



# Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia

**Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente:  
dalle fonti di finanziamento  
al valore etico e sociale**

a cura di  
**Gualberto Gussoni**

**edra**



Il valore  
della  
ricerca  
clinica  
indipendente  
in Italia

**Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente:  
dalle fonti di finanziamento  
al valore etico e sociale**

a cura di

**Gualberto Gussoni**

*Direttore Scientifico - Centro Studi FADOI  
Società Scientifica di Medicina Interna*



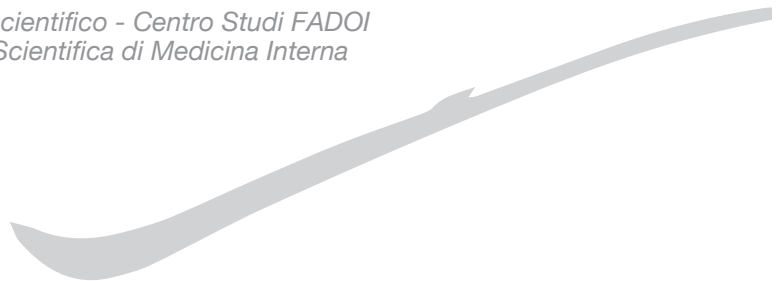
Il valore  
della  
**ricerca  
clinica**  
indipendente  
in Italia

**Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente:  
dalle fonti di finanziamento  
al valore etico e sociale**

a cura di

**Gualberto Gussoni**

*Direttore Scientifico - Centro Studi FADOI  
Società Scientifica di Medicina Interna*





Copyright © 2019 by EDRA S.p.A.  
EDRA S.p.A.  
Via G. Spadolini 7  
20141 Milano, Italia  
Tel. 02 88184.1  
Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

**Ludovico Baldessin**  
Chief Business & Content Officer

**Susanna Garofalo**  
Responsabile editoriale

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo “stato dell’arte”, come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l’avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d’impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l’Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall’evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l’impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l’attualità e l’esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2019 presso Jona Srl

---

# SOMMARIO

<b>PREFAZIONE</b> .....	<b>VII</b>
<i>G. Corbellini</i>	
<b>1. La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema</b> .....	<b>1</b>
<i>M. Cavazza, A. Bertolani, C. Jommi</i>	
<b>2. Ricerca clinica indipendente e assistenza</b> .....	<b>7</b>
<i>R. Labianca</i>	
<b>3. Il Trasferimento Tecnologico e la collaborazione pubblico-privato in settori ad alto grado di innovazione</b> .....	<b>11</b>
<i>S. Majorana</i>	
<b>4. Ricerca clinica indipendente e Università</b> .....	<b>15</b>
<i>M.C. Messa, M.G. Valsecchi</i>	
<b>5. [Per un'autentica ...] valorizzazione dei risultati della ricerca indipendente (ovvero: un mezzo bicchiere, come finire di riempirlo?)</b> .....	<b>17</b>
<i>A. Migone de Amicis</i>	
<b>6. Ruolo delle Direzioni Generali nella promozione della ricerca indipendente nel Servizio Sanitario Nazionale</b> .....	<b>21</b>
<i>C. Nicora</i>	
<b>7. "Conflitto di interessi" e "comunione di interessi"</b> .....	<b>25</b>
<i>C. Petrini</i>	
<b>8. Ricerca traslazionale</b> .....	<b>29</b>
<i>G. Racagni</i>	
<b>9. La ricerca clinica nel contesto internazionale</b> .....	<b>33</b>
<i>E. Tasciotti</i>	

*Si ringraziano per il contributo  
nella fase ideativa e per il coordinamento organizzativo  
Francesco Frattini, Simona Re,  
Sergio Scaccabarozzi, Chiara Travagin*



---

## PREFAZIONE

---

L'Italia esprime indicatori che per quanto riguarda la ricerca appaiono contraddittori. Da sempre i Governi italiani investono percentuali di Prodotto Interno Lordo (PIL) significativamente inferiori rispetto al resto dei Paesi economicamente sviluppati. Oggi siamo a poco più della metà dalla media europea, che è del 2% sul PIL. Tuttavia, malgrado siano tenuti a corto di ossigeno, i ricercatori italiani appaiono produttivi e in grado di competere con comunità che hanno accesso a più fondi pubblici e privati: in particolare, pubblicano regolarmente sulle pagine delle più prestigiose riviste i risultati di studi clinici e traslazionali che lasciano il segno nella storia delle terapie tradizionali e avanzate. L'Italia eccelle nella ricerca traslazionale di frontiera, avendo per esempio sviluppato due tra le prime e più rivoluzionarie terapie come Streamvelis, una terapia genica per il trattamento di pazienti con immunodeficienza severa combinata per deficit di adenosinadeaminasi, e Holoclar, una terapia avanzata a base di cellule staminali autologhe in grado di restituire la vista a pazienti con gravi ustioni della cornea. Malgrado i successi dovuti all'incontro tra eccelse qualità scientifiche di ricercatori e visioni industriali innovative, e il fatto che gli sperimentatori italiani siano bravi, il sistema italiano della ricerca clinica non è oggetto di interesse privilegiato da parte di sponsor privati. L'Italia, infatti, non gode di una percezione favorevole, stante un indice di "desiderabilità" quale sede di sperimentazioni cliniche che la vede dietro a Germania, Olanda, Regno Unito, Belgio, Francia e Spagna. In Italia arriva a malapena la ventesima parte del budget investito dalle imprese farmaceutiche. I motivi sono le incertezze normative e organizzative, ma soprattutto la mancanza di investimenti pubblici per potenziare e valorizzare la costruzione di infrastrutture dedicate alla ricerca clinica.

I motivi per cui in Italia la ricerca non è ritenuta un investimento economicamente vantaggioso sono molteplici e legati probabilmente a una tradizione culturale refrattaria all'uso di metodi empirici per stimare e controllare le ricadute delle scelte politiche ed economiche. La congiuntura economica

e politica internazionale aggrava il quadro, e vede una diminuzione in generale, nell'ultimo decennio, degli investimenti pubblici nella sperimentazione clinica. Anche i *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti hanno tagliato costantemente la ricerca clinica con una riduzione del 40% dei trial clinici finanziati dal 2004 al 2015, che sono anche diventati di dimensioni più ridotte e raramente di fase III. In Italia l'impatto di questo trend negativo minaccia la sopravvivenza della ricerca *no profit*, che è in significativa contrazione: secondo i Rapporti AIFA sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia, infatti, tra il 2009 e il 2018, e seppur con lievi segnali di recupero nell'ultimo anno, il numero di studi *no profit* risulta quasi dimezzato. La percezione prevalente riguardo al valore della ricerca clinica, e in particolare di quella gestita da strutture accademiche, sembra impermeabile anche a prove clamorose dei ritorni economici. Il rendimento della ricerca clinica è stato calcolato recentemente dalla *Association of Australian Medical Research Institutes*. Lo studio, intitolato *Economic Impact of Medical Research in Australia* (ottobre 2018), conferma quello che già si sapeva: il settore della ricerca medica contribuisce in modi significativi e duraturi all'economia, attraverso la creazione di posti di lavoro altamente qualificati e ad alto contenuto di conoscenze, e migliorando la salute e il benessere della popolazione. Dal 1990 al 2014 il guadagno netto è stato di 78 miliardi a partire da un costo di 20 miliardi in dollari equivalenti, con un rapporto spesa-ricavo di 3,9. Il PIL dell'Australia è cresciuto di 2,6 miliardi di dollari come risultato della ricerca medica e il welfare di 1,5 miliardi rispetto a una condizione di assenza di ricerca biomedica. Gli studi clinici indipendenti, in particolare, producono vantaggi economici per l'investimento pubblico, come si evince anche da una pubblicazione del 2017 che stimava le ricadute dei finanziamenti assegnati dal *NCI Southwest Oncology Group* (SWOG) e usati per condurre 23 trial dal 1965 al 2012 e che avevano arruolato 12.361 pazienti. Fino al 2015 sono stati guadagnati 3,34 milioni di anni di vita grazie a questi trial, con un ritorno dell'investimento di 125\$ per anno di vita gua-

dagnato. Anche per l'Italia sono stati fatti alcuni calcoli sui margini economici per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) derivanti dalla partecipazione di Aziende Ospedaliere a sperimentazioni cliniche, da cui si evince un effetto moltiplicatore di almeno 1 a 2 (ogni euro pagato dallo sponsor industriale alla Istituzione-Ospedale ne vale circa 2,2 per il SSN) in termini di risparmi per costi evitati e farmaci. Sarebbe strategico per il Paese valorizzare la ricerca clinica e promuovere quella indipendente, investendo come è stato chiesto per esempio da FADOI una quota fissa di almeno l'1% del finanziamento del SSN per la ricerca *no profit*. In realtà, il Decreto Legislativo del 14 maggio 2019 (n. 52) non sembra cogliere le opportunità sopra descritte, e se da un lato cerca di intervenire sulle principali e attuali sfide della ricerca clinica, dall'altro contiene rigidità che disincentiveranno gli studi clinici sponsorizzati e *no profit*, e soprattutto non prevede alcun investimento economico per attuare le disposizioni.

In un mondo della ricerca in continua evoluzione e nel quale appare sempre più evidente l'importanza di unire gli sforzi e le competenze per un bene comune (tanto che il Regolamento Europeo 536/2014 introduce il concetto di ricerca clinica collaborativa), il Decreto Legislativo 14 maggio 2019 sottolinea la necessità di affrontare il concetto del conflitto di interessi applicando una modalità molto restrittiva (deve esserci totale assenza di rapporti di collaborazione, di qualsiasi tipo, fra ricercatore e promotore della ricerca), e che rischia seriamente di compromettere la competitività del sistema della ricerca clinica italiano. Il tema del conflitto di interessi, che non è un reato ma definisce una condizione dove la presenza di interessi secondari invalida la credibilità di un risultato in quanto induce sospetto che non si tenga conto esclusivamente dell'interesse primario (l'oggettività dei dati sperimentali e il benessere degli ammalati), ha assunto connotati quasi paranoici. Come si rammenta in una serie di articoli apparsi sul *New England Journal of Medicine* nell'agosto 2015, ci si dovrebbe domandare cosa sia davvero accaduto dato che all'indomani della Seconda guerra mondiale la collaborazione dei ricercatori con l'industria era giudicata priva di problemi e portava allo sviluppo di farmaci rivoluzionari (ad esempio antibiotici), mentre oggi è solo indice di corruzione. È necessario, nell'interesse dell'industria farmaceutica, della ricerca medica e dei pazienti ricostruire le condizioni per una collaborazione trasparente e su basi metodologiche rinnovate... la ricerca indipendente può contrastare il fenomeno?

La ricerca indipendente è una dimensione di particolare importanza, complementare alla ricerca industriale. La ricerca indipendente affronta di norma straordinari sforzi per comprendere i limiti dei trattamenti e gli effetti collaterali, per ottimizzare strategie terapeutiche nuove, così come per studiare importanti aree di ricerca e temi sanitari meno attrattivi da un punto di vista commerciale. Attraverso la ricerca indipendente vengono per esempio studiati i tumori rari, l'uso di combinazioni di farmaci e regimi di trattamenti multimodali o con schemi terapeutici da ottimizzare, ambiti clinici quali la chirurgia o la radioterapia di scarso interesse per l'Azienda farmaceutica, categorie di pazienti complessi, anziani, polipatologici che spesso vengono esclusi dagli RCT industriali, e follow-up a lungo termine del paziente. La ricerca accademica favorisce e accelera lo sviluppo della medicina di precisione, garantendo che la ricerca produca conoscenze di base pubbliche, ovvero accessibili e utilizzabili, potenziando la portata delle conoscenze attraverso piattaforme collaborative e offrendo ai pazienti i più efficaci controlli e la miglior informazione necessaria per massimizzare le chances di accedere a nuovi trial clinici. Le piattaforme di ricerca clinica indipendente collaborativa sono inoltre uno strumento di interesse scientifico per ottimizzare lo sviluppo di conoscenza. Attraverso queste piattaforme sono utilizzabili le profilazioni genetico-molecolari per l'accesso ai trial clinici e per l'*adaptive licensing*, un processo di approvazione scaglionato del farmaco che può consentire a un sottogruppo di pazienti con una necessità medica urgente di accedere più tempestivamente a trattamenti innovativi. I materiali biologici richiesti per la ricerca sono immagazzinati da piattaforme collaborative indipendenti in biobanche non private, con una trasparente governance e politiche di condivisione del biomateriale. Le piattaforme collaborative di alta qualità diventeranno probabilmente modelli per la nuova ricerca, spostando l'attenzione da una ricerca centrata sul processo di sviluppo e registrazione dei farmaci a una davvero centrata sul paziente, nella quale l'obiettivo è trovare un trial adatto al paziente, piuttosto che trovare un paziente adatto al trial.

I recenti progressi scientifici e tecnologici, per poter essere gestiti in maniera funzionale al processo di crescita delle conoscenze, richiedono collaborazioni sempre più ampie. In un periodo di finanziamenti pubblici ridotti per la ricerca di base e preclinica e per lo sviluppo di farmaci (insieme a ostacoli normativi superiori), ciò appare di an-

cor maggior rilevanza. Ci sono esempi di come la ricerca clinica si stia riorganizzando per affrontare in modi più efficaci la sfida di integrare le aspettative sanitarie insoddisfatte dalla ricerca tradizionale con le opportunità offerte dagli avanzamenti della ricerca di base, per affrontare alcuni degli ostacoli sul cammino del processo di sviluppo di nuovi farmaci. La storia recente di tre malattie – fibrosi cistica, mieloma multiplo e diabete mellito di tipo 1 – illustra come si siano evolute le collaborazioni tra istituzioni accademiche, Fondazioni e imprese per affrontare le attuali sfide. Stante l'alto tasso di fallimenti dello sviluppo di nuove terapie nella fase preclinica, chiamata per questo anche “valle della morte”, e stante che le terapie per alcune condizioni avranno un eventuale valore di mercato limitato, l'industria farmaceutica esita a varare programmi in fase iniziale per il trattamento delle cosiddette malattie orfane. Prendendo come riferimento gli Stati Uniti, appoggiandosi su programmi sviluppati dalle Agenzie Federali per catalizzare l'innovazione e ridurre gli ostacoli allo sviluppo precoce di nuove terapie, Fondazioni dedicate a promuovere la ricerca su singole malattie hanno sviluppato un nuovo approccio per colmare proprio il divario preclinico. Questo nuovo approccio, che è stato chiamato “*venture philanthropy*”, si realizza stringendo accordi di collaborazione tra le Fondazioni, l'Industria e le Agenzie Federali per condividere il rischio finanziario dello sviluppo terapeutico, ridurre la *pipeline* traslazionale nella fase iniziale e far avanzare la ricerca avendo come principale scopo quello di rispondere alle aspettative di cura dei pazienti. Queste collaborazioni tra Fondazioni, Centri accademici, Agenzie Federali, Industria e gruppi di tutela dei pazienti hanno raggiunto successi importanti facendosi guidare dall'obiettivo di migliorare i risultati per i pazienti. In ciascuno dei casi citati, nessuno dei principali progressi poteva avvenire in modo tempestivo se i partner avessero lavorato in modo indipendente. Certo il modello è difficilmente esportabile in un Paese dove la filantropia si pone obiettivi limitati, ma accedere ai finanziamenti per questi nuovi modelli resta una sfida. Costruendo collaborazioni strategiche e sulla base del successo di alcuni casi che hanno fatto da battistrada, si può imparare dai precedenti per continuare a promuovere e supportare partnership innovative.

I motivi per cui nel mondo occidentale si dovrebbe investire politicamente ed economicamente nella ricerca clinica,

favorendo un potenziamento della componente cosiddetta indipendente, e per cui l'Italia in particolare dovrebbe riorganizzare il proprio sistema normativo e infrastrutturale per la sperimentazione clinica, risiedono essenzialmente nel fatto che ciò risponde alle domande di cure innovative, più sicure ed efficaci, per i pazienti. Contemporaneamente, un miglioramento dei meccanismi di funzionamento della ricerca concorre, accrescendo competitività e attraendo investimenti, all'efficienza e sostenibilità del servizio sanitario in quanto aumenta il grado di appropriatezza delle scelte cliniche. La ricerca indipendente, in particolare, si concentra sui cosiddetti *unmet clinical needs*, cioè le esigenze o aspettative cliniche insoddisfatte. In questo senso la ricerca *no profit* enfatizza l'importanza, scientifica ed etica, di studiare popolazioni (e patologie) trascurate dalla ricerca sponsorizzata. La ricerca indipendente è strategica per favorire l'integrazione fra ricerca e formazione, e particolarmente orientata a cogliere le opportunità di una ricerca che cambia (personalizzazione delle terapie, intelligenza artificiale, centralità del paziente e delle istanze etiche). La ricerca *no profit* è funzionale quindi sia al miglioramento della assistenza sanitaria sia allo sviluppo economico e sociale della comunità nella quale viene condotta. Da questo punto di vista costituisce una risorsa strategica per il SSN. Senza ignorare il fatto che potrebbe contribuire a restituire fiducia da parte della società nella affidabilità dei ricercatori e nella utilità di partecipare attivamente alla ricerca stessa.

