



# La ricerca biomedica e il rapporto pubblico- privato

**Barriere, opportunità ed esperienze**

A cura di  
**Gualberto Gussoni e Sergio Scaccabarozzi**

**edra**



# La ricerca **biomedica** e il rapporto **pubblico- privato**

**Barriere, opportunità ed esperienze**

A cura di

**Gualberto Gussoni\*** e **Sergio Scaccabarozzi\*\***

\*Direttore Scientifico FADOI

\*\*Direzione Scientifica, Gestione Operativa della Ricerca,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia





Copyright © 2021 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  
appresta 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 novembre 2021

# INDICE

<b>Presentazione</b> .....	<b>V</b>
Francesco Frattini; Fausto Massimino	
<b>Prefazione</b> .....	<b>VII</b>
Gualberto Gussoni; Sergio Scaccabarozzi	
<b>1. Rapporto pubblico-privato per la ricerca biomedica in Italia: tra ideologia, barriere e opportunità</b> .....	<b>1</b>
Alessandro De Nicola	
<b>2. Il quadro normativo della collaborazione pubblico-privato in sanità in Italia, tra ricerca e assistenza</b> .....	<b>7</b>
Renato Balduzzi; Davide Servetti	
<b>3. Valore geopolitico della ricerca sanitaria: la “diplomazia dei vaccini”</b> .....	<b>15</b>
Alessandro Colombo	
<b>4. Lo Stato come imprenditore farmaceutico. Dal <i>risk sharing</i> in fase di prezzo/rimborso al <i>research and development risk sharing</i></b> .....	<b>19</b>
Luca Pani	
<b>5. Fare network e sinergia in ricerca per creare innovazione, impresa e valore. In Italia si può?</b> .....	<b>27</b>
Arexpo - Human Technopole - IRCCS Galeazzi	
<b>6. La ricerca costa: come finanziarla e valorizzare le risorse</b> .....	<b>33</b>
Manuela Battaglia; Annamaria Merico; Michela Gabaldo; Carlo Mango	
<b>7. Responsabilità sociale e sostenibilità: esperienza di collaborazione Eni-IRCCS S. Matteo Pavia per la gestione delle emergenze attuali e future</b> .....	<b>41</b>
Carlo Nicora; Filippo Uberti	
<b>8. Le sfide del Regolamento Europeo per la sperimentazione clinica: ricerca profit, no profit e collaborativa</b> .....	<b>47</b>
Dario Manfellotto; Carmine Pinto; Giuseppe Remuzzi; Angela Damato; Alessandra Mancino; Marco Vignetti	
<b>9. La prospettiva del cittadino/paziente: dall’esperienza della pandemia, fra paure e speranze, diffidenza e fiducia</b> .....	<b>55</b>
Anna Lisa Mandorino	

*Si ringraziano*  
*Stefania Frasson (Centro Studi FADOI)*  
*per il prezioso contributo nella revisione dei contenuti del Libro,*  
*e Susanna Garofalo (Edra)*  
*per il fondamentale coordinamento editoriale*

# PRESENTAZIONE

Anche nel 2021 Fondazione Roche ha deciso di sostenere la redazione e la pubblicazione del Libro Bianco per la ricerca, giunto alla seconda edizione e curato da FADOI e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, che quest'anno riguarda la ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato. Si tratta di un tema di grande interesse per Fondazione Roche, che, tra i suoi obiettivi prioritari, si prefigge anche quello di incentivare la ricerca, e in particolare quella indipendente, che viene originata ed elaborata direttamente dalle strutture sanitarie, senza che ciò debba necessariamente escludere il sostegno da parte di soggetti privati.

Si può anzi affermare che proprio la realizzazione di una partnership pubblico-privato corretta ed equilibrata può stabilire una collaborazione virtuosa e favorire lo sviluppo della ricerca biomedica, a vantaggio di tutti gli interessi coinvolti – dal rafforzamento del SSN, alla migliore tutela dei pazienti, sino al beneficio per l'impresa –, che però devono essere individuati e disciplinati a priori in modo trasparente.

Nella precedente edizione il Libro Bianco si era soffermato su alcuni ostacoli che si frappongono alla valorizzazione della ricerca, individuando, ad esempio, nella normativa italiana sul conflitto di interessi approvata nel 2019 un vincolo in tal senso, e aveva quindi contribuito ad alimentare il dibattito critico che, successivamente, aveva condotto a una modifica legislativa e al significativo ridimensionamento dell'impatto di una disciplina che rischiava di penalizzare le sperimentazioni cliniche ben più di quanto ne garantisse l'imparzialità.

Occorre però rilevare che il contesto entro cui si dovrebbe realizzare il rapporto virtuoso tra pubblico e privato continua a esibire dosi tutt'altro che modiche di burocrazia, che – in aggiunta ai suoi tratti fisiognomici tradizionali, quale ad esempio la molteplicità dei Comitati Etici che devono approvare gli studi clinici – riesce sempre ad assumere

connotazioni originali e, nel contempo, invariabilmente idonee a inceppare la realizzazione razionale ed efficiente della ricerca biomedica.

Così, nel 2020, proprio quando la pandemia esigevo uno sforzo congiunto tra strutture sanitarie e imprese per la finalizzazione di studi che consentissero la migliore valutazione dei test anti-CoViD-19, si è ipotizzato a livello giurisprudenziale che l'attuazione delle sperimentazioni debba essere subordinata all'applicazione della normativa sugli appalti pubblici, e che quindi la partnership pubblico-privato non possa essere instaurata sulla base di una sola valutazione di competenza scientifica e di adeguatezza strutturale.

Nella stessa direzione, si possono citare le difficoltà, per le imprese come anche per il settore pubblico, di utilizzare per finalità di ricerca i dati di *real world evidence* generati nell'esperienza clinica delle strutture sanitarie, difficoltà causate dall'incertezza interpretativa e applicativa conseguente alla pluralità di provvedimenti normativi e di *soft law*, anche in materia di privacy, che provengono da fonti tanto disparate quanto convergenti nello scoraggiare la programmazione di una credibile attività di accesso ed elaborazione dei *big data* da parte dei privati. D'altra parte, a costruire una barriera difficilmente superabile contribuisce anche il vincolo tecnologico, rappresentato dalla molteplicità di piattaforme di ospedali e Regioni, all'interno delle quali la raccolta organica dei dati e la loro fruibilità sono rese talora impraticabili dalla reciproca incompatibilità o dall'assenza di interconnessione.

In questo contesto sembra difficilmente realizzabile un'esperienza virtuosa e di portata epocale come quella che negli Stati Uniti e in altre nazioni europee ha portato allo sviluppo e all'approvazione dei vaccini anti-CoViD-19, grazie a una partnership pubblico-privato fondata sulla condivisione degli obiettivi e sulla comune assunzione dei rischi.

Tuttavia, non si può trascurare l'enorme opportunità rappresentata dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), non soltanto per l'accesso ai fondi straordinari che esso garantisce a favore del Paese, ma anche per l'apertura di credito che viene offerta nei confronti della collaborazione tra pubblico e privato, individuata come cruciale per l'evoluzione tecnologica, strategica e culturale dell'Italia.

La ricerca biomedica e la sua modalità di realizzazione virtuosa e plurale devono quindi essere considerate nella prospettiva proposta dal PNRR, alla luce dell'opportunità eccezionale di porre all'attenzione collettiva l'autentico rafforzamento del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e i diritti del cittadino, evitando di sprecare la tragica opportunità della pandemia, per parafrasare le parole di Papa Francesco.

Grazie al contributo di esperti autorevoli e alla scelta di tematiche generali e di esperienza concrete, il Libro Bianco "La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato" cerca dunque di inserirsi all'interno di questo dibattito più ampio che, riguardando la ridefinizione del sistema salute e coinvolgendo anche le Istituzioni, non può essere estraneo alle finalità di Fondazione Roche.

È nostro auspicio che anche questa iniziativa possa minimamente contribuire a valorizzare la ricerca biomedica e le potenzialità che può assicurare la collaborazione tra pubblico e privato, a beneficio del SSN, dei cittadini e dunque di ognuno di noi.

**Francesco Frattini\* e Fausto Massimino\*\***

*\*Segretario Generale Fondazione Roche*

*\*\*Direttore Generale Fondazione Roche*

## PREFAZIONE

Parlare di “collaborazione pubblico-privato” per il progresso sociale, economico, culturale e biomedico è una espressione di maniera o un’esigenza?

Viviamo un’epoca nella quale ai concetti più scontati, *politically correct* e spesso vacui viene concesso ampio spazio nei canali di comunicazione, laddove invece temi con potenziale significativo impatto sulla vita delle persone, e che richiedono declinazione e analisi più approfondite, rimangono ai margini del dibattito. Probabilmente il tema dei rapporti fra pubblico e privato nei diversi settori della vita sociale, anche in relazione alla complessità delle dinamiche che lo riguardano, appartiene a questa seconda categoria. Ma le sfide crescenti che il nostro mondo deve affrontare, anche drammatiche e per certi versi imprevedibili come la pandemia CoViD-19, rendono probabilmente ineludibile perseguire una logica di sempre maggiore collaborazione/sinergia fra le forze e le risorse disponibili, siano esse di carattere pubblico o privato, individuando le modalità perché questo si possa efficacemente realizzare. A conferma di ciò, il tema dei rapporti fra pubblico e privato è stato anche dibattuto e sviluppato, nella seconda parte del 2021, all’interno dei lavori del G20 a presidenza italiana, così come è stata condivisa l’opportunità di valorizzare tali collaborazioni nel contesto di uno scenario di maggior coordinamento strategico e operativo fra i Ministeri economici e della sanità. Queste sono le premesse che ci hanno convinto ad affrontare la sfida di un Libro Bianco dedicato all’argomento dei rapporti pubblico-privato, mettendolo in particolare in relazione al tema della ricerca biomedica, in questo momento attuale come forse mai lo è stato.

Parlare di rapporti pubblico-privato non può che evocare concetti quali “investimento”/“crescita”/“sviluppo” e, quale che sia il settore oggetto di analisi, appare inappropriato decontestualizzare i relativi ragionamenti rispetto all’ambito territoriale di riferimento. Come anche

sottolineato nel recente Piano Nazionale per la Ripresa e la Resilienza (PNRR), l’Italia è un Paese che più di altri, a livello europeo, ha negli ultimi decenni sofferto in termini di crescita e di investimenti. In particolare, tra il 1999 e il 2019 in Italia il Prodotto Interno Lordo (PIL) è cresciuto del 7,9% vs 30,2% della Germania, 32,4% della Francia e 43,6% della Spagna. Nello stesso periodo gli investimenti totali nel nostro Paese sono cresciuti del 66%, a fronte del 118% della zona Euro. Nello specifico settore della Ricerca e Sviluppo (R&S), sappiamo che l’Italia investe, per tutti i settori, complessivamente circa l’1,4% del PIL vs il 2,07% della media europea (il delta corrisponde a circa 13 miliardi di euro all’anno), e ciò a fronte di un livello ottimale che la comunità internazionale stima debba essere almeno del 3%. La quota relativa di questo 1,4% del PIL tradizionalmente dedicata alla “promozione e protezione della salute” corrisponde a circa il 10%, sostanzialmente la stessa cifra che l’Italia riserva alla “esplorazione e utilizzazione dello spazio”.

La questione risulta ancora più complessa poiché, a differenza di quanto si possa pensare, la quota di partecipazione pubblica sul totale dei finanziamenti per R&S è tendenzialmente superiore, per l’Italia, rispetto a quella degli altri principali Paesi occidentali. Il problema è dunque che le risorse dedicate agli investimenti in R&S, pubbliche o private che siano, sono complessivamente sottodimensionate in termini assoluti, e nello specifico del settore pubblico, in maniera non equilibrata rispetto alla spesa corrente che risulta invece in linea con quella degli altri Paesi europei.

È peraltro anche evidente che il tema non può limitarsi a una seppur rilevante disanima quantitativa, ma dovrebbe tener conto anche degli aspetti qualitativi. Per esempio, dove dovrebbero indirizzarsi gli investimenti? Per rimanere su un piano generale, nel caso del settore privato la risposta parrebbe piuttosto semplice: “dove esiste opportunità di profitto e quindi possibilità di crescita e maggiore competitività”.

Per l'ambito pubblico una risposta altrettanto semplice potrebbe essere "dove investe il privato" (così difficilmente si sbaglia), ma non possiamo tuttavia dimenticare che come compito del pubblico vi è anche quello di garantire lo sviluppo di settori a bassa redditività economica ma ad elevato significato sociale. I quesiti sono pertanto probabilmente almeno due: "esiste per il settore pubblico una strategia chiara per l'allocazione degli investimenti?" e "su quali terreni far confluire in maniera prioritaria gli sforzi cooperativi di pubblico e privato?".

Il quadro generale in Italia è poi aggravato da un panorama normativo particolarmente complesso, che certamente non facilita né incentiva lo sviluppo di collaborazioni/sinergie fra Enti pubblici (con i loro diversi profili giuridici) e privati (soggetti for profit o del Terzo settore), e tanto meno gli investimenti provenienti da altri Paesi. Senza dimenticare l'esistenza di non marginali aree ideologiche e politiche che considerano le relazioni pubblico-privato in maniera pregiudizialmente negativa, perché ritenute intrinsecamente gravate da conflitti di interessi e a elevato rischio di irregolarità.

Tutte queste criticità rischiano di penalizzare una strategia di maggior sinergia fra pubblico e privato che potrebbe positivamente valorizzare le opportunità che un Paese come l'Italia può esprimere. Se da un lato, infatti, il tessuto produttivo e di R&S in Italia è prevalentemente costituito da realtà di piccole-medie dimensioni a elevata vocazione innovativa ma a limitata capacità di applicazione delle idee su larga scala, dall'altro il supporto economico e conoscitivo di Enti pubblici potrebbe significativamente contribuire a superare questi limiti.

Nello specifico campo della ricerca biomedica, la pandemia CoViD-19 ha dimostrato quanto importante possa essere la capacità di costruire una relazione efficiente fra le dimensioni pubblica e privata della società. Abbiamo compreso il ruolo significativo che il supporto pubblico può esprimere per accelerare e amplificare lo sviluppo delle tecnologie per la salute, rendendole applicabili e fruibili anche in una logica di soddisfacimento degli interessi pubblici (quali la promozione della salute con le sue positive conseguenze economiche e sociali, la sostenibilità della spesa pubblica per la salute, in qualche caso anche l'affermazione di un ruolo geopolitico). Ma almeno altrettanto quanto possa essere importante la condivisione di *know-how* e competenze che possono risiedere in realtà

pubbliche come in realtà private. Da qui il principio che il rapporto pubblico-privato non è da intendersi solo a livello finanziario, ma anche come contaminazione culturale e di obiettivi, che nella ricerca biomedica sono chiamati a trovare una sintesi poiché il fine ultimo deve comunque essere quello della salute dell'individuo e della comunità. In questa prospettiva finalistica l'emergenza sanitaria globale ha chiaramente evidenziato come uno scenario collaborativo possa esprimere enormi potenzialità ma abbia bisogno, almeno nei contesti geopolitici ove ciò è perseguibile, del raggiungimento di un delicato equilibrio fra le prerogative e le esigenze delle parti in causa, un equilibrio fra condivisione di *know-how* e protezione della proprietà intellettuale, fra la legittima aspirazione del privato a un profitto e i benefici che devono derivare al pubblico per il contributo espresso e per aver sostenuto, dal punto di vista economico e politico, un rischio di impresa. Tutto ciò nella massima possibile trasparenza, che gli Enti pubblici sono chiamati a garantire per la comunità, sia essa locale o sovranazionale, alla quale fanno riferimento.

L'attenzione che il mondo ha dovuto in questi due anni dedicare alla ricerca biomedica e al suo significato porta con sé l'opportunità di una riflessione su vari aspetti pertinenti alla ricerca stessa: il cosa, il come, il perché, il per chi.

Nei vari processi legati alla ricerca biomedica, quali l'ideazione, il finanziamento, la conduzione e la comunicazione dei risultati, a volte anche inconsciamente si pone l'attenzione su alcuni degli aspetti sopra citati a scapito degli altri. Il metodo scientifico, comprensibilmente e per certi versi anche correttamente, induce a privilegiare il "cosa" e il "come", trasferendo alla comunità una visione prevalentemente tecnica/meccanicistica della ricerca, rigorosa ma comprensibile da pochi addetti ai lavori. E dove soprattutto la presentazione dei risultati non è bilanciata da una coerente spiegazione e interpretazione degli stessi, che sia fruibile da quante più persone possibili. Questo passaggio è in realtà fondamentale perché senza di esso, senza una consapevolezza più diffusa sulle potenzialità e sui limiti della ricerca biomedica, sarà per esempio difficile limitare la schizofrenia fra aspettative eccessivamente ottimistiche ed esasperazione dei "fallimenti", e offrire il minor spazio possibile alle *fake news*. Che si parli di ricerca è uno scenario certamente preferibile rispetto all'oblio nel quale la ricerca stessa è stata spesso confinata, ma servirà

governare meglio la comunicazione sui temi della ricerca e della salute, limitando le conseguenze patologiche dell'infodemia che in questo periodo ha accompagnato la pandemia virale. Tenuto conto di quanto siano oramai numerosi ed eterogenei i canali attraverso i quali la comunicazione in ambito sanitario viene diffusa, anche in questo contesto una più coordinata condivisione almeno fra i grandi *player* pubblici e privati del settore potrebbe generare significativi miglioramenti dello scenario.

Riuscire a descrivere le reali potenzialità e in ultima analisi il "perché" della ricerca biomedica, che esiste in quanto esistono domande di salute irrisolte (il "perché" appunto), diventa meno complesso tanto più impattante ed evidente è il bisogno da soddisfare, e quanto più ci si avvicina al potenziale beneficiario finale (il "per chi"), che non può che essere il cittadino/paziente (a livello individuale e di comunità).

Rimane poi un ulteriore importante concetto, che è quello del "valore" della ricerca per l'individuo e per la comunità, al quale è probabilmente opportuno dedicare qualche riflessione. Definire il valore della ricerca biomedica non è facile, e l'attenzione verso questo argomento viene frequentemente distolta o compromessa da una comunicazione intrisa di aspetti ideologici e sviluppata attraverso logiche che privilegiano il sensazionalismo rispetto alle analisi oggettive. Spesso, in maniera negativamente pregiudiziale, si tende ad assimilare il valore della ricerca al ritorno finanziario per chi l'ha promossa. La pandemia CoViD-19 ha sottolineato come una ricerca che genera positivi effetti per la salute pubblica in una situazione di emergenza consenta a un Paese significativi vantaggi competitivi ed economici. Ma "valore" non è solo questo. Aspetti più difficilmente quantificabili come l'impatto sul progresso delle conoscenze, sulla qualità della vita, sulla socialità, sul "benessere" dell'individuo e della popolazione sono almeno altrettanto, se non prospetticamente anche più importanti.

Questo "valore", infine, è una entità indipendente da chi lo genera, che sia un ricercatore in un Paese piuttosto che un altro, di qualsivoglia genere e razza, e a prescindere dal fatto che operi in una struttura pubblica o privata. Anzi, spesso è proprio nella collaborazione fra soggetti con diverse esperienze, competenze e modalità operative tipiche del pubblico o del privato che si possono al meglio valorizzare le varie potenzialità.

Ma la ricerca non può non guardare anche al futuro, soprattutto se in certa misura già presente. In un mondo caratterizzato da una rapida e impattante evoluzione tecnologica, capace di generare una mole immensa di dati sanitari potenzialmente utili a fini di ricerca, e di analizzare gli stessi con modalità automatiche basate su tecniche di intelligenza artificiale, la gestione di questi dati riveste grande importanza. I *big data* sanitari hanno la potenzialità di orientare le politiche per la salute, di indirizzare gli investimenti in ricerca e sviluppo e in ultima istanza di influenzare la vita di individui e popolazioni, oltre che di poter generare un importante ritorno economico.

La rilevanza di questi aspetti è evidenziata dal crescente interesse di grandi *player* tecnologici mondiali, i cosiddetti OTT (*over the top*, Amazon, Apple, Facebook, Google, per citarne alcuni). Ciò anche in relazione al fatto che la capillare diffusione di *smartphone*, *smartwatch* e altri dispositivi indossabili permette, a volte senza la reale consapevolezza del singolo soggetto, di raccogliere una notevole quantità di dati sanitari.

Un altro set di dati sanitari, di tipo sia amministrativo sia clinico, viene invece generato da strutture dedite all'assistenza e alla ricerca biomedica. Questo aspetto è particolarmente importante nel nostro Paese in relazione alla prevalente gestione pubblica della sanità in forma sia diretta che convenzionata. Il grande interesse verso la digitalizzazione, promosso anche dal PNRR, consentirà in futuro di avere questi dati sanitari in forma maggiormente strutturata e interoperabile, così da permetterne una più agevole gestione, analisi e utilizzo sia da parte del sistema sanitario (per l'ottimizzazione dei servizi forniti) sia da parte di enti di ricerca pubblici. L'accesso a questi dati, con modalità chiare e trasparenti, potrebbe peraltro essere consentito anche a entità private, con finalità di ricerca e sviluppo di conoscenze e/o prodotti per la salute. Ciò potrebbe anche favorire la nascita di progetti congiunti pubblico-privato all'interno dei quali, oltre ai dati, si possano condividere e sinergizzare differenti competenze e modalità operative, nell'interesse della collettività.

In questa pubblicazione, che segue una simile iniziativa realizzata nel 2019 e dedicata alla ricerca indipendente, si è cercato, con l'intervento di autorevoli Esperti, di analizzare vari aspetti della collaborazione pubblico-privato per la ricerca biomedica: da quelli culturali e giuridici alle dinamiche internazionali correlate alla

gestione della pandemia CoViD-19, dalle prospettive di networking nel nostro Paese alla descrizione di alcune esperienze virtuose, dai possibili scenari di ricerca clinica collaborativa alla prospettiva del cittadino/paziente. Con la speranza che questo possa anche in piccola parte contribuire a tenere alta l'attenzione sul tema della promozione della salute, a cambiare il paradigma prevalente che assimila le risorse dedicate alla ricerca a una spesa anziché a un investimento, a perseguire una

dimensione più diffusa ed efficiente, trasparente ma meno burocratizzata delle collaborazioni fra pubblico e privato, e a dare il giusto "valore" alla ricerca biomedica, che è in definitiva un "valore" per tutti noi.

**Gualberto Gussoni\* e Sergio Scaccabarozzi\*\***

*\*Direttore Scientifico FADOI*

*\*\*Direzione Scientifica, Gestione Operativa della Ricerca, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*

# RAPPORTO PUBBLICO-PRIVATO PER LA RICERCA BIOMEDICA IN ITALIA: TRA IDEOLOGIA, BARRIERE E OPPORTUNITÀ

Alessandro De Nicola, *Presidente, The Adam Smith Society*

- Nella gestione della sanità in Italia si è realizzato un equilibrio fra pubblico e privato che almeno in alcune Regioni può ritenersi soddisfacente. Questo equilibrio, dal quale potrebbero derivare significativi benefici per il sistema sanitario, fa invece fatica ad affermarsi nell'ambito della ricerca biomedica.
- Fra le principali componenti che rendono complessi i rapporti pubblico-privato, con specifico riferimento all'ambito della ricerca, vi sono pregiudizi e vecchi retaggi ideologici, ma anche la difficoltà per il pubblico di identificare le più opportune forme di indirizzo degli investimenti, di sostenere davanti all'opinione pubblica il peso dei possibili insuccessi, nonché le criticità determinate da una burocrazia spesso soffocante.
- L'esperienza della pandemia CoViD-19, nell'ambito sia dell'assistenza sanitaria sia della ricerca biomedica, sia attraverso esempi virtuosi che attraverso fallimenti, ha amplificato la visione di opportunità e criticità che la relazione fra pubblico e privato può sperimentare nelle dinamiche di promozione della salute, e può quindi rappresentare un importante riferimento per il futuro.

L'andamento demografico del nostro Paese, che fotografa una popolazione sempre più "vecchia", lascia presumere per il futuro una crescita della domanda di prestazioni sanitarie e quindi, in un sistema che si basa sul finanziamento pubblico, non si può escludere un inasprimento della pressione fiscale per far fronte a tale incremento della domanda sanitaria.<sup>1</sup> Ad oggi, si segnala che *"in termini di spesa sanitaria complessiva per l'Italia (componente pubblica e privata), i dati a consuntivo forniti dall'OCSE relativi al 2018 indicano un'incidenza sul PIL pari all'8,8%, in linea con la media dei Paesi dell'OCSE, pur essendo inferiore alla media UE28 (oltre il 9,5%) e a quella dei principali Paesi europei (Francia e Germania, ad esempio, si attestano ben oltre l'11%)"*.<sup>2</sup>

A ciò si aggiunga che, come ulteriore aspetto che potrebbe incidere in futuro sulla spesa sanitaria pubblica, vi è il progresso tecnologico in campo sanitario, che rende la Medicina altamente specializzata e "industrializzata", per soddisfare una richiesta di prestazioni sanitarie sempre

più elevata in termini qualitativi. Ciò non può che destare riflessioni sul come giungere a realizzare un sistema sanitario nazionale efficiente e al passo con le esigenze future.

Ad oggi, l'offerta sanitaria tra le Regioni è significativamente differenziata in virtù del criterio territoriale e a ciò consegue anche un livello di gradimento differente da parte dei cittadini. In particolare, nei *ranking* di performance (in termini di livelli di opportunità di tutela della salute dei cittadini) si oscilla dal 71% della Provincia di Trento al 33% della Regione Calabria. Inoltre, quasi un terzo delle Regioni non raggiunge neppure la soglia del 50%. Le performance migliori sono attribuite alla Provincia di Trento, alla Provincia di Bolzano e alla Regione Emilia-Romagna (con una performance tra il 61% e il 71%). Vi sono poi 10 Regioni – tra cui il Veneto e la Lombardia – il cui livello di performance risulta compreso fra il 53% e il 58%. Infine, gli ultimi tre posti sono ricoperti da Sicilia e Campania che si attestano tra il 46% e il 52% e, da ultimo, dalla Regione Calabria con il 33%. L'analisi di tali dati mette in luce

l'importanza di effettuare investimenti nella sanità mirati a raggiungere livelli di efficienza maggiori, più equilibrati e, in generale, di aumentare la performance del sistema attraverso meccanismi concorrenziali e di incentivazione all'eccellenza.<sup>3</sup>

In merito, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, con una recente Segnalazione, illustra che *“una più intensa integrazione tra pubblico e privato può, infatti, consentire di soddisfare meglio la crescente richiesta di assistenza e di protezione dei cittadini, senza tagli alla spesa sanitaria”*. Inoltre, l'Autorità ribadisce *“la necessità di un intervento che aumenti le condizioni di concorrenza nell'accesso delle strutture private all'erogazione delle prestazioni sanitarie”*, al fine di garantire *“un'efficiente allocazione delle risorse pubbliche e una maggiore libertà di scelta degli assistiti in termini di luogo di cura e di medico”*. A tal fine, tra le misure suggerite, vi è la riformulazione del sistema di convenzionamento delle imprese private, nonché la pubblicazione degli *indici di performance* degli operatori sanitari (sia in termini qualitativi sia in termini di efficienza gestionale), in quanto *“tali informazioni permetterebbero di orientare la domanda verso le strutture più efficienti, creando di fatto una concorrenza fra strutture pubbliche ovvero fra strutture pubbliche e private convenzionate”*.<sup>4</sup>

Il livello di innovazione nei sistemi regionali sanitari può ritenersi complessivamente basso, con eccezione del modello lombardo che costituisce un *unicum* rispetto agli altri. Invero, in Lombardia si è sviluppato un sistema sanitario misto, composto da erogatori di prestazioni sanitarie sia pubblici sia privati, tra quest'ultimi molti *for profit* e che operano nella forma di vere e proprie aziende della sanità (con tariffe comunque amministrate e in assenza di una libertà di prezzo da parte della singola struttura). In tal senso, il cittadino può beneficiare della prestazione specialistica, coperta dal Servizio Sanitario Nazionale, che più lo aggrada. In Lombardia una componente significativa di ospedali dediti alla ricerca medica è di fatto rappresentata da erogatori privati e, su un totale di 51 IRCCS (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) riconosciuti in Italia e che perseguono finalità di ricerca biomedica, 18 si trovano in Lombardia. Di questi, 4 sono pubblici e i rimanenti privati. A livello nazionale, sul totale dei 51 IRCCS sopra citati, 21 sono pubblici e 30 privati.

Un altro esempio di Regione “virtuosa” è costituito dall'Emilia-Romagna, che si colloca al secondo posto nell'indice di performance CREA (dopo le Province di Trento e Bolzano), qualificandosi, peraltro, come secondo polo nazionale di attrazione della migrazione sanitaria interregionale dietro la Lombardia, distaccandosi ampiamente dalla Toscana.<sup>5</sup> Il sistema sanitario regionale dell'Emilia-Romagna è invero caratterizzato da “un modello di offerta variegato e complementare”,<sup>6</sup> all'interno del quale il 25% dei posti letto disponibili è offerto da strutture private.<sup>7</sup> Anche il Veneto – dove la percentuale dei posti letto offerti dalle strutture private si attesta intorno al 19% – ottiene risultati simili all'Emilia-Romagna in termini di performance, qualificandosi al quarto posto sia nell'indice di performance CREA sia come polo di attrazione della migrazione sanitaria.

Sono peraltro molteplici gli ambiti del settore sanitario che potrebbero trarre beneficio dalla sinergia pubblico-privato. Tra questi vi è, in particolare, la ricerca medica, che potrebbe trovare favorevoli opportunità sia in termini di maggiori finanziamenti sia per la messa a disposizione di strutture e macchinari adeguati alla ricerca (tutte risorse che nel sistema sanitario pubblico sono più limitate e più difficili da ottenere anche a causa delle lungaggini burocratiche che lo caratterizzano). Tuttavia, è lecito chiedersi se la collaborazione pubblico-privato nella sanità possa giungere a un equilibrio omogeneo in tutte le aree del Paese e se il rapporto pubblico-privato possa stimolare il primo a migliorare le proprie performance, con particolare riferimento al campo della ricerca. Infatti, se da un lato nella gestione della sanità si è trovato un equilibrio tra pubblico e privato e in alcune Regioni – come si illustrava poc'anzi – l'equilibrio può ritenersi soddisfacente, dall'altro lato, nell'ambito della ricerca, sembrerebbe che tale equilibrio faccia fatica ad affermarsi.

