

FOCUS AOPI:

“Ricerca e sperimentazione clinica nelle Aziende sanitarie del SSN”

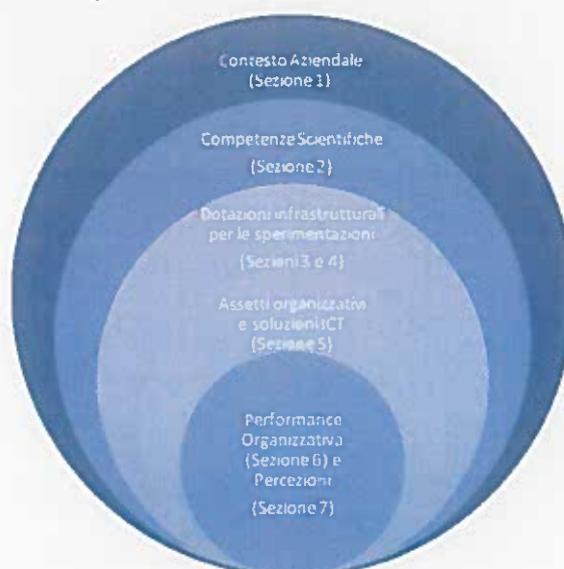
INTRODUZIONE: IL PROGETTO IN SINTESI

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

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 Farmindustria (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 *survey* principale ha coinvolto 64 Aziende sanitarie con l'obiettivo di mappare l'ampio scenario delle sperimentazioni cliniche nell'ambito delle Aziende sanitarie del Servizio sanitario nazionale con l'intento di fornire degli elementi utili alla costruzione di un disegno organizzativo ed adeguate procedure che, adottate a livello aziendale, possano contribuire al miglioramento dei processi di gestione delle sperimentazioni stesse generando così effetti positivi sull'attrattività delle Aziende nel mutato scenario regolamentare.

Figura 1. La struttura della *survey*



Il presente report si propone di studiare le dinamiche della ricerca e della sperimentazione clinica all'interno del mondo della pediatria. In particolare, lo studio riguarda esclusivamente le strutture mono-specialistiche pediatriche, evitando, in tal modo, storture nell'interpretazione dei dati dovute ad ambienti di analisi più complessi. Pertanto, è stato possibile trarre delle considerazioni "tipiche" del mondo della pediatria in un confronto *peer to peer* al dato del campione di rappresentanza nazionale.

Nelle specifiche del report, il sotto-campione analizzato rappresenta il 24% degli Ospedali Pediatrici associati ad AOPI e il 17% dei posti letto delle strutture dell'infanzia¹ in tutto il Ssn.

Le strutture coinvolte dallo studio sono state:

- 1) Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer;
- 2) IRCCS materno infantile Burlo Garofolo;
- 3) Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS;
- 4) Istituto Giannina Gaslini.

In termini relativi al campione complessivo di rappresentanza nazionale, gli Ospedali Pediatrici sono l'11% del totale delle Aziende intervistate.

Continuando in un paragone tra sottogruppo pediatrico e campione di rappresentanza aziendale nazionale, gli Ospedali Pediatrici mono-specialistici presentano caratteristiche di ricerca più pronunciate a livello statutario rispetto alle caratteristiche medie del sistema aziendale generale, il che ha degli impatti chiari sui *finding* relativi alla sperimentazione. Detto in altri termini, una rappresentanza di IRCCS del 75% nel sottogruppo pediatrico rispetto al 41% del campione di estensione nazionale incide, in maniera netta, sui dati in merito alla ricerca e alle sperimentazioni cliniche e nel paragone *peer to peer* tra campione e sottogruppo.

Tabella 1. Il campione (Campione e sottogruppo pediatrico)

TIPOLOGIA	Numero Aziende rispondenti	Numero di Aziende invitate	Tasso di risposta	Media Posti letto	Media Personale Dipendente
<i>Aziende ospedaliere pediatriche</i>	4	4	100%	387,5	1.627
Totale Campione	42	64	66%	685	2.383

Inoltre, la tabella 1 chiarisce come in media gli Ospedali Pediatrici analizzati risultino essere di dimensione minore rispetto ai quelli analizzati nel campione di rappresentanza nazionale, oltre che ad un confronto diretto con le dimensioni di una Azienda "tipo" del Ssn. In particolare, i dati mostrano come i pediatrici abbiano in media circa la metà di posti letto rispetto alle Aziende del campione ed il 64% di posti letto in meno rispetto alla media aziendale del Ssn².

