

14 La ricerca clinica in nove ospedali italiani: organizzazione e analisi di percezione¹

di Marianna Cavazza, Francesco Costa, Claudio Jommi²

14.1 Introduzione e obiettivi dello studio

L'attività di sperimentazione sui farmaci rappresenta non solo un passo necessario per la loro Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC), ma anche un importante investimento in risorse da parte delle imprese e delle aziende sanitarie e un'occasione rilevante per conoscere anticipatamente le caratteristiche di

¹ Il presente lavoro è stato reso possibile dalla fattiva collaborazione del Gruppo Tecnico del Progetto «Organizzazione della Ricerca Clinica», nell'ambito dell'iniziativa Academy (si veda la nota 3). In particolare, si ringraziano:

- per l'IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, il dott. Filippo De Braud e la dott.ssa Cecilia Melani;
- per l'IRCCS Policlinico S. Matteo di Pavia, il dott. Mario Cazzola, la dott.ssa Catherine Klersy e il dott. Moreno Curti;
- per l'AO Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, il dott. Giuseppe Genduso, il dott. Marco Trivelli, la dott.ssa Enrica Morra, il dott. Giuseppe Vighi, il dott. Salvatore Siena, il dott. Gaetano Elli e la dott.ssa Antonella Spinelli;
- per l'AO Spedali Civili di Brescia, il dott. Giuseppe Rossi, la dott.ssa Carmen Terraroli e la dott.ssa Roberta Scaldaferrì;
- per l'AO Careggi di Firenze, il prof. Alessandro Maria Vannucchi, il prof. Alessandro Mugelli e l'ing. Andrea Belardinelli;
- per il Presidio Ospedaliero AUSL 8 di Arezzo: il dott. Pietro Ponticelli, il dott. Leonardo Bolognese, il dott. Sergio Bracarda e la dott.ssa Sandra Bianchini;
- per l'IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale di Napoli: il prof. Francesco Perrone, il dott. Gianfranco De Feo e il dott. Fabrizio Macario;
- per l'AOUP Giaccone di Palermo il dott. Alberto Firenze, il prof. Antonio Russo, il dott. Giuseppe Bronte e il dott. Dario Piazza;
- per l'AOUP Vittorio Emanuele di Catania il prof. Francesco Di Raimondo, il prof. Guglielmo Trovato e il dott. Vincenzo Guardabasso.

Si ringraziano inoltre i 141 responder all'«analisi di percezione» per la loro fondamentale collaborazione. La ricerca è stata resa possibile grazie a un grant incondizionato concesso da Novartis nell'ambito del Progetto Academy.

² Per quanto il lavoro sia frutto di un'attività comune di ricerca, analisi e interpretazione dei risultati, i §§ 14.1 e 14.5 sono da attribuire a Claudio Jommi, i §§ 14.2 e 14.3 a Francesco Costa e il § 14.4 a Marianna Cavazza.

nuovi prodotti prossimi a essere lanciati sul mercato oltre a promuovere la ricerca clinica nelle aziende sanitarie.

Obiettivo della ricerca qui descritta è quello di analizzare la percezione di diversi operatori delle aziende sanitarie coinvolti nella sperimentazione sui farmaci circa i vantaggi e gli elementi critici di tale sperimentazione, e analizzare gli aspetti più rilevanti della organizzazione dell'attività sperimentale in nove aziende sanitarie di Lombardia, Toscana, Campania e Sicilia. Tale ricerca si colloca nell'ambito di un progetto più generale denominato «Progetto Academy»³.

La ricerca clinica sui farmaci si distingue in ricerca *profit*, il cui promotore è rappresentato dalle imprese e che è finalizzata alla AIC, e ricerca *non-profit*, ovvero non promossa da imprese e finalizzata (i) a coprire i *gap* informativi degli studi registrativi, generati dalla loro natura sperimentale (dati di *efficacy* – ovvero di efficacia in contesti sperimentali – e non di *effectiveness*, ovvero di efficacia reale), dalla popolazione oggetto di studio, non sempre identica a quella coperta dall'indicazione ottenuta in sede di AIC, da comparatori non necessariamente rilevanti per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN); (ii) a sviluppare linee di ricerca di interesse limitato per le imprese (si pensi, per esempio, alla ricerca clinica su malattie endemiche nei paesi a basso reddito).

Nel 2012 gli studi di tipo *non-profit* rappresentavano il 32% degli studi clinici attivi in Italia (Aifa, 2013).

La Ricerca e Sviluppo (R&S) in campo farmaceutico a finalità registrative è, in primo luogo, un processo lungo (dodici anni in media dall'avvio dell'attività di ricerca a quello del lancio del farmaco sul mercato – CMR, 2013), complesso (si articola in fasi tendenzialmente sequenziali dalla ricerca, allo sviluppo preclinico, a quello clinico da Fase I a Fase III, alla sottomissione dei dossier per l'ottenimento della AIC), rischioso (si stima che, su cinquemila prodotti candidati, ne arrivi uno solo sul mercato) e costoso. Paul e colleghi (Paul *et al.*, 2010) hanno prodotto, a conoscenza degli autori, la più recente stima dei costi di R&S in ambito farmaceutico su dati provenienti da tredici imprese multinazionali (*Pharmaceutical Benchmarking Forum*). Secondo tale studio, il costo della R&S per molecola lanciata sul mercato, inclusi i costi dei fallimenti su altre molecole, sarebbe mediamente pari a 1,8 miliardi di dollari, di cui più del 50% rappresentato dal costo-opportunità di non avere effettuato altri investimenti (a un tasso di capitalizzazione dell'11%). Se si esclude il costo-opportunità, la fase di ricerca e la Fase III di sviluppo clinico sono le due principali voci di costo, rappresentando rispettivamente il 25 e il 27% dei costi complessivi.

³ Il «Progetto Academy» prevede, nel triennio 2013-2015 lo sviluppo di tre linee di approfondimento scientifico, una rappresentata dal tema del *Performance Management* nelle aziende sanitarie, una sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali riferiti alla Bronco Pneumopatia Cronico Ostruttiva ed una terza appunto sulla Organizzazione della Ricerca Clinica.

La R&S *profit*, oltre a essere un processo lungo, costoso e complesso, rappresenta un importante investimento di risorse da parte delle imprese. Le scelte di localizzazione della R&S hanno quindi un'importanza fondamentale, in primo luogo per il sistema economico. I benefici potenziali della localizzazione della R&S sono rappresentati dallo sviluppo di imprese ad alta intensità tecnologica, dalla presenza di occupazione qualificata, dall'impatto positivo sulla bilancia commerciale e, più in generale, dall'incremento di ricchezza del sistema-paese. Di converso, la chiusura di centri di ricerca e sviluppo preclinico da parte delle imprese e l'esclusione di un paese da un Trial Clinico (Clinical Trial – CT) multicentrico rappresentano un importante danno all'economia nel suo complesso. Tali investimenti rappresentano poi, in particolare, un vantaggio per il sistema sanitario e per le aziende sanitarie, che possono beneficiare di risorse messe in campo dall'industria, di un accesso anticipato ai farmaci sperimentali (ed agli eventuali comparatori usati nei CT), dello sviluppo di conoscenze e *know-how* sulla patologia target e su terapie che potrebbero essere lanciate sul mercato.

CMR International raccoglie sistematicamente dati sugli investimenti in R&S (CMR, 2013), dati che mostrano una sostanziale modifica nella distribuzione territoriale dei CT, con una riduzione nel Nord America e nei cinque principali Paesi UE e un aumento negli altri Paesi europei (in particolare nei Paesi dell'Est Europeo), nel Sud Est Asiatico (soprattutto in Cina e India) e in Sud America (in particolare Brasile). L'ambito della competizione internazionale sulla ricerca clinica è diventato, quindi, sostanzialmente globale.

