



Audizione del dott. Giovanni Leonardi, Direttore generale della ricerca e dell'innovazione in sanità

12° Commissione Senato

13 marzo 2019, ore 9.00

Oggetto: AG 72. Schema di decreto legislativo recante modifiche al decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, di attuazione della direttiva 2005/28/CE, adottato in attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano

On.le Presidente, On.li Componenti della Commissione, ringrazio per questa audizione che mi dà l'occasione di rappresentare il percorso logico seguito congiuntamente dal Ministero della salute e dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) nella predisposizione dello schema normativo e, allo stesso tempo, di illustrare alcuni aspetti della delega considerati di particolare rilevanza.

La Senatrice Castellone, relatrice del provvedimento, ha compiutamente illustrato i contenuti dello schema di decreto legislativo, per cui utilizzerò il tempo a mia disposizione per aggiungere taluni elementi di riflessione come contributo ai lavori della Commissione.

In via preliminare, mi preme evidenziare che, come riportato al punto 7 dell'Analisi d'impatto della regolazione, nella stesura del testo si è prestata particolare attenzione ad evitare di rilegificare aspetti che oggi sono regolati da atti amministrativi.

In effetti, in una prima bozza dello schema di decreto si erano riportate norme attuative per ciascuna lettera della delega, ma a seguito di una successiva analisi si è pervenuti alla conclusione che in talune materie la norma non avrebbe presentato caratteri innovativi tali da giustificare un intervento legislativo. Tali considerazioni assumono un aspetto ancor più rilevante ove si consideri che il Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE, ridisciplina l'intera materia. Pertanto, introdurre nell'attuale assetto modifiche sostanziali, alle quali subentrerà l'impianto normativo comunitario, potrebbe avrebbe l'effetto di disorientare istituti di ricerca, imprese e professionisti che a vario titolo operano nel campo delle sperimentazioni cliniche.

Per questa ragione, **non sono stati attuati i criteri di delega di cui alle lettere a), b), d), e), g), i), l) ed m)** dell'articolo 1, comma 2, della legge n. 3/2018. Più in particolare, non si riterrebbe di esercitare la delega in relazione alle lettere b), e), g), ed l) in quanto le relative materie sono già

oggetto di disciplina in via amministrativa (decreti ministeriali, determine AIFA o della Commissione nazionale per la formazione continua in medicina) e segnatamente:

*-(lett. b) l'individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con particolare attenzione, nella fase IV, al coinvolgimento delle associazioni dei rappresentanti dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per le malattie rare prevedendo procedure di accreditamento ad evidenza pubblica, di monitoraggio annuale dei requisiti posseduti e di pubblicazione dell'elenco dei centri autorizzati nel sito internet dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) con il collegamento al sito internet istituzionale del centro clinico, che deve essere dotato di un'apposita sezione dedicata alla trasparenza, in cui, in conformità ai principi di cui al decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33, siano resi pubblici i nominativi e i curricula di tutti i soggetti coinvolti nella sperimentazione e tutte le sperimentazioni attivate, in corso o concluse, e quelle autorizzate, nonché i correlati finanziamenti e programmi di spesa e i relativi contratti.*

Al riguardo, si evidenzia che la materia, già disciplinata in via amministrativa (DM 19 marzo 1998 e Determina AIFA 19 giugno 2015, n. 809), non necessita, per il suo aggiornamento, di un'ulteriore base giuridica, considerato, altresì, quanto disposto dagli articoli 49 e 50 del Regolamento comunitario.

*--(lett. e) semplificazione degli adempimenti meramente formali in materia di modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico e di conduzione e di valutazione degli studi clinici.*

Al riguardo, come nel caso della lettera d), si ritiene preferibile intervenire con normazione secondaria. Peraltro, risulta che il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, istituito ai sensi dell'articolo 2 della medesima legge, stia già lavorando in tal senso.

*-(lett. g) definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare ...*

Valgono le medesime argomentazioni. Peraltro, intervenire con normazione primaria sulle procedure di autorizzazione comporterebbe un irrigidimento delle stesse, mentre è possibile modificare il decreto ministeriale 17 dicembre 2004 recependo le indicazioni contenute nella legge di delega anche in riferimento al necessario coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, in particolare in riferimento alle malattie rare.

