU Senese o, ancora, il «*Clinical Trial Quality Team*» dell'AUSL 6 di Livorno;
- ▶ l'attivazione di nuove figure professionali quali, ad esempio, *data manager*, infermieri di ricerca, farmacista dedicato e altre che nell'intenzione del regolatore regionale dovranno assumere un loro specifico ruolo e rilevanza per un più fattivo supporto alle sperimentazioni cliniche.

Il miglioramento del sistema di governo dei costi è attualmente al centro dell'agenda della rete regionale dei *fixer* voluta dalla Regione. Il tema della corretta valorizzazione dei costi collegati a una sperimentazione clinica è essenziale per diversi ordini di ragioni:

- ▶ per la scelta di autorizzazione del CE (tutti i costi generati dalla sperimentazione clinica *profit* devono essere coperti dal contributo del promotore esterno);
- ▶ per valutare la sostenibilità delle sperimentazioni cliniche *no profit*, che gravano sul bilancio aziendale e che quindi è necessario quotare correttamente;
- ▶ per consentire una più corretta ripartizione dei ricavi da destinare, da una parte, a copertura dei costi e, dall'altra, ad alimentare i fondi a disposizione dell'azienda, delle unità operative impegnate a vario titolo, del personale direttamente o indirettamente coinvolto.

Le linee regionali di indirizzo in corso di elaborazione – presentate e discusse in occasione dell'ultimo incontro di coordinamento del 15 maggio 2012 – escludo-

no, per una precisa scelta metodologica, la definizione di una procedura rigidamente strutturata e mirano piuttosto a fornire indicazioni generali di supporto e di orientamento a tutti gli attori interessati (clinici, sanitari e amministrativi) rispetto alle quali potranno convivere impostazioni operative differenti da azienda ad azienda. Le 16 aziende sanitarie toscane e le due istituzioni finalizzate – Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) e Fondazione Toscana G. Monasterio – mostrano in effetti un diverso stato di avanzamento e di consolidamento sia delle pratiche che dei sistemi di controllo delle sperimentazioni cliniche. Ciò significa, da un lato, che è possibile un percorso di trasferimento di competenze e di *best practice* da un'azienda ad un'altra e, dall'altro, che è anche importante rispettare tali differenze, che rispecchiano spesso situazioni di successo interno e risposte a situazioni contingenti. L'attenzione del tavolo regionale si focalizza in particolare sul tema della stima e valutazione iniziale (della formulazione del preventivo o del budget), mentre non approfondisce il tema della raccolta e rendicontazione dei costi, che dipende in ogni azienda dai rispettivi sistemi di contabilità analitica e/o di controllo di gestione. L'altra questione affrontata è quella della ripartizione dei proventi che differenzia in modo più sostanziale le sperimentazioni *profit* da quelle *no profit*. In effetti, l'utilizzo del compenso è questione spesso non regolata e che può influire sulla possibilità di portare avanti le sperimentazioni da parte di una singola azienda. Nella prospettiva regionale il riconoscimento dell'impegno profuso e del lavoro svolto, i positivi riflessi in termini di migliori condizioni di svolgimento dell'attività, lo sviluppo delle risorse a disposizione, sono tutti elementi che possono costituire ricaduta tangibile delle sperimentazioni effettuate e stimolo alla partecipazione. La declinazione di criteri di remunerazione costituisce uno strumento tecnico utile per formalizzare e rendere nota la ripartizione del compenso (Tabella 14.6). Ciò presuppone tuttavia l'esistenza di un accordo circa la filosofia e i relativi obiettivi che informano l'utilizzo del compenso. Si pone inoltre il problema di valutare l'entità delle varie voci di riparto e la titolarità delle decisioni relative (Figura 14.8).

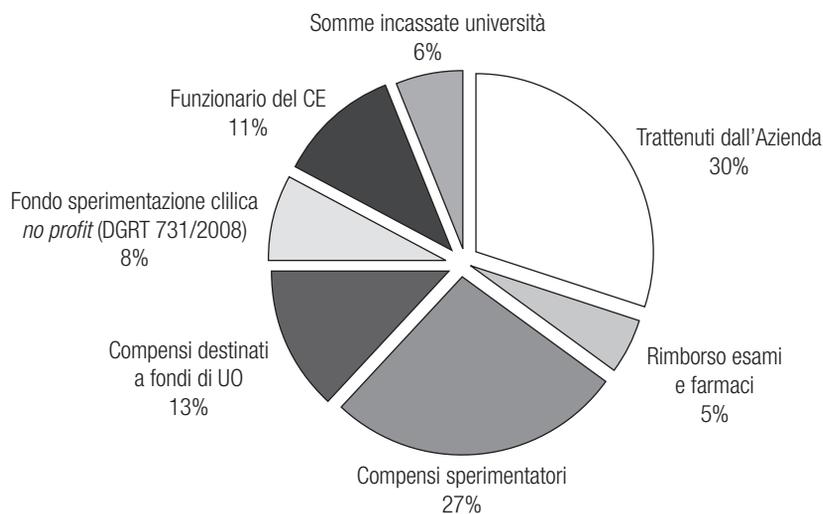
Tabella 14.6 **Percentuali per la ripartizione dei proventi**

Ripartizione proventi SC	Range di variabilità
Quota per l'azienda e i Comitati Etici aziendali	20-30% del totale
Quota destinata al fondo aziendale per gli studi non profit (comma 3 art. 2 Decreto 17 dicembre 2004)	10-15%
Quota destinata fondo di reparto appositamente costituito	70-65% per il fondo di reparto appositamente costituito

NOTA: Ogni Azienda, sentito il proprio CE, dovrebbe stabilire preliminarmente con atto autonomo se i proventi dovranno essere interamente dedicati al fondo di reparto o se potranno essere ripartiti, in una quota da definire, anche tra i ricercatori che hanno effettivamente partecipato alla ricerca

Fonte: «Indirizzi per la risoluzione di alcune criticità in materia di sperimentazione clinica», Commissione Regionale di Bioetica

Figura 14.8 **Destinazione fondi da sperimentazione *profit* della aziende della Regione Toscana (dati 2010)**



Nota: Media delle distribuzioni tra le varie destinazioni per azienda, calcolata tra le aziende che hanno fornito i dati

Fonte: Direzione Generale Diritto alla Salute e Politiche di Solidarietà Regione Toscana (dati di sintesi raccolti dai *fixer*)

14.5.3 L'IRST⁶ e il «modello» di governance dell'Area Vasta Romagna

L'esperienza dell'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST) è di particolare interesse sia per le soluzioni sviluppate a sostegno della centralizzazione della funzione di ricerca e innovazione a livello di Area Vasta Romagna (AVR) – introdotta a seguito della DGR 1066/2009 – sia per l'elevato coordinamento strutturale raggiunto nel più specifico ambito oncologico delle sperimentazioni cliniche.