In letteratura non sono particolarmente numerosi i contributi che hanno analizzato i fattori determinanti le scelte di localizzazione degli studi registrativi da parte delle imprese. Un recente lavoro (Gehring *et al*, 2013), finalizzato a valutare i principali fattori attrattivi degli investimenti di impresa (vedi anche *infra*) ha distinto tra (i) fattori ambientali (ampiezza del mercato e della popolazione eleggibile, incentivi finanziari e fiscali, ecc.), (ii) caratteristiche dello sperimentatore (pubblicazioni, attività pregressa in ambito sperimentale, capacità di completare il reclutamento dei pazienti previsti e di evitare l'uscita dallo studio dei pazienti – cosiddetto *dropout* – per motivi diversi dall'insorgenza di effetti collaterali, ecc.), (iii) caratteristiche dei centri sperimentali (formazione e competenze tecniche del personale, tempi di approvazione da parte dei Comitati Etici (CE) e di autorizzazione delle direzioni aziendali, presenza di sistemi/processi di *Quality Assurance*, ecc.) e (iv) costi dei CT. Una classificazione molto simile è stata proposta da Del Vecchio e colleghi (Del Vecchio *et al*, 2012). Jommi e Paruzzolo (Jommi e Paruzzolo, 2007), estendendo l'analisi di localizzazione alla ricerca, hanno posto l'accento sullo sviluppo di iniziative di trasferimento tecnologico e sull'interazione tra industria / ricerca / aziende sanitarie, e hanno incluso, tra i fattori ambientali, anche la regolazione delle condizioni di accesso al mercato (tempi, rimborsabilità e prezzi).

Il mercato farmaceutico italiano è il terzo mercato in Europa (Farindustria, 2013) e i clinici sperimentatori italiani presentano caratteristiche di eccellenza in termini scientifici e di *leadership* nella comunità medica (Sexton, 2012). Tali aspetti potrebbero di per sé rendere l'Italia un paese attrattivo di risorse per la ricerca clinica *profit*. In effetti, tra il 2000 e il 2012 sono stati avviati in Italia 8.139 studi sperimentali, di cui il 58% multicentrici e internazionali (Aifa, 2013). Dal 2008 al 2012, tuttavia, il numero di studi clinici sperimentali si è ridotto del 21% e, secondo i dati EudraCT (EU Clinical Trial Database), la quota di studi sperimentali italiani registrati in tale banca dati ed effettuati in Italia è calata dal 18,5% nel 2008 al 17,7% nel 2012 (Aifa, 2013). Sembra, quindi, che l'Italia non rappresenti uno dei *target* preferenziali delle imprese nella localizzazione delle sperimentazioni cliniche.

Lo studio di Gehring e colleghi (Gehring *et al*, 2013), già citato e condotto in 34 Paesi con 485 *responder* tra imprese farmaceutiche e di dispositivi medici, Clinical Trial Units (CTU) ospedaliere e Contract Research Organisations (CRO), ha evidenziato come, tra i fattori che influenzano le scelte delle sedi sperimentali, vi sia la capacità di organizzare e gestire gli studi clinici. In particolare, la centralizzazione dei CE e una rapida approvazione dei protocolli, tempi celeri nell'autorizzazione da parte delle direzioni aziendali, la standardizzazione dei contratti con le imprese e l'efficiente gestione delle diverse fasi degli studi clinici, a partire dal reclutamento dei pazienti, sembrano rappresentare importanti criteri di scelta delle sedi sperimentali da parte delle imprese. Rispetto proprio a questi fattori, la percezione sul contesto italiano degli operatori della ricerca clinica internazionale, comprese le CTU delle aziende sanitarie sedi di sperimentazione, è negativa: il giudizio, da parte di tutti i soggetti rispondenti, sul livello di trasparenza sulle informazioni rilevanti per la scelta della localizzazione dei CT e sulla prevedibilità/velocità di approvazione da parte dei CE è il più negativo tra i paesi indagati. La capacità di gestire l'attività sperimentale, che rivela indirettamente quanto essa sia considerata strategica nelle aziende sanitarie e quanto sia consapevolezza del suo impatto economico, viene quindi percepita come particolarmente deficitaria nel nostro Paese. Per quanto l'analisi di Gehring e colleghi abbia riguardato la sperimentazione *profit*, è possibile che il deficit organizzativo e di gestione intacchi anche quella *non-profit*. Ciò riduce le potenzialità di finanziamento da parte delle imprese della ricerca *non-profit*, attraverso il co-finanziamento diretto di studi *non-profit*, e il finanziamento indiretto di iniziative *non-profit* attraverso la ricerca *profit*.

La necessità di indagare tali problematiche nel contesto specifico italiano, in un quadro di evidenze ancora abbastanza limitate su organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche in Italia (AAVV, 2010; Del Vecchio *et al*, 2012), e di stimare l'impatto economico della ricerca clinica per le aziende sanitarie e, indirettamente, i vantaggi – anche economici – persi per la mancata localizzazione delle sperimentazioni da parte delle imprese, rappresentano il rationale dell'av-

vio di una ricerca sul tema della organizzazione, gestione e impatto economico della ricerca clinica nelle aziende sanitarie (d'ora in poi progetto «Organizzazione della Ricerca Clinica»).

Gli obiettivi specifici del progetto di ricerca sono di (i) analizzare la percezione dei diversi operatori coinvolti nella ricerca clinica (clinici, farmacisti ospedalieri, direzioni sanitarie, eventuali referenti di CE e CTU) su vantaggi e criticità dell'attività di ricerca clinica, sia pre-AIC che post-marketing (Fase IV / Studi osservazionali); questa parte del lavoro è di seguito denominata «analisi di percezione»; (ii) analizzare come l'attività sperimentale venga organizzata e gestita nelle aziende sanitarie (analisi organizzativa e dei sistemi operativi aziendali, quali la gestione della documentazione e dei flussi informativi, la gestione dei farmaci sperimentali, i sistemi di verifica della *compliance* alle procedure e di verifica e controllo della qualità del dato, i sistemi di monitoraggio di costi e ricavi, ecc.), (iii) valutare l'impatto economico dell'attività di ricerca clinica, diretto, indiretto (per esempio, contributo della sperimentazione all'utilizzo della capacità produttiva dei servizi di diagnostica strumentale e di laboratorio) e intangibile (per esempio, valore esperienziale della sperimentazione, reputazione e attrattività per pazienti e professionisti, valore dei brevetti associati) (analisi di impatto economico).

Nel presente capitolo vengono analizzati i principali risultati riferiti al primo obiettivo (analisi di percezione) e al secondo, con riferimento alla sola analisi organizzativa e non ai sistemi operativi aziendali (primo anno dell'attività di ricerca).

Il § 14.2 descrive, in sintesi, le evidenze di letteratura sulle tematiche oggetto di analisi. Il metodo di ricerca utilizzato e gli strumenti di rilevazione sono illustrati nel § 14.3. Nel § 14.4 vengono descritti i risultati dell'analisi di percezione e dell'organizzazione dell'attività sperimentale. L'ultimo paragrafo (§ 14.5) offre alcuni spunti di riflessione sui risultati ottenuti e delinea le prospettive rispetto al completamento del secondo e terzo obiettivo della ricerca (sistemi operativi aziendali ed analisi di impatto economico).

14.2 Background di letteratura

La revisione di letteratura si è focalizzata sui primi due obiettivi della ricerca, ovvero (i) sui fattori percettivi di vantaggi e criticità della partecipazione a studi sperimentali nella prospettiva dei clinici e di eventuali altri operatori coinvolti e (ii) e sugli assetti organizzativi ed i sistemi operativi di gestione della ricerca clinica.

Dato l'ampio spettro dei potenziali riferimenti di letteratura sull'argomento, sono state utilizzate diverse banche dati riferite sia all'ambito sanitario sia a quello economico-aziendale (Business Source Complete, Econlit, Google Scholar, PubMed, Scopus, Web of Science). Il periodo temporale di riferimento è il 2000-2014 e le combinazioni di parole chiave sono state le seguenti: «Clinical research» or «Clinical trial» and «Organiz(s)ation» or «Organiz(s)ational impact» or «Hospital» or

«Management» or «Manager» or «Administration» or «Unit» or «Office». Per non tralasciare articoli utili allo studio, l'analisi di letteratura è stata effettuata utilizzando la tecnica del «Citation Screening», che ha comportato l'individuazione di contributi con parole chiave anche in parte diverse da quelle sopra elencate e pubblicati in anni precedenti al periodo inizialmente considerato. I riferimenti di letteratura individuati riguardano solo l'attività sperimentale su farmaci.