Se facciamo riferimento a quanto occorso durante la crisi pandemica, non possiamo non sottolineare quanto importante sia stato e sia per un Paese avere tempestivamente a disposizione adeguate forniture di vaccini, e come ciò si accompagni a significativi vantaggi, in primo luogo in termini di sanità pubblica, ma anche da un punto di vista economico (grazie alla prospettiva di una più rapida uscita dalla fase sanitaria più critica), e in alcuni casi anche geopolitico.

In questo contesto, e in una fase nella quale l'approvvigionamento di vaccini appariva problematico, è nato il tentativo di produrre un vaccino *made in Italy* contro CoViD-19 da parte dell'azienda ReiThera S.r.l. Quest'ultima ha sottoscritto un accordo di sviluppo con il Ministero per lo Sviluppo Economico e l'Agenzia nazionale per l'attrazione degli investimenti e lo sviluppo d'impresa S.p.A. (Invitalia), per la produzione di un vaccino anti-CoViD all'interno del sito di Castel Romano (RM), e in collaborazione con l'Istituto Spallanzani di Roma. In questo caso una parte dei fondi era messa a disposizione da ReiThera stessa, ma la maggior parte era di provenienza pubblica e sarebbero stati stanziati da Invitalia e in misura minore anche dalla Regione Lazio; dei fondi pubblici una parte era a fondo perduto e una parte sarebbe stata erogata attraverso un finanziamento agevolato. Tuttavia, nel maggio 2021, al termine della fase 2 di sperimentazione del vaccino, il procedimento ha subito un arresto a causa di una sentenza della Corte dei Conti emessa il 14 maggio, con la quale è stato bloccato il finanziamento pubblico e non si è conseguentemente provveduto a registrare l'accordo di sviluppo. In particolare, come recita la sentenza, *“la sezione ha ritenuto il progetto di investimento proposto inconciliabile con la condizione posta dall'art. 15, comma 1, del DM 9 dicembre 2014, secondo cui le spese sono ammissibili ‘nella misura necessaria alle finalità del progetto oggetto della richiesta di agevolazioni’ e non, come invece risulta dal progetto presentato, per le finalità generali – produttive o di ricerca, anche per conto terzi – perseguite da ReiThera, né per le ancor più generali finalità di rafforzare la consistenza patrimoniale dell'impresa”*.<sup>8</sup> Si è quindi giunti alla dichiarazione di inammissibilità dell'investimento per aspetti tecnico-giuridici legati al contratto di finanziamento,<sup>9</sup> ostacolando così l'inizio della terza fase della sperimentazione. Ciò che è certo è che a settembre 2021, data nella quale erano state ottimisticamente previste la fine della sperimentazione della fase 3 e l'approvazione da parte delle autorità del farmaco, tutto risultava fermo, il ruolo della Corte dei Conti potrebbe aver determinato il *game over* della partita e a questo punto ReiThera dovrà rivolgersi altrove per ottenere i finanziamenti necessari al completamento del suo progetto (che in presenza di vaccini già in circolazione e altri in arrivo non si sa se vedrà mai la luce del sole). Ci si può a questo punto chiedere che cosa non abbia funzionato e quali siano stati

gli elementi di fallimento nella collaborazione pubblico-privato in tale occasione. Non si può escludere una generale sottovalutazione della complessità organizzativa e del livello di rischio di insuccesso di un'operazione di questa natura, ma probabilmente vi sono soprattutto due nodi principali. Il primo attiene alla scelta a monte relativa all'allocazione delle risorse pubbliche, e il secondo alla loro utilizzazione: una volta deciso dove investire le risorse, il loro impiego passa attraverso le strade della burocrazia e di normative che rischiano di ostacolarne l'utilizzo, come è avvenuto nel caso di ReiThera. Se ragioniamo in termini di allocazione delle risorse, è innanzitutto necessario sottolineare il peso di eventuali investimenti pubblici e il loro costo sulla collettività, soprattutto in caso di insuccesso. In secondo luogo, si rende necessario riflettere sulla capacità del pubblico di individuare a monte le opportunità di investimento e la loro probabilità di successo.

Per fare scelte efficaci, il pubblico potrebbe scegliere due vie. La prima consisterebbe nel fidarsi del privato, che ha invece una capacità più fine nel selezionare gli ambiti in cui investire e, dunque, potremmo dire, di seguire il flusso del denaro privato per collocare una parte dell'investimento pubblico. Per il privato è assolutamente cruciale la scelta dei progetti nei quali investire, in quanto deve assicurarne la sostenibilità finanziaria, e ciò specie in settori come quelli dello sviluppo farmacologico caratterizzati da costi elevati, tempi lunghi ed elevato rischio di insuccesso. La seconda via consisterebbe invece nell'agire per uguaglianza di opportunità, ovverosia investire laddove vi siano esigenze a cui offrire una soluzione, promuovendo una ricerca in ambiti socialmente rilevanti (ad es., quello relativo alle malattie rare o in patologie con un alto bisogno medico insoddisfatto), dove potrebbe non esservi ancora la presenza di investimenti privati, ma sussiste un'esigenza medica non trascurabile. In tal senso, lo Stato svolgerebbe un compito sociale, mettendo in atto decisioni e stanziamenti di denaro pubblico più facilmente giustificabili, anche in caso di insuccesso. Il pubblico potrebbe quindi creare le basi sulle quali il privato potrebbe far leva con un approccio più mirato alla ricerca applicata e allo sviluppo di soluzioni in un terreno già reso fertile da quanto fatto dal pubblico. Esempi si possono trovare in questo senso nell'approccio degli Stati Uniti, con ingenti investimenti per il National Institute of Health e per favorire

la ricerca privata in patologie come Alzheimer e diabete, o negli sforzi finanziari fatti sempre dagli Stati Uniti, ma anche dall'Europa, per affrontare i rischi per la salute pubblica legati alle crescenti resistenze batteriche agli antibiotici.<sup>10-12</sup>

Accanto all'esempio di ReiThera, vi sono numerosissime realtà italiane di aziende biotech che operano nel settore della ricerca rivolgendosi a finanziamenti privati. Un esempio recentissimo è costituito da Philogen S.p.A. – società italo-svizzera attiva nel settore delle biotecnologie e specializzata nella ricerca e sviluppo di prodotti bio-farmaceutici sin dal 1966 – fondata dalla famiglia Neri e che ha visto l'ingresso nel capitale sociale dell'imprenditore farmaceutico Sergio Dompé, con una partecipazione del 40% del capitale sociale. All'inizio del 2021 Philogen si è quotata sul mercato MTA di Borsa Italiana. La quotazione in borsa ha consentito e consentirà alla società di reperire sul mercato i fondi necessari al prosieguo della sperimentazione dei farmaci in *pipeline* (tra cui la ricerca per il trattamento di malattie come il cancro o l'artrite reumatoide).<sup>13</sup> Quello di Philogen rappresenta un esempio virtuoso, ma si potrebbe osare nel concludere che tale virtuosismo perderebbe il suo vigore se l'avanzamento delle attività di ricerca dovesse essere soggetto al portafoglio pubblico oppure subire arresti tra gli ingranaggi della macchina burocratica pubblica.

Nonostante la difficile realizzazione pratica, vi sono tuttavia aspetti interessanti in merito alla collaborazione pubblico-privato, che può costituire un'importante strategia sinergica nel perseguimento di obiettivi che necessitano la messa a fattor comune di conoscenze e risorse. Ne è una prova l'emergenza sanitaria dovuta alla diffusione del virus SARS-CoV-2, che ha visto un buon esempio di collaborazione tra

i due sistemi. Infatti, per far fronte alla pandemia, dal punto di vista assistenziale sono state coinvolte anche le strutture private (accreditate), le quali hanno messo a disposizione posti letto per i pazienti malati di CoViD-19 (in particolare per la Terapia intensiva e sub-intensiva). In tale occasione, si è assistito a un esempio di sinergia e collaborazione tra strutture private e pubbliche, rispetto al quale il 71,6% dei cittadini si è ritenuto soddisfatto. In tal senso, si è quindi contribuito a creare valore aggiunto attraverso l'espedito della collaborazione, per il raggiungimento di un obiettivo comune. Un'importante sinergia tra pubblico e privato si è, altresì, realizzata a livello internazionale per la ricerca di alcuni dei vaccini attualmente utilizzati e di quelli in avanzata fase di sviluppo, sia attraverso la collaborazione scientifica fra Istituti di ricerca privati e pubblici, sia attraverso lo sforzo finanziario dei Paesi che hanno puntato su questi vaccini finanziandone lo sviluppo mediante la prenotazione di significativi quantitativi.

È innegabile che nel nostro Paese tale collaborazione sia spesso ostacolata, o quantomeno resa maggiormente gravosa, a causa di pregiudizi e vecchi retaggi, sia nei confronti del pubblico sia nei confronti dei finanziamenti privati nella sanità. Infatti, da una parte, vi è un'antica concezione per cui le aziende private sono fortemente incentrate sul profitto, cosa che mal si concilia – seguendo questo filone di pensiero – con la prestazione di servizi sanitari e, ancor più, con l'effettuazione di ricerche in ambito medico. D'altra parte, per il privato, il pubblico rappresenta un lento meccanismo burocratico. Per questo, nel nostro Paese spesso, *“parlare di collaborazione pubblico-privato è come parlare del diavolo e dell'acqua santa”*,<sup>14</sup> nonostante talvolta abbia funzionato.

## Bibliografia di riferimento

1. Belardinelli P, Mingardi A. In: Cottarelli C, De Nicola A (a cura di). I dieci comandamenti dell'economia italiana. Rubbettino Editore, 2019.
2. Camera dei Deputati, Servizio Studi, XVIII Legislatura, "Il livello di finanziamento del Servizio sanitario nazionale", 24 giugno 2021.
3. D'Angela D, Polistena B, Spandonaro F. Le performance regionali. CREA Sanità, Università di Roma Tor Vergata, VIII edizione, 2020.
4. Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, "AS1730 – Proposte di riforma concorrenziale ai fini della legge annuale per il mercato e la concorrenza, anno 2021", 22 marzo 2021, p. 46.
5. Cassoni A, Leonardi F, Gardini F, et al. In: Delai N (a cura di). Ospedali&Salute-diciottesimo rapporto annuale 2020. Ermenia Studi & Strategie di sistema, Collana Aiop, p. 190.
6. Comunicato stampa Nomisma. Sanità in Emilia-Romagna: l'eccellenza passa per la complementarità tra pubblico e privato, 16 maggio 2018.
7. Bobini M, Longo F, Ricci A. Gli erogatori privati accreditati: inquadramento e ruolo nella risposta del SSN al CoViD-19. Rapporto dell'Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano, 2020, p. 171.
8. Deliberazione della Corte dei Conti – Sezione centrale del controllo di legittimità sugli atti del Governo e delle Amministrazioni dello Stato, n. SCCLEG/10/2021/PREV., adunanza dell'11 maggio 2021.
9. "ReiThera, il destino del vaccino italiano dopo lo stop ai finanziamenti", 19 maggio 2021, in [www.ilsole24ore.com/art/reithera-ecco-qual-e-puo-essere-destino-vaccino-italiano-lo-stop-finanziamenti-AEs9YPK](http://www.ilsole24ore.com/art/reithera-ecco-qual-e-puo-essere-destino-vaccino-italiano-lo-stop-finanziamenti-AEs9YPK).
10. "Senator Collins Announces Historic Funding Increases for Alzheimer's, Diabetes, and Other Biomedical Research", 20 dicembre 2019, in [www.collins.senate.gov/newsroom/senator-collins-announces-historic-funding-increases-alzheimer%E2%80%99s-diabetes-and-other](http://www.collins.senate.gov/newsroom/senator-collins-announces-historic-funding-increases-alzheimer%E2%80%99s-diabetes-and-other); "September 2020 Director's Status Report", in [www.nia.nih.gov/about/naca/september-2020-directors-status-report](http://www.nia.nih.gov/about/naca/september-2020-directors-status-report).
11. "What CDC is Doing: Antibiotic Resistance (AR) Solutions Initiative", in [www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/index.html](http://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/index.html).
12. "Ricerca sanitaria: la Commissione assegna un milione di euro a un test innovativo che permette di distinguere le infezioni batteriche da quelle virali", Comunicato stampa, 6 febbraio 2017, in [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/IP\\_17\\_205](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/it/IP_17_205).
13. "Biotech: Philogen debutta oggi su MTA di Borsa Italiana", 3 marzo 2021, in [www.borsaitaliana.it/borsaitaliana/ufficio-stampa/comunicati-stampa/2021/philogen3.pdf](http://www.borsaitaliana.it/borsaitaliana/ufficio-stampa/comunicati-stampa/2021/philogen3.pdf).
14. "Collaborazione pubblico privato, scelta strategica per la ricerca?", 29 dicembre 2017, in [www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo\\_id=57503](http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=57503).



## 2

# IL QUADRO NORMATIVO DELLA COLLABORAZIONE PUBBLICO-PRIVATO IN SANITÀ IN ITALIA, TRA RICERCA E ASSISTENZA

**Renato Balduzzi**, *Professore Ordinario di Diritto costituzionale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;*

**Davide Servetti**, *Ricercatore di Diritto costituzionale dell'Università Cattolica del Sacro Cuore*

- La collaborazione tra settore pubblico e settore privato rappresenta una risorsa per lo sviluppo della ricerca sanitaria nel nostro Paese. La ricerca clinica viene finanziata, per una quota elevatissima che si aggira intorno al 90%, dall'industria. Tuttavia, quale che sia la natura dello studio (sponsorizzato, indipendente) o del finanziatore (pubblico, privato), queste risorse sono convogliate verso team di ricerca che operano in larga parte presso strutture pubbliche e che dal sistema pubblico di istruzione sono in grande misura formate.
- L'esperienza della pandemia CoViD-19 ha aumentato la consapevolezza circa l'importanza di una positiva collaborazione tra pubblico e privato, senza la quale la risposta sanitaria alla pandemia (in particolare per i vaccini), sarebbe stata assai meno efficace. Per altro verso, questa vicenda ha reso più complessi i problemi che il rapporto tra pubblico e privato può generare circa la distribuzione di costi e benefici, l'equità dell'accesso al farmaco, il bilanciamento tra tutela della salute collettiva e protezione della proprietà intellettuale, l'equilibrio degli investimenti tra prevenzione e cura, e il ruolo delle Autorità regolatorie a garanzia degli standard tecnico-scientifici delle sperimentazioni e delle procedure di autorizzazione.
- Per quanto riguarda l'assistenza, la posizione del privato è stata oggetto di una progressiva evoluzione normativa, che ha accompagnato le diverse stagioni del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed è arrivata a configurarne un ruolo vincolato e complementare rispetto alle esigenze del sistema pubblico. La complessiva stabilità di questo quadro normativo raggiunta negli ultimi venti anni non esclude il perdurare di tensioni tra i fautori di una maggiore apertura del sistema sanitario ai principi della libera concorrenza, e chi teme che all'occupazione di alcune aree di servizi da parte degli operatori privati, significativamente favorita da livelli inadeguati di finanziamento del sistema pubblico, possa conseguire un effettuale indebolimento di quest'ultimo.
- Il rapporto tra pubblico e privato in sanità segue, in parte, diverse linee di demarcazione quando si transita nel campo della ricerca. Significativo è, ad esempio, che per il riconoscimento della qualità di IRCCS, la cui figura rappresenta la forma di istituzionalizzazione più intensa dell'integrazione tra funzioni di ricerca e di assistenza all'interno del SSN, il legislatore assegni priorità a requisiti comprovanti il raggiungimento di un livello di eccellenza sia nella cura sia nella ricerca, così da conseguire una sostanziale equiparazione tra la posizione degli istituti privati (i quali debbono comunque essere titolari di accreditamento) e quella degli istituti pubblici.

- La normativa riguardante le sperimentazioni cliniche sta attraversando una delicata fase di transizione, legata alla entrata in vigore del Regolamento Europeo 536/2014 e a recenti interventi a livello nazionale (Legge 3/2018, D.Lgs. 52/2019). In questo quadro, il rafforzamento della ricerca indipendente (riconosciuto come auspicabile anche dal nuovo Regolamento e certamente tale per la capacità innovativa e il valore per la salute collettiva che essa esprime) passerà dallo sviluppo del ruolo di cerniera che può svolgere il privato *not for profit*, dal potenziamento dei meccanismi di *disclosure*, da un perfezionamento della disciplina sulla cessione dei dati, dall'introduzione di meccanismi che favoriscano collaborazioni strutturali e non episodiche tra industria, privato *not for profit* e strutture pubbliche.

La collaborazione tra settore pubblico e settore privato rappresenta una risorsa indefettibile per lo sviluppo della ricerca sanitaria, anche in Italia. Due circostanze su tutte impongono l'attenzione al tema: la prima è che, pur considerando i problemi di reperimento di informazioni complete, la ricerca sanitaria e in particolare quella clinica viene finanziata per una quota elevatissima, che si aggira intorno al 90%, dall'industria,<sup>1</sup> e tali investimenti sono quasi integralmente assorbiti da studi sponsorizzati; la seconda è che, quale che sia la natura dello studio (sponsorizzato, indipendente) o del finanziatore (pubblico, privato), queste risorse sono convogliate verso *équipe* di ricerca che operano in larga parte presso strutture pubbliche e che dal sistema pubblico di istruzione sono in grande misura formate.

Alla luce di una simile interdipendenza, la collaborazione tra i due settori rappresenta una componente fondamentale di una politica della ricerca nella quale la leva del finanziamento pubblico diretto può giocare un ruolo strategico, ma non sufficiente. In altri termini, occorre governare tale interdipendenza al fine di orientarla a benefici collettivi e non subirne, invece, gli svantaggi: è cruciale che gli obiettivi di massimizzazione dei profitti dell'industria dei farmaci e dei dispositivi medici siano indirizzati alla produzione di utilità generali a costi sostenibili, generino innovazioni in grado di far avanzare effettivamente le *chances* terapeutiche e non si concentrino soltanto sulle patologie prevalenti nella popolazione, ma per esempio concorrano, direttamente o indirettamente, anche alla cura delle malattie rare.

Le circostanze poc'anzi osservate caratterizzano strutturalmente, da molti anni, il nostro sistema della ricerca.

Tuttavia, la tragicamente straordinaria esperienza della pandemia CoViD-19 ha aumentato la consapevolezza circa l'importanza di una positiva collaborazione tra pubblico e privato. Per un verso, tale esperienza ha evidenziato come senza la cooperazione tra Stati e aziende farmaceutiche la reazione alla pandemia, in particolare in relazione alla capacità di dotarsi in tempi eccezionalmente brevi dei vaccini oggi autorizzati, sarebbe stata assai meno efficace; il che va constatato riconoscendo che la vaccinazione costituisce oggi il principale strumento impiegato dagli Stati per uscire dalla crisi sociale ed economica innescata, a livello nazionale e globale, dall'emergenza sanitaria. Per altro verso, questa vicenda ha reso più complessi i problemi che il rapporto tra pubblico e privato può generare circa la distribuzione di costi e benefici, l'equità dell'accesso al farmaco, il bilanciamento tra tutela della salute collettiva e protezione della proprietà intellettuale, l'equilibrio degli investimenti tra prevenzione e cura, nonché il ruolo delle Autorità regolatorie nel presidiare, in condizioni di obiettiva urgenza, gli standard tecnico-scientifici delle sperimentazioni e delle procedure di autorizzazione.

## L'intreccio fra ricerca e assistenza alla luce della Costituzione italiana

L'interdipendenza fra dimensioni diverse in ambito economico e sociale attiene anche all'intreccio tra ricerca e assistenza, nelle forme e nelle modalità con le quali tali comparti sono regolati e funzionano nel nostro Paese. Come vedremo, i punti di equilibrio che il nostro ordinamento ha trovato tra

Stato e mercato non coincidono del tutto, anche in ragione dei diversi percorsi di costruzione dei quadri regolatori che specificamente interessano i due ambiti considerati. Al fine di ricostruire entro una logica unitaria la disciplina dei due settori e individuare eventuali incoerenze o inefficienze da superare, la chiave qui proposta è tuttavia quella di ricondurre l'intreccio tra attività di ricerca e di assistenza ad un quadro costituzionale unitario, nel quale occupa una posizione centrale la comune finalità di tutela della salute.

La Costituzione italiana assegna alla Repubblica la funzione di tutelare la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività (art. 32). Le due situazioni soggettive sono qualificate entrambe come fondamentali in ragione dell'inerenza diretta che la protezione della salute ha per il pieno sviluppo della persona e per il rispetto della dignità umana. A queste stesse, supreme, finalità deve tendere anche la libertà della scienza riconosciuta ai singoli ricercatori e alle loro organizzazioni (art. 33), nonché l'azione promotrice che la Repubblica è tenuta a svolgere a vantaggio della ricerca scientifica e tecnica (art. 9). Del resto, la libertà di iniziativa economica privata è garantita, ma fino a quando non si ponga in contrasto con l'utilità sociale o rechi danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana (art. 41).

## Il rapporto pubblico-privato nell'assistenza sanitaria

Nella storia dell'assistenza sanitaria del nostro Paese, la Costituzione ha determinato una svolta anzitutto perché ha qualificato quello alla salute come un diritto sociale della persona umana, da garantire in condizioni di eguaglianza sostanziale (art. 3) e secondo vincoli di solidarietà (art. 2). Si intendeva così superare la pregressa impostazione dello Stato liberale, per il quale la salute del singolo (priva di riconoscimento costituzionale) assumeva una rilevanza pubblica (e diveniva pertanto oggetto di politiche pubbliche) soltanto quando intaccava un superiore interesse collettivo, minacciando la pace sociale (beneficienza ai poveri), la produttività (assicurazione per malattia ai lavoratori), o l'incolumità pubblica (igiene e prevenzione delle malattie infettive).

L'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ha offerto un'attuazione piena ed estensiva dell'art. 32 della Costituzione, fondata su scelte nette e in grado di trasformare in profondità il nostro sistema sanitario: a) l'opzione per un sistema ispirato all'universalismo equitativo e alla globalità della copertura, finalizzato al *"mantenimento ed al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio"* (art. 1, L. 833/1978), così superando la frammentazione delle tutele e le diseguaglianze strutturali del sistema mutualistico; b) l'opzione per un sistema finanziato dalla fiscalità generale, sulla base sul principio di progressività delle imposte e non più incentrato su meccanismi contributivi basati su criteri di proporzionalità; c) l'opzione per un sistema in cui le responsabilità di governo venivano distribuite ai diversi livelli istituzionali della Repubblica, sia con una forte valorizzazione delle Regioni, centrali nel disegno della programmazione a cascata che idealmente avrebbe dovuto governare la complessità del sistema, sia, sul piano della organizzazione e gestione, attraverso un *"grandioso progetto di integrazione verticale completa su base territoriale sotto l'unica proprietà pubblica del SSN di tutti i servizi e gli enti erogatori di prestazioni sanitarie, inclusi gli enti ospedalieri che perdevano personalità giuridica e autonomia finanziaria per diventare strutture operative delle unità sanitarie locali"*.<sup>2</sup>

Nonostante il rapporto pubblico-privato si sia evoluto insieme agli assetti istituzionali e organizzativi del SSN, la riforma del 1978 ha determinato una trasformazione duratura del ruolo del privato nel sistema, il quale non viene affatto negato, ma risulta vincolato e complementare rispetto alle esigenze di programmazione e di gestione del SSN. D'altro canto, il tema non ha smesso di essere tendenzialmente conflittuale e le diverse stagioni del SSN si caratterizzano anche per il riemergere di più o meno aperte contestazioni alla scelta compiuta con la Legge 833.

Prima della riforma, le regole fondamentali del sistema mutualistico, con la naturale vicinanza degli enti pagatori alla struttura economico-produttiva del Paese e con la teorica agibilità degli operatori privati nel ruolo di intermediari, quasi monopolizzato dai

grandi protagonisti parastatali di allora (INAM, INPS, INAIL, ENPAS ecc.), lasciavano impregiudicata per il futuro una presenza più attiva di operatori privati tra i gestori delle assicurazioni sanitarie; per altro verso, il disordine dei rapporti tra pagatori ed erogatori, nonché la frammentazione in molteplici schemi assicurativi e convenzionali finivano per conservare a professionisti e strutture private spazi di investimento e di intervento diretto indeterminati e potenzialmente crescenti, secondo logiche opportunistiche e di profitto che le regole stesse del sistema e le loro facili distorsioni avevano favorito (ledendo, in definitiva, oltre che gli equilibri finanziari, anche la reputazione di siffatto “sistema”). Dopo la riforma, le Regioni e le Unità Sanitarie Locali (USL) si posero quali controparti necessarie e unitarie rispetto ai privati, costretti a integrarsi nell’offerta di servizi delle Unità stesse. Vero è che questa complessiva razionalizzazione convisse con alcune ambiguità e debolezze che la stessa Legge 833/1978 conteneva rispetto ai rapporti con i singoli professionisti, specialmente per quanto concerne il rapporto tra personale convenzionato e dipendente nell’ambito dell’assistenza medico-generica (art. 25), e con le Istituzioni sanitarie di carattere privato, nei cui confronti le funzioni di autorizzazione, vigilanza e convenzionamento vennero demandate alla legislazione regionale senza vincoli sostanziali e procedurali stringenti (art. 43). Anche la mutualità volontaria restava – com’è tutt’oggi – libera, seppur con il divieto per il settore pubblico di contribuirvi (art. 46). Tuttavia, tali spazi di azione del settore privato vennero inquadrati in un sistema unitario nel quale le leve di finanziamento, programmazione e gestione facevano capo a Stato, Regioni e Comuni e, soprattutto, le prestazioni sanitarie furono inequivocabilmente riqualificate come l’oggetto di un diritto sociale e non il corrispettivo interno a una polizza assicurativa, pubblica o privata che fosse.

Il tema dei rapporti pubblico-privato in sanità si carica di altri significati in occasione del riordino del SSN operato tra il 1992 e il 1993 (Legge delega n. 421/1992 e D.Lgs. 502/1992 e 517/1993), poiché in quegli anni fu il ruolo dello Stato nella società e nell’economia a subire attacchi frontali. Non solo le forme, ma gli stessi principi dello Stato sociale vennero duramente contestati, contrapponendovi un più ampio e libero ruolo degli operatori privati. Il ciclo

macroeconomico e i rivolgimenti geopolitici sollecitavano l’idea che, nel confronto tra Stato e mercato, fosse il primo a dover apprendere dal secondo e, se del caso, fargli spazio.

Di fronte alle inefficienze amministrative e finanziarie del SSN – in particolare quelle collegate all’esistenza di molteplici e autonomi centri di spesa non accompagnata dalla presenza di momenti affidabili di calcolo della spesa globale –, esercitarono grande attrattività sui progetti di “riforma della riforma” le dottrine del New Public Management e della privatizzazione dei servizi pubblici mediante la creazione di “quasi-mercati”, che avevano trovato applicazione in sistemi, come quello britannico, che aveva costituito un punto di riferimento per il legislatore del 1978.

Ne derivarono riforme improntate a una più marcata regionalizzazione, con il trasferimento delle funzioni di gestione dei servizi dai Comuni alle Regioni, accompagnata (e bilanciata) dalla trasformazione delle Unità Sanitarie Locali in aziende pubbliche, i cui vertici venivano scelti dalla Giunta regionale. Proprio l’aziendalizzazione, con l’adozione di modelli di gestione dell’organizzazione di impronta privatistica e con l’annesso sviluppo di una problematica cultura economicistica all’interno delle nuove Aziende Sanitarie Locali e Ospedaliere e nei rapporti tra queste e la Regione, rappresentò il tratto più innovativo del riordino del 1992-1993. Tuttavia, l’originario testo del D.Lgs. 502/1992, prima delle modifiche apportategli dal 517/1993, recava un’innovazione la cui portata avrebbe potuto essere più dirompente, poiché atta ad alterare l’architettura del SSN sul versante del finanziamento. Si tratta delle “forme differenziate di assistenza” di cui all’art. 9 dell’originario D.Lgs. 502 – locuzione che, nel testo dell’articolo, diventava “*forme di assistenza differenziata*” –, la cui attivazione (facoltativa e sperimentale) da parte delle Regioni avrebbe consentito in definitiva la costruzione di un “secondo pilastro” di finanziamento delle prestazioni sanitarie, tale da introdurre forme di mutualismo sostitutive del canale di pagamento e accesso alle prestazioni gestito nelle forme ordinarie del SSN. Un doppio circuito di finanziamento e, a cascata, anche di erogazione delle prestazioni in grado di “svuotare” nel medio periodo il “pilastro” del sistema sanitario universalistico finanziato dalla fiscalità generale, il quale, secondo i più convinti

fattori di quel cambiamento, si sarebbe limitato a garantire prestazioni minime accessibili a tutti, oltre le quali sarebbe intervenuto il neonato sistema mutualistico. I maggiori attori del nuovo corso sarebbero divenuti quei “*soggetti singoli o consortili, ivi comprese le mutue volontarie*”, cui le Regioni potevano affidare il compito di “*negoziare, per conto della generalità degli aderenti o per soggetti appartenenti a categorie predeterminate, con gli erogatori delle prestazioni del Servizio Sanitario Nazionale modalità e condizioni [di fruizione delle forme di assistenza differenziata] allo scopo di assicurare qualità e costi ottimali*”. Completava il disegno l’autorizzazione alle Regioni ad attuare queste sperimentazioni gestionali mediante convenzioni con organismi pubblici e privati, potendo a tal fine dar vita a società miste a capitale pubblico-privato.<sup>3</sup> La prospettiva in questione venne esclusa dalla revisione dell’art. 9 operata dal successivo D.Lgs. 517/1993, che separò il problema del finanziamento da quello della gestione e ricondusse entrambi alla logica unitaria del SSN.

