

Manifesto per la Ricerca Clinica

Proposte per Sviluppo, Innovazione, Semplificazione e Qualità



FADOI
SOCIETÀ SCIENTIFICA
DI MEDICINA INTERNA

2023

INDICE

Elenco dei Componenti del Gruppo di Lavoro che ha elaborato il Documento	2
Introduzione	3
Elenco delle Istituzioni / Associazioni che hanno approvato il Manifesto	6
I risultati della ricerca come bene universale	9
Personale sanitario e personale di supporto per la ricerca	11
Investimenti in infrastrutture e innovazione digitale per la ricerca	13
Ricerca diffusa e idoneità dei Centri	15
Ruolo dei Direttori Generali delle Aziende Sanitarie	17
Sburocratizzare i processi, garantendo qualità e trasparenza	19
Privacy: tutela, non ostacolo per la ricerca	21
Formazione alla ricerca clinica	23
Informazione e formazione del cittadino rispetto alla ricerca	25
Finanziamento pubblico alla ricerca	27
Ente istituzionale per la promozione e la governance della ricerca biomedica	29
Riferimenti bibliografici essenziali	32

Elenco dei Componenti del Gruppo di Lavoro che ha elaborato il Documento

Francesco Dentali	<i>Presidente Nazionale FADOI, Varese</i>
Dario Manfellotto	<i>Presidente Fondazione FADOI, Roma</i>
Andrea Montagnani	<i>Presidente Eletto FADOI, Grosseto</i>
Giuseppe Banfi	<i>Direttore Scientifico IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milano</i>
Liberato Berrino	<i>Coordinatore Sezione Farmacologia Clinica della Società Italiana di Farmacologia (SIF), Napoli</i>
Marie-Georges Besse	<i>Presidente Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMeF), Roma</i>
Celeste Cagnazzo	<i>Presidente Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Torino</i>
Cristiano Chiamulera	<i>Componente Sezione Farmacologia Clinica della Società Italiana di Farmacologia (SIF), Verona</i>
Lorenzo Cottini	<i>Coordinatore Gruppo Ricerche Cliniche Associazione Farmaceutici dell'Industria (AFI), Milano</i>
Mariapia Garavaglia	<i>Presidente Fondazione Roche, Roma - Già Ministro della Salute</i>
Gualberto Gussoni	<i>Coordinatore Scientifico FADOI, Milano</i>
Evaristo Maiello	<i>Presidente Eletto Federation Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG), San Giovanni Rotondo (FG)</i>
Carlo Nicora	<i>Direttore Generale IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano</i>
Filippo Pieralli	<i>Direttore Dip. Ricerca FADOI 2020-2022 - Coordinatore Fondazione FADOI, Firenze</i>
Fulvio Pomero	<i>Direttore Dipartimento Ricerca FADOI 2023-2025, Verduno (CN)</i>
Francesca Preite	<i>Studio Legale Miari-Preite, Reggio Emilia</i>
Guido Rasi	<i>Già Direttore Generale European Medicines Agency (EMA) - Professore Ordinario di Microbiologia, Università "Tor Vergata", Roma</i>
Sergio Scaccabarozzi	<i>Direttore Scientifico Arithmos, Milano - Vicepresidente Fondazione RIDE2Med</i>
Marco Vignetti	<i>Presidente Fondazione GIMEMA "Franco Mandelli" Onlus, Roma</i>

Con la collaborazione per lo sviluppo dei contenuti di **Stefania Frasson - Antonella Valerio - Elisa Zagarrì**, e il contributo editoriale di **Davide Ghilardi e Giuseppe Oteri** - Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi" FADOI.

Si ringraziano **Carlo M. Petrini** (Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali), **Luca Angerame** (ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma) e **Marco Zibellini** (Direzione Tecnico-Scientifica Farmindustria) per il prezioso supporto nel reperimento di dati originali.

INTRODUZIONE

Forse mai come negli ultimi anni la ricerca clinica ha attratto attenzione da parte dei cittadini oltre che degli addetti ai lavori, e le evoluzioni in atto (di carattere scientifico, tecnologico, sociale, metodologico e regolatorio) stanno determinando uno scenario particolarmente stimolante e sfidante. Questo Manifesto, promosso dalla Società Scientifica di Medicina Interna FADOI e scaturito dai contenuti emersi durante un Convegno svoltosi a fine 2022 e co-organizzato da FADOI e Istituto Superiore di Sanità, intende offrire alle Istituzioni e al mondo della ricerca alcune riflessioni e raccomandazioni che potrebbero rendere la dimensione della ricerca clinica in Italia più efficiente, competitiva, e sempre più in grado di rispondere alle esigenze e alle aspettative di pazienti e cittadini.

Per sviluppare una analisi e formulare delle proposte, è comunque opportuno partire da alcuni dati che rispondano ad una serie di domande:

1. *Quanta ricerca clinica si fa in Italia?*

Non è facile rispondere in maniera complessiva a questa domanda, perché la ricerca clinica è composta da molteplici modalità (interventistica vs osservazionale, farmacologica vs ricerca sui dispositivi medici o altri prodotti, ricerca epidemiologica etc.) e solo alcune di esse, in particolare la ricerca interventistica su farmaco, ha una rendicontazione numerica sistematica. Ciò senza trascurare il fatto che il numero di studi clinici è certamente un sintomo dello “stato di salute” del sistema, ma andrebbe integrato da indicatori di performance quali il rapporto fra studi iniziati e completati, il livello di raggiungimento degli obiettivi dello studio (numero pazienti arruolati rispetto ai previsti e tempistiche di svolgimento) e di qualità (esito di audit e/o di ispezioni da parte delle Autorità Regolatorie), che però spesso sono assenti o scarsamente strutturati.

Il dato più consolidato si riferisce al numero di sperimentazioni cliniche sui medicinali (quindi studi di intervento) autorizzate dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rendicontate attraverso l'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche attivo dall'anno 2000. Il Rapporto pubblicato ad Agosto 2023 riguarda il triennio 2020-2022, e conferma come negli ultimi 5 anni il numero degli studi risulti stabile nel range 650-700 (663 nel 2022), con un picco di 818 studi per l'anno 2021. Questo dato “anomalo” è probabilmente da mettere in relazione a dinamiche legate alla pandemia CoViD-19 (da un lato gli sforzi della ricerca per contrastare l'infezione, dall'altro il recupero delle sperimentazioni inizialmente programmate nel 2020, ma non avviate a causa delle difficoltà legate alla pandemia). A ciò è possibile si sia aggiunta la volontà dei promotori di avviare gli studi usufruendo ancora dell'impostazione prevista dalla Direttiva 2001/20, cercando di ovviare in tal modo alle potenziali difficoltà o incertezze legate alla nuova modalità per la sottomissione degli studi prevista dal Regolamento Europeo 536/2014 ed entrata in vigore il 31 Gennaio 2022. I dati riportati da AIFA si riferiscono sia agli studi promossi da entità industriali che alle sperimentazioni no profit. In relazione a quest'ultima tipologia di studi, dopo una significativa crescita verificatasi negli anni successivi al Decreto Ministeriale 17.12.2004, si è osservata una progressiva riduzione, che se rapportata al decennio 2009-2019 risulta nell'ordine del 50% circa (da 309 a 156 studi). Questa tendenza si è confermata anche nell'ultimo triennio, fino al preoccupante dato del 2022, che segnala il numero di studi no profit più basso dal 2000 ad oggi (n=98), e una percentuale sul totale degli studi autorizzati significativamente scesa al 15%. E' possibile che questo dato sia almeno in parte da ascrivere alle difficoltà legate alla pandemia CoViD-19 e alla entrata in vigore del Regolamento Europeo sopra citato, difficoltà che il sistema no profit certamente ha avuto e ha minori risorse per affrontare. Saranno i prossimi anni a dire quanto questo dato esprima una condizione congiunturale o strutturale, ma in ogni caso sembra opportuna una tempestiva e attenta riflessione a difesa del valore degli studi no profit come elemento essenziale del progresso delle conoscenze, e complementare alla ricerca industriale.

Come detto, questi numeri si riferiscono però solo agli studi interventistici su farmaco, ma cosa possiamo dire rispetto al “resto del mondo” della ricerca clinica? Sotto questo profilo possiamo fare riferimento ad una elaborazione realizzata a cura del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali (CCNCE), e cortesemente a noi resa disponibile, basata su dati provenienti dai Comitati Etici, e secondo la quale quelle relative alla sperimentazione interventistica su farmaco rappresentano il 28,6% delle valutazioni espresse dai Comitati Etici italiani (ciò quindi che farebbe pensare ad un numero totale di studi clinici, rapportato al 2022, nell’ordine di circa 2400). Rispetto alle altre tipologie di studi, le più frequenti sarebbero le ricerche osservazionali non su farmaco (36,9%), mentre gli studi osservazionali su farmaco rappresentano una quota del 12,4% e le sperimentazioni interventistiche sui dispositivi pesano per il 4,8% delle valutazioni dei Comitati Etici (16,1% per “altri studi” e 1,2% per “valutazioni varie”).