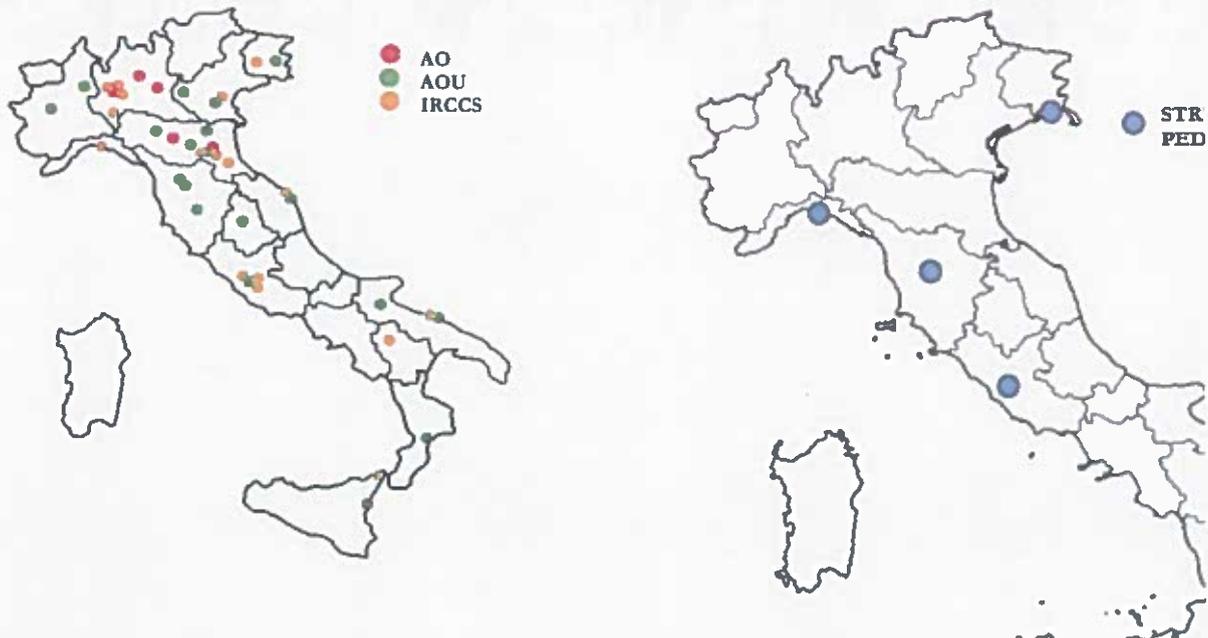
A conferma delle dimensioni relativamente ridotte dei mono-specialistici pediatrici, il dato sul personale medio dipendente mostra come una Azienda del sottogruppo impiega il 32% in meno di lavoratori rispetto ad una pari presente nel campione di rappresentanza nazionale e il 61% in meno di una del Ssn³.

¹ Dati Ministero della Salute del 2014 (<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=18>) in relazione a posti letto in RO e DH/DS per: cardiocirurgia pediatrica, chirurgia pediatrica, nefrologia pediatrica, neurochirurgia pediatrica, neuropsichiatria infantile, oncologia pediatrica, pediatria, terapia intensiva neonatale e urologia pediatrica.

² Ibidem 1.

³ Rielaborazione dati MEF 2014 (http://www.rgs.mef.gov.it/VERSIONE-I/attivita_istituzionali/attivita_trasversali/banche_dati/index.html) in merito a personale dipendente del Ssn.

Figura 2: Distribuzione geografica (Campione e sottogruppo pediatrico)



SPERIMENTAZIONI E PAZIENTI

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.

Per quanto concerne gli Ospedali Pediatrici, le 4 Aziende effettuano un totale di 1.026 studi, circa 59 di media per Azienda in ogni anno considerato.

In comune al trend del campione complessivo, le sperimentazioni più rilevanti/numerose risultano essere quelle relative ai farmaci e quelle di natura osservazionale.

Il confronto tra le medie relative al campione di estensione nazionale e quelle del sottogruppo pediatrico fanno emergere le specificità del contesto di analisi e le dimensioni dello stesso.

