

Position paper Ricerca e Sperimentazioni cliniche

Carlo Nicora*

Lo stato dell'arte

Le scoperte e i traguardi raggiunti dalla ricerca scientifica e tecnologica nel corso degli ultimi 150 anni hanno modificato il corso della storia del genere umano, accelerandone il progresso. La ricerca scientifica e tecnologica è stata il motore del progresso dell'umanità, all'origine di miglioramenti significativi della nostra vita quotidiana.

Nel corso della pandemia abbiamo avuto l'opportunità di maturare una maggiore e più diffusa consapevolezza su che cosa sia la ricerca scientifica, sulle varie fasi che la caratterizzano, sulla sua complessità, lunghezza e costosità, oltre che sul rischio di fallimenti che la accompagna.

La ricerca scientifica esercita un peso non irrilevante sullo sviluppo di un Paese, con un rapporto lineare, dimostrato, tra investimenti e tasso di crescita. La strategia di Lisbona fissa al 3% la quota del PIL da dedicare alla ricerca. Secondo gli ultimi dati, l'Italia si attesta all'1,5%. Le *life science* stanno diventando, progressivamente, la quarta specializzazione del nostro Paese, dopo la meccanica, il made in Italy e il turismo, e produco-

no un indotto 4-5 volte superiore a quello dell'industria automobilistica. La ricerca nell'ambito medico, sanitario e delle *life science* è necessaria anche per garantire un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) d'avanguardia, responsivo ai bisogni dei pazienti e reattivo ai cambiamenti tecnologici, scientifici, economici e sociali in atto, e assicura al sistema robuste iniezioni di innovazione, quindi anche di sostenibilità. Nella congiuntura attuale rappresenta, inoltre, un fattore abilitante per l'attuazione degli obiettivi ambiziosi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

La ricerca sanitaria e, in particolare, le sperimentazioni cliniche sono portatrici di valore per i sistemi economici e sociali. Il *valore economico* generato è rilevante, sia per gli investimenti diretti sia per i risparmi per il SSN, con ricadute significative sull'indotto e sull'occupazione del settore. I risultati di una survey di FIASO su 33 strutture pubbliche, che hanno condotto studi in partnership con Aziende profit nel periodo 2019-2021, evidenziano che la ricerca ha generato un risparmio per le Aziende sanitarie, e quindi per il SSN, stimato in oltre 272 milioni di euro l'anno¹.

S O M M A R I O

Lo stato dell'arte
Le proposte di FIASO
Conclusioni

* Carlo Nicora, Vicepresidente FIASO.

La redazione editoriale del presente contributo è stata effettuata da Stefano A. Inglese.

¹ Calcolati applicando il modello ValOR - Averted Costs di ALTEMS-Università Cattolica del Sacro Cuore.

Ugualmente significativo è il *valore non economico*, con benefici non solo per i pazienti, che possono avere accesso precocemente a terapie innovative, ma per tutta la popolazione, che gode di una migliore assistenza sanitaria grazie alla crescita professionale e di competenze dei ricercatori e di tutto il personale coinvolto, e al confronto continuo con le strutture sanitarie che a livello internazionale operano ai più alti livelli.

Il progresso scientifico genera, a sua volta, un impatto significativo su ricerca e innovazione, rendendole sempre più complesse, interconnesse, veloci. La progressiva *digitalizzazione* dei dati sanitari, solo per citare un esempio, renderà possibile una crescente ottimizzazione dei processi legati alla conduzione della ricerca clinica, con l'utilizzo di big data sanitari per analisi di *Real World Evidence* (RWE) e il ricorso a tecniche di intelligenza artificiale sempre più sofisticate, oltre che dei percorsi di assistenza.

La ricerca biomedica e sanitaria, soprattutto quella più innovativa, rappresenta un momento chiave nel processo di sviluppo delle conoscenze dei farmaci e delle tecnologie sanitarie in genere. Oltre ad aumentare le conoscenze scientifiche, è un fondamentale fattore di crescita culturale e scientifica per l'ambiente in cui si sviluppa, con un effetto pervasivo, quasi epidemico, che coinvolge anche gli ambienti non direttamente coinvolti. Accresce il prestigio delle strutture che ne sono protagoniste, migliora le capacità di formazione e, contemporaneamente, permette di attirare, con un effetto a cascata, sia i migliori giovani da formare sia clinici e scienziati con una esperienza consolidata. Rappresenta, quindi, un investimento per il futuro

delle strutture e degli ambienti nei quali si sviluppa, ed è fondamentale per inserirsi in reti e circuiti internazionali di ricerca.

