

ATTIVITÀ SVOLTA E FUTURO DEL PROGETTO ECRIN (*EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE*)

Nicola Fabris (a), Silvio Garattini (b)

(a) *Consorzio Italiano per la Ricerca in Medicina, Milano*

(b) *Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*

È noto che l'Europa ha una tradizione di vecchia data nella ricerca e nell'innovazione e che, tuttora, i team europei conservano una leadership in molti campi della scienza e della tecnologia. I nostri centri di eccellenza non riescono, tuttavia a raggiungere la massa critica necessaria a portare l'innovazione a livello del mercato per assenza dei network e della cooperazione presenti invece in altri Paesi quali gli Stati Uniti.

Al fine di superare questo gap tecnologico, il Consiglio dell'Unione Europea ha promosso nel 2002 l'ESFRI (*European Strategic Forum on Research Infrastructures*: il Forum strategico europeo per le infrastrutture di ricerca), con il compito di superare l'handicap presente attraverso una *roadmap* strategica per la realizzazione di una serie di nuove infrastrutture pan-europee in vari settori della scienza, tra i quali le scienze biomediche e della vita per le quali è prevista, tra le altre, la *Infrastructure for Clinical Trials and Biotherapy Facilities*. Il programma ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*), già finanziato nell'ambito del Sesto Programma Quadro (6PQ), fungerà da modello e *core* iniziale per la realizzazione dell'infrastruttura europea. L'ECRIN comprende reti nazionali di centri dedicati alla ricerca clinica e di *facilities* di supporto alla sperimentazione clinica e all'innovazione terapeutica. All'ECRIN partecipano per l'Italia, fin dalla prima edizione del programma, il CIRM (Consorzio Italiano per la Ricerca in Medicina) e l'IRFMN (Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri), ai quali si è recentemente aggiunto l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) quale partner dell'ECRIN nella fase preparatoria della infrastruttura europea.

Il problema principale per rispondere alacremente all'impostazione del Consiglio dell'Unione Europea era di creare le infrastrutture più rilevanti per lo sviluppo industriale possibilmente partendo con network che avessero già effettuato analisi dei bisogni della società, avessero individuato le soluzioni correttive idonee a coprire tali bisogni, in linea, tuttavia, con i principi di precauzione della Comunità Europea e definendo le modalità organizzative nel convogliare attività già in parte strutturate.

Nell'ambito del settore "Scienze biomediche e della vita" l'approvazione del network ECRIN nasce dalla considerazione che lo sviluppo di innovazioni terapeutiche richiede l'accesso ad un'ampia popolazione di pazienti per raggiungere quella massa critica che permette di valutare la validità di un nuovo farmaco o di un nuovo intervento terapeutico. Per raggiungere questo obiettivo è necessaria un'infrastruttura in grado di favorire il reclutamento di pazienti in trial clinici indipendentemente dal paese in cui vivono, ciò essendo di assoluta necessità in particolare per le malattie rare, ma anche per tutte le altre funzioni normalmente collegate ai trial clinici e cioè la gestione dei dati, l'assicurazione di qualità, il monitoraggio, gli aspetti regolatori ed etici. Network che svolgono queste attività sono presenti in alcuni Paesi dell'Unione Europea, ma con attività in genere limitata a livello nazionale senza una reale capacità di lavorare per ricerche multi-nazionali. Un altro e forse più importante motivo di approvazione del primo progetto ECRIN è risultato dall'esistenza di un network limitato a sei

Paesi della UE, che già aveva provveduto a creare le basi per un'infrastruttura per la ricerca clinica (1).

Membro per l'Italia di questo progetto è il CIRM, consorzio italiano no profit per la Ricerca in Medicina nato nel 1997 come *Joint Research Unit* europea con funzioni di ricerca biomedica e clinica oltre che di scuola di formazione post-universitaria. I membri (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e Ospedali Generali) comprendono 116 Divisioni Cliniche, l'ANMCO *Research Centre*, ampio network di centri cardiologici e l'IPASVI (Associazione Italiana Infermieristica) per portare supporto nel settore dello *study nurse*. La maggior parte delle divisioni cliniche effettuano ricerche cliniche transnazionali con inclusione delle ricerche di Fase I e II. Centri di biometria sono presenti in tutti gli IRCCS per ricerche di tipo metodologico, epidemiologico e di banche dati (Figura 1).