In questo Libro Bianco, con il contributo di autorevoli Esperti, sono affrontati alcuni temi di interesse normativo e di contesto: i finanziamenti per la ricerca, la valorizzazione a scopo regolatorio dei risultati della ricerca indipendente, criticità e potenzialità della ricerca traslazionale, la collaborazione pubblico-privato, la relazione fra ricerca clinica e assistenza e il ruolo delle Direzioni Generali degli Ospedali, l'impatto della ricerca clinica indipendente nel contesto universitario, la gestione dei conflitti di interessi. Si tratta degli argomenti più significativi e attuali per l'efficienza e la competitività della ricerca clinica in generale e di quella indipendente in particolare, nel nostro Paese.

**Gilberto Corbellini,**

*Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma  
Direttore del Dipartimento di Scienze Umane e Sociali,  
Patrimonio Culturale, Consiglio Nazionale delle Ricerche*



# 1

## LA RICERCA CLINICA IN ITALIA: QUANTO, COME VIENE FINANZIATA E SUOI EFFETTI SUL SISTEMA

Marianna Cavazza, Arianna Bertolani, Claudio Jommi, CERGAS, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano

- Il finanziamento pubblico della ricerca clinica è, per quanto i dati della nostra analisi siano incompleti, (i) limitato e, per gli anni in cui i dati raccolti sono più completi, non superiore al 5% del finanziamento complessivo (compreso tra 750 e 800 milioni di euro). Peraltro, una quota parte di tale componente pubblica è finanziata attraverso contributi delle imprese (ad esempio nel caso della ricerca indipendente AIFA); (ii) frammentario nelle fonti di raccolta; (iii) irregolare nella ciclicità dell'erogazione.
- Alcuni studi, che hanno indagato gli effetti economici delle sperimentazioni cliniche promosse da soggetti *profit*, hanno evidenziato come esista un margine utile netto, in una percentuale compresa tra il 40% e il 50% del compenso per l'arruolamento dei pazienti, che può essere reinvestito in altre attività, inclusi gli studi *no profit*, e che gli studi sperimentali consentono di evitare i costi che il Servizio Sanitario Nazionale avrebbe sostenuto se il paziente non fosse entrato nello studio stesso.
- Per quanto non si possa escludere un aumento dell'investimento pubblico nella ricerca clinica, è importante valorizzare l'attuale fonte "derivata" di finanziamento, ovvero (i) aumentare la sensibilità nelle aziende sanitarie sulla ricerca promossa da soggetti *profit* come fonte di finanziamento indiretto di studi spontanei su target di rilevanza per il Servizio Sanitario Nazionale e sulla ricerca traslazionale; (ii) reinvestire "i margini di contribuzione" degli studi con promotore commerciale nella ricerca *no profit*; (iii) valorizzare le iniziative finalizzate a mantenere/aumentare l'attrattività dell'Italia per l'attività sperimentale promossa dall'industria.
- In relazione all'investimento pubblico, è importante canalizzare meglio le risorse rispetto a obiettivi prioritari per il Servizio Sanitario Nazionale e focalizzarle su soggetti che abbiano la capacità/massa critica di valorizzare effettivamente tali investimenti.

### Introduzione

In questi ultimi anni, l'attenzione per la ricerca clinica in Italia ha cominciato a focalizzarsi, oltre che sul suo valore scientifico e sulla costruzione di evidenze per ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e l'accesso al mercato, anche su aspetti regolatori e, più recen-

temente, organizzativi come elementi-chiave per rendere maggiormente attrattivo il nostro Paese nel contesto competitivo internazionale. A fronte di questa crescente attenzione, tuttavia, non è a oggi disponibile un dato completo sull'entità del finanziamento pubblico e privato specificatamente diretto alla ricerca clinica, informazione

fondamentale sia per definirne la posizione in termini di risorse disponibili sia per approntare politiche a favore del settore.

A nostra conoscenza, l'ultimo lavoro su questo tema risale al 2009 ed è stato realizzato da Cergas Bocconi, con un obiettivo più ampio di stima del finanziamento complessivo della ricerca sanitaria.<sup>1</sup> Tale lavoro ha stimato che nel 2009 il finanziamento pubblico, privato *no profit* e *profit* per la ricerca sanitaria nel nostro Paese ammontasse a 1,88 miliardi di euro annui. Si tratta però di un'informazione data e che include tutti gli studi di ricerca in ambito sanitario (inclusi, quindi, gli studi sui servizi sanitari e su aspetti organizzativi e manageriali dell'attività clinica). Il presente contributo intende aggiornare tale stima, con riferimento alla sola ricerca clinica, ovvero alla ricerca svolta su individui sani e non sani attraverso studi di tipo traslazionale, sperimentale e osservazionale. Si intende, quindi, escludere dal perimetro di indagine la ricerca preclinica e la ricerca sanitaria non clinica. Il contributo sintetizza anche le evidenze sugli effetti di impatto economico della ricerca clinica, in termini di costi evitati e di supporto finanziario indiretto della ricerca indipendente.

## Metodologia

Lo studio si è basato su una raccolta sistematica dei dati disponibili e questionari strutturati per le organizzazioni target per le quali tali dati non sono disponibili.

L'arco temporale considerato è il quinquennio 2014-2018, in modo da tenere conto della durata in genere pluriennale dei progetti finanziati. Per l'attribuzione ai singoli anni, quando possibile, si è fatto riferimento all'anno di deliberazione dell'erogazione del finanziamento. In caso contrario, il finanziamento è stato allocato per quote costanti sugli anni di copertura del finanziamento stesso.

L'analisi è stata condotta per enti erogatori ed enti ricettori delle risorse finanziarie. Nello specifico, sono stati analizzati:

- come soggetti target per le fonti di finanziamento: i soggetti pubblici internazionali (Unione Europea) e nazionali (Ministero dell'Università, Istruzione e Ricerca scientifica [MIUR], Ministero della Salute, AIFA), i soggetti privati *for profit* (imprese produttrici) e *no profit* (associazioni di pazienti, società scientifiche, fondazioni bancarie, fondazioni italiane e straniere, focalizzate sulla ricerca oggetto del target);
- come soggetti target dell'impiego di risorse: coloro che svolgono attività di ricerca clinica, cioè enti ospedalieri, gruppi cooperativi di ricercatori, centri di ricerca.

Una volta definiti i soggetti finanziatori e destinatari di risorse, si sono dapprima individuate e analizzate le informazioni fornite da tali soggetti attraverso canali istituzionali quali letteratura scientifica e, soprattutto, siti web. In caso di informazioni mancanti o incomplete, si è proceduto a contattare direttamente gli enti individuati attraverso la somministrazione di una griglia di rilevazione dei flussi di finanziamento erogati o ricevuti. Il riscontro da parte dei soggetti *no profit* e degli enti che svolgono ricerca clinica è stato scarso: la principale ragione evocata per il mancato feedback è l'assenza di tali informazioni o la necessità di elaborarle attraverso procedure complesse e dispendiose in termini di tempo.

Una criticità frequentemente riscontrata nelle informazioni pubblicate sui finanziamenti erogati da soggetti pubblici e *no profit* è il livello di disaggregazione del dato che impedisce di individuare il flusso specificatamente destinato alla ricerca traslazionale e clinica. Non è stato quindi possibile inserire i dati del programma PRIN del MIUR così come è stato possibile includere solo i valori del 2014 e del 2015 relativi al finanziamento della ricerca clinica e traslazionale avvenuto attraverso i contributi del 5 per mille, stimando un dato per il 2016-2017 sulla base del trend economico, ovvero nell'ipotesi che la quota di reddito dichiarato destinata alla ricerca clinica fosse costante nel tempo. È poi da segnalare che non è stato possibile attribuire il flusso di finanziamento garantito dai programmi europei Horizon 2020 o FP7 per ciascun singolo anno considerato, in quanto impossibile identificarne le specifiche assegnazioni nel corso degli anni coperti dai singoli progetti. Si è quindi proceduto ad allocare tali finanziamenti negli anni di copertura dei progetti a quote costanti.

Il finanziamento della ricerca clinica sponsorizzata dalle imprese farmaceutiche è stato desunto da fonte industriale<sup>2,3</sup> e, secondo tale fonte, il contributo è rimasto praticamente invariato nel corso dell'arco temporale qui considerato, con delle variazioni intorno al 2% tra il 2016 e il 2018. Si tratta, inoltre, di un dato probabilmente sottostimato in quanto non include gli studi direttamente commissionati dalle sedi estere delle imprese multinazionali. L'ordine di grandezza è comunque confermato da un dato rilevato annualmente da

	2014	2015	2016		2017		2018
	v.a	v.a	v.a	%	v.a	%	v.a
Fondazioni bancarie	411.500,00	1.488.000,00	683.000,00	0,09	842.763,00	0,11	1.430.816,00
Imprese	700.140.000,00	700.319.000,00	702.002.016,00	89,06	721.670.010,00	95,86	735.648.028,00
<i>sponsorizzate</i>	700.000.000,00	700.000.000,00	700.000.000,00		720.000.000,00		734.400.000,00
<i>indipendenti</i>	140.000,00	319.000,00	2.002.016,00		1.670.010,00		1.248.028,00
Cittadini (5 per mille)	11.165.098,00	14.426.606,00	14.599.725,27	1,85	14.513.165,64	1,93	
Enti nazionali			59.478.341,00	7,55	7.670.977,00	1,02	24.163.373,00
AIFA			31.294.724,00		7.670.977		
Min. Salute			28.183.617,00				24.163.373,00
Enti sovranazionali - UE	12.857.587,48	12.641.073,560	11.455.066,68	1,45	8.133.405,24	1,08	4.395.812,54
<b>Totale</b>			788.218.148,95	100	752.830.320,88	100	

Fonte: Rilevazione ed elaborazione del CERGAS – SDA Bocconi su dati di varie fonti (cfr. testo).

**Tabella 1.** I finanziamenti erogati per la ricerca traslazionale, sperimentale e osservazionale a favore di unità di ricerca italiane tra il 2014 e il 2018

ISTAT sulla ricerca e sviluppo nell'industria farmaceutica in base alla metodologia suggerita dall'OCSE.<sup>4</sup>

## Risultati

L'obiettivo dell'impostazione seguita non è stato di ottenere un riscontro contabile dei fondi deliberati e di quelli utilizzati, ma piuttosto di ricostruire un quadro più completo possibile delle risorse finanziarie effettivamente in campo. Ne è emerso un primo quadro che evidenzia la molteplicità e la frammentazione dei soggetti coinvolti sia tra gli erogatori di finanziamento sia tra i potenziali fruitori.

In questa sede ci si focalizza sui dati resi disponibili dai finanziatori pubblici, dalle imprese per ricerche sia sponsorizzate sia indipendenti, e dalle fondazioni bancarie, stimando il totale per gli anni 2016 e 2017 in cui è stato possibile disporre di un quadro completo. I dati sulle organizzazioni *no profit* sono troppo incompleti per essere inclusi in una rappresentazione di sistema. Tuttavia, le informazioni raccolte forniscono alcune prime indicazioni sul ruolo di tali fondi.

I risultati riportati nella **Tabella 1** indicano che il finanziamento pubblico è decisamente limitato. Se si considera, ad esempio, il 2016 – anno segnato dal flusso di finanziamento pubblico più consistente nell'arco temporale considerato – emerge che l'ammontare di tale finanziamento rappresenta

il 7,5% del finanziamento totale, mentre il finanziamento per la ricerca sponsorizzata e indipendente fornito dalle imprese costituisce l'89% sempre del totale. Il contributo dei cittadini con il 5 per mille e dei progetti europei risulta pari, rispettivamente, all'1,85% e l'1,45% del finanziamento complessivo. Nell'anno successivo (2017) il flusso di finanziamento pubblico scende all'1% del finanziamento totale, dato il limitato ammontare del bando per la ricerca indipendente di AIFA e l'estensione all'anno fiscale 2017 del bando per la ricerca finalizzata del 2016 del Ministero della Salute.

Solo due organizzazioni *no profit* hanno fornito dati specifici: l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus e la Fondazione Telethon. Tali soggetti non consentono di rappresentare il ruolo complessivo delle organizzazioni *no profit*, ma i relativi dati possono fornire delle prime indicazioni sull'ordine di grandezza del contributo alla ricerca clinica. L'ammontare di risorse finanziarie da parte di queste due organizzazioni nel 2016 è stato pari a 14.526.113 €, valori molto simili alla raccolta di risorse dai cittadini attraverso il 5 per mille.

## Discussione e conclusioni

Tenendo presenti le difficoltà incontrate e quindi i limiti di questa prima indagine, è comunque possibile trarre alcune conclusioni.



La prima riguarda l'eterogeneità e la frammentarietà delle fonti di finanziamento della ricerca clinica, segnalando in qualche modo l'urgenza di una politica pubblica mirata a favorire una maggiore canalizzazione degli sforzi di investimento.

Un secondo aspetto riguarda la causa della carenza di dati circa i flussi di finanziamento: spesso tali dati non sono reperibili e, quando lo sono, i numeri non sono sempre raccolti in modo metodologicamente solido oppure lo sono in un modo tale da impedire di enucleare le informazioni specifiche relative alla ricerca clinica. La percezione di chi scrive è che tale situazione non sia generata da una mancanza di trasparenza da parte degli enti coinvolti, ma piuttosto da una carente cultura del dato economico-finanziario in questo settore.

Presidiare e fornire sistematicamente informazioni circa i flussi finanziari in un ambito così complesso come la ricerca clinica richiede di investire risorse dedicate a raccogliere efficacemente e sistematicamente i dati, superando criticità come i rischi di doppia contabilizzazione o al contrario di mancata registrazione di circuiti di finanziamento internazionali (ad esempio, le case madri di imprese farmaceutiche multinazionali). Nella prospettiva di fare crescere il livello di consapevolezza rispetto agli aspetti economico-finanziari di questo settore, sono da evidenziare le seguenti criticità:

- nel pubblicare i dati di finanziamento da parte sia di soggetti pubblici sia di organizzazioni *no profit*, non sempre si differenzia tra le diverse tipologie di ricerca finanziata, rendendo di fatto in alcuni casi (ad esempio, MIUR – *cf. supra* – e l'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro [AIRC]) impossibile individuare il contributo assegnato alla ricerca clinica rispetto a quella sanitaria o a quella preclinica;
- tra gli erogatori di finanziamenti appartenenti al settore *no profit*, è emerso che solo le realtà maggiormente strutturate investono in modo sistematico e continuo nel tempo nella produzione di dati circa gli aspetti economici della propria attività. Infatti, nelle pubblicazioni relative all'attività di ricerca clinica finanziata da parte, ad esempio, di associazioni di pazienti, società scientifiche o fondazioni, si descrivono gli obiettivi dei progetti, ma in genere non si esplicita l'entità del finanziamento erogato;
- tra le associazioni di produttori (nello specifico, Farmindustria) si è potuto constatare, nell'ambito della discussione sui dati resi pubblici, la consapevolezza della natura strategica di tale informazione e la necessità di investire

risorse per rendere i dati ad oggi disponibili sempre più solidi e forniti sistematicamente nel tempo.

Per poter rafforzare la base dati disponibile, sarebbero necessarie importanti iniziative da parte di soggetti pubblici: ad esempio alcuni dati potrebbero essere raccolti dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica promosso e gestito da AIFA. Un tale provvedimento potrebbe avere un impatto a catena positivo sull'intero settore, costringendo tutti gli interlocutori a dedicare attenzione costante anche a questi aspetti.

Una terza riflessione riguarda il contributo relativo alle diverse fonti di finanziamento e la loro stabilità nel tempo. Il finanziamento pubblico è molto limitato, mediamente pari al 4% del finanziamento totale, con un ordine di grandezza che si avvicina decisamente più a quello fornito dai cittadini attraverso il 5 per mille e di due sole organizzazioni *no profit* che a quello medio delle imprese, pari al 92% sempre del totale. Il finanziamento pubblico è poi molto erratico nel tempo e la sensazione è che tra i soggetti pubblici manchi una programmazione sistematica degli interventi di sostegno. Nell'ambito dell'attività di ricerca tutto ciò ha naturalmente un impatto fortemente negativo, ostacolando progettazioni di medio-lungo periodo, attività cruciale per questo settore. La rilevanza relativa del finanziamento delle imprese è ancora maggiore se si considera che le risorse da soggetti *no profit* in parte derivano da finanziamenti forniti dalle imprese stesse. Lo stesso vale per i fondi della ricerca indipendente AIFA, che derivano da un contributo del 5% sulle spese promozionali di impresa.

Infine, il dato relativo al finanziamento della ricerca sponsorizzata va letto alla luce di alcuni recenti indagini condotte a livello di singole strutture ospedaliere per rilevare l'impatto economico della ricerca clinica *for profit* in tali contesti. In particolare, un primo lavoro<sup>5</sup> ha proposto un metodo per determinare quello che è stato definito il margine contributivo derivante dal compenso per i pazienti arruolati in sperimentazioni sponsorizzate, al netto dei costi sostenuti dalle strutture ospedaliere per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche. Nelle otto strutture per cui è stato possibile ottenere i dati per il 2013, tale margine è stato stimato tra il 40% e il 50% del totale dei contributi per paziente versati annualmente. Una replica di tale esercizio su un numero più limitato di strutture, per il biennio 2014-2016, ha confermato tale dato.<sup>5</sup> Tali risorse possono per esempio essere destina-



te a finanziare il fondo per la ricerca *no profit* consentendo spesso di coprire le spese di assicurazione dei trial indipendenti così come di retribuire, ad esempio, data manager e altro personale specificatamente dedicato alla ricerca clinica nell'ambito delle singole unità operative ospedaliere. È da sottolineare come proprio la presenza di queste risorse umane così retribuite consenta ai *principal investigator* di condurre anche un'attività di ricerca clinica indipendente di elevata qualità e continua nel tempo.