2. Quanta ricerca clinica si fa in Italia rispetto agli altri Paesi europei?

Per rispondere a questo quesito, ancora una volta le analisi più solide possono essere fatte in riferimento alla sperimentazione interventistica su farmaco, e rapportate o a quanto reperibile attraverso la banca dati europea EudraCT, o attraverso i dati di implementazione del Regolamento Europeo 536/2014. Tendenzialmente, il numero di studi presentati in Italia rappresenta oltre il 20% di quelli rendicontati a livello europeo (22,7% nel 2020). Negli ultimi due anni questa percentuale è peraltro cresciuta a fronte dell’incremento-stabilità verificatosi in Italia e della stabilità-significativa riduzione (quest’ultima particolarmente marcata nel 2022) registrata in Europa. Di particolare interesse sono i dati che si riferiscono alle prime fasi di attuazione del Regolamento Europeo 536/2014, che esprimono la dimensione regolatoria più moderna della sperimentazione clinica, e sono verosimilmente espressione dell’attrattività e del contesto scientifico-assistenziale-organizzativo del sistema di ricerca clinica di un Paese. In base al report periodico diffuso da European Medicines Agency (EMA) e aggiornato al 30 Giugno 2023, l’Italia si trova al quarto posto fra i Paesi europei per numero di *applications* di nuovi studi secondo *Clinical Trials Regulation* a partire dal 31 Gennaio 2022 (data di effettivo inizio di applicazione del Regolamento Europeo), dopo Spagna, Francia e Germania, e all’ottavo posto come *Reporting Member State* (il Paese cioè che fa da riferimento principale per una sperimentazione).

3. Quali sono le dinamiche economico-finanziarie correlate alla ricerca clinica?

È noto che l’Italia investe in Ricerca & Sviluppo, in tutti i settori, una percentuale del Prodotto Interno Lordo inferiore alla media europea (circa 1,5% verso circa 2,1%, il delta corrisponde a circa 11 miliardi di Euro/anno), e rispetto all’investimento totale quello per il settore “Protezione e promozione della salute” tradizionalmente corrisponde a meno del 10%. Non è ancora noto se queste percentuali si sono modificate in seguito alla pandemia CoViD-19, ma soprattutto se eventuali cambiamenti siano da considerare strutturali o congiunturali.

Nello specifico settore della ricerca clinica, le analisi prodotte negli scorsi anni da Farindustria e SDA Bocconi riportano che gli investimenti per la ricerca clinica sono almeno per il 90% di provenienza privata, con spese che per le Aziende Pharma ammontano a circa 750 milioni di Euro l’anno.

In termini economici quasi sempre la ricerca è assimilata al concetto di spesa, dimenticandone il valore come motore di sviluppo sociale ed economico. Il rapporto 2020 sul “Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia” elaborato dall’Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell’Università Cattolica del Sacro Cuore ha sottolineato come recenti studi indicano che ogni Euro investito in sperimentazione clinica dall’industria genera tra 1,95 e 2,50 Euro di valore aggiunto per l’economia nel complesso, e che l’attività di ricerca clinica conduce un effetto positivo in termini occupazionali, con l’impegno di profili professionali ad elevata specializzazione e un effetto leva occupazionale (“*employment multiplier*”) stimato a 1,66.

Un ulteriore elemento fino ad alcuni anni fa poco noto riguarda poi gli *averted costs*, cioè i costi evitati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in quanto coperti dalle industrie che promuovono le sperimentazioni cliniche (in particolare i costi per il farmaco, e per indagini diagnostiche). In questo caso una stima presentata a fine 2022 ed elaborata da ALTEMS riporta, nello specifico dei costi evitati per la fornitura del farmaco, un effetto leva di 2,95. In altre parole, per ogni Euro investito ed erogato dalle aziende sponsor per le sperimentazioni cliniche, il SSN realizza un vantaggio complessivo di quasi 3 Euro.

Il tutto senza tener conto dei benefici che in genere derivano ai pazienti (stimati in circa 40.000 ogni anno) che partecipano alle sperimentazioni cliniche, e successivamente alla popolazione generale dall'accesso a trattamenti innovativi, ciò che comporta miglioramenti di esito e qualità di vita, con i conseguenti vantaggi indiretti anche sotto il profilo economico.

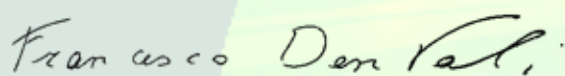
4. Si può sintetizzare lo “stato di salute” della ricerca clinica in Italia?

Rispondere a questa domanda è particolarmente complesso, tenuto conto della multidimensionalità delle dinamiche e delle problematiche che riguardano la ricerca clinica, e della molteplicità di informazioni che sarebbe necessario integrare.

Un interessante approccio, ancorché a livello di *perception*, è stato recentemente proposto da ALTEMS, attraverso lo sviluppo dell'Indicatore sullo Stato del Settore della Ricerca Clinica in Italia. Si tratta di un indicatore sintetico, verticale e specifico, che fotografa lo stato del settore attraverso le prospettive e il *sentiment* degli operatori. Si basa su un questionario online, con domande articolate per analizzare diversi domini (personale, centri sperimentali, burocrazia etc.), misurando le aspettative degli operatori, i trend in atto e la competitività del sistema Italia, con riferimento alla ricerca profit, a quella no profit, e alla posizione dei Centri sperimentali rispetto alla conduzione degli studi. L'indicatore può assumere un valore tra -100 (massimamente pessimista) e +100 (massimamente ottimista). La prima rilevazione, presentata a fine 2022 e basata su un target di circa 200 operatori, ha riportato un valore dello score uguale a -6,5, indicando un atteggiamento complessivo equilibrato, anche se leggermente orientato al pessimismo. Un valore aggiunto di questo indicatore è la possibilità che esso venga esteso anche ad altri Paesi, e attraverso future rilevazioni possa fornire una visione dinamica dell'andamento nel tempo dello stato del settore della ricerca clinica in Italia.

In qualità di Presidenti di FADOI e Fondazione FADOI e promotori dell'iniziativa di questo Manifesto, desideriamo ringraziare tutti gli autorevoli Colleghi che hanno contribuito alla definizione del documento, le Associazioni e le strutture da essi rappresentate, e quelle che hanno sottoscritto e sottoscriveranno i contenuti del Manifesto. Come per i precedenti documenti propositivi che FADOI ha promosso su questi temi dal 2010 al 2018, l'auspicio è che anche questo possa essere un utile spunto di analisi, riflessione, discussione con gli *stakeholders* e azione da parte delle Istituzioni preposte al governo e al progresso della ricerca clinica del nostro Paese.

Agosto 2023



Francesco Dentali
Presidente Nazionale FADOI



Dario Manfellotto
Presidente Fondazione FADOI

ELENCO DELLE ISTITUZIONI / ASSOCIAZIONI CHE HANNO APPROVATO IL MANIFESTO

(in ordine temporale di adesione)

- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)
- Associazione Nazionale infermieri Medicina Interna Ospedaliera (ANIMO)
- Società Italiana di Cardiologia e Ospedalità Accreditata (SICOA)
- Società Italiana Metabolismo Diabete Obesità (SIMDO)
- Fondazione "Arianna Anticoagulazione"
- Lorenzini Foundation Milano
- Società Italiana di Anestesia Analgesia e Terapia Intensiva Pediatrica (SIAATIP)
- Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere
- Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr)
- Osservatorio Malattie Rare (OMAR)
- Associazione Medici Endocrinologi (AME)
- Fondazione GIMBE
- Fondazione Italiana per il Cuore
- Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)
- Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI)
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
- Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia (GILS)
- Società Italiana di Immunologia, Immunologia Clinica e Allergologia (SIICA)
- Associazione Farmaceutici Industria (AFI)
- Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt)
- Associazione Dermatologi-venereologi Ospedalieri Italiani e della sanità pubblica (ADOI)
- Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia (IEMEST)

- Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia (SIUMB)
- Italian Sarcoma Group (ISG)
- Fondazione per la ricerca Ospedale Maggiore di Bergamo (FROM)
- Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)
- Associazione Italiana Medici Oculisti (AIMO)
- Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)
- Accademia del Paziente Esperto EUPATI
- Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC)
- Società Italiana di Pneumologia - Italian Respiratory Society (SIP-IRS)
- Società Italiana di Farmacologia (SIF)
- Società italiana per studi di economia ed etica sul farmaco e sugli interventi terapeutici (SIFEIT)
- Società Italiana di Reumatologia (SIR)
- Italian Stroke Association - Associazione Italiana Ictus (ISA-AII)
- Associazione Italiana Contract Research Organizations (AICRO)
- Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)
- Associazione Italiana Medici di Famiglia (AIMET)
- Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
- Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI)
- Fondazione Telethon
- Associazione Italiana Ulcere Cutanee (AIUC)
- Associazione Nazionale Porpora Trombotica Trombocitopenica Onlus (ANPTT)
- Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO)
- Società Italiana di Diabetologia (SID)
- Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI)
- Comitato Etico Territoriale Lombardia 1
- Gruppo Italiano Studio Carcinomi Apparato Digerente (GISCAD)

- Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM)
- Association for Translational Research in Oncology (ASTRO)
- Fondazione Michelangelo
- Fondazione NIBIT - Network italiano per la Bioterapia dei Tumori
- Fondazione Ricerca Traslazionale (FORT)
- Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer)
- Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica (GOIRC)
- Gruppo Oncologico del Nord Ovest (GONO)
- Italian Germ cell cancer Group (IGG)
- Italian Melanoma Intergroup (IMI)
- Italian Trials in Medical Oncology (ITMO)
- Mario Negri Gynecologic Oncology group (MaNGO)
- Gruppo di oncologia urologica in Italia (Meet-URO)
- Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies (MITO)
- ONCOTECH
- Fondazione RIDE2Med
- Società Italiana di Medicina Farmaceutica (SIMEF)
- Fondazione GIMEMA "Franco Mandelli" Onlus
- IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio

I RISULTATI DELLA RICERCA COME BENE UNIVERSALE

Il significato etimologico della parola ricerca si può sintetizzare come *“ogni attività di studio che abbia come fine l’acquisizione di nuove conoscenze”*. Quanto la continua acquisizione di nuove conoscenze in campo biomedico e clinico sia un bene universale ed indispensabile ce lo ha drammaticamente ricordato la pandemia che abbiamo negli ultimi anni affrontato.