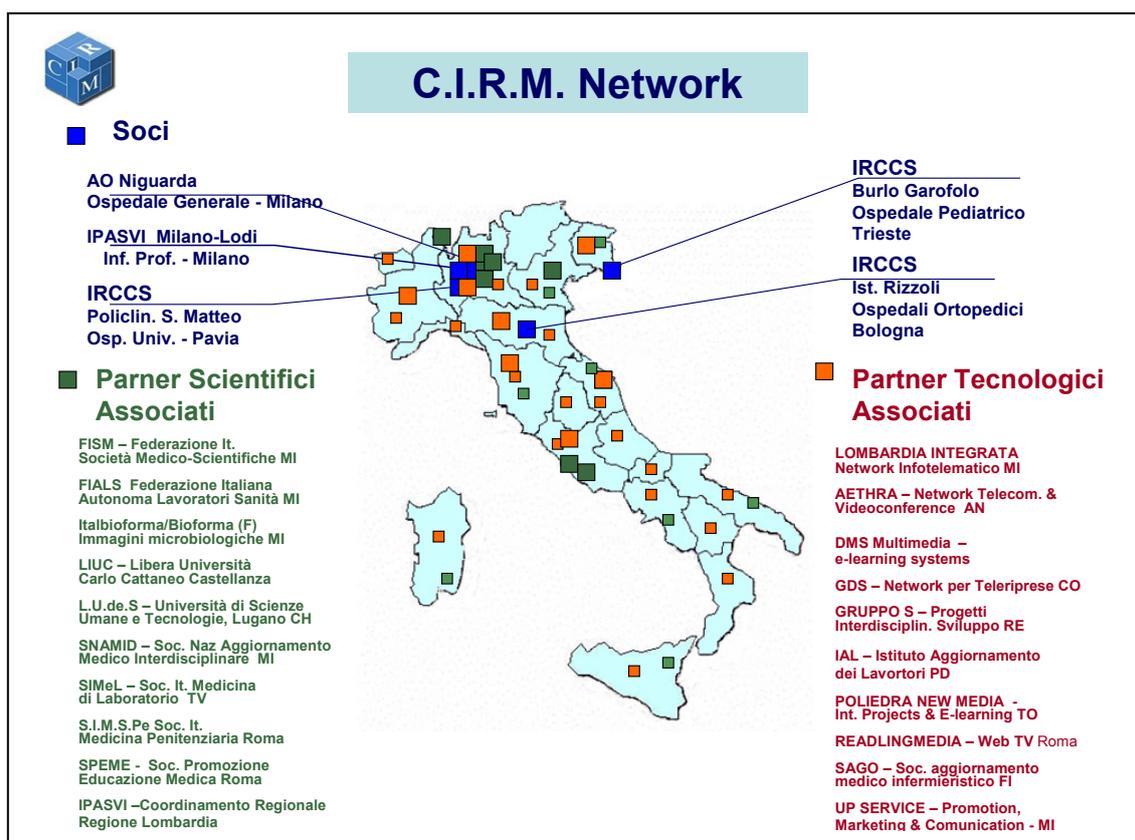


Figura 1. I partecipanti al network CIRM

Il secondo membro dell'ECRIN per l'Italia, fin dalla fase iniziale del progetto, è l'IRFMN, fondazione no profit dedicata alla promozione della salute umana attraverso la ricerca. La partecipazione dell'IRFMN all'ECRIN è un riflesso della storia e dell'attività di tale istituzione. L'IRFMN è infatti non soltanto una delle istituzioni di punta della ricerca di base in Italia, ma è altresì attiva da ben 45 anni nella ricerca clinica nei settori dell'oncologia, delle malattie cardiovascolari, della psichiatria, delle patologie neurologiche, e delle disfunzioni renali. In ciascuno di questi campi, l'IRFMN ha disegnato, promosso, realizzato e monitorato studi clinici, possedendo il know-how, le risorse umane e l'organizzazione in ciascuna attività necessari per un'efficiente e corretta conduzione degli studi clinici. L'IRFMN ha inoltre svolto

un'attività di promozione di studi clinici indipendenti, nati dall'accademia, e ha dedicato un notevole impegno alla formazione dei ricercatori clinici, così come all'informazione diretta verso gli utenti-consumatori e la società in generale.

L'ECRIN, con i due progetti ECRIN-RKP ed ECRIN-TWG, ambedue finanziati dal 6PQ ha provveduto negli anni 2004-2007 ad effettuare gli studi di base per un'infrastruttura nel settore delle ricerche cliniche e in particolare a:

- approntare un'indagine conoscitiva per identificare i colli di bottiglia negli studi clinici nei paesi della UE;
- verificare la capacità del network di rispondere alle richieste europee per gli aspetti regolatori;
- analizzare le necessità relative alle ricerche indipendenti, tra cui vanno inserite le ricerche accademiche;
- contribuire alle necessità europee per la vigilanza delle reazioni avverse ai farmaci anche nelle fasi pre-marketing;
- migliorare le attività di formazione (*education and training*) in settori rilevanti per la ricerca clinica.