Dai 376 articoli individuati, a seguito di lettura degli abstract, sono stati selezionati 66 articoli letti integralmente, in quanto attinenti al quesito di ricerca.

Con riferimento ai principali fattori che motivano i clinici a partecipare a sperimentazioni cliniche ed all'ospedale in cui operano a sostenere tale decisione, la letteratura ha evidenziato:

- ▶ la possibilità di ottenere risorse per la gestione delle spese correnti e per l'investimento in apparecchiature / tecnologie (Krzyzanowska *et al*, 2011);
- ▶ la maggiore attrattività per i pazienti, vuoi per la possibilità di partecipare a studi sperimentali, con conseguente accesso a farmaci prima della loro commercializzazione, vuoi per la maggiore fiducia che il personale maggiormente qualificato riesce a garantire ai pazienti, indipendentemente dalla loro partecipazione alla sperimentazione (Krzyzanowska *et al*, 2011); peraltro, esistono studi comparativi che dimostrano come la sopravvivenza dei pazienti sia maggiore negli ospedali sedi di attività sperimentale, sia per effetto della somministrazione anticipata di terapie innovative (Majumdar *et al*, 2008), sia in quanto il coinvolgimento in CT consente un ulteriore approfondimento sul *target* terapeutico (Janni *et al*, 2006);
- ▶ l'opportunità dello sperimentatore di conoscere in anticipo il profilo di rischio-benefici di un nuovo farmaco, con un potenziale utilizzo più appropriato nella pratica clinica (Meineche-Schmidt *et al*, 2006); è interessante, però, osservare come, a fronte di un potenziale aumento dell'appropriatezza d'uso, i clinici rilevano come l'abbassamento delle barriere di entrata sul mercato possa spingere le imprese a finanziare sperimentazioni su prodotti a bassa innovatività (Denig *et al*, 1991);
- ▶ il vantaggio, per gli sperimentatori, di essere considerati *Key Opinion Leader* e di avere maggiori possibilità di confronto con specialisti di altre aziende sanitarie (Corrigan e Glass, 2005);
- ▶ la possibilità, per gli ospedali sedi di CT, di diffondere nuove conoscenze e organizzare attività di formazione per il personale non direttamente coinvolto nell'attività sperimentale (Corrigan e Glass, 2005).

La letteratura sull'organizzazione e gestione delle sperimentazioni cliniche richiama la centralità dei fattori sui quali l'Italia sembra essere particolarmente deficitaria (Gehring *et al*, 2013).

Due documenti di un soggetto pubblico e uno *non-profit* collegato a soggetti

pubblici, contenenti standard di riferimento/raccomandazioni sui contratti di sperimentazione (DoH / ABPI, 2011; Clinical Trials Ontario, 2013), sottolineano la necessità di porre adeguata attenzione alle procedure di stipulazione dei contratti e alla completezza dei relativi contenuti, come condizione rilevante per accelerare i tempi di autorizzazione (una volta ottenuta l'approvazione da parte dei CE) e ottimizzare lo svolgimento dell'attività sperimentale.

La letteratura sottolinea, poi, come l'interazione tra imprese e aziende sanitarie sedi di sperimentazione venga favorita dalla creazione di CTU. Nella definizione dei ruoli della CTU, tale letteratura richiama sistematicamente un contributo seminale di Gluud e Soerensen (Gluud e Soerensen, 1998), secondo cui una CTU è chiamata a (i) supportare e coordinare sperimentazioni cliniche dal punto di vista scientifico, per esempio facilitando o realizzando rassegne sistematiche della letteratura su CT, e metodologico, contribuendo a rendere scientificamente più solido il disegno degli studi clinici; (ii) implementare azioni per l'attrazione di studi sperimentali; (iii) erogare iniziative di formazione per aumentare e diffondere le competenze sulla ricerca sperimentale.

La presenza di una CTU nelle aziende sanitarie è associata a diversi vantaggi. In primo luogo viene favorita la formalizzazione e standardizzazione delle procedure associate alle varie fasi dei CT; particolarmente significativo sembra essere l'impatto dell'attività di supporto alla definizione dei protocolli sperimentali, con effetti positivi sui tempi di approvazione ed autorizzazione dei CT (Paller *et al*, 2002). In secondo luogo, la presenza di una CTU sembra velocizzare i tempi di arruolamento dei pazienti (Trelle *et al*, 2006), aspetto che incide sulle scelte di localizzazione dell'attività sperimentale da parte delle imprese, e supportare la raccolta della documentazione necessaria per rendere pubblicabili i risultati ottenuti (Trelle *et al*, 2006). L'intervento sistematico della CTU è poi associato a un utilizzo più efficiente delle risorse (Rubin e Lazar, 2009) e alla maggiore prevedibilità dei finanziamenti riservati all'attività sperimentale (Guld e Soerensen, 1998). Infine, viene evidenziata una maggiore interazione con altri centri sperimentali, soprattutto sul confronto tra i diversi dati (Rubin e Lazar, 2009).

14.3 Materiali e metodi

Le dodici aziende sanitarie coinvolte nel Progetto «Organizzazione della Ricerca Clinica» appartengono a quattro Regioni:

- ▶ Regione Lombardia: Azienda Ospedaliera (AO) Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Spedali Civili di Brescia, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia;

- ▶ Regione Toscana: AOU Pisana, AOU Senese, AOU Careggi di Firenze, Presidio Ospedaliero San Donato Azienda USL 8 di Arezzo;
- ▶ Regione Campania: IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli Fondazione «G. Pascale», Azienda Ospedaliero-Universitario Policlinico (AOUP) Federico II di Napoli;
- ▶ Regione Sicilia: AOUP Paolo Giaccone di Palermo, AOUP Vittorio Emanuele di Catania.

Le aziende sanitarie incluse nel *panel* sono presenti, secondo gli ultimi dati Aifa (Aifa, 2011⁴) nell'89% delle sperimentazione cliniche *profit* svolte in Italia, sono centri coordinatori del 20% degli studi *profit* e hanno attivato il 15% degli studi *non-profit*.

Il reclutamento delle aziende sanitarie nel progetto è stato concluso in tempi diversi. Nell'analisi di percezione non sono state incluse quattro aziende sanitarie, in quanto il loro reclutamento è avvenuto successivamente all'avvio dell'analisi (AOU Pisana, AOU Senese, AOUP Federico II ed AOUP Paolo Giaccone Palermo). Per l'AOUP Paolo Giaccone di Palermo è stato, però, possibile effettuare l'analisi organizzativa.

I *driver* della scelta delle aziende sanitarie sono stati (i) l'appartenenza a regioni dove sono state attivate politiche finalizzate a migliorare l'organizzazione e gestione dell'attività sperimentale e, conseguentemente, l'attrattività dei centri sperimentali (Lombardia e Toscana – Del Vecchio *et al*, 2012; AAVV, 2010) e altre in cui tali politiche non sono state implementate; (ii) la rilevante attività sperimentale (vedi *supra*); (iii) il diverso assetto istituzionale (IRCCS, AO, AOU/AOUP, Presidi a gestione diretta di ASL).

La ricerca è stata realizzata sulla base di due questionari.

Il primo questionario, mirato a rilevare la percezione dell'attività sperimentale da parte del personale ospedaliero coinvolto a diverso titolo nella sperimentazione clinica, è stato costruito a partire dalle evidenze di letteratura sulle motivazioni dei clinici a effettuare sperimentazioni. Si è fatto riferimento nello specifico all'opportunità di rendere la propria struttura maggiormente attrattiva per i pazienti (Krzyzanowska *et al*, 2011 e Janni *et al*, 2006) o di diventare *key opinion leader* in un determinato ambito clinico (Corrigan e Glass, 2005), rendendo attraente il proprio ospedale anche per gli altri clinici. La possibilità di conoscere anticipatamente il profilo di rischio/beneficio di un nuovo farmaco (Meineche-Schmidt *et al.*, 2006) ci ha condotto a indagare le potenziali ricadute della partecipazione a studi clinici, rappresentate da prescrizioni più appropriate e da un'attività clinica maggiormente basata sull'EBM (Evidence Based Medicine).

