

Progetto Speciale FIASO

**"Ricerca e sperimentazione clinica
nelle Aziende sanitarie del SSN"**

A cura di
**Domenico Addesso
Americo Cicchetti
Flavia Di Pasquale
Nicola Pinelli**



EXECUTIVE
SUMMARY

2018

www.fiaso.it



Progetto Speciale FIASO

**“Ricerca e sperimentazione clinica
nelle Aziende sanitarie del SSN”**

EXECUTIVE
SUMMARY

2018

A cura di

**Domenico Addresso
Americo Cicchetti
Flavia Di Pasquale
Nicola Pinelli**

In collaborazione con:



FARMINDUSTRIA

Con il supporto scientifico di:



ALTEMS

ALTA SCUOLA DI ECONOMIA
E MANAGEMENT DEI SISTEMI SANITARI

Indice

Il Progetto in sintesi	5
Il campione analizzato	6
Overview sui risultati	8
Sperimentazioni e pazienti (performance)	8
Finanziamenti	11
Organizzazione, procedure e tempi	11
Le competenze e la prospettiva dei principal investigator	14
Considerazioni conclusive	18
Implicazioni per le politiche e il management	20
Protagonisti della ricerca e ringraziamenti	24

PROGETTO SPECIALE FIASO
“RICERCA E SPERIMENTAZIONE CLINICA
NELLE AZIENDE SANITARIE DEL SSN”

EXECUTIVE
SUMMARY

2018

Il Progetto in sintesi

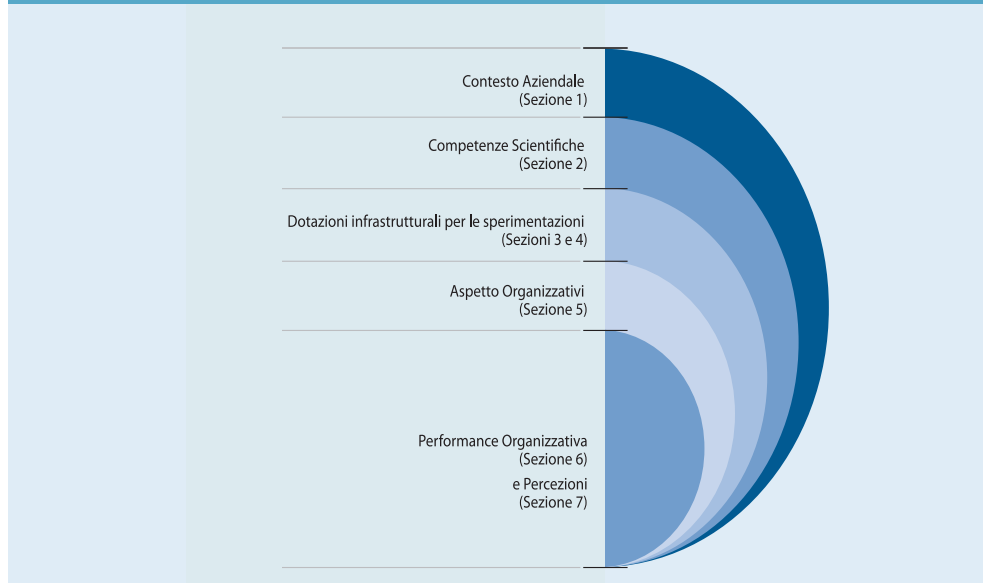
Nell'aprile 2016 FIASO ha promosso un Progetto speciale che intendeva far luce sulla conduzione delle sperimentazioni cliniche nelle Aziende sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale (Ssn) con particolare riferimento alle Aziende ospedaliere universitarie (AOU) e agli IRCCS.

A poco più di un anno e mezzo dall'entrata in vigore del Regolamento UE n. 536/14 sulle sperimentazioni cliniche¹ (la cui adozione è stata prorogata al 2019), che alzerà sensibilmente l'asticella della competizione tra gli Stati per attrarre risorse per lo sviluppo delle attività di ricerca, FIASO ha voluto avviare, con questo Progetto, un percorso di ricerca teso a promuovere la diffusione di modelli organizzativi efficienti per la gestione delle sperimentazioni cliniche all'interno delle Aziende sanitarie italiane, in modo da renderle attrattive per le attività di sperimentazione clinica finanziate dalle imprese industriali nello scenario europeo.

Il Progetto è stato svolto con la collaborazione scientifica dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e si è avviato con la realizzazione di *survey* predisposte da ALTEMS e validate da un Comitato Guida composto da rappresentanti di Farminindustria (finanziatore dell'iniziativa) e di FIASO (Direttori generali e scientifici di AOU e IRCCS).

Il Progetto ha previsto una prima fase di analisi del contesto seguita dalla progettazione e successiva realizzazione di due *survey*. La prima è stata somministrata a 64 Aziende sanitarie, di cui 2 private. Questa principale fase di attività ha effettivamente coinvolto 42 Aziende raggiungendo un tasso di risposta del 66%. L'intento della somministrazione è stato quello di raccogliere elementi utili alla costruzione di un disegno organizzativo e procedurale da adottare per migliorare i processi di gestione delle sperimentazioni, generando effetti positivi sulle delle Aziende nel mutato scenario normativo.

¹ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea L. 158 del 27 maggio 2014).

Figura 1 | La struttura della *survey* inviata a 64 Aziende sanitarie

Questa prima *survey*, strutturata in 7 sezioni (vedi Figura 1), rileva le performance organizzative delle Aziende in merito alle sperimentazioni cliniche (es. numero sperimentazioni, numero pazienti pianificati e arruolati, finanziamenti ricevuti, tempi di approvazione da parte del CE, ecc.) e le condizioni infrastrutturali, tecnologiche ed organizzative nel contesto delle quali tali risultati si sono conseguiti.

La seconda *survey* ha invece approfondito il tema delle competenze scientifiche e professionali degli sperimentatori all'interno delle Aziende coinvolte. Per questa ragione la *survey* è stata indirizzata proprio ai “*principal investigator*” (a seguire PI) per conoscere le loro percezioni in merito alle attuali modalità di gestione, cercando di far luce circa i fattori abilitanti e le eventuali barriere alla conduzione delle sperimentazioni cliniche.