Gli ambiti della ricerca sono molteplici e certamente non sono rilevanti solo quelli dei sofisticati laboratori dove si inseguono nuove straordinarie scoperte. La continua verifica del migliore processo decisionale, la ricerca della migliore sequenza di azioni ed interventi e la migliore utilizzazione delle tecnologie esistenti sono ambiti di ricerca altrettanto fondamentali, tanto nella gestione della salute pubblica quanto nella scelta della strategia clinica per il singolo paziente.

Ogni atto in campo clinico e ogni decisione in ambito sanitario possono potenzialmente generare nuove conoscenze, possono diventare “ricerca”. Diventa quindi fondamentale il concetto di “misurabilità” degli effetti di ogni nostro intervento. Per questo è necessario creare un ambiente culturalmente pronto a non disperdere i potenziali dati che la realtà genera continuamente e a sviluppare le competenze in grado di utilizzare tutto questo crescente sapere.

Analizzando anche solo il segmento della ricerca clinica possiamo individuare i vantaggi che si generano per ciascuna componente della società. Il beneficio diretto sui pazienti non si ottiene solo perché diventa disponibile una nuova e migliore opzione terapeutica, ma anche nell’atto stesso della partecipazione del paziente allo studio clinico. Con la partecipazione agli studi, infatti, i pazienti oltre ad accedere a quella che spesso costituisce l’unica opportunità di cura per la loro condizione clinica, usufruiscono anche di un’assistenza eccezionale, erogata con standard molto più elevati di qualsiasi routine clinica e senza alcun peso economico. E questo è un altro grande vantaggio. È stato calcolato che ogni euro investito da uno sponsor farmaceutico in ricerca clinica genera tre euro di risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale. Secondo i dati emersi durante il recente Congresso FADOI sulla Ricerca Clinica e dal quale questo Manifesto deriva, ogni anno in Italia circa 40mila pazienti affetti da patologie gravi (come tumori, malattie ematologiche e cardiovascolari) partecipando ai trials vengono trattati con farmaci assolutamente innovativi e con costi a carico degli sponsor.

In campo medico la ricerca ha compiuto passi giganteschi in tante direzioni: basti pensare agli apporti della robotica, della telematica, della genetica e di altre tecnologie applicate che hanno permesso di formulare terapie sempre più conformi alle esigenze particolari di ogni singolo malato.

Dopo un lungo periodo in cui la crescente specializzazione ha spinto verso la separazione tra le discipline, i diversi rami della scienza ora ritrovano sempre più convergenza, interagendo e ampliando i rispettivi orizzonti. Parlare di farmaci sarà sempre meno appropriato, le terapie saranno composte da farmaci, sistemi di somministrazione (drug delivery systems) e dispositivi di monitoraggio anche impiantabili e gestiti da app. Alla cosiddetta “convergenza delle tecnologie” dovrà corrispondere una “convergenza delle regolamentazioni”. L’impiego sempre più diffuso dei dispositivi medici, l’applicazione dell’Intelligenza Artificiale, la valorizzazione dei dati del mondo reale (Real World Evidence) e il (ri)utilizzo dei dati clinici dovranno essere governati in un contesto normativo adeguato ed integrato. Gli

investimenti in ricerca dovranno essere attratti da una normativa non penalizzante con un profondo ripensamento del partenariato pubblico-privato.

Bisogna anche considerare che mentre il beneficio nel singolo è immediatamente apprezzabile, a livello sociale, politico e finanziario i benefici possono essere a medio e lungo termine. Questi tempi travalicano spesso i limiti dell'orizzonte temporale dei decisori politici e soltanto una condivisione delle conoscenze e il rafforzamento delle interazioni tra scienza, cultura, pazienti, operatori sanitari e amministratori potrà consolidare una cultura di sistema che sostenga una visione olistica della ricerca. Più la visione sarà olistica più il beneficio universale sarà realizzato.

PERSONALE SANITARIO E PERSONALE DI SUPPORTO PER LA RICERCA

La letteratura e l'esperienza pregressa suggeriscono che l'unica opzione percorribile per fronteggiare la crescente complessità che sta investendo il mondo della ricerca clinica è l'implementazione nei centri di ricerca di team multidisciplinari dedicati, composti da figure professionali altamente formate. Tali team, definiti Clinical Trials Unit (CTU), possono comprendere un numero variabile di professionisti con competenze variegata come infermieri di ricerca, coordinatori di ricerca clinica/study coordinator, data manager, esperti in discipline regolatorie, monitor clinici.

I diversi censimenti portati avanti a livello nazionale hanno dimostrato come l'Italia non vanti una organizzazione capillare e programmatica in tale ottica. Un'indagine condotta nel 2016 dal Ministero nella Salute ha mostrato come, solo negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), ci fossero oltre 40 tipologie di figure professionali che, a vario titolo, affiancavano l'attività dei ricercatori.

Spostandosi negli Ospedali Pubblici, nelle ASL e nelle Università, si assiste a delle realtà molto frammentate, con alcuni Centri provvisti di unità centrali di coordinamento della ricerca, altri caratterizzati dalla presenza di singoli professionisti in forza solo ad alcune strutture/dipartimenti, e altre ancora in cui la ricerca viene condotta unicamente da personale clinico. Una situazione che non è migliorata negli anni, nonostante un provvedimento di AIFA (Determina 809/2015 sugli studi di fase I) e una Legge di Stato (Legge 3/2018) richiedano espressamente la presenza di alcune delle sopracitate professionalità presso i Centri clinici.

La problematica comune a tutti gli enti è che gli attuali contratti della sanità pubblica e privata non prevedono queste "nuove" professionalità, il che si traduce nell'impossibilità di assumere i professionisti in pianta stabile in modo da poter garantire quantomeno una continuità contrattuale, a fronte di trattamenti economici che comunque restano assolutamente non competitivi rispetto alle aziende private.

Attualmente i professionisti di supporto alla ricerca prestano servizio quasi esclusivamente attraverso contratti di lavoro atipici (borse di studio, contratti libero professionali, assegni di ricerca), e l'unico passo avanti compiuto negli ultimi anni, ad esclusivo beneficio degli IRCCS, è stata la norma nota come "Piramide della Ricerca": un percorso che prevede un contratto a tempo determinato di 5 anni, rinnovabile per altri 5 (con valutazioni intermedie) e la possibilità dopo i 10 anni, con modalità ancora non del tutto chiarite, di ingresso diretto e a tempo indeterminato nel Servizio Sanitario Nazionale.

Questa instabilità, unita ad una generale incapacità di creare dei percorsi di crescita professionale, sta portando ad un elevato turnover di personale, con una migrazione costante di professionisti esperti in aziende private e una grossa carenza di potenziali nuove leve, peggiorata dalla limitata offerta formativa per le materie correlate alla ricerca clinica nei programmi dei corsi di Laurea.

Raccomandazioni

1. Riformare i programmi universitari delle discipline scientifiche in modo che comprendano tematiche inerenti la ricerca clinica
2. Riformare i contratti collettivi nazionali della sanità pubblica e privata in modo da introdurre figure professionali attualmente assenti nella pianta organica degli Ospedali italiani
3. Prevedere contratti per personale di supporto alla ricerca che si adeguino, come mansionario e lavoro agile, alle specifiche necessità della ricerca, e favorire l'implementazione di percorsi di crescita professionale che possano portare ad incarichi dirigenziali.

INVESTIMENTI IN INFRASTRUTTURE E INNOVAZIONE DIGITALE PER LA RICERCA

La ricerca clinica è diventata negli anni sempre più complessa e articolata, e nonostante il settore delle *life sciences* sia tra i più innovativi, la conduzione delle ricerche cliniche è rimasta in gran parte ancorata a modalità “analogiche”, spesso basandosi su gestioni cartacee dei dati e delle procedure e su interazioni tra i vari attori coinvolti vincolate alla presenza fisica.

Questo scenario porta di fatto ad una limitata valorizzazione delle opportunità che le tecnologie digitali possono offrire alla ricerca clinica e ad un eterogeneo utilizzo delle stesse, ciò che non fa altro che aggravare quello che è uno dei principali problemi attuali, cioè la mancanza di standard.

