

Effetti della legislazione svizzera sulla ricerca umana sui costi associati alle sperimentazioni cliniche randomizzate in Svizzera
Rapporto finale: obiettivi I-IV

Autori: Belinda von Niederhäusern, PhD; Benjamin Speich, PhD; Nadine Schur, PhD; Dmitry Gryaznov, cPhD; Matthias Briel, Prof.; Matthias Schwenkglenks, Prof.

28.6.2018

Versione 2.0

1. EXECUTIVE SUMMARY

Punti chiave

- I dati dettagliati sui costi delle sperimentazioni controllate randomizzate (SCR) non sono di norma raccolti in modo sistematico, almeno per quanto concerne il contesto accademico.
- La rilevazione di una quantità soddisfacente di informazioni valide sui costi delle sperimentazioni controllate randomizzate si è dimostrata impossibile, anche a fronte di enormi sforzi. In particolare, le informazioni concernenti sperimentazioni finanziate dall'industria si sono rivelate quasi inaccessibili.
- I risultati non hanno mostrato cambiamenti sostanziali nei costi della fase preparatoria delle sperimentazioni controllate randomizzate tra il 2012 (prima dell'entrata in vigore della legislazione svizzera sulla ricerca umana) e il 2016 (dopo l'entrata in vigore della legislazione). Tuttavia, vi è una possibilità concreta che la stabilità osservata in termini di costi sia un risultato distorto, influenzato da effetti di selezione, errori nel ricordare gli eventi e casualità.
- I tempi di autorizzazione per le sperimentazioni controllate randomizzate possono influire in modo rilevante sui costi della fase preparatoria. I dati disponibili non hanno consentito di stimare i tempi di autorizzazione combinati di Swissmedic e delle commissioni d'etica per la ricerca (CER). Si sarebbe trattato di un dato particolarmente interessante in virtù delle modifiche introdotte dalla legislazione sulla ricerca umana. Fino al 2013, infatti, le domande dovevano essere presentate a Swissmedic e alle commissioni d'etica per la ricerca in modo sequenziale, mentre dal 2014 è possibile farlo in parallelo.
- Considerati singolarmente, i tempi medi di autorizzazione di Swissmedic e delle commissioni d'etica per la ricerca (Swissmedic: variante che include e variante che esclude i tempi di reazione dei finanziatori per Swissmedic; commissioni d'etica per la ricerca: solo prima variante) sembrano essersi prolungati nel 2016 rispetto al 2012. Il prolungamento dei tempi di autorizzazione di Swissmedic nel 2016 potrebbe essere conseguenza del fatto che, con l'introduzione della legislazione sulla ricerca umana, le sperimentazioni controllate randomizzate a basso rischio sono state dispensate dall'autorizzazione di Swissmedic.

Contesto

A gennaio 2014, il quadro normativo svizzero concernente la ricerca clinica è cambiato notevolmente in seguito all'entrata in vigore della nuova legge federale concernente la ricerca sull'essere umano (legge sulla ricerca umana) e delle relative ordinanze, definite collettivamente nel presente studio come legislazione svizzera sulla ricerca umana (LRU) [1,

2]. La LRU disciplina le esigenze per la conduzione delle sperimentazioni cliniche, le procedure di autorizzazione e notifica, i compiti e le responsabilità delle commissioni d'etica per la ricerca, dell'Istituto svizzero per gli agenti terapeutici (Swissmedic) e dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) nonché la registrazione dei progetti di ricerca clinica. La LRU è stata introdotta allo scopo di migliorare la protezione dei soggetti coinvolti, di incrementare la qualità e la trasparenza nell'ambito della ricerca clinica e di definire un solido quadro legislativo che fosse caratterizzato dal necessario grado di regolamentazione, evitando l'eccesso normativo [3].