⁴ Negli anni successivi non è stato aggiornato il dato sulle attività sperimentali per singola azienda sanitaria.

Lo studio di Gehring e colleghi (2013) ci ha indotto, nel disegnare il questionario sull'analisi percettiva, a includere la criticità dei tempi di approvazione dei CE.

Nello specifico, il questionario di percezione è stato strutturato in due blocchi. Una parte è dedicata ai vantaggi della presenza di unità operative aziendali di coordinamento e gestione dell'attività sperimentale e sulle aspettative di miglioramento nella gestione delle sperimentazioni, qualora tale unità venisse attivata. Una seconda parte indaga su quali siano i principali effetti dell'attività sperimentale.

Il questionario di percezione è stato somministrato *online*, utilizzando la piattaforma *web-based* Qualtrics (Qualtrics Labs, Provo, UT). Lo strumento di scrittura guidata fornito da Qualtrics ha permesso di inserire nel questionario: (i) domande a risposta multipla, (ii) domande a risposta aperta e (iii) domande che richiedono al *responder* di fornire un *ranking* di importanza di aspetti proposti. La lista dei potenziali *responder* è stata fornita dalle stesse aziende sanitarie sulla base di linee-guida discusse nell'ambito del Gruppo Tecnico di Progetto⁵ e che prevedevano il coinvolgimento di clinici sperimentatori e di personale di supporto all'attività sperimentale. Il numero complessivo di potenziali *responder* è pari a 500. Al termine del periodo di rilevazione, le risposte sono state scaricate in un unico file in formato «.csv» (*comma-separated value*). Gran parte delle risposte sono state analizzate come distribuzione percentuale sul totale dei rispondenti. Le domande che prevedevano, come risposta, di indicare una classifica sono state sintetizzate come rango (*rank*) medio. Sono stati completati 141 questionari, con un tasso di risposta complessivo del 28%. Nella Tabella 14.1 è riportata la distribuzione dei rispondenti per regione e per azienda sanitaria.

Tabella 14.1 **Distribuzione dei *responder* per regione e per azienda sanitaria (valori assoluti e percentuali sul totale dei *responder*)**

Regione	Responder per regione		Aziende	Responder per azienda sanitaria	
	v.a.	%		v.a.	%
Lombardia	69	49%	AO Spedali Civili Brescia	14	10%
			IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	18	13%
			IRCCS Policlinico S Matteo Pavia	16	11%
			AO Niguarda Ca' Granda Milano	21	15%
Toscana	24	17%	Ospedale AUSL 8 Arezzo	18	13%
			AOU Careggi Firenze	6	4%
Campania	34	24%	IRCCS Istituto Nazione dei Tumori Pascale Napoli	34	24%
Sicilia	14	10%	AOUP V Emanuele Catania	14	10%
Totale	141	100%	Totale	141	100%

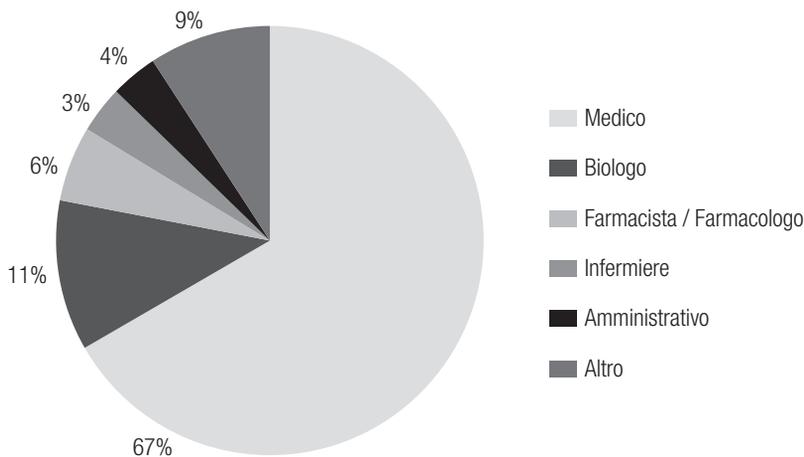
⁵ Il Gruppo Tecnico del Progetto – si veda la nota 1 – è composto dai referenti aziendali indicati dalla direzione aziendale e/o scientifica di ciascuna azienda partecipante al progetto: si tratta di clinici sperimentatori e referenti della direzione sanitaria / scientifica con funzioni specifiche nel campo dell'attività di ricerca clinica.

I *responder* sono in prevalenza rappresentati da clinici (67% del totale dei *responder*), seguiti da biologi, farmacisti/farmacologi, personale infermieristico e altre figure con diverse funzioni di supporto alla sperimentazione, quali, per esempio, data manager, statistici e specialisti in controllo della qualità (Figura 14.1). Il 75% dei clinici appartiene a una disciplina medica, con una prevalenza di onco-ematologi. L'onco-ematologia rappresenta l'ambito di maggiore investimento in sperimentazione clinica in Italia (35% dei CT nel 2012; Aifa, 2013). I *responder* hanno un'esperienza piuttosto lunga a livello aziendale: si tratta, infatti, di personale che mediamente è in azienda da 9 anni e ricopre la posizione attuale da circa 6 anni.

Il numero di risposte non è sufficiente per effettuare analisi stratificate per tipologia di *responder*. Tuttavia, vengono proposti alcuni confronti ritenuti di interesse, per esempio tra risposte del personale medico e quelle date dal personale non medico e tra coloro che operano in IRCCS e coloro che lavorano nelle altre tipologie di aziende sanitarie (AO, AOU, AOUP, Presidi a gestione diretta di ASL).

Il secondo questionario è finalizzato a comprendere alcuni elementi rilevanti dell'organizzazione dell'attività sperimentale. La redazione del questionario si è basata sulla letteratura, con particolare riferimento a (i) ruolo e funzioni di CTU e/o servizi di coordinamento e supporto all'attività di sperimentazione clinica e relativo impatto sull'attività di sperimentazione (Gluud e Soerensen, 1998); (ii) grado di standardizzazione delle procedure (Paller *et al.*, 2002) e relativo impatto sull'attrattività delle aziende sanitarie come sedi di sperimentazione (Gehring *et al.*, 2013); (iii) grado di diffusione interna dei risultati dell'attività sperimentale,

Figura 14.1 Il profilo professionale dei *responder* al questionario di percezione



dato il contributo indiretto della ricerca sperimentale alla crescita professionale ed al know-how del personale, anche non direttamente coinvolto nell'attività sperimentale (Corrigan e Glass, 2005).

Il questionario, semi-strutturato è stato somministrato con intervista telefonica a uno o più componenti del Gruppo Tecnico di Progetto ed è composto da due parti: la prima, finalizzata a identificare i soggetti e le attività svolte nelle diverse fasi dello studio sperimentale; la seconda focalizzata su funzioni, composizione e struttura di eventuali unità di supporto / coordinamento degli studi sperimentali, presenti a livello sia aziendale sia di dipartimento / unità operativa.

I due questionari sono stati validati dai referenti aziendali del Gruppo Tecnico di progetto e il primo questionario è stato testato su un pool di potenziali *responder*.