L'indagine conoscitiva

Il consorzio originale ECRIN includeva 11 reti di ricerche cliniche (*Clinical Research Centre, CRC*) e di unità cliniche di ricerca (*Clinical Trial Unit, CTU*), equivalenti ai centri di monitoraggio e di *data management*, distribuite in sei Paesi Membri (Danimarca, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia) rappresentando più di 150 centri di ricerca. Il primo progetto (ECRIN-RKP) è risultato in un'indagine sulla ricerca clinica nei paesi partecipanti per confrontare gli aspetti regolatori, i mezzi e le procedure, identificando, quindi, i limiti alla ricerca clinica multinazionale.

I principali risultati di quest'analisi hanno portato alle considerazioni che seguono (2):

– *Struttura dei network*

I network presenti nell'UE comprendono differenti tipi di enti e istituzioni (Università, agenzie governative di ricerca, ospedali pubblici, ospedali privati, fondazioni e istituzioni senza scopo di lucro, associazioni scientifiche), con differenze tra i network nazionali in relazione all'organizzazione, al finanziamento, alle aree d'interesse, alle risorse e all'affiliazione alle malattie specifiche.

– *Finanziamento*

Più del 50% dei progetti di ricerca clinica nell'ECRIN sono finanziati dall'Industria, in alcuni Paesi fino all'80%. Le differenze di struttura comportano uno sbilanciamento fra gli obiettivi della ricerca industriale rispetto a quella pubblica, fra ricerca di base – in genere possibile a livello transnazionale – e ricerca clinica molto difficile a livello multinazionale soprattutto se indipendente, e infine un importante sbilanciamento di finanziamento fra costi di ricerca e supporto alla infrastruttura.

– *Legislazione e affari regolatori*

Anche se le direttive Europee sono in genere state recepite dagli Stati Membri, maggiori discrepanze ancora esistono perchè le leggi nazionali coprono solo i trial clinici con farmaci (sia commerciali che non commerciali). Solo in qualche paese esse si estendono ai presidi medici, alla radioterapia e generalmente non sono applicabili agli studi di fisiopatologia o di genotipo-fenotipo. Differenze sono inoltre emerse per quanto riguarda gli aspetti assicurativi, i requisiti per i ricercatori e la sede della sperimentazione.

- *Etica e consenso informato*

Per quanto concerne gli aspetti etici, le procedure di applicazione delle direttive della UE sono notevolmente diversificate. Un gruppo di paesi (Danimarca, Svezia, Francia) presenta un modello regionale di comitato etico, mentre Italia Germania e Spagna hanno comitati etici a livello locale o basati sui centri clinici.
- *Notifica degli eventi avversi*

La direttiva Europea 2001/20/EC, assieme alle linee guida ICH (*International Conference on Harmonisation*), ha promosso direttive simili o leggi nella maggior parte degli Stati Membri. Differenze riguardano: le strutture per la notificazione, con una frequente assenza di agenzie generali o regionali; la notificazione delle reazioni avverse ai farmaci in commercio e sperimentali, ai presidi medici, a biomateriali o riscontrate nel corso di ricerche relative a studi genotipo-fenotipo o di fisiopatologia.
- *Gestione dei dati (data management)*

Le maggiori differenze riguardano le procedure operative standard (*Standard Operating Procedures, SOP*) e gli strumenti, in particolare i software usati per la gestione dei dati. Nella maggior parte dei centri non vengono usati software commerciali se non per l'analisi dei dati. Standard quali MedDRA e CDISC sono raramente applicati. Raramente vengono usate audizioni.
- *Gestione della qualità (quality management)*

Sono stati identificati i seguenti punti che possono differire da stato a stato per la gestione della qualità: protocollo standardizzato, supporto di CRF (*Case Report Form*), esistenza di *monitoring/SDV (Source Document Verification)*, procedure operative conformi alle SOP nei singoli centri, esistenza di SOP armonizzate all'interno dei network, audizioni dei centri all'interno dei network, audizioni fatte dallo sponsor, accreditamento dei centri all'interno del network, archiviazione centrale e registrazione dei trial clinici come variabile di qualità.
- *Comunicazione tra sponsor, ricercatori e partecipanti*

Nella maggior parte dei casi, la comunicazione con l'industria e gli sponsor pubblici è organizzata a livello dei centri, piuttosto che a livello dei network nazionali. Alcuni network hanno sviluppato una strategia di comunicazione con i partecipanti alla ricerca e le associazioni dei pazienti per quanto riguarda la partecipazione ai comitati etici, e la capacità di ottenere informazioni sul protocollo da parte delle autorità competenti.
- *Registrazione degli studi clinici*