Per quanto riguarda le strutture sanitarie dove il dato clinico viene generato, è necessario che ci sia una standardizzazione delle cartelle elettroniche, della codifica dei dati sanitari, e delle modalità di archiviazione e gestione della sicurezza. Questo potrebbe facilitare l'utilizzo dei dati mediante una semplice estrazione, trasferimento ed analisi del dato grezzo, senza necessità di trascrizioni o conversioni, con tutte le problematiche di inefficienza e possibilità di errori che queste operazioni comportano. Tale passaggio è indispensabile, anche se richiederà del tempo. Se per analogia consideriamo il processo di “elettrificazione” della società di un secolo fa, sarebbe come se ogni regione o città di un Paese adottasse uno standard diverso per il voltaggio della rete elettrica, con conseguente necessità di produrre elettrodomestici specifici per ogni realtà locale, oppure di dover adottare trasformatori/adattatori per ogni elettrodomestico usato.

Nei centri che conducono ricerca clinica occorre una dotazione informatica di base che sia adeguata e aggiornata. Nella realtà invece persiste la presenza di personal computer obsoleti, con versioni del sistema operativo ormai non più supportate dai produttori e i conseguenti rischi per la sicurezza informatica, il comune utilizzo di schermi di dimensioni molto ridotte che rendono difficoltosa la visualizzazione e ottimale gestione dei dati e spesso risultano in violazione delle norme per la prevenzione e protezione dai rischi degli operatori di videoterminale (paradossale in strutture deputate alla tutela della salute). Un altro aspetto è relativo alla disponibilità di reti per la trasmissione dei dati che siano stabili e dotate di adeguata banda. Per i centri che svolgono ricerca clinica, è indispensabile che le infrastrutture informatiche ed i processi siano validati. Questo per garantire l'integrità dei dati, anche nella prospettiva di una possibile cessione a entità commerciali con finalità registrative.

Un'ultima considerazione da fare è relativa alla adozione di nuove tecnologie per la generazione e raccolta dei dati, quali i dispositivi indossabili, e alle nuove modalità di gestione degli studi clinici, quali gli studi decentralizzati. In tal caso lo sforzo da compiere è nell'avere a disposizione apparecchiature e modalità di interazione per le attività da remoto che possano appoggiarsi su protocolli standard, con procedure di installazione/attivazione semplici ed *user-friendly* oltre che di funzioni semplici e sicure per l'autenticazione degli utilizzatori.

Tutto quanto sopra riportato, per garantire una performance efficiente, non può ovviamente prescindere dalla presenza di risorse umane e piani di formazione adeguati, e dalla applicazione dei necessari relativi

investimenti finanziari. In tale prospettiva, l'utilizzo dei fondi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) dovrà il più possibile essere orientato verso una diffusione capillare, omogenea e standardizzata di infrastrutture digitali moderne ed efficienti, utili alla pratica clinica così come alla attività di ricerca.

Raccomandazioni

1. Per una vera transizione digitale, è opportuno promuovere l'adozione di cartelle cliniche ospedaliere comuni, tra i vari ospedali e regioni, oltre che standardizzare le modalità di archiviazione, trasmissione e condivisione dei dati
2. Per le strutture sanitarie che conducono attività di ricerca clinica, è necessario garantire adeguate e aggiornate attrezzature informatiche, reti veloci e affidabili, e la presenza di personale adeguatamente formato
3. È auspicabile promuovere processi di diffusione e standardizzazione nell'utilizzo di dispositivi indossabili e più in generale di monitoraggio a distanza dei pazienti. Questo per favorire ove possibile una generazione e gestione continua e automatica dei dati clinici, e rendere realizzabili attività di ricerca da remoto come nel caso degli studi decentralizzati.

RICERCA DIFFUSA E IDONEITA' DEI CENTRI

La ricerca è tradizionalmente attiva nelle Università, negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e negli Enti di ricerca e, in parte, anche in strutture del Servizio Sanitario Nazionale.

In uno scenario internazionale profondamente mutato, occorre definire ed implementare nuovi modelli di organizzazione della ricerca, basati sostanzialmente sulla collaborazione di diverse strutture, per assicurare le giuste competenze interdisciplinari e per conferire ai progetti una maggior congruenza con le esigenze degli enti finanziatori, in particolare per delineare esiti, indicatori e trasferimento tecnologico.

La cooperazione tra strutture dedicate alla ricerca ha un esempio nelle Reti costituite dagli IRCCS e strutturate normativamente sulla base di una tematica, che generalmente contraddistingue anche il riconoscimento dei singoli IRCCS partecipanti. La logica della costituzione delle Reti risiede ovviamente nella possibilità di espandere e di migliorare le conoscenze e le opportunità per i ricercatori, ma anche nella distribuzione di compiti secondo le competenze e la condivisione di infrastrutture, strumentazioni e programmi informatici, ottimizzando così anche le risorse di personale e materiali. E' però necessario per il nostro Paese estendere l'organizzazione della ricerca al coinvolgimento realmente collaborativo e virtuoso di realtà esterne al mondo sanitario e accademico, in particolare l'industria farmaceutica, dei dispositivi medici, dell'informatica, dell'ingegneria biomedica. Questo passaggio è fondamentale per migliorare le capacità del sistema per il trasferimento tecnologico: quest'ultimo rappresenta di fatto un punto critico della ricerca italiana, ottima per quantità e qualità delle pubblicazioni scientifiche, ma ancora debole per l'impatto sul mondo della produzione di prodotti e servizi per la salute, e della comunicazione.

Un'ulteriore sfida è quella dell'integrazione, nell'organizzazione della ricerca, delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che, per norma e per convenzione, non partecipano solitamente alle attività scientifiche. Il coinvolgimento dei professionisti sanitari in attività di ricerca, come oramai ampiamente documentato, si riflette positivamente anche in un miglioramento della qualità dell'assistenza e delle cure da essi erogate. Perché una maggiore diffusione dell'attività della ricerca alle strutture del SSN si accompagni ad un reale e significativo miglioramento della ricerca così come dell'attività clinica, è però innanzitutto necessaria una mappatura delle strutture stesse e delle dotazioni e dei requisiti di cui sono in possesso, così da meglio caratterizzare la loro idoneità a partecipare a specifici studi, o più in generale a categorie di studi con differente livello di complessità.

La promozione di cooperazioni tra strutture accreditate per la ricerca (IRCCS, Università, Enti di ricerca) e gli ospedali, ma anche le strutture sanitarie del territorio, le associazioni dei pazienti, e le associazioni dei professionisti, è fondamentale per lo sviluppo della ricerca italiana, e in particolare, per la ricerca osservazionale. La ricerca sui dati del mondo reale, che integrano le conoscenze acquisite attraverso le sperimentazioni cliniche interventistiche, è attualmente una dimensione di grande interesse per l'Unione Europea (che ha sviluppato uno spazio europeo in tale ambito), e per il mondo industriale delle scienze della vita. Il nostro Paese ha a disposizione dati sanitari di elevata qualità e di notevole rappresentatività, un potenziale patrimonio sul quale è necessario investire.

Infine, una dimensione di diffusione più capillare dell'attività di ricerca clinica passa anche attraverso una maggior consapevolezza della popolazione verso i temi della salute e quindi la promozione di programmi di *citizen science*, che devono essere accolti dalle strutture di ricerca tra loro in cooperazione.

Raccomandazioni

1. Lo sviluppo di una ricerca diffusa ha enormi vantaggi scientifici e economici: è necessario lavorare, anche attraverso una cooperazione fra organismi pubblici e privati, per questo
2. E' opportuna una maggiore coscienza della importanza della ricerca anche da parte della popolazione
3. E' auspicabile una mappatura e un'adeguata conoscenza della idoneità delle strutture che svolgono ricerca.

RUOLO DEI DIRETTORI GENERALI DELLE AZIENDE SANITARIE

La ricerca sanitaria e l'innovazione in ambito medico, sanitario e del comparto *life sciences* sono elementi necessari per garantire un Servizio Sanitario Nazionale (SSN) d'avanguardia, responsivo ai bisogni dei pazienti e reattivo rispetto ai cambiamenti tecnologici, scientifici, sociali ed economici in atto, ma anche un fattore abilitante per l'attuazione degli obiettivi ambiziosi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

La ricerca sanitaria, ed in particolare le sperimentazioni cliniche, sono portatrici di valore per i sistemi economici e sociali. Il valore economico generato è rilevante, sia per investimenti diretti che per risparmi portati al SSN, con ricadute significative sull'indotto e sull'occupazione del settore. Ugualmente significativo è il valore non economico, con benefici non solo per i pazienti coinvolti che possono avere accesso precocemente a terapie innovative, ma per tutta la popolazione, sottoforma di una migliore assistenza sanitaria, ottenuta grazie alla crescita professionale e di competenze che la ricerca offre ai ricercatori e a tutto il personale coinvolto.

Il grande progresso scientifico ha un importante impatto sulla ricerca, anche da un punto di vista metodologico, rendendola sempre più complessa, interconnessa, veloce. Inoltre, la progressiva ed auspicabile digitalizzazione dei dati sanitari renderà possibile una crescente ottimizzazione dei processi legati alla conduzione della ricerca clinica con l'utilizzo dei big-data sanitari per analisi di Real World Evidence (RWE), utilizzando anche tecniche di intelligenza artificiale sempre più sofisticate.

In questo contesto emerge quindi la necessità di un ruolo attivo e consapevole delle Direzioni Generali delle Aziende Sanitarie. La ricerca è innanzitutto una professione caratterizzata da regole precise definite in un perimetro di responsabilità. Occorre quindi che percorsi amministrativi, supporto agli sperimentatori e governance del sistema ricerca entrino a far parte della strategia aziendale. Questo inevitabilmente porta ad inserire la ricerca, nell'ambito della gestione aziendale, come uno dei servizi ai pazienti.