Sotto il primo profilo, il nuovo articolo 9 veniva dedicato ai fondi sanitari integrativi, poi assestati con il D.Lgs. 229/1999, che assegnò ai fondi assicurativi privati un ruolo integrativo e non sostitutivo all’interno del SSN. Al (solo) secondo profilo furono ricondotte le sperimentazioni gestionali, la cui nuova disciplina fu inserita nell’art. 9-bis (anch’esso poi rivisto dal D.Lgs. 229/1999, che precisò alcuni limiti alle iniziative regionali, i quali persero però efficacia vincolante per un successivo intervento legislativo: v. art. 3, D.L. 347/2001, conv. L. 405/2001). Nonostante il legislatore statale dei primi anni Duemila abbia ulteriormente incoraggiato un ricorso ancor più libero alle sperimentazioni gestionali (v. art. 29, L. 448/2001), l’istituto ha avuto applicazioni circoscritte e complessivamente coerenti con l’impianto del 1999, ovvero tali da non alterare la struttura del sistema (per un quadro conoscitivo parziale, ma aggiornato, si può fare riferimento a Fondazione Promo PA 2021). Fanno eccezione a questo esito la “macro” sperimentazione gestionale avviata a metà degli anni Novanta dal Servizio Sanitario Regionale lombardo, che rappresenta l’unico tentativo di allontanamento dal modello nazionale, nonché la meno risalente sperimentazione toscana delle Società della Salute, la quale si distingue però da quella lombarda non solo per l’ambito più circoscritto (i rapporti tra sanità territoriale e servizi sociali), ma specialmente per la volontà

non di prendere le distanze dalla riforma del 1978, ma semmai di recuperarne taluni elementi.

Pur potendo giocare un ruolo specifico, anche per l’innovazione dei modelli organizzativi e gestionali, e benché rappresentino la forma più intensa di collaborazione strutturale pubblico-privato sul piano dell’assistenza, le sperimentazioni gestionali non costituiscono l’unica modalità di rapporto cooperativo del privato con il SSN, né la principale.

Ad ereditare la funzione delle convenzioni di cui all’art. 43 della Legge 833/1978 è, oggi, il sistema delle cosiddette 3A (autorizzazione, accreditamento, accordo contrattuale, o meglio, 4A, dovendosi distinguere, quanto all’autorizzazione, quella diretta alla realizzazione delle strutture da quella diretta all’esercizio dell’attività sanitaria). Anche con riferimento ai rapporti “tradizionali” del SSN con la sanità privata, l’originaria versione del D.Lgs. 502/1992 (con gli “appositi”, e non meglio definiti, “rapporti” dell’art. 8, c. 5) manteneva, rispetto ai criteri che avrebbero dovuto seguire le aziende USL nell’instaurazione dei rapporti, in particolare rispetto ai vincoli programmatori e finanziari, un’ambiguità coerente con l’apertura che quel disegno di riforma conteneva a un più esteso ruolo del mercato in sanità. Tale ambiguità venne sciolta già nel successivo D.Lgs. 517/1993, che introdusse la figura dell’accreditamento istituzionale e prelude alle 3A di cui agli artt. 8-bis e seguenti che il D.Lgs. 229/1999 inserì nel testo del D.Lgs. 502.

Si tratta, per quanto qui è utile ribadire, di un sistema che consente di rendere effettivo il principio di subordinazione dell’attività assistenziale sanitaria privata alla programmazione del SSN, non solo quando tale attività viene a integrare l’offerta sanitaria pubblica dietro corresponsione delle relative tariffe da parte del SSN (situazione in cui versa il privato accreditato il quale abbia altresì stipulato un accordo con il SSN), ma ancor prima quando tale attività viene a essere autorizzata, giacché anche l’autorizzazione, come confermato pure dalla più recente giurisprudenza amministrativa e costituzionale, deve conseguire a una valutazione di compatibilità dell’attività privata con la programmazione sanitaria. Tale sistema, insieme a quello dei rapporti con la medicina

convenzionata e con le farmacie – che trova la propria base legislativa nell’art. 8, D.Lgs. 502/1992 s.m.i. –, rappresenta lo strumento ordinario mediante il quale le Regioni amministrano i propri rapporti con gli erogatori privati.

La complessiva stabilità raggiunta nell’ultimo ventennio da questo quadro normativo non esclude che il rapporto tra pubblico e privato nel campo dell’assistenza sanitaria continui a essere oggetto di tensioni. E questo sia perché su di esso premono ricorrentemente i fautori di una maggiore apertura del sistema sanitario ai principi della libera concorrenza (tra i quali la stessa Autorità garante, secondo una discutibile lettura dei principi del diritto eurounitario: si veda da ultimo la segnalazione al Governo recante *Proposte di riforma concorrenziale* per l’anno 2021), sia perché l’occupazione di alcune aree di servizi da parte degli operatori privati, a scapito dei principi dell’universalismo equitativo che i vincoli imposti dalla programmazione sanitaria vorrebbero presidiare, può conseguire a un effettuale indebolimento dei servizi pubblici, derivante in primis da livelli di finanziamento inadeguati del sistema.<sup>4</sup>

## Gli IRCCS, punto di raccordo fra assistenza sanitaria e ricerca

La disciplina del rapporto tra pubblico e privato nel campo dell’assistenza sanitaria trova un punto di raccordo importante con il settore della ricerca nella figura degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS). La normativa sugli IRCCS (D.Lgs. 288/2003, D.M. 14 marzo 2013) articola in termini più complessi la questione del rapporto pubblico-privato. Essa prevede una sostanziale equiparazione degli istituti di diritto pubblico e di quelli di diritto privato, quanto al ruolo da essi ricoperto nel SSN e, in particolare, nello sviluppo della ricerca sanitaria di cui all’art. 12-bis, D.Lgs. 502/1992 s.m.i.

Al di là della forma giuridica assunta dall’ente e dei tentativi di avvicinare la condizione giuridica degli IRCCS di diritto pubblico a quelli di diritto privato mediante la loro trasformazione in Fondazioni regolate dal Codice Civile ed eventualmente partecipate da soggetti privati,<sup>5</sup> la chiave

di tale equiparazione sta nelle norme sul riconoscimento della qualità di IRCCS da parte del Ministero della Salute. Infatti, il legislatore ha posto in secondo piano la natura giuridica, pubblica o privata, dell’ente, assegnando priorità a requisiti che comprovino il livello di eccellenza sia delle attività di assistenza sia di quelle di ricerca biomedica. Tuttavia, per la parte di attività dell’Istituto riguardante l’assistenza, non viene meno il principio di conformazione alla programmazione regionale, in quanto, tra i requisiti per il riconoscimento e la conferma, figura anche l’essere titolari di autorizzazione e accreditamento. Inoltre, ad essi è richiesto di integrarsi appieno all’interno delle reti di ricerca concernenti l’area specialistica per la quale avviene il riconoscimento. Da sottolineare è anche il requisito che ha ad oggetto la dimostrata capacità di attrarre finanziamenti pubblici e privati *indipendenti*, il quale si profila come di particolare rilievo proprio per gli IRCCS di diritto privato e segnala l’importanza assegnata dal legislatore a questo profilo, il quale trova altro punto di emersione nella previsione per cui gli altri enti pubblici e privati aderenti alle Fondazioni frutto della trasformazione degli IRCCS pubblici non debbano presentare conflitti di interesse.

A queste condizioni, gli IRCCS di diritto privato sono gli unici enti non appartenenti alla Pubblica Amministrazione a figurare come destinatari istituzionali dei finanziamenti per la ricerca sanitaria corrente e finalizzata (gli altri sono, oltre agli IRCCS di diritto pubblico, l’Istituto Superiore di Sanità, l’INAIL, l’AGENAS e gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, nonché le Regioni, per mezzo delle aziende ospedaliere e sanitarie).

Quella effettuata all’interno degli IRCCS rappresenta solo un segmento della ricerca clinica che ogni anno viene svolta in Italia, la quale può contare anche su altre forme di istituzionalizzazione della cooperazione tra ricerca e assistenza, come sono gli accordi di collaborazione che sempre più spesso le Università stipulano con singole Aziende sanitarie regionali.<sup>6</sup> Tuttavia, la disciplina sugli IRCCS ci consente di individuare un punto di congiunzione e di passaggio ideale tra l’assetto degli interessi stabilito dalla legislazione sul rapporto pubblico-privato nel campo dell’assistenza e quello rinvenibile nella legislazione sulle sperimentazioni cliniche. Nel settore dell’assistenza sanitaria, il ruolo del privato risponde a una logica

integrativa (nel senso della complementarità) e le finalità perseguite dal legislatore sono quelle di non improntare a schemi concorrenziali e di mercato la prestazione dei servizi sanitari, così garantendo il tendenziale monopolio della finanza pubblica nel finanziamento e dell'amministrazione sanitaria nell'erogazione delle prestazioni. Nel campo delle sperimentazioni cliniche dei medicinali – che non esaurisce il campo della ricerca clinica ma ne rappresenta la componente certamente più rilevante – le priorità del quadro regolatorio rispondono a una logica differente che va compresa a partire dalla genesi di tale quadro.

## Aspetti relativi alla legislazione sulle sperimentazioni cliniche

L'attuale legislazione italiana sulle sperimentazioni cliniche è frutto di un progressivo processo di armonizzazione innescato fin dagli anni Sessanta dal diritto comunitario e poi eurounitario in materia di commercializzazione dei farmaci. Nato per far convergere le norme nazionali relative alla produzione e alla sicurezza dei medicinali allo scopo di favorire la progressiva creazione di un mercato comune dei medicinali, questo *corpus* normativo si fonda oggi, oltre che sull'art. 114 TFUE, anche sull'art. 168, par. 4, lett. c) del trattato, che ricomprende tra gli oggetti di competenza concorrente anche la definizione delle *“misure che fissino parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali e dei dispositivi di impiego medico”*. La base giuridica dell'intervento dell'Unione in questa materia, dunque, è allineata con quella relativa alla ricerca e gode di maggior forza rispetto alla competenza relativa, in generale, alla protezione della salute, che, salvo particolari oggetti, l'art. 168 disegna come di coordinamento e supporto.

Si tratta peraltro di un quadro normativo in costante evoluzione, che vive oggi un momento di importante transizione con l'entrata a regime del Regolamento 536/2014. Quest'ultimo, in base alle previsioni degli artt. 82, 96, 99 (la decisione di cui all'art. 82 è stata adottata soltanto lo scorso 13 luglio 2021) sostituirà la Direttiva 2001/20, sulla quale si fonda il D.Lgs. 211/2003 che costituisce l'atto legislativo principale per la disciplina delle sperimentazioni cliniche in Italia.

È importante notare che, ai fini di tale disciplina, la condizione dei promotori pubblici e privati è in linea di principio equiparata, perseguendo essa la tutela della salute umana anzitutto sotto il profilo della efficacia e sicurezza del farmaco, attraverso la garanzia della particolare qualificazione tecnico-scientifica dello sperimentatore e l'allineamento della sperimentazione alle migliori pratiche della ricerca.

Ogni ordinamento statale è chiamato ad assicurare che a presidiare il rispetto delle regole che ammettono alla sperimentazione dei medicinali siano autorità dotate di sufficiente indipendenza, in grado di valutare, oltre che gli aspetti strettamente tecnico-scientifici della ricerca proposta, anche l'integrità delle sue finalità sotto il profilo etico. Il profilo di indipendenza costituisce il nodo cruciale e attiene tanto ai rapporti tra autorità amministrativa e promotori quanto ai rapporti tra gli sperimentatori e i promotori/sovventori della ricerca. È al secondo ordine di rapporti, in particolare, che si riferiscono le norme sulla prevenzione dei conflitti di interesse introdotte dall'art. 6, D.Lgs. 52/2019, la cui prima formulazione è stata destinataria di ragionevoli rilievi critici da parte della comunità scientifica,<sup>7</sup> rilievi che sono stati tenuti parzialmente in considerazione dalla riscrittura del comma 4 di tale disposizione operata dall'art. 11-bis, c. 1, D.L. 34/2020 (conv. L. 77/2020) ed è opportuno siano ulteriormente meditati in vista dell'ancora atteso provvedimento dell'Agenzia Italiana del Farmaco previsto dal primo comma dell'art. 6.

Nonostante il diritto eurounitario prosegua a tracciare una disciplina che tendenzialmente equipara la posizione dei promotori di fronte alle autorità amministrative a prescindere dalla loro natura pubblica o privata, la Direttiva del 2001, così come la 2005/28 (recepita dal D.Lgs. 200/2007) e oggi il Regolamento 536/2014, riconoscono un particolare valore alle sperimentazioni condotte a fini non commerciali (vedasi, rispettivamente, i considerando 14, 11, e 81 dei tre atti menzionati), sia quando esse abbiano ad oggetto l'impiego di medicinali già autorizzati sia quando l'uso terapeutico riguardi medicinali in corso di sperimentazione.

Questa (magra) base normativa è stata presa a fondamento, nel nostro Paese, per la disciplina delle sperimentazioni cosiddette *not for profit* (D.M. 17 dicembre 2004 e, oggi,

anche D.Lgs. 200/2007 a seguito delle modifiche apportate dal D.Lgs. 52/2019) e la previsione di norme a favore della ricerca clinica indipendente.

La linea di demarcazione tra pubblico e privato in tale ambito normativo non guarda prioritariamente alla natura giuridica del promotore, bensì alla finalità, lucrativa o meno, della sperimentazione, e accomuna il settore pubblico con il privato *not for profit*. Si tratta di uno spazio normativo, oggi frammentato, sul quale occorre un intervento più organico di quello avutosi con la parziale attuazione della Legge 3/2018. La riflessione sulle prospettive di reciproco apprendimento tra l'ambito della ricerca e quello dell'assistenza potrebbe costituire una risorsa in quest'ottica. Nell'ambito dell'assistenza, la linea di demarcazione tra pubblico e privato prende a riferimento la natura giuridica del soggetto, ma anche qui la legislazione contiene una norma di principio diretta a riconoscere alle organizzazioni private senza scopo di lucro un ruolo di concorso con le Istituzioni pubbliche *“alla realizzazione dei doveri costituzionali di solidarietà, dando attuazione al pluralismo etico-culturale dei servizi alla persona”* (art. 1, c. 18, D.Lgs. 502/1992).

Il nostro ordinamento mostra di ricercare, nella considerazione speciale che riserva al Terzo settore, un tratto peculiare anche nei confronti delle norme eurounitarie, le quali, del resto, non disconoscono affatto la facoltà degli Stati di favorire le organizzazioni a scopo non lucrativo e forme ad esse riservate di collaborazione con le Istituzioni pubbliche, come da ultimo ha confermato anche una densa decisione della Corte costituzionale avente a oggetto gli istituti della coprogrammazione e della coprogettazione di cui all'art. 55 del D.Lgs. 117/2017 (Sent. 131/2020).

La strada per rafforzare la ricerca indipendente mediante una più organica disciplina delle sperimentazioni prive di fine commerciale passa anche per lo sviluppo del ruolo di cerniera strutturalmente svolto dal privato *not for profit*. Il potenziamento dei meccanismi di *disclosure* è necessario per elevare la trasparenza dei rapporti con l'industria, e la critica alle norme sull'individuazione dei conflitti di interesse non deve mettere in campo una reazione eguale

e opposta a quella “cultura del sospetto” che essa imputa all'eccessivo irrigidimento di tali regole, bensì favorirne una maggiore capacità di distinguere le diverse tipologie di rapporti di collaborazione. Inoltre, proseguendo sul percorso tracciato dalla legificazione della disciplina sulla cessione dei dati operata dal d.lgs. 52/2019 e perfezionandola ulteriormente in sede attuativa, occorre introdurre meccanismi che favoriscano collaborazioni strutturali e non episodiche tra industria, privato *not for profit* e strutture pubbliche – secondo una direzione riconoscibile, del resto, nel progressivo rafforzamento dei partenariati ex art. 187 TFUE sulla quale sta investendo l'Unione europea –, e che orientino nel medio periodo le risorse provenienti dal mercato verso le priorità definite dalla ricerca indipendente, la cui maggiore capacità di innovazione costituisce, oltre che un fattore di attrazione nei confronti dell'industria, un bene troppo prezioso per la salute collettiva per essere disperso.

### Bibliografia di riferimento

1. Cavazza M, Bertolani A, Jommi C. La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema. In: Gussoni G. (a cura di). Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Edra, Milano, 2019.
2. Taroni F. Il volo del calabrone. 40 anni di Servizio Sanitario Nazionale. Il Pensiero Scientifico editore, Roma, 2019.
3. Balduzzi R. Le «sperimentazioni gestionali» tra devoluzione di competenze e fuoriuscita dal sistema. In Quaderni regionali, 2004, n. 2.
4. Bindi R, Dirindin N, Geddes M. La sanità italiana verso una privatizzazione strisciante. Il Governo fermi questa deriva. In Quotidianosanita.it, 14 settembre 2021.
5. Balduzzi R. La riforma degli IRCCS: una sperimentazione gestionale top-down che disattende la Costituzione? In: Fiorentini G. (a cura di). I servizi sanitari in Italia. Il Mulino, Bologna, 2004.
6. Messa MC, Valsecchi MG. Ricerca clinica indipendente e Università. In: Gussoni G. (a cura di). Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Edra, Milano, 2019.
7. FADOI. Disciplina dei conflitti d'interessi e futuro della ricerca clinica (indipendente e non) in Italia. Position Paper, 2019.

# 3

## VALORE GEOPOLITICO DELLA RICERCA SANITARIA: LA “DIPLOMAZIA DEI VACCINI”

Alessandro Colombo, Professore di Relazioni Internazionali, Università degli Studi di Milano - Responsabile Programma Relazioni Transatlantiche, Istituto per gli Studi di Politica Internazionale (ISPI)

- La pandemia da SARS-CoV-2 sta evidenziando quanto la disponibilità di vaccini, basata sulla ricerca scientifica e sull'eventuale collaborazione tra enti pubblici e privati di ricerca, sviluppo e produzione, possa giocare un ruolo importante a livello sanitario, sociale ed economico nei diversi Paesi, ma anche come fattore di posizionamento geopolitico.
- In questo contesto emerge il ruolo marginale svolto dall'Europa e ancor più dall'Italia, incapaci di una visione strategica comune di tipo sanitario, sociale, economico e ancor meno di tipo geopolitico. Questo conferma un declino decennale in corso, che appare non facile invertire, ma del quale occorre avere la consapevolezza.

Non c'è niente di storicamente anomalo, naturalmente, nel fatto che una grande emergenza (sanitaria in questo caso, ambientale o economica in altri) operi come una prova e una gara di efficienza: tutta la storia dell'ordine politico-giuridico moderno è scandita dalla pratica e dalla retorica dell'eccezione. Così come non c'è niente di strano se una impresa umanitaria contenga dentro di sé anche motivazioni politiche: quello che vale oggi per la cosiddetta “diplomazia dei vaccini” era già stato vero in passato per tutte le politiche di “aiuto allo sviluppo”, a maggior ragione ogniqualvolta queste sono state dichiaratamente subordinate a qualche condizionalità di natura politica o economica.

Le novità dell'attuale diplomazia dei vaccini vanno cercate, allora, nei suoi protagonisti e ancora di più nel suo disegno geopolitico: tanto che, senza aggiungere in realtà molto all'evoluzione in corso, la diplomazia dei vaccini ha già avuto il potere di riassumere e mettere in mostra alcuni dei cambiamenti più significativi dell'attuale contesto internazionale, oltre che alcuni dei fattori più potenti della sua instabilità.

Il mutamento più superficiale, ma anche quello più appariscente, è il declino della capacità e della volontà

egemonica degli Stati Uniti, nel significato etimologico di disponibilità a “guidare” la comunità internazionale. A differenza di ciò che era solito avvenire nei primi due decenni dopo la Guerra Fredda – quando gli Stati Uniti preferirono intervenire in prima persona di fronte alle “emergenze” umanitarie in Somalia e nei Balcani così come nell’“emergenza” economica in Messico – anche in questa occasione, come già di fronte alla catastrofe siriana, gli Stati Uniti hanno mantenuto un profilo più basso, di carattere quasi reattivo, che potrà essere solo parzialmente corretto dalla prevedibile rincorsa che connoterà, nei prossimi mesi, la diplomazia dei vaccini dell'amministrazione Biden.

Il secondo mutamento, altrettanto scontato, è l'attivismo delle grandi potenze che avevano già manifestato per tutto l'ultimo decennio maggiore assertività politica e diplomatica: in particolare la Cina, la Russia e l'India. Più che essere l'espressione di una generica scalata alla gerarchia del potere, questo attivismo riflette l'aspirazione a tradurre le rispettive crescite del potere in termini di prestigio. È ciò che connota tutte le potenze in ascesa (o, come nel caso della Russia, in parziale ripresa) quali *status seeker*: non necessariamente potenze soddisfatte della gerarchia esistente del potere e del prestigio, ma potenze “a caccia

di riconoscimento” (quale è quella che perseguono anche in questo caso attraverso la diplomazia dei vaccini – ma a rischio di incorrere, sacrificando la campagna vaccinale interna, in una catastrofe del prestigio quale quella che ha investito l’India).

Il terzo mutamento è meno scontato ma, in prospettiva, più incisivo. Dietro la realtà e la retorica della globalizzazione, il sistema internazionale ha sperimentato nell’ultimo trentennio una crescente scomposizione su base regionale, almeno nel senso che i sistemi regionali sono sempre più diversi tra loro in termini di protagonisti, allineamenti, conflitti e linguaggi del conflitto; la penetrazione delle potenze extraregionali è meno pervasiva e meno efficace che all’epoca della Guerra Fredda; le gerarchie del potere e del prestigio a livello regionale pesano di più che in passato, con la conseguenza di produrre spirali competitive a livello “locale” invece che “globale”. L’attuale diplomazia dei vaccini ha rispecchiato, confermandola, questa tendenza disgregativa. Le grandi potenze in ascesa, infatti, hanno concentrato i propri sforzi nelle rispettive regioni di appartenenza e, in subordine, lungo le direttrici della propria potenziale influenza: la Cina ha procurato i propri vaccini al Pakistan, principale avversario dell’India, a diversi Paesi coinvolti nella *Belt and Road Initiative* (dai Balcani occidentali all’Africa, al Medio Oriente, all’America Latina), ma ha destinato circa il 60% delle forniture all’Asia sud-orientale (Laos, Myanmar, Cambogia, Vietnam, Thailandia, Malaysia, Singapore, Filippine); l’India si è concentrata a propria volta sui Paesi limitrofi e su quelli affacciati sull’Oceano Indiano (Nepal, Bhutan, Maldive, Seychelles, Sri Lanka, Bangladesh, Bahrain, Oman, Afghanistan e, in competizione con la Cina, Myanmar); la Russia non ha trascurato Medio Oriente e America Latina, ma si è mossa soprattutto nella propria tradizionale area di influenza e nelle aree contese quali i Balcani occidentali (in particolare la Serbia) e l’Europa centro-orientale (in particolare l’Ungheria).

A questo si collega un quarto elemento, che sarebbe sbagliato liquidare come secondario o addirittura marginale. Nel quadro della progressiva inversione del rapporto tra dinamiche globali e dinamiche regionali, è destinato inevitabilmente a crescere anche il ruolo degli attori “minori”, irrilevanti su scala globale ma, appunto,

sempre più rilevanti all’interno dei rispettivi contesti regionali. Anche la diplomazia dei vaccini ha confermato questo rinnovato attivismo. Valgano come esempio due casi tanto più significativi in quanto molto diversi tra loro. Il primo è quello degli Emirati Arabi Uniti che, già attivissimi in tutte le crisi mediorientali dell’ultimo decennio, non hanno perso l’occasione di impiegare la diplomazia dei vaccini per rafforzare i propri legami con paesi-chiave quali l’Egitto. L’altro caso, meno scontato perché riferito a un Paese molto meno ricco di risorse, è quello della Serbia. Grazie alle forniture ricevute sia dalla Russia sia dalla Cina, la Serbia non è stata soltanto in grado di svolgere una delle più brillanti campagne vaccinali del continente europeo, ma ha potuto anche condurre una propria diplomazia regionale dei vaccini con Paesi limitrofi quali la Macedonia del Nord, il Montenegro e la Repubblica Srpska.

Infine, la pandemia ha messo nuovamente in luce la vulnerabilità geopolitica dell’Europa. È vero, infatti, che l’Unione Europea ha fornito un contributo non trascurabile allo sforzo internazionale di contenimento della pandemia, risultando a lungo il principale contributore del programma COVAX, e considerando che già a giugno 2021 aveva esportato oltre 160 milioni di dosi di vaccino in 90 Paesi. Ma questo non fa che rendere ancora più significativo il fatto che i benefici politici e reputazionali di questo sforzo siano risultati trascurabili, a maggior ragione se paragonati a quelli ottenuti dai “campioni” della diplomazia dei vaccini (Cina e Russia in primis) persino in aree di interesse dell’Unione Europea quali i Balcani occidentali.

Questo ritardo riflette tutte le principali fragilità della condizione attuale dell’Europa. Intanto, e prima di tutto, il suo apparentemente inarrestabile arretramento nella gerarchia del potere e del prestigio internazionale, che completa e porta all’estremo quella che merita di essere considerata la vicenda fondamentale della storia delle relazioni internazionali del Novecento: la fine della centralità europea. Fino alla fine della Guerra Fredda, questa vicenda non poteva ancora dirsi conclusa. È vero, infatti, che il ruolo dell’Europa quale centro di irraggiamento globale (di Istituzioni così come di conflitti), gravemente incrinato dopo la Prima Guerra Mondiale, era già venuto meno all’indomani della Seconda Guerra Mondiale, con la formazione del sistema internazionale bipolare e la

divisione stessa del continente in due sfere di influenza il cui epicentro cadeva, almeno in parte, al di fuori di esso. Ma questo non toglie che, durante la Guerra Fredda, l'Europa rimaneva pur sempre il fronte principale dello scontro, cioè il luogo nel quale si sarebbe combattuta, in caso di guerra, la battaglia decisiva e nel quale, nel frattempo, non se ne poteva combattere alcuna. Grazie a ciò, essa poteva continuare a percepirsi e a essere percepita come uno spazio separato e, sebbene non più come protagonista ma come posta in gioco, più importante degli altri. Con la fine del bipolarismo, anche questo residuo di centralità è venuto irresistibilmente (sebbene lentamente) meno. Nell'attuale contesto internazionale, l'Europa si trova in una posizione storicamente inedita, alla quale fatica ad adattarsi sia politicamente sia culturalmente: l'Europa non domina né è dominata, non è isolata né è in grado di controllare il mondo. Per la prima volta nella storia l'Europa è una regione qualunque di un sistema internazionale globale: quando, prima dell'espansione europea, essa era solo una fra le tante regioni del mondo, il mondo non era ancora integrato. Ora il globo è uno solo e l'Europa non ne costituisce più il centro, anzi sembra non reggere il passo con gli altri potenziali centri.

A questo arretramento si mischia la diminuzione della coesione interna dell'Unione, che riflette non soltanto una differenza *soggettiva* di principi e preferenze politiche (quali quelle comunemente rimproverate ai Paesi di Visegrad) ma anche, e soprattutto, quella *oggettiva* delle rispettive collocazioni geopolitiche. Il peso di queste ultime non ha fatto che crescere nell'ultimo trentennio. Fino al 1989, grazie all'onnipresenza della minaccia sovietica, i confini di tutti gli alleati europei e atlantici potevano essere considerati come il prolungamento dello stesso confine. Nell'attuale sistema internazionale, al contrario, ciascun confine è tornato a essere orientato verso la propria area d'appartenenza per respingere e, specularmente, attrarre sempre nuovi e diversi rischi. La comunanza prospettica in virtù della quale, in passato, i Paesi membri potevano

vedere o pensare di vedere lo stesso paesaggio strategico, ha ceduto il passo a una situazione nella quale non è più detto che tutti i Paesi membri abbiano le stesse priorità e percepiscano le stesse minacce e, quindi, non è più detto (anzi è altamente improbabile) che tutti vogliano investire risorse nelle stesse direzioni. Questa divaricazione ha pesato anche sulla risposta collettiva alla pandemia. Mentre Paesi quali la Cina e la Russia hanno seguito nella propria diplomazia dei vaccini una strategia e un codice geopolitico univoci, l'Unione Europea ha risentito come di consueto delle diverse priorità dei propri membri: la Francia più interessata al continente africano, l'Italia alla sponda sud del Mediterraneo, i Paesi dell'Europa centro-orientale all'Ucraina e alla Russia, Ungheria e Romania ai Balcani occidentali.

Infine, la marginalità geopolitica dell'Europa rischia di essere paradossalmente confermata dalla prospettiva di rilancio del legame transatlantico promosso dalla nuova amministrazione Biden. Da un lato, infatti, la nuova offerta di acquisto dell'egemonia americana ha il vantaggio di allontanare lo spettro dell'abbandono periodicamente agitato dalla precedente amministrazione Trump, restituendo all'Europa il ruolo di interlocutore e partner privilegiato degli Stati Uniti. Ma, dall'altro lato, la tentazione del *bandwagoning* alla leadership degli Stati Uniti ha il triplice svantaggio di:

- intralciare sul nascere la flessibilità diplomatica che sarebbe più consona a un contesto multipolare quale quello a cui la stessa Unione Europea dichiara di aspirare;
- intrappolarla, al contrario, in una competizione globale con la Cina, anche a costo (e un costo non trascurabile) di estendere gli impegni anche militari dei Paesi europei fino alla regione indo-pacifica;
- sfumare ulteriormente qualunque traccia di un'identità politica e strategica dell'Unione, già a partire dalle prossime tappe della diplomazia dei vaccini, quando gli sforzi europei rischieranno di finire diluiti in una più ampia e vigorosa diplomazia "occidentale" a guida americana.