L'uso sistematico delle *review* negli anni '80 e la collaborazione con la Cochrane nel 1993 hanno portato a rilevare alcune conseguenze negative della pubblicazione degli studi clinici. Queste preoccupazioni hanno condotto a nuove richieste per i registri dall'associazione medica americana, dal WHO, dalla dichiarazione di Ottawa e dal comitato internazionale degli editori di riviste mediche. Internet ha ora centinaia di registri di trial. Tuttavia, non vi è la standardizzazione (per esempio un numero di identificazione unico come il numero dell'*International Standard Randomised Controlled Trial*) o nessuno dei registri esistenti ha mirato ad essere completo nel comprendere tutti i tipi di trial. Non c'è stato interesse minimo nel registrare i trial. Nessun consenso esiste in Europa.
- *Carriere*

La condizione del personale nella ricerca clinica e le loro carriere sono lontano dalla definizione in Europa. La condizione dei ricercatori o dei farmacisti clinici *senior* è ben definita nel sistema dell'ospedale, anche se i ricercatori *senior* sono poco invogliati alla ricerca clinica dati i lunghi tempi di pubblicazione dei risultati degli studi clinici. Altre

figure professionali, quali i responsabili dei dati, i biostatistici, i responsabili di qualità, gli *study-monitor* non vedono adeguatamente riconosciuta la loro qualificazione professionale e la loro attività. Tali professionisti sono pagati generalmente dai ricercatori attraverso i fondi controllati dalle associazioni o dalle CRO o dall'industria per periodi di breve durata. Infine, la condizione delle infermiere è definita dall'ospedale in pochi paesi, mentre in altri è sostenuta dalle CRO o dall'industria.

– *Education and training*

In tutti i paesi rappresentati in ECRIN sono presenti differenti corsi, con differenti obiettivi, con *target* differenti e con differente approfondimento delle conoscenze. Organizzatori dei corsi possono essere università, ospedali, centri dei network, organizzazioni private o fondazioni. Non sembra esistere nessun programma comune per tutti i corsi, neppure a livello nazionale.

Capacità del network di contribuire alla definizione delle direttive e linee guida della UE sugli aspetti regolatori

ECRIN, essendo un ampio network trans-nazionale per le ricerche cliniche e conducendo ricerche cliniche sia sponsorizzate da industrie per fini commerciali che non-commerciali, ha fornito commenti sulla bozza di documento per le nuove linee guida sulle ricerche non-commerciali della Commissione Europea, sottolineando il fatto che i commenti di ECRIN riguardano l'impatto sull'armonizzazione degli strumenti e delle pratiche e non intendono duplicare o interferire con i commenti forniti dalle istituzioni rappresentanti singoli Stati Membri.

Nell'accettare la filosofia del documento di non voler stabilire un doppio standard di qualità fra trial sponsorizzati dall'industria o dal settore pubblico, in linea con le linee guida dell'ICH, ma solo una flessibilità in dipendenza del protocollo, ECRIN ha ritenuto tuttavia opportuno sottolineare le seguenti considerazioni:

- Innanzi tutto la definizione di ricerca non-commerciale non si ritiene la più appropriata, dato che qualunque ricerca può avere dei riflessi di mercato, anche se non rivolti alla registrazione; meglio sarebbe l'utilizzo del concetto di ricerca indipendente come proposta da alcuni membri di ECRIN, in particolare dall'Italia;
- Definire meglio la proprietà nel caso di ricerche multinazionali, nonché gli aspetti assicurativi di competenza;
- Poter utilizzare lo studio anche retrospettivamente per obiettivi di registrazione, cosa particolarmente importante per le malattie rare, nelle quali spesso studi accademici possono fornire nuove indicazioni d'uso;
- Definire linee guida per la rinuncia allo sponsor non-commerciale di fornire lo IMP e per la tracciabilità di informazioni non riportate nello IMP.

ECRIN, con il suo membro CIRM, ha partecipato alla definizione delle nuove linee guida per la Fase I delle ricerche cliniche (*Guideline on requirements for first-in-man clinical trial for potential high-risk medicinal products*), approntate dall'EMA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) a seguito dell'incidente relativo al trial con il TGN1412. La collaborazione di ECRIN con i commenti forniti (3) ha comportato:

- la definizione dei criteri per giudicare le incertezze relative ai meccanismi di azione del farmaco, alla natura del bersaglio del farmaco stesso e alla rilevanza dei modelli animali;
- la definizione delle misure da adottare per assicurarsi che i volontari non siano arruolati contemporaneamente in più sperimentazioni cliniche;
- la sequenzialità del reclutamento dei volontari nella sperimentazione in relazione alla dose;
- il livello di formazione per i ricercatori e gli standard richiesti.

