

LA RICERCA CLINICA IN ITALIA:
Documento di sintesi del Forum Pharma 2019, Stresa

In ambito clinico il percorso della ricerca scientifica, dell'innovazione tecnologica e dello scambio culturale scientifico passano attraverso la ricerca clinica.

La ricerca clinica attua processi insostituibili per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche e per il miglioramento della pratica clinica stessa e ciò trova legittimazione anche nei valori medesimi della Costituzione Italiana, quali la promozione della ricerca scientifica e la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività: "La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica [art.9] tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività" [art.32]".

Bisogna tenere presente che la ricerca clinica oltre ad essere una importante occasione di crescita culturale, rappresenta un volano per lo sviluppo e la crescita economica di un paese e che l'incremento delle sperimentazioni è direttamente collegato alla maggiore disponibilità di alternative terapeutiche, all'accesso ai farmaci innovativi e ad una maggiore appropriatezza prescrittiva.

Per questi motivi è importante che il valore della ricerca clinica sia adeguatamente percepito sia dalle Istituzioni, sia dalla cittadinanza.

Il "18° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia" pubblicato dall'AIFA (il "Rapporto"), offre un aggiornamento dettagliato della situazione nel nostro Paese della ricerca clinica, utile per una attenta analisi e riflessioni per consentire di sostenere e rafforzare il ruolo dell'Italia nell'ambito della ricerca clinica.

Dal Rapporto emerge che nel 2018 il numero totale delle sperimentazioni presentate in Italia, dopo un calo nel 2017, è ritornato ai livelli degli anni precedenti. La percentuale delle sperimentazioni condotte in Italia rispetto al resto d'Europa è incrementata (oltre il 20%). Questo dato potrebbe essere influenzato sia dall'avvicinarsi della Brexit, sia dagli effetti della legge n.3/2018.

Durante lo scorso quinquennio, si è mantenuto stabile il numero di sperimentazioni classificate in fase II-III e IV, mentre si è registrato un aumento di quelle di fase I, sebbene si tratti spesso di studi di disegno complesso di fase I-II o I-III piuttosto che di studi tradizionali di fase I.

Continua, il trend in rialzo delle sperimentazioni in malattie rare, che rappresentano il 31,5% del totale (erano 25.5% nel 2017), di cui l'80% sperimentazioni profit, con una distribuzione equilibrata fra le varie fasi di

sperimentazione; risultano in aumento anche le sperimentazioni di fase I sulle malattie rare (33,7%).

Per quanto attiene la tipologia di farmaci in studio, continua lo spostamento verso la sperimentazione di farmaci di natura biologica/biotecnologica, che nello specifico in Italia sono arrivati nel 2018 al 36,9% del totale delle sperimentazioni. L'attenzione della ricerca su tale tipologia di medicinali sottolinea i cambiamenti significativi previsti per i prossimi anni nel panorama dello sviluppo farmacologico con l'arrivo di nuovi farmaci innovativi e supporta la tesi dello spostamento dal farmaco di sintesi al farmaco biotecnologico.

Le sperimentazioni no profit continuano ad aumentare in percentuale sul totale delle sperimentazioni condotte in Italia, arrivando nel 2018 a quota 27.3%, con un aumento significativo anche del numero assoluto di sperimentazioni.

Nel Rapporto sono presentati anche i dati relativi alla partecipazione dell'Italia al progetto Voluntary Harmonization Procedures (VHP) per la valutazione congiunta dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'Unione Europea. Tale iniziativa è stata accolta con favore da parte dell'Industria Farmaceutica che vede in questo l'occasione per rendere l'Italia maggiormente attrattiva e pronta al futuro scenario previsto dal Regolamento Europeo.

L'Italia occupa infatti una posizione di rilievo all'interno del mercato farmaceutico europeo e meriterebbe di attrarre ricerca clinica in misura proporzionale. Si stima infatti che, se il Paese creasse le condizioni adeguate, avrebbe l'occasione di attrarre investimenti per 2 miliardi di euro e di creare 10.000 posti di lavoro. La VHP è una procedura applicabile su base volontaria per gli studi clinici di fase I-IV, multicentrici, svolti in più di uno Stato Membro dell'Unione Europea con la finalità di consentire una valutazione/autorizzazione coordinata, in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati dell'Unione Europea coinvolti nella sperimentazione, evitando separate e difformi procedure nazionali. Per queste sperimentazioni si è osservato nel 2018 un lieve incremento a livello europeo, mentre le richieste di partecipazione alle VHP da parte dell'Italia sono rimaste stabili rispetto al 2017.

