

La burocrazia cede il passo alla scienza. Quel che di buono ci ha lasciato la pandemia

CELESTE CAGNAZZO^{1,2}, FRANCA FAGIOLI^{1,2}

¹SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino; ²Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino.

Pervenuto il 24 settembre 2020. Accettato il 28 settembre 2020.

Riassunto. La pandemia CoViD-19 ha evidenziato la necessità di una ricerca clinica efficiente, tempestiva ed eticamente corretta, che consenta di trovare risposte rapide e affidabili alle diverse sfide sanitarie. Le linee guida pubblicate dall'Agenzia Italiana del Farmaco durante la pandemia hanno mostrato come alcuni cambiamenti, utili per semplificare e velocizzare la ricerca clinica in Italia, sono assolutamente fattibili, senza andare a discapito degli standard di qualità elevati. In questa prospettiva una riflessione è d'obbligo: forse siamo pronti a staccarci da quell'immagine, oramai diffusa in Europa, dell'Italia come Paese lento ed eccessivamente burocratizzato. Forse la pandemia ci ha lasciato qualcosa di buono. Forse siamo davvero in grado di lavorare molto meglio, anche in condizioni non di emergenza.

Bureaucracy gives way to science. What good the pandemic has left.

Summary. The CoViD-19 pandemic has pointed out the need for an efficient, timely, ethically correct clinical research, in order to find rapid and reliable responses to health challenges. The guidelines published by the Agenzia Italiana del Farmaco during the pandemic have shown that some useful changes for simplifying and speeding-up clinical research in Italy are feasible, while maintaining high levels of quality. In this perspective, a reflection is a must: perhaps we are ready to detach ourselves from that image of a slow and bureaucratic country now widespread in Europe. Perhaps the pandemic has left us something good. Maybe we are really able of working much better, even in non-emergency conditions.

Sono passati poco più di due anni da quando Alison Abbot denunciava il cosiddetto "paradosso italiano" e prevedeva che le imminenti elezioni potessero «lasciare la scienza fuori al freddo»¹; poco meno di cinque da quando Gehring et al.² sottolineavano come la mancanza di appealing dell'Italia rispetto al mercato farmaceutico a livello internazionale fosse principalmente dovuta a una burocrazia troppo farraginoso e alla preoccupante carenza di infrastrutture dedicate alla ricerca.

Poi è arrivata la pandemia, a dimostrare in maniera inequivocabile fino a che punto le politiche degli ultimi decenni fossero state miopi nei confronti della sanità e della ricerca. I numerosi tagli al Sistema Sanitario Nazionale, gli scarsi investimenti in ricerca e sviluppo e il preoccupante gap professionale dovuto a una condizione di sostanziale precarietà della ricerca^{3,4} hanno esacerbato le debolezze, più volte denunciate, del Paese. La maggioranza degli ospedali si è dovuta riorganizzare per far fronte all'emergenza e molti medici hanno dovuto riconsiderare impegni e priorità, in relazione alle necessità contingenti. Ancora una volta, al personale sanitario sono stati chiesti sforzi titanici. Rispondere alla pandemia, garantire la continuità assistenziale, mantenere standard etici e qualitativi accettabili per gli studi clinici già in corso. E, laddove possibile, mettere in piedi nuovi filoni di ricerca che potessero fornire delle risposte rapide nella lotta contro la CoViD-19.

«3.500 lavoratori precari rendono grande la ricerca italiana», hanno segnalato i quotidiani⁵. Eppure,

se da un lato la pandemia ha sottolineato le carenze del sistema Paese, dall'altro ha dimostrato quanto la Nazione possa, in caso di necessità, rispondere prontamente alle situazioni di emergenza.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è stata di fatto la prima autorità competente europea a fornire delle linee guida sulla gestione degli studi clinici in corso di emergenza⁶, poi trasformate in istruzioni operative dalle società scientifiche coinvolte nella ricerca clinica oncologica⁷. Linee guida che, grazie a provvedimenti intrapresi dalle istituzioni, con una velocità poco usuale in ambito di ricerca hanno permesso di mettere in atto politiche volte a rendere più rapida l'innovazione legata al virus⁸.

Semplificare le procedure, garantire decisioni in tempi rapidi, evitare le ridondanze, permettere al paziente di ricevere le cure necessarie vicino al domicilio, tutelare lo staff dei centri da inutili sovraccarichi di lavoro.