La ricerca clinica, in particolare, contribuisce al miglioramento delle prospettive terapeutiche, sia in termini di terapie più efficaci e/o meglio tollerate, sia in termini di sviluppo di strategie di trattamento che stabiliscano il *place in therapy* delle opzioni di cura disponibili. Inoltre, un'attività di ricerca clinica di livello elevato è associata a una migliore qualità dell'assistenza anche perché fare ricerca clinica costringe a un confronto continuo con le strutture sanitarie che a livello internazionale operano ai più alti livelli. Gli ultimi decenni hanno visto una grandissima trasformazione delle strutture sanitarie e dei protocolli di cura grazie alla ricerca biomedica, con un impatto importante sia sulla diagnostica sia sulla terapia, orientando progressivamente la sanità verso un sistema complesso di cure riconducibile alla cosiddetta *medicina di precisione*. L'evoluzione dell'informatica ha imposto cambiamenti epocali nelle apparecchiature diagnostiche e di gestione delle immagini, così come nuove tecnologie e materiali hanno rivoluzionato tutti i sistemi di intervento, attenuandone spesso dimensioni e grado di invasività. La tecnologia in genere ha invaso la pratica clinica, imponendo alle Aziende sanitarie una spinta significativa all'innovazione organizzativa e trasformando ciò che si mette a disposizione dei cittadini. E ciò ha richiesto un ruolo attivo e consapevole delle Aziende sanitarie e, quindi, del commitment delle Direzioni Strategiche.

Non si può non rilevare, poi, l'evidente globalizzazione dell'ambiente della

ricerca clinica, che ha contribuito in maniera determinante a renderlo sempre più complesso e competitivo. Una grande quantità di studi clinici è condotta ormai su base globale e per un Paese o un sito l'adesione nel rispetto delle tempistiche previste e degli obiettivi di reclutamento, oltre che la qualità complessiva dello studio, sono fattori critici per la partecipazione a progetti internazionali, e ne misurano il livello di attrattività su questo terreno. L'Italia riveste un ruolo significativo negli studi clinici all'interno dell'Unione Europea: il 22% delle sperimentazioni prevede almeno un centro nel nostro Paese, quelle condotte ogni anno all'interno del SSN coinvolgono circa 40mila cittadini. I due terzi di esse riguardano patologie oncologiche, del sangue e cardiovascolari.

Tutte ragioni, quelle elencate sommariamente sinora, per le quali la valorizzazione del grande potenziale di ricerca che l'Italia è in grado di esprimere dovrebbe rappresentare un obiettivo strategico. E che dovrebbero concorrere a garantire la capacità di adeguare rapidamente norme, procedure e organizzazione, consentendo di cogliere le opportunità di ammodernamento man mano che si presentano. Al contrario, come si è ripetuto più volte, non tenere conto di questi elementi significa condannarsi alla perdita di competitività, con il rischio di notevoli ripercussioni per i pazienti, per la comunità scientifica, per il mondo accademico e per il sistema Paese nel suo insieme.

Tutto ciò comporta l'esigenza di avere cura per il miglioramento di alcuni fattori che potremmo considerare *determinanti di attrattività*, come per esempio un più semplice e razionale percorso autorizzativo per gli studi,

maggiore disponibilità di tempo per la ricerca per il personale sanitario, la presenza di figure e strutture professionali di supporto alla ricerca. Quindi di disporre di investimenti adeguati, anche economici. Ma richiede soprattutto una visione strategica unica e integrata, in grado di valorizzare i legami stretti e le interconnessioni tra ricerca, cura e assistenza, e la consapevolezza che la ricerca è parte ordinaria e strutturale di ciò che il SSN mette a disposizione dei cittadini.

Dovrebbe discenderne anche la tensione ad aumentare numero e qualità degli studi condotti in Italia, e lo sforzo per diventare più attrattivi a livello internazionale, quindi a disporre di finanziamenti adeguati, anche attraverso partnership pubblico-privato. E l'attenzione costante per la capacità di condurre l'organizzazione a livelli più elevati di maturità programmatico-operativa e di efficienza amministrativa. Altrettanta attenzione andrebbe dedicata a processi continui di valutazione della qualità e appropriatezza del trasferimento della innovazione per cure e assistenza e, pur nella massima libertà della ricerca clinica, alla capacità di rispondere prioritariamente ai quesiti reali che nascono nell'ambito del SSN, soprattutto in un'ottica di adozione delle nuove tecnologie proposte.

Infine, ma non in ordine di importanza, va considerato che la ricerca è innanzitutto una professione, caratterizzata da regole precise in un perimetro di responsabilità definite. Nonostante la presenza di personale esperto e multidisciplinare sia ormai essenziale a seguito della crescente complessità della ricerca biomedica, la maggior parte dei contratti sanitari collettivi nazionali non contempla ancora molte delle nuove figure professionali. La

Legge (L. n. 205 del 27/12/2017) che introduce meccanismi virtuosi di reclutamento dei giovani ricercatori (la cosiddetta *Piramide*) riconosce finalmente il ruolo del personale di ricerca non medico (bioinformatici, bioingegneri ecc.) e di supporto, inclusi gli study coordinator, i data manager, gli addetti alla qualità ecc., offrendo agli IRCCS una opportunità per rimanere agganciati alla frontiera più avanzata della ricerca clinica. Tuttavia, il continuo turnover professionale, la mancanza di prospettive di carriera a lungo termine e l'insufficienza di infrastrutture dedicate alla ricerca ne inficiano il risultato atteso. Non va dimenticato, poi, che la ricerca clinica non si svolge solo negli IRCCS ma anche in moltissime Aziende sanitarie, che non sono attualmente nelle condizioni migliori per risultare competitive.