Il modello implementato si basa su un processo di valutazione e approvazione a due livelli in cui un Comitato medico scientifico verifica l'originalità, la rilevanza scientifica e la trasferibilità alla pratica clinica dei progetti di ricerca prima del

⁶ L'IRST di Meldola nasce nel 2000 come sperimentazione gestionale pubblico-privato su iniziativa dell'Istituto Oncologico Romagnolo (IOR), di quattro ASL (Forlì, Ravenna, Rimini, Cesena), del Comune di Meldola e di 5 Fondazioni bancarie. Ha cominciato la sua attività nel 2007, all'interno delle strutture del vecchio ospedale civile di Meldola, ed è interamente dedicato alla cura e alla ricerca clinica, biologica e traslazionale oltre che alla formazione in campo oncologico. Nel 2009 inizia il regime di funzionamento ordinario (DGR 1962/2009). Recentemente (aprile, 2012) è stato riconosciuto quale IRCCS.

Tabella 14.7 **Confronto dati CE per accettazione/rifiuto Pareri Unici (PU) e tempi mediani di rilascio**

Comitato Etico	2007	2008	2009	2010	Totale		
	accettaz./ rifiuto PU	% sul complessivo dei 245 CE	Tempo medio gg				
1 CE di Area vasta Romagna e IRST di Meldola	100	106	116	99	421	2,3	43
2 CE AOU San Martino di Genova	109	95	101	69	374	2,0	85
3 CE delle Aziende Sanitarie dell'Umbria di Perugia	79	114	91	87	371	2,0	43
4 CE dell'Azienda Umberto I di Roma	95	89	93	85	362	2,0	38
5 CE dell'AO Universitaria Careggi di Firenze	98	87	85	79	349	1,9	49
6 CE della Provincia di Modena	87	93	89	74	343	1,9	62
7 CE dell'AO Universitaria Policlinico S. Orsola Malpighi di Bologna	106	81	99	57	343	1,9	27

Fonte: OsSC (2011)

loro invio al CE unico di AVR⁷, che è fra i più attivi in Italia per il numero di accettazione/rifiuto di PU (Tabella 14.7). L'introduzione del Comitato medico scientifico nel processo che conduce all'avvio delle sperimentazioni cliniche ha prodotto un netto miglioramento della qualità degli studi proposti al CE, con un sostanziale azzeramento dei pareri negativi per i progetti presentati dall'IRST.

L'assetto di *governance* per la funzione di ricerca e innovazione dell'AVR è precisato in uno specifico documento di iniziativa dell'IRST accolto dal tavolo di lavoro delle direzioni sanitarie che, come già ricordato all'inizio del paragrafo, segue la DGR 1066/2009 che già contiene dettagliati elementi di indirizzo (Riquadro 14.3).

Il documento «Coordinamento di AVR e infrastruttura di sostegno per la ricerca e l'innovazione» definisce le modalità per rendere concrete le sinergie tra

⁷ Si tenga conto che, a partire dalla fine del 2006, la Regione Emilia-Romagna ha scelto di istituire (con l'eccezione dell'area metropolitana di Bologna) CE di livello provinciale, comprendenti l'Università, laddove presente, e di realizzare nell'Area vasta Romagna un unico CE che ha in carico l'attività di ricerca delle 4 Aziende sanitarie e dell'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori (IRST).

Riquadro 14.3 Sintesi dei passaggi chiave e delle novità introdotte dalla DGR 1066/2009 della Regione Emilia Romagna

Obiettivi generali:

- Chiarire sul piano concettuale il significato dell'integrazione tra ricerca e assistenza.
- Definire nodi e funzioni di una rete regionale per la ricerca e l'innovazione.
- Fornire elementi di indirizzo per la *governance* delle attività di ricerca e innovazione.
- Individuare le iniziative dell'azione regionale nei prossimi anni.

Quattro fasi per governare la ricerca e l'innovazione:

1. *Esplorare e conoscere*: individuare precocemente le innovazioni emergenti (*horizon scanning*); esaminare i contesti assistenziali per individuare i temi che necessitano di ricerca e di innovazione (*environmental scanning*).
2. *Programmare e progettare*: individuare quali azioni vanno intraprese (Piani aziendali per la ricerca e l'innovazione).
3. *Fare ricerca*: avviare iniziative di ricerca in coerenza con quello che emerge nelle due fasi precedenti.
4. *Organizzare e gestire*: creare una infrastruttura organizzativa, favorire comunicazione e disseminazione dei risultati, vigilare sull'integrità della ricerca.

Cinque azioni da intraprendere in Azienda:

1. Predisporre strumenti aziendali per la *governance* della ricerca e dell'innovazione.
2. Costruire una anagrafe aziendale della ricerca e un archivio della documentazione scientifica prodotta.
3. Costituire un *board* aziendale per la ricerca e l'innovazione
4. Valorizzare i professionisti e sostenere le attività di ricerca.
5. Regolamentare i rapporti con i finanziatori esterni.

Iniziative per consolidare la rete regionale:

- Comitato regionale di indirizzo per la ricerca e l'innovazione
- Osservatorio regionale per l'innovazione (ORI)
- Coordinamento di Area vasta per la ricerca e l'innovazione
- Rete regionale degli IRCCS e dei centri di riferimento
- Nuovo Programma ricerca e innovazione
- Comitato etico regionale

le aziende, che mantengono le loro prerogative di governo sul tema, e identifica due specifici ambiti organizzativi:

- ▶ il «Tavolo di Coordinamento R&I», rappresentato dal tavolo di lavoro dei Direttori di Area vasta Romagna e IRST, quale sede privilegiata di confronto tra le strategie di ciascuna azienda, lo sviluppo di progetti comuni e per favorire la collaborazione tra i *board* aziendali e i Collegi di Direzione sui temi della ricerca e innovazione;
- ▶ la «Tecnostuttura di AVR», con sede presso l'IRST di Meldola, dotata di tutte le competenze epidemiologiche, statistiche e *data management*, quale riferimento unico per la ricerca in AVR.