Tre altri lavori<sup>6-8</sup> hanno poi focalizzato l'attenzione sulla stima del costo evitato al Servizio Sanitario Nazionale in seguito alla somministrazione a titolo gratuito di farmaci oggetto di sperimentazione: si tratta di un impatto dimostratosi rilevante in termini economici. In particolare, un primo studio<sup>6</sup> si focalizza su dieci sperimentazioni cliniche condotte da una Unità Operativa di Ematologia per 75 pazienti arruolati, stimando un costo evitato di 60.388 euro per paziente trattato nel braccio di sperimentazione, mentre il costo evitato scende a 31.733 euro per i pazienti arruolati nel braccio di controllo.

Una seconda indagine<sup>7</sup> considera gli studi sponsorizzati da un'impresa farmaceutica in due strutture ospedaliere (18 e 22 studi che hanno incluso rispettivamente 91 e 169 pazienti) prevalentemente relativi all'area dell'oncologia. Ne risulta un costo totale evitato per la prima struttura di poco più di un milione di euro e per la seconda di due milioni e mezzo di euro nel corso dell'anno considerato, per cui per ogni euro incassato dalla struttura si hanno rispettivamente 2,37 e 2,87 euro di costi evitati. La terza analisi<sup>8</sup> su cinque strutture include 37 studi con 625 pazienti arruolati nel 2017 in Unità operative di Oncologia e Onco-ematologia rilevando un costo medio ponderato evitato per i pazienti trattati nel braccio sperimentale di 30.358 euro, mentre si scende a 7.234 euro per i pazienti inclusi nel braccio di controllo degli studi considerati.

Si tratta, quindi, di risorse che, al di là dell'obiettivo primo di finanziare una sperimentazione clinica sponsorizzata, innescano dei circuiti virtuosi sia a favore della ricerca indipendente sia del Servizio Sanitario Nazionale/Servizio Sanitario Regionale. Nel primo caso, il margine contributivo derivante dai compensi per paziente può essere reinve-

stito nell'attività di ricerca clinica e, in genere, contribuisce a garantire risorse per la ricerca indipendente. Nel secondo caso, la somministrazione dei farmaci a titolo gratuito nell'ambito delle sperimentazioni consente di evitare i costi dei trattamenti farmaceutici per i pazienti arruolati generando opportunità di re-investimento delle risorse risparmiate. Tutto ciò dimostra che svolgere sperimentazioni cliniche in un ospedale non implica costi irrecuperabili, ma può avere invece un effetto moltiplicativo di risorse.

### Bibliografia di riferimento

1. Tediosi F, Compagni A. *Analisi del sistema di finanziamento della ricerca sanitaria in Italia*. Franco Angeli. Milano, 2010.
2. Farindustria – Centro studi. Indicatori farmaceutici, luglio 2018. [www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/Farindustria\\_IndicatoriFarmaceutici\\_WEB2018.pdf](http://www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/Farindustria_IndicatoriFarmaceutici_WEB2018.pdf) (ultimo accesso il 15 settembre 2019).
3. Farindustria e EY Advisory. Il settore biofarmaceutico. Innovazione e crescita per l'Italia. [https://storage.googleapis.com/jb-wp-uploads2/farindustria-staging-web/2018/11/Il-settore-biofarmaceutico\\_Innovazione-e-crescita-per-lItalia.pdf](https://storage.googleapis.com/jb-wp-uploads2/farindustria-staging-web/2018/11/Il-settore-biofarmaceutico_Innovazione-e-crescita-per-lItalia.pdf) (ultimo accesso il 15 settembre 2019).
4. Istat. Rilevazione statistica sulla R&S nelle imprese. [www.istat.it/it/archivio/12541](http://www.istat.it/it/archivio/12541) (ultimo accesso il 15 settembre 2019).
5. Cavazza M, Costa F. I costi e i ricavi delle sperimentazioni cliniche. In: Cavazza M, Costa F, Jommi C (a cura di). *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*. Egea, Milano, 2016.
6. Tozzi P, Rossi G, Cavazza M. La Clinical Trial Unit come fattore di risparmio di “tempo” e di “denaro”. In: Cavazza M, Costa F, Jommi C (a cura di). *Organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche*. Egea Milano, 2016.
7. Cicchetti A, Adesso D, Leone FE, Amato A, Angerame L, D'Aversa A, et al. *Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN*. Edra, Milano, 2018.
8. Cavazza M, Costa F, Jommi C. *I costi evitati dal SSN per le sperimentazioni cliniche*. Valutare aziende, processi di cura e ricerca – Convegno nazionale dell'Academy of Health Care and Economics di Novartis e SDA Bocconi. 4 giugno 2018, Università Bocconi, Milano.



## 2

# RICERCA CLINICA INDIPENDENTE E ASSISTENZA

Roberto Labianca, Direttore Cancer Center e Dipartimento Provinciale di Oncologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

- L'attività di ricerca clinica è associata a una migliore qualità dell'assistenza, in quanto svolgere ricerca clinica comporta un confronto continuo con le strutture sanitarie che a livello nazionale e internazionale operano ai più alti livelli. In quest'ottica diventa particolarmente importante che la ricerca clinica acquisisca una dimensione diffusa fra le strutture del Servizio Sanitario Nazionale.
- Nella ricerca clinica associata all'assistenza, è importante ascoltare la voce del paziente.
- Per promuovere attività di ricerca clinica attraverso strutture altamente qualificate, è necessaria la collaborazione tra più figure specifiche, ed è auspicabile la nascita di una cultura di *research management* dedicato a supporto di semplificazione dei percorsi, avvio e gestione degli studi clinici, raccolta e analisi dei dati, e che faciliti raccolta e gestione dei fondi e il dialogo con l'Industria.
- Un'interpretazione restrittiva del conflitto di interessi limita l'inserimento della ricerca clinica italiana in reti e circuiti internazionali di ricerca.
- È fondamentale considerare anche le evidenze relative al "real world", implementando la ricerca volta all'identificazione degli outcome anche attraverso studi su grandi numeri e con una selezione dei pazienti più vicina alla pratica clinica.

“Si cura meglio dove si fa ricerca”: questa affermazione è ormai diventata una sorta di mantra da parte delle Istituzioni di eccellenza (IRCCS e non solo, di Oncologia e non solo) all'avanguardia nella produzione scientifica nel nostro Paese e anche nel contesto internazionale. A supporto di quanto detto sono state avanzate motivazioni di indubbio valore:

- i pazienti inseriti in un trial clinico vengono monitorati clinicamente e con indagini laboratoristiche e strumentali con intensità e frequenza abitualmente superiori rispetto a quanto avviene nella pratica clinica quotidiana;
- vi è una particolare gratificazione da parte del clinico, fondata non solo su motivazioni cliniche ma anche sull'interesse scientifico nei confronti della terapia

oggetto di studio, e sul confronto con Colleghi e con strutture sanitarie che a livello nazionale e internazionale operano ai più alti livelli;

- la selezione dei casi favorisce l'inserimento in studio di pazienti con maggiori probabilità di risposta al trattamento oggetto della sperimentazione (età spesso inferiore a quella che si osserva nella "real life", buone condizioni generali, funzionalità epatica e renale ottimale, assenza di comorbidità di rilievo, carico di malattia neoplastica contenuto, buona compliance al trattamento e al suo monitoraggio, forte motivazione da parte dell'ammalato ecc.);
- si assiste a una convergenza di interessi da parte del medico e dell'ammalato, particolarmente elevata, se

non addirittura entusiastica, nel caso di trattamenti innovativi molto promettenti;

- vi possono essere altri elementi meno evidenti ed espliciti, che possono creare una sorta di “complicità” all’interno della équipe curante e nei confronti del paziente e dei suoi familiari.

È evidente come queste ed eventuali altre motivazioni da un lato siano alla base della stessa propensione verso la sperimentazione clinica e/o traslazionale, e dall’altro come una ricerca di questo tipo rischi di produrre risultati positivi applicabili solo a una cerchia più o meno ristretta di pazienti selezionati, lontani dalla realtà quotidiana e quindi con ricadute limitate nella pratica di ogni giorno, dove il case-mix è sicuramente meno “pulito” di quanto si verifichi all’interno dei trial clinici.

Pur con queste limitazioni, l’affermazione da cui siamo partiti mantiene la sua validità e supporta l’atteggiamento che, particolarmente in alcune aree di patologia, vede la partecipazione agli studi anche da parte di Istituzioni cliniche di minori dimensioni e con minore esperienza nella ricerca clinica, abitualmente sotto la leadership (che funge in qualche modo da garanzia) di Centri di riferimento. Ciò avviene soprattutto negli studi pragmatici, che mirano a obiettivi strategici (ad esempio, la definizione della durata o dell’intensità di un trattamento standard, la valutazione di una terapia di mantenimento, l’accertamento se siano possibili pause terapeutiche, la riduzione degli effetti collaterali, particolarmente quelli cronici ecc.). Per rispondere a quesiti di questo genere è tradizionalmente necessario pianificare dei “*large scale clinical trials*”, che tendono ad avere criteri di inclusione non eccessivamente rigidi e a rivolgersi a popolazioni di pazienti non troppo difformi da quelle che si presentano ogni giorno negli ambulatori e nei reparti di degenza. Pertanto, i risultati di questi studi, che siano positivi oppure negativi, possono avere un impatto immediato nella pratica clinica. Sperimentazioni di questa tipologia vengono di solito finanziate da enti pubblici (AIFA, Ministero della Salute, CNR, fondi regionali ecc.) oppure da charities di alto livello quali ad esempio l’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), anche se non manca un possibile coinvolgimento da parte di aziende farmaceutiche particolarmente illuminate, o di fondazioni che a esse si richiamano. In alcuni ambiti (particolarmente Oncologia, Ematologia, Cardiologia

e Medicina Interna) questi studi vengono condotti su base collaborativa o all’interno di gruppi cooperativi strutturati (eventualmente a loro volta tra loro federati come nel caso della FICOG-*Federation of Italian Cooperative Oncology Groups*), oppure sulla base di aggregazioni temporanee che si vengono a costituire intorno a uno specifico progetto di ricerca. Il ritorno economico derivante al singolo Centro per questi studi è di solito limitato o assente, mentre la produttività scientifica può essere molto variegata ed è correlata all’importanza della ricaduta nella pratica quotidiana del quesito formulato e oggetto dello studio. Va osservato che il decreto del Ministro della Salute del 17 dicembre 2004 si riferiva proprio a questa tipologia di sperimentazioni cliniche quando parlava di ricerca correlata alla pratica clinica, e non a caso la stessa AIFA ha preferenzialmente finanziato (in misura adeguata nei primi anni, e poi in maniera sempre minore) proprio questo genere di sperimentazioni. Giova anche sottolineare come alcune discipline abbiano una particolare necessità intrinseca di studi strettamente connessi alla assistenza clinica, pena il ricorso alla soggettività più sfrenata, se non addirittura la minaccia di introduzione di pratiche di scarsa o nulla efficacia (vedi il caso Di Bella e la vicenda di Stamina). Quindi: importanza del rigore scientifico a supporto delle scelte terapeutiche quotidiane, inevitabilmente in evoluzione ma necessitanti di approfondita valutazione prima di divenire standard, e di trovare spazio nelle linee guida delle varie Società Scientifiche.

Va detto che oggi trovano sempre più spazio studi clinici con un risvolto biologico particolarmente sofisticato (pensiamo alla valutazione di farmaci rivolti contro bersagli molecolari specifici e dei quali può beneficiare una assai ristretta percentuale di pazienti). In questo caso, è opportuno che lo studio venga eseguito presso Centri (siano essi IRCCS, Istituzioni accademiche, grandi ospedali) particolarmente attrezzati e dediti alla ricerca come propria *mission* (pensiamo alla rete delle strutture abilitate per le Fasi I). Sarà compito e responsabilità delle strutture cosiddette “periferiche” indirizzare in modo organizzato e non traumatico per il paziente e la sua famiglia i casi elegibili presso i Centri dove si svolgono tali studi. Qui entrano i concetti di accesso alle terapie innovative, di “second opinion” garantita e di meccanismi di network, che garantiscano a tutti gli ammalati, in qualunque area del Paese risiedano, la disponibilità dei trattamenti migliori. È evidente che tutto ciò si otterrà nel modo migliore

con la piena messa a regime delle varie reti regionali o addirittura della tanto auspicata “Rete delle reti”.

Un altro settore di grande rilievo in grado di connettere al meglio ricerca e assistenza è quello rappresentato dalla “outcome research”, che si basa sui “big data” e che va a verificare quanto avviene nella “real life” rispetto a trattamenti che hanno superato il vaglio della ricerca clinica. È auspicabile che ogni struttura che eroghi terapie per gravi patologie croniche disponga di aggiornati database dei propri pazienti e monitori costantemente i risultati ottenuti in termini di efficacia e di effetti collaterali. Tali dati andrebbero poi divulgati pubblicamente, per realizzare una necessaria trasparenza a tutela del paziente e del cittadino che intenda rivolgersi a quella struttura.

Ovviamente, il paziente deve essere sempre attivamente coinvolto in ogni ricerca che sia intrecciata alla pratica clinica, sia personalmente (magari rendendo più agevole e sostanziale il ricorso a un consenso informato che non sia solo momento burocratico e di protezione legale, ma anche e soprattutto strumento di reale comunicazione) sia attraverso propri esponenti, auspicabilmente formati come “pazienti esperti” e meglio se appartenenti ad associazioni riconosciute e rappresentative. Come pure è importante che le varie figure professionali (data manager, coordinatori di ricerca clinica, infermiere di ricerca ecc.) siano disponibili

li al Centro oppure accessibili mediante un meccanismo di network, per garantire la necessaria professionalità a tutti i passaggi che la ricerca richiede.

È inoltre del tutto ovvio che anche per queste tipologie di ricerca valgono le considerazioni di trasparenza in tema di conflitto di interessi (naturalmente, senza risvolti punitivi) e di convergenza di interessi di cui si parla in altri capitoli di questo Libro Bianco.

Insomma: la ricerca non va vista come un hobby o un interesse personale del clinico, ma deve essere considerata un compito primario di tutte le strutture (non solo degli IRC-CS) che prendano in carico pazienti con patologie gravi. L'intreccio con l'assistenza clinica va considerato come un valore aggiunto e si deve realizzare anche mediante l'impegno di figure professionali adeguatamente formate e attraverso una verifica puntuale dei risultati raggiunti e delle problematiche affrontate.

### Bibliografia di riferimento

- AIFA. 17° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia 2018. Disponibile online: [www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto-OsSC\\_17-2018.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto-OsSC_17-2018.pdf).
- Documento FADOI. Dentro la ricerca: la persona prima di tutto. Una proposta in 10 punti. 5° Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente in Italia – Roma, 21-22 marzo 2018.



# 3

## IL TRASFERIMENTO TECNOLOGICO E LA COLLABORAZIONE PUBBLICO-PRIVATO IN SETTORI AD ALTO GRADO DI INNOVAZIONE

Salvatore Majorana, Direttore Parco Scientifico Tecnologico Kilometro Rosso, Bergamo

- Il Trasferimento Tecnologico è una delle chiavi di sviluppo e benessere della nostra società, e la maturazione di questo comparto deve entrare nell'agenda politica di ogni governo.
- Perché il Trasferimento Tecnologico abbia luogo è imprescindibile la collaborazione tra il comparto pubblico e quello privato. La piena realizzazione di questo processo implica un sostanziale allineamento di interessi tra i due comparti, a beneficio della società.
- È dunque necessario implementare approcci al sostegno del Trasferimento Tecnologico che siano efficaci e compatibili con la gestione del conflitto di interessi e che rispettino i seguenti principi base:
  - il Trasferimento Tecnologico è quell'insieme di processi che permettono alla società di godere del benessere derivante dalla ricerca scientifica che essa stessa ha finanziato. Senza questo percorso i denari pubblici investiti rischiano di restare infruttiferi;
  - la collaborazione tra Pubblico e Privato è essenziale per l'efficace realizzazione del Trasferimento Tecnologico;
  - la complessità e vischiosità del percorso impone l'adozione di logiche di supporto e incoraggiamento degli attori della filiera anziché di censura e burocratizzazione, onde evitare di creare barriere contro cui le intenzioni di ricercatori ed imprenditori, per quanto buone, si possano infrangere.

La straordinaria conquista del benessere degli ultimi due secoli è stata profondamente caratterizzata dal progresso in campo tecnologico e scientifico. Le scoperte della scienza hanno generato allungamento della vita media, maggiore ricchezza, un maggiore livello medio di istruzione e, soprattutto, la distribuzione di queste conquiste a una popolazione enormemente più vasta di quella che, prima d'ora, vi aveva accesso. Il percorso appare ancor più eccezionale se si considerano la varietà degli attori coinvolti, la diversità dei metodi e dei linguaggi tra questi e la complessità del sistema socioeconomico.