Un elemento importante è rappresentato dall'introduzione di un sistema di regolamentazione proporzionato al rischio relativo di ogni singolo progetto di ricerca clinica, al fine di ridurre al minimo l'onere amministrativo [2, 3]. Sono pertanto entrati in vigore obblighi amministrativi diversi per quanto concerne la presentazione dei documenti, l'assicurazione obbligatoria e il rapporto degli eventi indesiderati basato su tre categorie di rischio [2, 3]. Altro elemento importante della LRU è stata l'introduzione di una procedura di autorizzazione più semplice e rapida oltre che più efficiente. Per i progetti di ricerca multicentrici è ora sufficiente presentare una sola domanda a una commissione direttiva [2, 3]. Le domande di autorizzazione possono essere presentate in parallelo a Swissmedic e alla CER competente dal momento che i ruoli di queste istituzioni sono nettamente distinti. Le sperimentazioni controllate randomizzate non necessitano più dell'autorizzazione di Swissmedic. Nel diritto previgente, Swissmedic doveva autorizzare tutte le SCR e poteva farlo solo se la CER competente aveva già espresso parere positivo. Il nuovo diritto ha introdotto modifiche di rilievo anche per quanto concerne i tempi di autorizzazione. Prima dell'introduzione della LRU, le CER avevano 30 giorni di tempo dalla ricezione della documentazione per decidere se approvare una sperimentazione, respingerla o richiederne la revisione. Anche Swissmedic aveva 30 giorni di tempo per richiedere la revisione ed entrambe le autorità avevano la facoltà di far ripartire questo termine nel caso fosse stata necessaria una revisione. Con il nuovo diritto, entrambe le istituzioni hanno a disposizione, parallelamente in caso di presentazione simultanea delle domande, una prima fase di sette giorni per verificare che i criteri formali siano soddisfatti e un'ulteriore fase di 30 giorni per decidere se autorizzare la sperimentazione o richiedere modifiche. Va sottolineato inoltre che, per i progetti di ricerca multicentrici presentati simultaneamente a commissioni direttive e non direttive, questo termine è di 45 invece che di 30 giorni (15 giorni sono accordati alle commissioni non direttive per fornire il proprio riscontro alla commissione direttiva, la quale ha poi 30 giorni di tempo per prendere la decisione definitiva) [4]. Il nuovo diritto evidenzia altresì l'importanza della buona prassi in materia di ricerca umana nonché dell'integrità e della qualità a livello scientifico [1, 2]

La ricerca clinica e, nello specifico, le SCR hanno un ruolo centrale nel determinare l'efficacia e la sicurezza degli interventi medici. Benché siano potenzialmente in grado di fornire prove affidabili ai fini del processo decisionale nell'ambito della pratica clinica e delle politiche sanitarie, le SCR sono complesse da attuare, richiedono intense attività di assicurazione della qualità (sotto il profilo sia scientifico sia amministrativo) e sono costose [5-9].

L'obiettivo generale di questo progetto finanziato dall'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) era di analizzare il possibile impatto dell'attuazione della LRU sui costi e sugli oneri associati alle SCR. Lo studio segue un approccio empirico e quantitativo. I metodi qualitativi (per es. interviste a esperti che indagano sugli effetti attesi e sui meccanismi di base utilizzando metodi qualitativi di analisi dei contenuti) non sono stati presi in considerazione. Quattro obiettivi specifici sono stati definiti per affrontare il tema.

Approccio e obiettivi

1. Definire un elenco esaustivo standardizzato di elementi di costo diretti e indiretti associati alle SCR
2. Determinare i costi unitari per gli elementi di costo elencati e valutare i costi medi totali delle SCR portate a termine in Svizzera
3. Confrontare i costi della fase preparatoria delle SCR in Svizzera prima (2012) e dopo (2016) l'introduzione della LRU
4. Analizzare la correlazione tra l'introduzione della LRU con i tempi necessari dalla presentazione della domanda all'autorizzazione delle SCR presso le CER e presso Swissmedic

L'obiettivo 1 è stato inserito a causa della scarsità di informazioni disponibili in merito agli elementi di costo delle SCR. Al fine di affrontare il tema del potenziale impatto della LRU su costi e oneri delle SCR, è stato necessario definire un quadro strutturato. (Il termine «elementi di costo diretti» in relazione alle SCR si riferisce ai costi necessari per completare il lavoro definito nel protocollo della SCR. I costi diretti possono essere o meno influenzati direttamente dal numero di centri o partecipanti [10, 11]. Il termine «elementi di costo indiretti» si riferisce ai costi delle infrastrutture di base [11, 12].)

L'obiettivo 2 mirava a comprendere i costi unitari tipici attesi per gli elementi di costi definiti all'obiettivo 1. Al fine di generare punti di riferimento per l'obiettivo 3, abbiamo inoltre puntato a stimare i costi della fase preparatoria prima dell'introduzione della LRU e il contributo relativo di tale fase ai costi complessivi di una SCR. Infine, come ~~informazione complementare~~ [risultato supplementare](#), abbiamo stimato anche i costi complessivi delle SCR portate a termine in Svizzera, a fronte della chiara scarsità di dati disponibili a questo proposito a livello nazionale e internazionale. Non ci siamo tuttavia posti l'obiettivo di acquisire i dati relativi ai costi

complessivi delle SCR avviate dopo l'attuazione della LRU, visto che molte di queste non erano ancora state completate al momento della nostra valutazione. Lo scopo di questa analisi intermedia non è stato pertanto quello di confrontare direttamente la situazione prima e dopo l'introduzione del nuovo diritto.