*-(lett. l) previsione, in sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina di cui all'articolo 16-bis del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che la Commissione nazionale per la formazione continua, di cui all'articolo 2, comma 357, della legge 24 dicembre 2007, n. 244, disponga che l'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali sia realizzato attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali*

*multidisciplinari e multiprofessionali e su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici;*

Il riconoscimento di crediti formativi in relazione alla partecipazione alle sperimentazioni, previsto dal decreto ministeriale 17 dicembre 2004, è stato oggetto di apposita determina della Commissione nazionale per la formazione continua, deliberata nella seduta del 6 luglio 2016.

Per i restanti, si passa a motivare le scelte dell'Amministrazione proponente:

*-(lett. a) riordino e coordinamento delle disposizioni vigenti, nel rispetto delle norme UE (Regolamento (UE) n.536/2014), delle convenzioni internazionali e degli standard internazionali per l'etica nella ricerca medica sugli esseri umani, in conformità a quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale del 1964. Al riguardo, si chiarisce che si è intervenuti con novella sul decreto legislativo 200/2007 proprio nella consapevolezza che la materia trovi compiuta disciplina nel predetto Regolamento (UE);*

*-(lett. d) individuazione delle modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti d'interesse.*

La materia di cui alla presente lettera è strettamente connessa con i temi della trasparenza e dell'anticorruzione, oggetto di intervento nell'attuale Legislatura. A tal proposito viene in rilievo la legge 3 del 2019, recante misure per il contrasto dei reati contro la pubblica amministrazione, nonché in materia di prescrizione del reato e in materia di trasparenza dei partiti e movimenti politici. Inoltre è all'esame della Camera l'AC n. 491 (cd. *Sunshine Act*) che affronta il tema specifico dei rapporti tra operatori sanitari e mondo delle imprese. Si è, quindi, voluto evitare il rischio concreto di sovrapposizioni sia con la normativa sopravvenuta, sia con atti all'esame del Parlamento (v. il punto 8, Parte I, dell'analisi tecnico-normativa).

*(lett. i) individuazione, ai sensi dell'articolo 17, comma 95, della legge 15 maggio 1997, n. 127, di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci;*

La materia rientra nelle competenze primarie del Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca

*(lett. m) riformulazione e razionalizzazione dell'apparato sanzionatorio amministrativo per la violazione delle norme vigenti e delle disposizioni contenute nei decreti legislativi emanati in attuazione del comma 1, tenendo conto della responsabilità e delle funzioni svolte da ciascun soggetto, con riguardo in particolare alla responsabilità dello sperimentatore e delle strutture coinvolte, nonché della natura sostanziale o formale della violazione ...*

Sulla lett. m) vorrei soffermarmi brevemente in chiusura del mio intervento.

Ciò posto, venendo ai criteri di delega esercitati, si ritiene opportuno evidenziare che la legge n. 3 del 2018 vede nell'attività di sperimentazione clinica un'opportunità per i pazienti di accesso precoce alle cure, nonché un'occasione di crescita per la comunità scientifica. Per tale ragione ha inteso dettare norme più stringenti, tese ad assicurare il necessario coordinamento tra le varie fasi del processo di approvazione e conduzione delle sperimentazioni cliniche, in vista dell'applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014.

L'atto comunitario - già in vigore dal 2014, ma la cui concreta applicazione è subordinata, ai sensi dell'articolo 99 dello stesso Regolamento, alla piena operatività del portale e della banca dati UE - traccia il percorso da seguire per la promozione delle sperimentazioni cliniche, ma, proprio perché disciplina in dettaglio la materia, l'intervento con normazione nazionale deve essere limitato agli aspetti residuali lasciati alle determinazioni degli Stati membri.

Il decreto delegato, pertanto, interviene unicamente per rimuovere ostacoli (come ad es. nel caso dell'utilizzo dei risultati delle sperimentazioni non profit a fini regolativi) o per fornire una solida base giuridica per settori non ritenuti ancora adeguatamente presidiati (ad es. per la promozione della medicina di genere).

A tal proposito, vorrei evidenziare tre aspetti che personalmente ritengo di particolare rilevanza.