Il campione analizzato

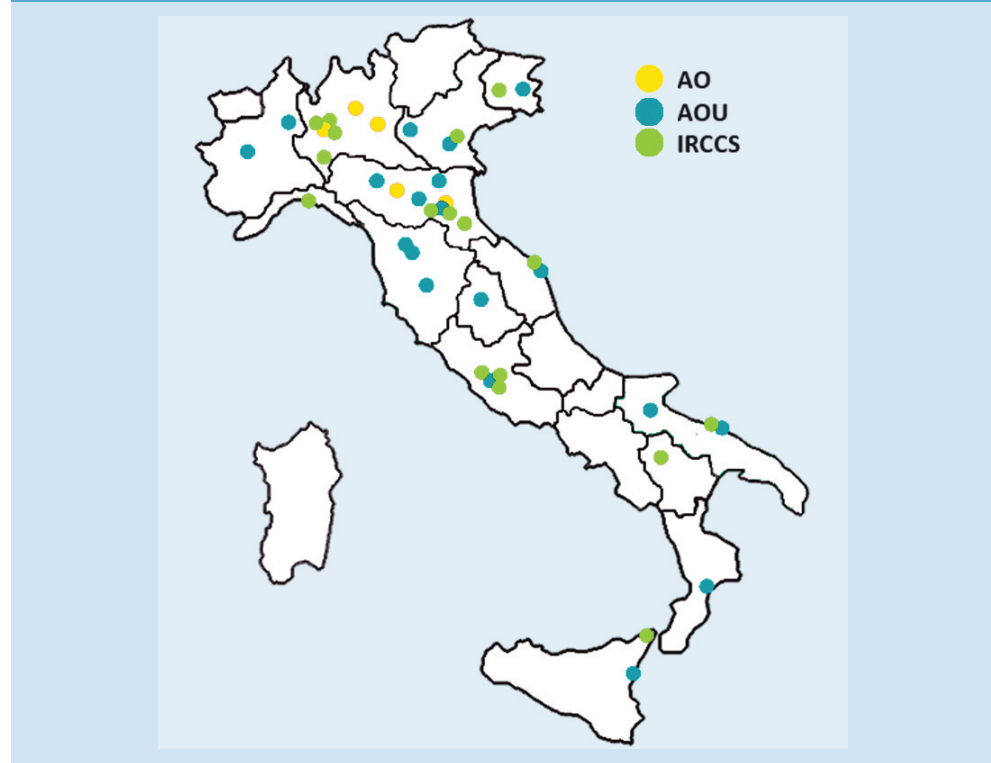
Il campione analizzato è costituito da 42 Aziende sanitarie con un focus specifico su IRCCS e AOU, tipologie particolarmente orientate alle attività di ricerca e sperimentazione. Le Aziende del campione rappresentano il 40% dei posti letto

delle Aziende del Ssn ed è particolarmente rappresentativo in quanto copre il 77% dei posti letto delle AOU e l'83% degli IRCCS.

Tabella 1 | Il campione analizzato

TIPOLOGIA	Numero Aziende rispondenti	Numero Aziende invitate	Tasso di risposta	Rappresentatività del campione su totale Ssn (# posti letto)
Aziende ospedaliere	5	8	63%	10%
Aziende ospedaliere universitarie	19	32	59%	77%
IRCCS	18	24	75%	83%
Totale	42	64	66%	40%

Figura 2 | Distribuzione geografica del campione



Overview sui risultati

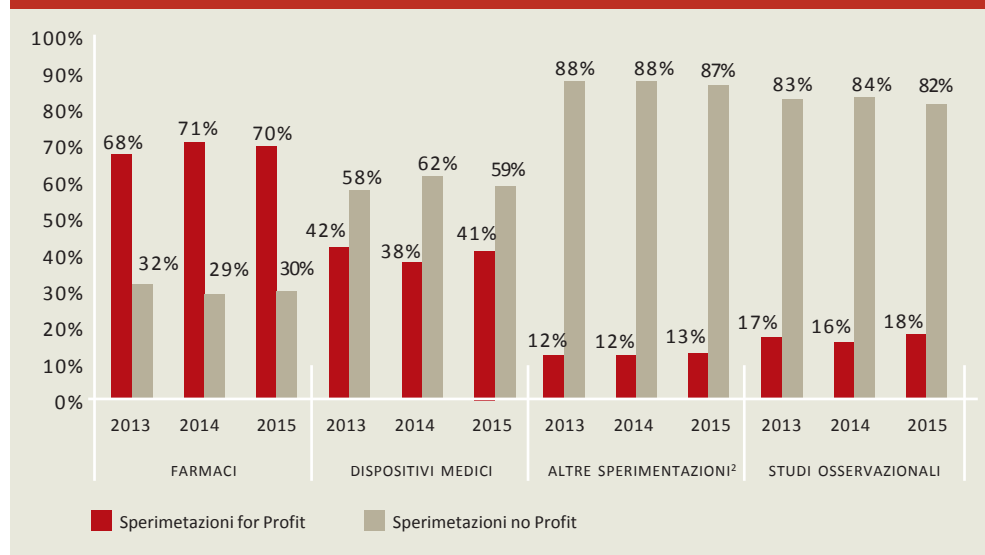
Sperimentazioni e pazienti (performance)

L'analisi sul campione di 42 Aziende mostra nel triennio un totale di 13.300 studi, con una media di oltre 100 studi attivi per Azienda ogni anno nei tre presi in considerazione (2013-2014-2015). L'incidenza maggiore si registra per gli studi for profit su farmaci.

Tabella 2 | Sperimentazioni cliniche

	Studi for profit	Studi no profit	Totale studi#	Studi per Azienda (media nei 3 anni)
Farmaci	4.409	1.923	6.332	151
Dispositivi	202	305	507	12
Altre Sperimentazioni ²	522	2.343	2.865	68
Studi Osservazionali	610	2.986	3.596	86
Totale	5.743	7.557	13.300	317

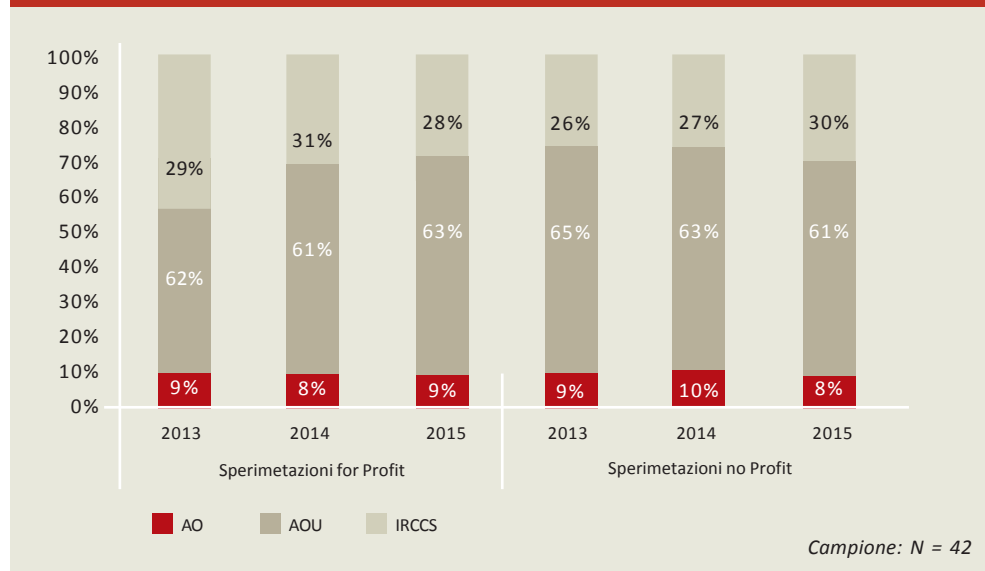
Figura 3 | Distribuzione degli studi (for profit e no profit) per tipologia



² Le altre sperimentazioni si riferiscono a studi per sperimentazioni che non rientrano nelle categorie sopra riportate, quindi studi clinici per farmaci (fase 1, fase 2, fase3, fase 4), studi clinici per dispositivi medici o studi osservazionali.