Le aziende private impegnate nel settore della ricerca sanitaria riconoscono una crescente sensibilità di molte Direzioni Generali di aziende sanitarie verso la ricerca clinica, così come da parte dell'opinione pubblica, e ciò anche a causa dell'importante ruolo giocato dalla pandemia CoViD-19. Le sperimentazioni cliniche sono, quindi, un elemento potenziatore della sanità pubblica, e in questo senso la ricerca clinica si può considerare di pubblica utilità.

Per la valorizzazione della ricerca sanitaria e dell'innovazione in ambito medico occorre:

Raccomandazioni

1. Essere consapevoli che la ricerca clinica è un'opportunità per il nostro Paese e che l'obiettivo dovrebbe essere quello di aumentare numero e qualità degli studi condotti in Italia, anche diventando più attrattivi verso la ricerca e gli investimenti a livello internazionale. In tale prospettiva, e per il fondamentale ruolo da essi interpretato, la sensibilizzazione e il *commitment* dei Direttori Generali delle aziende sanitarie può rappresentare un importante catalizzatore
2. Sostenere l'efficienza organizzativa ed assicurare una efficienza amministrativa nei centri di ricerca pubblici, e favorire la collaborazione tra pubblico e privato (centri clinici, Università, aziende farmaceutiche e biomedicali)
3. Mettere a sistema il trasferimento dell'innovazione e dell'efficienza nella ricerca clinica, anche per favorire la realizzazione di una assistenza di eccellenza.

SBUROCRATIZZARE I PROCESSI, GARANTENDO QUALITÀ E TRASPARENZA

Il panorama della ricerca clinica è molto variegato e frammentato; i promotori profit e no-profit, le Contract Research Organizations (CRO), i centri sperimentali e i diversi attori della sperimentazione clinica si trovano a dover operare tenendo conto di almeno 5 Regolamenti Europei diversi (Sperimentazione su Farmaco, Dispositivo, Dispositivo diagnostico in vitro, integratore e in ultimo il Regolamento per la Protezione DATI-GDPR che interseca e si sovrappone, spesso ostacolandone l'applicazione, a tutti gli altri regolamenti). Non esiste un'agenzia unica né a livello europeo come accade in USA con FDA (EMA si occupa solo di farmaci e non gestisce in qualità di ente regolatorio gli studi clinici), né tantomeno a livello italiano, dove Ministero della Salute (con molteplici Direzioni e le relative competenze tematiche), Agenzia Italiana del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Comitati Etici, amministrazioni ospedaliere, Garante della Privacy, Data Protection Officers di ogni singolo ospedale approvano o si occupano di diverse sezioni di uno studio clinico.

A ciò si aggiunge un quadro legislativo nazionale abnormemente complesso, nel quale si combinano, da un lato, la stratificazione di norme talvolta addirittura fra loro contraddittorie e che pur nella loro ridondanza lasciano peraltro scoperte molte aree di ricerca, dall'altra una perdurante inerzia nell'affrontare una efficace opera di riassetto e riforma delle disposizioni vigenti (peraltro prevista fra i principali obiettivi della Legge 3/2018). La normativa sulla privacy, nata con l'obiettivo di proteggere i dati di cittadini e pazienti, sta di fatto penalizzando alcuni modelli di ricerca scientifica in grado di produrre conoscenze utili alla pratica clinica, in definitiva privando i cittadini e i pazienti di migliori opportunità di assistenza e cura che la ricerca potrebbe loro offrire.

L'eccessiva frammentazione di competenze e la complessità normativa non permettono ai ricercatori e ai promotori di iniziare e gestire gli studi clinici in tempi adeguati, e attraverso sforzi proporzionati al tipo di ricerca da condurre e al risultato che si intende ottenere: oggi intraprendere uno studio osservazionale retrospettivo (pertanto senza intervento sui pazienti e con dati già disponibili) è paradossalmente più complesso che iniziare un progetto finalizzato alla registrazione di un nuovo prodotto.

Di conseguenza i pazienti italiani trattati in sperimentazioni cliniche, o gli studi con dati provenienti dal mondo reale, diminuiscono o comunque non aumentano in modo proporzionale al bisogno di ricerca scientifica, che a livello mondiale sta crescendo in maniera esponenziale negli ultimi decenni e in particolare negli ultimi anni.

Il sistema di regole che governa la ricerca clinica, se correttamente applicato, è oramai assolutamente adeguato a garantire la qualità e la trasparenza dei processi. Ciò che ora potrebbe servire è da un lato una centralizzazione in un ente dedicato o almeno un maggior coordinamento fra le istituzioni che regolano la ricerca clinica nel nostro Paese (o addirittura a livello europeo), dall'altro una razionalizzazione / semplificazione e una maggior chiarezza delle normative. Un esempio virtuoso è stato fornito dalla Spagna che, già dal 2015, e quindi a breve distanza dalla pubblicazione del Regolamento 536/2014, ha emanato un Regio Decreto che in 42 pagine (più o meno quante sono le

disposizioni di legge con le quali la ricerca clinica deve fare i conti in Italia) ha normato tutta la materia. Questo sforzo di semplificazione e sburocratizzazione è stato premiato, negli scorsi anni, da un progressivo spostamento di investimenti privati in sperimentazione clinica verso la Spagna a scapito di Paesi come l'Italia, e ha fatto sì che la Spagna, nella applicazione del Regolamento UE 536, sia frequentemente scelta come *reference Country*.

Raccomandazioni

1. È sempre più urgente un riassetto in senso semplificativo (e idealmente in un testo unico) della regolamentazione per la ricerca clinica in Italia. Ciò dovrebbe favorire interpretazioni più chiare e procedure più snelle ed efficienti
2. All'obiettivo di sburocratizzazione ed efficientamento del sistema di ricerca clinica italiano potrebbe contribuire una centralizzazione in un unico ente o almeno un maggior coordinamento fra le Istituzioni che regolano la ricerca clinica nel nostro Paese
3. Il valore di queste revisioni di assetto dovrebbe essere potenziato attraverso una formazione a impronta metodologica ma anche procedurale, per il personale che si occupa a vario titolo di ricerca clinica.

PRIVACY: TUTELA, NON OSTACOLO PER LA RICERCA

In territorio UE la materia del trattamento dati personali è normata dal Regolamento n. 679/2016 (GDPR), che lascia ai Paesi membri la facoltà di dettare norme locali in alcuni ambiti (es. trattamenti di dati genetico-sanitari e di dati dei deceduti).

Il GDPR persegue obiettivi di garanzia di uniformità regolatoria, promozione della circolazione dei dati e del progresso economico-sociale, tutelando nel contempo diritti e libertà.

Principi cardine del GDPR sono la “limitazione della finalità”, che vuole che i dati siano raccolti per finalità esplicite e determinate, e trattati in modo non incompatibile con le finalità stesse, nonché la “trasparenza”, cioè la necessità di fornire all’interessato tutte le informazioni elencate negli artt. 13-14 del GDPR (tra cui le finalità). Altro principio è la “liceità” del trattamento, cioè l’esistenza di una base giuridica, che, nella ricerca clinica, viene individuata nel consenso e *de residuo* nel legittimo interesse.

Una delle principali criticità nell’applicazione del GDPR riguarda la facoltà degli Stati membri di intervenire con norme locali, in quanto ciò vanifica l’obiettivo di uniformità regolatoria. L’Italia ha introdotto norme restrittive sul trattamento dei dati dei deceduti e dei dati a scopo di ricerca medico-epidemiologica e scientifica, intervenendo con previsioni di cui non è ben chiara l’interpretazione (Artt. 110 e 110 bis D.Lgs. 196/2003 e Prescrizioni n. 146/2019 - trattamenti per ricerca scientifica). Ne consegue che, per alcune tipologie di studi, a seconda dei Paesi membri, sono previsti requisiti regolatori diversi, il che rende i Paesi con norme più gravose (come accade in Italia) meno “attraenti” per la ricerca.

Altra criticità attiene alla difficoltà di riutilizzo dei dati. Dal momento che nell’informativa originaria destinata al paziente per uno specifico studio non è possibile prevedere con completezza le possibilità di trattamenti ulteriori, questi ultimi, poichè non ricompresi nell’originaria informativa, richiederebbero nuove attività informative e consensi di soggetti, che potrebbero essere irreperibili rendendo inattuabile la raccolta dei dati ad essi relativi e così compromettendo l’affidabilità scientifica dei risultati ottenuti (d’altronde re-identificare un paziente non in cura e “disturbarlo” per chiedere un consenso pare anche sul piano etico una soluzione criticabile).

In prospettiva, si ritiene necessario un intervento europeo per eliminare le differenze regolatorie locali, specie sulla possibilità di condurre ricerche osservazionali retrospettive anche senza specifico consenso del paziente.

La tematica dei trattamenti ulteriori sarebbe sviluppabile concedendo maggiore spazio, mediante interventi dello European Data Protection Board (EDPB), a istituti giuridici esistenti, quali il “*one time consent*”, che permette al paziente di esprimere un consenso iniziale generico per ambiti di ricerca e quindi interpretando il principio di finalità anche in armonia con le attuali opportunità tecnologiche.