Senza ombra di dubbio la maggiore novità è stata rappresentata dalla semplificazione nella gestione regolatoria degli studi, in particolar modo dall'introduzione del parere unico nazionale, limitatamente agli studi CoViD, a opera del Comitato Etico Spallanzani. Un'opzione che sembrava impensabile quando a ipotizzarla era stata la nuova normativa europea in ambito di sperimentazioni cliniche, di fatto già in vigore seppure in attesa di piena implementazione⁹. Eppure sono state dimostrate la possibilità e la capacità di realizzare studi clinici, con una solida base metodologica, in un contesto condiviso di collaborazione e

di partnership tra le istituzioni, l'AIFA, le strutture, i centri di ricerca e le aziende farmaceutiche in Italia, tanto che, a oggi, risultano attive 45 sperimentazioni che tentano di far progredire le conoscenze verso il virus e la cura della sintomatologia¹⁰.

Un'esperienza che fa ben sperare rispetto a un prossimo adeguamento alla sopraccitata normativa, adeguamento di fatto già implementato da altre nazioni, come per esempio la Spagna. Probabilmente rimane impensabile, per motivi di carico di lavoro, identificare un unico comitato operante sul territorio nazionale, ma ciò non toglie che potrebbero essere percorse strade intermedie già proposte da molti stakeholder. Come, per esempio, la costituzione di pochi comitati altamente specializzati nei diversi ambiti della ricerca, o in particolari patologie, che possano essere interpellati in qualità di esperti a seconda dell'oggetto della sperimentazione, garantendo comunque che venga espresso un unico parere con valenza nazionale. Sicuramente, però, abbiamo imparato che la strada del parere a valenza nazionale è assolutamente percorribile, comporta un risparmio di tempo e di denaro da parte del promotore (che potrebbe essere re-investito in altri ambiti, per esempio nel sostegno delle infrastrutture) ed evita la ridondanza di procedure, esattamente come auspicato dal regolamento europeo. Diventa molto urgente, perciò, dare piena attuazione alla riforma dei comitati etici richiesta dalla legge 3/2018¹¹.

Un'altra sfida molto importante, già avviata in questo periodo, riguarderà la modernizzazione tecnologica, tanto della ricerca quanto delle strutture stesse in cui la ricerca viene condotta. I lunghi mesi di lockdown hanno costretto a un totale stravolgimento delle metodologie di lavoro costringendoci a un uso della digitalizzazione a cui forse poco eravamo inclini. Interi gruppi di supporto alla ricerca hanno dovuto attivare modalità di lavoro smart¹² e cambiare approccio verso attività solitamente svolte in presenza. La digitalizzazione, se implementata, potrà diventare un valido supporto per la sanità e forse il primo passo per favorire il management della ricerca clinica potrebbe essere l'implementazione su larga scala di cartelle cliniche elettroniche validate, a oggi disponibili in pochissimi centri di ricerca.

Molto, ancora, abbiamo imparato rispetto alla semplificazione, per il paziente, della partecipazione ai trial: invio del farmaco al domicilio, ricorso a strutture terze vicino casa, attivazione di servizi di telemedicina¹³. Semplificazioni che in futuro, sempre garantendo l'oversight da parte del promotore e il pieno rispetto della normativa vigente in termini di privacy¹⁴, potrebbero migliorare l'accruel nelle sperimentazioni, spesso ridotto da una eccessiva complessità che a volte scoraggia i potenziali pazienti¹⁵⁻¹⁷.

E infine una conferma su tutte: senza infrastrutture specializzate e dedicate, la ricerca non si può e non si deve portare avanti. L'impegno e la complessità sempre crescenti che caratterizzano il mondo della ricerca clinica rende mandatoria la presenza di

figure professionali altamente qualificate, a oggi dei fantasmi nei contratti collettivi della sanità, benché la loro presenza sia prevista dalla normativa vigente e il loro ruolo sia considerato un fattore fondamentale per mantenere alti standard qualitativi¹⁹. I centri sprovvisti di tali infrastrutture, con clinici e infermieri completamente dedicati alla gestione dell'emergenza, non sono di fatto riusciti a garantire continuità rispetto alle attività previste dalle sperimentazioni attive, e in molti casi l'attività di inserimento e trasmissione dati al promotore è stata completamente interrotta. Stesso destino per l'arruolamento di nuovi pazienti, nella stragrande maggioranza dei casi messo on hold. Destino opposto per gli istituti con infrastrutture stabili, soprattutto quelle in grado di organizzarsi velocemente per l'attività in remoto: non solo è stata garantita una continuità gestionale senza eccessive ricadute in termini qualitativi, in molti casi tali centri sono diventati essi stessi promotori di sperimentazioni a tema CoViD-19.