La figura 3 testimonia l'importante ruolo giocato dagli sponsor industriali per la realizzazione degli studi clinici soprattutto nell'ambito farmaceutico. Questo contributo appare costante nel tempo.

Figura 4 | Distribuzione delle sperimentazioni di farmaci per tipologia istituzionale (dato pesato per la numerosità del campione nelle tre tipologie istituzionali)



Le AOU mostrano una maggiore propensione verso la sperimentazione clinica di farmaci (studi profit e non profit) rispetto a IRCCS e AO (Figura 4).

La performance organizzativa delle Aziende sanitarie in merito alla conduzione delle sperimentazioni è stata "misurata" prendendo in considerazione il rapporto tra pazienti pianificati per gli studi e quelli effettivamente arruolati per gli stessi. Il 40% del campione ha fornito risposte complete e coerenti rispetto a questo fenomeno e su queste si sono basate le analisi.

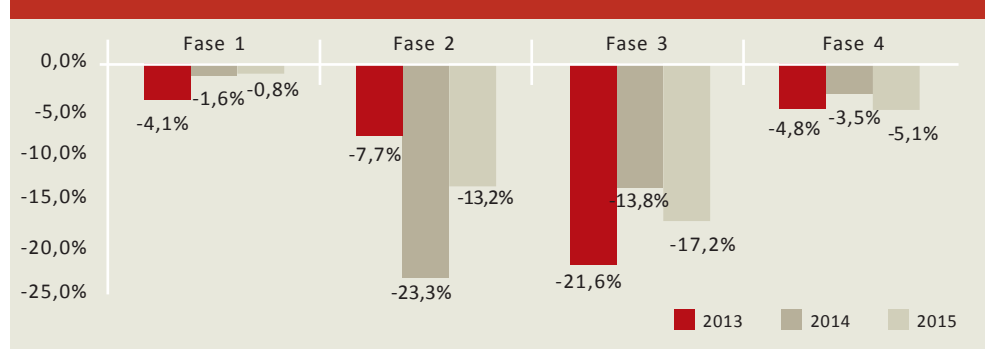
Per le sperimentazioni for profit è stato calcolato il differenziale tra il numero di pazienti pianificati e il numero di pazienti effettivamente arruolati per i trial. Nel triennio 2013-2015 i trend evidenziano come i pazienti arruolati eguagliano circa la metà di quelli pianificati (-51% in media nel triennio). Sebbene le sperimentazioni for profit per farmaci registrino un differenziale negativo pari al 39%, per dispositivi medici e altre sperimentazioni si toccano picchi del 82% e 83% rispettivamente.

Per i farmaci, inoltre, il differenziale è più alto per le sperimentazioni di fase 2 e fase 3 (intorno al 15% come media nel triennio, mentre per la fase 1 i pazienti arruolati sono circa il 2% in meno rispetto ai pianificati e nella fase 4 il 4.5%).

Tabella 3 | Differenziale pazienti arruolati/pianificati per sperimentazioni for profit stratificati per tipologia di Azienda

Anno	2013 Δ%	2014 Δ%	2015 Δ%	Media Triennio
For profit	-48%	-50%	-56%	- 51%
Farmaci	-38%	-42%	-36%	-39%
- AOU	-44%	-43%	-48%	-45%
- IRCCS	-31%	-41%	-22%	-31%
Dispositivi Medici	-93%	-57%	-100%	-83%
- AOU	-92%	-80%	-100%	-91%
- IRCCS	-93%	-25%	-100%	-73%
Altre sperimentazioni	-68%	-85%	-94%	-82%
- AOU	-22%	-74%	-60%	-52%
- IRCCS	-83%	-90%	-100%	-91%

Figura 5 | Differenziale pazienti pianificati/arruolati per farmaci suddivisi in fasi – for profit



Per le sperimentazioni no profit non è possibile valutare lo scarto dei pazienti in quanto il dato sulla pianificazione non è rilevabile dai protocolli di studio. Per l'osservazione dei dati forniti dalle Aziende (40% del campione) si evince che per un totale di 1.755 pazienti nel 2015, le frequenze assolute per tipologia sono 189

per farmaci, 84 per dispositivi medici e 1483 per altre sperimentazioni. Questo tipo di distribuzione si mostra uniforme nell'arco dei diversi anni presi in considerazione.

Finanziamenti

Le sperimentazioni sono finanziate sia dal settore pubblico che dal settore privato. Sono le aziende del farmaco a finanziare prevalentemente le sperimentazioni cliniche per quanto concerne le risorse provenienti dal settore privato. La tabella 4 mostra³, la distribuzione dei finanziamenti tra pubblico e privato per sperimentazioni cliniche di ogni tipo elaborati sui dati selezionati del 29% del campione.

Tabella 4 Finanziamenti medi totali per Azienda per sperimentazioni cliniche di farmaci in tutte le fasi, di dispositivi medici e altre sperimentazioni e studi osservazionali			
	2013	2014	2015
Dal settore pubblico	€2.090.907	€1.797.268	€1.629.363
Dal settore privato	€1.242.629	€1.438.439	€1.322.292
Incidenza Privato	37%	44%	45%

In relazione all'applicazione del nuovo regolamento europeo è interessante focalizzare l'attenzione sulla provenienza dei finanziamenti per quanto riguarda le sperimentazioni di farmaci. La tabella 5, se confrontata con la tabella precedente, mostra che il ruolo del finanziamento privato rispetto a quello pubblico si ribalta, risultando ampiamente superiore al 50% nel momento in cui si prendano in considerazione solo le sperimentazioni sui farmaci (ogni fase). Questi dati dimostrano altresì che il trend del finanziamento privato si mantiene pressoché costante nel tempo, a forte di una importante diminuzione dei finanziamenti pubblici (il valore del 2015 è circa il 44% dell'equivalente nel 2013).