Una lettura trasversale dei dati sulla sperimentazione clinica con quelli relativi alle dimensioni medie di un Ospedale Pediatrico/Azienda del campione permette di assumere quanto il 26% di studi totali in meno dei pediatrici rispetto a quelli nazionale non sono che falsati dalle dimensioni delle categorie prese a riferimento. Pertanto, lo *spread* ridotto tra sperimentazioni nei diversi campioni (campione/sottogruppo pediatrico) non fa altro che sottolineare ulteriormente la vocazione alla ricerca dei mono-specialistici pediatrici all'interno del panorama complessivo dello studio.

Tabella 2: Sperimentazioni cliniche (Campione e sottogruppo pediatrico)

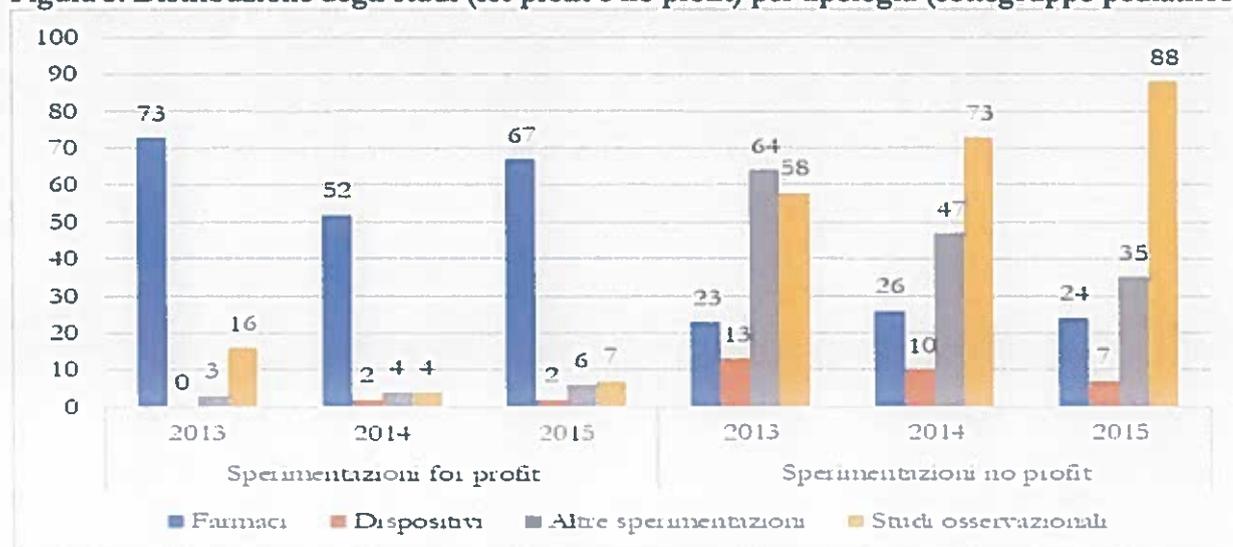
	Studi for profit	Studi no profit	Totale studi	# Studi per Azienda (media nei 3 anni)
Farmaci	4.409	1.923	6.332	151
- Ospedali Pediatrici	192	73	265	88
Dispositivi	202	305	507	12
- Ospedali Pediatrici	4	30	34	11
Altre Sperimentazioni ⁴	522	2.343	2.865	68
- Ospedali Pediatrici	13	146	159	53
Studi Osservazionali	610	2.986	3.596	86
- Ospedali Pediatrici	27	219	246	82
Totale Campione	5.743	7.557	13.300	317
- Ospedali Pediatrici	236	468	1.026	234

La figura 3, inoltre, evidenzia quanto in ambito pediatrico gli studi siano sostanzialmente stabili negli anni (si passa da un totale di 250 nel 2013 a 236 nel 2015).

Tuttavia, in un'analisi per tipologia di studio è possibile registrare un unico trend di crescita, quello relativo agli studi osservazionali, in un quadro di leggero calo con riferimento agli altri item di ricerca.

Nel dettaglio degli studi osservazionali, questi crescono in maniera sostenuta (34%) nel periodo considerato, passando da un totale di 74 nel 2013 all'ammontare di 95 nel 2015.

Figura 3: Distribuzione degli studi (for profit e no profit) per tipologia (sottogruppo pediatrico)



⁴ 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.