Infine, ricordando che l'AIFA è stata la prima Agenzia dei medicinali in Europa a inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico nei settori strategici del farmaco, soprattutto in aree di scarso interesse per la ricerca profit, nel Rapporto emerge che i dati relativi alle domande di partecipazione al Bando AIFA per la Ricerca Indipendente 2017, ha visto un cospicuo aumento del numero di domande: 428 nel 2017, rispetto alle 343 del 2016.

Un altro dato interessante da tenere in considerazione è quello relativo agli studi osservazionali. Infatti, si osserva un aumento di questi studi anche in relazione alla definizione degli stessi da parte delle autorità regolatorie europee: i PASS (Post Authorization Safety Study) rappresentano già quasi il 7% degli studi

osservazionali. PASS e PAES (Post Authorisation Efficacy Study) sono destinati a crescere progressivamente nei prossimi anni in quanto richiesti dall'EMA (European Medicines Agency) ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

A completamento del quadro della ricerca clinica sino a qui presentato non si può prescindere dal fare un breve cenno agli studi non interventistici che utilizzano i Real World Data (RWD), ovvero studi volti a raccogliere dati di efficacia e sicurezza di trattamenti farmacologici così come di un qualsiasi altro intervento sanitario in un contesto di real life. Tali studi stanno diventando sempre più rilevanti come strumento per implementare le conoscenze sulle prestazioni sanitarie, per generare nuove evidenze cliniche, per rispondere a quesiti clinici irrisolti, nonché per favorire lo sviluppo della medicina personalizzata.

Le difficoltà di sviluppo ed incremento che la ricerca clinica sta attraversando negli ultimi anni, non solo in Italia ma anche in ambito europeo, hanno fatto emergere la consapevolezza che fosse necessario intervenire a livello normativo per garantire e semplificare procedure e metodologie coerenti ed omogenee in tutti gli Stati Europei. E' in questa logica che per dare un forte impulso alla ricerca scientifica ed al progresso industriale è stato definito e pubblicato il nuovo Regolamento UE n.536/2014 (il "Regolamento").

Il Regolamento dovrebbe garantire che l'Unione Europea (UE) rimanga un polo di attrazione per la ricerca clinica, mantenendo alti livelli di competitività e di capacità di innovazione.

La riflessione che ne consegue è che per l'Italia il Regolamento risulta essere una grande occasione per riuscire a valorizzare e rendere più visibili all'interno della Unione Europea (e non solo) le proprie competenze, dando nuovo impulso alla ricerca clinica nei propri istituti.

Gli aspetti procedurali e organizzativi che saranno definiti dai decreti legislativi, in linea con le disposizioni definite dalla Legge 11 gennaio 2018, n.3 (Legge n.3/2018), si ritengono fondamentali per consentire all'Italia di essere competitiva in Europa.

Per aumentare l'attrattività dell'Italia nello scenario europeo sarà necessario ottimizzare le infrastrutture informatiche per la ricerca clinica, sia a livello istituzionale per quanto riguarda gli strumenti di monitoraggio della ricerca clinica, sia a livello dei centri sperimentatori per quanto concerne la possibilità di estrarre agevolmente i dati dai database in dotazione alle strutture.

Il promotore di una sperimentazione internazionale avrà interesse a scegliere l'Italia per svolgere uno studio clinico, anche valutando se le pratiche autorizzative necessarie per l'avvio dello studio saranno eseguite con migliore tempestività, qualità e rigore scientifico rispetto agli altri paesi dell'Unione Europea. Nell'ottica di snellire ed accelerare l'approvazione degli studi e le pratiche amministrative si ritiene importante ridurre al minimo le richieste di documentazione centro-specifica.

Sarebbe inoltre importante disporre di un mezzo di mappatura dei trials clinici per poter consentire ai pazienti un'agevole identificazione degli studi cui potrebbero partecipare traendone beneficio e contribuendo alla buona riuscita della sperimentazione.