Organizzazione, procedure e tempi

Lo studio ha dedicato particolare attenzione alla valutazione delle dotazioni infrastrutturali e tecnologiche dedicate dalle Aziende sanitarie per le sperimentazioni cliniche oltre che ai modelli organizzativi e alle procedure adottate.

³ Dodici sono le aziende che hanno fornito in modo ragionevolmente esaustivo i dati richiesti in termini di finanziamenti.

Tabella 5 | Finanziamento medio totale per Azienda per sperimentazioni cliniche di farmaci in tutte le fasi

	2013	2014	2015
Dal settore pubblico	€503.693	€356.417	€283.714
Dal settore privato	€969.037	€1.061.318	€1.028.255
Incidenza Privato	66%	75%	78%

Per quanto riguarda le dotazioni infrastrutturali e tecnologiche la tabella 6 sembra mostrare un panorama relativamente rassicurante e quindi una buona base di partenza per lo sviluppo dell'efficienza e l'efficacia dei processi di gestione clinica. Un aspetto rilevante è quello relativo alla cartella clinica elettronica. Solo nel 24% degli ospedali è presente un'unica struttura di cartella clinica elettronica. Nel 34% dei casi la cartella clinica elettronica è diversa tra dipartimento e dipartimento. Negli altri casi è assente.

Tabella 6 | Dotazioni infrastrutturali e tecnologiche

Dotazioni infrastrutturali e tecnologiche	%
Presenza di banche materiale biologico	76%
Presenza di Farmacia Ospedaliera	100%
Presenza di Farmacia Ospedaliera con una sezione dedicata specificatamente alla ricerca clinica	56%
Presenza di farmacisti dedicati alle sperimentazioni cliniche	47%
Presenza attrezzature dedicate ai soli fini della ricerca	63%
Presenza di spazi nel reparto dedicati esclusivamente alla ricerca	57%
Presenza della cartella clinica ambulatoriale elettronica	43%

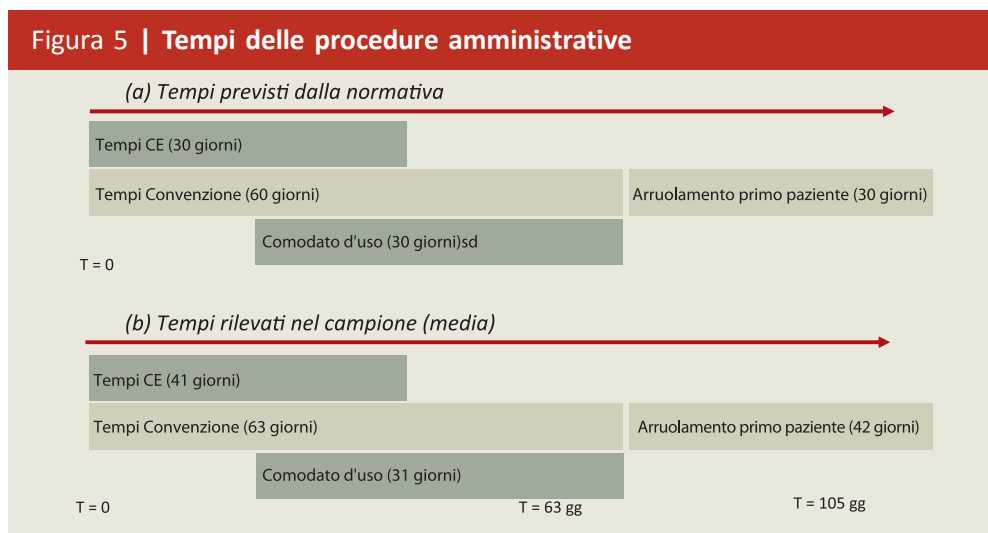
Attenzione è stata posta alla presenza di funzioni o strutture di coordinamento trasversale per la gestione delle sperimentazioni cliniche. In 31 Aziende su 42 si dichiara di avere una funzione di integrazione tipo Clinical trial center (o unit). In realtà solo nella metà dei casi questa funzione è attivata a livello aziendale come espressione di una strategia esplicita a supporto della gestione delle sperimentazioni cliniche; negli altri casi è attivata per dare supporto alle sperimentazioni realizzate nell'ambito di un solo dipartimento. Nel 57% dei casi esiste una contabilità "separata" per le sperimentazioni cliniche e nel 52% dei casi esiste la figura del data manager anche se, molto spesso, è a livello dipartimentale e non una funzione condivisa a livello aziendale.

Per quanto attiene la tempestività delle procedure amministrative, particolare attenzione è stata poi posta sui tempi di approvazione delle sperimentazioni da parte dei Comitati Etici (CE) e i tempi delle attività amministrative propedeutiche. I tempi sono stati rilevati alla luce di quanto previsto dalla normativa vigente⁴ in termini assoluti e medi sulla base di un campione di 39 Aziende rispondenti.

Quattro gli indicatori considerati:

- Tempi CE: l'intervallo di tempo necessario all'approvazione dei progetti da parte del CE a partire dalla richiesta di autorizzazione per sperimentazioni di farmaci.
- Tempi Convenzione: il lasso di tempo dalla firma della convenzione a partire dalla richiesta di autorizzazione
- Tempi del comodato d'uso: tempo intercorso per la definizione delle procedure amministrative e tecniche relative alla concessione del comodato d'uso di apparecchiature utili alla sperimentazione
- Arruolamento del primo paziente: tempo che intercorre tra la firma della convenzione e l'arruolamento del primo paziente

La figure riportano la differenza temporale in giorni.



⁴ D.L. 211/2003, D.L. 158/2012. Le tempistiche previste secondo la normativa: i tempi medi di approvazione da parte del CE per un nuovo progetto di ricerca devono essere di 30 giorni. In questa fase il CE può esprimere un parere positivo, un parere con proposta di consenso o richiedere un'integrazione al progetto al PI, il quale entro 12 giorni dovrà fornire quanto richiesto. L'AIFA (autorità competente) entro 60 giorni approva o rifiuta la proposta di progetto e durante questo periodo viene avviata la procedura con l'ISS per il comodato d'uso delle strutture e delle tecnologie, questa fase secondo la normativa deve durare al massimo 30 giorni più 3 giorni per la sottoscrizione del contratto. I tempi di 30 giorni per l'arruolamento del paziente è un dato stimato.

Il 50% delle strutture registra tempi medi di approvazione del CE inferiori rispetto a quelli stabiliti dalla legge (cioè inferiori a 30 giorni). Il 56% strutture rispondenti forniscono l'approvazione a condurre una sperimentazione clinica nel rispetto dei tempi, in altri termini ad ottenere la convenzione firmata entro 60 giorni dalla *submission* e ulteriori 30 giorni dall'approvazione all'arruolamento del primo paziente. Le tempistiche per la stipula del comodato d'uso registrano trend positivi, infatti solo 8 strutture su 39 sfiorano i 30 giorni previsti.