14.4 Risultati

14.4.1 L'indagine percettiva sull'attività sperimentale

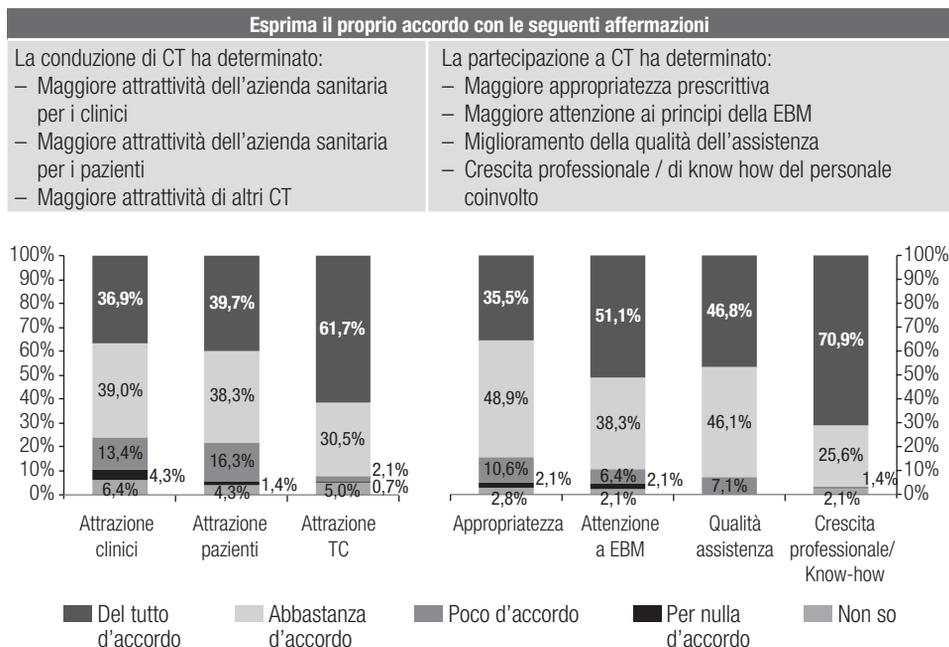
L'analisi percettiva si è focalizzata (i) sugli effetti della sperimentazione clinica, (ii) sui vantaggi della presenza di un'unità aziendale di coordinamento e gestione dell'attività sperimentale (se presente) o gli effetti attesi dalla creazione di tale unità (qualora non presente), (iii) sulle potenzialità di incremento del numero di sperimentazioni e (iv) sulle relazioni tra attività sperimentale ed accesso al mercato dei farmaci.

Con riferimento al primo aspetto emergono tre importanti evidenze.

In primo luogo, il principale effetto dell'attività sperimentale è rappresentato dalla capacità di attrarre nuove sperimentazioni. È probabile che questa percezione sia legata al valore segnaletico che un CT ha dell'eccellenza scientifica e delle qualità degli sperimentatori. Minore è il peso attribuito agli effetti indiretti, quali l'attrazione di pazienti nella fase post-sperimentale e di clinici. Solo i medici di area oncologica hanno dato pari rilevanza agli effetti diretti e indiretti dell'attività sperimentale (Figura 14.2).

Gli studi sperimentali sono poi associati all'opportunità di accedere gratuitamente ai nuovi farmaci e ai farmaci eventualmente utilizzati come comparatori attivi⁶, e di aumentare le alternative terapeutiche a disposizione dei pazienti. Anche l'aumento dell'appropriatezza prescrittiva conseguente all'utilizzo dei

⁶ Per comparatori attivi si intendono farmaci già presenti sul mercato e utilizzati quale termine di confronto del farmaco sperimentale, qualora non venga utilizzato placebo.

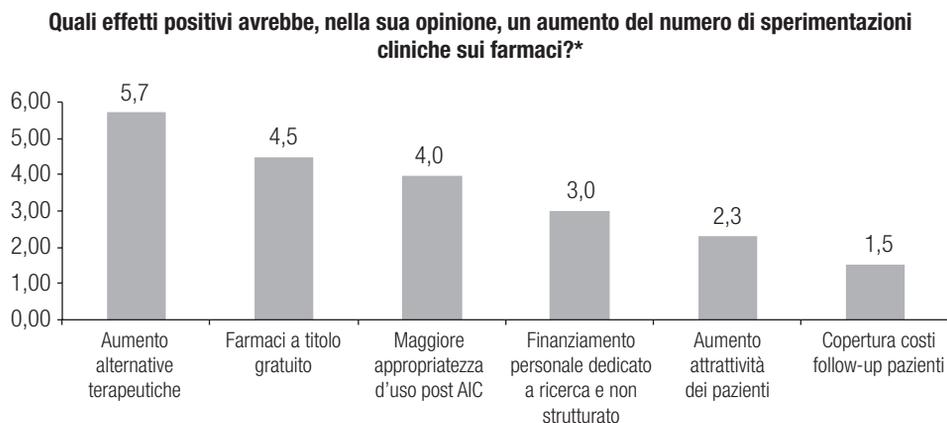
Figura 14.2 **La percezione di impatto dell'attività sperimentale**

farmaci in fase sperimentale è considerato un effetto importante. Minore è, invece, la rilevanza percepita delle ricadute di tipo organizzativo, quali la possibilità di avere, attraverso gli studi *profit*, risorse per il finanziamento di personale non strutturato e la copertura dei costi di *follow up* dei pazienti. Anche su questo secondo aspetto non si osservano importanti differenze tra tipologie di *responder* (Figura 14.3).

Con riferimento all'impatto dei CT sulla pratica clinica, nella percezione degli operatori assumono maggiore rilevanza gli effetti più generici, collegati alla crescita professionale e alla diffusione dei principi della medicina basata sull'evidenza, di quelli specifici, rappresentati da una maggiore appropriatezza prescrittiva e da un miglioramento della qualità dell'assistenza. Tale risultato dipende, tra gli altri aspetti, dal fatto che un CT fallito può produrre il vantaggio di un aumento delle conoscenze, ma non genera per definizione appropriatezza d'uso del farmaco, in quanto il farmaco non viene lanciato sul mercato. La percezione di impatto più favorevole si è osservata tra i clinici, con riferimento in particolare a quelli appartenenti all'area oncologica.

L'analisi percettiva sugli aspetti organizzativi si è, in primo luogo, focalizzata sui tempi di approvazione degli studi sperimentali da parte dei CE, aspetto su cui l'Italia è valutata negativamente nel contesto internazionale (Gehring *et al*, 2013).

Figura 14.3 **La percezione di impatto dell'aumento del numero di sperimentazioni: ranking medio attribuito ai diversi possibili impatti**



*Graduare in ordine di importanza: 6 indica il fattore più importante; 1 il meno importante.

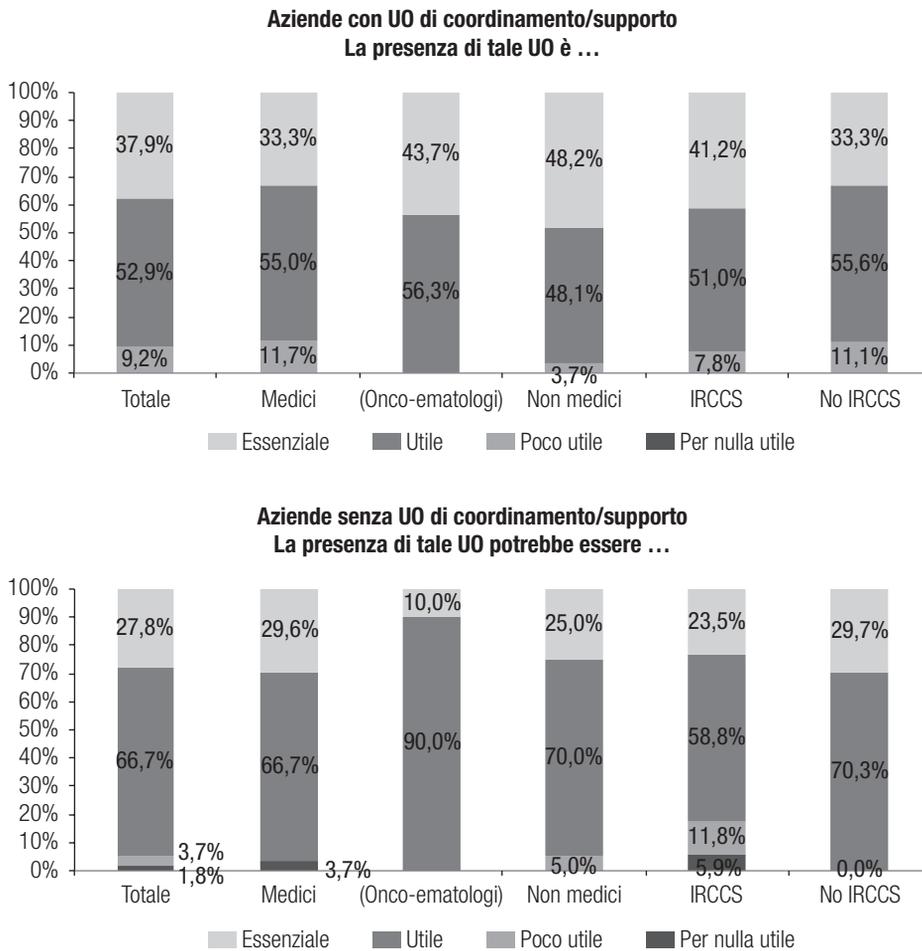
La percezione dei *responder* delle otto aziende sanitarie è, al contrario, abbastanza positiva: il 67% ritiene ragionevoli o brevi i tempi di approvazione. È da rilevare, tuttavia, una certa differenza tra la valutazione espressa dal personale medico e non medico: tra i primi, infatti, è il 62% a esprimere un giudizio orientativamente positivo, mentre questa percentuale sale al 77% tra i *responder* non medici. Si tratta di un risultato prevedibile: sono, infatti, prevalentemente i medici a trovarsi a scontare eventuali tempi lunghi nella procedura di approvazione del CE e questo rende più probabile una loro valutazione critica degli stessi CE.