Necessità delle ricerche accademiche

Le ricerche accademiche rappresentano la maggior parte delle ricerche indipendenti in tutta la UE ma la necessità, in accordo alla direttiva 2001/20/EC, di soddisfare gli stessi requisiti delle ricerche commerciali ha ridotto notevolmente l'attività di ricerca dal 2004 in poi.

ECRIN ha partecipato ed è stato anche co-organizzatore di VISEAR (*Vienna Initiative to Save European Academic Research*) (4), iniziativa del 2005 e di prossima riedizione nel 2007, dedicata a definire: lo sponsor di trial clinici a livello nazionale o multinazionale, il sistema di parere del comitato etico negli Stati Membri, il processo di consenso informato per i soggetti inabilitati, le necessità di registrazione, assicurazione e farmacovigilanza dei trial clinici e le attività di formazione di tutti gli *stakeholder*.

Un elemento importante è che l'attuale infrastruttura accademica non è in grado di supportare finanziariamente l'aderenza delle sperimentazioni cliniche alle richieste normative.

Necessità per la vigilanza delle reazioni avverse ai farmaci

Il CIRM è stato proposto dall'ECRIN, e nominato dall'EMA, membro dello *Steering Committee* dell'*EudraVigilance*, il nuovo sistema di farmacovigilanza europeo, per rappresentare le esigenze del settore non-commerciale.

La partecipazione ha portato a seguire gli aspetti operativi dell'*EudraVigilance* attraverso:

- l'effettuazione dell'indagine sia verso i MAH (*Market Authorization Holders* – Compagnie Farmaceutiche) che verso le NCA (*National Competent Authorities*) per comprendere le rispettive necessità ai fini delle notifiche delle reazioni avverse;
- l'analisi ha portato a riconoscere che la maggior parte delle notifiche provengono dai MAH e che tali notifiche sono per il 90% corrette in base alle direttive 2001/20/EC e 2001/83/EC, e alla regolamentazione (EC) No 726/2004, mentre la quota di notifiche provenienti dalle NCA è modesta e il 50% di tali notifiche non sono corrette.

Queste considerazioni hanno evidenziato la disarmonia nella implementazione della legislazione comunitaria e nelle attività operative dell'*EudraVigilance*. Tale presa d'atto ha portato all'elaborazione di una nota inviata alla *DG Enterprise and Industry*, nella quale si sottolinea la necessità di un intervento per migliorare le attività sia dell'*EudraVigilance Post-Authorisation Module* (EVPM) che dell'*EudraVigilance Clinical Trial Module* (EVCTM), particolarmente importante quest'ultimo per la valutazione delle SUSAR (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*).

Attività di coordinamento per la progettazione dell'infrastruttura

Sulla base dei risultati del primo progetto, il secondo progetto (ECRIN-TWG), anch'esso finanziato dal fondo del 6PQ (*Health priority*, 2006-2008), consiste nel progettare un'infrastruttura in grado di fornire il supporto agli studi clinici dell'UE. I Paesi coinvolti in questo secondo progetto sono sette (Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Italia, Spagna, Svezia). I gruppi di lavoro in questa fase sono sette gruppi sopranazionali incaricati di elaborare linee guida per la definizione, le procedure e la sostenibilità di studi clinici multinazionali, in tutto il settore medico, in qualunque popolazione di pazienti e per qualunque tipo di studio compresi gli studi sui medicinali, le sperimentazioni chirurgiche o dei dispositivi medico-chirurgici, studi prognostici o diagnostici, studi genetici e studi sui meccanismi patogenetici.

Questi gruppi di lavoro coprono i seguenti aspetti:

1. l'interazione con i comitati di etica,
2. l'interazione con le autorità competenti e gli affari regolatori,
3. l'analisi degli eventi avversi,
4. la gestione dei dati,
5. il monitoraggio,
6. l'assicurazione di qualità
7. la formazione.

Questi obiettivi sono sostenuti da corrispondenti europei inseriti nella rete nazionale (Figura 2) da parte di ogni membro e sono coordinati da una squadra multinazionale di coordinamento.