La media aritmetica per tipologia di Azienda mostra come per l'approvazione da parte del CE gli AO sono più performanti rispetto ad AOU e IRCCS (23 giorni vs 39 giorni e 46 giorni rispettivamente). Per la firma della convenzione a partire dalla richiesta della autorizzazione gli IRCCS ritardano di circa il 27% rispetto ai 60 giorni di norma, mentre AO e AOU riescono a concludere in un tempo addirittura inferiore rispetto a quanto previsto. Per la definizione del comodato d'uso le tempistiche, come già detto, vengono sostanzialmente osservate. Sebbene non esistano normative che stabiliscono i tempi per l'arruolamento dalla firma della convenzione, questa si dimostra essere la parte più critica. Considerato come valore di *benchmark* la media campionaria: IRCCS e AOU mostrano uno scarto medio dalla normativa rispettivamente del 67% e 53%.

L'analisi puntuale dei tempi delle procedure amministrative Azienda per Azienda (Figura 6) permette di apprezzare una ulteriore criticità. Aldilà dei tempi medi, che come detto appaiono ragionevoli, esiste una significativa variabilità tra Azienda e Azienda sui tempi delle diverse procedure amministrative (Tabella 7).

Le competenze e la prospettiva dei principal investigator

Nella sezione dedicata alla valutazione delle competenze scientifiche, le Aziende hanno dichiarato di aver coinvolto 3402 PI nell'attività di sperimentazione nel triennio 2013-2015. In media si registrano 83 ricercatori per struttura in attività di sperimentazione nel ruolo di PI. La variabilità rimane tuttavia molto marcata, mostrando valori campionari che oscillano da un minimo di 5 PI ad un massimo di 250 per struttura. Occorre precisare che il numero assoluto di PI coinvolti dalle Aziende negli ultimi tre anni in sperimentazioni è in media pari al 3.4% del personale totalmente impiegato in Azienda espresso in FTE. Relativamente alla tipologia di Azienda considerata, il numero di PI è relativamente maggiore per IRCCS e meno per AOU, confermando la vocazione caratteristica degli Istituti alla ricerca rispetto ai secondi. Nello specifico nelle AOU in media il 2.9% del personale FTE nel triennio ha svolto il ruolo di PI, il 5% negli IRCCS, e il 4.6% nelle AO.

Figura 6 | Tempi delle procedure amministrative



Tabella 7 | Tempi medi di approvazione per tipologia istituzionale

	Tempi medi anno 2015 in giorni per:	Approvazione dei progetti da parte del CE a partire dalla richiesta di autorizzazione per sperimentazioni di farmaci	Firma della convenzione a partire dalla richiesta di autorizzazione	Definizione delle procedure relative all'eventuale comodato d'uso di apparecchiature	Tra la firma della convenzione e l'arruolamento del primo paziente
Min.	AO	20	73		
	AOU	10	0	0	7
	IRCCS	20	3	3	10
Media	AO	23	47		
	AOU	39	56	30	46
	IRCCS	46	76	33	50
Max.	AO	25	73		
	AOU	89	157	60	180
	IRCCS	90	153	62	120
Normativa		30	60	30	30
Scarto % medio	AO	-23%	-22%		
	AOU	30%	-7%	0%	53%
	IRCCS	53%	27%	10%	67%

Scarto della media dei tempi per attività rispetto alla normativa vigente

Le aree terapeutiche con il maggior numero di PI sono l'oncologia e la pediatria. Per queste specializzazioni, infatti, le Aziende registrano la presenza cumulata del 27% dei PI registrati nel campione di riferimento. Vengono poi seguite con share inferiori al 9% da ematologia, medicina interna, neurologia.

Trecentocinquanta PI sono stati invitati a rispondere alla seconda *survey* citata in introduzione che è stata strutturata per rilevare le percezioni in merito agli aspetti gestionali delle sperimentazioni cliniche, in termini di forze e debolezze del modello gestionale, barriere da abbattere e fattori abilitanti. 67 PI di 35 Aziende diverse hanno espresso il proprio giudizio in merito agli elementi che favoriscono e/o ostacolano la diffusione delle sperimentazioni cliniche.

- Tra le barriere si registrano (>40% dei rispondenti) le procedure ed i tempi di stipula dei contratti, l'adeguatezza delle dotazioni infrastrutturali, assenza di un adeguato supporto amministrativo, assenza di meccanismi di referral dei pazienti, assenza di personale dedicato al fund raising e la scarsa valorizzazione dell'attività di ricerca stessa.
- Tra i fattori che facilitano l'attività di sperimentazione si indicano la presenza di PI competenti, le dotazioni tecnologiche ed infrastrutturali adeguate, la disponibilità dei pazienti all'arruolamento, la facilità di identificazione tramite strumenti informatici, velocità del processo di autorizzazione (lo share delle risposte d'accordo e assolutamente d'accordo >90%).

Tabella 8 | Fattori che ostacolano le attività di sperimentazioni cliniche

Ostacoli alla attività di sperimentazione	Absolutamente in disaccordo/ In disaccordo	Indifferente	In accordo/ Assolutamente in accordo
Scarsa rilevanza attribuita alle sperimentazioni da parte dell'istituzione	67%	12%	21%
Procedure e tempi di approvazione presso il Comitato Etico	57%	6%	40%
Procedure e tempi di stipula dei contratti e del rilascio delle delibere	31%	15%	53%
Adeguatezza delle dotazioni infrastrutturali e tecnologiche	43%	14%	43%
Scarsa attenzione da parte della direzione strategica aziendale (Se è un docente universitario e lavora presso una AOU, indichi un valore medio tra direzione universitaria e direzione ospedaliera)	54%	17%	29%
Propria disponibilità di tempo per la ricerca	52%	16%	31%
Assenza di un adeguato supporto amministrativo	22%	11%	67%
Criteri di inclusione negli studi troppo rigidi	56%	20%	25%
Scarsa competenza del personale nella gestione delle attività di ricerca	63%	25%	11%
Destinazione e utilizzo, all'interno dell'Azienda, del corrispettivo economico offerto dallo sponsor per la sperimentazione	46%	18%	36%