D’altronde il Regolamento UE n. 862/2022 sulla Governance dei dati prevede il riutilizzo dei dati per obiettivi di interesse generale (tra cui la ricerca scientifica) su base volontaristica.

Raccomandazioni per i Centri di Cura

1. Inserire nelle Informative generali al trattamento dati per finalità di cura, una specifica sezione dedicata alle finalità di ricerca scientifica, curandone il più possibile il dettaglio, secondo i requisiti indicati in Artt. 13 e 14 GDPR, e richiedendo su questa un consenso granulare e distinto in varie opzioni (esempio ricerca no profit, profit, branca medica inerente la patologia, studi con promotori europei, extraeuropei etc.)

Raccomandazioni per i Promotori di Ricerca

1. Qualora si debba condurre una ricerca clinica osservazionale retrospettiva con arruolamento anche di pazienti irreperibili e/o deceduti e rischio per il trattamento dati non elevato, implementare modalità standardizzate per l'esecuzione e la tracciatura dei tentativi di ottenimento del consenso anche a distanza (telefono, email, sms e simili), nonché prevedere l'utilizzo delle Informative pubbliche, secondo quanto previsto da Art. 14, comma 5 GDPR e Art. 6 Regole deontologiche per i trattamenti a fini statistici e di ricerca scientifica (Provvedimento n. 515/2018 del Garante).

FORMAZIONE ALLA RICERCA CLINICA

La ricerca clinica rappresenta una risorsa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con significative ricadute sulla qualità, efficienza ed appropriatezza dell'assistenza sanitaria. Un aspetto importante è che essa stessa rappresenta anche una qualificata occasione formativa. Chi fa ricerca clinica cresce culturalmente e professionalmente, ma è di fatto limitata l'opportunità di acquisire una specifica formazione e specifiche competenze durante il percorso formativo sia *pre* che *post lauream*. Attualmente, le istituzioni deputate alla formazione, benché consapevoli che la ricerca clinica è un momento essenziale e insostituibile delle attività sanitarie, offrono infatti in questo ambito un contributo inadeguato e non sistematico. Questo paradosso è accentuato dal fatto che la ricerca clinica sta diventando sempre più complessa, sia nella programmazione che nella realizzazione, ed è fondamentale acquisire nuove e specifiche competenze. Nel panorama dell'offerta formativa degli Atenei sono presenti percorsi *post-lauream* (Master), ma poco spazio è dato alla formazione in ricerca clinica. Questa carenza è parzialmente compensata dai corsi di aggiornamento realizzati da enti e organismi privati. Uno spiraglio positivo in questo panorama frastagliato è rappresentato da un'iniziativa che si sta realizzando in alcuni Atenei, il cosiddetto percorso MD/PhD. Questo è un percorso di eccellenza rivolto a studenti meritevoli, a partire dal II anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, con l'obiettivo di formare medici dediti alla ricerca, dalla sperimentazione in laboratorio alla clinica. L'istruzione universitaria può e deve potenziare l'offerta formativa relativa alla ricerca clinica come parte integrante dei diversi percorsi didattici, non solo dell'area biomedica ma anche in psicologia e scienze della formazione. La ricerca clinica è sempre più connotata da un approccio interdisciplinare per la generazione di evidenze, di cui devono far parte anche conoscenze della logica e dell'etica. Rimane centrale il ruolo della formazione continua, che dovrebbe essere auspicabilmente orientata verso tematiche innovative e quanto più possibile multidisciplinare, in modo da stimolare una *cultura collaborativa* della ricerca clinica. In tema di Educazione Continua in Medicina (ECM), è apprezzabile la recente revisione, in senso migliorativo, del riconoscimento di crediti formativi per la partecipazione a progetti di ricerca. Tenuto conto dell'impegno culturale e operativo che la ricerca clinica richiede, vi è probabilmente margine per l'attribuzione di un numero ancora superiore di crediti, ciò che avrebbe un significato sostanziale per il raggiungimento della quantità di crediti formativi richiesta a ciascun professionista sanitario, ma anche un valore simbolico di riconoscimento del valore della ricerca clinica come parte integrante del servizio sanitario.

Infine, nell'ottica di formare professionisti della ricerca clinica, assume un ruolo importante la Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica rivolta sia ai medici che ai laureati non medici dell'area sanitaria. Purtroppo, con la sola eccezione della presenza obbligatoria di medici specialisti in Farmacologia nell'organigramma nelle strutture accreditate per la sperimentazione clinica di fase 1, l'assenza di un ruolo nel SSN dello specialista in Farmacologia e Tossicologia Clinica rende la Scuola poco appetibile e determina una ridotta disponibilità di professionisti della ricerca clinica, con ripercussioni negative sull'attività di ricerca delle Aziende Sanitarie Ospedaliere e Territoriali.

Raccomandazioni

1. Integrare i programmi dei percorsi *pre-lauream* biomedici dedicando particolare attenzione alla formazione per la ricerca clinica
2. Prevedere una variegata offerta formativa *post-lauream* (master, dottorati e corsi di alta formazione) sulla ricerca clinica in tutti i suoi aspetti, dalla metodologia al regolatorio. È altresì auspicabile che la partecipazione a progetti di ricerca clinica trovi adeguato e maggior riconoscimento nella attribuzione di crediti formativi per il sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM)
3. Riconoscere nel Servizio Sanitario Nazionale il ruolo dello specialista in Farmacologia e Tossicologia Clinica quale professionista della ricerca clinica nelle Aziende Sanitarie.

INFORMAZIONE E FORMAZIONE DEL CITTADINO RISPETTO ALLA RICERCA

La ricerca è certamente il servizio più alto per la salute dei cittadini. Durante la pandemia la maggior parte della popolazione ha potuto constatare come grazie alla ricerca sia stato possibile ottenere tempestivamente il vaccino necessario a combattere CoViD-19. Eppure si è appalesato un atteggiamento, forse inaspettato nella sua dimensione, di anti-scienza da parte di opinion leader, personaggi mediatici, politici e addirittura medici e infermieri. Non si tratta assolutamente di evocare l'opportunità di un "pensiero unico", nè di derubricare sistematicamente a "fake news" i dubbi su alcuni passaggi della gestione politico-sanitaria della pandemia, ma di analizzare con serietà un fenomeno preoccupante dal punto di vista culturale ed etico. E ciò perché esso altera il rapporto di fiducia dei cittadini nella ricerca e negli strumenti necessari per la tutela della salute, del singolo e della collettività, a partire da quelli più facilmente accessibili, come farmaci e vaccini. Come recuperare una fiducia che è essenziale anche per motivare i ricercatori e sostenere i governi che devono finanziare la ricerca? Questa si esprime a diversi livelli e in diversi filoni impegnando un prezioso 'esercito' di studiosi nei laboratori di grandi e piccoli centri, e nelle corsie degli ospedali. Tutti gli attori dedicati hanno bisogno di sentire un'opinione pubblica che apprezza e pretende che la ricerca sia sostenuta e finanziata. Chi può aiutare i cittadini a capire meglio e ad affidarsi alla ricerca? Certamente le attività della ricerca indipendente, la più vicina a cittadini e pazienti, anche perché spesso i malati e i famigliari sono resi partecipi delle procedure e delle sperimentazioni in ospedale, all'interno dei loro percorsi terapeutici. La testimonianza dei pazienti, che diventano competenti attraverso il travaglio del loro percorso di malattia, insieme con l'impegno delle Associazioni dei malati rappresenta la migliore e più efficace alfabetizzazione dei cittadini. Ciò perché gli ammalati e i loro famigliari sono in grado di parlare lo stesso linguaggio dei cittadini, e animare nell'opinione pubblica una attenzione particolare. Importanti sono poi i momenti di divulgazione scientifica attraverso i mezzi di comunicazione di massa che, in alcune circostanze, mentre promuovono una raccolta fondi, offrono indicazioni riguardo i risultati ottenuti attraverso il finanziamento anche volontaristico delle ricerche. Infine, riveste particolare credibilità il dialogo con i propri medici curanti perché, come è noto, un rapporto diretto col medico influenza positivamente il rapporto di cura, e favorisce una maggiore consapevolezza fra i pazienti rispetto al significato e al valore della ricerca. A tutto ciò va aggiunta l'importanza di un progressivo maggiore coinvolgimento dei pazienti nelle fasi di pianificazione della ricerca, per realizzare obiettivi sempre più in linea con le esigenze e le aspettative dei pazienti stessi, e indirettamente consolidare la credibilità della ricerca agli occhi della popolazione.

In termini generali, è essenziale che ai cittadini e ai pazienti venga efficacemente rappresentato che il miglioramento dei percorsi terapeutici è per gran parte ascrivibile ai successi della ricerca, sia indipendente che promossa dalle industrie del farmaco o dei dispositivi medici. Ciò vale per esempio per le persone portatrici di malattie dette rare e di malattie croniche, che grazie alla ricerca hanno in molti casi avuto la possibilità di vivere la propria condizione con una accettabile indipendenza e qualità di vita che in molti casi alleggerisce la pressione sul servizio sanitario, favorendo la sostenibilità del sistema. Una maggiore alfabetizzazione scientifica è infine garanzia di una migliore partecipazione democratica alle decisioni della società.