Un ruolo fondamentale in questo processo lo svolge l'investimento pubblico, che si fa carico di organizzare la forma-

zione su larga scala e sostenere la ricerca scientifica di base e applicativa. Questi investimenti, troppo spesso contingentati e messi in discussione nel nostro Paese, sono il pilastro su cui si fonda il progresso della nostra società. Tuttavia, per quanto il ruolo dell'operatore pubblico sia indispensabile nella generazione di nuova conoscenza, raramente da solo è sufficiente a trasferire le potenzialità dei ritrovati scientifici alla società. È questo, infatti, il dominio del Trasferimento Tecnologico, ossia quell'insieme di metodi, strumenti e regole che permettono a un trovato scientifico d'esser preso in carico dai protagonisti di una lunga filiera che collega il mondo della ricerca a quello dell'industrializzazione, della produzione e del mercato. Un attraversamento complesso, che incontra cambi di punti di vista e priorità, e che richie-

de ai diversi attori coinvolti l'accettazione di compromessi. La collaborazione tra il comparto pubblico e quello privato diviene imprescindibile, e un terreno di incontro va costruito in spirito di piena collaborazione e di sano bilanciamento tra il ruolo delle due parti. Sistemi arroccati sul principio della centralità dello Stato e poco permeabili alla collaborazione con il privato si sono rivelati incapaci di mettere al servizio della comunità quel valore che la stessa società ha finanziato con gli investimenti pubblici in ricerca scientifica. E questo, purtroppo, contribuisce ad allontanare l'opinione pubblica dalla percezione della centralità degli investimenti pubblici in ricerca, innovazione e formazione.

Nel 1980, ad esempio, il Congresso degli Stati Uniti d'America approvava il Bayh-Dole Act,<sup>1</sup> facendo segnare alla storia dell'innovazione tecnologica una vittoria di cui ancora non era pienamente consapevole. Fu infatti con quell'atto, e i suoi successivi perfezionamenti, che il governo del Paese che più al mondo aveva investito risorse pubbliche in ricerca "liberava" i risultati di quegli investimenti a favore di una nuova politica di valorizzazione della ricerca scientifica che coinvolgesse attivamente il settore privato. Quella data sarà l'inizio di una nuova era nella ricerca scientifica e nel rapporto che il sistema pubblico e quello privato sperimenteranno. Almeno negli USA.

La nuova legge, infatti, promuoveva due grandi principi: (i) che i risultati scientifici derivanti da ricerca finanziata con fondi pubblici potessero essere licenziati dalle Università alle imprese, anche in forma esclusiva, e (ii) che i proventi da royalties, incassati dalle Università, venissero condivisi anche con gli inventori.

Da quel momento le Università americane divennero il centro di riferimento per le aziende interessate a sviluppare sul mercato le invenzioni nate dalla ricerca pubblica. I ricercatori compresero che il loro mestiere poteva offrire una nuova forma di valorizzazione dell'ingegno che, ancor prima delle nuove fonti di guadagno, poteva essere misurata nella capacità di generare impatto sulla società. Da allora, ogni campo delle attività scientifiche ha sperimentato nuove forme di collaborazione che hanno fatto confluire nuove risorse sul sistema, generato nuove invenzioni, stimolato nuovi investimenti pubblici.

Il lavoro svolto sull'altra sponda dell'Atlantico è oggi un prezioso bacino di esperienza a cui attingere nell'indirizzare le medesime tematiche anche in Europa (si veda ad esempio il

lavoro di AUTM<sup>2</sup>). Una comunità, quest'ultima, che nel marzo del 2000, con la risoluzione del Consiglio UE di Lisbona ("The Lisbon Strategy"),<sup>3</sup> prende atto della necessità di adottare politiche di sviluppo incentrate sulla ricerca scientifica, per promuovere quella che viene definita la *knowledge-based economy*. Venti anni dopo quel Bayh-Dole Act che aveva cambiato la velocità di crescita negli USA, anche l'Europa faceva del sostegno alla conoscenza uno dei suoi obiettivi strategici. In quegli anni in Italia si affermavano i principi della Terza Missione delle Università e, in tempi più recenti, si cominciavano a istituire metodi per misurarne l'efficacia (si veda, ad esempio, il lavoro di ANVUR).

Al nostro sistema non manca dunque né la visione strategica né - tantomeno - la capacità di generare conoscenza e, seppur con qualche ritardo, sembra si sia compreso che la società debba trovare nel Trasferimento Tecnologico una delle sue chiavi di crescita. Qua si apre la necessità di dotarsi di strumenti adeguati a facilitare il passaggio di una tecnologia, ma ancor più al trasferimento di conoscenze tra persone e organizzazioni: è un processo altamente *human-intensive* che impone un salto culturale.

Esperienze più mature della nostra offrono esempi di successo a cui far riferimento. Con riferimento, ad esempio, alla ricerca di un linguaggio comune, la *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) fu la prima a introdurre il concetto di *Technology Readiness Level* (TRL) a metà degli anni Settanta per organizzare su una scala di maturità tecnologica e applicativa le soluzioni che potevano essere portate nello spazio. Si trattava, e ancora oggi si tratta, di trovare un metodo che coniugasse punti di vista a volte molto diversi tra loro e consentisse di guidare le azioni nel percorso dal laboratorio al lancio del vettore spaziale. L'intuizione del TRL, oggi declinata in tutti i settori dell'ingegneria e *med-tech*, pur nella sua semplicità e, anzi, forse proprio per quello, fu tra i più efficaci contributi alla ricerca di quel linguaggio comune tra ricerca scientifica e impresa. Molti altri ne seguirono e oggi vi sono diversi modelli di collaborazione pubblico-privato ben collaudati.

Entrare nel merito di ognuno di essi richiederebbe una voluminosa trattazione,<sup>4</sup> ma su tutti è opportuno richiamare l'attenzione sul capitolo più complesso del Trasferimento Tecnologico, quello dell'impiego di personale dell'ente pub-



blico nell'interazione con le imprese. È questo il terreno del potenziale conflitto di interessi, un ambito che viene affrontato efficacemente solo definendo chiaramente gli obiettivi delle parti in gioco e individuando tra essi le aree di sostanziale allineamento.

*All'operatore pubblico si dovrà dunque richiedere:*

- di prendere consapevolezza che il bene ultimo del suo operato consta non soltanto nella generazione di conoscenza, ma nella capacità di trasformare detta conoscenza in beni e servizi per la comunità che – in ultima istanza – è colei che ne ha finanziato la creazione;
- di accettare che il percorso per trasferire tale conoscenza al mercato passi per l'intervento dell'operatore privato, che acquisisce la conoscenza e le competenze sviluppate dal pubblico per tradurle in beni e servizi tramite il proprio know-how industriale;
- di assecondare questo trasferimento, riconoscendo che esiste una fase intermedia in cui l'attore pubblico dovrà operare per permettere all'attore privato di acquisire le necessarie competenze.

*All'operatore privato si dovrà richiedere:*

- di riconoscere che la conoscenza generata grazie al finanziamento pubblico è un valore che si proietta nel tempo e pertanto deve essere adeguatamente remunerata;
- di investire adeguate risorse, al di là della remunerazione della conoscenza, per consentire la trasformazione dei trovati scientifici in prodotti e servizi per il mercato.

Chiarito dunque che sia l'attore pubblico che quello privato hanno un sostanziale allineamento di interessi nel portare una tecnologia al mercato, seppur questo allineamento sia generato da finalità tra loro non coincidenti (il bene della società, per il primo, e il profitto aziendale, per il secondo), non dovrebbero esserci remore alla scelta di un percorso condiviso.

Resta il frequente dilemma collegato alla scelta del miglior soggetto privato che possa accompagnare il pubblico in questo percorso. Nel nostro Paese, in particolare, anche il più lieve sospetto di poter favorire un interlocutore rispetto a un altro tende a paralizzare questo meccanismo presso l'operatore pubblico. E il paradosso, a ben guardare, è che la densità degli scambi tra pubblico e privato è in realtà così rarefatta nell'ambito del trasferimento tecnologico, che l'im-

pegno di presentare un'offerta sul mercato si spegne di fronte all'assenza di soggetti disposti a rischiare proprie risorse nell'impresa. La consapevolezza di ciò dovrebbe favorire pratiche molto più snelle: se un soggetto privato si interessa a una tecnologia, fatta salva una veloce verifica dell'interesse di altri, questi dovrebbe essere facilitato e non ostacolato nell'intraprendere la collaborazione.

Altro elemento di particolare delicatezza sta nel ruolo dei ricercatori. Come si è detto, avvicinare le imprese al mondo della ricerca scientifica non è cosa ovvia. Quando questo succede, frequentemente ciò avviene per un diretto coinvolgimento di un ricercatore che, nella sua ordinaria opera di divulgazione, ha sviluppato un contatto efficace con il comparto privato. Ed è altresì ragionevole, anzi ovvio, che detto ricercatore abbia ingaggiato l'impresa sulle materie e sui temi che egli stesso ha sviluppato.

Ove dunque si inneschi un meccanismo di collaborazione tra quel team di ricerca e l'impresa da questo coinvolta, fatta salva la verifica di interessi diretti del ricercatore nell'impresa in questione, l'atteggiamento nei confronti del ricercatore che collabora con l'impresa dovrà essere di supporto e incoraggiamento da parte del suo datore di lavoro pubblico. Tale atteggiamento costruttivo può spingersi, in alcuni casi, a contemplare una quota di premio al raggiungimento dell'efficace trasferimento di una tecnologia all'impresa. Una tale premialità è erogabile reinvestendo i proventi ottenuti dall'Università attraverso la collaborazione con il privato in nuove attrezzature di laboratorio, assegni premio, quota delle royalties di licenza. Tali meccanismi consentono di indirizzare potenziali conflitti trasformandoli in convergenza di interessi, giacché il beneficio del ricercatore resta allineato con quello del datore di lavoro pubblico.

Esistono, infine, casi in cui è lo stesso ricercatore che valuta l'ipotesi di sviluppare nuova impresa fondata sui risultati della ricerca svolta. Questo è il caso in cui il ricercatore diventa esso stesso controparte privata dell'attore pubblico. Il caso è molto delicato, perché nel sistema italiano si osserva una elevata fragilità del sistema di sostegno alla nuova impresa, ed è nuovamente l'attore pubblico che è chiamato a fare la sua parte. Escludendo l'ipotesi di un finanziamento diretto della nuova impresa, cosa che non sarebbe di per sé irragionevole, le misure di sostegno che rispettano il principio del conflitto di interessi possono, ad esempio, prevedere la

possibilità di accedere a periodi di aspettativa. Una tale condizione contribuirebbe a mitigare il rischio in capo al ricercatore che, nel caso di insuccesso dell'iniziativa, potrebbe riprendere il proprio precedente posto di lavoro.

Senza voler essere esaustivi, questi esempi tracciano alcuni casi in cui si è identificato un approccio al sostegno del trasferimento tecnologico che sia compatibile con la gestione del conflitto di interessi, di gran lunga l'argomento più spinoso dell'intero processo. Molti altri metodi possono essere adottati in maniera efficace a patto che si seguano i principi base di questo settore:

1. il Trasferimento Tecnologico è quell'insieme di processi che permettono alla società di godere del benessere derivante dalla ricerca scientifica che essa stessa ha finanziato. Senza questo percorso i denari pubblici investiti rischiano di restare infruttiferi;
2. la collaborazione tra pubblico e privato è essenziale per l'efficace realizzazione del Trasferimento Tecnologico;
3. la complessità e la vischiosità del percorso impongono l'adozione di logiche di supporto e incorag-

giamento degli attori della filiera anziché di censura e burocratizzazione, onde evitare di creare barriere contro cui le intenzioni di ricercatori e imprenditori, per quanto buone, si possano infrangere.

È dunque asupicabile che il nostro Paese riesca a mettere nella propria agenda politica non soltanto il Trasferimento Tecnologico, ma che a esso, con un po' di coraggio e lungimiranza, affianchi metodi flessibili e strutturati per coinvolgere in questo ricchissimo e difficile processo tutti gli attori indispensabili. Per il benessere della società, come la nostra stessa storia ci ha insegnato.

### Bibliografia di riferimento

1. [www.law.cornell.edu/uscode/text/35/200](http://www.law.cornell.edu/uscode/text/35/200)
2. [www.autm.net/surveys-and-tools](http://www.autm.net/surveys-and-tools)
3. [www.europarl.europa.eu/summits/lis1\\_en.htm](http://www.europarl.europa.eu/summits/lis1_en.htm)
4. Conti G, Granieri M, Piccaluga A. *La gestione del trasferimento tecnologico - Strategie, modelli e strumenti*. Springer-Verlag Italia, 2011.

# 4

## RICERCA CLINICA INDIPENDENTE E UNIVERSITÀ

*Maria Cristina Messa, già Rettore Università degli Studi di Milano Bicocca*

*Maria Grazia Valsecchi, Direttore Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Milano Bicocca*

- Per una ricerca clinica competitiva, un punto fondamentale risiede nella formazione attraverso:
  - potenziamento dei meccanismi di riconoscimento di Crediti Formativi Universitari (CFU) sulla metodologia della ricerca clinica, *Health Technology Assessment (HTA)*, *outcome research* e la partecipazione attiva a studi clinici, per gli studenti dei Corsi di Laurea di Medicina e delle Professioni Sanitarie;
  - promozione, all'interno delle strutture sanitarie e in collaborazione con l'Università, di iniziative formative istituzionali dedicate al tema della ricerca clinica, con il coinvolgimento delle molte professionalità (sanitarie, strategiche, amministrative) che possono contribuire a un miglioramento qualitativo e quantitativo.
- Un aumento dell'intensità della ricerca clinica nel Paese garantirebbe più opportunità professionali per i ricercatori, con conseguenze positive sia sulla crescita del capitale cognitivo del Paese sia sulla capacità di attrarre più investimenti dall'estero.
- È necessario implementare modelli innovativi che si basano su accordi proficui tra Università e altre strutture per la promozione di attività di ricerca e sperimentazione clinica.

In Italia si sta assistendo a una polarizzazione nella produzione degli studi clinici indipendenti, con un buon numero di risultati scientifici significativi che derivano però in prevalenza da un limitato numero di gruppi di ricerca, particolarmente produttivi. Fondamentale per tali gruppi è stato sia l'aver colto il grosso cambiamento degli ultimi anni, sia l'aver aggregato le competenze multidisciplinari che servono oggi per condurre un progetto di ricerca.

Il mondo delle sperimentazioni cliniche è in profondo cambiamento, per quanto riguarda l'impatto dei costi e le finalità, che andranno sempre di più verso studi mirati alla medicina di precisione. Il futuro della ricerca clinica sarà il paziente. Gli studi dovranno essere costruiti sulla base delle esigenze dei pazienti che a loro volta dovranno

avere la possibilità di conoscere i dati sperimentali che li riguardano.

Sono inoltre sempre più necessarie competenze che coniughino il sapere medico con conoscenze metodologiche e con la capacità di gestire dati emergenti da fonti diverse (sia dagli studi clinici che dai flussi sanitari) per supportare un'analisi su percorsi diagnostico-terapeutici, indicatori di esito, qualità della vita e livello di soddisfazione dei pazienti, così da consentire un processo di ottimizzazione delle risorse in sanità.

La ricerca clinica rappresenta quindi una dimensione di sempre maggiore complessità sia nella fase di pianificazione sia in quella di realizzazione. Ciò risulta ancora più rilevante quando la ricerca è promossa da Strutture *no profit*, che generalmente non dispongono di know-how e

organizzazione tipici dell'ambito industriale, ma che affrontano spesso temi scottanti proprio per il miglioramento della diagnosi e della cura nella pratica clinica.

Finora, la formazione di personale dedicato alla ricerca clinica ha ricevuto un'attenzione non sistematica e coordinata a livello universitario e post-universitario, in una condizione nella quale le chiavi del successo della ricerca clinica sono essenzialmente rappresentate da qualità e velocità. La qualità è inevitabilmente correlata alla formazione degli operatori che lavorano per lo studio clinico, mentre la velocità è sensibilmente influenzata dal quadro regolatorio che norma le sperimentazioni cliniche, ma può essere almeno in parte realizzata attraverso il contributo di personale di ricerca con adeguata esperienza e competenze.

Pertanto, in Italia è quanto mai urgente perseguire l'obiettivo di formare figure professionali in grado di gestire una sperimentazione clinica dal punto di vista sia metodologico sia regolatorio.

È compito dell'Istituzione universitaria formare una classe di operatori qualificati nel processo di ricerca clinica, in grado di progettare gli studi clinici, eseguirli, monitorarli così come capaci di analizzare, interpretare e gestire i risultati derivanti da tali studi. Tutto questo può essere ottenuto promuovendo e potenziando la formalizzazione di Crediti Formativi Universitari (CFU) sulla metodologia della ricerca clinica, sull'analisi statistica dei dati biomedici, sulle tecniche di *Health Technology Assessment* (HTA) e di *outcome research*, rendendoli più aderenti alle effettive esigenze professionali e rendendo maggiormente sistematici i meccanismi di verifica dell'apprendimento. Inoltre, la partecipazione attiva a studi clinici, per gli studenti dei Corsi di Laurea di Medicina e delle Professioni Sanitarie, nonché per i medici che si formano nell'ambito delle scuole di Specialità e per gli studenti dei Corsi di dottorato di ricerca in ambito biomedico, è una parte fondamentale nella formazione contemporanea.

In aggiunta, è necessario implementare, all'interno delle strutture sanitarie, iniziative formative istituzionali dedicate al tema della ricerca clinica, con coinvolgimento delle professionalità (sanitarie, strategiche, amministrative) interessate, e interagendo con le competenze presenti in Università. La ricerca clinica deve poter costituire una vera e propria eccellenza in grado di attrarre sempre più investimenti e,

quindi, di mantenere e incrementare i livelli di competitività in ambito internazionale.