Per il confronto principale «prima-dopo» di cui all'obiettivo 3, ci siamo concentrati sui costi della fase preparatoria delle SCR, considerando tutti gli oneri fino al reclutamento del primo paziente. Ci attendevamo che la gran parte dell'impatto immediato della LRU sulle SCR, se presente, si sarebbe manifestato in questa fase, a fronte delle nuove regole concernenti l'autorizzazione a livello etico e amministrativo da adempiere per avviare una SCR. Anche i costi della fase di conduzione della sperimentazione e di quella successiva potrebbero essere influenzati dalla LRU. Tuttavia, tale effetto sarebbe più indiretto e influenzato da ulteriori fattori che potrebbero complicare l'interpretazione dei dati. Le SCR approvate negli anni 2012 (2 anni prima dell'entrata in vigore della LRU) e 2016 (2 anni dopo l'entrata in vigore della LRU) sono stati analizzati al fine di ottenere una sinergia con il progetto parallelo *Adherence to SPIrit REcommendations* (ASPIRE), anch'esso finanziato dall'UFSP. Il progetto ASPIRE si pone l'obiettivo di valutare la qualità dei rapporti dei protocolli delle SCR approvati dalle CER svizzere in questi anni, ai sensi delle linee guida SPIRIT [13, 14]. Siamo partiti dall'assunto che un periodo di due anni dall'entrata in vigore della LRU sarebbe stato sufficiente per osservare gli effetti della nuova legislazione.

I tempi di autorizzazione per le sperimentazioni randomizzate possono influire in modo rilevante sui tempi di lavoro necessari e sui costi della fase preparatoria per le SCR. L'obiettivo 4 ha lo scopo di confrontare i tempi di autorizzazione prima e dopo l'entrata in vigore della nuova legislazione, che puntava ad accelerare tali tempi. Al fine di facilitare il confronto con gli effetti sui costi delle fasi di preparazione e sui tempi di lavoro necessari, abbiamo preso in considerazione le SCR entrate nel processo di autorizzazione nel 2012 e nel 2016.

Panoramica dei risultati principali e delle relative problematiche

L'obiettivo 1 è stato raggiunto come programmato, fornendo uno strumento per la documentazione e potenzialmente per la pianificazione dei costi delle SCR. Gli obiettivi 2 e 3 non sono invece stati raggiunti come pianificato, in quanto fortemente influenzati dalla difficoltà nel raccogliere una quantità sufficiente di dati relativi ai costi delle SCR. Le principali ragioni di tali difficoltà includono il mancato riscontro da parte degli sperimentatori clinici e il rifiuto di fornire informazioni dovuto alla percezione che la stima dei tempi di lavoro avrebbe richiesto uno sforzo eccessivo. Quest'ultima ragione potrebbe essere un indizio della scarsa efficienza della documentazione. Nel caso delle SCR autorizzate prima dell'attuazione della nuova LRU, alcuni responsabili non hanno potuto essere contattati, ad esempio a causa di un cambiamento

del posto di lavoro e all'assenza di nuove informazioni di contatto. Anche la difficoltà a ricordare gli eventi da parte dei responsabili ha svolto un ruolo rilevante. Inoltre, per quanto concerne le SCR finanziate dall'industria, sono state menzionate anche questioni di ordine legale e relative alla privacy. L'obiettivo 4 è stato parzialmente compromesso dal fatto che le informazioni fornite da Swissmedic non ci hanno consentito di distinguere le SCR dalle altre sperimentazioni cliniche. Inoltre, aspetto ancora più importante, i dati di Swissmedic non includevano un codice identificativo che avrebbe consentito di definire una correlazione tra i dati relativi ai tempi di autorizzazione di Swissmedic e delle CER a livello di SCR. Di conseguenza, non ci è stato possibile stimare i tempi di autorizzazione combinati di Swissmedic e delle CER. Questo dato sarebbe stato particolarmente interessante in relazione alle modifiche introdotte dalla LRU. Fino al 2013, infatti, le domande dovevano essere presentate a Swissmedic e alle CER in modo sequenziale, mentre dal 2014 è possibile farlo in parallelo.

A causa delle difficoltà menzionate, le cifre ottenute per gli obiettivi 3 e 4 hanno un valore limitato. Nell'ambito dell'obiettivo 3, disponevamo di dati completi per 18 SCR approvate nel 2012 e per 35 SCR approvate nel 2016. I risultati non hanno indicato cambiamenti sostanziali nei costi della fase preparatoria delle SCR tra il 2012 e il 2016. I confronti a livello di singoli elementi hanno evidenziato effetti di selezione relativamente limitati, nonostante il numero ridotto di SCR con dati disponibili. Ciò può essere indicativo dell'assenza di effetti netti e importanti della LRU sui costi della fase preparatoria delle SCR. Tuttavia, una distorsione della (mancanza di) differenza in termini di costi dovuta all'effetto di selezione, a errori nel ricordare gli eventi o alla casualità resta una possibilità molto rilevante. Per l'obiettivo 4, abbiamo valutato i tempi di autorizzazione di Swissmedic e delle CER nel 2012 (Swissmedic, n=213 e CER, n=183) e nel 2016 (Swissmedic, n=179 e CER, n=217). Per quanto concerne i tempi di autorizzazione delle CER, un confronto valido è stato possibile solo per sperimentazioni monocentriche (n=40 nel 2012; n=68 nel 2016), a causa dello sviluppo dell'approccio delle commissioni direttive tra il 2012 e il 2016. I tempi medi di autorizzazione di Swissmedic erano disponibili solo per le sperimentazioni cliniche in generale, vale a dire che i dati includono anche sperimentazioni non randomizzate e a braccio singolo. Secondo Swissmedic, nella grande maggioranza dei casi si trattava effettivamente di SCR. Tuttavia, non ci è stato possibile effettuare una distinzione formale basata sui dati ricevuti. Considerati singolarmente, i tempi di autorizzazione di Swissmedic e delle CER (Swissmedic: variante che include e variante che esclude i tempi di reazione dei finanziatori per Swissmedic; commissioni d'etica per la ricerca: solo prima variante) sembrano essersi prolungati nel 2016 rispetto al 2012. Il numero inferiore di domande presentate a Swissmedic e i tempi di autorizzazione più lunghi di questa istituzione nel 2016 possono essere la conseguenza del fatto che le SCR a basso rischio siano state dispensate dall'autorizzazione di Swissmedic. I tempi di autorizzazione combinati di Swissmedic e delle CER non hanno potuto essere valutati per le ragioni sopra