Primo - art. 1, comma 2, lettera h della legge, art. 1, comma 1, lett. d) dello schema di decreto -, che i centri di sperimentazione clinica debbano utilizzare figure professionali competenti nella gestione dei dati e del coordinamento della ricerca. Questa disposizione sostanzialmente richiama quanto già disposto dall'articolo 3, comma 8 del d.lgs. n. 200 del 2007, il quale prevede che *“Chiunque conduca o partecipi alla realizzazione della sperimentazione deve essere qualificato, in base alla sua istruzione, formazione ed esperienza, ad eseguire i propri compiti”*. La nuova norma affianca alla responsabilità dell'operatore quella del centro di sperimentazione, che deve dotarsi di professionalità adeguate (o formare adeguatamente quelle già assunte). La misura in sé non comporta nuovi oneri, in quanto la conduzione di sperimentazioni non costituisce un obbligo istituzionale per i centri interessati, ma una facoltà (che la legge promuove e incoraggia) delle strutture pubbliche e private del SSN. Chiaramente, nel momento in cui tale facoltà è esercitata, occorre svolgere l'attività secondo adeguati standard qualitativi, a tutela innanzi tutto dei pazienti coinvolti. A tale riguardo rappresento che nel 2016 il Ministero della salute ha effettuato una ricognizione delle figure operanti nella ricerca sanitaria, come base conoscitiva per la predisposizione di una proposta di legge, poi approvata dal Parlamento (art. 1, commi 422 ss. legge 205/2017, c.d. *“piramide del ricercatore”*). Il documento, disponibile sul sito del Ministero della salute e che **lascio agli atti della Commissione**, riporta, tra le altre, le figure del *data manager/study coordinator* e quella dell'*infermiere di ricerca*, entrambe di particolare rilievo nella conduzione delle sperimentazioni cliniche. La ricognizione, condotta a legislazione vigente, ha evidenziato che, pur in assenza di obblighi normativi, molte strutture sanitarie si erano già dotate di tali figure per una corretta conduzione delle sperimentazioni.

Il secondo - art. 1, comma 2, lettera o) della legge, art. 1, comma 1, lett. c), capoverso 6-ter dello schema di decreto -, riguarda gli studi clinici osservazionali e le sperimentazioni cliniche non sponsorizzate, che godono di un regime favorevole perché finalizzati al miglioramento della pratica clinica. Proprio per queste ragioni e per evitare comportamenti opportunistici, il decreto ministeriale

17 dicembre 2004, nello stabilire il regime di maggior favore, ha previsto che i risultati di queste sperimentazioni non siano utilizzabili a fini commerciali. Tuttavia, si può verificare che una sperimentazione no profit pervenga a conclusioni che potrebbero migliorare la salute dei pazienti (per esempio, l'utilizzo di un farmaco per una malattia diversa da quella per cui è stato autorizzato). La norma consente, in tali casi, di utilizzare i risultati della sperimentazione no profit a fini autorizzativi, ma, ovviamente, quella sperimentazione non potrà più godere del regime di favore. Ne consegue il ripristino dell'obbligo di sostenerne le spese dirette e indirette, che saranno a carico del titolare dell'autorizzazione. Poiché potrebbero sorgere anche diritti di proprietà intellettuale a favore del centro di ricerca, lo schema di decreto non limita il pagamento al solo rimborso delle spese sostenute, ma lo estende anche alle eventuali potenziali entrate connesse alla valorizzazione della proprietà intellettuale.

Il terzo tema - art. 1, comma 2, lettera c) della legge, art. 1, comma 1, lett. e), dello schema di decreto - riguarda la promozione dell'approccio metodologico della medicina di genere (nella sua accezione più ampia). A tal proposito, mi preme segnalare che l'articolo 3 della stessa legge delega prevede la predisposizione da parte del Ministero della salute di un piano volto alla diffusione della medicina di genere nell'ambito del SSN, anche in riferimento alla ricerca (la relativa proposta è attualmente all'esame della Conferenza Stato-Regioni).