A livello europeo, appare importante una rapida conclusione dei lavori per l'allestimento del portale previsto dal Regolamento Europeo. La Commissione Europea ha fissato il termine ultimo per il 2020. Nel frattempo, è in corso un importante lavoro di armonizzazione svolto di concerto dalla Commissione Europea e dalle Agenzie Nazionali volto a produrre documenti di indirizzo relativi all'applicazione della normativa GDPR alle sperimentazioni cliniche, alla gestione del consenso informato, alla documentazione relativa ai Comitati Etici e al modello di curriculum vitae dello sperimentatore.

A livello nazionale, in attesa dell'emanazione dei decreti attuativi, si sta lavorando con i vari interlocutori per produrre documenti tecnici di Guidance ispirati ad una strategia comune europea. E' stato recentemente pubblicato il documento sulla gestione dei trial innovativi e si sta lavorando ad altre aree di particolare interesse tra cui l'intelligenza artificiale.

Sarebbe auspicabile la costituzione di un nucleo di interazione tra AIFA, Comitati Etici, Società Scientifiche, Aziende ed Associazioni dei pazienti.

Al momento non è stato ancora realizzato il riordino dei Comitati Etici. Questo potrà avvenire solo dopo una attenta valutazione di diversi aspetti critici che dovrà conciliare le esigenze di tempestività delle valutazioni fissate dal Regolamento Europeo con il notevole carico attuale di lavoro dei singoli Comitati. Attualmente infatti, solamente un terzo circa dell'attività dei Comitati Etici è finalizzata alla valutazione della sperimentazione di farmaci, mentre una parte importante del lavoro svolto riguarda la valutazione di studi non sperimentali o di studi che non prevedono l'utilizzo di farmaci o l'autorizzazione all'uso compassionevole di farmaci. Il riordino dovrà tenere conto anche dell'allontanamento dei Comitati Etici dal rispettivo territorio di competenza, che potrà avere impatto su alcune delle funzioni attualmente esercitate come la valutazione dell'attività clinica ed il supporto ai ricercatori, che non dovrebbero essere demandate all'iniziativa delle singole Aziende Ospedaliere. Su iniziativa del Centro di Coordinamento, è attualmente in corso una valutazione delle principali criticità riscontrate dai Comitati Etici nella loro attività.

Il Centro di Coordinamento, concepito con funzioni di monitoraggio e indirizzo dell'attività, a seguito del suo insediamento ha iniziato a lavorare su temi di grande interesse nell'ottica delle novità introdotte dal Regolamento Europeo. In particolare, anche attraverso una consultazione pubblica, è stata approfondita la

problematica dei requisiti minimi dei contratti per le sperimentazioni cliniche. In un contesto Europeo competitivo, diversi stakeholder sottolineano l'importanza di disporre di un contratto unico, similmente a quanto avviene in Francia e in Spagna. In questo processo sarà particolarmente delicato il passaggio alla fase regionale al fine di evitare il rischio di frammentazione.

Un'altra importante area di lavoro del Centro riguarda il consenso informato. Su quest'ultimo punto si sottolinea l'importanza di una armonizzazione a livello nazionale, attraverso la produzione di specifiche indicazioni. Altrettanto importante è la semplicità di interpretazione del consenso da parte del paziente, sulla quale si ritiene opportuno intervenire includendo una sinossi con rimandi al testo in extenso e coinvolgendo sin dalla fase di redazione del documento i rappresentanti dei pazienti. Inoltre, le indicazioni riguardanti il consenso informato non potranno tralasciare gli aspetti legati all'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto.

Si auspica che la crescita della concorrenza tra gli stati dell'Unione Europea, porti a valorizzare le eccellenze della ricerca clinica del nostro Paese, incrementando la ricerca clinica (sia profit che no-profit) e più in generale gli investimenti in ricerca e sviluppo in ambito farmacologico.

Affrontando le problematiche della ricerca clinica, non si può prescindere dal richiamare l'attenzione sul progressivo de-finanziamento della ricerca scientifica in Italia, dove gli investimenti in ricerca e sviluppo allo stato attuale sono in continua flessione e sicuramente inferiori rispetto a quelli di molti paesi dell'Unione Europea.

Nonostante ciò, l'Italia risulta essere uno dei paesi dell'Unione Europea ai primi posti per le competenze in ambito di ricerca scientifica, valutabili per la quantità e qualità di pubblicazioni scientifiche, per il costante aumento della percentuale di citazioni a livello internazionale di articoli prodotti da ricercatori italiani e per la presenza di eccellenti istituti di ricerca.