illustrate. Pertanto, i tempi di autorizzazione combinati potrebbero risultare più brevi nel 2016 rispetto al 2012 in seguito alla possibilità della presentazione delle domande in parallelo introdotta dal nuovo diritto.

Maggiori informazioni inerenti ai metodi e ai risultati per i singoli obiettivi sono fornite di seguito.

Obiettivo 1

Un elenco esaustivo degli elementi di costo è stato stilato grazie a una rassegna sistematica della letteratura, a ricerche su Internet e al materiale fornito da esperti di sperimentazioni cliniche. Gli elementi di costo delle SCR sono stati estrapolati principalmente da modelli di budget forniti dagli esperti, da otto articoli identificati nell'ambito della rassegna della letteratura e da nove pagine Internet individuate in rete. L'elenco di elementi inizialmente stilato è stato ulteriormente adattato e ampliato da nove esperti di sperimentazioni cliniche provenienti dall'industria farmaceutica e dal contesto accademico. In una fase successiva, un test pilota svolto nel quadro di un caso di studio ha consentito di rilevare l'impiego delle risorse e i costi di due SCR condotte da ricercatori [15]. Nel corso di interviste semistrutturate è emerso che l'elenco di elementi era esaustivo ma molto specifico e complesso da utilizzare. L'elenco è stato quindi modificato al fine di ottenere uno strumento più immediato per raccogliere in modo retrospettivo dati relativi alle risorse e ai costi associati alle SCR e per aiutare gli sperimentatori a pianificare e a monitorare i costi delle SCR. La versione finale è stata strutturata nelle seguenti tre fasi di conduzione di una SCR: (i) fase preparatoria (dall'inizio della pianificazione al reclutamento del primo paziente); (ii) fase di conduzione (dal reclutamento del primo paziente fino all'ultima visita di follow-up dell'ultimo paziente); e (iii) fase successiva alla conduzione (dall'ultima visita di follow-up dell'ultimo paziente fino alla pubblicazione dei principali risultati della sperimentazione).

Obiettivo 2

Al fine di determinare i costi unitari tipici per gli elementi di costo definiti all'obiettivo 1 e di comprendere la portata dei costi associati alla fase preparatoria, a quella di conduzione e a quella successiva alla conduzione delle SCR, abbiamo contattato esperti provenienti dal contesto accademico, dall'industria, da unità di sperimentazione clinica, da organizzazioni di ricerca a contratto e da organizzazioni di ricerca clinica coinvolti negli aspetti concernenti i costi delle SCR condotte in Svizzera. Abbiamo inoltre chiesto ai principali sperimentatori di SCR autorizzate da una CER svizzera nel 2012, che ci avevano fornito i costi della fase preparatoria nell'ambito dell'obiettivo 3, di indicare anche i dati relativi ai costi complessivi della loro SCR. L'utilizzo dell'elenco degli elementi di costo da noi fornito era gradito ma non obbligatorio. Inoltre, abbiamo svolto una rassegna sistematica al fine di ottenere una

panoramica della documentazione pubblicata a disposizione in merito all'impiego delle risorse e ai costi per le SCR, con particolare riferimento al contesto internazionale.

Nel complesso, i dati relativi ai costi delle SCR ai quali abbiamo avuto accesso si sono rivelati molto scarsi per le ragioni già menzionate, vale a dire

- impossibilità di contattare i responsabili (informazioni di contatto non aggiornate);
- mancato riscontro;
- percezione di uno sforzo troppo ingente per fornire le informazioni (gli intervistati si attendevano un onere troppo elevato);
- difficoltà nel ricordare gli eventi;
- questioni di ordine legale e relative alla privacy per quanto concerne le SCR finanziate dall'industria.