## 4

## LO STATO COME IMPRENDITORE FARMACEUTICO, DAL *RISK SHARING* IN FASE DI PREZZO/RIMBORSO AL *RESEARCH AND DEVELOPMENT RISK SHARING*

Luca Pani, Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica dell'Università di Modena e Reggio Emilia e di Psichiatria Clinica dell'Università di Miami, FL, USA

- La recente pandemia CoViD-19 ha ridefinito i valori della nostra economia, ponendo al centro le tematiche legate alla salute e al benessere dell'intera comunità. È diventato chiaramente evidente che lo sviluppo di tecnologie per la salute rappresenta un bisogno urgente a cui rispondere, a livello scientifico e tecnologico, attraverso l'integrazione e la collaborazione fra pubblico e privato, per progettare studi più efficienti che accelerino la produzione di farmaci e vaccini innovativi.
- Nelle economie più avanzate, spesso sono state le risorse pubbliche a far progredire la *green economy*, le telecomunicazioni, le nanotecnologie e la farmaceutica. Nel settore della salute, la funzione imprenditoriale dello Stato deve tradursi nel finanziamento di progetti di ricerca e innovazione lungimiranti, scevri da personalismi e clientele.
- La commercializzazione di terapie innovative richiede sia nuovi modelli di riconoscimento di prezzo e processi di rimborso, sia una rivalutazione post-marketing del profilo rischio-beneficio di queste terapie attraverso la generazione di *Real-World Evidence* (RWE). I modelli di pagamento devono mirare a un equilibrio fra l'esigenza per i "payer" (spesso pubblici) di disporre di modalità convenienti e a basso rischio che consentano di finanziare l'innovazione terapeutica, la garanzia per i pazienti di accesso a nuove terapie a volte potenzialmente salvavita, e per i produttori di un ritorno rispetto al loro investimento.
- In Italia, non è più procrastinabile l'intervento su alcune aree fondamentali per la ricerca biomedica: la formazione e la professionalizzazione delle risorse umane; il rafforzamento dei meccanismi di gestione economico-finanziaria; la capacità di condividere strategie e processi decisionali; la disponibilità a misurarsi e misurare i risultati conseguiti e gli impatti generati; la necessità di lavorare sempre più in rete per realizzare investimenti di lungo termine; la promozione delle opportunità che possono derivare da collaborazioni virtuose, basate su una chiara definizione e distinzione di ruoli, tra enti pubblici e privati che si occupano di ricerca.

Il mercato mondiale farmaceutico che nel 2018 aveva superato la faticosa soglia di valore di 1.000 miliardi (=1 trilione) di dollari continua a crescere costantemente. Il suo *Composite Annual Growth Rate* considerato allora pari al 6.9% si prevedeva portasse questi valori a circa 1200 miliardi di dollari entro il 2024. Tutto ciò prima che esplodesse la pandemia dato che, invece, tale valore è stato raggiunto e superato (1270 B\$) già nel 2020.

L'invecchiamento della popolazione (in Europa il numero di persone con età maggiore di 65 anni dovrebbe aumentare da 92 milioni nel 2013 a 148 milioni nel 2060), la crescente prevalenza di malattie croniche (sindrome metabolica, diabete e demenza), la comparsa di nuove malattie e il riemergere di alcune infezioni che si ritenevano eradicato (incluso il morbillo), i cambiamenti climatici, la resistenza antimicrobica e, naturalmente, i tumori di varia natura,

guideranno la ricerca e lo sviluppo (R&S) diagnostico e terapeutico di nuovi farmaci nel prossimo decennio almeno.

In questo momento, a causa della pandemia CoViD-19 ci troviamo di fronte a una crisi di salute pubblica, globale e senza precedenti, che lo sviluppo di farmaci tradizionali non è stato in grado di combattere abbastanza velocemente. Tutto il mondo ha compreso la necessità di incentivare lo sviluppo di nuovi farmaci e con essa l'opportunità di lavorare in modo più intelligente, attraverso l'integrazione fra livello pubblico e privato, per progettare studi clinici più efficienti che accelerino la produzione di vaccini e terapie per CoViD-19 e altre condizioni simili.

Il posizionamento strategico della Farmacologia e le esigenze di formazione e professionalità di questo settore cresceranno in modo esponenziale. La Farmacologia del futuro sarà sempre più caratterizzata da una forte componente di ricerca fondamentale, spesso pubblica, ai fini di fornire le basi per il disegno innovativo di prodotti e valorizzare modelli animali realmente informativi, creando così le condizioni perché i risultati sperimentali possano guidare il resto del processo di sviluppo fino alla pratica clinica, e ciò anche attraverso un processo di selezione delle aree di conoscenza, alcune delle quali sono diventate obsolete se non francamente inadeguate.<sup>1</sup> Ma dovrà crescere in maniera significativa anche il ruolo della Farmacologia Clinica. Saranno necessarie competenze specifiche in ricerca e sviluppo dei nuovi prodotti già dalla progettazione iniziale fino all'accesso al mercato, arriveranno trattamenti farmacologici veramente innovativi, spesso molto più costosi e con importanti implicazioni sociali per i diritti dei pazienti all'accesso tempestivo a farmaci più sicuri e più efficaci, e che dovranno essere adeguatamente gestiti. I notevoli progressi nella nostra conoscenza del genoma umano, della biotecnologia e della medicina di precisione stanno infatti già creando aspettative ancora più pressanti verso trattamenti farmacologici e biotecnologici nuovi e salvavita. Fra queste dinamiche non va infine dimenticato il ruolo che, per i cambiamenti radicali in atto nella Medicina, stanno ricoprendo i *big data*.

Lo Stato, attraverso il suo sistema Universitario e le sue Amministrazioni, esprime la vocazione e la responsabilità

di riconoscere, sostenere e promuovere l'innovazione, facilitare le procedure per introdurre nuovi farmaci nel mercato, rimuovere quelli che sono inutili, intervenire laddove gli interessi economici potrebbero prevalere sui reali bisogni di salute, per esempio per popolazioni che sono rare, speciali o non "protette" dalla ricerca commerciale.

Secondo la tesi dell'economista Mariana Mazzucato, poter contare su uno Stato imprenditore è la condizione principale per assicurare prosperità futura in particolare per quanto riguarda ambiti ad alta innovazione e tecnologie rivoluzionarie che richiedono finanziamenti importanti.<sup>2</sup> Nelle economie più avanzate, solo lo Stato riesce a farsi carico, grazie a fondi decentralizzati o risorse straordinarie, del rischio d'investimento iniziale che è necessario per generare nuove tecnologie che possano sostenere lo sviluppo di prodotti innovativi fino alla loro commercializzazione. Così è stato per esempio per incentivare l'innovazione e il progresso in aree quali la *green economy*, le telecomunicazioni, le nanotecnologie e, come abbiamo visto recentemente, la farmaceutica. L'efficacia dello "Stato Innovatore" tuttavia si deve basare necessariamente su una ridefinizione del concetto di valore pubblico e di azione pubblica che passi attraverso lo sviluppo di capacità e competenze all'interno della pubblica amministrazione e che consentano di affrontare le sfide sociali attraverso l'innovazione.

Perché una simile rivoluzione possa generare concreti risultati, bisogna però poter contare anche su collaborazioni pubblico-privato solide e normativamente ben regolamentate. Nel settore della salute, la funzione imprenditoriale dello Stato deve tradursi nel finanziamento di progetti di ricerca e innovazione lungimiranti, non influenzati da personalismi e clientele, dal momento del loro avvio fino a quello della commercializzazione dei risultati. Questa funzione assolve al compito cruciale di promuovere partnership solide e innovative tra ricercatori, Università, laboratori pubblici e imprese, orientando gli interessi particolari in direzioni compatibili con il bene pubblico. Da questo punto di vista è stato ampiamente dimostrato, a livello mondiale, che l'industria privata, in presenza di competenze accademiche forti e di una adeguata attenzione politica ai temi della reale innovazione, sa

cogliere l'opportunità di interagire con le Amministrazioni pubbliche lungimiranti finanziando progetti comuni che possono tradursi in sperimentazioni migliori, accelerazione dei processi di sviluppo, riduzione del rischio di insuccesso e, in definitiva, più concrete possibilità di accesso a nuove terapie per i pazienti che ne hanno bisogno.

Partendo da questa premessa, è importante sottolineare che l'Italia non può certamente contare su una tradizione di eccellenza in questo tipo di iniziative ed è pertanto quanto mai urgente l'adozione di un approccio strategico all'innovazione in generale e nell'ambito farmaceutico in particolare. L'emergenza sanitaria della pandemia CoViD-19 ha di fatto ridefinito i valori della nostra economia, mettendo improvvisamente al centro i temi sanitari e il benessere dell'intera comunità.

Molteplici sono le aree su cui intervenire: la formazione e la professionalizzazione delle risorse umane, il rafforzamento dei meccanismi di gestione economico-finanziaria, la capacità di condividere strategie e processi decisionali, la disponibilità a misurarsi e misurare i risultati conseguiti e gli impatti generati, la necessità di lavorare sempre più in rete per realizzare, anche in partnership, investimenti di lungo termine.

La recente pandemia ha fatto emergere l'importanza della ricerca clinica, dello sviluppo accelerato di vaccini e farmaci, della disponibilità di poli di ricerca e produzione in Italia e, soprattutto, la necessità di introdurre e attivare nuovi modelli operativi basati sulla digitalizzazione e l'integrazione di nuove soluzioni tecnologiche, superando definitivamente approcci del passato a cui sono da far risalire molte delle criticità e fragilità sperimentate nell'affrontare la pandemia. Tali criticità devono comunque essere valutate e interpretate in un arco temporale più ampio e sono in larga parte attribuibili alla mancanza di una classe dirigente in grado di cogliere le opportunità che possono derivare da virtuose collaborazioni tra enti pubblici e privati, ormai ampiamente implementate in altri Paesi.

Lo sviluppo in meno di un anno di vaccini altamente efficaci e sicuri contro un virus sconosciuto, come SARS-CoV-2, non ha precedenti nella storia della medicina preventiva e rappresenta il risultato di uno straordinario

percorso di ingegno intellettuale e, soprattutto, di una serie di partnership pubblico-private che non sono iniziate nel 2020, ma decenni prima. Si tratta di collaborazioni ben consolidate, che hanno portato all'introduzione delle tecnologie più avanzate soprattutto negli Stati Uniti, il Paese guida per questo tipo di iniziative.

L'esempio della strategia seguita durante la recente pandemia è particolarmente istruttivo perché, a iniziare dalla scoperta di un immunogeno adattabile a piattaforme multiple (RNA messaggero e altre), i risultati ottenuti con i vaccini contro SARS-CoV-2 sono il frutto dell'integrazione tra diverse super-specializzazioni scientifiche e di intense collaborazioni pubblico-privato. Al Vaccine Research Center (VRC) del National Institute of Allergy and Infectious Diseases degli Stati Uniti (quello diretto da Anthony Fauci e ovviamente pubblico), il gruppo guidato da Peter Kwong aveva utilizzato, per molti anni, strumenti di progettazione di vaccini strutturali per determinare la conformazione ottimale di proteine trimeriche come quelle che stanno sulla superficie virale (per questo definite "envelope") e che per esempio permettono all'HIV di legarsi alle cellule e, in ultima analisi, innescano la produzione di anticorpi. Questo approccio, pur non avendo ancora prodotto un vaccino anti-HIV, aveva attirato l'attenzione di un altro ricercatore del VRC, Barney Graham, che era interessato a generare un vaccino per i virus respiratori sinciziali (RSV). Graham si è così unito a Jason McLellan (del gruppo di Kwong) per identificare la conformazione della proteina *spike* virale altamente immunogenica, e creare delle mutazioni per stabilizzare quella conformazione come immunogeno. Il team di Graham, tra cui Kizzmekia Corbett, e i collaboratori nei laboratori di McLellan e Andrew Ward, hanno adottato questo approccio di stabilizzazione mutazionale delle proteine di prefusione nel loro lavoro sulla proteina *spike* dei coronavirus che causano la sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

Questo lungo background era necessario per capire, nel contesto del presente articolo, che cosa è successo appena la sequenza genica del SARS-CoV-2 è diventata disponibile. Il team di Graham e McLellan, grazie all'esperienza maturata con altri virus respiratori, ha compreso che la proteina *spike* era quella da "attaccare"

per produrre una risposta immunitaria e non ha perso tempo nello sviluppare un vaccino a RNA efficace e sicuro in collaborazione con alcuni ricercatori di Moderna (azienda privata).<sup>3</sup> Allo stesso modo, Pfizer e Biontech, due aziende private che hanno beneficiato del supporto dei rispettivi governi statunitense e tedesco, hanno capitalizzato almeno un decennio di ricerche sull'RNA, grazie alla genialità di singoli scienziati, tra cui Drew Weissman e Katalin Karikó, e agli sforzi concentrati di diverse aziende biotecnologiche e farmaceutiche.

Tutto questo non sarebbe però stato minimamente possibile se il 15 maggio 2020 la Casa Bianca non avesse annunciato l'avvio della *Operation Warp Speed* (OWS) per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini, terapie e test diagnostici utili a contrastare la diffusione della pandemia CoViD-19. In sintesi, OWS ha consentito di produrre e fornire 300 milioni di dosi di vaccini sicuri ed efficaci utilizzando risorse economiche (oltre dieci miliardi di dollari) ed *expertise* del governo federale e del settore privato degli Stati Uniti attraverso un ordine esecutivo presidenziale. In particolare, all'operazione hanno contribuito il Department of Defense, il Department of Health and Human Services, i Centers for Disease Control and Prevention, il National Institutes of Health, la Biomedical Advanced Research and Development Authority e la Food and Drug Administration (FDA). A tale riguardo, va sottolineato il ruolo di FDA che ha guidato questa operazione in maniera indipendente e autorevole, rispettando ruoli e responsabilità propri di un Ente regolatorio di farmaci senza le confusioni, le indecisioni e i grossolani difetti di comunicazione a cui abbiamo dovuto assistere in Europa e in Italia.

Nella primavera del 2020 la domanda comune era come poter definire l'efficacia di un vaccino in tempi brevissimi, e come poterlo usare nella popolazione generale dopo un periodo auspicabilmente inferiore a un anno, quando normalmente il tempo necessario sarebbe stato almeno il triplo. Era un dilemma enorme, che implicava immensi rischi di sbagliare. In una partnership unica e innovativa, la FDA ha deciso di affrontare questa sfida regolatoria coinvolgendo il National Institutes of Health, le aziende farmaceutiche e il mondo accademico e soprattutto, affidandosi all'esperienza del suo Ufficio di Ricerca e

Revisione dei Vaccini. Normalmente si impiegano anche 18 mesi per rispondere a delle domande regolatorie sullo sviluppo di un nuovo vaccino, mentre questa volta tutto è stato chiarito in poche settimane. L'agenzia era sottoposta a pressioni continue per autorizzare i vaccini sulla base della sola capacità di indurre una risposta immunitaria. Tuttavia, la FDA ha insistito sulla necessità di disporre di risultati clinici significativi e non solo di valutazioni sul livello degli anticorpi. In una linea guida pubblicata nel giugno 2020, la FDA ha stabilito che per ottenere la licenza un vaccino avrebbe dovuto ottenere una riduzione di almeno il 50% della malattia CoViD-19. Questo obiettivo ha costretto le aziende farmaceutiche a disegnare studi clinici di fase 3 molto ampi, che coinvolgessero in contemporanea decine di migliaia di pazienti.

La mossa cruciale, tuttavia, è stata un'altra. La FDA ha continuamente pubblicato revisioni dettagliate con tutti i dati di riferimento sulle discussioni del suo comitato consultivo ogni volta che un vaccino veniva autorizzato. L'agenzia ha trasmesso in *livestream* le molte ore di deliberazione del comitato e, per quelli di noi che si sono appassionati a seguire queste riunioni, le domande e le risposte che tutti ci aspettavamo di ascoltare erano chiare. Va detto che non tutte le nazioni hanno usato la stessa trasparenza. Tra agosto e settembre 2020, Russia e Cina hanno approvato i loro vaccini e hanno riferito di averli somministrati a milioni di persone prima di completare le sperimentazioni cliniche o rilasciare dati su sicurezza ed efficacia. In una situazione in cui altre agenzie regolatorie nazionali hanno deciso di voltare la schiena e non rispondere ai quesiti sulle loro scelte in tema di vaccini o terapie anti-CoViD-19, la trasparenza da parte della FDA anche sulle discussioni che intercorrevano con le aziende private si è rivelata non solo importante ma una scelta di competenza regolatoria precisa e intelligente. È stato probabilmente anche per questo che, sin dai primi mesi del 2021, gli Stati Uniti hanno potuto costruire un potente caso pubblico sul perché, nel contesto di una pandemia devastante, i benefici dei vaccini superavano i rischi, una precondizione necessaria per una campagna di vaccinazione di successo.

Al di fuori degli Stati Uniti, ma ancora in una realtà anglosassone quale il Regno Unito, frutto di un'intesa tra un'istituzione pubblica e un'azienda biofarmaceutica

privata è anche il vaccino Oxford-AstraZeneca il cui sviluppo è stato possibile grazie appunto alla collaborazione tra l'Università di Oxford, che ha finanziato con fondi pubblici la ricerca per contrastare la diffusione di SARS-CoV-2, e AstraZeneca.

Questi eclatanti risultati, ottenuti nell'ambito di ricerche pre-cliniche e cliniche condotte ben al di fuori dell'Italia, dovrebbero spingere a una profonda riflessione che porti finalmente alla consapevolezza della necessità di sviluppare, anche nel nostro Paese e in maniera strutturale, specifiche competenze per la messa a punto di vaccini e farmaci efficaci e sicuri. Tali competenze non possono infatti essere improvvisate in un momento di emergenza, così come non è possibile produrre a livello industriale centinaia di milioni di dosi di qualità efficace e sicure di qualunque prodotto bio-farmaceutico, vaccini compresi, se non si dispone di adeguate competenze, tecnologie, risorse umane ed economiche. Inoltre, non è possibile prescindere da adeguate procedure di guida scientifica, controllo e ispezione della produzione dei farmaci da parte delle Agenzie regolatorie, le uniche in grado di certificare che gli standard internazionali vengano rispettati.

In definitiva, anche in Italia la ricerca e lo sviluppo clinico di farmaci e vaccini dovrebbero ricevere un importante impulso attraverso l'attuazione di proficue collaborazioni pubblico-privato, che siano basate su una chiara definizione e distinzione di ruoli e siano accompagnate dal superamento delle differenze tra i sistemi sanitari regionali. Tali differenze, infatti, rischiano di portare a investimenti pubblici nazionali/regionali in progetti di realtà private operanti sul territorio italiano, che non sono in grado di produrre risultati e vantaggi di cui beneficiare in maniera equa e diffusa.

Ci sono altri aspetti con i quali lo Stato come imprenditore farmaceutico si deve confrontare per passare dal *risk sharing* in fase di prezzo/rimborso al *research and development risk sharing*.

Nell'ambito della ricerca clinica deve esserci la consapevolezza che ogni progetto non può essere portato a termine in maniera efficiente senza il supporto e il contributo professionale di più persone e realtà,

che i diversi *stakeholder* sia pubblici sia privati hanno la responsabilità di sostenere e promuovere. Ma la vera innovazione farmaceutica deve essere sostenibile per garantire un accesso il più equo e vasto possibile. È quindi compito (obbligo?) dello Stato facilitare le procedure per immettere sul mercato nuovi farmaci, ma anche, come già precedentemente ricordato, governare il sistema rimuovendo i prodotti inutili o intervenendo laddove gli interessi economici potrebbero prevalere sui reali bisogni di salute.

In questa dinamica deve essere ben chiaro lo scenario "futuro" della Farmacologia. Il progresso tecnologico e biomedico produce costantemente un grande volume di dati biologici e sanitari in rapida e continua crescita, che generano una solida base di conoscenze tale da permettere di identificare gli approcci più utili e personalizzati nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura delle malattie: ciò costituisce un presupposto potenzialmente in grado di migliorare l'assistenza e l'efficienza di erogazione dei servizi sanitari e di sostenere nel contempo l'innovazione e la crescita economica. L'analisi dei *big data* in farmacologia, sebbene sia un processo complesso e costoso, è in grado di fornire una quantità ineguagliabile di informazioni che devono essere adeguatamente selezionate e valutate.<sup>1</sup>

La commercializzazione di nuovi farmaci e terapie innovative, quali i medicinali per approcci terapeutici avanzati e le terapie digitali, richiede sia nuovi modelli di definizione del prezzo e delle modalità di rimborso, sia una rivalutazione post-marketing del profilo rischio-beneficio di questi farmaci/opzioni terapeutiche attraverso la generazione di *Real-World Evidence* (RWE).<sup>4</sup>

Elevati livelli di innovazione aumentano la possibilità che terapie più efficienti siano disponibili in tempi relativamente brevi, rendendo molto difficile, se non impossibile, definire in fase pre-registrativa le conseguenze a lungo termine di tutti gli aspetti di valore. Pertanto, un modo per ottenere le evidenze necessarie potrebbe consistere nel collegare i risultati di efficacia e sicurezza a database certificati, contenenti dati continui e reali. La raccolta di RWE dopo il lancio di nuove terapie sarà cruciale per dimostrare l'efficacia comparativa e a lungo termine.<sup>5</sup>

Esiste dunque un urgente bisogno di nuovi approcci per generare evidenze e sviluppare modelli di pagamento che consentano ai *payer* (per lo più pubblici) di disporre di modalità convenienti e a basso rischio per finanziare nuove terapie in modo tempestivo, garantendo così ai pazienti l'accesso e fornendo al contempo ai produttori un ritorno sul loro investimento. L'implementazione di tali cambiamenti richiede nuove infrastrutture di raccolta dati e sistemi di pagamento, che devono anche essere adattati ai differenti sistemi sanitari presenti nei diversi Paesi.<sup>5</sup> Nella definizione dei modelli per le condizioni di prezzo/rimborso va considerato anche il percorso con il quale la nuova terapia è stata sviluppata, quando a ciò abbia finanziariamente e/o strutturalmente contribuito la componente pubblica. In tal caso, è corretto, e in quale misura, attribuire un prezzo che preveda un margine di profitto privato rispetto alla copertura dei costi di sviluppo? È possibile, nella definizione del prezzo, prevedere per il pubblico una quota da reinvestire in ulteriori progetti di sviluppo in aree a elevato *need* per la salute, in iniziative con valore sociale ecc.?

Un ulteriore quesito riguarda poi la gestione di un possibile “*failure*” di un progetto di sviluppo sostenuto con finanze pubbliche: quanto lo Stato imprenditore è in grado di affrontare le possibili speculazioni politiche in caso di una simile evenienza e, soprattutto, quanto ciò rappresenta un deterrente per gli investimenti pubblici in un settore a elevato rischio quale quello della ricerca biomedica?

Ultimo, ma non per importanza, l'aspetto riguardante la liberalizzazione dei brevetti, oggetto di controversie e dibattiti in epoca CoViD-19 e in riferimento ai vaccini. La questione non è solo ideologica. È purtroppo più complessa. È importante sottolineare che i brevetti costituiscono l'incentivo attraverso cui l'iniziativa del privato comporta vantaggi e beneficio per la collettività: se venissero “sospesi” i diritti di esclusiva brevettuali, gli investimenti privati non finanzierebbero più la ricerca scientifica. In aggiunta, le difficoltà di produzione e/o distribuzione non possono essere attribuite alla privativa brevettuale. Il brevetto costituisce solo uno degli elementi dai quali partire per la produzione del vaccino, perché in realtà mettere a punto un vaccino comporta un elevato *know-how* che solo le imprese farmaceutiche titolari dei

brevetti possiedono e che consente loro una produzione sicura ed efficiente del prodotto. Infine, non occorre un propagandistico atteggiamento volto alla liberalizzazione dei brevetti: basta fare riferimento ad alcune norme presenti nel nostro ordinamento per rendersi conto che il legislatore ha già previsto alcuni casi particolari in cui il brevetto può essere sacrificato per il bene della collettività.

Nel contesto della pandemia CoViD-19, i veri problemi sono infrastrutturali e contrattuali. È in primo luogo imperativo, anche in vista di possibili future pandemie, superare le attuali limitazioni della capacità di produzione di vaccini, investendo nella costruzione di infrastrutture produttive come diversi Paesi stanno cercando di fare. È inoltre mandatorio che, nell'attuale contesto di scarsità di vaccini su scala globale, siano affrontati i problemi di allocazione che il mondo ha sperimentato finora, che hanno portato alla somministrazione della maggior parte delle dosi disponibili alle popolazioni del Nord del mondo. Attualmente, non esiste una legge che impedisca a due parti – un Paese e un produttore di vaccini – di sottoporre le negoziazioni sui vaccini pandemici alle stesse dinamiche negoziali e contrattuali che regolano la produzione e l'assegnazione della maggior parte dei beni commerciali. Non esistono norme che costringano i Paesi ad alto reddito a condividere con altri Paesi le grandi quantità di dosi di vaccino che si sono garantiti, queste contraddizioni e palesi ineguaglianze vanno risolte in modo prioritario.

Seppure siano trascorsi quasi 80 anni, sono assolutamente attuali le conclusioni del Rapporto “*Science, the endless frontier*” di Vannevar Bush, consigliere scientifico del Presidente Roosevelt, nel quale viene rivendicato il ruolo fondamentale della ricerca scientifica per assicurare salute, prosperità e benessere alle nazioni, e la necessità degli investimenti pubblici per sostenerla senza condizionamenti.<sup>6</sup> Il testo ribadisce il ruolo centrale che la ricerca scientifica deve assumere e il sostegno finanziario che i Governi devono assicurare per garantire un futuro ai propri Paesi, lasciando che gli scienziati possano realizzare le proprie ricerche in piena libertà e autonomia, anche quando gli studi non hanno un'immediata ricaduta pratica. Gli Stati Uniti d'America credono in questi principi da quasi un secolo, sarebbe il caso che anche l'Italia cominciasse a farlo.

### Bibliografia di riferimento

1. Pani L. Radical singularities and the future of Pharmacology. *Pharmadvances* 2019;0:1-10.
2. Mazzucato M. *Lo Stato innovatore*. Laterza Editori, Bari, 2014.
3. Fauci AS. The story behind CoViD-19 vaccines. *Science* 2021;372(6538):109.
4. Martini N, Trifirò G, Capuano A, Corrao G, Pierini A, Racagni G, Pani L. Expert opinion on Real-World Evidence (RWE) in drug development and usage. *Pharmadvances* 2020;02:41-50.
5. Pani L, Becker K. New models for the evaluation of specialized medicinal products: beyond conventional Health Technology Assessment and pricing. *Clin Drug Investig* 2021;41(6):529-37.
6. Pammolli F, Righetto L, Abrignani S, Pani L, Pelicci PG, Rabosio E. The endless frontier? The recent increase of R&D productivity in pharmaceuticals. *J Transl Med* 2020;18(1):162.



## 5

## FARE NETWORK E SINERGIA IN RICERCA PER CREARE INNOVAZIONE, IMPRESA E VALORE. IN ITALIA SI PUÒ?

Arexpo - Human Technopole - IRCCS Galeazzi

- MIND Milano Innovation District è il nuovo distretto dell'innovazione nato per decisione di Arexpo SpA con una partnership pubblico-privato che si sta sviluppando sull'area che ha ospitato EXPO 2015. Le componenti scientifiche del progetto sono costituite da Human Technopole, l'IRCCS Galeazzi, il Campus scientifico dell'Università Statale di Milano e da numerose aziende private legate al mondo della ricerca biomedica.
- Per il progetto MIND è stato fondamentale l'allineamento delle volontà politiche locali e nazionali che ha consentito di concentrare su un territorio e su un'area del sapere importanti risorse economiche, disegnando una visione a lungo termine che ha attratto significativi interessi e investimenti privati.
- Attraverso le strutture, le attività e le competenze che ne fanno e ne faranno parte, MIND si propone come un polo di eccellenza in grado di avvicinare e integrare molteplici realtà pubbliche e private impegnate nella promozione della salute. Lo spiccato orientamento di MIND alla creazione di *networking* nazionale e internazionale rappresenta un ulteriore presupposto per rendere il Distretto un attore importante e competitivo della ricerca biomedica su scala globale, in grado di generare significativa innovazione tecnico-scientifica, e un circolo virtuoso di creazione di risorse e valore.

MIND Milano Innovation District rappresenta un'esperienza che, sebbene avviata soltanto da pochi anni in Italia, sta dimostrando come nell'ambito della ricerca scientifica sia possibile avvicinare realtà economicamente, istituzionalmente e anche culturalmente diverse per fare *networking* e creare innovazione in un contesto collaborativo e multidisciplinare. Quanto vissuto nell'ultimo periodo con la pandemia CoViD-19 ha evidenziato il valore anche geopolitico della ricerca scientifica e quanto questo possa significare in termini di scelte strategiche che un Paese può fare per valorizzare sia il *know-out* privato sia le funzioni e le risorse pubbliche.

MIND è un "ecosistema" basato sull'attivazione di sinergie tra educazione, ricerca scientifica e innovazione, nato a Milano nel 2018 nell'ex area EXPO (di oltre 1 milione di metri quadri) attraverso una partnership pubblico-privata tra Arexpo, società di rigenerazione urbana a maggioranza

pubblica e proprietaria del sito, e Lendlease, *developer* internazionale e responsabile della progettazione della porzione dell'area destinata agli investimenti privati. La concessione a Lendlease, per un periodo di 99 anni, dell'area di sviluppo di MIND consente di realizzare uno dei primi esempi di "Knowledge Hub" del futuro, di scala dimensionale rilevante, nei quali la ricerca e l'innovazione incontrano la "Urban Regeneration".

La confluenza nel Distretto MIND di diverse componenti tecnico-scientifiche ha consentito di dare l'avvio a una vera e propria "community di innovatori" costituita da un numero costantemente in crescita di ricercatori, clinici, studenti che, beneficiando di questo ecosistema, svilupperà idee e progetti innovativi nel campo delle Life Sciences e City of the Future. Con questa filosofia, e attraverso le numerose e diverse realtà che lo compongono e che verranno di

seguito brevemente descritte, MIND si sta configurando sempre di più come un sito di elevata eccellenza, capace di ispirare modelli di collaborazione utili alla creazione di un mondo più inclusivo e sostenibile. Vediamo pertanto le realtà di MIND.