Con specifico riferimento alla ricerca biomedica, richiamo quanto riportato nel numero 26 del 2016 dei Quaderni del Ministero della salute, dal titolo: "Il genere come determinante di salute - Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura" - **che lascio agli atti della Commissione**. Il testo, alle pagine 81e ss., analizza, in particolare, il rapporto tra medicina di genere e ricerca, evidenziando la sotto rappresentazione (e, in molti casi, anche l'assenza) delle donne negli studi di fase 1, nonché gli effetti negativi di tale carenza, che spesso emergono solo dopo la commercializzazione del relativo medicinale. Ecco perché è necessario promuovere azioni, quale l'agevolazione tariffaria prevista nello schema di decreto delegato, per stimolare i centri di fase 1 ad adottare approcci che tengano conto della medicina di genere.

In conclusione, vorrei soffermarmi su quanto osservato dalla Senatrice Binetti nel corso della seduta del 5 marzo u.s. in merito all'opportunità di approfondire le problematiche connesse all'indipendenza della ricerca, in particolare dal punto di vista dei finanziamenti. La promozione ed il finanziamento della ricerca indipendente costituisce la principale *mission* della Direzione generale che ho l'onore di dirigere. Tra le varie attività, abbiamo aderito alla campagna internazionale *Adding value in research*, promossa dal prestigioso Gruppo editoriale Lancet (Lancet REWARD, REduce research Waste and Reward Diligence). In sostanza, la campagna mira ad aumentare il ritorno degli investimenti in ricerca attraverso azioni mirate a: formulare quesiti di ricerca effettivamente utili per i pazienti; applicare un rigoroso metodo per il disegno dello studio; adottare un giusto bilanciamento tra esigenze della regolazione e libertà della ricerca; assicurare accessibilità ed utilizzabilità dei dati, anche negativi, prodotti dalla ricerca. Le cinque aree di intervento sono declinate in 17 raccomandazioni, tra cui l'invito agli enti finanziatori ad incentivare e sensibilizzare sulla necessità di replicare la ricerca (Raccomandazione n. 7). **Ciò in quanto una sistematica attività di riproducibilità dei dati, tra l'altro, responsabilizza il ricercatore e ne rafforza l'indipendenza.**

Il tema sollevato dalla Senatrice Binetti richiama la previsione dell'articolo 1, comma 2, lettera m), della legge n. 3/2018, che allo stato non è oggetto di delega e che prevede una riformulazione e razionalizzazione dell'apparato sanzionatorio amministrativo attraverso tre modalità:

1) *conferma delle sanzioni amministrative pecuniarie già previste dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le violazioni delle disposizioni ivi indicate;*

2) ***previsione della destinazione degli introiti derivanti dalle sanzioni pecuniarie all'entrata del bilancio dello Stato per la riassegnazione a progetti di ricerca sanitaria presentati da ricercatori di età inferiore a quaranta anni;***

3) *previsione della sospensione dell'attività dei comitati etici territoriali che non rispettano i termini e le procedure previsti dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e le norme sulla trasparenza e sull'assenza di conflitti d'interesse previste dalla presente legge, nonché di meccanismi sanzionatori;*

Orbene, il punto 1) è confermativo delle disposizioni vigenti, mentre il punto 3) presenta criticità di raccordo con il Regolamento (UE), in quanto rimanda ai termini ed alle procedure previste dal d. d.lgs. n. 211/2003, che dovrebbero essere presto abrogate. Per tali ragioni non si è esercitata la delega.

Ad un più attento esame, tuttavia, potrebbe essere degno di attenzione il punto 2), che, in connessione ai precedenti, non è stato ricompreso nello schema di decreto. In effetti, la possibilità di destinare gli introiti derivanti dalle sanzioni ai progetti di ricerca finalizzata dei giovani ricercatori (eventualmente da destinare alla validazione di esiti di ricerche già effettuate, come suggerito dalla suddetta Raccomandazione) potrebbe essere oggetto di intervento correttivo. Su questo specifico aspetto il Ministero che rappresento si rimette alle valutazioni della Commissione, pronto, del resto, a recepire ogni altra indicazione parlamentare che, data la scelta di esercitare parzialmente la delega, assume particolare rilevanza nell'orientare eventuali modifiche del testo nella rimanente fase dell'iter di approvazione.

Ringrazio per il tempo concesso e rimango a disposizione per eventuali richieste di chiarimento.