



Roma, 5 febbraio 2004

Ministero della Salute

Direzione generale dei farmaci e dispositivi medici
Sperimentazione e ricerca

N.....

Risposta al Foglio del.....

N.....

OGGETTO: Documento Programmatico sulla Sperimentazione Clinica

Si invia, per conoscenza, il Documento Programmatico sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali, che rappresenta il progetto di sviluppo della ricerca clinica in Italia dopo, e in applicazione, della direttiva europea.

Cordialmente,

Direttore Generale
Dr. Nello Martini

Nello Martini



Documento Programmatico sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali

Guida alla adozione dei decreti attuativi

Premessa

Il Governo italiano ha recepito con il Decreto Legislativo n. 211 la Direttiva Europea 2001/20/CE concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione delle norme della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali. Per alcune procedure, il decreto legislativo rimanda ad una serie di decreti ministeriali attuativi che sono in fase di elaborazione/finalizzazione, alcuni dei quali hanno la necessità di attendere le linee guida europee definitive prima di essere emanati.

L'importanza istituzionale e culturale di questa fase non ha bisogno di essere sottolineata sia per le implicazioni del nuovo quadro legislativo sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia, sia per il ruolo più generale che può avere un'alta qualità della sperimentazione clinica sulla qualità complessiva dell'assistenza nel Sistema Sanitario Nazionale.

Il quadro di riferimento che deve guidare l'interpretazione, la stesura, l'emanazione, e l'applicazione intelligente e flessibile dei decreti attuativi deve fare riferimento a tre realtà tra loro complementari:

- a) la prima, e ovviamente la più importante, è lo scenario sviluppatosi in Italia a partire dalla legislazione sulle sperimentazioni cliniche attivata nel 1998 che ha promosso l'istituzione di una rete capillare di Comitati Etici, la cui attività si è progressivamente estesa a tutto il territorio nazionale, ed è attualmente monitorata dall'Osservatorio Nazionale (OsSC), le cui originalità e metodologie sono riconosciute come modello anche a livello dell'Unione Europea.

Pur con le limitazioni attese in un sistema ancora molto giovane, la situazione rappresenta una risorsa unica ed irrinunciabile, per la sua potenzialità di strumento di coinvolgimento partecipativo di tutte le strutture assistenziali e di garanzia diffusa dei diritti dei cittadini.

Il quadro normativo è stato completato con altri provvedimenti legislativi che hanno riguardato la sperimentazione in medicina generale, la sperimentazione di fase I, la circolare relativa agli studi osservazionali, le regole di trasparenza riguardanti la obbligatorietà della pubblicazione dei risultati degli studi come condizione della loro approvazione da parte dei Comitati Etici, la normativa riguardante i criteri di valutazione dei farmaci prima della formale approvazione delle loro indicazioni.

b) Il secondo termine di riferimento è dato dall'insieme dei dibattiti e dei contributi emersi nella letteratura internazionale nel corso degli ultimi anni, e che si sono accentuati negli ultimi mesi in vista dell'attuazione della Direttiva Europea, sottolineando con forza:

- la necessità di garantire spazio ed agibilità prioritari per sperimentazioni promosse da sponsor non industriali e non aventi come obiettivo primario la registrazione di nuovi farmaci;
- la obbligatorietà di registrare e di rendere pubblicamente accessibili tutti i protocolli di ricerca che, con metodi sperimentali od osservazionali, contribuiscono a produrre un profilo sempre più affidabile e comparativo non solo dei singoli farmaci ma delle strategie preventive e terapeutiche.

Infatti, pur riconoscendo il contributo dell'Industria alla ricerca, questa non può e non deve sostituire il patrimonio della ricerca indipendente da obiettivi commerciali, che per definizione è promotrice di innovatività.

c) la terza realtà è costituita dalla istituzione della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nella "mission" attribuita alla Agenzia dalla legge istitutiva e ripresa in modo più dettagliato nel regolamento in fase di stesura, particolare enfasi è dedicata alla promozione della ricerca e sviluppo R&S, alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di Sperimentazioni Cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto nonché sui farmaci orfani e salvavita.

Ciò risulta particolarmente rilevante in quanto attribuisce forza legislativa primaria alla promozione e alla garanzia di una ricerca clinica con fini non registrativi ma di promozione di strategie terapeutiche ed assistenziali, di cui deve essere assicurata e verificata in maniera trasparente l'autonomia culturale e di progetto, ma non necessariamente l'autonomia o l'autosufficienza economica.

A partire da questo quadro culturale ed istituzionale, i criteri di riferimento e gli obiettivi della fase attuativa che si apre possono essere sintetizzati nei punti che seguono:

1. La sperimentazione clinica non profit – e la ricerca osservazionale non specificamente oggetto della Direttiva Europea – sono una componente prioritaria della assistenza sanitaria; esse rappresentano, nelle loro diverse espressioni promosse da sponsor pubblici e privati, l'occasione privilegiata per promuovere non solo nuove conoscenze relative a bisogni inevasi, ma per favorire lo sviluppo complessivo di intelligenza ed autonomia sui problemi clinici più complessi. La logica normativa deve quindi mirare a favorire nel modo più efficiente e flessibile la promozione quanto più ampia possibile della sperimentazione, garantendo contestualmente la qualità scientifica e la protezione dei diritti dei cittadini-pazienti attraverso un coinvolgimento partecipativo, che non può essere limitato al momento formale del "consenso informato".
2. E' obiettivo e compito specifico dei prossimi decreti attuativi, mantenere e favorire lo sviluppo della sperimentazione non mirata alla registrazione di nuovi farmaci, che rappresenta oggi la frazione dominante dell'attività di sperimentazione. Una presenza più bilanciata di diversi attori o sponsor nella ricerca clinica può favorire una competitività intelligente e perciò incrementare la qualità complessiva della cultura e delle pratiche di sperimentazione.