## Human Technopole

Human Technopole è il nuovo istituto di ricerca nelle Scienze della Vita, una infrastruttura scientifico-tecnologica che consentirà al nostro Paese di disporre di una realtà di avanguardia, con le necessarie e adeguate risorse e strumentazioni. Human Technopole riunisce le competenze professionali di biologi, bioinformatici, matematici, statistici, fisici, provenienti in gran parte da altre nazioni (al momento, in particolare Spagna, Germania, Inghilterra, Austria, Croazia, Francia, Grecia). Ad oggi, il 60% dei ricercatori è arrivato da prestigiosi istituti esteri e tra questi ricercatori vi sono numerosi italiani che sono rientrati da altri Paesi, precedentemente scelti come meta per la loro professione. È una realtà che sta riportando in Italia parecchi dei cosiddetti “cervelli in fuga”, ricercatori di altissimo livello emigrati altrove e ora sulla via del ritorno: tra i primi sette scienziati nominati a capo dei Centri di ricerca, tutti “made in Italy” e ben sei rientrano nel nostro Paese per fare ricerca in Human Technopole. Human Technopole è quindi il luogo in cui confluiranno contributi internazionali (scienziati, idee, dati) per fare ricerche che aiuteranno a loro volta il lavoro dei colleghi di tutto il mondo. Una possibilità che attira talenti di primo piano.

Human Technopole, pur con i ritardi e le difficoltà legate alla pandemia, si sta sviluppando rapidamente, trasformandosi in una realtà che trova pochi confronti a livello internazionale, per la collocazione sotto lo stesso tetto di tante diverse competenze tecnico-scientifiche e professionalità. Il piano di sviluppo di Human Technopole (in cui attualmente lavorano circa 200 persone) prevede un'importante crescita con una prima fase di espansione che dovrebbe portare a un organico di 550 persone entro l'anno 2024. A tale fase seguirà un'ulteriore fase di crescita esponenziale, a partire dalla consegna di un nuovo edificio prevista per il 2026, che dovrebbe concludersi nell'anno 2028 con un totale di circa 1000 ricercatori e fino a 300 persone in ruoli tecnico-amministrativi.

Negli “incubator labs” dello Human Technopole, tre edifici collocati in uno spazio di 5 mila metri quadrati, sono state riunite aree di ricerca tra loro complementari e di grande rilevanza per la ricerca biomedica. Tra queste aree, l'area della Genomica che è composta da due programmi di ricerca in Genomica medica e di popolazione e Genomica funzionale, e l'area della Neurogenomica che integra genetica, multi-omica, modellistica della malattia e sistemi di imaging avanzato, per approfondire le conoscenze riguardanti la struttura del sistema nervoso e lo sviluppo neuronale, con particolare attenzione ai meccanismi molecolari alla base dei disturbi neuropsichiatrici e neurodegenerativi.

I ricercatori impegnati nell'ambito della Biologia strutturale mirano invece a definire i complessi macromolecolari e i meccanismi coinvolti nell'insorgenza di varie malattie, la cui conoscenza è fondamentale per lo sviluppo di nuovi farmaci. In aggiunta, l'area della Biologia computazionale lavora in stretta sinergia con le altre aree e integra la loro attività di ricerca, ricorrendo ad approcci statistici e bioinformatici per sviluppare soluzioni per grandi analisi, gestione e integrazione dei dati. Infine, all'interno dello Human Technopole è stato creato il Centro di *Health Data Science* per sviluppare strategie per l'analisi e l'integrazione su larga scala di dati eterogenei, tra cui dati sanitari e socioeconomici, e quindi per svolgere un ruolo di Advisory per la definizione di politiche sanitarie.

L'attività di ricerca di Human Technopole è supportata dall'implementazione di infrastrutture di eccellenza e tecnologie all'avanguardia, che sono essenziali per consentire il successo dell'Istituto nell'attuale ambiente competitivo della ricerca biomedica internazionale, e per realizzare al meglio la mission dell'Istituto: migliorare la vita studiando la vita.

## IRCCS Galeazzi - Campus UNIMI - Fondazione Triulza

### IRCCS Galeazzi

L'IRCCS Galeazzi va nella stessa direzione dello Human Technopole: avvicinare il più possibile la ricerca al paziente

e portare l'innovazione direttamente al servizio di chi ha bisogno di cura.

L'IRCSS Galeazzi è l'Ospedale con la maggiore attività clinica da un punto di vista ortopedico in Italia, accompagnata da alcuni anni da una cospicua attività di ricerca scientifica. La sua nuova sede presso MIND, un edificio di circa 180.000 metri quadri progettato secondo gli standard più innovativi di sostenibilità e funzionalità, vedrà l'unione delle competenze afferenti a due Istituti che fanno parte del Gruppo San Donato, l'IRCCS Galeazzi e l'Istituto Clinico Sant'Ambrogio, consentendo di fatto la creazione di un Ospedale che accoglierà quasi tutte le specialità cliniche. La realizzazione di questa struttura dovrebbe essere completata entro l'estate dell'anno 2022, consentendo al settore della ricerca (che probabilmente sarà il primo a essere trasferito nella nuova sede) di usufruire di nuovi spazi e attrezzature sofisticate.

Nel 2019, l'Ospedale Galeazzi è stato protagonista del primo progetto di Audit Civico per un IRCCS, che è stato sviluppato attraverso un lavoro di *équipe* con il coinvolgimento di cittadini e operatori, e finalizzato all'analisi della gestione clinico-organizzativa e all'individuazione di aree di miglioramento dell'Istituto. L'Audit Civico ha costituito un importante banco di prova dal quale sono emersi sia punti di forza sia criticità, tra cui la mancanza di aree verdi, spazi e percorsi per pazienti e cittadini. Tali spazi e percorsi sono stati previsti nella nuova sede di IRCCS Galeazzi, e anche in questo senso la presenza dell'Ospedale rappresenta una sfida per il Distretto. Il nuovo Ospedale Galeazzi costituirà dunque per l'Italia un importante esempio di Ospedale del Futuro, fondato sulla stretta integrazione tra cura, formazione universitaria e ricerca, e una concezione moderna degli spazi e delle infrastrutture. Tale integrazione sarà possibile anche attraverso il collegamento con l'Industria. A tale riguardo, è importante ricordare che l'IRCCS Galeazzi si è fatto promotore di *Primary site*, un progetto costruito intorno a piccole e medie imprese (PMI) che sviluppano dispositivi medicali, in collaborazione con Confindustria. La finalità del progetto è quella di creare un sistema di competenze tecnico-scientifiche di elevato livello per accompagnare PMI e start-up attraverso le fasi che portano alla marcatura CE, garantendo alta qualità nei processi di validazione

clinica e consulenza su misura in base ai singoli bisogni di ciascuna impresa.

### *Campus scientifico dell'Università Statale di Milano*

In più, a MIND c'è il "fattore U": l'Università. È previsto che, nel 2025, l'Università Statale di Milano avvierà il primo anno accademico nel distretto MIND per quanto riguarda sia la didattica sia la componente di ricerca scientifica. La concentrazione delle competenze scientifiche multidisciplinari che caratterizzano l'Università di Milano in un unico Campus – in tutto, arriveranno più di 20.000 persone tra studenti, professori e ricercatori – dotato di infrastrutture di ricerca e tecnologiche di ultima generazione, potenzierà le sinergie tra ambiti diversi, favorendone il contatto con i laboratori di Human Technopole e con una rete di aziende che si stanno strutturando per la realizzazione di grandi progetti di innovazione.

### *Fondazione Triulza*

Dal 2015 è operativa anche la Fondazione Triulza che, con la sua rete di realtà del Terzo Settore, promuove diverse attività e progetti – incontri con le scuole e le Università, workshop, hackaton, concorsi dedicati ai giovani e *call for ideas* – per favorire anche attraverso il coinvolgimento delle nuove generazioni la cultura dello sviluppo sostenibile e stili di vita in grado di migliorare e proteggere l'ambiente, la salute e il benessere di tutta la comunità. L'idea complessiva è fatta anche dai cittadini e prevede il loro apporto diretto.

### *La componente privata*

La Federated Innovation, modello ideato dal Partner Privato Lendlease e promossa con il contributo di Cariplo Factory come soggetto catalizzatore, consentirà di raccogliere le eccellenze nazionali e internazionali tra grandi, piccole e medie imprese sviluppando nuove idee, progettualità e visioni, e favorendo la contaminazione tra i diversi *player* che avranno interesse a collaborare all'interno delle aree tematiche di interesse. Entro la fine dell'anno 2021, le aziende AstraZeneca, Bio4Dreams e Rold entreranno a far parte dell'ecosistema MIND, insediandosi negli spazi destinati ai loro progetti e alle loro sedi. Sono peraltro oltre 100 le Aziende che a oggi hanno manifestato interesse a portare a MIND progetti di innovazione da sviluppare e far progredire attraverso la condivisione di competenze, risorse, tecnologie e infrastrutture.

## Il modello MIND

Sebbene siano ancora presenti limiti di natura strutturale e amministrativa, comuni nel nostro Paese e che in Italia si sono sino a oggi tradotti in una mancanza di coordinamento delle attività di finanziamento della ricerca e della gestione dei fondi, e quindi in una frammentazione della ricerca stessa, MIND rappresenta un tentativo riuscito di creazione di un modello di innovazione, in grado di agire in futuro come un moltiplicatore di risorse. Infatti, essendo nato da una visione unitaria e dalla collaborazione di più realtà, questo modello potrà consentire non solo di valorizzare di riflesso tutti gli attori coinvolti ma anche di generare ulteriori risorse e valore, offrendo sempre nuove opportunità di lavoro e di crescita socioeconomica al territorio che lo ospita ma più in generale all'intero Sistema Paese.

Investire in innovazione e ricerca significa dare spazio al confronto tra idee, per poi selezionare, in maniera competente e indipendente, le migliori a beneficio di tutti. A tale riguardo, è opportuno ribadire la lungimiranza delle due componenti, pubblica e privata, che hanno operato la scelta ambiziosa, e al tempo stesso rischiosa, di dare vita in Italia a un luogo di valenza internazionale nel quale l'innovazione sarà al servizio delle grandi sfide del futuro. Il valore della collaborazione emerge dalla condivisione di conoscenze e attività di ricerca che si traduce in una istantanea ottimizzazione delle risorse e in un più veloce raggiungimento degli obiettivi.

Nella decisione di che cosa sviluppare nell'ex area Expo, infatti, sono state fondamentali la coesistenza di pubblico e privato e un'adesione vicendevole: la scelta del privato di investire i propri capitali nello sviluppo di MIND è stata fortemente supportata dalla presenza di funzioni pubbliche di elevata qualità. Inoltre, come descritto sopra, la presenza di Human Technopole, dell'IRCCS Galeazzi e dell'Università Statale di Milano ha rappresentato un motivo di attrazione molto forte per i partner privati.

MIND si pone come un luogo aperto di sperimentazione e di contaminazione dei saperi scientifici, destinato a uno scambio di idee sempre più ampio. Il prossimo obiettivo è infatti rappresentato dal *networking* nazionale e

internazionale. In primo luogo, vi è l'aspirazione di inserire MIND in una rete di parchi scientifici e tecnologici in Italia, favorendo dinamiche di aggregazione e integrazione, pur nel rispetto delle singole specificità e identità. L'altro grande obiettivo è quello di creare una rete internazionale a partire da quanto già avviato da Arexpo che, nell'ultimo periodo, ha sottoscritto 4 *memorandum* per accordi internazionali, come quello con il *Kyoto Research Park Corp*, il *Science Innovation Park* di Dubai, lo *Switzerland Innovation Park* del Canton Ticino e con il governo del Québec per il *Technopark Montreal*, *Sherbrooke Innopole* e *adMare BioInnovations*.

Nell'ambito del territorio lombardo, e in linea con lo spirito innovativo basato sul coinvolgimento di Istituzioni pubbliche e operatori privati che caratterizza il progetto MIND, verrà creato a Pavia il parco tecnologico "Gerolamo Cardano" per l'innovazione sostenibile: grazie al coinvolgimento di Regione Lombardia e a un finanziamento specificatamente dedicato è stato siglato un accordo tra Arexpo e l'Università di Pavia per la costituzione di un Centro di ricerca universitaria e sede di laboratori di innovazione tecnologica. Come per MIND, un punto di forza sarà caratterizzato dalla collaborazione fra vari enti di ricerca del territorio: l'Università, tre IRCCS (Fondazione IRCCS San Matteo, Fondazione Maugeri, Fondazione Mondino), l'Istituto di Fisica Nucleare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), la Scuola Universitaria Superiore (IUSS), il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), la Fondazione Eucentre, oltre ad alcune entità private. Il Parco si concentrerà sull'innovazione sostenibile nelle aree dell'Ambiente e della Salute, ispirandosi ai *Sustainable Development Goals* delle Nazioni Unite, agli obiettivi tematici del *Green Deal* europeo e ai migliori *Standard ESG (Environmental, Social, Governance)* internazionali. Nell'area Salute i temi centrali saranno radioterapia e imaging diagnostico, medicina personalizzata, minacce virali emergenti, neuroscienze, alimentazione e *pharmafood*.

## Conclusioni

Se da un lato l'integrazione del nostro Paese nelle reti internazionali della conoscenza è un'attività onerosa in termini di risorse non solo scientifiche ma anche

amministrative e tecniche, che solo organizzazioni di ricerca solide e ben strutturate possono sostenere, essa rappresenta un'opportunità, non solo per acquisire finanziamenti esterni, ma anche per migliorare e consolidare le competenze tecnico-amministrative e rafforzare la nostra presenza nelle reti e nella definizione delle strategie della ricerca.

In conclusione, MIND è un progetto molto ambizioso che richiede una visione e una prospettiva di lungo periodo. In questo senso è stato fondamentale l'allineamento

strategico fra la Regione Lombardia, il Comune di Milano e il Governo centrale che ha consentito di concentrare su un territorio e su un'area del sapere importanti investimenti. La ricerca e l'innovazione hanno infatti bisogno di strumenti, luoghi idonei e soprattutto team di lavoro adeguati al loro sviluppo. Una visione strategica molto ampia ha permesso di valorizzare le *best practices* presenti sul territorio e soprattutto di attrarre attori sia pubblici sia privati, favorendo fruttuose sinergie per lo sviluppo di un Distretto di avanguardia, che si ponga a livello delle migliori realtà scientifiche internazionali.



## 6

## LA RICERCA COSTA: COME FINANZIARLA E VALORIZZARE LE RISORSE

### 6a. Il modello Telethon: un approccio interdisciplinare dal finanziamento alla ricerca biomedica allo sviluppo di terapie disponibili per i pazienti

**Manuela Battaglia**, *Responsabile Ricerca*; **Annamaria Merico**, *Responsabile Business Development*;  
**Michela Gabaldo**, *Responsabile Project Management Traslazionale & Affari Regolatori*

- Fondazione Telethon opera da oltre trent'anni e ha nel tempo sviluppato un modello operativo che consente il finanziamento e la valorizzazione di progetti di ricerca biomedica, e che ha condotto allo sviluppo di alcune terapie divenute accessibili ai pazienti affetti da malattie genetiche rare, tra le quali la prima terapia genica a base di cellule staminali registrata in Europa.
- L'eccellenza scientifica della ricerca promossa dalla Fondazione attraverso investimenti sia in propri istituti (ricerca intramurale) sia in Università e Istituti di ricerca terzi (ricerca extramurale) è mantenuta attraverso rigorose procedure di selezione dei progetti, che sono conformi agli standard internazionali di *peer review* e che garantiscono competenza, correttezza e trasparenza. Fondazione Telethon, attraverso un'attenta azione di monitoraggio, tiene costantemente traccia dei propri investimenti e dei risultati della ricerca.
- L'attuazione di questo modello consente di valorizzare i progetti più meritevoli e di tradurre i risultati in terapie disponibili per i pazienti, attraverso attività di trasferimento tecnologico e alleanze strategiche con aziende biotecnologiche e industrie farmaceutiche.
- Tra gli obiettivi della Fondazione rientrano anche la diffusione della rilevanza sociale della ricerca e l'affermazione del metodo scientifico, a partire dai processi di selezione e finanziamento dei progetti, con l'obiettivo di alimentare la fiducia nella ricerca e produrre un impatto positivo sull'intera comunità.

L'articolato percorso che dal finanziamento della ricerca biomedica conduce allo sviluppo di terapie accessibili ai pazienti richiede, oltre a specifiche competenze, notevoli sforzi che devono essere indirizzati in maniera efficace.

Nata nel 1990 per volontà di un gruppo di pazienti che ha espresso la necessità di un organismo indipendente in Italia che sostenesse la ricerca sulle distrofie muscolari,

Fondazione Telethon ha messo a punto e adottato un modello operativo che consente di perseguire la missione di far avanzare la ricerca biomedica verso la cura delle malattie genetiche rare. In particolare, il "modello Telethon" prevede che l'area scientifica a cui destinare i finanziamenti (che provengono da attività di raccolta fondi che negli anni sono diventate progressivamente più articolate) sia sempre in linea con la propria missione. La

raccolta fondi avviene attraverso campagne televisive come la Maratona Telethon, che nel 2020 ha contribuito per oltre 46 milioni di euro, e grazie a donazioni, lasciti testamentari, regali solidali e 5x1000. Un contributo importante deriva anche dalla collaborazione con aziende private. Alla base del successo di queste attività di raccolta di finanziamenti è il rapporto di fiducia che si è creato intorno a Fondazione Telethon, basato sulla serietà e trasparenza del modo di operare e sulla riconosciuta qualità delle iniziative finanziate.

I fondi raccolti vengono utilizzati per la realizzazione di progetti di ricerca extramurale, in Istituti italiani non profit, e di ricerca intramurale, all'interno dell'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM) fondato nel 1994 e dell'Istituto San Raffaele-Telethon di Terapia Genica (SR-TIGET) fondato nel 1996 in collaborazione con l'Ospedale San Raffaele di Milano. L'intero portafoglio di ricerca viene valutato e selezionato da una commissione medica scientifica composta da scienziati di fama internazionale e di revisori esperti *ad hoc*.

Le due modalità di investimento in ricerca, intramurale ed extramurale, implicano ruoli differenti per la Fondazione e offrono opportunità diverse e spesso complementari che consentono un approccio completo al finanziamento sulle malattie genetiche rare, che sono dette "orfane di trattamento" per lo stato di abbandono in cui rischiano di essere lasciati i pazienti che ne sono affetti. La ricerca extramurale, finanziata attraverso bandi competitivi, permette di supportare in modo flessibile le idee dei ricercatori attraverso finanziamenti in genere di 1-3 anni e prevede un continuo aggiornamento delle progettualità. Tale modalità di finanziamento ha sostenuto negli anni gran parte della ricerca finalizzata allo studio dei meccanismi alla base di numerose malattie genetiche. La ricerca intramurale consente invece di concentrarsi su malattie e attività di ricerca specifiche, di raggiungere e mantenere la massa critica e di garantire continuità alle linee strategiche di ricerca.<sup>1,2</sup>

In tutte le decisioni che conducono al finanziamento dei progetti vengono applicati due principi fondamentali: tutta la ricerca deve essere scientificamente eccellente e deve rispondere ai bisogni dei pazienti. L'eccellenza

scientifico è mantenuta attraverso procedure di selezione dei progetti che sono conformi agli standard di *peer review* riconosciuti a livello internazionale. Il processo di selezione, che consta di varie fasi estremamente accurate, è gestito da professionisti dedicati con anni di esperienza nella ricerca biomedica e un forte background scientifico per assicurare competenza, correttezza e trasparenza. Il modello di *peer review* di Fondazione Telethon rappresenta uno dei fattori chiave del successo della sua ricerca ed è stato citato come esempio di buona pratica, in quanto consente di valorizzare i progetti più meritevoli attraverso un'approfondita valutazione anche del loro impatto diretto o potenziale sulla qualità di vita dei pazienti.<sup>3-5</sup>

Fondazione Telethon, dopo avere finanziato i progetti di ricerca, li monitora con attenzione e tiene costantemente traccia degli investimenti e dei risultati della ricerca che trasmette a tutte le parti interessate tramite la divulgazione di bilanci annuali e attraverso regolari convegni scientifici e incontri con il patrocinio delle associazioni pazienti. Negli ultimi anni, la Fondazione si è occupata anche di fornire consulenza strategica sui finanziamenti nonché di gestire bandi di ricerca per terzi, tra cui alcune associazioni pazienti, che necessitano di realizzare un'adeguata selezione e monitoraggio dei progetti e allocare così in maniera efficace le risorse di cui dispongono.

A partire dai risultati più rilevanti e promettenti dei progetti di ricerca orientati all'identificazione di un approccio terapeutico, Fondazione Telethon svolge un ruolo diretto nello sviluppo di farmaci e terapie. La Fondazione infatti, grazie alla creazione di uffici dedicati, fornisce supporto traslazionale, regolatorio e di sviluppo clinico ai programmi con potenziale impatto terapeutico. Nello specifico, intercetta le opportunità di dialogo precoce con le Autorità regolatorie nazionali e centrali al fine di ottimizzare i piani di sviluppo, fornisce supporto per attivare le sperimentazioni cliniche, interagisce con l'industria farmaceutica e gli investitori del settore biomedico per attivare partnership industriali e creare nuove imprese che possano completare lo sviluppo del farmaco. Gruppi di professionisti con specifiche competenze si occupano di promuovere e negoziare alleanze industriali, gestirle nel tempo per accelerare lo sviluppo del farmaco, coordinando le attività scientifiche

dei ricercatori Telethon, partecipando alla definizione e realizzazione dei piani di sviluppo e della strategia regolatoria per fare avanzare il prodotto verso la clinica e fino all'accesso al paziente.

Questo *modus operandi* ha reso la ricerca finanziata da Fondazione Telethon attraente per diversi partner industriali: la prima partnership attivata dalla Fondazione Telethon e dall'Ospedale San Raffaele con GlaxoSmithKline (GSK) nel 2010 ha portato all'approvazione di Strimvelis® – la prima terapia genica con cellule staminali al mondo per il trattamento della rara immunodeficienza ADA-SCID, approvata in Europa nel 2016<sup>6,7</sup> – e allo sviluppo di una *pipeline* di ricerca per la messa a punto di strategie terapeutiche per altre malattie genetiche. Nel 2020 Fondazione Telethon ha segnato un nuovo traguardo con la registrazione di Libmeldy®, una terapia avanzata per il trattamento di una malattia da accumulo lisosomiale, da parte di Orchard Therapeutics.<sup>8,9</sup> Entrambe le terapie sono state sviluppate presso l'Istituto SR-TIGET di Milano, date in licenza a GSK e poi trasferite a Orchard Therapeutics per l'industrializzazione, la registrazione e l'immissione in commercio.

Negli ultimi anni, Fondazione Telethon sta portando avanti anche un modello alternativo di alleanza con investitori *venture capitalist* per la creazione di nuove imprese innovative in campo biomedico. Questo modello consente di concentrare competenze specifiche e investimenti economici e dedicarli a singole tecnologie, accelerandone lo sviluppo spesso anche partendo da fasi di validazione dell'approccio terapeutico più precoci rispetto a quelle interessanti per un'azienda farmaceutica, grazie a una maggiore attitudine al rischio di questo tipo di investitori. In entrambe le tipologie di alleanze, Fondazione Telethon preserva l'indipendenza scientifica dei ricercatori, mantiene la proprietà intellettuale, che viene concessa in licenza e non ceduta, e in accordo con il partner definisce modalità strutturate per garantire lo sviluppo del prodotto al fine di renderlo effettivamente disponibile ai pazienti.

La gestione di queste alleanze richiede anche un lungo impegno per garantire un efficace coordinamento tra le attività di sviluppo condotte da Fondazione Telethon e

quelle condotte dal *partner*. L'obiettivo ultimo rimane quello di arrivare insieme alla registrazione e possibilità di prescrizione di una terapia.

Nel momento in cui sono state rese disponibili le prime terapie avanzate, Fondazione Telethon ha eseguito anche approfondite analisi della cornice giuridica e legislativa italiana ed europea che potesse consentire l'accesso a tali terapie a pazienti europei ed extra-europei e non solo italiani, in maniera soddisfacente e sostenibile. Con questa finalità, Fondazione Telethon ha inoltre istituito il programma "Come a casa": un gruppo di professionisti per la gestione globale del paziente a supporto del team clinico in modo da garantire una presa in carico olistica del paziente e della sua famiglia e aiutare il nucleo familiare a rimuovere tutti i possibili ostacoli logistici e culturali che possono impedire l'accesso a terapie potenzialmente salvavita.

Infine, Fondazione Telethon si impegna anche nella diffusione del ruolo rilevante della ricerca scientifica nella società attraverso la promozione di informazione e creazione di consapevolezza del cittadino/paziente sull'importanza di tempi definiti, regole e accesso su base meritocratica ai fondi della ricerca. La conoscenza approfondita di queste tematiche da parte del cittadino, il coinvolgimento del paziente verso la condivisione di dati e campioni biologici possono infatti contribuire in modo significativo e costante ad alimentare la fiducia nella ricerca, che rappresenta un valore per il sistema Paese. La pandemia CoViD-19 ha infatti sottolineato la necessità universale di valorizzare la ricerca scientifica, che ha un compito cruciale per il futuro della società e della vita di tutte le persone, non solo in periodi di emergenza. Il momento storico che stiamo vivendo sta rendendo sempre più evidente la necessità di investire in ricerca e di farlo in maniera trasparente e adeguata, ovvero generando un impatto positivo che promuova fiducia e, soprattutto, circolarità virtuosa tra ricerca, terapie e innovazione.

Il metodo utilizzato da Fondazione Telethon da oltre trent'anni rappresenta un esempio di un sistema sostenibile in grado di garantire un utilizzo ottimale di risorse, attraverso un percorso tracciabile in ogni sua parte, e di produrre avanzamenti rilevanti della conoscenza

e delle strategie di cura. A tale riguardo, va ribadito che la ricerca scientifica per sua natura ha un valore trasversale in quanto i risultati che si ottengono in uno specifico ambito generano conoscenza disponibile per tutti, da utilizzare anche in altri settori, spostandosi dalle malattie genetiche rare a quelle più diffuse.

Le sfide per il futuro sono rappresentate innanzitutto dalla capacità di utilizzare in maniera appropriata i finanziamenti che sono stati stanziati di recente per incentivare la ricerca in ambito biomedico, affinché si generi un effetto volano che consenta di reinvestire le risorse nei contesti clinici in cui esistono ancora bisogni rilevanti e irrisolti.

Il coordinamento e un assetto collaborativo della ricerca in questo settore stanno diventando imprescindibili: sono oggi richiesti approcci condivisi e sinergie tra i diversi attori del sistema salute, tra cui le strutture sanitarie pubbliche, gli istituti di ricerca, le Università e gli enti non profit, al fine di incentivare progetti di ricerca e attività collaborative in cui competenze professionali, campioni biologici, informazioni e strumentazioni siano condivisi con una visione a lungo termine.

### Bibliografia di riferimento

1. Ballabio A, Naldini L. Fighting rare diseases: the model of the telethon research institutes in Italy. *Hum Gene Ther* 2015;26:183-5.
2. Monaco L, Faccio L. Patient-driven search for rare disease therapies: the Fondazione Telethon success story and the strategy leading to Strimvelis. *EMBO Mol Med* 2017;9(3):289-92.
3. Pasinelli F. Valutare la ricerca per finanziarla. *Economia dei servizi*, volume 3. Edizioni Il Mulino: Bologna, 2007.
4. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Reviewing in science requires quality criteria and professional reviewers. *Eur J Cell Biol* 2004;83:93-5.
5. Pammolli F, Riccaboni M, Magazzini L. Nuove politiche per l'innovazione nel settore delle scienze della vita. Rapporto CERM 02-2009. [www.cermlab.it/wp-content/uploads/cerm/RapportoCERM01\\_2009.pdf](http://www.cermlab.it/wp-content/uploads/cerm/RapportoCERM01_2009.pdf).
6. Schimmer J, Breazzano S. Investor outlook: rising from the ashes; GSK's European approval of Strimvelis for ADA-SCID. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2016;27:57-61.
7. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis).
8. Ferrari G, Trasher AJ, Aiuti A. Gene therapy using haematopoietic stem and progenitor cells. *Nat Rev Genet* 2021;22(4):216-34.
9. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libmeldy).

## 6b. Il contributo delle Fondazioni bancarie e l'esempio di Fondazione Cariplo

Carlo Mango, Direttore Area Scientifica e Trasferimento Tecnologico

- Le Fondazioni bancarie (attualmente 86) sono enti con piena autonomia statutaria e gestionale che operano senza fini di lucro e con missione filantropica in vari settori di utilità sociale, dal welfare alla cultura, dall'innovazione all'ambiente, dall'educazione alla ricerca.
- Fondazione Cariplo è attiva nei territori della Lombardia e delle province piemontesi di Novara e Verbano-Cusio-Ossola. Dal 1991 a oggi ha destinato oltre 3,5 miliardi di euro al sostegno di più di 35 mila progetti nei suoi quattro principali ambiti di intervento: Ambiente, Arte e Cultura, Ricerca scientifica e Servizi alla persona.
- Fondazione Cariplo opera individuando ambiti di intervento innovativi e svolge un importante ruolo di “*agenda setting*” con l'obiettivo di assicurare al territorio di riferimento concrete opportunità di crescita e sviluppo.
- A garanzia della qualità del suo operato e del mandato assegnatole, Fondazione Cariplo si avvale di una solida struttura di *governance* e della collaborazione di esperti internazionali indipendenti che assicurano affidabilità e imparzialità di giudizio nel processo di valutazione dei bandi di finanziamento per la ricerca, oltre a fornire soprattutto ai giovani ricercatori utili indicazioni per il miglioramento della qualità scientifica dei progetti e delle loro attitudini di *grant writing*.
- Il monitoraggio costante dei programmi di ricerca finanziati, da un punto di vista sia amministrativo che scientifico, permette di verificare il conseguimento degli obiettivi dei progetti, e crea le condizioni per disseminare conoscenza alla società civile.
- Attraverso diverse partnership con altri soggetti impegnati nel finanziamento e nello sviluppo della ricerca, tra cui Telethon, Fondazione Cariplo realizza sinergie di risorse e competenze per l'implementazione di importanti progettualità.