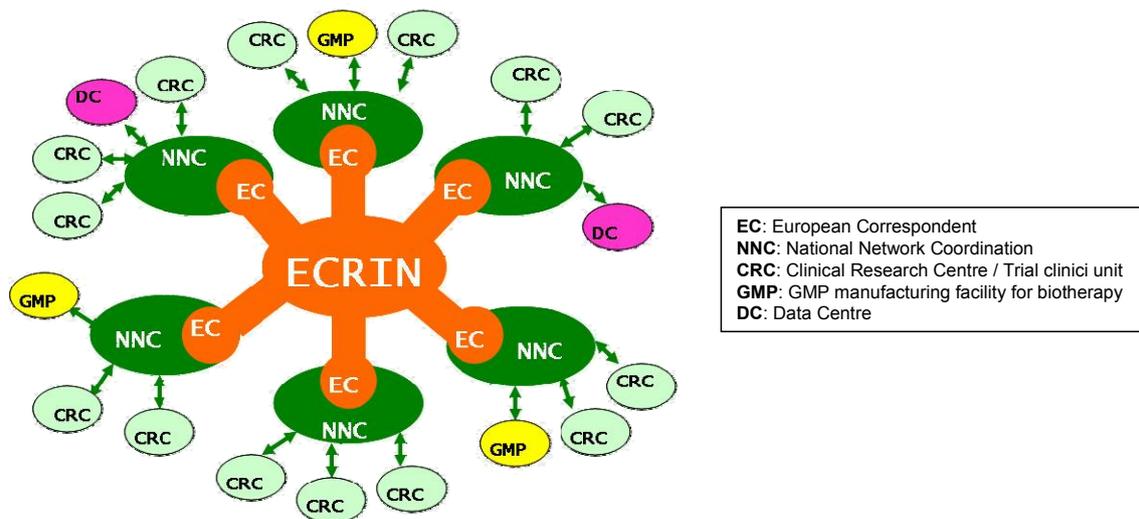


Figura 2. ECRIN e il ruolo dei corrispondenti europei

Il corrispondente europeo è una figura che ECRIN sta definendo attraverso ECRIN-TWG mediante il suo coinvolgimento nei gruppi di lavoro, nella stesura delle linee guida, raccomandazioni e procedure per gli studi multinazionali. Il corrispondente europeo agirà come

punto di riferimento per tutti i gruppi di lavoro, raccoglierà gli input dai centri nazionali e diffonderà le procedure e le pratiche del programma. Sarà elemento inoltre di comunicazione e disseminazione a livello nazionale.

Nel futuro sarà il supporto per gli studi nazionali dell'infrastruttura definitiva.

Le attività future

La competenza e il know-how accumulati dalla squadra di coordinamento e dai corrispondenti europei in ogni paese permetteranno a ECRIN, durante il progetto di fase preparatoria della *Infrastructure for clinical trials and biotherapy*, prevista nella *roadmap* di ESFRI del 7PQ (5), di fornire il supporto integrato per la costruzione dell'infrastruttura stessa. In questa terza fase del progetto ECRIN, denominata ECRIN-PPI, la rete è costituita da 12 Paesi (Austria, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Regno Unito, Spagna, Svezia, Svizzera, Ungheria), con la partecipazione dell'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) e il contributo come partecipanti associati dell'EFGCP (*European Forum for Good Clinical Practice*) e del TMF (*Telematikplattform*).

L'agenda per la preparazione di questa infrastruttura includerà:

- costruzione e sostegno della capacità delle reti nazionali e di istituzioni pubbliche di agire come sponsor e il coordinamento delle reti nazionali nei paesi della UE;
- estensione ad altre reti nazionali di infrastruttura;
- disegno e prototipi dei *data centre* e loro accreditamento;
- identificazione delle necessità in termini di costruzione e disegno di strutture in GMP (*Good Manufacturing Practice*) per biofarmaci e bioterapie;
- programma di formazione e mobilità per studi clinici multinazionali;
- aggiornamento e perfezionamento del sistema di assicurazione di qualità;
- definizione delle modalità per la vigilanza;
- supporto al collegamento delle reti specifiche per patologia;
- supporto ai progetti di studi clinici pilota;
- programma di comunicazione interna ed esterna;
- scelta dello status giuridico e della struttura di governo dell'infrastruttura;
- definizione di un piano finanziario che garantisca la sostenibilità a lungo termine durante la fase di costruzione e la fase operativa.

Una stretta interazione verrà stabilita da una parte con le altre infrastrutture biomediche dell'ESFRI e in particolare con BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) e EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructures*), dall'altra con l'IMI (*Innovative Medicines Initiative*) per integrare le strategie nelle ricerche sulla prevenzione, diagnosi e trattamento di malattie non ancora risolte.