Abbiamo raccolto i dati relativi alle risorse e ai costi associati alle SCR per 20 sperimentazioni cliniche randomizzate avviate da sperimentatori (in 10 casi le informazioni comprendevano dati dettagliati relativi ai costi), ma non abbiamo ricevuto alcuna informazione dettagliata relativa ai costi delle SCR finanziate dall'industria. A fronte delle dimensioni ridotte del campione anche per quanto concerne le SCR avviate da sperimentatori, riteniamo che il rischio di un effetto di selezione sia elevato. I risultati non consentono pertanto di trarre conclusioni solide. La rassegna sistematica condotta contestualmente a questo studio ha indicato che, nonostante la convinzione molto diffusa che le SCR siano onerose e che i loro costi siano in aumento [6, 8, 9, 16], la documentazione effettivamente pubblicata in merito ai costi delle SCR è scarsa a livello internazionale e l'utilità dei dati disponibili è molto limitata [17]. La metodologia alla base della raccolta di tali dati e della loro trasposizione in stime di costo resta poco chiara. Inoltre, nessuno degli studi pubblicati forniva una panoramica dettagliata di tutti gli aspetti concernenti i costi delle SCR [17].

Data la scarsità di documentazione a livello internazionale, abbiamo svolto una dettagliata valutazione retrospettiva dei nostri dati nonostante le limitazioni sopra illustrate. Si tratta della prima valutazione che si occupa di analizzare l'impiego delle risorse e i costi di SCR avviate da sperimentatori condotte per intero o perlomeno iniziate in Svizzera. In tutte le dieci SCR per le quali disponevamo di dati dettagliati sui costi, la fase di conduzione rappresentava la quota più elevata dei costi (media del 54% dei costi totali; scarto tra il 25° e il 75° percentile [IQR]: 40,4%-72,0%). La fase preparatoria si è classificata seconda (media: 26,1%; IQR: 18,9%-41,4%), mentre la fase successiva alla conduzione è in terza posizione (media 16,3%; IQR: 5,3%-24,1%). I costi totali differiscono ampiamente, collocandosi tra gli 0,1 e i 5,0 milioni di franchi per SCR (cfr. tabella 2 ed elenchi dettagliati dei costi nell'appendice, tabelle S1 e S2). Abbiamo altresì rilevato ampie differenze nei costi per singolo paziente, che spaziano da

148 a 20 301 franchi. Ai fini di un confronto, la rassegna della letteratura ha individuato rapporti di costi che variano tra 0,2 e 611,5 milioni di dollari americani per SCR e tra 43 e 103 254 dollari americani per paziente [17].

Obiettivo 3

Ci siamo posti l'obiettivo di confrontare i costi e i tempi di lavoro necessari per la fase preparatoria tra le SCR autorizzate dalle CER svizzere nel 2013 (prima della LRU) e nel 2016 (dopo la LRU). Le informazioni di contatto degli sperimentatori principali delle SCR autorizzate nel 2012 e nel 2016 sono state raccolte mediante il progetto ASPIRE. Tutti gli sperimentatori sono stati contattati e informati per lettera in merito allo scopo della raccolta di questi dati. Qualche giorno dopo l'invio della lettera, abbiamo spedito un'e-mail spiegando nuovamente lo scopo dello studio. Contestualmente all'e-mail, gli sperimentatori hanno ricevuto una versione sintetica del nostro elenco degli elementi di costo sviluppato nel contesto dell'obiettivo 1, comprendente le informazioni generali e gli elementi di costo relativi alla fase preparatoria. Abbiamo offerto agli sperimentatori principali la possibilità di avvalersi, se lo desideravano, del nostro sostegno al telefono o di persona. Per le SCR autorizzate nel 2012 le lettere e le prime e-mail sono state inviate tra marzo e maggio 2017, mentre per le SCR autorizzate nel 2016 gli invii sono avvenuti a settembre 2017. In mancanza di un riscontro abbiamo inviato due promemoria, ciascuno a distanza di circa tre settimane dal precedente tentativo. Abbiamo chiesto agli sperimentatori principali di stimare in modo retrospettivo i tempi di lavoro necessari per singolo elemento per tutti i membri dello staff coinvolti nella fase preparatoria della loro SCR. Inoltre, erano richieste anche informazioni relative ai livelli salariali e ai costi fissi. A fronte dello scarto temporale di circa cinque anni tra le autorizzazioni concesse nel 2012 e il nostro studio, ci attendevamo una maggiore incidenza delle problematiche legate al ricordo degli eventi rispetto alle SCR approvate nel 2016.

Le difficoltà riscontrate nella raccolta di una quantità sufficiente di dati sono da ricondurre a ragioni molto simili a quelle già addotte per l'obiettivo 2. Abbiamo ricevuto dati completi sui tempi di lavoro e sui costi relativi alla fase preparatoria di 18 SCR approvate da CER svizzere nel 2012 e di 35 SCR approvate nel 2016.