Un ruolo importante è svolto dall'«Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche» dell'IRST, quale unità dedicata e altamente specializzata con funzioni di supporto tecnico-operativo, metodologico e di valutazione, evitando di dotare le

singole aziende di ulteriori risorse e competenze dedicate per tale attività. Le aziende di AVR possono richiedere il supporto tecnico-metodologico della tecnostruttura dell'IRST con due modalità:

- ▶ come singole aziende, attraverso il *board* aziendale, per valutare la fattibilità e la rilevanza/pertinenza locale dei progetti di ricerca proposti da vari soggetti (ricercatori, gruppi professionali, dipartimenti, industria, associazioni *no profit*, società scientifiche, istituzioni);
- ▶ come aziende nel loro insieme attraverso il Tavolo di Coordinamento R&I.

La tecnostruttura dell'IRST si relaziona direttamente con i responsabili/referenti aziendali della funzione R&I e, se necessario, con i singoli ricercatori e gruppi professionali. Il personale dedicato dell'IRST svolge anche tutte le attività proprie di un promotore *no profit*. La presenza di una tecnostruttura dedicata e di personale con piena padronanza dei procedimenti di sperimentazione risponde inoltre alle esigenze di qualità, celerità, uniformità e omogeneità delle procedure amministrative. Tale soluzione garantisce un adeguato supporto alla funzione di governo ed evita di porre il Comitato etico in una posizione impropria di intervento diretto in fase di costruzione di progetti di ricerca⁸.

Le competenze di biostatistica e epidemiologica sono qui molto sviluppate. Un primo nucleo è stato istituito nel 1990 nell'ambito dell'Istituto Oncologico Romagnolo – l'attuale IRST – con lo scopo di fornire il supporto metodologico e biostatistico per una corretta pianificazione ed esecuzione della ricerca nel più specifico ambito oncologico. In organico sono attualmente operanti 4 statistici e 14 *data manager* dislocati nei diversi punti della rete oncologica di AVR. Il gruppo dei *data manager* (o *study coordinator*) ha prodotto linee guida standardizzate riguardanti la modulistica, l'informatizzazione e le procedure operative che vengono applicate in ogni sede, ha impostato l'attività di monitoraggio per gli studi spontanei nell'ottica di migliorare lo standard della ricerca. Dal 1998 partecipa al Gruppo Italiano di Data Manager (GIDM), che si è costituito per identificare e aggregare le figure di *data manager* che operano nel nostro paese e per proporre e organizzare corsi di formazione e aggiornamento professionale. Questa figura possiede specifiche competenze nella raccolta e nella gestione degli studi clinici, partecipa alla stesura del protocollo, alla predisposizione della modulistica e dei supporti informatici, ha inoltre il compito di verificare l'aderenza, da parte dei centri partecipanti, al protocollo di ricerca, di archiviare i dati rac-

⁸ La questione della criticità nel rapporto tra CE e Aziende sanitarie è affrontata nel Dossier n. 183 del 2009 dell'Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna, che conclude un'ampia fase di discussione e sistematizza una serie di riflessioni e indagini conoscitive. Nello specifico, il Dossier evidenzia un differente livello di attuazione nella collaborazione/interrelazione tra CE e Aziende sanitarie di riferimento, condizionato essenzialmente dal differente grado di implementazione e radicamento delle infrastrutture aziendali per la ricerca e l'innovazione.

colti nelle schede, verificandone l'affidabilità, l'accuratezza e la corrispondenza con il dato reale, archivia la documentazione e mantiene i contatti con i diversi organi preposti alla sperimentazione (CE, imprese promotrici, farmacie interne, e le altre unità organizzate coinvolte). Il *data manager* quindi, oltre ad avere una profonda conoscenza di tutte le parti di un protocollo di ricerca, deve lavorare a stretto contatto con l'équipe medica ed infermieristica per garantire la migliore qualità dei dati.

Ulteriori e più significativi elementi di interesse dell'esperienza – che possono contribuire a dare risposta alla richiesta proveniente dalle imprese farmaceutiche di svolgere sperimentazioni cliniche presso centri in grado di garantire non solo la buona pratica clinica e la qualità del dato, ma anche tempi di reclutamento rapidi – sono rintracciabili nel più consolidato ambito di azione della tecnostruttura dell'IRST e quindi nelle soluzioni approntate per la rete oncologica di AVR, un *network* assistenziale organizzato secondo il modello *hub & spoke* di cui fanno parte integrante le oncologie mediche delle quattro aziende sanitarie del territorio e il cui fulcro è appunto costituito dall'IRST. Si tratta di una rete assistenziale che attualmente tratta circa 9.000 pazienti oncologici clinici all'anno e quindi garantisce un volume di prestazioni del tutto considerevole. È una rete molto ricca tecnologicamente e professionalmente, che ha ottenuto risultati molto rilevanti anche in termini di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti colpiti da tumore in Romagna e che oggi è fra le più alte, non solo a livello italiano, ma anche europeo (Coleman *et al.*, 2008).

Un primo elemento di semplificazione previsto dal modello è costituito dall'introduzione di un accordo quadro fra le direzioni generali delle aziende sanitarie del territorio in cui vengono stabiliti i reciproci diritti e obblighi nello svolgimento di sperimentazioni cliniche oncologiche di tutta l'Area vasta e definiti i criteri di riconoscimento dei compensi e di imputazione dei costi. L'accordo quadro prevede che una percentuale dei *grant* negoziati con le imprese promotrici – dovuta alle aziende di AVR a cui fanno riferimento i centri dove è condotta la sperimentazione – rimanga comunque in IRST per permettere il recupero dei costi generati della gestione amministrativa e giuridica del progetto e dei costi dell'Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche che opera nelle diverse sedi. La funzionalità del sistema di rilevazione contabile permette di tracciare i costi per paziente e consente, sia di quotare opportunamente il *grant*, sia di verificare la copertura economica di tutte le attività dirette e di supporto generale per la conduzione delle sperimentazioni cliniche. Va in particolare segnalato che per una precisa *policy* dell'IRST non sono previste forme di incentivazione diretta ai medici. L'attività di ricerca, parimenti a quella di assistenza, è considerata attività istituzionale per il personale dell'IRST e rientra per analogia nella contrattazione complessiva degli obiettivi di budget (ad esempio, attraverso l'attribuzione di obiettivi di reclutamento pazienti).