PERFORMANCE AZIENDALE

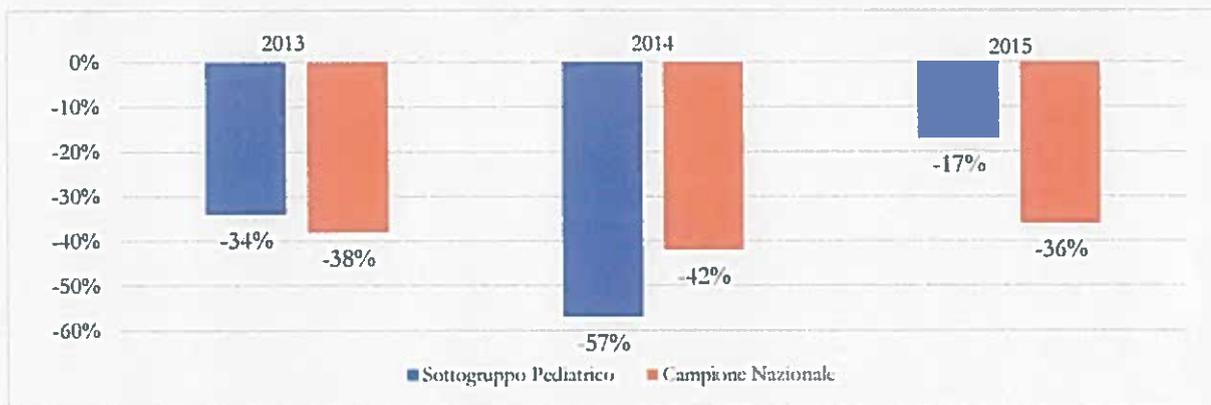
La performance organizzativa in merito alla conduzione delle sperimentazioni è stata “misurata” prendendo in considerazione il rapporto tra pazienti pianificati per gli studi e quelli effettivamente arruolati per gli stessi.

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.

Nello specifico della performance organizzativa sui farmaci, gli Ospedali Pediatrici mostrano un trend non lineare, tuttavia, migliorativo negli anni. Si passa, infatti, dal -38% del 2013 al -36% del 2015.

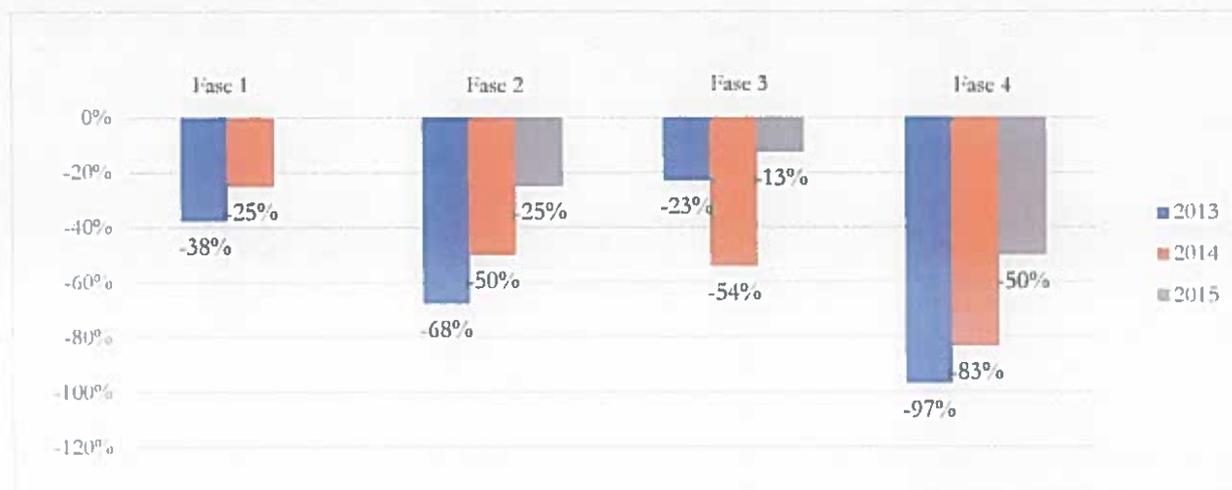
In un confronto *peer to peer* del sottogruppo pediatrico con il campione di rappresentanza nazionale (Tabella 3), si evidenzia come i pediatrici siano più efficaci nel periodo di tempo considerato (-36% del sottogruppo pediatrico contro il -39% del Campione), oltre che per gli anni 2013 e 2015.