In questo campione, i tempi di lavoro medi per la fase preparatoria ammontavano a 113 giorni (IQR: 51-190 giorni) nel 2012 e a 133 giorni (IQR: 79-240 giorni) nel 2016. I costi medi stimati per pianificare e preparare una SCR si sono rivelati molto simili: 71 100 franchi (IQR: 58 400-86 100 franchi) nel 2012 e 71 300 franchi (IQR: 41 800-166 500 franchi) nel 2016. Per quanto riguarda la fase preparatoria, mentre i risultati relativi ai tempi di lavoro sembrano indicare un incremento dell'impegno richiesto, i risultati concernenti i costi non hanno fatto registrare cambiamenti sostanziali tra il 2012 e il 2016. In linea con questi dati, gli intervalli dei costi si

sono attestati su valori simili per il 2012 e per il 2016, anche a livello di singolo elemento (tabelle 9 e 10). Pertanto, gli effetti di selezione potrebbero essere relativamente limitati, nonostante il numero ridotto di SCR per le quali sono disponibili dati. In ogni caso, una distorsione della (mancanza di) differenza in termini di costi dovuta a effetti di selezione e difficoltà nel ricordare gli eventi resta una possibilità molto rilevante, mentre la casualità può aver influenzato i risultati in modo sostanziale. Le caratteristiche delle SCR erano parzialmente diverse (tabella 4). Ben l'83 per cento delle SCR autorizzate nel 2016 per le quali disponevamo di dati completi per la fase preparatoria erano classificate nella categoria di rischio A (quindi a basso rischio), mentre per le SCR del 2012 non erano disponibili informazioni equivalenti.

Obiettivo 4

Abbiamo raccolto e valutato i dati relativi ai tempi di autorizzazione di Swissmedic e delle CER per il 2012 e il 2016. Per le SCR del 2012, i tempi di autorizzazione delle CER sono stati estrapolati direttamente dalla documentazione delle CER relativa a ogni singola SCR. Con il nuovo diritto, i corrispondenti dati per il 2016 sono stati forniti direttamente mediante il nuovo portale BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*). Per le SCR multicentriche, avevamo pianificato di raccogliere i tempi di autorizzazione per tutte le CER svizzere, congiuntamente a un'identificazione delle CER direttive e non direttive. Tuttavia, per il 2012 non siamo stati in grado di distinguere tra CER direttive e non direttive, mentre nel 2016 abbiamo ricevuto i tempi di autorizzazione per tutte le CER direttive. Abbiamo contattato anche Swissmedic richiedendo i tempi di autorizzazione per tutte le domande di SCR presentate nel 2012 e nel 2016. Swissmedic ci ha fornito elenchi che comprendevano le sperimentazioni cliniche per le quali era stata presentata una domanda di autorizzazione nel 2012 e nel 2016. Gli elenchi contenevano le date di ricezione della documentazione, della conferma di ricezione e della decisione di Swissmedic. In primo luogo, abbiamo calcolato i tempi dalla presentazione della domanda all'autorizzazione, includendo i tempi di risposta della relativa autorità nonché i tempi necessari ai finanziatori per rispondere alle domande dell'autorità e per soddisfare ulteriori richieste. I tempi di reazione dei finanziatori erano disponibili per i dati di Swissmedic e per i dati delle CER relativi dal 2016 (estrapolati dal portale BASEC), ma non per i dati delle CER relativi al 2012. Pertanto, è stato possibile calcolare i tempi di autorizzazione escludendo i tempi di reazione dei finanziatori per Swissmedic ma non per le CER.

Per tutte le SCR considerate, il tempo di autorizzazione medio delle CER è stato di 72 giorni (n=183) nel 2012 e di 109 giorni (n=217) nel 2016. Tuttavia, questi risultati non possono essere confrontati direttamente a causa della diversa applicazione delle procedure relative alle CER direttive nel 2012 e nel 2016 e in ragione della mancanza di informazioni dettagliate per il 2012. Un confronto più efficace è stato possibile a livello di SCR monocentriche. Anche in questo caso i tempi di autorizzazione sono risultati più brevi per il 2012 (media: 82 giorni; IQR 49-107

giorni; n=38) rispetto al 2016 (media: 92 giorni; IQR: 65-131 giorni; n=63), benché la differenza fosse meno pronunciata rispetto a quella rilevata per tutte le SCR valutate. Per tutti i sottogruppi di sperimentazioni considerati, la differenza è andata nella stessa direzione (tempi di autorizzazione più lunghi nel 2016) ed è stata riscontrata anche nei tempi fino alla prima risposta della CER (cfr. tabelle 12-14). Come sopra menzionato, i tempi di autorizzazione osservati includevano i tempi necessari ai finanziatori per rispondere alle domande e soddisfare ~~eventuali~~le richieste.