L'accordo quadro definito per la rete oncologica di AVR ha reso possibile la stipula di contratti multilaterali unici che regolano la partecipazione di tutti i soggetti coinvolti (Promotore/IRST/AUSL) e, inoltre, di identificare un unico sperimentatore di riferimento con responsabilità di coordinamento scientifico: il cosiddetto *Principal Investigator* (PI). Questa soluzione è scaturita a seguito di una duratura e costante collaborazione con la divisione di *Regional Clinical Operation* di una delle maggiori imprese farmaceutiche multinazionali che ha il compito di gestire le sperimentazioni pre registrative in Italia e in altri paesi europei. Al fine di ottimizzare il numero di centri da coinvolgere per perseguire gli obiettivi di qualità ed efficienza prefissati, è stato proposto di considerare l'intera rete oncologica della Romagna come unico centro e di identificare un unico PI con responsabilità che attengono alla corretta applicazione del protocollo della sperimentazione secondo le regole di buona pratica clinica, ferma restando la responsabilità assistenziale in carico all'azienda sanitaria nel cui ambito si svolge la ricerca. In questo modo si è favorito l'ampliamento della partecipazione a tutti i centri della rete, anche quelli più periferici, aumentate le possibilità di reclutamento, potendo contare su un bacino di popolazione di più di un milione di abitanti, garantita maggiore equità di accesso a terapie sperimentali che, diversamente, erano di fatto precluse per vincoli di natura logistica, tecnologica o organizzativa. Soluzioni analoghe sono già da tempo presenti in altri paesi e trova similitudini in quelle, su più larga scala, del *United Kingdom Clinical Research Network*, dell'*Agència d'Avaluació de Tecnologia y Recerca Mèdiques de Catalunya* in Spagna e del *Canadian Health Services Research Foundation*. In Gran Bretagna, in particolare, nel 2006 è stato istituito il *National Institute of Health Research* con l'obiettivo di fornire assistenza al sistema della ricerca riducendo il carico burocratico e garantendo una buona gestione dei progetti.

Tale formula, riproducibile anche in altri contesti dove sia possibile convergere verso un CE unico, si è dimostrata vincente, come sottolineato dall'esito ampiamente positivo dell'*audit* effettuato dalla *Corporate* della stessa impresa farmaceutica presso tutti i nodi della rete nell'ambito di uno studio sul tumore della mammella. Tale *audit* ha costituito un importante momento di verifica sull'effettiva funzionalità del modello, a fronte di alcune iniziali perplessità da parte del *central team* della multinazionale farmaceutica. Gli sforzi profusi in questa direzione sono valsi all'Area vasta Romagna l'attestato di miglior reclutatore al mondo per lo studio stesso.

Il modello descritto consente di arruolare pazienti in modo diffuso e veloce da tutti i nodi della rete e può rappresentare un potenziale polo di attrazione per progetti innovativi, collaborazioni e partnership. Fortemente caldeggiato da tutti gli organi di ricerca dell'IRST, il modello è stato quindi proposto alle altre imprese farmaceutiche che stanno sempre più scegliendo questa modalità, avendone recepito il valore aggiunto. La prospettiva delle aziende sanitarie di AVR è

favorire l'accesso diretto delle oncologie romagnole a nuovi studi e trattamenti, aumentare la possibilità di tutti i nodi della rete di partecipare a ricerche, che singolarmente non sarebbero in grado di condurre, e di aumentare, inoltre, la realizzazione di studi indipendenti.

14.5.4 La Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano

La Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT) di Milano è considerata nel panorama della ricerca clinica internazionale un *benchmark*, specie per quello che riguarda la dimensione della qualità riferita alla produzione scientifica.

Secondo la classificazione dell'accreditato *SCImago Institutions Rankings* (SIR) – che esprime la valutazione di merito sugli istituti secondo tre parametri normalizzati ottenuti attraverso l'analisi di tutta la produzione scientifica (Riquadro 14.4) – l'INT è l'unico Istituto Italiano appartenente all'*Eurocan Platform* a posizionarsi tra i primi centri di ricerca. Rispetto al medesimo ranking l'INT si posiziona inoltre per tutti e tre gli indicatori utilizzati da SIR – *High Quality publications (Q1)* *Excellence Rate (ER)* *Normalized Impact (NI)* – al primo posto tra i primi 30 centri di ricerca in Italia.

Nel panorama delle sperimentazioni cliniche *profit* e *no profit* l'INT ha pertanto una posizione di rilievo sia per volumi di attività che per ruolo di *leadership*: negli ultimi 5 anni ha condotto in qualità di promotore 26 sperimentazioni cliniche, ovvero l'1,8% del totale delle sperimentazioni cliniche in Italia, posizionandosi al 12° posto nella classifica dei promotori *no profit* italiani (OsSC, 2011). Nel medesimo periodo ha partecipato a 241 studi, il 6,2% del totale, per 140 dei quali, ovvero il 58,1% degli studi cui ha partecipato, è stato centro coordinatore (OsSC, 2011).

Riquadro 14.4 La classificazione dei centri di ricerca in base alla qualità della produzione scientifica secondo il SCImago Institutions Rankings (SIR)

Il SIR esprime la valutazione di merito degli Istituti attraverso tre parametri normalizzati ottenuti mediante l'analisi di tutta la produzione scientifica nel corso degli anni, ovvero :

High Quality publications (Q1): percentuale delle pubblicazioni di un istituto su riviste appartenenti al primo quartile (25%) dello Scimago Journal Rank – SJR (misura alternativa all'IF), del proprio campo scientifico (per INT: campo sanitario in generale)

Excellence Rate (ER): percentuale delle pubblicazioni di un istituto che rientrano nel 10% delle pubblicazioni più citate del proprio campo scientifico

Normalized Impact (NI): rapporta l'impatto scientifico delle pubblicazioni di un istituto (in termini di citazioni) rispetto alla media mondiale (NI=0.8 vuol dire che le pubblicazioni dell'istituto sono citate il 20% in meno rispetto alla media mondiale mentre NI=1.2 il 20% in più)

In termini di efficienza, e specificamente in merito ai tempi per il rilascio del Parere Unico, i tempi medi del CE di riferimento dell'Istituto si sono progressivamente, ma significativamente ridotti a partire dal 2007, anno in cui erano pari a 47 giorni, fino al 2010, anno in cui la media risulta pari a 24 giorni. Tale risultato è stato conseguito anche grazie alle procedure organizzative che l'INT ha nel frattempo sviluppato, funzionali a favorire l'integrazione tra il CE e le funzioni coinvolte nel processo autorizzativo e a favorire la standardizzazione e certezza dei tempi (Riquadro 14.5).