Tabella 3: Differenziale pazienti arruolati/pianificati per sperimentazioni di farmaci for profit (Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS)



Nel dettaglio della performance sui farmaci, lo studio permette di indagare l'efficienza organizzativa nelle singole fasi operative. In tal senso, è possibile evidenziare come il trend di performance sia migliorativo in tutte le fasi considerate nel periodo 2013-2015, con picchi nella fase 1 (+38%) e nell'ultima (+47%).

Figura 4. Differenziale pazienti pianificati/arruolati per farmaci suddivisi in fasi – for profit (sottogruppo pediatrico)



INFRASTRUTTURE E DOTAZIONI TECNOLOGICHE

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.

La tabella 6 permette di evidenziare come gli Ospedali Pediatrici presentino un “pacchetto” tecnologico e infrastrutturale migliore del dato medio del campione. In particolare, la presenza in tutte le strutture pediatriche intervistate di una Farmacia Ospedaliera dedicata specificatamente alla ricerca e di *tool* di studio scientifico - Presenza attrezzature dedicate ai soli fini della ricerca - caratterizzano il sottogruppo per un’offerta complessivamente omogenea e “ricca” di strumenti per la sperimentazione e la ricerca.

Tabella 6: Dotazioni infrastrutturali e tecnologiche (Campione e sottogruppo pediatrico)

Dotazioni infrastrutturali e tecnologiche	%
Presenza di banche materiale biologico	76%
- Ospedali Pediatrici	75%
Presenza di Farmacia Ospedaliera	100%
- Ospedali Pediatrici	100%
Presenza di Farmacia Ospedaliera con una sezione dedicata specificatamente alla ricerca clinica	56%
- Ospedali Pediatrici	100%
Presenza di farmacisti dedicati alle sperimentazioni cliniche	47%
- Ospedali Pediatrici	67%
Presenza attrezzature dedicate ai soli fini della ricerca	63%
- Ospedali Pediatrici	100%
Presenza di spazi nel reparto dedicati esclusivamente alla ricerca	57%
- Ospedali Pediatrici	33%
Presenza della cartella clinica ambulatoriale elettronica	43%
- Ospedali Pediatrici	67%

Tuttavia, in linea con i dati del campione, si evidenziano delle criticità per quel che concerne la cartella clinica ambulatoriale elettronica, presente solo nel 67% degli Ospedali Pediatrici intervistati.

PROCEDURE E TEMPI

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 vigente⁵ in termini assoluti e medi sulla base del campione di 39 Aziende rispondenti e/o del sottogruppo degli Ospedali Pediatrici.

Quattro gli indicatori considerati:

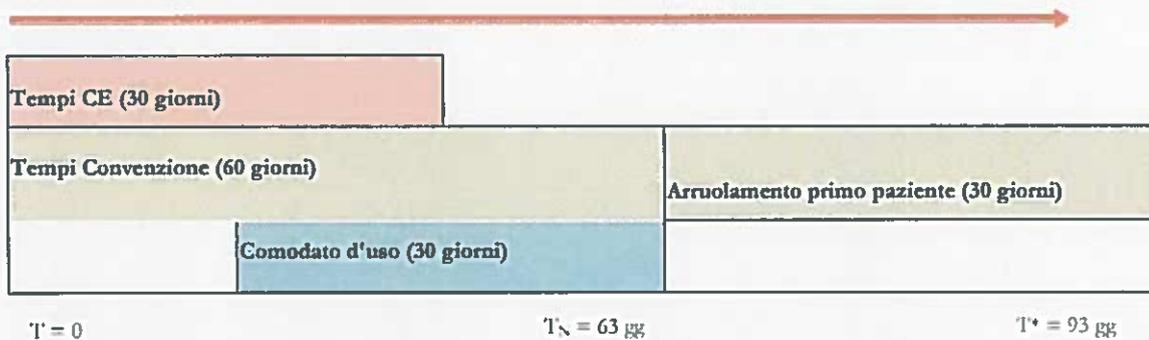
⁵DL 211/2003, DL 158/2012. Le tempistiche previste secondo la normativa: i tempi medi di approvazione da parte del CE per un nuovo progetto di ricerca devono essere di 30 giorni. In questa fase il CE può esprimere un parere positivo, un parere con proposta di consenso o richiedere un’integrazione al 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.