Segue Tabella 8

Ostacoli alla attività di sperimentazione	Assolutamente in disaccordo / In disaccordo	Indifferente	In accordo / Assolutamente in accordo
Scarsa disponibilità/scarso interesse da parte dei colleghi	47%	20%	33%
Assenza di meccanismi di referral dei pazienti da parte di altri centri e/o di medici di medicina generale	38%	18%	43%
Difficoltà di far comprendere ai pazienti l'importanza dello studio	71%	21%	8%
Presenza concomitante di più studi in competizione tra loro	60%	16%	23%
Assenza di una figura di coordinamento tra direzione strategica, Comitato Etico e i PI sui tempi di arruolamento	43%	16%	40%
Assenza di personale dedicato al fund raising	27%	15%	58%
Possibilità di avvalersi di Data Manager e/o personale dedicato alla ricerca	40%	1%	58%
Scarsa disponibilità del personale di reparto (infermieri, medici ecc.)	45%	15%	40%
Scarsa valorizzazione dell'attività di ricerca	37%	10%	52%

Tabella 9 | Fattori facilitanti le attività di sperimentazioni cliniche

Fattori che possono favorire la competitività e le capacità attrattiva di finanziamenti per sperimentazioni cliniche	Assolutamente in disaccordo / In disaccordo	Indifferente	In accordo / Assolutamente in accordo
Presenza di PI competenti	9%	1%	89%
Dotazioni tecnologiche e infrastrutturali adeguate	4%	3%	93%
Disponibilità di pazienti da arruolare	9%	9%	82%
Facilità di identificazione di potenziale casistica grazie a strumenti informatici (ad esempio cartelle elettroniche ambulatoriali, data base, ecc.)	7%	12%	80%
Velocità del processo di autorizzazione della sperimentazione	6%	3%	91%
Rapporto collaborativo dei PI con le direzioni generali	5%	20%	75%
Rapporto collaborativo dei PI con le direzioni scientifiche/sanitarie	6%	18%	76%
Condivisione del progetto di sperimentazione con la direzione generale per piena integrazione con il piano strategico aziendale	16%	19%	64%
Formazione specialistica rivolta al personale esclusivamente dedicato alla sperimentazione clinica	13%	13%	73%

Considerazioni conclusive

Il progetto *“Ricerca e sperimentazione clinica nelle Aziende sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale”* si inserisce in una più ampia strategia perseguita da FIASO con l'intenzione di promuovere la diffusione di modelli organizzativi efficienti per la gestione delle sperimentazioni cliniche all'interno delle Aziende sanitarie italiane e di sviluppare la loro attrattività per le attività di sperimentazione clinica in uno scenario nazionale ed europeo in forte cambiamento.

Esiste una chiara convinzione, testimoniata da ampia letteratura ed esperienze documentate, che la qualità nella gestione delle sperimentazioni cliniche abbia implicazioni rilevanti sotto diversi aspetti:

- È fondamentale per promuovere l'attrazione di ulteriori attività di sperimentazione clinica attraverso lo sviluppo di una reputazione positiva nello scenario competitivo globale;
- Costituisce un elemento essenziale per la attrazione di finanziamenti, creazione di nuovi posti di lavoro e attrazione di talenti;
- Riduce la migrazione sanitaria e riduce la spesa farmaceutica;
- Assicura il miglioramento della qualità dell'assistenza e sostiene un approccio alla decisione clinica di tipo *“evidence-based”*;
- Offre all'Azienda la possibilità di ampliare le alternative terapeutiche offerte ai pazienti e ai cittadini in generale.

Il fattore *“reputazionale”* appare certamente cruciale in questo scenario. Infatti una crescita nella reputazione dell'Azienda nella sua capacità di sviluppare ricerca clinica permette la crescita dell'attrazione verso i pazienti interessati a partecipare a studi sperimentali, avere accesso a farmaci innovativi non in commercio con la garanzia di essere seguiti da personale altamente qualificato. Allo stesso tempo, la reputazione dell'Azienda nel campo delle sperimentazioni favorisce l'attrattività verso professionalità cliniche di eccellenza che aspirano ad operare in centri di ricerca stimolanti e integrati in comunità scientifiche strutturate.

Un terzo fattore indotto dalla reputazione in campo sperimentale è l'attrazione di maggiori risorse economiche derivanti dai finanziamenti acquisiti da parte del sistema industriale che si traducono in minori costi e risparmi per effetto dell'opportunità di utilizzare farmaci sperimentali innovativi senza doverne sostenere i costi di acquisto.

I risultati della *survey* di FIASO, svolta con la collaborazione di ALTEMS, mostrano una realtà con molte sfaccettature ed elementi di variabilità. Il tasso di risposta

evidenza ancora una volta un gradiente nord-sud che sottolinea una maggiore attenzione nelle Regioni del centro nord al tema delle sperimentazioni cliniche.

La *survey* ha confermato alcune criticità che in parte erano già parse evidenti nella fase di progettazione dell'indagine. Si confermano alcune debolezze legate alla scarsa diffusione di modelli strutturali di gestione "integrata" delle sperimentazioni cliniche e alla relativa complessità e "lentezza" delle procedure di approvazione (es. Comitati Etici). I tempi di "processo" delle Aziende pur quasi soddisfacenti nella media, mostrano enormi variabilità. Pur in presenza di risposte apparentemente "confortanti" in merito alla presenza di Clinical Trial Unit, le informazioni fornite dalle Aziende evidenziano ancora la mancanza di una totale integrazione e di un modello tale per cui esista una rete certa di confronto tra pubblico e privato. Molto spesso i CTU non sono aziendali ma realizzati per iniziativa di singoli dipartimenti-unità. Questo fa spesso perdere la "visione strategica" e conferma la sensazione diffusa di un management aziendale poco coinvolto nelle fasi progettuali.

Tra gli aspetti positivi, infatti, si conferma l'estrema ricchezza numerica di clinici indicati come PI per le ricerche che, però, troppo spesso appaiono i principali interlocutori degli sponsor anche per gli aspetti di natura più strettamente amministrativa. Causa, questa, della maggior parte di impasse e deficit del sistema.

Le dotazioni infrastrutturali e tecnologiche non sembrano rappresentare una criticità specifica anche se colpisce la dichiarata mancanza di strumenti ordinari di gestione della sperimentazione clinica, quali la cartella clinica elettronica o sistemi di contabilizzazione dedicati. Pur necessitando di un approfondimento di indagine, la diffusione di figure quali il data manager dedicato o gli infermieri di ricerca, appare ancora non adeguata alle esigenze.

I dati di attività evidenziano, comunque, un sistema che "tiene". Il trend nel numero delle sperimentazioni per quanto riguarda i farmaci è in crescita nei tre anni presi in considerazione (2013-2015) anche se rimane stabile il numero di Aziende che assume il ruolo di coordinatore in sperimentazioni multicentriche internazionali. La variabilità nel numero di Aziende che hanno fornito i dati negli anni non permette di chiarire quale sia il trend in termini di numero di pazienti arruolati. La sensazione è che questo sia in lieve riduzione nei tre anni. Un fenomeno certamente da tenere sotto controllo è l'alta percentuale di pazienti che, pur essendo stati pianificati, non sono poi arruolati negli studi e quindi non entrano nello studio, con evidenti implicazioni in termini di perdita di beneficio terapeutico e di fatturato per l'Azienda sanitaria. Il fenomeno è particolarmente evidente per gli studi di fase 2 e 3.