I tempi di autorizzazione medi di Swissmedic per le sperimentazioni cliniche in generale (di cui, secondo Swissmedic, la vasta maggioranza era costituita da SCR, con la possibilità della presenza di alcune sperimentazioni non randomizzate e a braccio singolo) sono stati di 27 giorni (IQR: 19,0-50,5 giorni; n=213) nel 2012 e di 49 giorni (IQR: 36,0-67,0 giorni; n=179) nel 2016. Sottraendo dai tempi di autorizzazione di Swissmedic i tempi necessari ai finanziatori per rispondere alle domande e soddisfare le richieste~~per le modifiche richieste~~, la durata media è stata di 25,0 giorni (IQR: 33,0-38,0 giorni) nel 2012 e di 36,0 giorni (IQR: 33,0-38,0 giorni) nel 2016. Va evidenziato che, nel nuovo diritto, per le SCR che rientrano nella categoria A (a basso rischio) non è più necessaria l'autorizzazione di Swissmedic. Per il 2012, prima dell'entrata in vigore della LRU, tale classificazione dei rischi non è disponibile. Non si può pertanto presumere che i tempi di autorizzazione di Swissmedic per il 2012 e per il 2016 siano applicati alla stessa «popolazione» di SCR. Ciò limita la comparabilità dei dati. Il numero inferiore di domande presentate a Swissmedic e i tempi di autorizzazione più lunghi di questa istituzione nel 2016 possono essere la conseguenza del fatto che le SCR a basso rischio siano state dispensate dall'autorizzazione di Swissmedic. Le rimanenti SCR con un rischio più elevato potrebbero richiedere, in media, tempi più lunghi rispetto al passato. In un'ottica più ampia, i cambiamenti nei tempi di autorizzazione possono essere dovuti a differenze generali nelle sperimentazioni approvate (per es. la percentuale di SCR finanziate dall'industria era più elevata nel 2016 rispetto al 2012; tabella 12).

Non è stato possibile valutare i tempi di autorizzazione combinati di Swissmedic e delle CER, in quanto le informazioni fornite da Swissmedic non ci hanno permesso di distinguere le SCR da altre sperimentazioni cliniche e di associare i dati relativi ai tempi di autorizzazione di Swissmedic e delle CER a livello di SCR. Pertanto, non abbiamo modo di stabilire se i tempi di autorizzazione combinati possano risultare più brevi nel 2016 rispetto al 2012 in seguito alla possibilità della presentazione delle domande in parallelo introdotta dal nuovo diritto. Nel 2016 il numero di autorizzazioni di Swissmedic è diminuito, probabilmente in ragione del fatto che le sperimentazioni cliniche a basso rischio non necessitano più dell'autorizzazione di Swissmedic, come già menzionato. Il numero di SCR autorizzate da CER svizzere nel 2016

(345 SCR) è stato leggermente superiore al 2012 (324 SCR). L'autorizzazione di 149 sperimentazioni multicentriche nel 2016 ha coinvolto in media 2,4 CER.

Problematiche riguardanti la raccolta di informazioni relative ai costi per le SCR

Maggiori dettagli sulle problematiche riguardanti la raccolta di informazioni relative ai costi per le SCR potrebbero rivelarsi interessanti per futuri progetti di ricerca e di valutazione.

- Nessuna delle aziende interpellate ha fornito dati completi relativi ai costi per l'obiettivo 2. Ad esempio, dopo varie richieste ai servizi giuridici, l'accesso ai dati relativi ai costi è stato negato da un'azienda per ragioni di confidenzialità, mentre le risorse limitate e la complessità delle strutture interne dei costi sono state addotte come motivazioni per negare l'accesso ai dati da parte di una seconda azienda. Interpharma ha affermato che le strutture contabili delle grandi aziende farmaceutiche potrebbero impedire la raccolta dei costi unitari per singola sperimentazione. Anche i dati ricevuti nel contesto dell'obiettivo 3 dai soggetti interpellati nel settore dell'industria si sono spesso rivelati incompleti. Ci è stato risposto che non era possibile fornire una stima retrospettiva di tutti i dati richiesti.
- Per quanto concerne le SCR avviate da sperimentatori, è emerso che i costi delle SCR non sono raccolti in modo sistematico dagli sperimentatori accademici. Inoltre, molti sperimentatori non hanno fornito il proprio contributo perché temevano un onere troppo elevato in termini di tempo. Dal momento che le unità accademiche di sperimentazione clinica coprono con i loro servizi solo alcuni aspetti della sperimentazione e non sono coinvolte nel meccanismo di costi di un'intera SCR, non è stato possibile ottenere i costi effettivi di una SCR completa nemmeno da queste unità. Un'ulteriore difficoltà è rappresentata dalle informazioni di contatto non aggiornate (in particolare per le SCR autorizzate nel 2012), che in vari casi non hanno consentito di recapitare le e-mail e le lettere. In casi altri ci è stato risposto che il responsabile principale si era trasferito, era andato in pensione o era deceduto. In alcuni casi ci è stato comunicato che la sperimentazione non era mai iniziata o che la fase preparatoria era ancora in corso.
- Inoltre, i dati relativi ai costi che ci sono pervenuti avevano formati eterogenei, benché avessimo fornito a istituzioni e sperimentatori interpellati l'elenco degli elementi di costo.