- 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

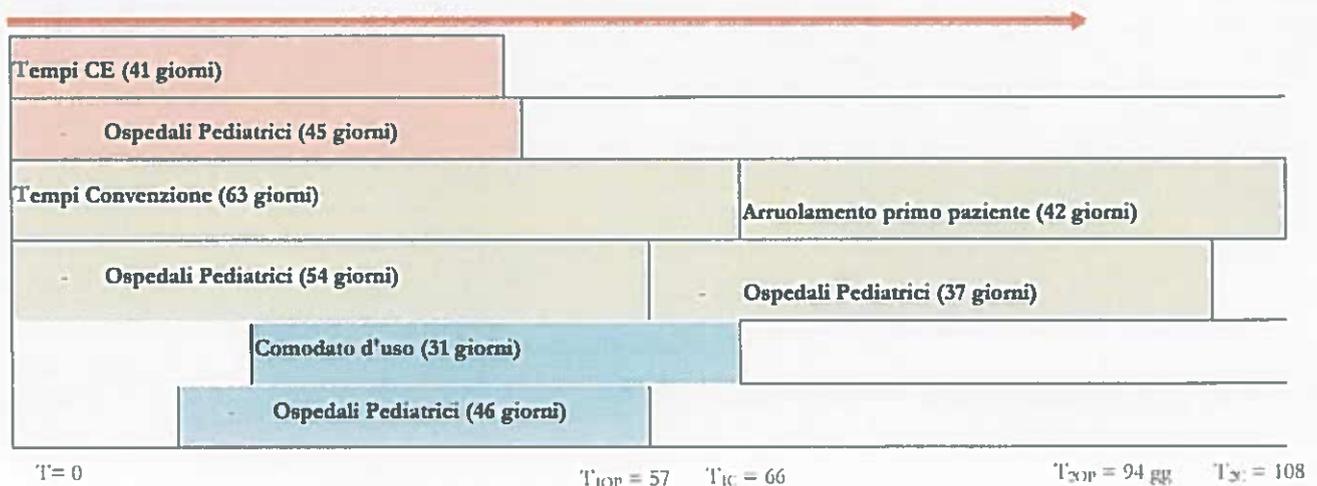
Le figure riportano la differenza temporale in giorni.

Figura 5. Tempi delle procedure amministrative (Campione e sottogruppo pediatrico)

(a) *Tempi previsti dalla normativa*



(b) *Tempi rilevati nel campione (media) e sottogruppo pediatrico*



Legenda:

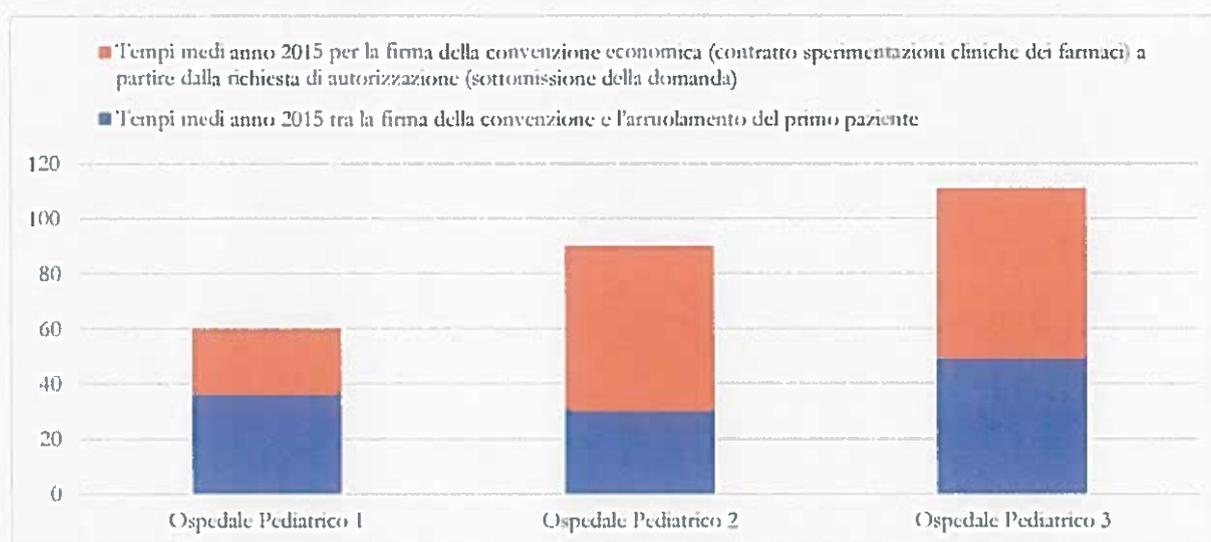
- 1) T_N : Tempo procedura amministrativa (DL 211/2003 - DL 158/2012) e per la sottoscrizione del contratto tra l'Azienda e l'AlFA.
- 2) T^* : Tempo Stimato per arruolamento complessivo del primo paziente che sconta i tempi procedurali di legge relativi al periodo per stipulare la Convenzione AlFA.
- 3) T_{10P} : Tempo medio nel sottogruppo pediatrico per la stipulazione della Convenzione AlFA e sottoscrizione del contratto.
- 4) T_{20P} : Tempo per arruolamento medio del primo paziente nel sottogruppo pediatrico.
- 5) T_{1C} : Tempo medio per una Azienda del campione a rappresentanza nazionale per la stipulazione della Convenzione AlFA e sottoscrizione del contratto.
- 6) T_{2C} : Tempo per arruolamento medio del primo paziente nel campione nazionale.