### Il mondo delle Fondazioni di origine bancaria

Le Fondazioni di origine bancaria, nate dalla riforma del sistema del credito, sono attualmente 86 e hanno come missione istituzionale l'attività filantropica di beneficenza svolta fino ad allora dalle Casse di Risparmio. Le Fondazioni di origine bancaria sono enti formali con piena autonomia statutaria e gestionale che operano senza fini di lucro in settori di utilità sociale, a vantaggio della collettività. Le Fondazioni differiscono per dimensioni e

operatività territoriale e intervengono in diversi campi, dal welfare alla cultura, dall'innovazione all'ambiente, dall'educazione alla ricerca. Dal 2000 al 2019 hanno erogato circa 24 miliardi di euro attraverso più di 400 mila iniziative, e investito significative risorse per perseguire gli obiettivi di missione quali l'utilità sociale e la promozione dello sviluppo economico. Le risorse utilizzate per realizzare le progettualità delle Fondazioni sono tratte dagli utili generati dagli investimenti dei loro patrimoni, che complessivamente ammontano a circa 40 miliardi di euro.

Fondazione Cariplo è stata istituita nel 1991 in attuazione della Legge “Amato-Carli” come fondazione di origine bancaria, ma la sua storia ha un’origine molto più lontana, nel 1816, con la costituzione della Commissione Centrale di Beneficenza e successivamente della Cassa di Risparmio delle Province Lombarde, che svolgevano simultaneamente attività di credito e di beneficenza con la missione di sostenere l’economia del territorio lombardo e la crescita sociale e culturale della comunità. Fondazione Cariplo opera in Lombardia e nelle province piemontesi di Novara e del Verbano-Cusio-Ossola, sostenendo enti pubblici e organizzazioni non profit. La Fondazione si dedica alla filantropia attraverso le proprie risorse economiche, progettuali e professionali per incentivare e supportare la realizzazione di progetti che mettano al centro il bene comune, la crescita delle persone e l’interesse collettivo. Dal 1991 ad oggi ha destinato oltre 3,5 miliardi di euro al sostegno di più di 35 mila progetti nei quattro principali ambiti di intervento: Ambiente, Arte e Cultura, Ricerca scientifica e Servizi alla persona. In particolare, nel settore della Ricerca scientifica sono stati raggiunti importanti traguardi grazie a 555 milioni di euro deliberati per oltre 2600 iniziative.<sup>1</sup> Inoltre, grazie ai progetti sostenuti, sono stati inseriti nel mondo professionale oltre 6200 giovani ricercatori.

Da 30 anni Fondazione Cariplo promuove la vita delle comunità, sostenendo i soggetti che operano sul territorio e che sono più vicini ai bisogni delle persone. Le distanze all’interno delle nostre comunità stanno aumentando, rendendo le relazioni più frammentate e fragili: oggi più che mai invece c’è bisogno di accorciare queste distanze, per costruire comunità forti e inclusive, sostenere la vita delle persone e avere Istituzioni robuste, in grado di contemperare le diverse esigenze e orientare le risorse e le scelte verso un futuro migliore per tutti e in cui tutti possano riconoscersi. In tale prospettiva, ogni anno vengono realizzati mediamente più di 1000 progetti grazie ai contributi a fondo perduto concessi dalla Fondazione agli enti non profit, e distribuiti mediante bandi, erogazioni emblematiche, territoriali, istituzionali e patrocini, per un impegno di circa 150 milioni di euro.

Dal 2017, inoltre, il rapporto annuale delle attività della Fondazione evidenzia la correlazione tra i suoi obiettivi strategici e i 17 *Sustainable Development Goals* definiti dall’Organizzazione delle Nazioni Unite, e il contributo delle realizzazioni della Fondazione all’implementazione dell’Agenda 2030 a livello locale.

## Modalità operative, criteri di scelta delle aree di interesse e di assegnazione dei finanziamenti

Fondazione Cariplo, a garanzia della qualità del suo operato e del mandato assegnatole, si avvale di una solida struttura di *governance*.

Le strategie della Fondazione sono definite dalla Commissione Centrale di Beneficenza (CCB) che rappresenta l’organo di indirizzo ed è composta da quattordici commissari come espressione delle comunità del territorio e da quattordici personalità di alto profilo nei diversi campi di intervento della Fondazione che, grazie alle proprie competenze ed esperienze, contribuiscono al perseguimento dei fini istituzionali. Gli indirizzi strategici, le linee e le priorità di azione sono definiti dalla CCB in un documento programmatico previsionale pluriennale. Gli obiettivi specifici da perseguire, le modalità e gli strumenti di intervento e i criteri delle erogazioni sono poi definiti nel documento di programmazione annuale, approvato dalla CCB ogni anno su proposta del Consiglio di Amministrazione (CdA) e trasmesso all’Autorità di Vigilanza. Nello sviluppo degli strumenti filantropici, gli indirizzi della CCB vengono approfonditi mediante studi, ricerche, audizioni di esperti e analisi di *benchmark* nazionale e internazionale.

La Fondazione privilegia il sostegno della ricerca indipendente con l’obiettivo di stimolare la costruzione di un patrimonio di conoscenze multidisciplinari a vantaggio del benessere e dello sviluppo socioeconomico della comunità. In tal senso, finanzia la ricerca in diversi campi del sapere e lavora per il rafforzamento dell’ecosistema della ricerca locale, promuovendo la crescita del capitale umano, la diffusione della cultura del merito e l’adozione dei principi della Ricerca e Innovazione Responsabile. Da sempre, inoltre, Fondazione Cariplo individua ambiti di intervento innovativi e sperimenta nuove modalità d’azione agendo da soggetto anticipatore (ruolo di *Agenda Setting*) con l’obiettivo di assicurare al territorio in cui opera concrete opportunità di crescita e di sviluppo.

L’assegnazione di contributi avviene attraverso strumenti erogativi quali bandi, progetti territoriali, patrocini e i cosiddetti “interventi emblematici”, che consistono nella distribuzione di contributi a favore di iniziative di dimensioni significative da

attuare sul territorio di ciascuna delle province di tradizionale riferimento (escluso il territorio della provincia di Milano).

Per i bandi dell'Area Ricerca, nel processo valutativo gli uffici della Fondazione si avvalgono della collaborazione di esperti internazionali indipendenti (*reviewer*) che esercitano la loro attività presso autorevoli Centri di ricerca esteri. La partecipazione di *reviewer* al processo di valutazione, oltre a garantire imparzialità e affidabilità di giudizio, permette di fornire suggerimenti per migliorare la qualità scientifica delle proposte progettuali. Le valutazioni prodotte dagli esperti vengono infatti trasmesse ai proponenti con il duplice obiettivo di motivare la decisione di finanziamento o non finanziamento e di fornire indicazioni utili (soprattutto per i responsabili scientifici più giovani) per migliorare le progettualità e le capacità di *grant writing*.

Fondazione Cariplo valuta in modo sistematico le proprie attività monitorando i progetti finanziati dal punto di vista sia amministrativo sia tecnico-scientifico. Inoltre, attraverso l'attività dell'Ufficio Valutazione, vengono realizzate delle analisi d'impatto per rappresentare il valore creato dalla Fondazione in termini di pubblicazioni, brevetti, avvio di percorsi di trasferimento tecnologico, formazione di giovani ricercatori e raccolta di ulteriori finanziamenti.<sup>2</sup> Queste indagini permettono fra l'altro di informare la collettività sulle iniziative intraprese (l'esito delle attività di monitoraggio può poi essere divulgato all'esterno attraverso la collana dei Quaderni dell'Osservatorio<sup>3,4</sup>), e costituiscono la base per riflessioni critiche orientate a migliorare continuamente le azioni di indirizzo e gestione.

## Le modalità di finanziamento della ricerca con particolare riferimento a quella biomedica

A partire dal 2001 la Fondazione Cariplo ha scelto di assegnare i fondi destinati alla ricerca scientifica attraverso bandi pubblici, definendo *ex ante* obiettivi e caratteristiche dei progetti da sostenere. Tale modalità è coerente con l'evoluzione degli strumenti erogativi verso una filantropia moderna basata su una pianificazione strategica composta da interventi focalizzati in specifiche aree della produzione scientifica e un'analisi rigorosa dei risultati prodotti. Una scelta giustificata, da un lato, dalla limitata disponibilità di risorse

e, dall'altro, dalla significativa concentrazione di potenziali beneficiari nel proprio territorio di riferimento. Quest'ultimo è infatti sede di 15 Università, 12 Istituti del CNR in cui sono operativi gruppi di ricerca afferenti all'area biomedica, e 18 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico. È in questo contesto che la Fondazione, nel lanciare il primo bando dedicato alla ricerca scientifica, ha scelto di intervenire nel settore biomedico come ambito prioritario di intervento. In linea con la normativa che regola l'attività delle Fondazioni di origine bancaria, Fondazione Cariplo ha scelto di indirizzare le proprie risorse a sostegno di progetti di ricerca medica di base, perseguendo l'obiettivo generale di incrementare il bacino di conoscenze sui meccanismi alla base delle malattie umane e promuovere la validazione dei risultati prodotti in ambito preclinico. Rimangono quindi escluse dai finanziamenti le sperimentazioni a esclusivo carattere clinico, che richiedono una disponibilità di fondi significativamente maggiore, un particolare set di competenze e aprono a eventuali collaborazioni con soggetti non ammissibili al contributo nel momento in cui la sperimentazione clinica potrebbe coinvolgere l'industria che sviluppa e/o produce prodotti per la salute. In questo modo la Fondazione offre il proprio sostegno a un ampio spettro di ricerche di base caratterizzate da idee e approcci innovativi, anche ad alto rischio di insuccesso, ponendo le basi affinché altri ricercatori possano intervenire con fonti di finanziamento addizionali e complementari, fino allo sviluppo di nuovi o più efficaci approcci preventivi, diagnostici e terapeutici. Un'altra peculiarità dei bandi dedicati alla ricerca biomedica è l'invito ai beneficiari del contributo a pubblicare i risultati in riviste *open access*, coerentemente con l'obiettivo della Fondazione di promuovere la più ampia diffusione delle conoscenze prodotte. Inoltre, attraverso i bandi la Fondazione intende perseguire l'obiettivo di innalzare la produttività e la competitività nel panorama scientifico internazionale dei gruppi di ricerca attivi sul proprio territorio di riferimento, garantendo con continuità, nel corso degli anni, il canale di finanziamento. Oltre ai bandi, negli stessi anni la Fondazione ha promosso alcuni progetti specifici nell'ambito del potenziamento della produzione scientifica di eccellenza, attraverso lo sviluppo di piattaforme tecnologiche e l'inserimento di giovani scienziati in progetti a forte carattere interdisciplinare, e in particolare (per rimanere alla più stretta attualità) nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali per la prevenzione delle malattie infettive.

Nel 2014 l'Area Ricerca della Fondazione ha attuato un profondo rinnovamento nel portafoglio di strumenti erogativi, decidendo di dedicare ogni anno ben 2 bandi alla ricerca in biomedicina, uno *target-oriented* aperto a tutti i ricercatori e uno dedicato esclusivamente ai giovani. Lo strumento *target-oriented* nel corso degli anni si è focalizzato in ambiti diversi: le malattie legate all'invecchiamento, la comprensione dei meccanismi biologici e fisiopatologici alla base del disturbo ansioso-depressivo e, infine, l'emergenza Coronavirus e altre emergenze virali del futuro. Lo strumento dedicato ai giovani è nato in considerazione delle criticità che affliggono la ricerca biomedica in Italia, con un limitato turnover dei ricercatori, una significativa mobilità in uscita verso altri Paesi e una perdita netta di risorse giovani eccellenti non compensata da mobilità in entrata di ricercatori stranieri. Il bando "*Ricerca biomedica condotta da giovani ricercatori*" offre così a ricercatori meritevoli con meno di 40 anni e che operano nel campo dei meccanismi molecolari alla base

delle patologie umane l'opportunità di realizzare un progetto sotto la propria responsabilità, di creare un piccolo gruppo di ricerca e di porre le basi per lo sviluppo di una carriera indipendente. L'identificazione della patologia oggetto di studio è demandata ai proponenti al fine di non limitarne gli intenti propositivi.

### Bibliografia di riferimento

1. <https://www.fondazionecriplo.it/it/news/ricerca/un-buon-inizio-d-anno-per-i-nostri-ricercatori.html>
2. [www.fondazionecriplo.it/it/la-fondazione/osservatorio-e-valutazione.html](http://www.fondazionecriplo.it/it/la-fondazione/osservatorio-e-valutazione.html)
3. [www.fondazionecriplo.it/it/strategia/osservatorio/i-quaderni-dell-osservatorio.html](http://www.fondazionecriplo.it/it/strategia/osservatorio/i-quaderni-dell-osservatorio.html)
4. Ricerca scientifica in ambito biomedico. Progetti e risultati del Bando 2001-2013 - Quaderno n. 33. Quaderni dell'Osservatorio di Fondazione Cariplo 2019.

## La partnership per la ricerca tra Fondazione Telethon e Fondazione Cariplo

- Al fine di rispondere ai bisogni con maggiore incisività e contribuire a creare valore, una leva importantissima è rappresentata dall'attivazione di collaborazioni tra soggetti impegnati nel finanziamento alla ricerca, realizzando sinergie di risorse e competenze e potenziando la funzione di soggetto catalizzatore che le entità coinvolte svolgono nell'ambito delle rispettive, e in parte peculiari, modalità operative.
- In questa prospettiva nel 2020 Fondazione Cariplo e Fondazione Telethon hanno attivato una collaborazione per il sostegno di progetti di ricerca nell'ambito delle malattie rare, genetiche e non, focalizzati sullo studio di geni/famiglie di geni, proteine e molecole di RNA la cui funzione è sconosciuta. Le due Fondazioni hanno sottoscritto un accordo di durata triennale per dare un ampio respiro a questa iniziativa, vista la sua finalità di potenziare le ricadute sull'ecosistema della ricerca.
- Pur nella diversità tra le due Fondazioni in termini di storia, organizzazione, modalità di acquisizione fondi e modalità di finanziamento dei progetti, questo rappresenta un esempio virtuoso per raggiungere obiettivi comunque comuni: rafforzamento di una cultura scientifica nel nostro Paese, valorizzazione del talento di giovani ricercatori che altrimenti troverebbero spazio in strutture di ricerca estere, risposta a bisogni dei pazienti che al momento non hanno trovato soluzione.
- La pandemia CoViD-19 ha evidenziato come la ricerca scientifica sia importante e sia una priorità per il nostro Paese, e ci si augura che questa collaborazione rappresenti un modello che altre entità possano adottare nell'interesse del Paese, dei ricercatori, ma soprattutto dei pazienti.

## 7

## RESPONSABILITÀ SOCIALE E SOSTENIBILITÀ: ESPERIENZA DI COLLABORAZIONE ENI-IRCCS S. MATTEO PAVIA PER LA GESTIONE DELLE EMERGENZE ATTUALI E FUTURE

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

Filippo Uberti, Responsabile Salute, Human Capital & Procurement Coordination, Eni SpA

- La Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia è un *teaching & research hospital* di rilievo nazionale e internazionale di natura pubblica. Un *academic medical center* tra i più importanti d'Europa, che si caratterizza per l'offerta di prestazioni di ricovero e cura di alta specialità (con molteplici aree di eccellenza) e per la forte vocazione all'integrazione di ricerca scientifica in ambito biomedico, assistenza e didattica.
  - Oggi più che mai la domanda di salute e di servizi, le innovazioni tecnologiche, i cambiamenti dei quadri epidemiologici, le pressioni sociali, politiche ed economiche sono alla base della crescente complessità della sanità moderna.
  - Per un IRCCS, e per le strutture ospedaliere che svolgono ricerca clinica, ciò si traduce nella missione di unire le prestazioni clinico-assistenziali di ricovero e cura a specifiche attività di ricerca scientifica biomedica, laddove l'accento è posto appunto sulla contestualità e complementarità fra queste dimensioni.
  - In un mondo complesso è evidente la necessità di partnership tra varie entità, pubbliche e private, che permettano di esplorare approcci innovativi in grado di rispondere in maniera sempre più efficiente ai bisogni dei pazienti e, in senso più ampio, della comunità.
- 
- Eni è impegnata a tutelare e promuovere la salute di tutti in linea con gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile dell'Agenda 2030 delle Nazioni Unite. In particolare, l'Obiettivo numero 3-Salute e Benessere monitora il miglioramento di tre importanti indicatori: la salute materna, la mortalità infantile e la diffusione di epidemie.
  - Eni considera l'accesso universale alle cure mediche un diritto umano fondamentale, legato a processi non solo biologici, ma anche economici, sociali, politici, culturali e ambientali. Per questo le scelte sono improntate, da un lato, a ridurre il più possibile l'impatto delle attività produttive sull'ambiente, e dall'altro a proteggere e garantire la salute del personale Eni e delle comunità presso cui l'azienda opera. Nella realizzazione di questi obiettivi Eni ha maturato una consolidata esperienza di collaborazione e supporto a Istituzioni pubbliche locali impegnate nella promozione e tutela della salute.
  - In occasione della pandemia CoViD-19, Eni è intervenuta con un contributo finanziario a sostegno delle attività sviluppate da IRCCS San Matteo per affrontare l'emergenza. La comunione di intenti verificata in quella circostanza fra le due strutture ha costituito la base per la pianificazione di un importante progetto che prevede la realizzazione a Pavia di un polo all'avanguardia a livello internazionale per le Malattie Infettive e la gestione di possibili emergenze future.

Gli IRCCS, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, sono importanti istituzioni per il nostro Paese e hanno il grande compito di unire le capacità assistenziali e di cura di un ospedale con le legittime esigenze di ricerca – in ambito biomedico – cui un Paese come l'Italia deve ambire.

La vita di un IRCCS è estremamente complessa, dovendo, appunto, integrare ricerca scientifica, assistenza e didattica. In primo luogo, l'aspetto assistenziale, che nel caso del Policlinico San Matteo di Pavia si concretizza nel ruolo di ospedale di riferimento (HUB) di circa un milione di abitanti, con un bacino di utenza che va ben oltre la provincia di Pavia, estendendosi anche a Lodi, Crema, Melegnano, Cremona; a questo si aggiunge l'affluenza di pazienti provenienti sia da altre Regioni italiane sia da Paesi esteri, che scelgono questo Centro per le varie aree di eccellenza di cui dispone.

Altro grande compito degli IRCCS è quello della ricerca scientifica in ambito biomedico: ricerca traslazionale e ricerca clinica. La conduzione della ricerca è un'attività che è diventata sempre più articolata in relazione alla crescente complessità delle conoscenze scientifiche, alla necessità di fare *networking*, sia all'interno sia all'esterno della struttura (e anche all'estero), nonché al costo crescente che la ricerca comporta.

Diventa quindi fondamentale, tra le varie attività che la Direzione Strategica di un Ospedale deve portare avanti, la ricerca dei fondi a supporto di una delle attività istituzionali della Struttura. Questi fondi possono avere diversa origine: derivare da finanziamenti ministeriali, sotto forma di ricerca corrente o di ricerca finalizzata; essere finanziati da altre strutture pubbliche con bandi di ricerca regionali o esteri, da Fondazioni, charities e da sponsor industriali di tipo farmaceutico o biomedicale.

Da qui l'importanza che gli IRCCS siano adeguatamente strutturati per gestire la ricerca, sia in termini di competenze scientifiche sia in termini di capacità organizzativa nel supportare i ricercatori. Per questo è cruciale che siano presenti organismi come il *Grant Office*, il TTO (*Technology Transfer Office*), una struttura di epidemiologia clinica e biometria sempre più proiettata al futuro nella gestione dei *big data* e dell'intelligenza artificiale; nonché una

organizzazione professionale che supporti i ricercatori per tutta l'attività di ricerca clinica, che risulta sempre più complessa tenendo conto dei vincoli di tipo normativo – attuali e futuri – legati all'introduzione dei regolamenti europei sulla sperimentazione clinica dei farmaci e sui dispositivi medici. Il tutto deve poi necessariamente essere supportato da una struttura amministrativa adeguata.

Alla complessità di una realtà polispecialistica, talvolta, può aggiungersi l'imprevedibile! La sera del 20 febbraio 2020, quando il team del Laboratorio di Virologia Molecolare del Policlinico San Matteo ha co-diagnosticato il primo caso di infezione autoctona da SARS-CoV-2 in Italia, abbiamo subito capito che ci saremmo trovati ad affrontare una sfida importante; e la conferma non ha tardato ad arrivare. Nei giorni immediatamente successivi sono stati riscontrati numerosi casi di positività. Da quel momento l'epidemia si è diffusa a tutto il territorio lombardo e italiano, portando al limite della sopportazione il Servizio Sanitario Nazionale.

La principale criticità era dettata dal fatto che una parte di persone contagiate necessitasse di un'assistenza respiratoria continua, spesso in Terapia Intensiva. Questo ci ha imposto, in un lasso di tempo brevissimo, una revisione strutturale e organizzativa dell'Ospedale, con interventi che hanno coinvolto in modo significativo tutta la filiera di comando, la logistica dei flussi dei pazienti, l'utilizzo dei posti letto, la distribuzione e turnazione del personale, la disponibilità e allocazione delle tecnologie e dei materiali.

Di fatto, all'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia da venerdì 21 febbraio 2020 hanno inizio gli interventi per fronteggiare la maxi emergenza sanitaria. Quel giorno vengono allestiti i primi cinque posti letto di Terapia Intensiva CoVid e 15 posti letto in Malattie Infettive. Inizia una riconversione del Policlinico, sia in spazi che in attività e competenze, per aumentare la capacità di ricovero dei pazienti che risultano positivi a SARS-CoV-2. Sarà una crescita costante e per la quale si è reso necessario intervenire, di giorno in giorno, smontando e rimontando pezzi di Ospedale per far fronte alle richieste di ricovero. Si chiudono i blocchi operatori, si riconvertono le Terapie Intensive, si chiudono alcuni reparti e se ne accorpano

altri. Reparti di degenza come la Pneumologia, la Medicina Interna, la Pediatria e l'ex Cardiochirurgia, in pochi giorni, vengono trasformati attivamente in "reparti CoViD" al fine di gestire i pazienti provenienti dal primo focolaio dell'area di Codogno.

Si parte da 32 posti letto di Terapia Intensiva e si arriva a 72; si attivano 260 posti letto CoViD, di cui 60 con supporto respiratorio avanzato, e il nuovo Pronto Soccorso CoViD. La trasformazione, a marzo 2020, di due padiglioni (Malattie Infettive e Pneumologia) come "Ospedali CoViD" e la creazione di un Pronto Soccorso dedicato al piano terra del padiglione Malattie Infettive, fisicamente separato dal Pronto Soccorso del Dipartimento di Emergenza e Accettazione, si riveleranno scelte strategiche importanti. Nel frattempo, comunque, il San Matteo continua a svolgere il suo ruolo di Ospedale di riferimento per le altre patologie, mantenendo 350 posti letto no-CoViD.

Nel realizzare queste trasformazioni è stato necessario operare con metodo, stabilendo priorità precise, con prospettive e programmazione. Ne sono scaturiti esperienze e risultati che potevano sembrare di impossibile realizzazione se non con la determinazione, l'impegno e il coraggio che tutti hanno messo in campo, comprendendo le necessità di un contesto di grande delicatezza, come quello sanitario, e di un particolare periodo storico.

In situazioni di emergenza come queste è utile trarre ispirazione dai grandi, come diceva Albert Einstein: "*Nel mezzo delle difficoltà nascono le opportunità*". Nello specifico campo della ricerca, l'emergenza CoViD ha avuto un impatto su molti progetti in ambito traslazionale e clinico, in quest'ultimo caso anche per la difficoltà dei pazienti a raggiungere gli Ospedali e per realizzare attività correlate allo studio, come il monitoraggio e la spedizione e gestione del farmaco. La necessità di affrontare queste criticità ha determinato l'applicazione di alcune procedure fino ad allora non attuate, ma che potrebbero offrire utili opportunità di efficientamento della ricerca anche in condizioni non emergenziali.

Dall'altro lato, per una struttura come l'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia che ha una lunga tradizione e vocazione in ambito infettivologico, ci siamo trovati in

prima linea in un'attività di ricerca volta a contribuire a fronteggiare la pandemia. Nel 2020, durante l'emergenza CoViD, sono state condotte 47 ricerche sia di laboratorio sia cliniche coinvolgendo 35 Unità operative; nel 2020 sono stati pubblicati 282 lavori dedicati a CoViD-19; sono state messe a punto procedure diagnostiche e modalità quali il plasma iperimmune per gestire situazioni critiche. L'attività di ricerca in generale dell'IRCCS San Matteo nel 2020 ha generato un numero elevato di pubblicazioni pari a 1186 con un *impact factor* totale di 6484.

L'epidemia, soprattutto al suo esordio, è stata vissuta a livello nazionale con un grande spirito di collaborazione e con l'ambizione, da parte di vari attori, di poter contribuire a mitigare e, possibilmente, risolvere l'emergenza. Nel pieno della prima fase pandemica sono state numerose le iniziative promosse da cittadini, enti e associazioni pubbliche e private, che si sono concretizzate in donazioni economiche, di beni o di servizi.

Questo sforzo immane ha permesso di sostenere le strutture e gli operatori coinvolti nell'emergenza, mitigandone l'impatto negativo, ma ha anche costituito la premessa per identificare iniziative di più ampio respiro che potessero guardare al medio-lungo termine con lo scopo di essere meglio preparati nel caso di emergenze future.

Eni è una grande azienda con una tradizione consolidata in Italia e un'ampia presenza a livello internazionale in oltre 60 Paesi; la sua *mission* si riferisce anche agli obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite e incorpora un modello di business orientato alla creazione di valore con una prospettiva a lungo termine. In tal senso l'azienda ha consolidato da anni un modo di operare che integra vari aspetti di sostenibilità nelle sue attività industriali e nello sviluppo di nuovi progetti. In questo contesto la salute dei dipendenti, delle loro famiglie e delle comunità assume in assoluto un valore prioritario nel rispetto dei principi a cui si ispirano la *mission* e il codice etico aziendale.

In linea generale, la salute in azienda è un concetto difficile da circoscrivere perché ha impatti individuali, collettivi e pubblici e quindi deve essere ben strutturato secondo le *best practice* di settore e integrato con il sistema territoriale delle comunità che ospitano le attività produttive.

Nonostante la portata e la rapidità con cui la pandemia da SARS-CoV-2 si è diffusa in tutto il mondo, Eni è riuscita a intervenire in modo tempestivo anche in virtù delle esperienze maturate in passato e grazie agli strumenti normativi, organizzativi e operativi di cui si era dotata già dal 2011 per la gestione di eventi epidemici e pandemici. Sin da gennaio 2020 è stato avviato un costante flusso comunicativo interno all'azienda e verso l'esterno, sia in Italia che all'estero, con l'obiettivo di monitorare l'evoluzione dell'emergenza e di attuare i necessari provvedimenti preventivi definiti e in accordo con le disposizioni delle autorità sanitarie nazionali e internazionali. Eni ha quindi aggiornato il piano di risposta alle epidemie e pandemie come parte della procedura di emergenza medica. Tramite il suo Consiglio di Amministrazione, ha definito le linee di indirizzo strategico e di coordinamento anche attraverso la costituzione di un'Unità di Crisi formata da tutte le funzioni competenti aziendali, avente il ruolo di identificare misure tempestive, omogenee e applicabili trasversalmente ai diversi business.

Eni ha mobilitato tutte le risorse disponibili con l'obiettivo di vincere la sfida attraverso numerose attività sanitarie e sociali a supporto delle Istituzioni sanitarie italiane, del personale di Eni e delle comunità in cui opera con investimenti di circa 35 milioni di euro, con predilezione per:

- opere infrastrutturali "a carattere permanente" atte a rafforzare in maniera stabile e duratura la capacità di risposta dei sistemi sanitari regionali e di quello nazionale, sia in una situazione emergenziale sia in regime ordinario, finalizzate non solo a rispondere all'emergenza in corso ma ad essere valorizzate anche una volta superata l'emergenza stessa;
- dotazione di equipaggiamenti sanitari e dispositivi di protezione scarsamente reperibili (ad es., ventilatori polmonari);
- supporto alle Istituzioni regionali e nazionali attraverso la messa a disposizione del *know-how* aziendale e della rete di approvvigionamenti e logistica di Eni.

Eni ha supportato la realizzazione e il potenziamento delle strutture dedicate ai pazienti CoViD in diversi ospedali in Italia: tra le principali collaborazioni quelle con l'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, con l'Ospedale Luigi Sacco di Milano, la Fondazione Policlinico Universitario

Agostino Gemelli IRCCS e con l'IRCCS Policlinico di San Donato. Sono stati inoltre sostenuti altri ospedali in diverse regioni italiane attraverso la fornitura di equipaggiamento sanitario per il rafforzamento della capacità delle strutture di Terapia Intensiva.

Dal punto di vista del supporto tecnologico, Eni ha messo a disposizione della ricerca su SARS-CoV-2 le proprie infrastrutture di supercalcolo e le competenze di modellazione molecolare, offrendo il contributo di strumenti e risorse di eccellenza nella lotta all'emergenza globale, a cui si aggiunge l'attivazione di una partnership con l'Istituto dei Sistemi Complessi del CNR e con l'Istituto Superiore di Sanità per l'utilizzo del supercalcolatore Eni/HPC5 per la ricerca medica collegata alle malattie infettive. Eni ha anche attivato una campagna informativa in collaborazione con la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale attraverso la quale, oltre al rispetto di tutte le prescrizioni del Ministero della Salute, è stata ribadita l'importanza del ruolo del medico di famiglia per la lotta al coronavirus.