Negli ultimi anni si iniziano a intravedere alcune testimonianze della volontà istituzionale di alimentare circoli virtuosi mirati a incrementare e ulteriormente qualificare la ricerca clinica in Italia. In particolare, le Università italiane si stanno facendo promotrici di accordi con le aziende sanitarie per la conduzione di attività di ricerca e sperimentazione clinica in ambito ospedaliero. Si tratta di accordi finalizzati a sostenere le attività dei ricercatori specie in ambito *no profit*, dalla definizione e gestione dei progetti all'individuazione delle opportunità di finanziamento con la partecipazione a bandi nazionali e internazionali. L'Ateneo stesso può assumere il ruolo di promotore della ricerca *no profit* svolta in ambito ospedaliero, e l'Ospedale rappresenta la componente "operativa" che permette la disponibilità di pazienti e professionisti per la realizzazione degli studi. L'obiettivo è quello di promuovere le sperimentazioni cliniche, da un punto di vista sia quantitativo sia qualitativo, sfruttando le competenze presenti in Università relative alla ricerca di bandi che diano possibilità di finanziamento, al supporto metodologico al disegno dello studio, alla stesura del protocollo, all'analisi dei dati, alla gestione delle attività di ricerca e al trasferimento e valorizzazione dei suoi risultati.

La collaborazione tra il mondo universitario e quello ospedaliero è in definitiva in grado di generare un volano per la ricerca scientifica, grazie alle rispettive competenze e, soprattutto, attraverso un lavoro di squadra che può consentire di raggiungere obiettivi sempre più importanti.

Questo approccio potrebbe diventare un modello di riferimento innovativo e capace di coniugare al meglio assistenza, formazione e ricerca, per attuare un continuo miglioramento delle conoscenze e delle cure e migliorare il livello di competitività del nostro sistema nell'ambito della ricerca sanitaria a livello internazionale.

### Bibliografia di riferimento

- Documento FADOI. Dentro la ricerca: la persona prima di tutto. Una proposta in 10 punti. 5° Convegno Nazionale sulla Ricerca Indipendente in Italia – Roma, 21-22 marzo 2018.
- [www.unimib.it/node/9467](http://www.unimib.it/node/9467)

---

# 5

## [PER UN'AUTENTICA ...] VALORIZZAZIONE DEI RISULTATI DELLA RICERCA INDIPENDENTE (ovvero: un mezzo bicchiere, come finire di riempirlo?)

---

Agostino Migone de Amicis, Presidente del Comitato Etico IRCCS Humanitas, Rozzano (MI)

- Il D.Lgs. 52/2019 ha dato attuazione parziale e non soddisfacente all'art. 1 della Legge Lorenzin, rinviando di fatto a un Decreto Ministeriale (D.M.) da emanarsi il riordino della normativa sugli studi *non-profit* (comma 2, lettere *n* ed *o*).
- C'è da augurarsi che il D.M. possa colmare una lacuna che il D.M. 17 dicembre 2004 aveva lasciato aperta, da un lato definendo in modo chiaro e rigoroso gli ambiti soggettivi e oggettivi degli studi *profit* e *non-profit*, dall'altro lato regolamentando con sufficiente dettaglio la trasferibilità di dati e risultati di questi ultimi ad aziende produttrici per finalità di registrazione.
- La riforma dovrebbe indurre prassi e comportamenti virtuosi orientati alla congruità dei corrispettivi di tali trasferimenti, in modo da garantire che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia rimborsato dei suoi costi e che la ricerca indipendente possa vedere remunerato il suo impegno (purtroppo non è oggetto di regolamentazione delegata la lettera *g*, n. 6 del medesimo comma, che completerebbe positivamente il quadro): il tutto salvaguardando l'universalità e la natura pubblica del SSN.
- Altra lacuna che la Legge Lorenzin non elimina è la separatezza ingiustificata fra sperimentazioni e studi su/con medicinali e indagini cliniche su/con dispositivi medici, attualmente mondi totalmente a sé stanti, mentre un loro efficace coordinamento sarebbe quanto mai importante alla luce dei continui sviluppi tecnologici che mettono sempre più assieme gli uni e gli altri prodotti per ottenere le più efficaci soluzioni terapeutiche.

Uno dei motivi non secondari dell'interesse suscitato dall'approvazione della Legge 11 gennaio 2018, n. 3 ("Legge Lorenzin") sta nell'avvio, attraverso una delega legislativa al Governo (art. 1), di un processo di "riassetto e ... riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica",<sup>1</sup> con particolare riferimento "agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali".<sup>2</sup>

Quest'ultimo ambito di riforma (oggetto specifico di trattazione in questo documento) può certamente dirsi *long-awaited*: da una decina d'anni si avvertiva sempre più l'urgenza di modificare il D.M. che, a fine 2004, era stato emanato per regolare una materia delicata, sino allora affrontata disorganicamente e in via di prassi (eufemismo per indicare in molti casi l'assenza di protocolli sperimentali e di controllo etico in contesti terapeutici anche di rilievo). Si era allora "messa una pezza" alle situazioni più difficili, ma rispetto alle migliori intenzioni emerse nel dibattito, in particolare per quanto concerne[va] l'utilizzo dei dati e risultati di studi clinici indipendenti in possibili contesti registrativi, la riforma era rimasta a metà ed è rimasta sinora invischiata in un contesto di "cultura del sospetto" e di conseguente "congiura del silenzio", che talora purtroppo caratterizza i rapporti fra pubblico e privato nel nostro Paese (ci si permetta di rinviare sul punto a quanto questo Libro Bianco, ed i suoi estensori, sostengono in tema di conflitto d'interessi).

La Legge Lorenzin ha espresso principi importanti, ma l'opportunità offerta dal primo decreto attuativo (D.Lgs. 14 maggio 2019, n. 52) non è stata utilizzata appieno per precisarne, nel passaggio parlamentare, criteri, modalità e parametri. Le competenti Commissioni hanno sostanzialmente espresso pareri "copia e incolla" dei contenuti della Legge, la Commissione Stato-Regioni è riuscita nell'ardua impresa di dire tutto

e niente in 6 righe.<sup>3</sup> Il risultato è di sostanziale rimando ad una fonte normativa secondaria come il Decreto Ministeriale (non senza notare l'aggiunta finale, *ex novo* e a valle dell'esame delle Camere, di un intero capo di "disposizioni di coordinamento con il Regolamento UE n. 536/2014"); e resta aperto negli utenti l'interrogativo su come concretamente si possa giungere ad un utilizzo/trasferibilità di dati e risultati di studi clinici indipendenti (dimensione da tempo praticata nel resto d'Europa, dove la concorrenza non sta certo a guardare...).

Alcune criticità possono farsi risalire direttamente alla Legge, che ha disciplinato la materia in modo non sempre organico: appare importante sotto questo punto di vista evidenziare la mancata attenzione al tema dei *dispositivi medici*, sempre più presenti nell'ambito della sperimentazione clinica accanto ai (e/o indipendentemente dai) medicinali, ma ignorati in questa fase normativa.<sup>4</sup> Un maggiore collegamento (in particolare a livello istituzionale, fra Ministero della Salute e AIFA) sarebbe quanto mai opportuno, anche per evitare conflitti (anche negativi!) di competenze e al contempo assicurare che la normativa secondaria non trascuri (ancora) il punto, con conseguenze negative sulla qualità e sulle prospettive della ricerca clinica italiana.

Il D.Lgs. 52/2019 lascia fuori dal proprio ambito almeno un criterio direttivo generale della delega recata dalla Legge, che tornerebbe invece utile per una regolamentazione completa dell'utilizzo/trasferimento di dati e risultati: quello di cui all'art. 1 comma 2, lettera g, n. 6, relativo alla remunerazione della ricerca pubblica, qualora sia produttiva di utili per le aziende produttrici di medicinali. Una maggiore chiarezza sui profili soggettivi ed oggettivi di questo aspetto verrebbe a tutto vantaggio del finanziamento del sistema della ricerca clinica in generale e di quella indipendente in particolare (in

1 Ciò mediante, fra l'altro,

- un "riordino e coordinamento delle disposizioni vigenti, nel rispetto delle normative dell'Unione Europea e delle convenzioni internazionali in materia, in ottemperanza a quanto disposto dall'art. 117 della Costituzione, nonché nel rispetto degli standard internazionali per l'etica nella ricerca medica sugli esseri umani" (comma 2, lettera a);  
- "la previsione, mediante decreto del Ministro della salute, con riferimento ai contratti per le sperimentazioni cliniche, di meccanismi di compensazione o di partecipazione agli eventuali utili derivanti dalla commercializzazione dei risultati delle ricerche o delle sperimentazioni effettuate in centri pubblici di ricerca, attraverso l'individuazione di apposite percentuali e delle modalità di assegnazione delle stesse, da riconoscere per la parte prevalente ai medesimi centri di ricerca e per la restante parte ai fondi per la ricerca gestiti dal Ministero della salute, ove non sia prevista, nei predetti contratti, una diversa modalità di remunerazione o di compensazione" (comma 2 lettera g, n. 6).

2 A questo più specifico fine, la riforma prevede

- la "revisione della normativa relativa ..., al fine di facilitarne e sostenerne la realizzazione, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori, con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali" (comma 2, lettera n) e  
- il "riordino della normativa di cui al decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, in particolare modificando l'articolo 1, comma 2, lettera d), nel senso di prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, e di stabilire che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione nonché le mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro" (lettera o).

3 "inserire all'interno del DM che dovrà essere emanato sull'utilizzo dei risultati ai fini di registrazione, anche l'utilizzo dei risultati ai fini delle esenzioni delle indicazioni di utilizzo, anche per gli studi osservazionali e per le implicazioni derivanti da potenziali mancate entrate connesse alla valorizzazione della proprietà intellettuale, come anche per precisazione di promotori profit e non profit e le procedure di riclassificazione e approvazione del passaggio da studio "non-profit" a studio "profit" (doc. 19/40/SR05/C7 del 7 marzo 2019).

4 Una loro menzione (meramente) testuale compare *out of the blue* nell'art. 2 – rubrica e commi 1, 4, 10 – senza però alcun legame organico alla materia da disciplinare.

aggiunta al rimborso dei costi del Servizio Sanitario Nazionale, già previsto dalla lettera o). In particolare, senza condizionare in maniera troppo restrittiva una negoziazione fra le parti che dovrà essere orientata a criteri di equità e congruità della remunerazione, e nella consapevolezza che il ventaglio di possibili situazioni è piuttosto eterogeneo, la normativa potrebbe per esempio prevedere la liceità di meccanismi di *royalty* o *licence fee*, con la proprietà di invenzioni e/o dati che potrebbe restare o meno in capo alle istituzioni promotrici, e con una disponibilità, distribuita nel tempo, di fondi reinvestibili in ulteriori progetti e/o infrastrutture di ricerca.

Con il D.Lgs. 52/2019 il legislatore (primario) ha poi scelto di intervenire “novellando” normative esistenti, preoccupandosi di “non rilegificare norme delegificate”.<sup>5</sup> Va però considerato il diverso contesto in cui queste ultime erano state emanate (in particolare il passaggio in sede europea dalla Direttiva al Regolamento): una “legificazione” un po’ più specifica, basata su diversi principi – e soprattutto su un preventivo ascolto da parte del legislatore (secondario) dei numerosi stakeholder pubblici e privati coinvolti nel processo – sarebbe invece quanto mai opportuna per uniformare in modo rapido ed efficace la normativa nazionale a quella comunitaria di prossima (?) applicazione.

\*\*\* \*\*

Dalle considerazioni che precedono può sembrare fatica sovrumana, da svolgersi per di più in tempi ridottissimi, quella che attende il Minist[er]o della Salute nel regolamentare questa spinosa materia. Ma ad avviso degli estensori di questo Libro Bianco (perché non vorremmo mai che fosse solo un ... libro nero di magagne da denunciare) “non è mai troppo tardi”, come nel titolo di una trasmissione televisiva che ha unito l’Italia ... quasi quanto Garibaldi. Sia quindi permesso di formulare alcuni spunti di (auspicabile) riflessione:

1. Un “paletto” importante è costituito dall’universalità del nostro SSN: va ripreso qui, dal capitolo sui conflitti d’interessi presente in questo Libro, il concetto di preminenza dell’interesse primario (quello del paziente e del Paese), nel quale confluiscono gli interessi secondari (quelli delle imprese e dei singoli ricercatori), per spiegare come e perché non possano essere applicate

acriticamente in Italia le categorie utilizzate in altri Paesi per differenziare la ricerca *profit* da quella *non-profit*. Nel caso italiano il cittadino è in ultima analisi colui che (come contribuente) paga il conto delle spese vive della sperimentazione *non-profit*.

2. Su questa base il D.M. emanando dovrebbe enunciare criteri per definire il rimborso dei costi del SSN, di cui all’art. 1 comma 2 lettera n della Legge, determinando ad esempio:
  - a. come calcolare il costo delle ore/uomo del personale (medico-infermieristico e generico) dei centri, che spesso sono anche sede di attività ospedaliere, allocabile alle attività di ricerca;
  - b. come ripartire i costi dei servizi generali dei centri fra le funzioni di assistenza/cura e quelle di ricerca/sperimentazione;
  - c. come allocare, in particolare negli studi *non-profit* in cui oggetto di studio sia l’associazione di medicinali “aggiuntivi” rispetto alla cura standard, il costo dei medicinali tra quelli sperimentali (tutti quelli in associazione dovrebbero essere procurati dal promotore a propria cura o a carico di fondi *ad hoc*, ovvero forniti gratuitamente dai rispettivi fabbricanti) e di controllo (che possono invece essere acquisiti a spese del SSN).
3. Nell’emanando D.M. andrebbe affrontato il *punctum dolens* del controllo sull’effettiva natura *profit* o *non-profit* degli studi (controllo all’atto pratico largamente assente) e sulle correlate conseguenze. A questo proposito sarebbe opportuno ad esempio:
  - a. chiarire la classificazione degli studi in relazione alla natura del promotore. In altre parole, può un promotore *non-profit* condurre studi *profit*? Questa possibilità può esistere (magari ad esempio come prerogativa degli IRCCS)? Una chiara definizione nell’ambito del nuovo decreto dovrebbe consentire di superare l’interpretazione estensiva della normativa del 2004 che, anche in “virtù” di una nota AIFA del 2012 tuttora in vigore, ha reso possibile la realizzazione di studi *profit* anche da parte di soggetti *non-profit*.<sup>6</sup> Probabilmente, l’approccio proposto

<sup>5</sup> Punto 7, parte I della Relazione tecnico-normativa allo Schema di D. Lgs. (Atto di Governo trasmesso al Senato il 15.2.2019 - A.G.72).

<sup>6</sup> Nota AIFA 9 novembre 2012, modificativa di una precedente del 10 luglio 2012, con l’aggiunta specifica di una frase che permetteva tale ipotesi: ad avviso (personale) di chi scrive tale nota è in violazione delle previsioni del D.Lgs. 200/2007, nel quale le lettere q ed r dell’art. 1 comma 1 definiscono, tuttora, ambiti autonomi e separati di sperimentazione sul piano oggettivo, ma anche, sul piano soggettivo, ambiti distinti ed esclusivi: è auspicabile che l’impasse venga superata appunto con le nuove disposizioni attuative della Legge Lorenzin.



dalla Legge 3/2018, con la possibilità di cessione dei dati della ricerca da promotore *non-profit* ad una entità *profit* (salvaguardando il principio che i costi non devono gravare sul SSN) rimane la soluzione più lineare e da perseguire;

- b. considerare i profili fiscali, onde evitare la configurabilità di redditi tassabili in Italia per soggetti *non-profit* stranieri (ad esempio, fondazioni o gruppi cooperativi di ricerca internazionali, che nei loro rispettivi Paesi possono raggiungere accordi con Aziende produttrici senza particolari problemi), che questo rischio rende sempre più restii ad intraprendere attività di ricerca in Italia: ciò tanto più quanto più l'applicazione dei criteri di classificazione sopra indicati avvenga in modo che potremmo definire "serendipico" fra un Centro e l'altro, o fra un Comitato Etico e l'altro;
  - c. valutare l'opportunità di una "novella" anche dell'art. 5 del D.Lgs. 200/2007, armonizzandone il contenuto ad esempio a quanto già indicato nell'art. 1 del D.M. 8 febbraio 2013 e alla definizione di "Comitato Etico" contenuta nel Regolamento UE 536/2014.<sup>7</sup> I Comitati Etici, allo stato attuale della normativa (Legge Lorenzin inclusa) e della prassi, risultano più simili ad organismi burocratici e passa-carte, e talora percepiti come luoghi pletorici e di establishment quando non di indiretto controllo politico del territorio. In realtà essi potrebbero invece rivelarsi strumenti importanti di valutazione approfondita, indipendente e multidisciplinare delle sperimentazioni, così come di formazione e di informazione anche nella prospettiva dei "non addetti ai lavori" (che poi tali sono fino a un certo punto, in quanto utenti dei servizi di cura...). A tal fine, il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici, istituito dalla Legge Lorenzin all'art. 2, potrebbe avere un ruolo importante.
4. Avvicinandoci a concludere, vale la pena di considerare anche alcuni aspetti più generali:
- a. Cosa intendiamo (davvero) per *non-profit*? Non sarebbe il caso di dare maggiore dignità alla ricerca indipendente, superando la percezione comune (in alcuni casi purtroppo coincidente con

la realtà) che sia di qualità inferiore e creando le condizioni affinché possa essere di qualità tale da essere accettata dalle autorità regolatorie qualora i suoi dati siano utilizzati a fini registrativi?