Va inoltre segnalato che la Regione Lombardia, sulla falsariga della Regione Toscana, ha recentemente introdotto lo schema di contratto unico regionale per la conduzione di sperimentazioni cliniche (D.d.u.o. 6 marzo 2012 – n. 1818) che dovrebbe contribuire a semplificare ulteriormente le procedure e a ridurre i tempi complessivi di avvio delle sperimentazioni.

L'orientamento strategico dell'INT per le sperimentazioni si articola su quattro diverse aree di intervento, fortemente correlate tra loro e, rispetto ai criteri adottati dalle imprese per la selezione dei paesi e dei Centri in cui condurre attività di ricerca clinica (par. 14.4), incentrate prevalentemente sulla dimensione qualità, ovvero:

Riquadro 14.5 **Il Comitato Etico dell'Istituto Nazionale Tumori e la sua organizzazione per favorire integrazione, efficienza e pianificabilità**

L'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano è un antesignano in tema di Comitato Etico: il «Comitato per la Sperimentazione dei Nuovi Metodi Diagnostici e Terapeutici» venne costituito il 17 ottobre 1973. Esso è costituito dal Presidente (eletto dai componenti dei CEI) e da 13 membri tra cui esperti in sperimentazione clinica, biostatistica, farmacologia e materie giuridiche, nonché da componenti con competenze in ambito della medicina territoriale della infermieristica e del volontariato. Il Direttore Scientifico, il Direttore Sanitario, il Responsabile del Servizio Farmaceutico dello INT e il Segretario sono membri del CEI come componenti ex-officio. Il CE si avvale di un consulente per la parte regolatoria e opera con il supporto di un software gestionale per la ricerca clinica (sul modello di quello adottato in Toscana).

Al fine di garantire l'integrazione con le funzioni coinvolte nel processo autorizzativo, l'efficienza del processo di valutazione e favorire la pianificabilità per i promotori, si riunisce 3 volte al mese: il 5 alla presenza delle funzioni Affari Generali – che avvia il processo per la convenzione economica-, Farmacia e degli sperimentatori per una riunione operativa di coordinamento sugli studi sottoposti a parere; il 15 con la Direzione Scientifica per la valutazione; il 25 chiude il processo di valutazione con l'eventuale richiesta di modifiche al protocollo.

Oltre ad aver migliorato e strutturato le procedure funzionali e garantire l'efficienza sulle singole sperimentazioni, la Segreteria del Comitato ha sviluppato processi codificati per il monitoraggio non solo delle singole sperimentazioni, ma anche del processo di sperimentazione nel suo complesso. Il coordinamento tra il monitoraggio svolto dalla segreteria del CE e l'azienda avviene tramite la relazione annuale sullo stato di avanzamento dei singoli protocolli di ricerca e sulle attività svolte dal Comitato Etico: detta relazione, una volta approvata dal Direttore Scientifico, viene ufficializzata al Comitato Tecnico Scientifico, al Presidente del Consiglio di Amministrazione ovvero al Commissario Straordinario, alla Direzione Sanitaria, e alla Direzione Amministrativa dello INT.

- ▶ rafforzare il posizionamento internazionale e il ruolo di promotore attivo degli studi, anche nelle sperimentazioni *profit*;
- ▶ favorire il *networking* non solo a livello di comunità scientifiche, ma anche tra le strutture;
- ▶ utilizzare la ricerca per migliorare la qualità delle cure e viceversa utilizzare gli standard di cura per rendere più competitiva la ricerca;
- ▶ favorire la *retention* delle risorse umane.

Il primo intento è quello di essere *opinion leader* – non solo a livello nazionale, ma soprattutto internazionale – nel *decision making* degli studi, anche *profit*, e quindi garantire il coinvolgimento attivo del proprio gruppo di ricercatori fin dalla fase iniziale di «gestazione» degli studi. In genere negli istituti di ricerca pubblici vi è una strutturale mancanza del necessario supporto organizzativo e logistico per la ricerca, funzionale a rafforzare le relazioni internazionali, supporto indispensabile in un mercato che ormai è globale. Ciò è parzialmente dovuto alla percezione da parte delle amministrazioni delle aziende di una sorta di conflitto di interessi tra l'ambizione personale di chi fa ricerca e l'ambizione delle stesse aziende, purtroppo spesso poco sensibili al tema della propria *reputation* internazionale, requisito indispensabile per poter assumere un ruolo attivo e propositivo nella gestazione e conduzione delle sperimentazioni. Solo grazie a tale ruolo attivo è, infatti, possibile indirizzare gli studi verso i fabbisogni clinici e garantire quindi una maggiore integrazione tra oggetto dello studio e utilità per i processi di cura. Uno degli obiettivi prioritari di INT è pertanto quello di rafforzare e coordinare le due ambizioni, sviluppando una strategia congiunta tra gruppo di ricerca e istituzione al fine di incentivare e supportare gli staff di ricerca a sviluppare *network* internazionali e migliorare ulteriormente la qualità della produzione scientifica.

I concetti di *networking* e di *partnership* nella strategia di INT non si sviluppano solo nell'ambito delle comunità scientifiche, ma si estendono anche agli altri centri. Non a caso INT è stato, con Regione Lombardia, il promotore della ROL, Rete Oncologica Lombarda (Riquadro 14.6), nata per favorire una maggiore integrazione non solo nelle cure, ma anche nella ricerca.

Inoltre INT ha assunto il ruolo di coordinatore del progetto di integrazione tra ROL e il Nerviano Medical Science, progetto funzionale ad accrescere la competitività della Regione in termini di ricerca e di attrazione di imprese per la promozione di sperimentazioni cliniche (Riquadro 14.7).