3. I criteri di qualità sviluppati lungo gli anni, attraverso la formulazione delle regole di GCP, devono essere mantenuti e potenziati nei loro obiettivi sostanziali di garanzia, evitando tuttavia di diventare una barriera operativa ed economica alla progettazione ed implementazione di sperimentazioni non sostenute da risorse di mercato, ma rilevanti per le ipotesi che esplorano e per gli obiettivi di salute pubblica che perseguono, sia per problemi che interessano grandi popolazioni che condizioni cliniche meno frequenti o rare.
4. una affidabile garanzia di qualità della ricerca deriva dal grado di coinvolgimento reale ed autonomo dei clinici che sono gli attori operativi della sperimentazione. Solo se tutti i partecipanti alla ricerca (sperimentale od osservazionale) si sentono sponsor attivi della ipotesi che è oggetto della ricerca, questa può essere espressione legittima di una assistenza responsabile ed essere proposta ai cittadini-pazienti come un'opzione che aggiunge una opportunità "in più" alla loro prospettiva di salute o cura.
Le procedure - più che legittime, e da favorire - che mirano ad accelerare ed ottimizzare i tempi di approvazione dei protocolli e l'attivazione operativa degli stessi, non possono essere un impedimento alla valutazione responsabile delle proposte di ricerca da parte dei singoli C.E.; essi infatti rappresentano la struttura di garanzia locale dei cittadini-pazienti di cui è prevista la partecipazione cosciente ed informata alla sperimentazione.
5. La coscienza che la sperimentazione – specialmente quella che non è promossa da scopi prioritariamente regolativi di nuovi farmaci più o meno innovativi – è espressione privilegiata ed obbligata di una pratica assistenziale responsabile per problemi che non hanno ancora una risposta, ha implicazioni importanti:
 - l'esame e l'adesione di protocolli devono essere visti dai C.E. e dalle Direzioni Generali come un investimento, che ottimizza l'uso delle risorse della struttura e la qualità delle prestazioni assistenziali, e quindi non come un'attività proposta dall'esterno;
 - la richiesta di un contributo economico per l'esame dei protocolli deve essere valutata in modo flessibile, considerando le risorse effettivamente disponibili da parte dello sponsor, che ha l'obbligo della trasparenza anche sugli aspetti ed interessi economici della ricerca;
 - deve essere prevista una strategia flessibile anche per quanto riguarda gli aspetti assicurativi: se la sperimentazione (o lo studio osservazionale) non ha scopi regolativi ma rientra tra gli obiettivi di un'assistenza di qualità ed innovativa, il criterio più normale è quello di considerare la sperimentazione stessa coperta dalla assicurazione generale dell'ente partecipante.
6. L'adozione della Direttiva Europea nel contesto normativo ed operativo italiano è l'occasione per ottimizzare ed approfondire il ruolo dei C.E. locali e le loro responsabilità specifiche che riguardano, al di là dell'esame degli aspetti strettamente tecnico-statistici dei protocolli, i seguenti elementi strutturali:
 - la rilevanza complessiva delle sperimentazioni e la loro praticabilità per il miglioramento dell'assistenza a livello locale;
 - la adozione di modalità di informazione ai pazienti, che trasformino la procedura burocratica del consenso informato in un momento di comunicazione reale, comprensibile e coerente con i principi generali della Dichiarazione di Helsinki e della Convenzione di Oviedo;

-
- la attivazione delle responsabilità di monitoraggio locale delle sperimentazioni, che non coincidono necessariamente con quelle previste dalle GCP (attraverso le CRO o di altri attori equiparabili). Che possono avere altri obiettivi e modalità operative.
7. La progressiva ottimizzazione dell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni e degli studi osservazionali – si prospetta come una delle risorse più importanti di cui promuovere l'utilizzazione intensiva da parte dei singoli C.E. e delle Autorità Regionali:
- per confrontare le proprie pratiche;
 - per sviluppare attività di formazione ed aggiornamento;
 - per iniziative di informazione complessiva all'opinione pubblica sull'andamento ed i risultati delle sperimentazioni approvate dai C. E.
8. Secondo quanto previsto dalla normativa, è altamente raccomandabile che la partecipazione a progetti di sperimentazione clinica e a studi osservazionali (specificamente quelli che non hanno come oggetto la valutazione di singoli farmaci a scopo registrativo) debba essere prevista come modalità privilegiata per acquisire i crediti previsti per la ECM:
- contribuendo in questo modo ad un uso efficiente delle risorse, spesso molto scarse, disponibili per ricerche "indipendenti";
 - rafforzando la consapevolezza che affrontare con progetti di ricerca rilevanti e rigorosi temi controversi o ignoti è il modo più responsabile per formarsi ad una pratica basata sulle evidenze.

Il Direttore Generale
F.to Dr. Nello Martini

Visto di approva:
Il Ministro della Salute
F.to Prof. Girolamo Sirchia