Per gli studi sponsorizzati sui farmaci, il trend del finanziamento appare globalmente decrescente mentre cresce l'incidenza del finanziamento privato rispetto a quello pubblico.

Implicazioni per le politiche e il management

Alla luce dell'analisi dei risultati della *survey* condotta, appare evidente l'opportunità di avviare delle iniziative sia sul fronte delle politiche per il miglioramento del quadro istituzionale che per l'ottimizzazione dei processi manageriali.

In altri contesti sono già state analizzate le criticità del quadro istituzionale nazionale sul tema delle sperimentazioni cliniche ed iniziative quali il Protocollo per il "*Fast Track*" siglato nel 2016 ne sono un esempio.

Per quel che riguarda questa analisi è opportuno concentrare l'attenzione sugli aspetti organizzativi e gestionali a livello aziendale. È infatti emersa una estrema eterogeneità nei modelli organizzativi e gestionali per le sperimentazioni cliniche che differiscono in base alle modalità di gestione interna aziendale.

I modelli di gestione delle sperimentazioni cliniche raramente sono centralizzati ed affidati a strutture con competenze tecnico-gestionali formate allo scopo.

È quindi necessario porre l'attenzione su quegli interventi che, anche alla luce della letteratura, appaiono utili a dotare le Aziende sanitarie di quella capacità gestionale necessaria per sostenere la complessità dei procedimenti sperimentali. Nello specifico, affinché un centro sperimentale possa essere considerato competitivo in termini di attrattività appare indispensabile che l'Azienda definisca chiaramente:

- una propria linea di condotta strategica;
- un modello organizzativo esplicito e condiviso;
- processi di programmazione e controllo delle attività rigorosi;
- competenze professionali e dotazioni infrastrutturali mirate.

Per quanto riguarda il primo aspetto, la definizione della condotta strategica implica l'elaborazione di una chiara strategia della ricerca integrata con la strategia aziendale più ampiamente intesa.

La scelta di condotta implica una chiara strategia di "portafoglio" aziendale nel panorama delle tecnologie (farmaci, dispositivi, grandi apparecchiature, terapie cellulari, ecc.) su cui è possibile concentrare l'attenzione delle sperimentazioni con l'opportunità di scelta tra una strategia ampia (tutte le tecnologie) o focalizzata (poche tecnologie). A questo primo posizionamento, l'Azienda deve poi far

seguire un orientamento esplicito rispetto alla tipologia di studi sui quali concentrare l'attenzione con particolare riferimento all'opportunità, o meno, di qualificarsi come centro di sperimentazione per studi di Fase 1.

La strategia di portafoglio dovrebbe essere necessariamente adottata in coerenza con la presenza di integrazione della struttura nell'ambito di reti per patologia che favoriscono una collaborazione strutturata e tempestiva tra diversi centri di sperimentazione.

In merito al modello organizzativo, evidentemente questo non potrà che discendere dalle scelte strategiche operate e da altre variabili di contesto. In linea generale è possibile individuare i criteri generali di progettazione. Il modello infatti deve essere in grado di:

- Conciliare efficienza (controllo dei costi) ed efficacia (obiettivi di ricerca);
- Conciliare autonomia del ricercatore (PI) e coerenza strategica dell'Azienda;
- Garantire l'eticità dei comportamenti, la *compliance* ai processi regolatori e la trasparenza;
- Garantire standard minimi quali-quantitativi nelle sperimentazioni (*accountability*);
- Favorire la traslazione dei risultati nei processi assistenziali.

Il modello, per conseguire questi obiettivi, dovrebbe avere per lo meno tre caratteristiche:

- presenza di funzioni aziendali dedicate a supporto della gestione delle sperimentazioni cliniche (*Clinical Trial Unit*, CTU);
- soluzioni per l'integrazione della funzione di gestione delle sperimentazioni (CTU) con le altre funzioni aziendali;
- chiara definizione delle responsabilità e delle competenze delle funzioni aziendali e di quelle dipartimentali-cliniche.

In merito ai processi da gestire è possibile, in prima approssimazione, identificare alcune attività e funzioni da realizzare in modo trasversale a livello aziendale e funzioni/ responsabilità di progetto che trovano sintesi in un modello organizzativo tipicamente "per progetti":

- Funzioni trasversali (riporto Direzione aziendale)
 - Amministrativo-gestionali
 - Clinico-scientifiche
 - Training

- Area Progetti (riporto Direzione Scientifica)
 - Coordinamento scientifico
 - Gestione del processo clinico-assistenziale
 - Raccolta dei dati e reporting

Il legame tra le attività aziendali e quelle di progetto deve poter essere assicurato dalla presenza di meccanismi operativi aziendali ben identificabili, tra cui un sistema per la gestione dei trial clinici (*clinical trial management system*) utile a governare sia il processo clinico (interfaccia tra SIO e-CRF) che la gestione amministrativa.

Infine, la realizzazione di un modello organizzativo esplicitamente dedicato alla sperimentazione clinica e coerente con l'assetto aziendale, impone investimenti mirati sulle competenze chiave che ad oggi appaiono più carenti: a partire da quelle "manageriali" per il governo specifico della complessità della gestione delle sperimentazioni cliniche, fino ad arrivare a quelle tecniche, quali i data manager, gli infermieri di ricerca, gli esperti per la gestione amministrativa, gli esperti in tutela della proprietà intellettuale e quelli dedicati al governo delle delicate questioni legate alla compliance, alla privacy e ai conflitti di interesse.

Al di là delle evidenti esigenze infrastrutturali per il supporto alla gestione del paziente in ambito sperimentale (dalle poltrone ai posti letto dedicati), appare cruciale, come già sopra anticipato, l'investimento sui sistemi di gestione dei dati in grado di integrare la dimensione clinica con quella gestionale (*clinical trial management system*).

PROTAGONISTI DELLA RICERCA
E RINGRAZIAMENTI

EXECUTIVE
SUMMARY

2018

Potagonisti della ricerca e ringraziamenti

A indirizzare i lavori della *survey* condotta da FIASO nel 2016 è stato un Comitato Guida così composto:

Maurizio Agostini	(Farmindustria, Resp. Direzione tecnico-scientifica)
Monica Calamai	(Dg AOU Careggi)
Giuseppe Caruso	(Farmindustria, Capo Area Ricerca)
Simona Girolidi	(Dg Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano)
Fausto Nicolini	(Vice Presidente FIASO e Dg Irccs Arcispedale S. M. Nuova di Reggio Emilia)
Paolo Petralia	(Dg Irccs Giannina Gaslini di Genova)
Nicola Pinelli	(Direttore FIASO)
Mauro Racaniello	(Farmindustria, Area Ricerca)
Francesco Ripa di Meana	(Presidente FIASO e Dg Irccs IRE IFO ISG di Roma)

Agli incontri del Comitato Guida hanno partecipato per ALTEMS (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma il Prof. Americo Cicchetti, l'Avv. Filippo Leone e il Dott. Domenico Addesso.