Ruolo dei membri italiani in ECRIN-PPI

Il CIRM svolgerà il ruolo di leader per i *data centre*, nell'ambito dei sistemi di assicurazione di qualità per l'attività di definizione delle linee guida per le reazioni avverse e della loro notifica elettronica, in linea questa ultima con il ruolo svolto nello *Steering Committee* dell'*EudraVigilance* dell'EMA. Svilupperà inoltre attività specifiche di *education and training* derivanti da altri progetti europei rilevanti per ECRIN e, in particolare:

– *Attività di education and training per i Comitati Etici (CE)*

Il CIRM ha partecipato per l'Italia alla stesura del "Report Europeo sulla Struttura e Funzione dei Comitati Etici", promosso dall'EFGCP al fine di comprendere le divergenze di struttura e di funzionamento dei CE (6). Il report è stato aggiornato per il 2007 in collaborazione con l'AIFA. Particolare rilevanza è risultata la modesta attività di formazione e/o *training* in quasi tutti gli Stati Membri della UE per la quale si propone un duplice corso, uno per i nuovi membri ed uno di aggiornamento, nonché l'inserimento della necessità di *training* nelle nuove direttive della UE previste per il 2009.

– *Progetto di farmacovigilanza per i Paesi nel Mediterraneo*

Il progetto approvato dalla Commissione, cui partecipano due membri (CIRM e *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* - INSERM) di ECRIN prevede:

- definizione di modelli appropriati di report e notifica online delle reazioni avverse;
- sviluppo di appropriati corsi di formazione a distanza e modelli tutoriali per la farmacovigilanza;
- sviluppo di una griglia di applicazione condivisa da autorità sanitarie locali, enti di autorizzazione, medici e pazienti.

Questo progetto pur non rientrando nel programma ECRIN è di rilevanza perché porta a favorire l'armonizzazione fra i Paesi mediterranei con i sistemi di farmacovigilanza dei Paesi anglosassoni, permettendo una maggiore omogeneità delle attività proprie di ECRIN in particolare per quanto riguarda la valutazione delle reazioni avverse nel corso dei trial clinici.

L'IRFMN svolgerà un ruolo leader nei progetti pilota di ricerca clinica che è previsto che vengano realizzati e sostenuti durante l'ECRIN-PPI. Infatti, durante la fase preparatoria si renderanno progressivamente disponibili servizi di supporto a progetti di ricerca clinica, con lo sviluppo delle corrispondenti SOP, della *capacity building*, e degli strumenti necessari, inclusi i data centers. Tutto ciò rende concreta la possibilità di condurre progetti pilota di ricerca clinica per i quali le SOP sono già state sviluppate. Tale opportunità appare particolarmente importante al fine di valutare l'efficacia dell'organizzazione dell'infrastruttura nel suo complesso, così come delle SOP e della collaborazione tra i partecipanti al network, e d'altro canto di raffinare la valutazione dei costi, che rappresenta un punto critico per quanto concerne la definizione di un piano finanziario. È previsto che soltanto progetti sponsorizzati dall'accademia o da piccole-medie imprese (*Small-Medium Enterprises*, SME) verranno considerati come candidati a ricevere un supporto durante la fase preparatoria, che sarà ristretto ai costi aggiuntivi associati alle caratteristiche multinazionali dello studio, mentre i costi dei servizi nazionali dovranno essere coperti dallo sponsor.

I progetti verranno valutati e selezionati da un Comitato Scientifico, composto da rappresentanti delle infrastrutture nazionali, di esperti scientifici del settore, di metodologi e biostatistici, di membri dei gruppi di lavoro dell'ECRIN-PPI dedicati agli aspetti etici e regolatori, alla vigilanza, al monitoraggio, e infine da rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

I progetti pilota dovranno coprire quanto più possibile l'intero spettro della ricerca clinica, al fine di valutare al meglio la varietà di SOP che verranno sviluppate dai diversi gruppi di lavoro per quanto riguarda studi clinici con prodotti medicinali, con bioterapie, con dispositivi medici, o di fisiopatologia, genetica, o epidemiologia. Tali progetti pilota verranno coordinati dalla rete nazionale che ospita lo sponsor e il ricercatore responsabile dello studio clinico, con il supporto dei corrispondenti europei e delle reti nazionali degli altri stati coinvolti.

L'ISS rappresenta il terzo partecipante per l'Italia all'ECRIN-PPI. L'inserimento dell'ISS nella terza fase del progetto ECRIN nasce dal ruolo che l'ISS stesso ha svolto recentemente nello scenario internazionale e nazionale.