Raccomandazioni

1. La divulgazione rispetto ai temi della scienza e della ricerca biomedica sia chiara e pedagogica, garantita dalle autorità sanitarie
2. In una logica di trasparenza, i Ministeri della Salute e della Università e Ricerca e gli altri enti pubblici diffondano i dati sui risultati delle ricerche da essi finanziate
3. Va favorita la comunicazione esperienziale rispetto alla ricerca da parte di pazienti e loro familiari. Una sensibilità e un linguaggio più vicini a quelli degli altri pazienti e dei cittadini può significativamente contribuire ad accrescere una fiducia consapevole nei confronti della ricerca, e più in generale della scienza.

FINANZIAMENTO PUBBLICO ALLA RICERCA

Il finanziamento pubblico della ricerca biomedica in Italia è sempre stato, per i ricercatori del nostro Paese, un argomento caratterizzato da significative criticità. La relativa scarsità di fondi e la loro estrema parcellizzazione, la complessità burocratica delle procedure necessarie ad ottenerli e la discontinuità nell'erogazione (vedi fondi AIFA per la ricerca indipendente) non consentono quella stabilità indispensabile ai progetti della ricerca sia clinica che di base, che hanno bisogno di programmazione, affidabilità a lungo termine e di "visione" proiettata negli anni.

La recente esperienza della pandemia ha portato ad una iniezione di risorse – e forse di nuove procedure – come testimoniato dal bando PRIN (*Progetti di ricerca di Rilevante Interesse Nazionale*) del 2022, che prevede un investimento per le *Life Sciences* di poco meno di € 150.000.000,00.

Se questo rappresenta il segnale di un cambio di strategia per il futuro o una effimera reazione all'esperienza della pandemia, saranno i prossimi anni a dirlo. Di fatto, la situazione fino ad oggi realizzatasi nel nostro Paese è stata sinteticamente illustrata, poco più di un anno fa, nel Libro bianco "La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato" di Fondazione Roche, a cura di Fondazione FADOI e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia: "In Italia, la ricerca vale l'1,4% del PIL, contro l'oltre 2% in media degli altri Paesi europei. Il 90% degli investimenti per la ricerca clinica è sostenuto da aziende private e il numero di ricercatori rispetto agli occupati in Italia è inferiore alla media europea (6,3 ogni 1000 occupati rispetto a 8,9). Nelle pubblicazioni scientifiche di qualità l'Italia riesce tuttavia ad essere superiore alla media europea e a Paesi come Germania, Francia e Spagna...".

Tutto questo porta alla luce una contraddizione caratteristica, probabilmente, del nostro sistema Paese. Da un lato la ricerca deve confrontarsi con la complessità delle normative e delle procedure burocratiche, con le carenze infrastrutturali, e con la scarsità di fondi rispetto agli obiettivi di salute da perseguire; dall'altro, non possiamo non sottolineare l'elevata qualità dell'attività di ricerca clinica nel Servizio Sanitario italiano, che ha portato alla messa a punto di terapie (oggi utilizzate in tutto il mondo) anche per patologie una volta inguaribili (leucemie, linfomi ...). L'elevata potenzialità e qualità del sistema della ricerca clinica italiana è altresì documentata dalla collaborazione, per lo sviluppo di prodotti per la salute, con le aziende farmaceutiche e di dispositivi medici; e qui arriviamo al tanto dibattuto ma scarsamente sviluppato tema della promozione di un fruttuoso, sinergico e trasparente rapporto pubblico/privato.

Come precedentemente ricordato, di fatto la gran parte dei finanziamenti alla ricerca deriva ancora da fondi privati, raccolti o tramite Charities (Telethon, AIRC, AIL... solo per citarne alcune), o grazie alla collaborazione con industrie disponibili a finanziare anche progetti di ricerca "no profit". Fra le principali caratteristiche di queste due fonti di finanziamento vi sono l'elasticità e la rapidità nel poterne disporre; questo peraltro non significa mancanza di severi controlli sull'impiego dei fondi, che devono essere rendicontati in modo estremamente accurato e trasparente. Insomma, il modo di erogare finanziamenti in modo efficiente, trasparente e controllato esiste, e andrebbe maggiormente implementato anche nel sistema "pubblico", spesso invece afflitto da lentezze procedurali, così come da ridondanze e complessità burocratiche che mal si conciliano con le esigenze di rapidità che la ricerca sempre più esprime.

La provenienza dei finanziamenti pubblici per le *Life Sciences* è nel nostro Paese variegata, comprendendo Ministeri (della Salute, dell'Università e della Ricerca, più recentemente delle Imprese e del Made in Italy), l'Agenzia Italiana del Farmaco, le Regioni etc.. Ciò non è certamente negativo, ma

potrebbe essere auspicabile un maggiore coordinamento (a cura di una Authority nazionale per la ricerca?) per evitare eccessive parcellizzazioni degli investimenti (e l'inadeguatezza dei finanziamenti rispetto alle esigenze dei progetti). I criteri di selezione per quanto riguarda i destinatari dei finanziamenti (correlati all'ambito giurisdizionale della Istituzione proponente il bando) creano inoltre restrizioni per l'accesso ai fondi a realtà come, per esempio, le Società Scientifiche o i Gruppi cooperativi di ricerca, che potrebbero contribuire in maniera significativa a potenziare il sistema di ricerca del Paese, promuovendo una logica di network.

Una maggiore disponibilità in termini assoluti (favorita dalle risorse disponibili attraverso il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza – PNRR), ma forse ancor di più la congruità rispetto ai progetti, la regolarità e la rapidità di erogazione, e un aggiornamento dei criteri per l'accesso possono conferire al finanziamento pubblico un ruolo di promozione della ricerca biomedica superiore a quanto verificatosi fino ad ora. Anche perché la ricerca clinica italiana deve confrontarsi con dinamiche normative e di contesto (le difficoltà di personale e infrastrutturali del Servizio Sanitario Nazionale, i ritardi nella digitalizzazione, le complessità burocratiche, un faticoso adeguamento ai requisiti del Regolamento Europeo per la sperimentazione clinica, una normativa sulla Privacy più rigida rispetto agli altri Paesi) che ne penalizzano efficienza e competitività nello scenario internazionale.

I potenziali danni di un indebolimento del sistema della ricerca clinica sono immaginabili e complessi, sul piano sociale-occupazionale ed economico, ma soprattutto sulla popolazione fragile dei pazienti, che sono i destinatari e la motivazione primaria e finale di ogni atto del processo di ricerca. Ritardare la messa a punto e la disponibilità di procedure diagnostiche, di sistemi di rete (sia di laboratorio che di centri clinici) operanti in modo integrato almeno a livello nazionale, e limitare l'accesso a terapie innovative, penalizzerà e frusterà certamente il sistema della ricerca italiano ma soprattutto danneggerà i pazienti. Che al mondo della ricerca non chiedono procedure, burocrazia, ma risposte efficienti e tempestive ai bisogni di salute, risposte per le quali è spesso necessario predisporre investimenti adeguati.

Raccomandazioni

1. Per i finanziamenti pubblici per la ricerca biomedica è auspicabile una maggiore disponibilità in termini assoluti, ma almeno altrettanto, la regolarità e la rapidità di erogazione dei fondi
2. Un maggior coordinamento fra le Istituzioni che rendono disponibili fondi per la ricerca potrebbe limitarne la parcellizzazione, e favorire una ottimizzazione degli investimenti
3. Il valore del finanziamento pubblico per la ricerca non può essere disgiunto dalla necessità di semplificazioni burocratiche, snellimento procedurale, e da una razionalizzazione del quadro normativo.

ENTE ISTITUZIONALE PER LA PROMOZIONE E LA GOVERNANCE DELLA RICERCA BIOMEDICA

La ricerca biomedica in generale, e quella clinica in particolare, stanno attraversando una fase di profonda evoluzione, come forse mai negli ultimi decenni. Questa trasformazione si esprime nelle significative novità di carattere strettamente scientifico (fra le molte, le terapie personalizzate, la ricerca applicativa su RNA, lo sviluppo non solo di nuovi farmaci ma anche di dispositivi medici sempre più performanti per diagnosi e terapie, e di prodotti digitali per la salute), ma anche metodologico-operativo (con l'utilizzo sempre più diffuso delle tecnologie digitali, il modello dei trial decentralizzati e quello dei trial *in silico* e dei *digital twins*, la sfida dei *big data*) e normativo-regolatorio (dal Regolamento UE 536 del 2014 sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali al Regolamento UE 745 del 2017 sui dispositivi medici, fino al Regolamento 679 del 2016 in materia di trattamento dati personali e privacy, e all'aggiornamento delle linee guida internazionali per la Good Clinical Practice attualmente in corso, per citare i principali). A ciò si aggiunge il ruolo sempre più attivo dei cittadini e dei pazienti, nell'esprimere i propri bisogni e le proprie aspettative, e nel partecipare alle dinamiche di sviluppo dei prodotti per la loro salute. La consapevolezza del valore sanitario, sociale, economico e finanche geopolitico della ricerca biomedica è drammaticamente cresciuta con la pandemia CoViD-19, che ha sottolineato quanto elevato sia il bisogno che la ricerca sia in grado di offrire risposte efficaci ma anche tempestive.