Il Progetto di FIASO ha poi incontrato gli auspici del Ministero della Salute e la Federazione desidera porgere un sentito ringraziamento al Direttore Giovanni Leonardi e alla Dott.ssa M. Novella Luciani (Direzione generale Ricerca e innovazione in sanità).

Il Comitato Guida si è avvalso inoltre del supporto di tre professionisti, che lavorano nelle strutture che hanno partecipato al Progetto, cui FIASO vuole esprimere un pensiero riconoscente: Antonino Amato, Silvano Bosari e, in particolare, Pierpaola D'Alessandro.

Da ultimo, FIASO è grata a tutti coloro di seguito elencati e ai loro collaboratori in Azienda.

REGIONE	AZIENDA	Direttore generale	Direttore scientifico	Referente aziendale
Basilicata	CROB Centro di Riferimento Oncologico di Basilicata	Giuseppe Cugno	Pellegrino Musto	Pellegrino Musto
Calabria	AOU Mater Domini Policlinico Universitario	Antonio Belcastro		Caterina De Filippo
Emilia-Romagna	IRCCS Scienze Neurologiche - AUSL Bologna	Chiara Gibertoni	Agostino Baruzzi	Carlo Descovich
Emilia-Romagna	AOU Policlinico S. Orsola - Malpighi	Antonella Messori		Elisa Casadio
Emilia-Romagna	AOU Policlinico di Modena	Ivan Trenti		Filippo Martani
Emilia-Romagna	IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova di Re	Fausto Nicolini	Massimo Costantini	Luisa Savoldi
Emilia-Romagna	AOU Ospedale Parma	Massimo Fabi		Caterina Caminiti
Emilia-Romagna	AOU Arcispedale S. Anna	Tiziano Carradori		Ulrich Wienand
Emilia-Romagna	IRCCS IOR	Mario Cavalli	M. Paola Landini	Pierpaola D'Alessandro
Emilia-Romagna	IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori	Giorgio Martelli		Oriana Nanni
Friuli-V. Giulia	IRCCS CRO - AVIANO	Mario Tubertini	Paolo De Paoli	Valentina Solfrini
Friuli-V. Giulia	AOU "S. Maria della Misericordia" di Udine	Mauro Delendi		Elda Cameranesi
Friuli-V. Giulia	Ircs Materno Infantile "Burlo Garofolo"	Gianluigi Scannapieco		Luca Ronfani
Lazio	IRCCS IRE IFO ISG	Francesco Ripa di Meana	Gennaro Ciliberto	Giovanni Blandino
Lazio	IRCCS INMI Lazzaro Spallanzani	Marta Branca	Giuseppe Ippolito	Enrico Girardi
Lazio	AO Universitaria Policlinico Gemelli di Roma	Enrico Zampedri		Antonino Amato
Lazio	Ospedale Pediatrico Bambin Gesù	Ruggero Parrotto	Bruno Dallapiccola	Chiara Mennini
Lazio	AOU Sant'Andrea	Giuseppe Caroli		Christian Napoli
Liguria	IRCCS Istituto Giannina Gaslini	Paolo Petralia	Alberto Martini	Paola Barabino
Lombardia	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	Luigi Cajazzo	Giovanni Apolone	Valeria Anselmi, Bianca Francucci
Lombardia	Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo	Nunzio Del Sorbo	Giampaolo Merlini	Franco Marazza

REGIONE	AZIENDA	Direttore generale	Direttore scientifico	Referente aziendale
Lombardia	Fondaz. IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico	Simona Girolodi	Silvano Bosari	Silvano Bosari
Lombardia	IRCCS Fondazione Ist. Neurologico "Carlo Besta"	Germano Pellegata	Fabrizio Tagliavini	Renato E. Mantegazza
Lombardia	ASST Spedali Civili di Brescia (ex AO)	Ezio Belleri		Carmen Terraroli
Lombardia	ASST Ospedale Papa Giovanni XXIII (ex AO)	Carlo Nicora		Fabio Pezzoli
Lombardia	ASST Santi Paolo e Carlo	Marco Salmoiraghi		Maria Abate
Marche	I.N.R.C.A. Marche	Gianni Genga	Fabrizia Lattanzio	Silvia Bustacchini
Marche	AOU Ospedali Riuniti Ancona (Umberto I, G. M. Lancisi, G. Salesi)	Michele Caporossi		Laura Donnini
Piemonte	AOU San Luigi Gonzaga	Franco Ripa		Romeo Brambilla
Piemonte	AOU Maggiore della Carità	Mario Minola		Alessandra Renghi
Puglia	AOU Consorziale Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII	Vitangelo Dattoli		Savino Soldano
Puglia	OORR Foggia Azienda Ospedaliero Universitaria	Antonio Pedota		Michele Cocomazzi
Puglia	Istituto Tumori "Giovanni Paolo II"	Vito A. Delvino	Girolamo Ranieri, Nicola Silvestris (ff)	Silvana Valerio
Sicilia	Policlinico "Vittorio Emanuele" di Catania	Salvatore Cantaro		Filippo Drago
Sicilia	IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo	Angelo Aliquò	Placido Bramanti	Maria Pia Zanghi
Toscana	AOU Senese Complesso Ospedaliero di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione	Pierluigi Tosi		Marina Rocchigiani
Toscana	AOU Ospedale Meyer	Alberto Zanobini		Maria Carmela Leo
Toscana	AOU Ospedale Careggi	Monica Calamai		Filomena Autieri
Umbria	AOU di Perugia	Emilio Duca		Ilaria Bernardini
Veneto	AOU di Padova	Luciano Flor		M. Laura Chiozza
Veneto	AOU Integrata di Verona	Francesco Cobello		Giuliana Bisoffi
Veneto	IRCCS IOV - Istituto Oncologico Veneto	Patrizia Simionato	Giuseppe Opocher	Gianluca De Salvo

In collaborazione con:



FARMINDUSTRIA

Con il supporto scientifico di:



ALTEMS

ALTA SCUOLA DI ECONOMIA
E MANAGEMENT DEI SISTEMI SANITARI



FIASO

Federazione Italiana

Aziende Sanitarie e Ospedaliere

Corso Vittorio Emanuele II, 24

00186 Roma - info@fiaso.it

Tel. 0669924145 - Fax 066780907