L'ISS è il partner italiano del progetto EUROCAN+PLUS "Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities", finanziato nell'ambito del 6PQ, e coordinato dalla IARC di Lione, che ha l'obiettivo di elaborare dei suggerimenti per la Commissione Europea e per il Parlamento Europeo in termini di possibili iniziative e strumenti da adottare in aree della ricerca in oncologia che più necessitano di un coordinamento a livello europeo. Il ruolo dell'ISS per l'Italia nell'ambito del progetto EUROCAN+PLUS attiene principalmente alla responsabilità per quanto riguarda il settore delle bioterapie del cancro. L'attività di ricognizione e di consultazione svolta dall'ISS in tale contesto ha chiaramente evidenziato che tra i vari aspetti per i quali esiste una forte esigenza di coordinamento e armonizzazione a livello europeo in questo settore, quali quelli regolatori, etici e di promozione della ricerca clinica accademica, quello dell'accesso a strutture in GMP per la produzione di biofarmaci riveste senza dubbio un'importanza particolare. L'accesso a tali strutture può infatti rappresentare un collo di bottiglia per istituzioni accademiche e per SMEs operanti nel settore delle bioterapie e delle biotecnologie. In particolare, esiste un chiaro bisogno di strutture in GMP accademiche flessibili in grado di fornire, in un contesto non-commerciale, piccole quantità di biofarmaci e prodotti per bioterapie per studi clinici di fase I-II "proof of concept".

Nello scenario nazionale, l'ISS ha recentemente assunto, su mandato del Ministero della Salute attraverso l'art. 3 del DM 21 luglio 2006, un importante ruolo di coordinamento e di promozione dell'integrazione europea delle attività di rete degli IRCCS aventi finalità simili nell'ambito di Alleanza Contro il Cancro (ACC). L'ISS ha, infatti, recentemente finalizzato, in ottemperanza al mandato ministeriale, il finanziamento sia per la costruzione di reti nazionali funzionali all'integrazione delle attività di ricerca e ritenute da ACC di prioritaria importanza sia per l'integrazione di tali reti in una progettualità europea.

L'ISS partecipa al progetto ECRIN-PPI con un ruolo leader per quanto concerne la ricognizione delle risorse esistenti e il disegno di quelle necessarie, sia sul fronte delle istituzioni pubbliche che dell'industria delle biotecnologie, particolarmente delle SMEs, in termini di strutture in GMP per la produzione di biofarmaci e prodotti per bioterapie per uso clinico. Compito dell'ISS sarà anche quello di sviluppare SOP condivise per l'uso di questi prodotti medicinali in studi clinici multinazionali. Tali attività dovranno essere svolte in stretta interazione con l'EATRIS, al fine di prendere decisioni comuni sulla inter-connesione o sulla costruzione delle strutture in GMP sotto l'ombrello di ECRIN o EATRIS. Infatti, sia il progetto di fase preparatoria ECRIN-PPI che quello per EATRIS hanno incluso lo sviluppo di strutture in GMP accessibili agli utenti per studi clinici "proof of concept" e per l'eventuale successivo sviluppo clinico di bioterapie innovative o di biofarmaci. A tale riguardo, la partecipazione dell'ISS anche alla fase preparatoria di EATRIS, con la responsabilità principale di sviluppare per l'infrastruttura una cornice di regole condivise e di standard di consenso relativamente agli aspetti regolatori ed etici, rappresenta un ponte importante per la comunicazione e l'interazione tra i due progetti di fase preparatoria.

Bibliografia

1. Demotes-Mainard J, Ohmann C. European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. *Lancet* 2005;365,107-8.
2. Demotes-Mainard J, Ohmann C, Gluud C, Chene G, Fabris N, Garattini S, Carné X, Lafolie P, Collet JP, Crawley F. European Clinical Research Infrastructures Network Meeting report: Towards an

- integration of clinical research infrastructures in Europe, Brussels, Feb 14-15th, 2005. *Int J Pharm Med* 2005;19:43-5.
3. Overview of comments received on the draft guideline "requirements for first-in-man clinical trial for potential high-risk medicinal products" Doc. London: EMEA; 2007. (Ref. EMEA/295190/2007).
 4. Druml C, Singer EA, Wolzt M. Report of the 1st Meeting of the "Vienna Initiative to Save European Academic Research (VISEAR)". *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(Suppl 1):1-12.
 5. European Strategy Forum on Research Infrastructures. *European roadmap for research infrastructure, Report 2006*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006. Disponibile all'indirizzo: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/esfri/docs/esfri-roadmap-report-26092006_en.pdf; ultima consultazione 20/9/07.
 6. The procedure for the ethical review of protocols for clinical research projects in the European Union. A Report on the structure and function of Research Ethics Committees across Europe. *Int J Pharm Med* 2007;21.1-113.