L'analisi delle medie, seppur complessa in un contesto campionario limitato e variabile, mostra una maggiore rapidità amministrativo-procedurale dei pediatrici rispetto alle Aziende del campione.

Il dato di migliore performance "amministrativa" dei pediatrici si concentra nei tempi di Convenzione, che risultano essere anche inferiori ai dettami legislativi. Anche per quanto riguarda le tempistiche stimate di arruolamento del primo paziente (Figura 5a), gli Ospedali Pediatrici risultano rispondere meglio (37 giorni) rispetto al dato medio delle Aziende presenti nel campione complessivo (42 giorni).

Inoltre, i dati (Figura 6) mostrano un alto tasso di variabilità nell'approvazione del CE, Convenzione e arruolamento del paziente negli Ospedali Pediatrici, cosa che accade anche nelle estrapolazioni dati a livello nazionale.

Figura 6. Tempi delle procedure amministrative (sottogruppo pediatrico)



Nota: Un soggetto intervistato non ha fornito i dati in merito ai tempi medi della convenzione e arruolamento primo paziente e, quindi, si è preferito tralasciare l'Azienda medesima nell'esposizione grafica.

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. 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 alle strutture pediatriche, il numero di PI coinvolto nel periodo 2013-2015 risulta essere di 244 unità (44 per struttura, il 3,7% del personale totalmente impiegato in Azienda espresso in FTE). Le aree terapeutiche con il maggior numero di PI sono cardiologia e pediatria (quasi il 50% del totale), in linea con i dati del campione complessivo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E INDICAZIONI DI POLICY: OSPEDALI PEDIATRICI

Il report ha evidenziato talune caratteristiche dei mono-specialistici pediatrici, quali:

- Una “ricca” dotazione infrastrutturale/tecnologica;
- Una performance organizzativa migliorativa negli anni, soprattutto, per quel che concerne il rapporto pazienti pianificati/arruolati per farmaci;
- Un numero di sperimentazioni stabili negli anni ed una concentrazione degli studi sperimentali in ambito osservazionale;
- Un eccellente performance amministrativa e procedurale per quel che concerne i tempi di CE e arruolamento del primo paziente.

In dettaglio, è emerso un quadro stabile in ambito di ricerca e sperimentazione clinica per gli Ospedali Pediatrici che potrebbe essere rafforzato da talune riforme di sistema, quali:

- a) Politiche l’ottimizzazione dei processi manageriali (es. Protocollo per il “Fast Track”);
- b) Definire competenze professionali e dotazioni infrastrutturali mirate;
- c) Conciliare l’autonomia del ricercatore (PI) e la coerenza strategica dell’Azienda;
- d) Garantire standard minimi quali-quantitativi nelle sperimentazioni (accountability);
- e) Favorire la traslazione dei risultati nei processi assistenziali.

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”.

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*).