Si ritiene tuttavia necessario rendere più capillare a livello dei centri clinici la presenza di competenze adeguate allo svolgimento della ricerca clinica e creare dei network che consentano il referral di pazienti a centri specializzati nel trattamento delle patologie in studio per consentire ad una popolazione più ampia l'accesso ai trials clinici.

In aggiunta, gli investimenti in ambito di ricerca clinica sono strettamente correlati allo status del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che, senza entrare nei dettagli, risulta essere in una situazione di rilevante riduzione dei finanziamenti, mettendone in discussione la sostenibilità, la disponibilità e l'ottimizzazione delle risorse e vincolandone le scelte future.

Si ritiene quindi fondamentale per mantenere ed anche migliorare la competenza acquisita, che la ricerca clinica in Italia possa contare su finanziamenti superiori a quanto fino ad oggi siano stati stanziati.

In particolare, nell'ambito della ricerca clinica no profit, i decreti attuativi che devono essere emanati nei prossimi mesi, a fronte degli impegni presi della Legge n.3/2018, si considerano fondamentali per consentire ed incoraggiare lo sviluppo della ricerca no profit in Italia.

Varie sono le proposte volte all'incremento dei finanziamenti alla ricerca clinica no profit. Per esempio, quella presente nel "Documento sulla ricerca clinica da promotori no profit in Italia" - 2018, che propone un finanziamento istituzionale, stabilito come quota percentuale fissa del fondo annuale del SSN. Tale finanziamento sarebbe stanziato per promuovere ricerche no profit finalizzate al miglioramento della pratica clinica e a svolgere ricerca in aree ritenute strategiche per il SSN, ma anche più in generale diverrebbe un finanziamento diretto ai centri clinici degli istituti che svolgono ricerca, consentendo loro di sostenere i necessari e continui adeguamenti organizzativi, garantire la presenza di personale qualificato dedicato, avere adeguate infrastrutture, creando un volano di attrattività anche per i promotori delle sperimentazioni profit.

Si considera una valida proposta anche quella che prevede di destinare una quota delle risorse ottenute nelle ricerche cliniche profit ad un fondo per la sostenibilità degli studi indipendenti in aree strategicamente rilevanti per il SSN, creando un circolo virtuoso di competenze, conoscenze e organizzazione dei centri clinici che richiamerebbe sempre maggiori investimenti dei promotori profit. Gli studi indipendenti rivestono un'importanza strategica nell'indagine di aree generalmente non studiate dall'Industria, ma rilevanti per ottimizzare l'assistenza. In quest'ottica non bisogna dimenticare infatti la necessità di acquisire dati non solo nel contesto della singola patologia ma anche in scenari di real world e nel contesto della cronicità, con ricadute importanti in termini di sostenibilità del sistema. In questo senso è necessario concepire un modello adeguato valutando l'opportunità di concentrare gli investimenti sugli IRCSS e sugli Istituti di ricerca ad alto livello.

L'Industria farmaceutica costituisce un partner rilevante per il finanziamento della ricerca indipendente ed auspica un superamento nel tempo della dicotomia tra studi profit e no-profit a favore di un passaggio a studi collaborativi con la possibilità di utilizzo dei dati delle ricerche originate da sponsor indipendenti a beneficio di tutti gli stakeholders coinvolti.

Inoltre, l'Industria esprime il desiderio di poter lavorare in maniera strutturata con le Istituzioni per quanto riguarda gli studi osservazionali di fase IV e l'area della real world evidence.

Un aspetto che si vuole sottolineare è che la necessità di incrementare gli investimenti nella ricerca clinica è direttamente proporzionale alla complessità

sempre maggiore degli studi clinici, che per la loro esecuzione richiedono consolidate competenze scientifiche, rispetto delle Good Clinical Practices (GCP – linee guida standard internazionali di qualità etica e scientifica), ma anche competenze aggiuntive per gli aspetti più generali di carattere etico, normativo ed organizzativo, rendendo la qualità della ricerca clinica e l'organizzazione della stessa due aspetti imprescindibili e strettamente correlati alla sua realizzazione. Data la crescente complessità dei disegni di studio, è necessario che gli Sponsor semplifichino nei limiti del possibile il protocollo al fine di agevolare l'attuazione delle procedure previste dallo studio e sperimentino nuove modalità semplici e chiare di comunicazione dei contenuti del protocollo al paziente.