Le proposte di FIASO

C'è la necessità, quindi, di garantire un processo continuo di adeguamento e di innovazione delle procedure e delle attrezzature, oltre che delle normative relative, così come si rendono indispensabili con la stessa continuità processi di valutazione di qualità, efficienza e appropriatezza. Occorre, inoltre, che percorsi amministrativi, supporto agli sperimentatori e governance del sistema della ricerca entrino a far parte strutturalmente, e ordinariamente, delle strategie aziendali.

Nell'ambito della gestione aziendale, la ricerca va considerata tra i servizi ai pazienti. Le *sperimentazioni cliniche*, in particolare, sono un elemento potenziatore del SSN, e in questo senso la ricerca clinica si può considerare come una delle dimensioni dei servizi di pubblica utilità.

Possiamo sintetizzare ciò che la Federazione ritiene necessario e indispensabile per la valorizzazione di ricerca e innovazione sanitaria attraverso una serie di punti che, pur non avendo alcuna pretesa di esaustività, riassumono schematicamente alcune delle considerazioni sviluppate, rinviando a riflessioni più ampie:

- una *visione strategica* per la quale *ricerca e cura* siano riconosciute come attività inscindibili;
- la consapevolezza che *la ricerca è una opportunità* per il Paese e che un obiettivo prioritario è *aumentare* numero e qualità degli studi condotti in Italia, diventando più attrattivi verso la ricerca clinica e gli investimenti anche a livello internazionale;
- nuove modalità per aumentare l'attrattività nei confronti di *risorse umane di qualità*, prevedendo organigrammi flessibili, adattivi e integrati;
- *finanziamenti adeguati* finalizzati ai centri di eccellenza, anche in collaborazione con l'industria;
- il sostegno e la promozione della *collaborazione tra entità pubbliche e private* dedite alla ricerca biomedica (centri clinici, università, aziende farmaceutiche e biomedicali), nell'interesse del sistema e dei pazienti;
- la messa a sistema del *trasferimento dell'innovazione e dell'efficienza nella ricerca clinica* per una migliore assistenza;
- l'implementazione della *capacity building*, cioè della capacità di portare l'organizzazione a un livello migliore in termini di maturità operativa, programmatica e organizzativa, con un'assistenza amministrativa agile e rapida.

Conclusioni

La ricerca clinica è di per se stessa un fattore che migliora e ottimizza il trasferimento dell'innovazione alla pratica clinica e al contesto socio-sanitario. La grande mole di dati biologici e funzionali oggi disponibili, riguardanti la malattia nel singolo paziente, unita alla crescente digitalizzazione di tutto il sistema, porteranno inevitabilmente a modifiche sostanziali delle sperimentazioni cliniche e del sistema regolatorio, che vanno dall'identificazione di nuovi *end-points* primari e secondari alla possibilità di effettuare una buona parte della sperimentazione al domicilio del paziente, già sperimentata peraltro nella recente pandemia da SARS-CoV2.

In questo scenario in continua evoluzione, le Aziende sanitarie e, in particolare, le Direzioni strategiche hanno l'opportunità di svolgere un duplice ruolo al servizio del SSN e nell'interesse di pazienti e cittadini: da un lato, considerata la remuneratività ormai dimostrata della partecipazione agli studi clinici sponsorizzati dalle aziende private, hanno l'opportunità di acquisire e liberare risorse importanti, che devono essere reinvestite nelle strutture per finanziare nuove ricerche *al letto del malato*, alimentando percorsi virtuosi di crescita professionale per il personale; dall'altro, possono svolgere un ruolo attivo nei percorsi di gestione della ricerca, garantendo la

governance integrale di questi processi con l'obiettivo di assicurare la massima efficienza, efficacia e trasparenza.

Resta inteso che per garantire efficacia al modello, citando il *Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria - PNRS 2017-2019 - Ministero della Salute, Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità*, sarà necessario stabilire l'insieme delle regole che debbono definire un programma di ricerca clinica, contribuire a monitorare il suo sviluppo e consentire la valutazione dei risultati ottenuti rispetto a quelli ipotizzati, oltre alla loro valorizzazione e diffusione.

Nel caso specifico, il Servizio sanitario pubblico (regionale o nazionale) dovrà tenere conto, oltre che della corretta distribuzione delle risorse, anche delle opportune ricadute in termini di impatto delle nuove conoscenze prodotte sulla pratica clinica. È necessario che la ricerca clinica, per quanto orientata a esprimere liberamente tutta la propria creatività, sia in grado di rispondere ai quesiti reali che nascono nell'ambito del SSN, soprattutto in un'ottica di adozione delle nuove tecnologie proposte, o di critica delle stesse.

La gestione delle risorse dovrà essere garantita attraverso procedure di valutazione tecnico-scientifica delle proposte progettuali, sulla base della qualità del metodo, dei risultati e della capacità effettiva di innovazione, nonché della loro ricaduta nei diversi sistemi sanitari regionali e/o nazionale.