L'Italia ha ampiamente dimostrato le capacità innovative e realizzative dei propri ricercatori e di numerosi Centri di eccellenza, ma una serie di criticità hanno penalizzato e penalizzano il potenziale che il nostro sistema sanitario e di ricerca può esprimere. Fra questi possono essere annoverati aspetti in gran parte affrontati in questo Manifesto: il dubbio valore quantitativo ma forse ancor più qualitativo degli investimenti, le perduranti e anzi ingravescenti rigidità burocratiche, una scarsa propensione a valorizzare le opportunità di collaborazione pubblico-privato, le fragilità di un ecosistema tecnologico che si spera possano essere almeno in parte corrette grazie alle risorse del PNRR, l'impegno sempre più limitato che i professionisti sanitari possono dedicare all'attività di ricerca e lo scarso riconoscimento di quest'ultima per i percorsi di carriera in ambito ospedaliero, la rara e spesso irregolare disponibilità di figure professionali di supporto.

A tutto ciò si aggiunge un quadro che non appare brillante in termini di governance generale del sistema, sia sulle politiche di indirizzo e sostegno alla ricerca, sia sulla regolamentazione della stessa. Rispetto a quest'ultimo punto, è emblematico il fatto che a fine Dicembre 2022, a quasi 5 anni dalla Legge 3/2018 che poneva le basi per l'adeguamento normativo e organizzativo rispetto al Regolamento 536/2014 (pubblicato 4 anni prima), non fosse ancora completa la definizione dei decreti attuativi richiamati dalla Legge stessa. Sempre la Legge 3/2018 esprimeva in più passaggi l'obiettivo di un riordino / riassetto / coordinamento delle disposizioni vigenti in materia di ricerca clinica, ma di fatto la ricerca biomedica nel nostro Paese deve confrontarsi con un contesto regolatorio complesso, ridondante, in alcuni casi ambiguo, in altri addirittura contraddittorio, e in definitiva penalizzante.

Le ragioni di questo difetto di governance sono molteplici, ma fra di esse non ci sentiamo di escludere la presenza di diverse Istituzioni / Enti / Agenzie pubbliche che si occupano di ricerca clinica. L'elenco, non esaustivo, comprende numerosi Ministeri (fra i quali quelli della Salute, dell'Università e della Ricerca, il Ministero dell'Economia e delle Finanze, e quello delle Imprese e del Made in Italy), l'Agenzia Italiana

del Farmaco, l'Istituto Superiore di Sanità, la Conferenza Stato-Regioni, fino all'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali, e più recentemente l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. Queste realtà hanno sicuramente al proprio interno competenze e *know-how* nell'ambito della ricerca biomedica, e hanno indubbiamente espresso un apprezzabile impegno in una condizione istituzionale e in una fase storica complesse, ma per nessuna di esse la ricerca rappresenta di fatto il principale settore di attività. In aggiunta, la parcellizzazione del coinvolgimento di queste diverse realtà nella definizione normativa e delle *policy* per la ricerca, insieme a procedure che richiedono la partecipazione di più d'una di esse nei riguardi della stessa questione, genera un combinato disposto che conduce nella gran parte dei casi ad un aumentato rischio di divergenza di vedute, rimpalli di responsabilità, frammentazione dei percorsi (esempio per il farmaco la competenza è di AIFA, per i dispositivi medici del Ministero della Salute), e in definitiva a una significativa lentezza di intervento che si riverbera negativamente sulla competitività del sistema.

La creazione di una Agenzia Nazionale della Ricerca (o di una Authority) è stata in passato proposta anche da autorevoli ricercatori del nostro Paese, e in diverse riprese ha sfiorato il dibattito politico-istituzionale (fino ad essere prevista dalla manovra 2020, per poi essere defanziata e abbandonata con la manovra di fine 2021). Per tutte le considerazioni sopra espresse è però forse giunto il momento di affrontare in maniera convinta questo argomento, pur nella consapevolezza della sua delicatezza, e degli ostacoli che probabilmente proprio a partire dal livello istituzionale potrebbe incontrare.

Nel cercare una declinazione concreta a questa idea può essere utile rifarsi almeno in parte all'esperienza di altri Paesi (esempio Francia, Germania, Spagna, Regno Unito, Svizzera, Stati Uniti), evitando quanto più possibile la creazione di un ennesimo Ente che si aggiunga a quelli già esistenti o di un "carrozzone" burocratizzato, privilegiando invece la creazione di una struttura agile e operativa. Anche per favorire questo approccio pragmatico, la proposta è quella di concentrare l'attenzione sulla ricerca biomedica, che rappresenta una delle priorità strategiche per il Paese e più di altre soffre una carenza di coordinamento e strategia. Nello specifico, le principali coordinate di questa struttura potrebbero essere:

CHI → manager della ricerca e consulenti scientifici espressione delle esperienze delle diverse componenti, pubbliche e private (con le opportune regole per la prevenzione di possibili conflitti di interessi), interessate e attive nella ricerca (ivi inclusi rappresentanti dei cittadini/pazienti).

COSA → proposta di linee di indirizzo strategico per la ricerca biomedica, coordinamento delle attività di ricerca, promozione di organizzazioni di rete e delle moderne modalità di conduzione degli studi, responsabilità della definizione dei contenuti degli interventi normativi, rapporti con le Regioni e relazioni internazionali, finanziamento competitivo della ricerca (garantendo scadenze dei bandi, disponibilità e continuità delle risorse), monitoraggio dei risultati.

COME → un possibile approccio, già in passato proposto e funzionale allo scopo di consentire la maggiore autonomia e indipendenza possibile sui temi della ricerca biomedica, vedrebbe l'Agenzia/Authority direttamente collegata alla Presidenza del Consiglio dei Ministri. Nel caso invece si ritenesse più appropriata la collocazione dell'Agenzia/Authority all'interno di una delle strutture pubbliche esistenti, l'Istituto Superiore di Sanità, che per il suo ruolo di organismo tecnico-scientifico ha la ricerca (di base, traslazionale, clinica) fra i suoi maggiori compiti, appare la sede probabilmente più consona.

Raccomandazioni

1. La ricerca biomedica offre ai cittadini la possibilità di migliori opzioni di prevenzione, diagnosi e cura, e può creare le condizioni per lo sviluppo / il rafforzamento di una filiera produttiva virtuosa con importanti ricadute economiche per il Paese. Per questo è auspicabile che si possa realizzare, in termini rapidi, un dibattito scientifico e istituzionale costruttivo e pragmatico sulle prospettive della ricerca biomedica in Italia
2. La creazione di una Agenzia/Authority con specifico *commitment* e come riferimento per la ricerca biomedica, potrebbe contribuire a superare la parcellizzazione di ruoli, competenze e interventi fra i diversi Organismi dello Stato in tema di ricerca, ciò che non ha favorito chiarezza di strategia, tempestività d'azione e competitività del sistema
3. L'Agenzia/Authority dovrebbe rappresentare, nella sua composizione, competenze manageriali, scientifiche e della società civile, provenienti dalle realtà pubbliche e private interessate alla ricerca biomedica. Il ruolo dell'Agenzia/Authority dovrebbe riguardare gli aspetti strategici, organizzativi, normativi, finanziari della ricerca, nonchè il monitoraggio dei suoi esiti. Sotto il profilo dell'inquadramento istituzionale, l'Agenzia/Authority potrebbe essere direttamente collegata alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, o in alternativa operare nell'ambito di un organo tecnico-scientifico significativamente orientato alla ricerca come l'Istituto Superiore di Sanità.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI ESSENZIALI

1. Agenzia Italiana del Farmaco. La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 20° Rapporto nazionale - Anno 2023
2. L. Angerame, A. Cicchetti, M.G. Di Paolo, G. Pluchino. Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia: Report 2020. ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche. Aprile 2021, Kos Editrice
3. C. Cagnazzo, S. Testoni, A.S. Guarrera, S. Stabile, C. Taverniti, I. Federici, S. Pirondi, M. Monti. Clinical research coordinators: a crucial resource. *Recenti Prog Med* 2019; 110 (2): 65-67
4. M. Cavazza, A. Bertolani, C. Jommi. La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema. In G. Gussoni (a cura di). Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Libro bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale. EDRA, Milano 2019
5. Codice in materia di protezione dei dati personali, recante disposizioni per l'adeguamento dell'ordinamento nazionale al regolamento (UE) n. 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE
6. European Commission, Heads of Medicines Agencies, European Medicines Agency. Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials. December 2022 https://health.ec.europa.eu/latest-updates/recommendation-paper-decentralised-elements-clinical-trials-2022-12-14_en
7. European Medicines Agency. Key performance indicators (KPIs) to monitor the European clinical trials environment. Metrics on the Clinical Trials Regulation and Clinical Trials Directive. EMA/316137/2023, 19 July 2023
8. G. Gussoni (Editor). Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Libro bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale. EDRA, Milano, 2019
9. G. Gussoni, S. Scaccabarozzi (Editors). La ricerca biomedica e il rapporto pubblico-privato. EDRA, Milano, 2021
10. Legge 11 Gennaio 2018, n.3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica dei medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale n. 25 del 31-01-2018
11. 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
12. Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, e che abroga la direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)
13. Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativi ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n.178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio
14. S. Testoni, R. Cenna, A.S.E. Guarrera, M. Monti, S. Stabile, I. Federici, C. Taverniti, S. Pirondi, A. Ferrari, C. Cagnazzo. Researchers' pyramid. A new opportunity for italian Oncology research infrastructure? *Ann Oncol Res* 2021; 1: 13-23