In merito allo sviluppo delle competenze richieste alla realizzazione di ricerche cliniche si ricorda che proprio nella Legge n.3/2018 è previsto che i centri che svolgono studi clinici debbano essere qualificati: "...individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV ...".

In Italia il livello di organizzazione dei centri che svolgono ricerca clinica è molto eterogeneo rendendo necessario identificare e standardizzare tali requisiti. Ciò si ritiene rilevante non solo per garantire la qualità dei centri di sperimentazione già operativi, ma anche per cercare di ampliare e diffondere su tutto il territorio italiano il coinvolgimento delle diverse realtà sanitarie (IRCCS, Aziende Ospedaliere, ASL, ATS ecc.).

Per individuare i criteri che possano qualificare e "accreditare" i centri dove si svolgono le sperimentazioni cliniche si dovrebbe *in primis* tenere in considerazione che la ricerca clinica richiede per la sua esecuzione l'interazione tra diverse professionalità: medici, infermieri, biologi, biostatistici, farmacisti, data manager e coordinatore di ricerca clinica. La necessità che "...la sperimentazione clinica dei medicinali si avvalga di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca..." è stata espressamente riconosciuta anche all'interno della Legge n.3/2018.

Ancora una volta si sottolinea come sia importante e fondamentale nei prossimi mesi l'emanazione dei decreti attuativi, che dovrebbero identificare e riconoscere tali figure professionali, rendendole istituzionali nei centri che svolgono ricerca clinica, garantendo loro anche adeguati percorsi formativi.

Da questo punto di vista sarebbe importante introdurre una formazione che preveda una esperienza professionale specifica all'interno dei corsi di laurea e valorizzare i percorsi già esistenti nel segmento dei master di secondo livello.

In particolare, sarebbe importante introdurre una definizione del profilo professionale del ruolo del farmacologo clinico, medico e non medico, all'interno del Servizio Sanitario. In un contesto di crescente complessità nella valutazione delle opzioni terapeutiche a disposizione sta infatti crescendo l'interesse a livello internazionale su questa figura specializzata, individuata come il professionista in grado di garantire un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva a

vantaggio del paziente, una miglior qualità della ricerca clinica ed un risparmio per il Servizio Sanitario.

Il profilo del farmacologo clinico ed i vantaggi legati all'introduzione sistematica di questa figura sono stati analizzati in un documento internazionale dal titolo "Clinical Pharmacology in Health Care, Teaching and Research" supportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, da IUPHAR (International Union of Basic and Clinical Pharmacology) e dal CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) e, a livello nazionale, in un documento prodotto dalla Società Italiana di Farmacologia dal titolo "Job Profile del Farmacologo Clinico: proposta di definizione".

Diversi Paesi europei, tra cui il Regno Unito, la Spagna e la Germania hanno già provveduto ad introdurre nei principali ospedali unità di farmacologia clinica.

Sarebbe inoltre auspicabile prevedere adeguati percorsi di formazione anche per i rappresentanti dei pazienti coinvolti in maniera sistematica nella valutazione delle sperimentazioni cliniche.

In aggiunta si indica che per svolgere studi clinici oltre alle risorse umane necessarie, il centro di sperimentazione dovrebbe presentare anche adeguate risorse infrastrutturali, logistiche e tecnologiche, intese quali strumentazioni cliniche debitamente revisionate e certificate, studi medici ed ambulatori dedicati, spazi per la corretta conservazione dei documenti, apparecchiature informatiche adeguate.

La presenza sia di dette figure professionali sia di strutture dedicate, si sono dimostrate oggettivamente in grado di migliorare sensibilmente le performance e la qualità della ricerca clinica, facilitando le attività dello sperimentatore, rendendo il centro di sperimentazione un punto di riferimento non solo per i promotori, che possono contare su una disciplina di gestione rigorosa ed efficiente, ma anche per i pazienti, che strettamente ed adeguatamente seguiti, possono usufruire delle migliori e più innovative terapie.