- b. Nel Regolamento europeo si parla di ricerca collaborativa, il cui "concetto" viene già in parte applicato a livello internazionale, se pur verosimilmente non adeguatamente normato. In altre parole, perché non definire in modo chiaro e trasparente le responsabilità di ciascuno degli sponsor *profit/non-profit*, pubblici/privati, salvaguardando la copertura dei costi (nessuno resti a carico del SSN) e prevedendo un giusto riconoscimento per l'ente *non-profit* e/o pubblico).
  - c. Come privilegiare in termini di percorsi agevolati e investimenti pubblici quella che si configura a tutti gli effetti come pura ricerca indipendente/*non-profit*, cioè senza alcun coinvolgimento in termini di supporto economico, organizzativo, o fornitura farmaco da parte di entità industriali? (questo pur lasciando la possibilità di una cessione dei dati a fini industriali a fronte di un adeguato riconoscimento).
5. Non vanno infine dimenticati gli studi non farmacologici: ambito nel quale, oltre alla crescente presenza di medicinali e dispositivi, sussiste la realtà di numerosi studi (in larga parte indipendenti) relativi ad aspetti collaterali ma non troppo (ad esempio, tecniche chirurgiche o diagnostiche, effetti specifici – psicologici, motori, relazionali – di trattamenti oggetto diretto di indagini farmacologiche). Di essi non c'è traccia nei lavori in corso per l'attuazione degli artt. 1 e 2 della Legge. Osservazionale o interventistica che ne sia la natura, un richiamo ad essi (almeno in termini di estensibilità analogica della normativa in materia di sperimentazione clinica su/con medicinali, in quanto compatibile) dovrebbe invece essere fatto, onde evitare che finisca nel "dimenticatoio giuridico" un ambito ampio ed economicamente rilevante per il SSN, in cui, anche per una meno rigorosa normativa comunitaria e nazionale, minori sono i controlli e più alto il rischio che interessi secondari prevalgano su quelli primari.

<sup>7</sup> Cfr. art. 2, comma 2, n. 11, Regolamento (UE) 536/2014: "un organismo indipendente istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro e incaricato di fornire pareri ai fini del presente regolamento che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni".



## 6

## RUOLO DELLE DIREZIONI GENERALI NELLA PROMOZIONE DELLA RICERCA INDIPENDENTE NEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Carlo Nicora, Direttore Generale Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia

- La ricerca sanitaria di qualità è un investimento per il futuro, che alimenta le conoscenze scientifiche e operative a beneficio dello stato di salute dei cittadini, della qualità del servizio sanitario e dello sviluppo dell'intero sistema economico.
- Il panorama della ricerca clinica sta cambiando in Europa e condurre uno studio sta diventando una sfida sempre più impegnativa.
- È necessario che la ricerca clinica indipendente sia in grado di rispondere ai quesiti reali che nascono nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, soprattutto in un'ottica di adozione o di critica rispetto alle nuove tecnologie che vengono proposte.
- In questo contesto in continua evoluzione, i Direttori Generali delle strutture sanitarie hanno l'opportunità, da un lato, di acquisire/liberare risorse da reinvestire nelle strutture per finanziare nuove ricerche al letto del malato, alimentando percorsi virtuosi di crescita professionale per il proprio personale e, dall'altro, di svolgere un ruolo attivo nei percorsi di gestione della ricerca al fine di garantire la massima efficienza, efficacia e trasparenza.
- La gestione delle risorse dovrà essere garantita attraverso procedure di valutazione tecnico-scientifica delle proposte progettuali, sulla base della loro qualità metodologica e scientifica e dell'effettiva capacità innovativa, nonché per la loro ricaduta nei diversi sistemi sanitari nazionali e/o regionali.

La ricerca sanitaria di qualità è un investimento che alimenta le conoscenze scientifiche e operative a beneficio dello stato di salute dei cittadini, della qualità del servizio sanitario e dello sviluppo dell'intero sistema economico.

Un'attività di ricerca ad alto livello in ambito biomedico/sanitario, oltre ad aumentare le conoscenze scientifiche, è un fondamentale fattore di crescita culturale e scientifica per l'ambiente in cui si sviluppa, con un effetto pervasivo, quasi epidemico, che coinvolge anche gli ambienti non direttamente interessati nelle attività di ricerca. Essa accresce il

prestigio delle strutture che ne sono protagoniste, migliora le capacità di formazione e contemporaneamente permette di attirare, con un effetto cascata, sia i migliori giovani da formare sia scienziati e clinici di valore già formati. Rappresenta cioè un investimento per il futuro delle strutture e dell'ambiente in cui sono collocate, ed è fondamentale per inserirsi in reti e circuiti internazionali di ricerca.

La ricerca clinica contribuisce al miglioramento delle prospettive terapeutiche nelle diverse patologie sia in termini di terapie più efficaci/meglio tollerate, sia in termini di sviluppo di strategie di trattamento che stabiliscano il "place in

*therapy*” delle opzioni di cura disponibili. Inoltre, un’attività di ricerca clinica ad alto livello è associata a una migliore qualità dell’assistenza, perché fare ricerca clinica costringe a un confronto continuo con le strutture sanitarie che a livello internazionale operano ai più alti livelli. Quindi, proprio per questo inevitabile confronto, vi è la necessità di un continuo processo di adeguamento e innovazione delle procedure e delle attrezzature, nonché della normativa relativa, mentre diventano indispensabili continui processi di valutazione di qualità, efficienza e appropriatezza che devono essere garantiti da procedure semplici ed efficaci e non da complessi percorsi burocratici.

Infine, la possibilità di selezionare e formare personale molto qualificato rappresenta forse la massima garanzia di qualità.

In altre parole, la ricerca clinica è di per se stessa un fattore che migliora (e ottimizza) il trasferimento dell’innovazione alla pratica clinica e al contesto sociosanitario in cui è stata promossa. La ricerca clinica indipendente consente di svolgere studi *“proof-of-concept”* che accelerano lo sviluppo del farmaco e consente di definire nuovi utilizzi innovativi dei farmaci (*drug repurposing*). Oltre a migliorare la cura dei pazienti, la ricerca clinica indipendente è uno strumento importante per aumentare la produzione scientifica in termini di pubblicazioni su giornali di riferimento (di grande rilevanza per gli IRCCS) e di partecipazione attiva a congressi, con un effetto volano sulla reputazione scientifica e sulla capacità di intraprendere nuove ricerche cliniche.

L’ambiente della ricerca clinica sta diventando sempre più complesso e competitivo. Una grande quantità di studi clinici viene attualmente condotta su base globale e per un Paese o un sito l’adesione alle tempistiche previste, la qualità delle prestazioni nello studio e il rispetto degli obiettivi di reclutamento sono fattori critici da prendere in considerazione per la partecipazione a progetti internazionali anche futuri. Il livello di attrattività di un Paese per la ricerca clinica viene costantemente misurato attraverso i parametri citati.

Nonostante la presenza di personale esperto e multidisciplinare sia ormai essenziale a seguito della crescente complessità della ricerca clinica, la maggior parte dei contratti sanitari collettivi nazionali non contempla ancora molte delle nuove figure professionali dedicate alla ricerca. La nuova

legge che introduce meccanismi virtuosi di reclutamento di giovani ricercatori (cosiddetta “Piramide” L. 27/12/2017, n. 205) riconosce finalmente il ruolo del personale di supporto alla ricerca, inclusi gli *“study coordinators”*, i *“data manager”*, gli addetti alla qualità ecc. e offre una concreta speranza agli IRCCS di rimanere nella frontiera più avanzata della ricerca clinica.

Dotarsi di Clinical Trials Units ufficialmente e contrattualmente riconosciute sarebbe fondamentale per riportare la nostra nazione al vertice della classifica dei sistemi sanitari mondiali, eppure le infrastrutture dedicate alla ricerca presenti sul territorio continuano a essere una realtà fantasma, profondamente caratterizzate da un continuo turnover professionale e dalla mancanza di prospettive a lungo termine. In assenza di una soluzione permanente, è improbabile che l’Italia raggiunga gli standard richiesti, perdendo in questo modo l’opportunità di partecipare a studi a elevato livello di innovatività ma anche complessità gestionale, e privando così i pazienti di possibili opzioni terapeutiche disponibili.

A pagarne le spese maggiori sarà la nostra ricerca *no profit*. Per rispettare le nuove normative europee, infatti, non basterà più fare affidamento esclusivamente su menti eccellenti come in passato, ma si dovrà creare una rete di infrastrutture adeguate che agisca da braccio operativo.

Gli studi clinici rappresentano la base dei maggiori progressi in campo medico, soprattutto in ambito onco-ematologico; nei decenni passati hanno permesso di ottenere aumenti della sopravvivenza dei pazienti, una riduzione dei tassi di mortalità, migliori cure di supporto e un aumento delle conoscenze per i clinici in merito a fattori di rischio, prevenzione e screening. Se, da un lato, i maggiori passi avanti in termini di nuove molecole a disposizione dei pazienti sono stati ottenuti grazie alle sperimentazioni promosse dalle aziende farmaceutiche, è impossibile non tenere conto del ruolo cruciale svolto dalla ricerca promossa da enti *no profit*, soprattutto nel campo dell’onco-ematologia pediatrica e delle patologie ematologiche, per non parlare dei tumori rari. Il panorama della ricerca clinica, specialmente nell’adulto, sta rapidamente mutando in Europa: nei decenni scorsi la ricerca ha subito profondi cambiamenti e condurre uno studio sta diventando una sfida sempre più impegnativa. I trial devono rispettare standard qualitativi sempre maggiori,

con richieste interpretate spesso in maniera eccessivamente conservativa dagli addetti ai lavori. Tra il 2000 e il 2010 il numero medio di endpoint per un protocollo è raddoppiato e il numero totale di procedure eseguite per protocollo è aumentato del 57%, tanto che lo sforzo lavorativo necessario a gestire tali procedure da parte del personale del Centro sperimentale è cresciuto del 64%. Inoltre, il numero medio di criteri di inclusione previsti dagli studi è quasi raddoppiato e il numero medio di pagine previste in ciascuna scheda raccolta dati (CRF) è addirittura triplicato.

A partire dal 2020/2021 tale complessità aumenterà ulteriormente con l'applicazione del Regolamento Europeo n. 536/2014, che imporrà misure più severe in merito alle tempistiche di approvazione e reporting e contiene indicazioni a colmare il divario che ancora separa gli studi *profit* dalla ricerca clinica *no profit* in relazione agli standard qualitativi richiesti. In questo contesto in continua evoluzione i Direttori Generali delle strutture sanitarie hanno l'opportunità di svolgere un duplice ruolo strategico al servizio del Servizio Sanitario e nell'interesse dei cittadini. Da un lato, considerata la remuneratività ormai dimostrata della partecipazione degli Ospedali agli studi clinici sponsorizzati dalle aziende private, hanno l'opportunità di acquisire/liberare risorse importanti che devono essere reinvestite nelle strutture per finanziare nuove ricerche al letto del malato, alimentando così percorsi virtuosi di crescita professionale per il proprio personale; dall'altro possono svolgere un ruolo attivo nei percorsi di gestione della ricerca realizzando la piena governance di questi processi con l'obiettivo di garantire la massima efficienza, efficacia e trasparenza.

Resta inteso che per garantire efficacia al modello, citando il "Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria – PNRS

2017-2019 – Ministero della Salute, Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità", sarà necessario stabilire l'insieme delle regole che debbono definire un programma di ricerca clinica, contribuire a monitorare il suo sviluppo e consentire la valutazione dei risultati ottenuti rispetto a quelli ipotizzati, oltre alla loro valorizzazione e diffusione. Nel caso specifico il Servizio Sanitario pubblico (regionale o nazionale) dovrà tenere conto, oltre che della corretta distribuzione delle risorse, anche dell'impatto sulla pratica clinica prodotto dalle nuove conoscenze. È necessario che la ricerca clinica indipendente, per quanto volta a esprimere liberamente tutta la propria creatività, sia in grado di rispondere ai quesiti reali che nascono nell'ambito del Servizio Sanitario, soprattutto in un'ottica di adozione o di critica rispetto alle nuove tecnologie che vengono proposte. La gestione delle risorse dovrà essere garantita attraverso procedure di valutazione tecnico-scientifica delle proposte progettuali, sulla base della loro qualità metodologica e scientifica e dell'effettiva capacità innovativa, nonché per la loro ricaduta nei diversi sistemi sanitari nazionali e/o regionali.

### Bibliografia di riferimento

- Cagnazzo C, Guarrera A, Cenna R, Taverniti C, Stabile S., Federici I, Pirondi S, Testoni S, Monti M. Ricerca clinica: abbastanza giocatori per vincere la partita? *Recenti Prog Med* 2019;110(6):285-91.
- Cicchetti A, Adesso D, Leone FE, Amato A, Angerame L, D'Aversa A, et al. *Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN*. Edra, Milano, 2018.
- Ministero della Salute. Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità. Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria – PNRS 2017-2019.
- White Paper AICRO – Working Group CTC May 15, 2017.



## “CONFLITTO DI INTERESSI” E “COMUNIONE DI INTERESSI”

Carlo Petrini, Presidente del Comitato Etico e Direttore dell'Unità di Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità

- La ricerca si sviluppa tramite collaborazioni: la coesistenza di molteplici interessi è frequente. Essa diventa un inaccettabile conflitto quando il giudizio professionale riguardante un interesse primario (la salute di un paziente, la validità di uno studio o di un prodotto, la veridicità dei risultati di una ricerca ecc.) è influenzato da un interesse secondario (il guadagno economico, il vantaggio personale ecc.).
- Una gestione dei conflitti di interessi trasparente e libera da pregiudizi è necessaria per non limitare le potenzialità scientifiche e sociali della ricerca sanitaria.

“No conflict, no interest” è il significativo titolo di un articolo pubblicato nel 2016 su *JAMA Oncology*.<sup>1</sup> Nell'articolo si commenta un'indagine da cui risulta che l'85% degli autori delle linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) statunitense avrebbe conflitti di interessi. Il titolo evidenzia efficacemente una realtà: gli esperti sono tali anche perché inseriti in reti di collaborazioni. Ciò è vero soprattutto nel settore della ricerca biomedica: essa, infatti, si sviluppa grazie alla cooperazione tra ricercatori e tra istituzioni. Può essere completamente esente da conflitti di interessi solo chi non ha collaborazioni in atto, e chi non ha collaborazioni difficilmente è un esperto.

Una prima caratteristica del conflitto di interessi, dunque, è il fatto di scaturire da una relazione. A causa di tale relazione il giudizio professionale riguardante un interesse primario (la salute di un paziente, la validità di uno studio o di un prodotto, la veridicità dei risultati di una ricerca ecc.) è potenzialmente influenzato da un interesse secondario (guadagno economico, vantaggio personale ecc.).

Un secondo elemento che spesso caratterizza i conflitti di interessi è il fatto che una stessa persona può assumere molteplici ruoli. Per esempio, spesso il medico ospedaliero che assiste i pazienti è anche ricercatore. In genere gli interessi del medico non coincidono con quelli del ricercatore. Negli anni Settanta del secolo scorso, quando la

moderna disciplina della bioetica era agli albori, la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* redasse e adottò uno dei più importanti documenti sull'etica della ricerca biomedica, comunemente noto come “Belmont Report”. Già allora la Commissione evidenziava un problema tuttora attuale: “I ricercatori sono sempre in posizione di potenziale conflitto in virtù della loro preoccupazione per la ricerca della conoscenza e per il benessere dei soggetti umani con i quali effettuano le ricerche”.<sup>2</sup> La gestione di questo tipo di conflitti di interessi è resa più difficile dal fatto che spesso i confini tra pratica clinica e ricerca sono assai labili. Il conflitto di interessi tra il professionista che svolge contemporaneamente il ruolo di medico clinico e il ruolo di ricercatore è, dunque, particolarmente insidioso. Come raccomanda la *World Medical Association*: “Sebbene la partecipazione dei medici a molte di queste attività [di ricerca] servirà in ultima analisi al maggior bene pubblico, l'obbligo primario del singolo medico continua a essere la salute e il benessere dei suoi pazienti. Gli altri interessi non devono influenzare il processo decisionale clinico (o anche avere il potenziale per farlo)”.<sup>3</sup>

Il caso del clinico-ricercatore non è, però, l'unica situazione in cui si sommano numerosi ruoli. Spesso l'attività dei ricercatori è caratterizzata da conflitti di compiti, essendo divisa tra progetti di ricerca, insegnamento, servizio professionale,

gestione e coordinamento della ricerca, ricerca di fondi, ruoli amministrativi o gestionali, compiti di esperto consulente per pareri.

Da tutto ciò emergono numerosi aspetti rilevanti dal punto di vista del paziente. Se ne vogliono evidenziare qui in particolare tre.

- Il primo è il fatto che il conflitto di interessi è una condizione, e non necessariamente un comportamento: tale condizione potrebbe compromettere l'indipendenza e l'imparzialità negli atti professionali.
- Il secondo è il fatto che in genere il cittadino è attento soprattutto ai conflitti di interessi di tipo finanziario che il professionista, cui egli si rivolge, potrebbe avere. Frequentemente, invece, gli interessi che generano conflitti sono di tipo non finanziario, quali ad esempio, avanzamenti di carriera, visibilità, partecipazione ad ambienti prestigiosi, favori per familiari e altri.
- Il terzo è il fatto che in genere si attribuisce alla locuzione "conflitti di interessi" una connotazione totalmente negativa. Tuttavia, considerare i conflitti di interessi sempre e comunque come situazioni negative, indipendentemente dalle circostanze, è riduttivo, sia nel caso che riguardino istituzioni, sia nel caso che riguardino individui.