Nel 2020, inoltre, Eni ha sostenuto le autorità locali per iniziative in Africa, Asia e America, con un contributo di ulteriori 9 milioni di euro indirizzato ai gruppi vulnerabili per rispondere alla rapida diffusione della pandemia. Nonostante le drammatiche circostanze globali, si è potuta riscontrare una tempestiva collaborazione tra l'azienda e gli ospedali, le Istituzioni sanitarie e i Ministeri della Salute dei Paesi di presenza aziendale. Questa sinergia tra il privato e il pubblico ha reso possibile l'approvvigionamento e la successiva redistribuzione sul territorio secondo le necessità di ventilatori e respiratori, di apparecchiature per terapia intensiva e di altre apparecchiature medicali nonché di dispositivi di protezione.

L'emergenza sanitaria causata dalla diffusione del virus SARS-CoV-2 non è stata la prima con cui si è dovuta confrontare l'azienda. Infatti negli ultimi 20 anni Eni ha partecipato attivamente alla gestione di emergenze di carattere sanitario quali l'epidemia di Ebola, gli *outbreak* di poliomielite in Congo, di colera in Nigeria e in Iraq, di febbre gialla in Angola, di Chikungunya in Congo e di virus Zika in sud America, assistendo anche clinicamente ed eseguendo con successo numerose

evacuazioni sanitarie da località remote e con condizioni ambientali estreme.

L'aver operato in vari contesti geografici estremamente eterogenei ha portato l'azienda a sviluppare un'esperienza sia nella prevenzione e gestione delle malattie epidemiche sia nella gestione delle emergenze sanitarie in molteplici e differenti condizioni. Questa esperienza ventennale ha consentito lo sviluppo di un sistema di gestione della salute formalizzato, strutturato e integrato nelle diverse linee di business aziendali, con notevoli vantaggi non solo per le comunità che beneficiano degli interventi di salute pubblica ma anche per i lavoratori e i loro familiari. Tali vantaggi possono essere visti in termini di riduzione dei rischi, riduzione della mortalità per eventi medici acuti gravi, miglioramento della qualità della vita.

L'emergenza determinata dalla pandemia di SARS-CoV-2, nonostante abbia messo ulteriormente alla prova questo sistema, ne ha fatto emergere anche i suoi punti di forza che hanno reso possibile l'immediata realizzazione di un sistema di monitoraggio epidemiologico e una serie di azioni volte alla prevenzione del contagio e alla gestione dei casi critici. La pandemia ha però reso evidente che per migliorare l'efficacia e la tempestività di risposta occorre garantire per l'immediato futuro l'allineamento e il coordinamento tra i vari operatori del settore, quali per esempio le direzioni salute delle aziende private e i sistemi sanitari locali e nazionali. La condivisione dei dati supportata da una sempre più diffusa digitalizzazione e delle competenze può portare a una maggiore capacità di analisi degli stessi e quindi all'attuazione di una strategia maggiormente efficace.

Nei confronti del sistema sanitario di eccellenza italiano e in particolare dell'IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, la disponibilità di Eni si è concretizzata nel contributo alla gestione dell'emergenza con un'importante donazione di tipo finanziario. La comunione di intenti trovata tra IRCCS San Matteo ed Eni ha peraltro creato le basi per una più strutturata visione strategica, dando luce al progetto di realizzazione di un polo all'avanguardia a livello internazionale per il trattamento delle malattie infettive e per la gestione di non auspiccate ma certamente possibili emergenze future.

Nello specifico, questo progetto prevede la realizzazione, con inizio lavori al termine delle procedure autorizzative previste dalla legge e al momento stimato per il primo semestre 2022, di una nuova camera calda al piano rialzato del Padiglione delle Malattie Infettive, di locali di decontaminazione e di un ascensore di collegamento con piano +3 ad alto isolamento. La flessibilità della struttura prevista permetterà inoltre, in caso di necessità, di trasformare in brevissimo tempo questo spazio in un Pronto Soccorso per pazienti infetti con la creazione di una zona triage, di ricoveri di medicina d'urgenza infettivologica, di un'area Osservazione Breve Intensiva (OBI) dotata di 12 posti tecnici e la possibilità di attivare la terapia di supporto respiratorio avanzato con anche spazi e tecnologie diagnostiche. La trasformazione del piano terzo, con la creazione di un nuovo Reparto di Degenza per ricovero continuativo di pazienti ad alto bio-contenimento (BSL3/BSL4), completerà l'attuale offerta della Unità Operativa di Malattie Infettive e tropicali dell'IRCCS. In dettaglio, è prevista la realizzazione di n. 2 degenze BSL4 a un posto letto e di n. 4 degenze BSL3 sempre a un posto letto, e la ristrutturazione di n. 8 degenze BSL2 a due posti letto ciascuna. Si prevede inoltre l'installazione di un nuovo impianto elevatore monta-lettighe per il trasporto di barella dotata di capsula di bio-contenimento e di una nuova camera calda.

Questi interventi avranno ricadute per l'Ospedale, per la comunità e l'Italia in generale:

- consolidamento dei servizi sul territorio e miglioramento della capacità di risposta alle emergenze pandemiche ed epidemiche;
- realizzazione di un'Unità ad alta intensità di cura nel padiglione delle Malattie Infettive e spostamento del Laboratorio di Microbiologia-Virologia creando, in un unico edificio, una filiera innovativa per affrontare le emergenze infettive;
- rafforzamento di una posizione internazionale riconosciuta aumentando la capacità di risposta per le emergenze infettive e le potenziali aree di ricerca medico-scientifica.

Ma vi saranno significativi potenziali benefici anche per Eni, che potrà in questo modo:

- avere un qualificato punto di appoggio medico-infetti-

vologico per i propri dipendenti in Italia e nel mondo, sia attraverso l'utilizzo delle strutture della Fondazione, sia per consulenze di tipo medico/scientifico per le aree in cui Eni opera;

- aumentare la tempestività di analisi e reazione dei contesti epidemiologici in cui l'azienda è impegnata, allo scopo di ridurre al minimo i rischi per la salute dei

propri collaboratori, e le conseguenze negative per le attività produttive;

- garantire alle proprie iniziative adeguatezza e competenze scientifiche che possano essere valorizzate anche nei confronti dei locali interlocutori istituzionali, nell'ambito dell'impegno aziendale per la salute delle comunità, e nel rispetto degli obiettivi di sviluppo sostenibile.

## 8

## LE SFIDE DEL REGOLAMENTO EUROPEO PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA: RICERCA PROFIT, NO PROFIT E COLLABORATIVA

**Dario Manfellotto**, *Presidente FADOL*; **Carmine Pinto**, *Presidente FICOG*; **Giuseppe Remuzzi**, *Direttore Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*; **Angela Damato**, *Oncologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia*; **Alessandra Mancino**, *Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli Onlus*; **Marco Vignetti**, *Presidente Fondazione GIMEMA - Franco Mandelli Onlus*

- Il Regolamento Europeo sulla sperimentazione clinica rappresenta una grande opportunità per affrontare e superare molti dei problemi che da anni affliggono la ricerca clinica nel nostro Paese.
- Per una piena efficacia del Regolamento Europeo, è indispensabile una profonda revisione del quadro normativo, che dovrà essere tempestivamente realizzata attraverso l'emanazione dei decreti attuativi della Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018.
- La ricerca accademica/indipendente (impropriamente chiamata no profit) rappresenta una grande risorsa per il nostro Paese, che ha nel tempo generato importantissimi risultati utili alla pratica clinica. La revisione dell'attuale normativa per gli studi non commerciali, e la possibilità di cessione dei dati a fini registrativi e industriali, garantendo la copertura dei costi sostenuti dal Servizio Sanitario e un riconoscimento per il valore generato dal promotore indipendente, possono rappresentare un volano per la ricerca clinica nel nostro Paese.
- I futuri successi della ricerca indipendente passeranno probabilmente dall'applicazione di alcuni concetti che il Regolamento Europeo e recenti interventi legislativi italiani propongono, primi fra tutti l'opportunità di uniformare il più possibile i propri standard a quelli della ricerca a scopo registrativo, e l'implementazione di modelli di partnership trasparente ed efficiente fra pubblico e privato nella promozione e gestione delle ricerche cliniche (*co-sponsorship*).

### Il Regolamento Europeo per la sperimentazione clinica

Il Regolamento n. 536/2014 deliberato il 16 aprile 2014 dal Parlamento e dal Consiglio Europeo (UE) in merito alla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE, è entrato in vigore il 16 giugno 2014, ma la sua applicazione è stata poi subordinata all'attivazione del Portale unico e della Banca dati UE, che, come riportato nella Gazzetta Ufficiale (GU) UE del 31/07/2021, solo recentemente *"hanno raggiunto la piena funzionalità e sono conformi*

*alle specifiche funzionali di cui all'articolo 82, paragrafo 2, del regolamento n. 536/2014"*. Il Regolamento UE pone tutto il mondo della ricerca, dai ricercatori alle Istituzioni competenti e al mondo dell'industria, di fronte a uno scenario completamente rinnovato per il quale è indispensabile rimodulare e modernizzare il "sistema ricerca" sia a livello europeo sia nei singoli Stati membri. Anche per l'Italia quindi il nuovo Regolamento rappresenta un'importante sfida e un'occasione per il rilancio della ricerca, e in questa prospettiva diventa indispensabile procedere con cambiamenti normativi, strutturali e organizzativi. I potenziali vantaggi che potrebbero derivare da un'implementazione

efficiente e virtuosa del Regolamento sono numerosi, primo tra tutti l'opportunità di dare un impulso a tutto il settore della ricerca al fine di garantire una maggiore competitività e permettere ai pazienti di accedere a nuove e innovative terapie in tempi più brevi.

Il Regolamento UE stabilisce alcuni principi fondamentali che riguardano la standardizzazione e l'uniformità nell'ambito della Comunità europea del fascicolo autorizzativo, la semplificazione amministrativa, tempi certi e mediamente più rapidi di valutazione e approvazione delle domande, maggiore garanzia di qualità e di monitoraggio degli studi clinici, nonché la necessità di una partecipazione e informazione consapevole di pazienti e associazioni di pazienti.

Come riportato nel testo del Regolamento, pubblicato nella GU della UE del 27/05/2014, la precedente direttiva 2001/20/CE era finalizzata a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'UE, ma *“l'esperienza ha dimostrato come l'obiettivo di un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche sia stato raggiunto solo in parte, con conseguenti difficoltà, in particolare, nella conduzione di una sperimentazione clinica in diversi Stati membri”*.

Lo sviluppo scientifico suggerisce che nel futuro alcune sperimentazioni cliniche saranno orientate verso popolazioni di pazienti più selezionate, come i sottogruppi identificati sulla base di informazioni genomiche. In tale prospettiva, per coinvolgere un numero sufficiente di pazienti può risultare necessaria la partecipazione di molti o di tutti gli Stati membri. D'altra parte, la stessa esigenza può nascere dalla necessità di garantire, nelle sperimentazioni cliniche, l'arruolamento di popolazioni di pazienti numericamente ampie e rappresentative del mondo reale. Anche per favorire tali condizioni, pertanto, *“il nuovo Regolamento al fine di semplificare le procedure di presentazione di un fascicolo di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, si propone di evitare la presentazione multipla di informazioni in gran parte identiche, sostituendola con la presentazione di un solo fascicolo di domanda sottoposto a tutti gli Stati membri interessati mediante un Portale unico”*. Poiché le sperimentazioni cliniche realizzate in un solo

Stato membro sono ugualmente importanti per la ricerca clinica europea, anche le domande per tali sperimentazioni cliniche dovranno essere presentate tramite il Portale unico. Nel nostro Paese, questa esigenza di semplificazione e armonizzazione nella predisposizione di adempimenti autorizzativi da tempo è stata portata all'attenzione delle Istituzioni da parte del mondo della ricerca, e contemplata a livello normativo come chiaramente espresso nella Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018, che prevede la necessità di *“semplificazione degli adempimenti meramente formali in ordine alla presentazione della domanda per il parere del Comitato Etico e alla conduzione e valutazione degli studi clinici”*.

La criticità dei tempi di valutazione e approvazione degli studi clinici viene affrontata nel nuovo Regolamento UE, prevedendo che i termini per la valutazione di un fascicolo di domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica dovranno essere sufficienti per consentirne la valutazione, ma sufficientemente rapidi per garantire nel contempo un rapido accesso a eventuali trattamenti innovativi, e questo anche *“per consentire che l'UE rimanga attrattiva come luogo di conduzione di sperimentazioni cliniche”*. In tale contesto, come riportato nella GU della UE del 27/05/2014, la Direttiva 2001/20/CE ha introdotto il concetto di *“autorizzazione tacita”*, che *“andrebbe mantenuto per assicurare il rispetto dei termini”*. Inoltre, qualora insorga una crisi in tema di salute pubblica, come avvenuto per la pandemia da SARS-CoV-2, gli Stati membri avrebbero la possibilità di valutare e autorizzare rapidamente una sperimentazione clinica, senza stabilire termini minimi per l'approvazione.

A ciascun Stato membro interessato viene *“lasciata la facoltà di identificare quali siano l'organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e di organizzare la partecipazione dei Comitati Etici entro i termini definiti per l'autorizzazione a detta sperimentazione clinica”*. In sede di determinazione dell'organismo o degli organismi appropriati, gli Stati membri dovrebbero sempre assicurare che i membri che ne fanno parte abbiano le competenze necessarie, nonché la disponibilità di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o rappresentanti di organizzazioni di pazienti. In base agli

orientamenti internazionali, la valutazione dovrebbe essere effettuata congiuntamente da *“un numero ragionevole di persone collettivamente in possesso delle qualifiche e dell’esperienza necessarie. Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento”*.

Infine, con l’obiettivo di sfruttare al massimo il contributo di promotori non commerciali e incentivare ulteriormente le loro ricerche, senza tuttavia compromettere la qualità delle sperimentazioni cliniche, l’UE con il nuovo Regolamento sollecita fortemente gli Stati membri *“ad adottare apposite misure per incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali”*.

## I decreti attuativi della Legge 3/2018

Nel nostro Paese, per stabilire i principi e i criteri direttivi per l’adeguamento normativo richiesto dal Regolamento 536/2014 è stata emanata la Legge n. 3/2018 che ha conferito delega al Governo ad adottare uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano. In particolare, il Decreto Legge (DL) 52 del 14/05/2019 *“Attuazione della delega per il riassetto e la riforma in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano”* ha individuato gli adempimenti in quest’ambito. Sono state così definite diverse aree per le quali è richiesto un intervento normativo e quindi organizzativo/strutturale tempestivo al fine di garantire il necessario coordinamento con il Regolamento UE, quali:

- l’individuazione dei requisiti per i Centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche per tutte le fasi della ricerca clinica (fasi I-IV);
- lo sviluppo e l’individuazione dei Centri per la fase I e la loro distribuzione più omogenea sul territorio nazionale;
- l’implementazione della ricerca per le malattie rare;
- la semplificazione delle procedure per l’utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche;
- la riorganizzazione e la riduzione del numero dei Comitati Etici territoriali e il loro monitoraggio in merito alla performance di attività;
- la semplificazione, l’armonizzazione e la velocizzazione delle procedure amministrative per gli studi clinici a livello dei Centri sperimentali e dei Comitati Etici;
- l’armonizzazione della documentazione concernente gli studi clinici tramite modelli predefiniti e disponibili presso l’Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica, e la realizzazione di un sistema di interscambio della stessa modulistica standard (contratto unico nazionale, moduli sul conflitto d’interesse, consenso informato, moduli di fattibilità locale ecc.) per rendere attuabile un parere unico nazionale come del resto prevede il nuovo Regolamento UE;
- l’applicazione di linee di indirizzo nazionali per la formulazione e la raccolta del consenso informato del paziente;
- la definizione di misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici senza scopo di lucro e degli studi osservazionali, e a individuare le modalità di coordinamento tra i promotori, pubblici e privati, nell’ambito della medesima sperimentazione clinica o studio clinico;
- l’identificazione, la formazione e la strutturazione del personale di supporto per la ricerca con la definizione normativa dei profili professionali specifici richiesti per la gestione dei dati e il coordinamento degli studi;
- il potenziamento delle infrastrutture digitali a supporto della ricerca;
- l’implementazione del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali (costituito con Decreto Ministeriale del 19 aprile 2018 e regolarmente operante) con il coinvolgimento attivo di tutte le Istituzioni e degli *stakeholder* interessati;
- la standardizzazione e la semplificazione degli atti relativi a trasparenza, conflitti di interesse, indipendenza della ricerca;
- la possibilità di cessione a fini registrativi dei dati e dei risultati degli studi ottenuti da sperimentazioni senza scopo di lucro;
- la riformulazione e la razionalizzazione dell’apparato sanzionatorio per la violazione delle norme vigenti.

Tutte queste aree del “sistema ricerca”, che restano attualmente ancora fortemente critiche, richiedono una

rapida e tecnicamente adeguata attuazione del DL 52, che dovrebbe tradursi in un veloce e strutturato intervento al fine di rendere possibile l'adeguamento anche del nostro Paese al nuovo Regolamento, come richiesto dalla UE, a partire dai primi mesi del 2022.

## Gli standard per la ricerca no profit e il Regolamento UE

Con l'introduzione dell'approccio *risk-based* nella classificazione delle sperimentazioni cliniche, il Regolamento Europeo 536/2014 apre uno scenario completamente diverso per la ricerca clinica. Il rischio per la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica è principalmente imputabile a due fattori: il medicinale sperimentale e l'intervento. Tali fattori si configurano come gli elementi cardine per stabilire a quale tipologia appartenga la sperimentazione d'interesse. Questo nuovo approccio intercetta in parte le condizioni e le prescrizioni per le sperimentazioni cliniche non a fini di lucro date dall'attuale Decreto Ministeriale del 17/12/2004 che riconosce, invece, nella finalità la discriminante.

Confrontando i due testi normativi succitati emergono analogie tra i *low intervention clinical trial* descritti dal Regolamento e ciò che caratterizza le sperimentazioni finalizzate al miglioramento della pratica clinica, ovvero il *rischio* aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica. La *ratio* sta nel fatto che, quando il medicinale sperimentale è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), le sue qualità, sicurezza ed efficacia sono già state valutate nel corso della procedura per l'AIC. Simili garanzie si hanno anche qualora il prodotto non sia utilizzato in conformità dei termini dell'AIC, ma l'uso in questione si basi su prove di efficacia e sia supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tale prodotto. Pertanto, l'intervento comporta soltanto un rischio aggiuntivo molto limitato per il soggetto partecipante alla sperimentazione rispetto alla normale pratica clinica.

L'accostamento tra gli studi clinici senza scopo di lucro e le sperimentazioni a basso livello di intervento, *mutatis*

*mutandis*, appare naturale anche per quanto attiene le agevolazioni previste nei due provvedimenti normativi, seppur tale sovrapposizione non risulti in grado di coprire in modo completo tutto lo spettro delle sperimentazioni finalizzate al miglioramento della pratica clinica, specialmente se ci si riferisce all'accezione più ampia del termine "medicinale", oggi meglio definito dall'espressione "agente terapeutico o diagnostico".

Tuttavia, l'attuale DM 17/12/2004 discrimina le sperimentazioni cliniche in funzione della natura del promotore e dei requisiti che esso deve possedere e non in base al rischio, classificazione invece introdotta in maniera innovativa dal Regolamento.

Da comune denominatore fanno gli obblighi riconosciuti nel Regolamento aprendo, così, nuovi orizzonti. Viene ribadita la necessità che tale tipologia di sperimentazione abbia la stessa cornice normativa al fine di garantire la sicurezza dei soggetti. Le sperimentazioni a basso livello d'intervento sono soggette alla medesima procedura di domanda, applicabile a qualunque altra sperimentazione clinica e devono essere conformi agli stessi standard internazionali: le linee guida ICH di buona pratica clinica, riconosciute internazionalmente per il disegno, la conduzione e la registrazione delle sperimentazioni cliniche.

L'aspetto più interessante è contenuto nel considerando 82, il quale afferma che il Regolamento persegue l'obiettivo di instaurare un mercato interno in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano, sulla base di un livello elevato di tutela della salute e fissando, allo stesso tempo, standard elevati di qualità e sicurezza dei medicinali. La chiave sta nella robustezza e affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche. Dati robusti e affidabili garantiscono, in prima battuta, la sicurezza dei soggetti coinvolti in una sperimentazione clinica e successivamente la sicurezza di tutti i pazienti futuri che assumeranno quei medicinali una volta immessi in commercio. Il Regolamento, dunque, armonizza le norme per la conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione, garantendo in tal modo il funzionamento del mercato interno in previsione di una sperimentazione clinica da condurre in più Stati membri, e decreta l'accettabilità in tutta l'Unione dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica e presentati nella

domanda di autorizzazione per un'altra sperimentazione clinica o per l'immissione in commercio di un medicinale. Viene inoltre garantita la libera circolazione dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica. Questo approccio riconosce la stessa dignità a tutte le sperimentazioni cliniche che rientrano nell'ambito di applicazione del Regolamento, prescindendo dalla loro finalità, in funzione esclusivamente all'ottemperanza ai due principi cardine per la loro esecuzione, e cioè la tutela del soggetto e l'affidabilità dei dati.

In realtà, sono proprio le condizioni poste dall'art. 1 del DM 17/12/2004 a costituire un ostacolo alla concretizzazione di questi obiettivi e del reale e tangibile raggiungimento dei fini del miglioramento della pratica clinica, in quanto la lettera d del comma 2 impone che *“la sperimentazione non sia utilizzata allo sviluppo industriale”*, e da qui è derivata l'esigenza di aggiornarne i contenuti.

In tale cornice normativa non era improbabile trovarsi nella fattispecie in cui dati scientificamente e clinicamente eclatanti, di elevata qualità, derivanti da una sperimentazione non a fini industriali non potessero essere utilizzati a fini regolativi. Ciò impediva di tutelare l'assoluto interesse preminente di altri pazienti (simili per condizione clinica), cioè quello di disporre, in tempi ragionevoli, dell'opzione terapeutica rivelatasi preziosa grazie alla conduzione di una sperimentazione non a fini di lucro. L'incompatibilità con i dettami del DM 17/12/2004 accadeva perché risultati derivanti da una sperimentazione no profit, inevitabilmente, una volta inseriti nel dossier regolativo, avrebbero generato degli utili per il titolare della licenza del farmaco. Per questa ragione i pazienti, purtroppo, sarebbero stati condannati ad attendere gli anni necessari perché il titolare dell'AIC del farmaco in studio ripetesse il trial e potesse così richiedere l'estensione dell'indicazione d'uso per la popolazione oggetto di studio.

Il Regolamento Europeo 536/2014 ha impresso un impulso determinante alla rimozione di questo ostacolo che, in talune circostanze, ha di fatto finora e quasi paradossalmente impedito la piena realizzazione delle finalità del DM 17/12/2004, ovvero il miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria.

L'evoluzione della normativa nazionale si allinea alle prescrizioni dell'Unione con la Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018, e successivamente con il D.Lgs n. 52 del 14 maggio 2019, prevedendo 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, chiedendo di rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, nonché le mancate entrate conseguenti alla classificazione dello studio come attività senza fini di lucro (esempio esenzione dal pagamento della tariffa per la valutazione da parte del Comitato Etico). Infatti, i due provvedimenti legislativi sopra menzionati prevedono che il DM 17/12/2004 sia emendato e nello specifico che sia eliminato proprio questo vincolo che impediva alla sperimentazione di migliorare fattivamente la pratica clinica e confermare l'utilità sociale di questa tipologia di sperimentazioni.

Da queste disposizioni si evince che una sperimentazione può conservare la propria natura no profit, anche se i risultati dovessero essere ceduti all'azienda per permettere un accesso più rapido al farmaco per la particolare categoria di pazienti rappresentata dalla popolazione in studio. Questo consentirebbe, soprattutto, di verificare la potenziale attività di promettenti agenti terapeutici in “nicchie” nelle quali difficilmente l'industria farmaceutica indagherebbe, poiché gli ipotizzabili investimenti non assicurerebbero un adeguato ritorno economico, e permetterebbe, inoltre, di acquisire conoscenze scientifiche e mediche utili per ottenere cure di qualità per patologie e categorie di pazienti non considerate dalla ricerca industriale.

## Come declinare il concetto di “ricerca collaborativa” evocato dal Regolamento

Altra pietra miliare proposta dal Regolamento UE è l'introduzione della modalità di *co-sponsorship* delle sperimentazioni cliniche, concetto che prende corpo nel contesto nazionale con il D.Lgs. n. 52 del 14/05/2019 che introduce la possibilità di collaborazioni tra promotori pubblici e privati, prevedendo l'emanazione di un Decreto Ministeriale per definire i criteri e le modalità di tali collaborazioni.

Oggi i termini “network” e “collaborazione” sono diventati parte del linguaggio comune per chiunque si proponga di definire modalità e procedure di una ricerca clinica moderna, soprattutto in Europa. L’idea di condurre un progetto di ricerca non può prescindere, soprattutto nell’ambito di un trial clinico, dal considerare un sistema di interazioni e di collaborazioni tra più ricercatori. Questa dinamica è importante a livello clinico, al fine di coinvolgere più Centri di ricerca, rendendo più rapido il reclutamento dei pazienti e permettendo di condividere le procedure, diagnostiche e terapeutiche, ma anche per le componenti di laboratorio, al fine di potersi avvalere delle procedure diagnostiche e di monitoraggio più affidabili e che sono oggi indispensabili per una corretta gestione di qualsiasi patologia. Sempre più spesso la collaborazione diventa uno degli aspetti più complessi e più critici da organizzare e da gestire, poiché coinvolge diverse competenze, anche all’interno di uno scenario internazionale. D’altra parte, la richiesta di salute non vede più quella che una volta era una divisione netta tra la fase di “ricerca”, nella quale si “sperimentavano” nuovi approcci, riservata a pochi Centri, e la fase di “assistenza”, nella quale le terapie consolidate e standard venivano offerte a tutti; oggi la domanda di salute “pretende” la massima innovazione immediatamente al letto del paziente.

Tutto questo comporta, ancora una volta, che l’aggiornamento delle normative fatica a stare al passo con la rapida evoluzione della ricerca medica, non solo per ciò che riguarda i tempi della ricerca (sempre più rapidi di quanto non lo siano quelli burocratici) ma anche per il tipo di organizzazione che la ricerca moderna impone. La chiave per una collaborazione di successo è la possibilità di condividere e suddividere le procedure tra i vari attori, sia per potersi avvalere delle diverse competenze necessarie sia per dare il giusto riconoscimento e la giusta visibilità a tutti coloro che contribuiscono a produrre i risultati della ricerca; purtroppo, finora le normative non hanno favorito questo tipo di approccio.

Nell’ambito della ricerca indipendente, due sono i modelli di collaborazione oggi utilizzati:

- il primo è quello che prevede la collaborazione tra diversi “gruppi” di ricercatori accademici, su scala sia nazionale sia internazionale. I diversi “gruppi”, sempre più spesso, hanno un’organizzazione formale in entità

legali (Fondazioni, Associazioni) e vi è la necessità che compaiano tutti, in modo analogo, con al massimo un *primus inter pares*. La normativa vigente, che presto verrà sostituita, non consente questo poiché per ogni sperimentazione è previsto un unico “promotore” cioè un’unica entità legale che risulta come il titolare della sperimentazione e il proprietario dei dati e risultati prodotti; così come unici sono il Ricercatore Coordinatore, che di conseguenza assume un ruolo di elevata visibilità nel mondo della ricerca, e il Centro il cui Comitato Etico rilascia il parere unico. Ovviamente, considerando che le attività critiche per la riuscita della sperimentazione sono spesso svolte da enti diversi, tutti di analoga dignità, essere obbligati a definire un unico Centro e un unico Ricercatore come coordinatore dello studio può comportare difficoltà nelle relazioni e nell’organizzazione interna del progetto, non sempre facili da governare. Questo peraltro non può essere considerato un aspetto di secondo piano, poiché nella ricerca accademica (indipendente, no profit) la visibilità anche formale dei gruppi partecipanti è un’esigenza fondamentale, oltre che l’unica forma di “gratificazione” a fronte di compiti che possono essere estremamente complessi e impegnativi e che a volte durano diversi anni.

- Il secondo modello riguarda la collaborazione di un gruppo di ricerca accademico con una azienda privata, una “company”, spesso, farmaceutica, che si rende disponibile a mettere a disposizione un farmaco (di cui possiede il brevetto) a titolo gratuito insieme, spesso, a un finanziamento per la copertura almeno parziale delle spese necessarie a condurre lo studio. L’attuale normativa italiana si basa sul DM “no profit” (17/12/2004) e prevede che, pur a fronte di una fornitura di supporto economico o farmaco per una sperimentazione, i risultati di una sperimentazione no profit non possono essere utilizzati a scopo commerciale o registrativo da parte della company. Si tratta quindi di una forma di collaborazione a senso unico, nella quale un’industria privata offre un investimento “a fondo perduto”, nell’ambito di un contratto/convenzione con un gruppo di ricerca accademico. Nel corso degli ultimi 20 anni, questo modello di collaborazione si è ampiamente diffuso in Italia e ha comunque permesso di portare a termine importanti progetti di ricerca, alcuni rivoluzionari, tanto che i risultati, anche se provenienti dal mondo no profit, hanno consentito di

modificare radicalmente le strategie terapeutiche di alcune patologie, con grande beneficio per i pazienti. Per esempio, nell'ambito oncologico studi accademici hanno dimostrato l'efficacia di una molecola (di cui un'industria possedeva il brevetto) in una indicazione non registrata e che non sarebbe stata altrimenti mai esplorata: è il caso del triossido d'arsenico nella leucemia acuta promielocitica, e di alcuni inibitori delle tirosin-kinasi per la leucemia acuta linfocitica Ph+.

È quindi evidente che una normativa che introduce, di fatto, due elementi:

- la possibilità di condurre una collaborazione basata sulla co-sponsorship, con una suddivisione di responsabilità e di compiti in rapporto al ruolo di ciascuno nel progetto;
- la possibilità di utilizzare i risultati (fatta salva la copertura di tutti i costi sostenuti dal Servizio Sanitario) anche per sottomissione alle autorità sanitarie, quando questi sono tali da rendere non etico il loro mancato riconoscimento regolatorio e utilizzo con conseguenti valenze commerciali;

porterà certamente a un miglioramento, su scala internazionale, negli scenari della ricerca clinica indipendente.