La parte centrale dell'analisi di percezione ha riguardato la valutazione degli effetti (qualora presente) o dei vantaggi attesi (qualora assente) di un'unità operativa aziendale di coordinamento e/o supporto dell'attività di sperimentazione clinica.

In primo luogo si osserva come non sempre i *responder* riconoscano, laddove esistente, tale unità operativa, segno dell'assenza di un'interazione con tale servizio aziendale. Questo avviene mediamente nel 30% dei casi.

Il secondo risultato è che i vantaggi attesi di un servizio di supporto da parte di coloro che affermano di non disporre sono relativamente maggiori dei vantaggi percepiti da parte di chi invece dichiara di disporre di tale servizio (Figura 14.4). Si tratta di un risultato atteso nell'ottica del normale funzionamento delle aspettative. Questa differenza di percezione tra potenziali ed effettivi benefici caratterizza tutte le analisi di confronto tra *responder* che dichiarano di avere un'unità di supporto e coloro che affermano di non averla. Considerando tutti i

Figura 14.4 **Percezione di utilità attesa ed effettiva di un servizio di coordinamento e/o supporto all'attività sperimentale**



responder, un giudizio positivo (l'unità operativa è essenziale o molto utile) è stato espresso, rispettivamente, dal 90,8% e dal 94,5% di coloro che dichiarano di disporre o non disporre di tale servizio, anche se, in termini comparativi, sono più i *responder* che considerano «essenziale» il servizio di cui dispongono, di quelli che considerano «essenziale» attivarlo. La differenza tra attese e benefici effettivamente percepiti aumenta a più del 10% nel caso di aziende sanitarie diverse dagli IRCCS. Più marcata è la differenza di opinione tra i medici dell'area onco-ematologica: il 10% degli oncologi che affermano di operare in aziende in cui non esiste un servizio di supporto, ne considerano essenziale la sua attivazione e tale giudizio sale al 43,8% tra coloro che invece affermano di disporre di tale servizio.

Entrando nello specifico dei contributi effettivi e attesi dei servizi di supporto alla sperimentazione clinica (Tabella 14.2), si osserva come, in generale, per i *responder* l'area di maggiore interesse è rappresentata dall'accelerazione delle procedure legate alle diverse fasi della sperimentazione. Viene inoltre segnalata un'importante funzione di diffusione delle competenze in materia di gestione dell'attività sperimentale e di aumento dell'attrattività delle sedi sperimentali per le imprese. Minore è, invece, il contributo effettivo e atteso nel supporto alla gestione delle fasi operative delle sperimentazioni cliniche (arruolamento dei pazienti, verifica delle condizioni di adesione allo studio sperimentale e relativo *follow up*). La differenza più rilevante tra impatto atteso e utilità effettivamente percepita riguarda il supporto alla gestione delle risorse finanziarie destinate all'attività sperimentale.

La valutazione per tipologia di professione dei *responder* risulta più omogenea nelle attese e maggiormente differenziata per l'impatto effettivo. La percezione del contributo di unità di supporto alla sperimentazione clinica è più positiva e più allineata tra attese ed effetti reali percepiti nel personale non medico. Tale personale sottolinea, in particolare, il supporto di tale unità nella gestione delle procedure e nel *follow-up* dei pazienti. I medici mostrano, invece, un più marcato disallineamento tra attese e quanto si è effettivamente realizzato. Tale differenza risulta più importante per l'attività di supporto nella gestione del *follow up* dei pazienti e delle risorse finanziarie per le sperimentazioni cliniche.

Un terzo elemento indagato nell'analisi di percezione è se, nell'opinione dei *responder*, vi siano margini di aumento dell'attività sperimentale. I *responder* (69%) hanno risposto affermativamente, con un'opinione più favorevole tra i clinici (74%) rispetto ai non clinici (57%). Tra i clinici, tuttavia, gli onco-ematologi, presumibilmente più impegnati in attività sperimentale⁷, mostrano una maggiore prudenza sulle prospettive di incremento dell'attività sperimentale. Interessanti sono le indicazioni sugli ostacoli alla realizzazione di nuovi studi sperimentali e sulle condizioni che ne favorirebbero un aumento. In generale, si registra una generica richiesta di maggiore disponibilità di risorse. Più dettagliate sono le indicazioni del personale non medico e, in particolare, dei *responder* di IRCCS, con richieste di investimento specifico sull'organizzazione e gestione delle procedure e di maggiore interesse da parte della direzione aziendale.

Infine, i *responder* sono quasi unanimemente concordi nell'affermare che l'attività sperimentale sia uno strumento usato dalle imprese per fare conoscere nuovi prodotti e favorirne la loro successiva diffusione: il 93% ha dichiarato di essere abbastanza o molto d'accordo con questa affermazione. Si tratta di un'opinione coerente con quanto rilevato in letteratura (Denig *et al.*, 1991) e che

⁷ Le statistiche nazionali sulla distribuzione delle sperimentazioni cliniche evidenziano un deciso aumento dell'incidenza delle sperimentazioni nell'area onco-ematologica (AIFA, 2011 e 2013).

Tabella 14.2 **Percezione di utilità attesa ed effettiva di un servizio di coordinamento e/o supporto su aspetti specifici dell'attività sperimentale**