A livello di istituzioni, le collaborazioni, anche mediante partnership pubblico-privato sono assai diffuse.<sup>4</sup> Spesso esse offrono preziose opportunità per porre in sinergia competenze e risorse (non solo economiche) e consentono di raggiungere obiettivi difficilmente ottenibili in altro modo. Se inquadrare in regole adeguate, le partnership e le collaborazioni costituiscono una risorsa con grandi potenzialità, che è doveroso non disperdere.

A livello individuale, è normale che gli esperti-scienziati, ciascuno nel proprio settore, siano coinvolti in collaborazioni, diano consulenze, ricevano finanziamenti, partecipino a tavoli di lavoro.

Pertanto, la pretesa di totale assenza di qualsiasi conflitto di interessi è non solo pressoché irrealizzabile, ma anche potenzialmente dannosa. Essa comporterebbe, tra l'altro, un isolamento rispetto alle reti di contatti, che costituiscono una risorsa essenziale per la qualità della ricerca: i fatti dimostrano che le reti di contatti sono motori di ricerca, conoscenza, innovazione.

Per tali motivi alcuni autori hanno suggerito di non utilizzare l'espressione "conflitto di interessi" bensì l'espressione "confluenza di interessi".<sup>5</sup> Il termine "confluenza", tra l'altro, è più appropriato rispetto a "conflitti" per includere anche interessi non finanziari.

Constatare che può esservi "confluenza", "convergenza" o anche "comunione" di interessi non significa sminuire la gravità del problema del conflitto di interessi, per la corretta gestione del quale occorrono quindi regole e criteri.

Una regola particolarmente importante per la gestione dei conflitti di interessi è la trasparenza: i conflitti di interessi devono essere dichiarati e manifesti. La trasparenza è necessaria per gestire adeguatamente, ma è anche uno strumento efficace per proteggere la reputazione dei singoli e delle istituzioni.

La trasparenza e l'efficacia possono essere favorite da registri online in cui si rendano disponibili le dichiarazioni.<sup>6</sup> Tali registri dovrebbero avere alcune caratteristiche, tra cui: accessibilità al pubblico; identificabilità univoca dei professionisti; possibilità di aggiornamento e correzioni; utilizzo di una tassonomia predefinita, per poter classificare e confrontare adeguatamente le dichiarazioni; interoperabilità per rendere le informazioni trasferibili tra registri diversi.<sup>7</sup>

Le regole per la dichiarazione dei conflitti di interessi, pur essendo necessariamente finalizzate alla trasparenza, non possono violare i legittimi limiti imposti dalla tutela della privacy, soprattutto quando sono coinvolti familiari che potrebbero essere danneggiati o discriminati a causa della diffusione di informazioni personali.

In tutto ciò è necessaria flessibilità: le regole sono indispensabili, ma devono anche essere modulabili a seconda delle circostanze.

Da questo punto di vista ci si augura che l'applicazione del Decreto Legislativo 14 maggio 2019 n. 52,<sup>8</sup> che nella formulazione attuale ha suscitato posizioni critiche all'interno del mondo scientifico,<sup>9</sup> sia fatta in un'ottica non restrittiva, tenendo conto degli interessi comuni, e in modo da non limitare la ricerca clinica in Italia, sia indipendente che sponsorizzata.

In generale, si possono proporre alcuni criteri di etica per fronteggiare i conflitti di interessi:<sup>10</sup>

- Integrità. Si devono evitare situazioni (finanziarie o di altro tipo) che influenzino il rigore e l'onestà nei propri doveri.

- Altruismo. Si deve agire per il bene dei pazienti e per il bene pubblico, e non per guadagno o beneficio personale, o dei propri familiari o di amici.
- Responsabilità. Occorre essere responsabili per le proprie decisioni e azioni e non sottrarsi a verifiche o indagini quando appropriate.
- Trasparenza. È indispensabile trasparenza nelle ricerche, nelle azioni, nelle decisioni.
- Onestà. I conflitti di interessi devono essere non solo dichiarati, ma anche affrontati e risolti.

### Bibliografia di riferimento

1. Nipp RD, Moy B. No conflict, no interest. *JAMA Oncol* 2016;2(12):1631-2.
2. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 18 April 1979.
3. World Medical Association (WMA). Statement on Conflict of Interest. Adopted by the 60th WMA General Assembly, New Delhi, India, October 2009 and editorially revised by the 201st WMA Council Session, Moscow, Russia, October 2015.
4. Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S, Rao SR, Moy B, Feibelman S, Goold SD. Institutional academic-industry relationships. *JAMA* 2007;298(15):1779-86.
5. Cappola AR, FitzGerald GA. Confluence, not conflict of interest: Name change necessary. *JAMA* 2015;314(17):1791-2.
6. Dunn AG. Set up a public registry of competing interests. *Nature* 2006;533(7601):9.
7. Dunn AG, Coiera E, Mandl KD, Bourgeois FT. Conflict of interest disclosure in biomedical research: a review of current practices, biases, and the role of public registries in improving transparency. *Res Integr Peer Rev* 2016;1(1):1-8.
8. Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52. Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale 12 giugno 2019, n. 136.
9. AA.VV. Disciplina dei conflitti d'interessi e futuro della ricerca clinica (indipendente e non) in Italia. Position paper con spunti di riflessione per l'emanando provvedimento AIFA ex art. 6, D.Lgs. 52/2019. Documento inter-societario promosso da FA-DOI, 2019.
10. NHS England. Managing conflicts of interest: revised statutory guidance for CCGs 2017. Quarry House Leeds, West Yorkshire, England, 2017.





# 8

## RICERCA TRASLAZIONALE

Giorgio Racagni, Presidente Eletto della Società Italiana di Farmacologia

- Per fare ricerca clinica realmente innovativa è necessario valorizzare la ricerca traslazionale.
- Condizione necessaria per fare autentica ricerca traslazionale è avere, all'interno delle strutture, unità funzionali e laboratori gestiti da professionisti della ricerca avanzata, in modo da permettere una più agevole condivisione di tecnologia, metodologia e know-how fra ricerca di base, ricerca traslazionale e ricerca clinica altamente innovativa.
- Partendo dal riconoscimento del valore strategico della collaborazione, è necessario implementare un network pubblico-privato per favorire il trasferimento di conoscenze e innovazioni e raggiungere nuovi e ambiziosi obiettivi, al fine di accrescere il ruolo dell'Italia nella ricerca clinica a livello internazionale.
- È necessario creare un coordinamento nazionale che consenta di identificare le priorità, gli *unmet needs*, e di promuovere progetti di ampio respiro che possano coinvolgere diverse Strutture di ricerca.
- È necessario garantire che le procedure con cui vengono selezionati i progetti scientifici da finanziare vengano messe in atto in modo rigoroso (chi presenta, chi giudica e chi verifica il giudizio).

Attualmente, il bisogno di ricerca incentrata sul “mondo reale” dei pazienti è molto elevato, e questa esigenza può essere probabilmente affrontata in maniera adeguata attraverso la ricerca clinica indipendente. Tale ricerca ha, infatti, come obiettivo primario il miglioramento della pratica clinica e dell'assistenza sanitaria. Tuttavia, l'indipendenza culturale che la caratterizza non significa autofinanziamento economico, ma deve essere espressione di una reale indipendenza nella formulazione del protocollo, nella proprietà dei dati, nella continuità della sperimentazione, nell'obbligo di pubblicazione dei risultati. Da tale tipo di studi possono emergere dati cruciali per l'avanzamento delle conoscenze e per il miglioramento dei livelli di assistenza sanitaria. A tale fine, è richiesta la costituzione di una “cabina di regia” in grado di indirizzare gli

sforzi verso le reali esigenze conoscitive e di ottimizzare le risorse disponibili.

Tra le criticità della ricerca clinica indipendente, una delle principali è rappresentata dal problema delle risorse. In tal senso, i passaggi fondamentali sono costituiti dalla definizione dei costi da sostenere per una ricerca indipendente, dalla relazione tra le risorse necessarie e l'accuratezza metodologica con la quale gli studi vengono pianificati e realizzati, e dalla ricerca attiva di fondi a sostegno di tali studi. In Italia esistono molti Enti, Istituzioni e Ministeri che finanziano la ricerca clinica, tra i quali il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) e il Ministero della Salute. Per fronteggiare il problema dei finanziamenti pubblici a disposizione della ricerca clinica indipendente, con risorse glo-

balmente inadeguate, ciò che probabilmente serve è un cambiamento culturale: partendo dal presupposto che la ricerca non rappresenta uno spreco di risorse e che, diversamente, può rappresentare un buon investimento, è necessario garantire che le procedure con cui vengono selezionati i progetti scientifici da finanziare vengano messe in atto in modo rigoroso (chi presenta, chi giudica e chi verifica il giudizio). In questa ottica, risulta cruciale identificare precocemente e valutare con estrema attenzione i protocolli di sperimentazioni cliniche potenzialmente irrilevanti per il progresso delle conoscenze, ma che rischiano di alimentare gli sprechi della ricerca.

In aggiunta, è quanto mai urgente un più efficiente coordinamento nazionale che consenta di ottimizzare e finalizzare le risorse messe a disposizione, per esempio coagulando iniziative con origine diversa ma obiettivo comune, al fine di aumentarne il potenziale impatto conoscitivo. In questo senso, diventa molto utile il ruolo delle banche dati per la registrazione degli studi clinici, così come quello delle Società Scientifiche che possono concentrare le iniziative e promuovere collaborazioni interdisciplinari.

In Italia, non si può più prescindere da una ricerca attiva e costante di fondi per sostenere adeguamenti a livello di personale e infrastrutturale, che servono a garantire un più efficiente sistema per la ricerca clinica. Pur comprendendo le difficoltà economiche contingenti, è auspicabile un incremento complessivo e una maggiore regolarità di distribuzione dei finanziamenti istituzionali alla ricerca clinica. La disponibilità di fondi adeguati rappresenta, infatti, anche un requisito indispensabile per lo sviluppo di reti di ricerca nel nostro Paese.

La ricerca clinica non può più essere intesa secondo dinamiche puramente nazionali, ma necessita di un confronto con le opportunità proposte da una dimensione delle attività sempre più globalizzata. Pertanto, i promotori di ricerca clinica devono privilegiare la creazione di reti di cooperazione, utili alla realizzazione di progetti di ampio respiro, e spesso requisito necessario per partecipare a concorsi e bandi internazionali di finanziamento. In relazioni a questi ultimi, in particolare a livello europeo, va sottolineato come generalmente il nostro Paese contribuisca economicamente alla costituzione dei fondi di ricerca più di quanto non riesca a beneficiarne.

A prescindere dalle difficoltà, per lo sviluppo della ricerca è sempre più necessario che si realizzino proficue collaborazio-

ni: in tale prospettiva, il dialogo e l'integrazione tra pubblico e privato sono punti cruciali che dovranno necessariamente trovare una sintesi per valorizzare le capacità intellettuali e consentire il trasferimento di know-how. È sempre meno frequente che una sola impresa abbia al suo interno le risorse per svolgere nel modo più competitivo tutti i passaggi del lungo processo di ricerca e sviluppo. Per questo le nuove scoperte devono uscire dai confini aziendali ed essere sviluppate in rete, coinvolgendo una serie di soggetti diversi in grado di ottimizzarne ogni fase. Allo stesso tempo, nel sistema di ricerca pubblica mancano spesso le esperienze e le competenze di sviluppo su larga scala, gestione e industrializzazione delle innovazioni, condizioni necessarie per rendere fruibili i risultati delle ricerche. Per un Paese che compete, la ricerca e l'innovazione meritano di essere finalizzate, e per perseguire questo obiettivo è necessario implementare un circuito virtuoso che porti a migliorare la collaborazione tra pubblico e privato.

Oggi è a tutti evidente, su scala mondiale, che la ricerca di base si sviluppa a un ritmo assai superiore rispetto a quello della ricerca clinica. Per fare ricerca clinica realmente innovativa e trasferibile non è sufficiente limitarsi al consueto percorso che, partendo dalla ricerca preclinica, arriva a identificare nuovi test diagnostici, nuove strumentazioni e nuove terapie. Infatti, cercare di fornire risposte ai quesiti irrisolti nella clinica si è dimostrato essere molto più produttivo nel rendere attuale l'innovazione. Questo processo consente di ottimizzare l'utilizzo di innovazione scientifica e tecnologica per affrontare reali bisogni clinici. Condizione necessaria per fare autentica ricerca traslazionale in una struttura di ricerca è avere al proprio interno unità funzionali e laboratori gestiti da professionisti della ricerca avanzata, in modo da permettere una più agevole condivisione di tecnologia, metodologia e know-how fra ricerca di base, ricerca traslazionale e ricerca clinica altamente innovativa.

La ricerca traslazionale necessita di un approccio collaborativo fra professionisti con competenze che vanno dalla genomica alla proteomica, alla farmacologia, alla chimica farmaceutica, alla biologia cellulare, ai modelli animali, agli studi epidemiologici, diagnostici e terapeutici, alla gestione dei pazienti e alla sanità pubblica. Per raggiungere questo obiettivo, è necessario sostenere un sistema bidirezionale che, in maniera concreta e strutturata, vada dal laboratorio al letto del malato e dal letto del malato al laboratorio.

### Bibliografia di riferimento

- Atti del Convegno Nazionale - La ricerca indipendente in Italia. A 5 anni dal decreto sugli studi "non profit". *Ital J Med* 2010, Volume 4, Supplemento.



# 9

## LA RICERCA CLINICA NEL CONTESTO INTERNAZIONALE

*Ennio Tasciotti, Professore Ordinario, Methodist Hospital Research Institute di Houston, Texas (USA)*

- Il panorama del finanziamento americano per la ricerca e l'innovazione scientifica, in ambiti che spaziano dalla ricerca di base, a quella multidisciplinare, a quella traslazionale, clinica e applicata, rappresenta un importante modello a cui attingere per la ricchezza e la varietà di opportunità, modalità e meccanismi che lo contraddistinguono.
- I meccanismi di supporto alla ricerca vigenti negli USA sono caratterizzati dall'abbondanza delle scadenze di sottomissione dei progetti di ricerca, che non si limitano a un'unica data annua ma ricorrono con cadenza trimestrale. Questo permette di avere più opportunità di finanziamento per un'idea progettuale, o comunque di ottenere i commenti dei revisori per poter poi risottomettere la proposta al ciclo successivo senza attendere tempi lunghi.
- Sarebbe auspicabile implementare l'approccio, già ampiamente diffuso negli Stati Uniti, secondo cui alla ricerca dello scienziato e del clinico viene immediatamente allineata l'attività di indagine da parte dei team del trasferimento tecnologico e degli esperti di commercializzazione delle tecnologie biomediche. Diversi centri di ricerca, ospedali e parchi scientifici dovrebbero dunque investire risorse per la creazione di spazi e servizi condivisi di trasferimento tecnologico e legati a piccole e grandi imprese che già operano nel settore e che conoscono bene il mercato e le opportunità che esso può offrire.
- L'interazione precoce fra realtà pubbliche e private ha il vantaggio di creare un sistema di conoscenza e fiducia reciproca e di promuovere una dinamica di mutuale beneficio. In questa ottica è molto importante assicurarsi che non ci siano immediati conflitti di interessi legati alla partecipazione economica del medico e del ricercatore coinvolti nella ricerca, ma è anche importante evitare un accanimento inutile nei confronti di medici e ricercatori in quanto essi, attraverso il loro contributo, sono parte fondamentale dell'attività di avanzamento clinico e del progresso delle tecnologie mediche.

Il panorama del finanziamento americano si contraddistingue da quello italiano per la ricchezza e varietà di opportunità, modalità e meccanismi. A questo va aggiunta anche la grande abbondanza di agenzie che supportano la ricerca e l'innovazione in ambiti disparati che spaziano dalla ricerca di base, a quella multidisciplinare, a quella traslazionale, clinica e applicata. In generale negli Stati Uniti esistono tre fonti principali di finanziamento alla ricerca: federali, governative e locali.

La più importante fonte federale di supporto è il *National Institutes of Health* (NIH) che presiede all'avanzamento di tutti gli aspetti della ricerca biomedica. Il NIH esercita il suo controllo sullo stato di avanzamento della conoscenza negli ambiti della biologia, della fisiologia e della patologia attraverso 27 istituti e centri separati che svolgono la loro missione in diverse aree della ricerca biomedica.

Il NIH supporta diversi programmi attraverso modalità di finanziamento contraddistinte da sigle (serie): per assegni di ricerca (serie R), Premi per lo sviluppo della carriera (serie K), Formazione alla ricerca e borse di studio (serie T & F), Programma di sovvenzioni per progetti/centri (serie P), Sovvenzioni alle risorse (varie serie), Programmi Trans-Istituti (serie U). In generale, mentre queste serie supportano preferenzialmente ricerche di base e prettamente accademiche, esistono chiamate speciali e opportunità di finanziamento mirate a tipi diversi di ricerca più vicini ai temi clinici traslazionali e d'innovazione biomedica. Tra questi vale la pena menzionare il ruolo dei finanziamenti che supportano la ricerca multidisciplinare mirata non tanto alla comprensione dell'origine di una malattia o alla spiegazione dei meccanismi molecolari alla base di una funzione fisiologica o di una disfunzione patologica, quanto piuttosto a sostenere quei progetti che hanno come obiettivo lo sviluppo di terapie e approcci integrati mirati alla risoluzione del problema clinico.