Probabilmente molte delle novità e delle semplificazioni adottate in questo periodo complesso potrebbero essere mutate, con le dovute accortezze, anche nel prossimo futuro, come stato ipotizzato da diversi stakeholder¹⁹.

Quel che è certo è che è possibile fare ricerca innovativa e di alto rigore scientifico semplificando e non appesantendo con ulteriori vincoli e restrizioni e che il nostro Paese può ancora giocare un importante ruolo nel mondo della ricerca.

Siamo a un delicato punto di svolta. Saremo in grado di cogliere l'opportunità?

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Abbott A. Italian election leaves science out in the cold. *Nature* 2018; 554: 411-2.
2. Gehring M, Jommi C, Tarricone R, Cirenei M, Ambrosio G. Towards a more competitive Italy in clinical research: the survey of attitudes towards trial sites in Europe (The SAT-EU Study). *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 2015; 12: 1-9.
3. Cagnazzo C, Guarrera A, Cenna R, et al. Ricerca clinica: abbastanza giocatori per vincere la partita? *Recenti Prog Med* 2019; 110: 285-91.
4. Cagnazzo C, Robasto O, Testoni S. The precariousness of research system. Not just a postdoc problem; not only an issue during COVID-19. eLetter, *Science* 2020; 18 jul.
5. Nadotti C. Eccellenze sottopagate, sono 3500 i precari che fanno grande la ricerca italiana. *La Repubblica* 2020; 4 febbraio. Disponibile su: <https://bit.ly/36ifkll> [ultimo accesso 28 settembre 2020].
6. Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency version 1.0 12 mar 2020. Disponibile su: <https://bit.ly/3kYrSTd> [ultimo accesso 28 settembre 2020].
7. Pinto C, Cagnazzo C. Indications regarding the management of interventional clinical trials with drugs during the current COVID-19 emergency in Italy. *ESMO Open* 2020; 5: e000782.

8. Legge 24 aprile 2020, n. 27. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, recante misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19. Proroga dei termini per l'adozione di decreti legislativi. (20G00045).
9. Regolamento (UE) N. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE
10. Sperimentazioni cliniche - COVID-19. Disponibile su: <https://bit.ly/3cEfYL7> [ultimo accesso 28 settembre 2020].
11. Legge 11 gennaio 2018, n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019).
12. Cagnazzo C, Franchina V, Maggiora P, et al. 1779P Revolutionizing clinical trial units in the pandemic era. *Ann Oncol* 2020; 31: S1030.
13. Santoro E. Information technology e digital health a supporto della salute ai tempi della CoViD-19. *Recenti Prog Med* 2020; 111: 393-7.
14. Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.
15. Getz K, Wenger J, Campo R, Seguire E, Kaitin K. Assessing the impact of protocol design change on clinical trial performance. *Am J Ther* 2008; 15: 449-56.
16. Di Masi JA, Grabowski HG. R&D costs and returns to new drug development: a review of the evidence. In: Danzon PM, Nicholson S (eds). *The Oxford handbook of the economics of the biopharmaceutical industry*. Oxford: Oxford University Press, 2012.
17. Andersen J, Fass R, van der Horst C. Factors associated with early study discontinuation in AACTG studies, DACS 200. *Contemp Clin Trials* 2007; 28: 583-92.
18. Cagnazzo C, Testoni S, Guarrera ASE, et al. Coordinatori di ricerca clinica: una risorsa indispensabile. *Recenti Prog Med* 2019; 110: 65-7.
19. Pharmaceutical Industry Association (AFI), Federation of Internist Hospital Doctors Associations (FADOI), Italian Data Manager Group (GIDM), Italian Pharmaceutical Medicines Society (SIMeF). Documento programmatico volto al miglioramento della conduzione della Ricerca Clinica post esperienza CoViD. Disponibile su <https://bit.ly/2GetyZx> [ultimo accesso 28 settembre 2020].

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Celeste Cagnazzo
SC Oncoematologia Pediatrica
AOU Città della Salute e della Scienza
Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita
Piazza Polonia 94
10126 Torino
E-mail: celeste.cagnazzo@unito.it