Con UO supporto e/o coordinamento							
Esprima la propria opinione sull'impatto di tale UO							
	1	2	1+2	3	4	3+4	Non so
	Per nulla d'accordo	Poco d'accordo	(-)	Abbastanza d'accordo	Del tutto d'accordo	(+)	
Più celeri le procedure							
Medici	3,3%	21,7%	25,0%	36,7%	36,7%	73,3%	1,7%
– Onco-ematologi	0,0%	12,5%	12,5%	25,0%	62,5%	87,5%	0,0%
Non medici	0,0%	3,7%	3,7%	48,1%	44,4%	92,6%	3,7%
IRCCS	2,0%	17,6%	19,6%	43,1%	33,3%	76,5%	3,9%
No IRCCS	2,8%	13,9%	16,7%	36,1%	47,2%	83,3%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>2,3%</i>	<i>16,1%</i>	<i>18,4%</i>	<i>40,2%</i>	<i>39,1%</i>	<i>79,3%</i>	<i>2,3%</i>
Centro più attrattivo per lo sponsor							
Medici	6,7%	18,3%	25,0%	45,0%	23,3%	68,3%	6,7%
– Onco-ematologi	0,0%	18,8%	18,8%	56,3%	25,0%	81,3%	0,0%
Non medici	0,0%	14,8%	14,8%	25,9%	48,1%	74,1%	11,1%
IRCCS	2,0%	17,6%	19,6%	41,2%	33,3%	74,5%	5,9%
No IRCCS	8,3%	16,7%	25,0%	36,1%	27,8%	63,9%	11,1%
<i>Totale</i>	<i>4,6%</i>	<i>17,2%</i>	<i>21,8%</i>	<i>39,1%</i>	<i>31,0%</i>	<i>70,1%</i>	<i>8,0%</i>
Importante per arruolamento e verifica condizione di adesione pazienti							
Medici	18,3%	25,0%	43,3%	30,0%	23,3%	53,3%	3,3%
– Onco-ematologi	12,5%	37,5%	50,0%	25,0%	25,0%	50,0%	0,0%
Non medici	7,4%	25,9%	33,3%	33,3%	25,9%	59,3%	7,4%
IRCCS	9,8%	23,5%	33,3%	35,3%	25,5%	60,8%	5,9%
No IRCCS	22,2%	27,8%	50,0%	25,0%	22,2%	47,2%	2,8%
<i>Totale</i>	<i>14,9%</i>	<i>25,3%</i>	<i>40,2%</i>	<i>31,0%</i>	<i>24,1%</i>	<i>55,2%</i>	<i>4,6%</i>
Contributo nella gestione delle risorse finanziarie							
Medici	9,2%	24,1%	33,3%	27,6%	28,7%	56,3%	10,3%
– Onco-ematologi	13,3%	26,7%	40,0%	28,3%	25,0%	53,3%	6,7%
Non medici	6,3%	25,0%	31,3%	37,5%	31,3%	68,8%	0,0%
IRCCS	0,0%	18,5%	18,5%	25,9%	37,0%	63,0%	18,5%
No IRCCS	7,8%	21,6%	29,4%	31,4%	27,5%	58,8%	11,8%
<i>Totale</i>	<i>11,1%</i>	<i>27,8%</i>	<i>38,9%</i>	<i>22,2%</i>	<i>30,6%</i>	<i>52,8%</i>	<i>8,3%</i>
Contributo su competenze nell'UO							
Medici	13,3%	20,0%	33,3%	33,3%	31,7%	65,0%	1,7%
– Onco-ematologi	0,0%	12,5%	12,5%	37,5%	50,0%	87,5%	0,0%
Non medici	7,4%	11,1%	18,5%	40,7%	40,7%	81,5%	0,0%
IRCCS	9,8%	17,6%	27,5%	37,3%	33,3%	70,6%	2,0%
No IRCCS	13,9%	16,7%	30,6%	33,3%	36,1%	69,4%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>11,5%</i>	<i>17,2%</i>	<i>28,7%</i>	<i>35,6%</i>	<i>34,5%</i>	<i>70,1%</i>	<i>1,1%</i>
Miglioramento nella gestione del follow up							
Medici	20,0%	30,0%	50,0%	36,7%	8,3%	45,0%	5,0%
– Onco-ematologi	12,5%	50,0%	62,5%	37,5%	0,0%	37,5%	0,0%
Non medici	11,1%	11,1%	22,2%	29,6%	40,7%	70,4%	7,4%
IRCCS	13,7%	19,6%	33,3%	41,2%	19,6%	60,8%	5,9%
No IRCCS	22,2%	30,6%	52,8%	25,0%	16,7%	41,7%	5,6%
<i>Totale</i>	<i>17,2%</i>	<i>24,1%</i>	<i>41,4%</i>	<i>34,5%</i>	<i>18,4%</i>	<i>52,9%</i>	<i>5,7%</i>

Tabella 14.2 (segue)

Senza UO supporto e/o coordinamento							
Per quali aspetti potrebbe essere utile tale UO?							
	1	2	1+2	3	4	3+4	
	Per nulla d'accordo	Poco d'accordo	(-)	Abbastanza d'accordo	Del tutto d'accordo	(+)	Non so
Più celeri le procedure							
Medici	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	63,0%	96,3%	3,7%
– Onco-ematologi	0,0%	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	100,0%	0,0%
Non medici	0,0%	5,0%	5,0%	50,0%	45,0%	95,0%	0,0%
IRCCS	0,0%	11,8%	11,8%	29,4%	52,9%	82,4%	5,9%
No IRCCS	0,0%	0,0%	0,0%	45,9%	54,1%	100,0%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>0,0%</i>	<i>3,7%</i>	<i>3,7%</i>	<i>40,7%</i>	<i>53,7%</i>	<i>94,4%</i>	<i>1,9%</i>
Centro più attrattivo per lo sponsor							
Medici	3,7%	7,4%	11,1%	22,2%	66,7%	88,9%	0,0%
– Onco-ematologi	0,0%	10,0%	10,0%	20,0%	70,0%	90,0%	0,0%
Non medici	0,0%	15,0%	15,0%	30,0%	55,0%	85,0%	0,0%
IRCCS	2,0%	17,6%	19,6%	41,2%	33,3%	74,5%	5,9%
No IRCCS	0,0%	13,5%	13,5%	24,3%	62,2%	86,5%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>1,9%</i>	<i>11,1%</i>	<i>13,0%</i>	<i>25,9%</i>	<i>61,1%</i>	<i>87,0%</i>	<i>0,0%</i>
Importante per arruolamento e verifica condizione di adesione pazienti							
Medici	11,1%	25,9%	37,0%	25,9%	37,0%	63,0%	0,0%
– Onco-ematologi	0,0%	20,0%	20,0%	30,0%	50,0%	80,0%	0,0%
Non medici	5,0%	30,0%	35,0%	40,0%	25,0%	65,0%	0,0%
IRCCS	23,5%	29,4%	52,9%	23,5%	23,5%	47,1%	0,0%
No IRCCS	2,7%	21,6%	24,3%	40,5%	35,1%	75,7%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>9,3%</i>	<i>24,1%</i>	<i>33,3%</i>	<i>35,2%</i>	<i>31,5%</i>	<i>66,7%</i>	<i>0,0%</i>
Contributo nella gestione delle risorse finanziarie							
Medici	5,6%	11,1%	16,7%	38,9%	42,6%	81,5%	1,9%
– Onco-ematologi	0,0%	7,4%	7,4%	37,0%	51,9%	88,9%	3,7%
Non medici	0,0%	10,0%	10,0%	20,0%	70,0%	90,0%	0,0%
IRCCS	10,0%	15,0%	25,0%	50,0%	25,0%	75,0%	0,0%
No IRCCS	11,8%	5,9%	17,6%	35,3%	41,2%	76,5%	5,9%
<i>Totale</i>	<i>2,7%</i>	<i>13,5%</i>	<i>16,2%</i>	<i>40,5%</i>	<i>43,2%</i>	<i>83,8%</i>	<i>0,0%</i>
Contributo su competenze nell'UO							
Medici	3,7%	11,1%	14,8%	14,8%	70,4%	85,2%	0,0%
– Onco-ematologi	0,0%	10,0%	10,0%	20,0%	70,0%	90,0%	0,0%
Non medici	5,0%	10,0%	15,0%	35,0%	50,0%	85,0%	0,0%
IRCCS	5,9%	23,5%	29,4%	35,3%	35,3%	70,6%	0,0%
No IRCCS	2,7%	10,8%	13,5%	16,2%	70,3%	86,5%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>3,7%</i>	<i>14,8%</i>	<i>18,5%</i>	<i>22,2%</i>	<i>59,3%</i>	<i>81,5%</i>	<i>0,0%</i>
Miglioramento nella gestione del follow up							
Medici	10,0%	35,0%	45,0%	20,0%	35,0%	55,0%	0,0%
– Onco-ematologi	0,0%	40,0%	40,0%	20,0%	40,0%	60,0%	0,0%
Non medici	3,7%	33,3%	37,0%	22,2%	40,7%	63,0%	0,0%
IRCCS	11,8%	41,2%	52,9%	17,6%	29,4%	47,1%	0,0%
No IRCCS	2,7%	32,4%	35,1%	24,3%	40,5%	64,9%	0,0%
<i>Totale</i>	<i>5,6%</i>	<i>35,2%</i>	<i>40,7%</i>	<i>22,2%</i>	<i>37,0%</i>	<i>59,3%</i>	<i>0,0%</i>

mostra come la localizzazione dell'attività sperimentale dipenda anche dalle prospettive di mercato: prospettive più favorevoli da una parte impegnano maggiormente sulla copertura finanziaria dei nuovi prodotti, dall'altra possono influenzare le scelte di localizzazione delle imprese e il conseguente indotto economico.