A questi due elementi si aggiunge che il nuovo Regolamento prevederà una gestione dei dati ancora più rigorosa, a prescindere dal tipo di sponsor/promotore (accademico o commerciale), così da avere comunque sempre dati di qualità tale da poter essere idonei a un'eventuale valutazione regolatoria, se questa si rivelasse opportuna o necessaria.

## La tutela dell'innovazione nella ricerca no profit

La ricerca produce sempre e comunque una forma di "innovazione", poiché, anche quando un trial randomizzato di efficacia "non ha successo", quando cioè non si nega l'ipotesi nulla e il cosiddetto braccio sperimentale non si dimostra superiore (o analogo o non inferiore, a seconda del disegno statistico) a quello di controllo (lo standard), abbiamo acquisito comunque una conoscenza che prima

non possedevamo e che permette di definire una strategia terapeutica con maggiore puntualità e sulla base di conoscenze più approfondite.

Il punto naturalmente è: qualora una ricerca no profit produca invece risultati che possono sostenere l'efficacia di una nuova strategia terapeutica (in altre parole, possono essere utilizzati per la registrazione di una nuova indicazione per un farmaco esistente, se non per la sua registrazione iniziale), o dimostrino la validità di una nuova procedura diagnostica, che comunque prevede, per essere utilizzata su larga scala, l'intervento di un'industria, come si "tutela" la comunità no profit che ha ideato, progettato e condotto la ricerca stessa? Da questo punto di vista è opportuno ricordare che, nel momento in cui i risultati sono pubblicati, essi diventano patrimonio pubblico e chiunque, volendo, può "sfruttare" il principio innovativo che i risultati pubblicati espongono.

Quello della tutela della comunità scientifica no profit che genera conoscenze utili per la pratica clinica e che possono avere un valore di carattere regolatorio e commerciale è un problema solo apparentemente residuale; anzi, con il passare del tempo sta diventando sempre più attuale poiché, come dicevamo, la ricerca per avere successo deve basarsi sulla collaborazione con attività integrate che prevedano anche una relazione trasparente tra pubblico e privato.

Il percorso per tutelare l'innovazione della ricerca no profit passa dallo scardinamento del principio di "non utilizzo a fini commerciali" che in Italia è stato valido fino a oggi: nel rispetto di condizioni che tutelino le parti in causa, i risultati devono poter essere "ceduti" così da poter consentire un più rapido trasferimento degli stessi alla pratica clinica. Ad oggi, i costi della ricerca no profit condotta in Italia da gruppi accademici nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) vengono sostenuti (come *manpower* ma anche per l'esecuzione di esami diagnostici, in molti casi per i farmaci ecc.) dal gruppo accademico che l'ha progettata e dal SSN. Anche ammettendo che un'azienda farmaceutica fornisca gratuitamente un farmaco fra quelli utilizzati nel progetto e renda disponibile anche un supporto economico, tutto questo rappresenterà molto spesso solo una quota parte limitata del costo reale del progetto. Se viene ammesso

il principio che, quando è documentato un vantaggio indiscutibile per il paziente e per la comunità, il gruppo no profit può trasferire i risultati a un ente commerciale che ha intenzione di utilizzarli ai fini registrativi, e ciò a fronte di un rimborso di tutti i costi sostenuti e di un riconoscimento economico per l'idea innovativa che ha portato alla realizzazione del progetto, si arriverebbe a innescare un circolo virtuoso in cui il sistema pubblico – attraverso la ricerca no profit di successo – riceverebbe finanziamenti dall'industria privata, tali da consentire al sistema pubblico di reinvestire in altra ricerca indipendente di successo.

Questo principio è tracciato nella Legge delega n. 3 dell'11 gennaio 2018 e trova applicazioni anche nella normativa europea che tende a non catalogare più come diversi i due tipi di ricerca clinica (quella condotta a scopo commerciale, che produce necessariamente dati di alta qualità idonei alla sottomissione agli enti regolatori, e quella no profit, con standard di qualità meno stringenti). La previsione di una sostanziale uniformità in termini di procedure e qualità dei dati fra ricerca for profit e ricerca non commerciale rappresenta certamente una sfida per quest'ultima, non scevra di difficoltà dal punto di vista organizzativo e della sostenibilità economica. D'altra parte, in un mondo caratterizzato da una accelerazione della ricerca medica come è stato nel caso della pandemia, con una indispensabile collaborazione tra ricerca pubblica e privata e la sempre maggiore scomparsa del confine tra "assistenza" e "ricerca" nell'erogazione degli interventi atti a generare o mantenere la salute nella popolazione, un simile scenario è probabilmente inevitabile, se non si vuole rischiare di rimanere fuori da quella che viene definita, in una semplice parola, "innovazione" nell'ambito medico.

### Bibliografia di riferimento

- Decreto Ministeriale 17/12/2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria".
- Regolamento Europeo 536/2014 "Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE".
- Legge n. 3 dell'11 gennaio 2018 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute".
- D.Lgs. n. 52 del 14 maggio 2019 "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".

## LA PROSPETTIVA DEL CITTADINO/PAZIENTE: DALL'ESPERIENZA DELLA PANDEMIA, FRA PAURE E SPERANZE, DIFFIDENZA E FIDUCIA

Anna Lisa Mandorino, Segretaria generale di Cittadinanzattiva

- I temi della sanità e della ricerca biomedica hanno avuto negli anni un peso decrescente nel confronto pubblico, coerentemente con un progressivo definanziamento della ricerca e della sanità. La pandemia CoViD-19 ha rimesso dolorosamente al centro del dibattito il tema della salute pubblica e globale, e ha fatto emergere il ruolo fondamentale della ricerca e dell'innovazione nel garantirla. Dopo la fase emergenziale iniziale, l'aspettativa dei cittadini è tornata fiduciosa nei confronti del Servizio Sanitario Nazionale e della ricerca, ma la mancanza di un piano di informazione pubblica coerente e autorevole, che andasse oltre la comunicazione fredda di numeri e statistiche, ha creato un terreno favorevole all'incertezza, alla diffusione di speranze e paure tendenzialmente eccessive, e all'esitazione vaccinale.
- La pandemia ha altresì proposto come forse mai in precedenza l'importanza della collaborazione pubblico-privato per la ricerca, lo sviluppo e la disponibilità di vaccini e altri prodotti per la salute. Ciò ha posto i decisori politici e l'opinione pubblica di fronte alla necessità di una profonda riflessione sulle opportunità e le criticità che i rapporti pubblico-privato possono esprimere in ambito sanitario, tra pregiudizi, demagogia, impegno verso la trasparenza perseguito in maniera più o meno coerente, e risultati effettivamente raggiunti.
- In un momento difficile per il Paese, le Associazioni dei pazienti e di cittadini, con senso di responsabilità, si sono strette intorno al Servizio Sanitario Nazionale. Con capacità di auto-iniziativa hanno messo in piedi servizi che il sistema pubblico, dipendente in quel momento più dall'abnegazione dei singoli che dall'efficacia organizzativa, non riusciva a garantire.
- La lezione che stiamo imparando rappresenta uno stimolo per investire nella cosiddetta "alfabetizzazione sanitaria" e "alfabetizzazione scientifica" dei cittadini, migliorando la capacità di comprendere termini, dati e informazioni, ma anche promuovendo quella condizione di *empowerment* capace di indirizzare verso un accesso efficace e appropriato ai servizi. D'altra parte le dinamiche della pandemia rappresentano un'occasione per imparare a cogliere, attraverso pratiche e processi di partecipazione, il peculiare punto di vista, lo *stand point*, dal quale i cittadini guardano la realtà, i propri bisogni e i propri desideri di salute. Favorire l'acquisizione di quel punto di vista può significare, per le Istituzioni, qualificare le proprie decisioni e implementare azioni più efficaci, e per le aziende private considerare l'interesse generale una prospettiva alla quale contribuire anche attraverso i propri specifici settori di attività.

## Tra rapporto di fiducia, agenda politica e comunicazione

Le riflessioni che verranno esposte in questo articolo hanno fondamentalmente, come minimo comune denominatore, il tema del “rapporto di fiducia”. Un rapporto di fiducia è il risultato di una interazione coerente e costante fra soggetti diversi. È un rapporto che va impostato, costruito, alimentato e mantenuto nel miglior modo possibile. Un rapporto di fiducia implica che i soggetti coinvolti si riconoscano come meritevoli dell’attenzione e del rispetto reciproci.

Per molti anni scienza e ricerca, ma anche salute e sanità pubblica, sono stati temi sui quali il livello del confronto si è mantenuto direttamente proporzionale al loro ruolo nell’agenda e negli investimenti pubblici, ossia un ruolo residuale con investimenti decrescenti. Come organizzazioni di cittadinanza attiva, abbiamo rivendicato il ruolo costituzionale e sociale della tutela e della promozione della salute quali assi di benessere e di sviluppo per l’intero Paese, e non quali fardelli che era inevitabile alleggerire. Abbiamo sostenuto il valore dell’innovazione a servizio della salute e la necessità dell’accesso all’innovazione per tutti i cittadini, qualunque fosse la loro condizione o il loro luogo di vita, denunciando le profonde disuguaglianze che, in termini di accesso, caratterizzavano e ancora caratterizzano le diverse Regioni del nostro Paese. Ma l’attenzione sulle questioni poste e sul punto di vista dei soggetti che le ponevano rischiava di essere marginale a causa del contesto generale e delle scelte politiche effettuate, di una “riforma strisciante” del sistema Paese che ha scelto la residualità tanto per la sanità quanto per la ricerca. Questo era quanto avveniva nei fatti, nella lunga stagione del definanziamento; questo è anche quello che imperava nella comunicazione pubblica, focalizzata sui temi dell’insostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e dell’inefficienza della sanità. I cittadini, alle prese con reali difficoltà di accesso al SSN soprattutto a causa delle disparità territoriali e dell’annosa questione delle liste d’attesa, hanno vissuto una lunga stagione di disamoramento o di rassegnazione riguardo a una sanità veramente universalistica, che per alcuni, quelli che se lo potevano permettere, ha significato ricorso al privato e alla spesa *out of pocket*, per altri, quelli che non se lo potevano permettere, rinuncia alle cure.

L’incalzare della pandemia ha invece rimesso dolorosamente al centro dell’agenda e del dibattito il tema della salute pubblica e globale, e ha fatto emergere il ruolo fondamentale della ricerca e dell’innovazione nel garantirla. L’aspettativa dei cittadini, dopo il periodo iniziale in cui l’impatto dell’emergenza è stato difficile da gestire per quasi tutti i servizi di sanità, è tornata fiduciosa nei confronti del SSN, che si è dimostrato resiliente e capace di reggere e, anzi, di riorganizzarsi; e per quanto riguarda il fronte della ricerca, l’attenzione dei cittadini di tutto il mondo si è rivolta ai vaccini, alla possibilità di poterne usufruire in tempi brevi in modo da poter riprendere anche la dimensione ordinaria di vita. Poche esitazioni caratterizzavano l’atteggiamento dei cittadini in quella fase: al di là della sparuta, anche se sempre efficace, voce dei no-vax convinti, tutta la comunicazione, le dichiarazioni pubbliche e i media hanno iniziato un insistente *countdown* rispetto al momento in cui i vaccini sarebbero stati autorizzati, e la gran parte delle persone sembrava in attesa del rimedio.

## L’inquinamento della comunicazione

Ma tutto è quasi paradossalmente precipitato quando i vaccini si sono finalmente resi disponibili, principalmente a causa di un fattore che ha danneggiato il rapporto di fiducia fra Istituzioni e cittadini: la mancanza di un vero piano di comunicazione pubblica, imprescindibile in un momento così delicato come quello della più grande pandemia della storia moderna, e proporzionato alle misure estreme che si sono rese necessarie per contenerla.

Davanti a un contesto come quello, molto oscuro, molto incerto, in cui anche nelle decisioni più importanti si è stati spesso costretti a procedere a tentoni, non si è curato in alcun modo il rapporto fra decisione e comunicazione della decisione: al più si è fatto ricorso all’aggiornamento di numeri freddi, angoscianti, dapprima attesi nella loro ossessiva cadenza quotidiana, alla fine più che altro scansati e rimossi. Ma non è stata individuata una voce che facesse da garante della comunicazione, che fosse credibile e soprattutto unitaria anche quando rivelasse criticità e problemi; che evitasse derive paternalistiche e informasse

i cittadini trattandoli “da adulti” e favorendo la loro capacità critica e il loro esercizio di responsabilità; una voce che, in sintesi, non li lasciasse in balia di una comunicazione dispersa, contraddittoria, incerta, frammentaria. Da questo punto di vista non era importante che la comunicazione potesse cambiare adattandosi al momento, a quello che via via si appurava, ai provvedimenti che via via si rendevano necessari: questo sarebbe stato compreso. Ma che provenisse da una voce largamente riconosciuta come autorevole. Strumenti come per esempio i siti istituzionali sono da questo punto di vista utilissimi, e le organizzazioni della cittadinanza attiva li hanno sempre indicati come la fonte esclusiva delle informazioni; ma non bastano. Soprattutto davanti a un quadro come quello che via via ci si è profilato dinanzi. Abbiamo visto Regioni diverse fare scelte profondamente differenti nella gestione dell'emergenza, perfino nel seguire le indicazioni di utilizzo dei vaccini definite dalle autorità nazionali competenti, fornendo così modalità e livelli di accesso alle cure significativamente eterogenei; ma persino nella stessa Regione è capitato di assistere, a seconda della azienda sanitaria di riferimento, a comportamenti o a procedure differenti.

Le segnalazioni che ci sono arrivate dai cittadini in questi passaggi così cruciali di gestione della pandemia si riferiscono soprattutto a storie di questo genere, relative alle difformità di trattamento delle persone a seconda dell'ambito regionale e territoriale, al grande tema dell'accesso ai vaccini e alla velocità con cui si stava procedendo nelle diverse Regioni. E poi, subito dopo, al caos sulle fasce di popolazione da individuare quali prioritarie: per esempio, nel caso delle categorie vulnerabili, quali fossero da considerarsi tali; o come andassero considerati i giovani fragili, quelli per cui non vi era indicazione vaccinale per fascia di età; o i caregiver, familiari o professionali, le persone che vivono in contatto con i fragili per età o per patologia, e che essi stessi erano spesso vettori o vittime della malattia.

Tutto questo ha creato un terreno favorevole all'incertezza e all'esitazione vaccinale: tanta confusione di voci, e il fatto che alcune di esse fossero di scienziati o medici non in accordo bensì in contraddizione fra loro non ha fatto bene a chi si sarebbe vaccinato se fosse stato facilitato nel superare i suoi dubbi sul quando e sul come.

La conseguenza estrema di questa valanga comunicativa è stato il discredito sul vaccino noto come AstraZeneca, dal nome dell'azienda produttrice, le cui traversie tutti noi conosciamo e che, fondamentalmente, è stato considerato un vaccino di serie B, alla fine abbandonato, a fronte di altri considerati di serie A e valutati più sicuri e più efficaci (ma anche più costosi). Qualcuno avrebbe dovuto spiegare che tanto era insostenibile su basi scientifiche l'aspettativa salvifica dell'“effetto 100 di successo” inizialmente riposta nel vaccino, e propagandata dalla *infodemia*, tanto lo sarebbe stata quella del “rischio 0”, l'idea di un vaccino privo di effetti collaterali, ciò che non è, del resto, per tutti i vaccini e per tutti i farmaci.

Ma tutto quello che è avvenuto non può coglierci troppo di sorpresa in un Paese, come è purtroppo il nostro, rispetto al quale il livello di cosiddetta “alfabetizzazione sanitaria” dei cittadini, la capacità di comprendere termini, dati e informazioni dell'ambito sanitario, ma anche di essere in quella condizione di *empowerment* capace di indirizzare verso un accesso efficace e appropriato ai servizi, è stato valutato dagli studi realizzati inadeguato in più della metà dei cittadini. E questo perché da decenni ormai manca ogni tipo di informazione e di comunicazione pubblica sui temi della salute, e l'educazione sanitaria non è oggetto di approfondimento a scuola tra i ragazzi né di formazione permanente tra le altre fasce di popolazione.

## Una questione “spinosa”, il rapporto fra pubblico e privato

Le vicende legate alla diffusione della pandemia CoVID-19 non hanno mancato di far emergere la debolezza del settore pubblico nelle aree della ricerca (per le quali vi è un gap di lungo corso da superare, e si pagano le conseguenze delle modalità di finanziamento della sanità, stretta fra la logica dei silos e quella dei tetti di spesa), così come l'utilità di mettere in campo collaborazioni fruttuose fra il settore pubblico e quello privato. Anche la possibilità di lavorare in modo collaborativo, riservando alle Istituzioni il governo delle scelte e le strategie da perseguire e mettendo a frutto le capacità di innovazione che le aziende private manifestano, è un orizzonte che negli scorsi anni non è

stato esplorato se non marginalmente e che nel periodo pandemico si è dovuto testare in emergenza, senza il ricorso a formule sperimentate.

Dal punto di vista del dibattito pubblico, il retaggio di pregressi comportamenti censurabili da parte di talune aziende private e la mancanza di una consapevolezza diffusa sull'importanza della scienza e della ricerca hanno nutrito negli anni un pregiudizio che considera ciò che viene dal privato come inquinato da illegittimi interessi economici e che, persino in tempi di pandemia, ha indotto alcuni a pensare che l'insistenza sulla necessità di vaccinarsi fosse il risultato di trame messe a punto per favorire le aziende del farmaco. È indubbio che la forza delle grandi concentrazioni economiche sia enorme e, per ciò stesso, possa lasciare stupefatti o spaventati; ma è anche quella che ha permesso di garantire risposte efficaci a un fenomeno, come quello della pandemia, senz'altro prevedibile ma che non eravamo comunque equipaggiati a gestire.

Alla luce di quanto abbiamo imparato, un'azione di collaborazione sistematica e di capacità di negoziare interventi adeguati può continuare a permettere risposte efficaci alle richieste, sempre crescenti, di salute delle popolazioni. Questo approccio di collaborazione sistematica e di capacità di negoziazione è funzionale anche a consentire, in un'ottica di salute globale, che la forza degli Stati più ricchi possa essere condizionante a favore di tutto il mondo, per il superamento di disegualianze inaccettabili come quella per la distribuzione dei vaccini anti-CoViD-19, e delle quali anche le aziende private sono tenute a farsi carico.

Quello che è necessario al momento è una visione responsabile dei rapporti fra pubblico e privato, una maggiore fiducia nel dialogo e nel confronto, e la condivisione di elementi di valutazione dell'innovazione (per esempio nelle forme dell'Health Technology Assessment) in grado di accogliere e valorizzare ciò che ha ricaduta positiva sulla salute e sulla qualità di vita dei cittadini, e di distinguerlo da quello che non ne ha. Sarebbe utile anche un'ottica nuova nelle modalità regolatorie del mercato, per farmaci e presidi sanitari, con l'individuazione per esempio di forme di remunerazione per le aziende

molto più legate agli esiti di salute ottenuti grazie ai loro prodotti, in una prospettiva di maggiore condivisione del rischio di investimento e di maggiore trasparenza degli *outcome*. Esempi "virtuosi" di come sono stati realizzati alcuni processi di interazione fra pubblico e privato nella gestione della pandemia (collaborazione scientifica fra enti pubblici e privati in ricerca e sviluppo, sostegno economico da parte del pubblico per sviluppo e *place in therapy* dei prodotti, adozione di percorsi regolatori più flessibili e tempestivi) potranno essere utili anche in condizioni non emergenziali, purché sostenuti da un'attenta valutazione dei dati di risultato emersi in termini di salute.

Questi temi non riguardano pertanto solo il rapporto fra aziende e Istituzioni, ma chiamano in campo il terzo soggetto, e cioè i cittadini, che devono essere consapevoli di questi processi attraverso un'informazione che li veda come destinatari, ma anche destinatari di misure di *empowerment* che li rendano sempre più protagonisti. Torna dunque l'importanza dei temi dell'informazione per poter consentire ai cittadini di maturare punti di vista consapevoli, e quello di una comunicazione che serva a favorire il senso critico ma anche a rispondere alle esitazioni dei cittadini. Una comunicazione che, attraverso le Istituzioni, sappia dire quello che la scienza sa e di cui è certa, ma che non nasconda quello che la scienza non sa o di cui non è certa, in una sorta di costante "consenso informato" verso le scelte di salute; una comunicazione che sia in grado di riportare con trasparenza ai cittadini anche quali modalità di interazione e di collaborazione sono in campo fra Istituzioni e operatori economici, per non far crescere opinioni alimentate dalla confusione e dalla mancanza di *accountability*.

Ovviamente le Associazioni dei cittadini e dei pazienti possono svolgere un ruolo molto attivo nel promuovere una cultura di trasparenza da parte dei soggetti pubblici o privati, di orientamento all'interesse generale e di sostegno e assistenza ai cittadini. Negli anni queste Associazioni si sono fatte *driver* per accompagnare percorsi di consapevolezza sull'innovazione. A titolo di esempio, possiamo citare le campagne di Cittadinanzattiva sui farmaci biologici e biosimilari, o sull'uso dei farmaci equivalenti (un altro esempio, quello dei farmaci equivalenti, di scelte pur apprezzabili di salute pubblica accompagnate

da una comunicazione fallimentare). Altrettanto, possiamo ricordare le iniziative di Cittadinanzattiva per promuovere il valore della scienza specie per il futuro e per le giovani generazioni, come i progetti realizzati nelle scuole per avvicinare studentesse, in particolare, e studenti alle discipline STEM (Science, Technology, Engineering and Mathematics), sulle quali il nostro Paese sconta tristi ritardi. Nello stesso tempo le Associazioni sono garanti per i cittadini rispetto alla tutela dei loro diritti, da quello di accesso alle cure, alla trasparenza delle informazioni che li riguardano, all'umanizzazione del rapporto con i professionisti, alla partecipazione attiva: tutti fattori che aumenterebbero il livello di fiducia e eviterebbero l'emergere di sacche di esitazione, di incomprensione, di disagio, persino di rabbia sociale nei confronti delle Istituzioni, così come di diffidenza o rifiuto nei confronti dei soggetti privati.

## Il cuore oltre l'ostacolo

Qualcuno che si è assunto il compito di promuovere un'informazione costruttiva e azioni concrete di supporto per le condizioni di maggiore difficoltà, anche senza poter partecipare ai talk show televisivi e senza urlare per spacciare la propria voce come verità assoluta, dunque c'è stato, e la cosa non meraviglia rispetto a un ruolo di *empowerment* svolto da sempre con grande prossimità e concretezza: e sono state le Associazioni dei pazienti e di cittadini.

Con senso di responsabilità esse si sono strette intorno al Servizio Sanitario Nazionale. Con capacità di auto-iniziativa hanno messo in piedi servizi che il sistema pubblico, dipendente in quel momento più dall'abnegazione dei singoli che dall'efficacia organizzativa del sistema, non riusciva di garantire. Con lungimiranza hanno costruito reti tra gli operatori, tra le Istituzioni, tra Istituzioni e cittadini, insomma nell'intero tessuto comunitario, per integrare un'assistenza tutta incentrata sugli ospedali e sull'istituzionalizzazione delle cure.

Alle domande e alle necessità che emergevano da parte di tutte le persone con malattia cronica e rara

sono riuscite a fornire risposte efficaci, accogliendo le disponibilità individuali e quelle di gruppi di cittadini organizzati: consegnare a casa la spesa, ritirare i farmaci, fare compagnia al telefono, organizzare a distanza forme di attività motoria, attivare la musicoterapia, supportare i ragazzi con malattia per la scuola e per i compiti a casa, si sono rivelate modalità insostituibili di sostegno ai soggetti più fragili, e anche ai loro familiari/caregiver.

Ma le Associazioni sono intervenute con la forza della cittadinanza attiva soprattutto per la continuità della tutela della salute e delle terapie, chiedendo e ottenendo che le ricette fossero finalmente dematerializzate; che fosse reso possibile ritirare farmaci e presidi nella farmacia sotto casa; che le cure oncologiche, laddove esiste questa possibilità, fossero erogate in modo meno invasivo a domicilio del paziente; che fosse sperimentata, anche attraverso il loro intervento diretto, la pratica di quella telemedicina ancora neppure prevista dai Livelli Essenziali di Assistenza. E poi, obiettivo trasversale a tutto il loro impegno, la consapevolezza di dover contribuire a diffondere, attraverso la prossimità, la fiducia nella relazione con i cittadini, un'informazione chiara e corretta contro le cattive o le false informazioni, o contro l'eccesso confusivo di informazione.

Insomma, un vero esercizio di potere e responsabilità da parte di tante Associazioni di pazienti e di cittadini. Esse sapevano bene d'altra parte quello che andava fatto, avevano per anni già segnalato alle Istituzioni le questioni urgenti, tentando una comunicazione destinata a risultati scarsi o parziali: denunciavano la carente integrazione fra assistenza primaria e specialistica, la mancanza di continuità assistenziale fra ospedale e cure territoriali, la necessità del potenziamento delle cure domiciliari. E il dato che forse più colpisce, perché non ha a che fare solo con l'aspetto sanitario, ma con il benessere della persona nel suo insieme e nella sua complessità, segnalavano l'aspetto relativo alle fragilità psicosociali e al bisogno di sostegno delle persone con malattia cronica. Questi ultimi sono fra gli ambiti nei quali più nette sono le differenze fra Regione e Regione, a pari livello con le difficoltà in ambito lavorativo, con le conseguenti difficoltà economiche e con gli ostacoli di tipo burocratico.

Non ci si può non chiedere, davanti all'efficacia e alla precisione con le quali erano stati individuati i problemi già prima della pandemia, quanto più incisiva durante il lockdown e le fasi più acute della crisi sanitaria sarebbe stata la risposta di cura e di assistenza ai cittadini, e a quelli con malattia cronica e rara in particolare, se le cose previste sulla carta fossero state implementate nella realtà; e quale sia la responsabilità delle Istituzioni quando rimangono sorde non tanto e non solo alle richieste dei cittadini, ma alla loro capacità di influire con le proprie competenze e il proprio punto di osservazione sulla tenuta e sulla qualità dei servizi.

## Una comunicazione bidirezionale

Nella comunicazione fra Istituzioni e cittadini, singoli o riuniti in Associazioni, sono chiari quindi due problemi di metodo: uno risiede nella scarsa cura che si ripone nell'informazione e nella comunicazione che le Istituzioni rivolgono ai cittadini, e su cui – finora almeno – non c'è stato investimento e non c'è stata pianificazione. L'altro risiede nella mancanza di ascolto rispetto alla voce dei cittadini, nell'idea stessa di partecipazione e di coinvolgimento attivo. Già spesso disattesa nell'ordinario, la partecipazione dei cittadini e il governo dell'emergenza sono apparse, alla

luce dei fatti, due dimensioni ritenute inconciliabili; e, al massimo, il coinvolgimento dei cittadini organizzati viene considerato utile in una funzione di manovalanza. Come spesso alle Associazioni è capitato di sentire in occasione della pandemia, in tempi di emergenza si sono “dovute” interrompere le pratiche di confronto e di partecipazione più innovative, per esempio quelle aventi come punto di forza il coinvolgimento nella cura dell'intera comunità.

Certo, affinché il coinvolgimento dei cittadini possa funzionare, deve esserci l'abitudine a una comunicazione bidirezionale e a una partecipazione di qualità che non possono essere improvvisate. Ma è d'altra parte chiaro, e testimoniato da esperienze tanto difficili quanto di successo come quella della pandemia da HIV, affrontata in gran parte grazie al contributo della società civile, che, soprattutto nella gestione delle emergenze, il ruolo della partecipazione, della *compliance* informata e consapevole del singolo, della forza dell'associazionismo, del ruolo protagonista e solidale dell'intera comunità sia l'unica maniera efficace per governare la realtà. E farlo anche nel contesto di un'emergenza sanitaria, con l'attenzione necessaria alla centralità del territorio, alla personalizzazione delle risposte, alla prossimità dei servizi, a un approccio integrato di innovazione e umanizzazione, alla prevenzione. Da sempre le cose per le quali si battono, singolarmente e coralmemente, le Associazioni dei cittadini.



## LA RICERCA BIOMEDICA E IL RAPPORTO PUBBLICO-PRIVATO

### Barriere, opportunità ed esperienze

Forse mai come negli ultimi due anni i temi della Salute e della Ricerca biomedica sono stati al centro dell'attenzione generale, e sono apparsi evidenti il loro valore sanitario, sociale, ma anche economico e addirittura geopolitico.

Le **sfide crescenti** che il nostro mondo deve affrontare, anche drammatiche e per certi versi imprevedibili come la pandemia CoViD-19, ci inducono a pensare ad una logica di sempre maggiore collaborazione e sinergia fra le forze e le risorse disponibili, siano esse di carattere pubblico o privato. Per fare ciò, pubblico e privato necessitano di una strategia condivisa, e serve garantire **modalità chiare e trasparenti** perché la collaborazione si possa efficacemente realizzare.

Il quadro generale in Italia è caratterizzato da non indifferenti **resistenze a livello culturale e politico**, oltre che da un **panorama normativo particolarmente complesso**, che non facilitano né incentivano lo sviluppo di collaborazioni e sinergie fra Enti pubblici (con i loro diversi profili giuridici) e privati (soggetti for profit o del Terzo settore), e tanto meno gli investimenti provenienti da altri Paesi.

Il **rapporto pubblico-privato** non è da intendersi solo a livello finanziario, ma anche come **contaminazione culturale** e di **obiettivi**, che nella ricerca biomedica sono chiamati a trovare una sintesi poiché **il fine ultimo deve comunque essere quello della salute dell'individuo e della comunità**.

È d'auspicio che questa iniziativa editoriale possa contribuire a valorizzare la ricerca biomedica e le potenzialità che può assicurare la collaborazione tra pubblico e privato, a beneficio del Servizio Sanitario Nazionale, dei cittadini e dunque di ognuno di noi.