Si ritiene quindi che la ricerca clinica oltre a migliorare l'appropriatezza dei trattamenti offerti ai pazienti, ad offrire la possibilità di disporre gratuitamente di terapie innovative e costose (spesso non ancora disponibili in commercio), ad accrescere le conoscenze scientifiche, a migliorare le competenze delle figure professionali che svolgono la sperimentazione, offra prestigio all'azienda sanitaria dove si svolge la ricerca, confermando l'obiettivo principale del SSN che è quello di garantire la salute ai propri cittadini, a fronte di continue e crescenti innovazioni scientifiche.

A fronte di tale opportunità diventa fondamentale il coinvolgimento delle Direzioni Generali (e/o Direzioni Scientifiche) delle aziende dove si svolge ricerca clinica, affinché siano sensibilizzate sulla necessità di incentivare e promuovere la partecipazione del proprio istituto a sperimentazioni cliniche, siano esse profit o no profit, riconoscendo che l'attività di ricerca clinica rappresenta un valore aggiunto nelle valutazioni della performance del proprio istituto.

Il Direttore Generale di una azienda che svolge ricerca dovrebbe avere un ruolo attivo non solo nella organizzazione strutturale-logistica, come sopra descritta, ma anche nella promozione ed incentivazione a svolgere ricerche cliniche.

Il Direttore Generale che investe in ricerca clinica, proprio per l'aspetto multidisciplinare delle sperimentazioni, dovrebbe anche rendersi promotore della collaborazione tra le diverse unità/dipartimenti presenti nel proprio istituto, aspetto fondamentale e necessario per svolgere adeguatamente una sperimentazione: coinvolgimento del farmacista, del laboratorio analisi, delle unità di radiologia e fisica nucleare ecc., ma anche garantirsi il supporto dell'ufficio legale, degli uffici amministrativi, delle ingegnerie cliniche ecc.

E' inoltre importante che i centri sperimentali siano dotati di clinical trial office dedicati. Attualmente il 48% dei centri non raggiunge gli obiettivi di arruolamento, con risvolti importanti non solo in termini di riuscita dello studio ma anche in termini etici in quanto uno studio che non raggiunge l'obiettivo espone dei pazienti al rischio sperimentale senza che ne possano trarre un beneficio in termini di nuove conoscenze scientifiche.

Facilitare la partecipazione del paziente ai trial costituisce un ulteriore elemento di attrattività che potrebbe essere realizzato consentendo il rimborso delle spese di viaggio sostenute dal paziente e lo sviluppo delle metodiche che consentono di spostare le procedure del trial dal reparto ospedaliero al domicilio dell'assistito.

In conclusione tale documento si pone quale momento di riflessione, cui dovranno sicuramente seguire adeguati e specifici approfondimenti secondo le problematiche affrontate, per cogliere l'opportunità in occasione della riforma normativa di mantenere e migliorare la competitività dell'Italia nell'ambito internazionale della ricerca clinica, di valorizzare le eccellenze già presenti sul nostro territorio e di risolvere le criticità che rischiano di far perdere attrattività al nostro paese, in un contesto che sta rapidamente cambiando soprattutto per la forte competizione internazionale.

Riferimenti bibliografici

- 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 - Gazzetta Ufficiale Unione Europea 27 maggio 2014
- 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”- Gazzetta Ufficiale N.23,31 gennaio 2018
- Decreto del Ministero della Salute 19 aprile 2018 “Costituzione del centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici ai sensi dell’art.2, comma1, della legge 11 gennaio 2018, n.3”
- Agenzia Italiana del Farmaco. “La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 18° Rapporto nazionale” - 2019
- Documento AIFA “FAST TRACK per la sperimentazione clinica dei farmaci e dei dispositivi medici” - Roma 13 gennaio 2016
- “Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications” - Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) - Doc. Ref.: CTFG//VHP/2016/Rev6 June2016 – Version 4
- Abbott A. “Italian science out in the cold” - Nature 2018; 554; 411-412
- Gehring M, Taylor RS, Mellody M,et al. “Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)” - BMJ Open 2013.
- 11°Forum Nazionale Pharma - Stresa 23-25 maggio 2018.
- “Documento sulla ricerca clinica da promotori no profit in Italia. Una proposta in 10 punti”. FADOI - Roma 2018
- “Documento di posizione del Gruppo di lavoro Farmaco Biotech, Sottogruppo Sperimentazione Clinica” – Settembre 2018
- Documento di sintesi del Congresso “Nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica: a che punto siamo e cosa bisogna fare”. SIFEIT (Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici) - Roma, 14 novembre 2018