Infine, sempre con la prospettiva di promuovere *networking* e *partnership* INT è capofila del progetto regionale Rete di Biobanche – il Riquadro 14.8 specifica il ruolo delle biobanche nella ricerca clinica – ed è ente coordinatore del «Progetto BioBanca per il carcinoma colon-rettale» che coinvolge oltre a INT l'Università degli Studi Milano-Bicocca, il San Gerardo di Monza e l'Ospedale di Vimercate.

Riquadro 14.6 **ROL, Rete Oncologia Lombarda**

La Rete Oncologica Lombarda (ROL) – avviata come fase prototipale nel settembre 2006 (allegato al DGR 20889 del 16/2/2005) – è un sistema che permette la condivisione di informazioni cliniche e la comunicazione tra i medici e le strutture sanitarie che attuano prevenzione, assistono e curano persone affette da tumore. È stata sviluppata dalla Regione Lombardia in collaborazione con la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT), la cui Direzione Scientifica coordina gli aspetti clinico-metodologici della Rete, e coinvolge 120 strutture sanitarie lombarde. Essa rappresenta la prima realizzazione di Rete di Patologia all'interno del Fascicolo Sanitario Elettronico.

Obiettivo della ROL è migliorare la qualità e l'appropriatezza, ottimizzare l'uso delle risorse e orientare il paziente nei percorsi di cura, con riduzione dei tempi di attesa e della mobilità, attraverso l'integrazione degli sforzi e delle competenze dei servizi sanitari per migliorare la cura del paziente. Grazie alla ROL, ogni paziente riceve la migliore assistenza senza doversi spostare dalla struttura sanitaria nella quale ha scelto di farsi curare.

La ROL si fonda sull'integrazione multiprofessionale ed è improntata alla messa in rete delle strutture che erogano prestazioni per il malato oncologico anche attraverso strumenti telematici. La ROL ha un ruolo centrale nel favorire le sperimentazioni cliniche in quanto fornisce la condivisione di procedure e di documenti.

Riquadro 14.7 **ROL, Nerviano Medical Sciences e INT per coordinare ricerca e processi di cura**

Per accrescere la competitività del suo territorio, Regione Lombardia ha messo nel 2010 quindici milioni di euro a disposizione del network di ricerca pre-clinica e clinica della Rete Oncologica Lombarda (ROL) per un progetto triennale con il Nerviano Medical Sciences che prevede la possibilità per le strutture che aderiscono alla ROL di utilizzare le dotazioni tecnologiche del centro per le sperimentazioni.

I programmi di ricerca dedicati allo sviluppo di biomarcatori e di farmaci anti-tumorali sono coordinati da INT.

L'obiettivo del progetto è di favorire l'interazione tra ricerca e applicazione della stessa a percorsi di cura, nonché di creare un distretto che attragga *big pharma* e *biotech* evolute per sperimentazioni in campo oncologico.

Riquadro 14.8 **Biobanca**

Le biobanche raccolgono in maniera organizzata campioni biologici (in particolare tessuti, cellule, sangue). Tali campioni custodiscono un'immensa mole di informazioni, un patrimonio di grande rilevanza scientifica. Tuttavia la quantità di informazioni contenute nei campioni rendono imprevedibili nel presente i possibili usi futuri a scopi di ricerca dei campioni, anche per la continua evoluzione degli strumenti di analisi. Da ciò deriva l'intrinseca impossibilità di informare il donatore al momento del prelievo in modo specifico su tutte le indagini scientifiche che potranno essere condotte in futuro sul suo tessuto.

Le biobanche vengono progettate per sfruttare al massimo questa potenzialità di ricerche con vantaggi per la collettività in termini di conoscenze, cure e tecnologie, ma anche con prevedibili profitti per le imprese capaci di trasformare le conoscenze in prodotti, diagnostici o terapeutici, da immettere sul mercato.

Le biobanche forniscono quindi strumenti essenziali per la ricerca perché possono favorire significativi avanzamenti nella definizione delle terapie personalizzate, che sono diventate sempre di più il paradigma nella lotta contro il cancro.

Riquadro 14.8 (segue)

La biobanca presso INT, grazie a due sale con congelatori meccanici e a una sala con contenitori ad azoto liquido, conserva tessuti tumorali che potranno essere utilizzati sia in progetti di ricerca sia nell'indagine predittiva della possibile evoluzione della malattia del singolo paziente. Oltre ai campioni, questa struttura può utilizzare informazioni clinico-biologiche che sono archiviate in un Data Warehouse regionale, cioè un database centralizzato in cui sono caricati dati provenienti da molteplici database operativi locali. Il CE di INT ha avviato nel 2008 e concluso nel 2010 un percorso di consultazione con gli altri CE e con diversi attori quali ricercatori, esperti di bioteca, esperti delle attività regolatorie, rappresentanti dei pazienti, esponenti delle imprese, per formulare un documento di linee guida sull'utilizzo dei campioni biologici a scopo di ricerca.

La terza area di intervento si propone di utilizzare la ricerca per migliorare la qualità delle cure e, viceversa, utilizzare gli standard di cura per rendere più competitiva la ricerca. Nella consapevolezza che la qualità della ricerca clinica è strettamente correlata alla qualità dell'assistenza in Istituto, in quanto l'efficacia del farmaco è condizionata dalla qualità complessiva del sistema di cura – aspetto, questo, sovente trascurato dalle imprese promotrici di sperimentazioni – l'INT è intenzionato a mantenere la *leadership* su uno dei propri fattori critici di successo, la specializzazione spinta, attraverso un sistematico e significativo investimento sulla conoscenza della patologia e sui correlati processi di cura. Di frequente le imprese farmaceutiche dimostrano di avere una scarsa conoscenza della patologia e una visione parziale dei percorsi terapeutici: la collaborazione con istituti specializzati, anche in fase di gestazione dei processi di ricerca, può orientare in maniera estremamente efficace ed efficiente gli sforzi di tutti gli attori, nel rispetto del ruolo di ciascuno. La qualità della cura ha anche un altro vantaggio, quello di migliorare la capacità di reclutamento del centro, elemento fondamentale, specie negli studi competitivi, per garantire al paziente l'accesso precoce al farmaco. Al fine di rafforzare l'integrazione tra ricercatori e clinici INT ha realizzato i nuovi laboratori AmadeoLab, oltre 11mila metri quadri di spazi, dove lavorano 160 specialisti, tra ricercatori, tecnici e operatori, di cui 3.650 mq interamente dedicati a laboratori per la ricerca traslazionale, uno specifico ambito scientifico che punta a trasferire nel più breve tempo possibile al letto del malato i successi ottenuti in laboratorio.