Conclusione

Ci siamo posti l'obiettivo di affrontare la questione dell'impatto della nuova LRU sui costi associati alle SCR con un approccio in quattro fasi. Nella prima fase preparatoria abbiamo definito un elenco esaustivo di elementi di costo standard per le SCR che potesse essere utilizzato come strumento per stimare e raccogliere i dati relativi alle risorse e ai costi associati alle SCR.

La seconda e la terza fase sono state dedicate alla raccolta dei dati relativi ai costi associati alle SCR. La rilevazione di una quantità soddisfacente di informazioni valide sui costi delle SCR si è dimostrata impossibile, anche a fronte di enormi sforzi. È emerso chiaramente che i dati relativi ai costi delle SCR non sono raccolti in modo sistematico. Pertanto, è stato necessario stimare i tempi di lavoro necessari in modo retrospettivo, con un notevole onere di tempo e un elevato rischio di imprecisione. Questi aspetti uniti a problematiche relative alla disponibilità, alla difficoltà nel ricordare gli eventi e a questioni di confidenzialità hanno comportato una scarsa partecipazione degli sperimentatori principali. In conclusione, abbiamo ricevuto un campione relativamente piccolo di serie di dati relative ai costi di SCR complete, tutte provenienti da SCR non finanziate dall'industria. Inoltre, il campione di serie di dati relative ai costi preparatori delle SCR per l'obiettivo 3 era molto più ridotto di quanto atteso e proveniva soprattutto da SCR non finanziate dall'industria. Una rassegna sistematica della letteratura ha indicato che i dati empirici e pubblicamente disponibili relativi all'impiego delle risorse e ai costi associati alle SCR sono molto scarsi anche a livello internazionale.

I dati non hanno indicato un cambiamento sostanziale nei costi preparatori delle SCR tra il 2012 e il 2016. Tuttavia, a causa delle dimensioni limitate del campione e del relativo rischio che i risultati siano influenzati da distorsioni e casualità, i dati devono essere interpretati con cautela. Nell'ambito dell'approccio empirico utilizzato e vista la scarsità dei dati, non vi è stato modo di operare un'ulteriore suddivisione efficace dei costi preparatori in elementi in cui la LRU potesse avere un impatto più marcato o meno marcato (oppure assente). Non è stato possibile escludere nemmeno un impatto della LRU sui costi di altre fasi delle sperimentazioni.

I dati accessibili in merito ai tempi di autorizzazione delle CER e di Swissmedic per le SCR si sono rivelati notevolmente limitati. L'assenza della classificazione in categorie di rischio delle sperimentazioni cliniche presentate per autorizzazione nel 2012 ha influito sulla comparabilità dei tempi di autorizzazione di Swissmedic tra il 2012 e il 2016. Inoltre, le CER e Swissmedic non utilizzavano un sistema uniforme di identificazione delle sperimentazioni. Questa circostanza ha reso impossibile una valutazione sistematica dell'andamento delle autorizzazioni a livello combinato di CER e Swissmedic. Questa problematica potrà essere superata in futuro, ad esempio se anche Swissmedic utilizzerà i numeri d'identificazione attribuiti nell'ambito del portale BASEC. I tempi di autorizzazione delle CER e di Swissmedic sono risultati più lunghi nel 2016 rispetto al 2012. Tuttavia, a causa delle limitazioni descritte, la situazione relativa a Swissmedic non può essere valutata in modo efficace. I tempi di autorizzazione combinati, che i dati ricevuti non ci hanno consentito di valutare, potrebbero comunque essere stati più brevi in virtù della possibilità di presentare le domande in parallelo prevista dal nuovo diritto.

La discrepanza tra i rapporti di costi elevati legati alle SCR, spesso usati nelle discussioni relative ai costi e alla determinazione dei prezzi della sanità e la mancanza di prove valide e trasparenti sul tema resta impressionante. Strumenti per pianificare e gestire i costi in ambito accademico sono necessari con urgenza. Siamo convinti del fatto che senza pianificare e tracciare i costi in modo efficiente, la ricerca clinica rischia di restare non sostenibile [16] e di essere destinata al fallimento [18]. I portatori di interessi in grado di influenzare la pianificazione e la struttura delle SCR accademiche, come ad esempio le agenzie di finanziamento nazionali, dovrebbero porre maggiore enfasi sulle valutazioni di fattibilità efficacemente pianificate *a priori* e su budget ben elaborati. Ulteriori strumenti per monitorare in modo prospettivo i costi delle SCR sono necessari per acquisire dati più numerosi e accurati.