Per quel che riguarda i progetti di ricerca applicata e traslazionale, le più sostanziali e sostanziose fonti di finanziamento e supporto governativo riportano al Ministero della Difesa. Il Ministero della Difesa sponsorizza una grande varietà di temi legati ai bisogni della nazione nei settori della supremazia militare e tecnologica e in quella delle infrastrutture e dei materiali relativi alle più svariate aree della biologia e della medicina. Questi progetti devono essere giustificati per

la loro importanza e ricaduta sulla sicurezza nazionale, sul supporto al personale militare, sull'incremento dei processi medici e clinici del Paese, e sui nuovi materiali e ritrovati biomedicali che potrebbero avere impatto per il benessere ultimo della popolazione civile. Ciò fa sì che una vasta gamma di progetti scientifici possa essere presa in considerazione per finanziamenti, anche corposi, anche quando l'approccio e le finalità non sono immediatamente di ricaduta sanitaria o clinica. In molti di questi progetti è data particolare attenzione all'interazione tra gruppi multidisciplinari e ad approcci integrati che hanno come obiettivo la traslazione delle scoperte scientifiche. Tra le molte agenzie di finanziamento vale la pena ricordare il Pentagono, che attraverso la sua struttura interna denominata DARPA (*Defense Advanced Research Projects Agency*) ha la missione di supportare progetti di base la cui *proof of concept* ha la capacità di confutare dogmi fondamentali nelle aree del sapere che influenzano medicina e chirurgia. Il *Veteran Affairs* copre tutti i tipi di bisogni di salute che riguardano i soldati che hanno servito per l'esercito americano. La MRMC (*Medical Research and Materiel Command*) promuove lo sviluppo di nuove tecnologie e materiale sanitario, con responsabilità di ricerca medica, acquisizione e gestione della logistica medica innovativa. La *Military Operational Medicine Research Program* (MOMRP) si occupa di sviluppare contromisure biomediche efficaci contro gli stress operativi e di prevenire lesioni fisiche e psicologiche durante l'addestramento e le operazioni militari, al fine di massimizzare la salute, la prontezza e le prestazioni dei soldati. Infine va menzionata la *Congressionally Directed Medical Research Programs* (CDMRP) del Dipartimento della Difesa, che sostiene la comunità della ricerca medica e scientifica nello sforzo di colmare le lacune della ricerca, finanziando progetti ad alto impatto, rischio elevato e guadagno elevato, e promuovendo la ricerca medica che altre agenzie potrebbero non avventurarsi a finanziare. Questa agenzia è suddivisa in 30 aree tematiche create negli anni in risposta ai bisogni del corpo militare e alle richieste dei civili e dei cittadini americani.

I temi generali che possono usufruire di un supporto sono molto vari perché comprendono qualunque tipo di malattia che possa interessare il corpo militare americano, ma possono riguardare anche patologie, disturbi e sindromi che possono affliggere i veterani dell'esercito, per esempio tumori, malattie cardiovascolari, metaboliche (diabete), neuro-

degenerative ecc. È bene quindi sottolineare che, seppure l'argomento della ricerca finanziata debba avere un senso per la componente militare, sono moltissime le ovvie ricadute per la popolazione civile che finisce per beneficiare dei risultati di questi investimenti e progetti.

Il ricco panorama di meccanismi di finanziamento prevede non solo ricerche ad alto rischio che non richiedono disponibilità di dati preliminari e che tipicamente ricevono finanziamenti ridotti (fino a \$250K), ma anche progetti multicentrici di ampie dimensioni (finanziamenti fino a \$20M) che invece richiedono un preesistente sostanziale sviluppo delle tecnologie proposte e prove tangibili del livello di maturità delle tecnologie durante la fase di avanzamento di un programma (*readiness traslazionale* – TRL). L'uso di TRL consente discussioni coerenti e uniformi sulla maturità tecnica tra i diversi tipi di tecnologia, sulla base di una valutazione effettuata durante un *Technology Readiness Assessment* (TRA) che tiene conto dei concetti generali del programma, dei requisiti tecnologici e delle capacità dimostrate dal sistema innovativo proposto. I TRL si basano su una scala da 1 a 9, classificando con livello 9 la tecnologia più matura. Queste classi identificano in maniera oggettiva lo stato di avanzamento di una tecnologia medica e di un progetto di intervento clinico prima che questi possano passare allo sviluppo industriale e commerciale o all'implementazione nella pratica clinica e chirurgica. In particolare, nell'ambito specifico della sperimentazione clinica, vale la pena ricordare che il Dipartimento della Difesa può supportare anche trial clinici di fase 1, e aiutare i ricercatori nelle interazioni con la *Food and Drug Administration* (FDA) per predisporre la documentazione di supporto (regolatoria e gestionale) a un progetto applicativo e traslazionale.

Esistono inoltre tipologie di progetto e finanziamento che non sono riferibili agli ambiti accademici e agli ospedali, ma che sono esclusivamente accessibili a piccole *start-up company* e *spin-off* con un basso numero di impiegati (meno di 20), e ciò con la finalità di aiutare l'imprenditoria scientifica e l'innovazione biomedica. È molto importante anche sottolineare che il livello di supervisione e controllo esercitato dalle diverse agenzie americane differisce per intensità e minuziosità, in quanto il NIH non richiede un dettagliato riscontro dell'utilizzo dei fondi rispetto alle milestones presentate, mentre molti dei progetti del Dipartimento della Difesa

vengono inquadrati da un punto di vista amministrativo come dei contratti che richiedono un rapporto costante di avanzamento dei lavori per accedere alla elargizione della futura quota di finanziamento. Una importante nota distintiva tra i meccanismi di supporto alla ricerca vigenti negli USA e quelli italiani è l'abbondanza delle scadenze di sottomissione dei progetti di ricerca, che non si limitano a un'unica data annua ma ricorrono regolarmente con cadenza trimestrale. La ricchezza di opportunità di finanziamento provenienti da diverse agenzie e la frequenza dei bandi consentono così di diversificare il target delle proprie applicazioni e di avere più opportunità di ottenere il successo per un'idea progettuale, o anche semplicemente di ottenere i commenti dei revisori per poter poi risottomettere la proposta al ciclo successivo senza attendere tempi lunghi.

L'impostazione del finanziamento pubblico e privato alla ricerca clinica e preclinica negli Stati Uniti d'America è basata su metriche e modalità che tengono conto dell'impatto che lo studio potrebbe avere sulla vita dei pazienti e sulla gestione di malattie per le quali esistono significativi *unmet needs*. Se uno studio con connotazione di ricerca di base propone una nuova teoria che sposta i paradigmi e i dogmi alla base di un determinato campo di ricerca, cambiando il modo in cui un intero settore di questo campo potrebbe poi evolvere, quel progetto riceverà molta attenzione grazie alla sua alta significatività, anche se magari la sua fattibilità si presenta complessa o incerta. Se il progetto è di natura tecnica, la sua importanza viene giudicata dall'impatto che potrebbe avere sull'avanzamento dell'intero settore grazie al progresso dal punto di vista tecnico, metodologico o di procedura analitica.

In linea generale, vengono preferiti e premiati i progetti che vanno al di là dell'interesse e della specializzazione del singolo ricercatore o del singolo centro, e che fondano invece la loro forza sull'interazione fra più soggetti e più strutture, e che portano alla luce elementi di interesse per diversi settori della ricerca. Da qui deriva necessariamente l'esigenza di creare team multidisciplinari che includano esperti e capacità di diversa natura. È in questo senso fondamentale la presenza della componente clinica, che rappresenta non solo il fruitore finale della tecnologia sviluppata o delle nuove teorie dimostrate, ma

deve essere componente determinante per l'elaborazione dell'ipotesi iniziale di progetto. Questo significa che il ruolo dello scienziato, in passato centrale, diventa ora di supporto e sostegno al bisogno del clinico di sviluppare e avanzare la pratica medica. I benefici legati a questo tipo di cambiamento sono innumerevoli. La presenza del clinico nella definizione delle ipotesi, degli obiettivi e delle modalità di ricerca ha la capacità di incrementare il senso ultimo dello scopo della ricerca stessa, dal momento che nessuno meglio del clinico, sia esso chirurgo o medico curante, conosce quelle che sono le necessità più impellenti del paziente e le priorità con cui affrontare i problemi ancora aperti nel settore di propria pertinenza.

L'ulteriore vantaggio di lavorare con i medici è la loro conoscenza diretta della pratica clinica e delle specifiche particolarità dei problemi da risolvere. Ciò permette di selezionare modelli animali o cellulari più vicini a quelli della malattia o del paziente. Altresì importante è la capacità del team multidisciplinare di interpretare i dati e di identificare le metriche di giudizio secondo i parametri più vicini a quelli della clinica. Infine, soprattutto per quanto riguarda la ricerca clinica legata alla generazione di nuove molecole terapeutiche, di nuovi dispositivi di rilascio del farmaco, di nuove terapie cellulari o di altri approcci di medicina rigenerativa, ricostruttiva o riparativa basati sull'utilizzo di device o impianti chirurgici, il medico rappresenta anche il fruitore finale, e di conseguenza può aiutare moltissimo nella definizione delle proprietà più importanti che tali soluzioni devono possedere.

Questo tipo di ricerca che alimenta il ciclo dell'innovazione biomedica ha delle variabili uniche e degli aspetti particolari che la differenziano da altri tipi di ricerca quali quella scientifica di base, e sono legati all'assistenza al paziente, all'analisi della qualità della prestazione medica, e alla valutazione dell'outcome terapeutico o chirurgico: da tutto ciò nasce l'identificazione dei bisogni clinici. A questo processo iniziale di identificazione degli *unmet needs* segue una fase di ricerca nel laboratorio, e tipicamente una serie di studi in vitro su colture cellulari o di sperimentazioni nel piccolo animale. Questi studi seguono poi una serie di investigazioni caratterizzate da maggiore accuratezza sperimentale e supportate da una documentazione minuziosa. In particolare, il materiale da testare (sia esso una molecola terapeutica, un

sistema di rilascio del farmaco o un device medico impiantabile) dovrà essere sintetizzato o prodotto secondo dei criteri stringenti definiti *Good Manufacturing Practice* (GMP). Questo prevede la creazione di una serie di precise istruzioni per ciascuna delle fasi di realizzazione del composto in esame. Queste istruzioni (anche note come *Standard Operating Procedure*, SOP) raccolgono con dovizia di particolari tutti gli aspetti critici che sono necessari all'ottenimento del più elevato grado di riproducibilità sperimentale, in modo da minimizzare le variazioni dovute all'operatore che effettua l'esperimento, o alle variabili legate all'ambiente in cui viene effettuato l'esperimento (tipo di strumento usato, acquisizione di reagenti ecc.). Una volta ottenuti questi materiali GMP, segue una seconda fase sperimentale mirata alla comprensione degli effetti terapeutici del materiale in esame. Questa sperimentazione prevede spesso l'utilizzo di modelli animali che vengono realizzati secondo i principi della *Good Laboratory Practice* (GLP). Queste procedure sono mirate a garantire la qualità e l'integrità degli studi di laboratorio preclinici. Questa fase è di centrale importanza per la traslazione della ricerca fino al letto del paziente. È infatti necessario avere da subito un'idea ben precisa del tipo di analisi e di valutazione funzionale che dovrà essere condotta per caratterizzare la nuova tecnologia medica, in modo tale da poter definire da subito i modelli più appropriati sui quali testare il prodotto. Se non appropriatamente definite sin dall'inizio, la maggior parte delle ricerche terminano qui e fanno molta fatica ad arrivare alla fruizione da parte del paziente. A questa fase di scoperta e di identificazione delle soluzioni innovative segue quella che viene definita la "Death Valley" dell'innovazione biomedica, ossia quella fase in cui gli studi devono muoversi dal laboratorio dello scienziato e approdare in spazi più elettivi dove è possibile realizzare la manifattura del materiale biomedicale o la sintesi del farmaco secondo le norme e gli standard della GMP.

In merito alla scelta del progetto da affrontare, è anche importante ricordare quanto sia critico prevedere un'analisi dei costi-benefici della tecnologia o del farmaco da sviluppare rispetto al resto delle tecnologie e trattamenti già presenti in quel campo. È quindi fondamentale che, sin dalle prime battute, alla ricerca dello scienziato e del clinico venga allineata l'attività di indagine da parte dei team



del trasferimento tecnologico e degli esperti di commercializzazione delle tecnologie biomediche. Questo tipo di approccio permette per esempio di evitare la delusione dovuta al fatto che anni di ricerca portino a una scarsa, o nulla, brevettabilità della scoperta perché non era stata fatta a monte un'analisi accurata delle tecnologie preesistenti nel campo. Riuscire a conoscere e a mappare in maniera capillare il panorama di brevetti già esistenti in un determinato ambito permette di raffinare i protocolli di ricerca, la composizione della tecnologia o declinare l'applicazione di un concetto verso aree ancora vergini dal punto di vista di inventività e proprietà intellettuale. Allo stesso tempo è necessario iniziare precocemente a stimare la possibilità reale di commercializzare quella tecnologia, o attraverso canali preesistenti poiché sono già disponibili tecnologie simili, o con la creazione di nuove linee di distribuzione. È quindi immaginabile un futuro prossimo nel quale diversi centri di ricerca, ospedali e parchi scientifici investano risorse per la creazione di spazi e servizi condivisi di trasferimento tecnologico e legati a piccole e grandi imprese che già operano nel settore e che conoscono bene il mercato e le opportunità che esso può offrire.

Questo tipo di approccio è già ampiamente diffuso negli Stati Uniti dove una forte integrazione tra pubblico e privato ha portato alla più rapida traslazione della ricerca in clinica. La possibilità di siglare dei contratti basati su *"right of first refusal"*, in cui la grande azienda in cambio di un servizio o dell'offerta del proprio expertise o dell'utilizzo delle proprie risorse ottiene il diritto di valutare per prima l'acquisizione della tecnologia o il licenziamento del brevetto, è molto comune e ormai ben strutturata. Questo riguarda non solo aziende che sviluppano farmaci ma per esempio anche aziende che sviluppano tecnologie mediche impiantabili. L'interazione precoce fra realtà pubbliche e private ha il vantaggio di creare un sistema di conoscenza e fiducia reciproca e di promuovere una dinamica di mutuale beneficio. Da un lato infatti, per la piccola-media-grande impresa biomedicale e farmaceutica si realizza l'opportunità di valorizzare i servizi ospedalieri, le conoscenze dei medici e le coorti di pazienti trattati negli ospedali per testare i prodotti della ricerca. Dall'altro, l'ospedale e il centro di ricerca possono beneficiare delle risorse generate dai cosiddetti contratti di ricerca sponsorizzata, con i quali l'azienda commissiona aspetti particolari della ricerca che possono o debbono essere fatti nelle strutture esterne all'azienda

stessa. In questa ottica è molto importante assicurarsi che non ci siano immediati conflitti di interessi legati alla partecipazione economica del medico e del ricercatore coinvolti nella ricerca, ma è anche importante evitare un accanimento inutile nei confronti del medico e del ricercatore in quanto essi, attraverso il loro contributo, sono parte fondamentale dell'attività di avanzamento clinico e del progresso delle tecnologie mediche.

L'aspetto economico legato al costo del trattamento e alle spese che l'individuo o il sistema nazionale devono sostenere rappresenta un fattore sempre più importante nell'ambito dell'assistenza sanitaria, e che può indirizzare impostazione e obiettivi dei progetti di ricerca e sviluppo. Anche in questo caso il modello anglosassone, basato sull'assicurazione privata, e quello universalistico italiano si caratterizzano per significative differenze. Nel sistema americano non sono solo gli ospedali e i medici a decidere cosa potrà essere rimborsato e quale è il valore dell'innovazione tecnologica, ma un ruolo fondamentale lo hanno le assicurazioni che spesso utilizzano algoritmi basati sul recupero dei costi, sul numero del bacino di pazienti, sulla durata del trattamento, e sulla quantità di costi futuri risparmiati rispetto al caso in cui il paziente non fosse stato trattato.

Con le nuove leggi americane riguardanti il sistema sanitario vengono penalizzati i ricoveri successivi alla prima ospedalizzazione. Le assicurazioni contestano sempre di più le spese legate alle complicazioni insorte dopo il primo trattamento. Questo ha l'effetto spesso controintuitivo di portare l'ospedale e il medico a prescrivere un numero esagerato di test e un numero superiore di medicinali e trattamenti rispetto a quanto strettamente necessario, per ridurre il rischio di successive complicazioni. In Italia invece il bilancio di un ospedale è fatto sui costi, includendo tutti i fattori produttivi, le spese e i ricavi, e cercando di rispettare il tetto di finanziamento massimo assegnato dal sistema nazionale. Mentre il sistema italiano premia l'efficienza ospedaliera, il sistema americano premia il ricavo finanziario. Anche per questi aspetti di ordine generale, le informazioni provenienti dalla ricerca e le soluzioni da essa proposte possono ricoprire un significato particolarmente importante per il funzionamento e la sostenibilità dei sistemi sanitari.





# Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia

**Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente:  
dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale**

Nel nostro Paese, ad oggi, non è disponibile un dato completo sull'entità del finanziamento pubblico e privato per la ricerca clinica.

Il Libro Bianco nasce con l'obiettivo di sottolineare il valore della ricerca clinica indipendente in Italia, la sua importanza per il Sistema Salute e il Sistema Paese, e le prospettive di sviluppo anche in contesti internazionali.

La pubblicazione pone inoltre l'attenzione sul tema della gestione trasparente e libera da pregiudizi dei conflitti di interessi, necessaria per non limitare le potenzialità scientifiche e sociali della ricerca sanitaria.