La quarta area di intervento, infine, è quella dove l'azienda al momento si percepisce più debole e riguarda la valorizzazione e la *retention* delle risorse umane, aspetto strettamente correlato alla qualità della cura e della ricerca, ma anche all'efficienza nella conduzione dei processi di sperimentazione. Al momento in INT, come d'altronde in gran parte delle strutture di ricerca pubbliche, ci si scontra in primo luogo con la precarietà dei contratti sia per i ricercatori sia per le funzioni di supporto alla ricerca, spesso finanziate solo grazie agli *investigator fee*. Ciò non consente di garantire quella continuità organizzativa indispensabile perché le competenze, da patrimonio individuale, diventino patrimonio aziendale.

14.6 Conclusioni

I fattori di sviluppo della ricerca clinica in Italia sono legati a diverse condizioni. Sicuramente un primo insieme è rappresentato dall'adeguamento normativo che dovrà tenere conto delle difficoltà incontrate in questi ultimi anni dall'intera filiera. Alcune indicazioni sulle possibili aree di intervento sono contenute nella legge delega approvata dal Consiglio dei Ministri nel mese di marzo 2011. La legge affida al potere esecutivo il compito di disciplinare la ricerca clinica sui medicinali per uso umano prospettando la riduzione del numero dei CE, l'individuazione di requisiti per i centri autorizzati alla conduzione di sperimentazioni e l'identificazione di meccanismi di creazione e gestione di una rete di eccellenza nella ricerca di fase precoce.

Una delle questioni più dibattute è quella dei CE, del loro ruolo e di una loro eccessiva frammentazione. Il legislatore nazionale sta tentando di disegnare un nuovo assetto e AIFA, nel suo rapporto annuale, osserva una progressiva riduzione del loro numero, anche a seguito degli interventi di alcune regioni. Ma è soprattutto la questione del ruolo dei CE e del controverso rapporto con le direzioni aziendali, piuttosto che quella della loro numerosità, che ha richiamato l'attenzione degli osservatori. I CE – *Institutional Review Boards* negli Stati Uniti – sono una componente importante del sistema ricerca. Molto è stato scritto in questi ultimi anni a livello sia italiano sia internazionale relativamente al ruolo e alle funzioni dei CE come organismi deputati alla protezione e tutela dei diritti dei pazienti e dei cittadini nella ricerca (Liberati, 2005; Marsico, 2007; Edwards *et al.*, 2004; Emanuel, 2008).

Se sui principi generali esiste un generale accordo, l'esperienza del SSN e delle sue aziende mette in luce una situazione di varietà di funzioni, afferenza istituzionale e professionale dei componenti, livelli di indirizzo e intenti che si sovrappongono, e in parte contrappongono, con gli ambiti di governo delle aziende sanitarie e che una semplice riduzione del loro numero non potrà certamente risolvere. Difficilmente tale confusione potrà essere sciolta se non verranno adeguatamente e concretamente distinti due ambiti di responsabilità: il primo attiene alla garanzia che i disegni delle sperimentazioni rispettino i criteri di accettabilità che la società richiede e i diritti dei soggetti coinvolti; il secondo è invece relativo alla opportunità che l'azienda impegni risorse ed energie nelle sperimentazioni e al governo delle stesse una volta intraprese. Mentre il primo è chiaramente di competenza di un organo tendenzialmente terzo, come dovrebbe essere il CE, il secondo non può che spettare all'azienda e al suo management. Avere troppo spesso implicitamente (talvolta esplicitamente) assunto che l'intera responsabilità spettasse al CE ha comportato un sostanziale disinteresse da parte di molte aziende e una sorta di «periferizzazione» delle attività di sperimentazione e di ricerca in generale. Una mancata distinzione sul piano istituzionale ha generato una debolezza sul piano gestio-

nale sia in termini di strumenti per il governo delle attività – come ad esempio i sistemi contabili –, sia, come segnala il Dossier a cura dell’Agenzia sanitaria e sociale regionale dell’Emilia Romagna (2009), di infrastrutture aziendali a supporto della ricerca.

Accanto alla revisione normativa, nel prossimo futuro, a livello di sistema nel suo complesso, un elemento fondamentale per migliorare qualità ed efficienza nella conduzione delle sperimentazioni potrà essere rappresentato dall’applicazione sempre maggiore dell’*Information Technology*. Il progetto di *e-submission* avviato da AIFA sta giungendo alla conclusione e, una volta a regime, consentirà la trasmissione elettronica delle documentazioni (dematerializzazione documentale e firma digitale) inerenti la domanda (*Clinical Trial application*), l’autorizzazione e il parere del CE, e il monitoraggio della sperimentazione clinica.

Nella prospettiva che qui maggiormente interessa, quella delle aziende, è possibile identificare più specifiche linee di innovazione, avendo a riferimento le peculiari motivazioni e finalismi che le contraddistinguono. Un primo elemento da considerare è quello del riconoscimento della «strategicità» delle sperimentazioni. Alcune regioni iniziano a interrogarsi sul tema e più che in passato stanno agendo per promuovere una maggiore consapevolezza da parte delle direzioni aziendali e per sostenere il rafforzamento delle funzioni di *governance*, anche attraverso il loro progressivo accentramento. Per le aziende sanitarie la costruzione, e quindi l’occupazione, di uno spazio strategico – che sia quindi in equilibrio con le loro finalità più complessive – costituisce la prima e più importante sfida. Lo sviluppo della ricerca, quale parte integrante nel processo di miglioramento della qualità clinica e assistenziale offerta ai pazienti, necessita, infatti, della precisa qualificazione dei punti di eccellenza, l’identificazione delle aree di miglioramento e quindi la definizione di chiare priorità.

Alcune soluzioni più di altre sembrano assicurare un significativo miglioramento nei risultati e rientrano nella progettualità di aziende sanitarie e Regioni più virtuose. Tra le più significative emerse nel corso dell’analisi delle esperienze si richiamano: la creazione di *network* di ricerca – in grado, sia di attrarre maggiormente gli investitori, sia di sostenere la ricerca indipendente –, l’istituzione di *board* dedicati, la strutturazione di figure e unità organizzative qualificate, la regolazione dei rapporti con le imprese attraverso accordi istituzionali, *partnership* e contratti standard e, infine, la definizione di criteri e parametri condivisi per la ripartizione dei compensi. Dal momento che uno degli obiettivi delle aziende è anche l’aumento delle risorse disponibili, l’integrazione con il *budgeting*, la contabilità e il *reporting*, o comunque con i principali sistemi e piattaforme tecniche e amministrative di supporto, rappresentano altrettanti punti di at-

Tabella 14.8 **Le principali caratteristiche dei casi analizzati**

	Regione Toscana	Area vasta Romagna e IRST di Meldola	Istituto Nazionale Tumori di Milano
Prospettiva strategica	«partecipare ai processi di innovazione e aumentare qualità ed efficacia dell'assistenza»	«garantire assistenza all'avanguardia e promuovere ricerca indipendente»	«migliorare la qualità delle cure con la ricerca e rendere più competitiva la ricerca con gli standard di cura»
Significatività dell'esperienza	Tempi rapidi di avvio e qualità del sistema sanitario	Buona pratica clinica, qualità del dato e tempi di reclutamento rapidi	Qualità della produzione scientifica e leadership nella sperimentazione
Linee di innovazione	Partnership con le imprese e sistema di monitoraggio regionale	Accentramento della governance e tecnostuttura dedicata	Strategia di posizionamento internazionale, specializzazione e networking
Competenze distintive	Rete regionale dei fixer	Unità biostatistica e sperimentazioni cliniche con <i>data manager</i> e/o <i>study coordinator</i>	Integrazione tra ricerca e clinica

tenzione per garantire la necessaria coerenza con la strategia aziendale e le sue priorità (per una sintesi si veda Tab. 14.8).

Nel particolare caso dell'INT di Milano, la dimensione della *reputation* e del posizionamento competitivo internazionale è affermata dall'estrema considerazione per i processi comunicativi da e verso la comunità scientifica e, come peraltro è osservabile in tutti i casi analizzati, dalla tensione a elevare gli standard assistenziali e mantenere il sistema complessivo a livelli di eccellenza. Nelle tre esperienze analizzate uno dei fattori comuni è la collaborazione con le imprese promotrici e – seppur in forme molto diversificate – l'ampio utilizzo di strumenti di coinvolgimento e motivazione delle comunità professionali impegnate nella ricerca. Il miglioramento delle competenze, il presidio dei processi di trasferimento individuale e collettivo delle conoscenze, congiuntamente alla gestione delle dinamiche professionali e interprofessionali, sono nel disegno strategico di tutti gli intervistati.

Gli apprezzabili tentativi di ricercare forme di collaborazione/integrazione tra aziende, imprese e ricercatori e superare alcune inefficienze burocratiche e amministrative non rappresenta tuttavia che un primo passo nella direzione di garantire un miglior posizionamento del SSN e delle sue aziende nella competizione internazionale. Le analisi condotte confermano un quadro frammentato di ruoli, organi e procedimenti e un fitto reticolo di interdipendenze infra e inter organizzative ancora da dipanare per agire sull'istanza di «affidabilità» delle imprese e soddisfare, insieme, aspirazioni di progresso delle aziende e vocazioni di professionisti e ricercatori. Le grandi multinazionali valutano in via prioritaria il sistema nazionale nel suo complesso e ne percepiscono prima di tutto l'estrema variabilità delle prassi e delle *performance*.

Bibliografia

- Agenzia Sanitaria e Sociale dell'Emilia-Romagna (2009), Liberati A. e Papini D. (a cura di), *I comitati Etici locali in Emilia Romagna*, Collana Dossier, Ricerca e Innovazione n. 183, Bologna.
- Coleman M.P., Quaresma M., Berrino F., Lutz J.M., De Angelis R., Capocaccia R., Baili P., Rachet B., Gatta G., Hakulinen T., Micheli A., Sant M., Weir H.K., Elwood J.M., Tsukuma H., Koifman S., E Silva G.A., Francisci S., Santaquilani M., Verdecchia A., Storm H.H., Young J.L., CONCORD working group (2008), «Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study», *The Lancet Oncology*, Volume 9, 8:730-756.
- Del Vecchio M., Rebora E. e Visceglia M. (2010), «Le sperimentazioni cliniche nelle aziende sanitarie», *Salute e Territorio*, 182 (9/10), 271-319.
- Del Bene L. (2010), «Conoscenza e governo dei costi», *Salute e Territorio*, 182 (9/10), 279-282.
- Edwards S., Ascroft R. e Kirchin S.S. (2004) «Research Ethics Committee: differences and moral judgments». *Bioethics*, 18: 408-427.
- Emanuel E.J., Crouch R.A., Grady C., Lie R., Miller F.G. e Wendler D. (2008), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, New York, Oxford University Press.
- European Federation of Pharmaceutical Industries Associations, Banca Dati, 2011.
- Liberati A. (2005), «I Comitati Etici nell'era della Evidence based Medicine», in Liberati A. (a cura di), *Etica, Conoscenza e Sanità: tra ragione e passione*, Pensiero Scientifico Editore, Roma, pp. 353-377.
- Marsico G. *La sperimentazione umana. Diritti violati/diritti condivisi*, FrancoAngeli, Roma, 2007.
- Novak J.D. (2001) *L'apprendimento significativo*, Edizioni Centro Studi Erickson, Trento.
- Lassale C., Sibenaler C., Behier J.M., Pletan Y. e Courcier S. (2011). «France and international clinical research. The attractive position of France in International Clinical Research: 2010 survey assessed by Leem (French Association of Pharmaceutical companies)», *Therapie*, vol 66, N°1, pp.1-15
- OsSC (2011), *La sperimentazione clinica in Italia 10° Rapporto Nazionale*, Aifa. SIR World Report, 2011.
- Scott P. (1991), «L'activity-based costing e le decisioni di make or buy», *Problemi di gestione*, pp. 135-145. Edizione originale «Activity-Based Costing and Make-or-Buy Decisions», *Journal of Cost Management*, vol. 4, n. 4, 1991.
- Tomino C. (2011), «Competitività nella ricerca clinica. I risultati del 9° rapporto dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche in Italia», *Aboutpharma*, 85 (2), 8-10.