14.4.2 L'organizzazione dell'attività di sperimentazione clinica

Il secondo obiettivo della ricerca era quello di ricostruire organizzazione e sistemi operativi di gestione dell'attività di ricerca clinica. In questa sede vengono illustrate le principali evidenze dell'analisi organizzativa, con riferimento in particolare: (i) al ruolo e struttura di unità di supporto all'attività sperimentale a livello aziendale e/o di singole unità organizzative. Si tratta, nel primo caso, di servizi gestiti nell'ambito delle direzioni scientifiche (IRCCS) o delle direzioni sanitarie (altre aziende sanitarie); nel secondo, invece, di servizi strutturati all'interno di unità organizzative in cui generalmente si hanno elevati volumi di attività di sperimentazione. Tali servizi svolgono in prevalenza attività di supporto a studi *non-profit*, ma anche a studi *profit* soprattutto nelle fasi di approvazione, autorizzazione ed avvio; (ii) alla organizzazione delle diverse fasi dell'attività sperimentale; (iii) alla presenza di un sistema strutturato di programmazione e controllo dell'attività sperimentale.

Una prima interessante evidenza è rappresentata dalla genesi dei servizi di coordinamento e/o supporto dell'attività di sperimentazione clinica a livello aziendale. Qualora presenti, tali servizi nascono generalmente «dal basso» e non come esito di un'iniziativa pianificata a livello di direzione aziendale.

In una prima fase, i clinici maggiormente attivi in ambito sperimentale hanno ritenuto necessario, per consolidare e sviluppare quest'attività, dotarsi di personale specificatamente dedicato, retribuendolo con finanziamenti ottenuti dalle stesse sperimentazioni (servizi di supporto non strutturati). I profili professionali più frequentemente coinvolti sono rappresentati da *data manager*, infermieri di ricerca e segreteria amministrativa. La strutturazione di vere e proprie CTU periferiche di supporto⁸ all'interno delle unità organizzative maggiormente esposte all'attività sperimentale ha avviato un circolo virtuoso, in cui una maggiore strutturazione del personale dedicato ha consentito di aumentare il volume dell'attività di sperimentazione e, quindi, di disporre di maggiori risorse finanziarie per sostenere la struttura stessa. Alcuni intervistati hanno, però, sollevato il dubbio che tale circolo virtuoso, contando di fatto sui finanziamenti della ricerca *profit*, possa

⁸ Come emerge dalle informazioni raccolte, a livello di unità operative, vi può essere personale dedicato totalmente o prevalentemente all'attività di ricerca. Tale collaborazione può poi divenire sistematica nel tempo e composta da diverse figure professionali costituendo una vera e propria CTU a livello periferico, tanto da essere poi riconosciuta a livello di direzione aziendale.

spezzarsi in futuro, qualora le imprese riducano gli investimenti in Italia, come effetto di una riallocazione strategica verso altri paesi (§14.1).

In una seconda fase, almeno in alcuni dei contesti esaminati, sono state istituite unità organizzative di iniziativa aziendale, come complementari/ integrative alle CTU periferiche già esistenti sopra descritte. La costituzione di servizi di coordinamento e supporto della ricerca clinica a livello aziendale è avvenuta o su richiesta esplicita da parte dei clinici che si erano già dotati di servizi periferici (questo è avvenuto, per esempio, presso l'AOU Giaccone di Palermo e l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano) o attraverso un processo di condivisione tra clinici e direzione aziendale: per esempio, la direzione aziendale dell'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia ha proattivamente spinto (e condiviso con i clinici) per la creazione di una CTU aziendale, per quanto non ancora formalmente costituita, con l'obiettivo di coordinare le diverse iniziative a livello di singola unità operativa e uniformare la gestione amministrativa degli studi, attraverso, per esempio, l'uso di tariffari aziendali per la richiesta di finanziamento della sperimentazione.

Un secondo elemento di interesse è l'insieme di funzioni attribuite alle unità organizzative aziendali di supporto alla sperimentazione clinica. In sintesi, si può affermare che le unità operative degli IRCCS, normalmente afferenti alla direzione scientifica, forniscono un supporto che copre sostanzialmente tutte le funzioni che la letteratura stessa attribuisce alle CTU, dal supporto scientifico (dalla stesura dei protocolli della ricerca *non-profit* al supporto al promotore nella preparazione della documentazione per il CE) a quello organizzativo (per esempio, ottimizzazione dei tempi di avvio degli studi con approvazione da parte del CE ed autorizzazione da parte della direzione aziendale) a quello sulle procedure, con una maggiore focalizzazione però sugli aspetti scientifici. Nelle altre aziende sanitarie, in cui sono spesso la segreteria del CE o la direzione sanitaria a essere coinvolti, tende, invece, a prevalere un ruolo più di supporto amministrativo e di buona gestione delle procedure. Per quanto negli IRCCS la funzione di sostegno alla ricerca clinica abbia un ruolo trasversale che comprende anche il supporto scientifico e che questo sia motivato, tra altri aspetti, dal profilo dell'IRCCS, che vede nella ricerca un'attività rilevante sotto il profilo istituzionale e una fonte importante di finanziamento, esistono alcune differenze tra i diversi IRCCS inclusi nel *panel*.

La soluzione adottata dall'IRCCS Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori di Milano rappresenta quella più vicina alla CTU, per come viene identificata dalla letteratura. La creazione di una CTU a livello di direzione scientifica è il frutto di una scelta condivisa tra clinici e direzione: più del 60% dei clinici avevano costituito un proprio servizio di supporto e hanno deciso di condividere il personale non medico dedicato alla sperimentazione a livello aziendale, creando appunto un apposito servizio presso la direzione scientifica. La CTU aziendale dispone di un ampio numero di *data manager* e di due statistici, di infermieri di

ricerca e di una segretaria amministrativa. Presso la direzione amministrativa è stata costituita anche una struttura semplice dedicata all'attività di trasferimento tecnologico e di gestione dei contratti, nonché responsabile di analisi di sostenibilità economico-finanziaria degli studi sperimentali.

Presso l'IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia è in corso un processo di riorganizzazione che dovrebbe portare alla formalizzazione di un servizio aziendale a livello di direzione scientifica (i) di supporto organizzativo in ambiti quali la definizione di tariffe aziendali per le prestazioni erogate da usare nella contrattazione con le imprese e (ii) che andrebbe a integrare, per gli studi *non-profit*, il supporto scientifico già erogato dal Servizio di biometria e statistica e il supporto di valutazione della qualità già erogato dal Clinical trial quality team, ambedue servizi della direzione scientifica.

Nell'IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione Pascale di Napoli non è stato costituito un vero e proprio servizio aziendale di supporto all'attività sperimentale. Tuttavia, la Direzione Scientifica, attraverso diverse strutture, tra cui la Struttura Complessa Amministrativa della Ricerca, eroga molteplici servizi di supporto alle sperimentazioni cliniche tra cui: (i) *grant* per la ricerca, (ii) stipula di polizze assicurative a favore dei pazienti arruolati negli studi *non-profit*, (iii) preparazione della documentazione per l'approvazione del CE (CTA form). Infine, tale Struttura gestisce una piattaforma informatica in cui ogni sperimentatore inserisce i dati relativi all'andamento della sperimentazione, consentendo un monitoraggio aziendale di questa attività. Prevale, quindi, un intervento più di supporto operativo, che organizzativo e scientifico. Nella stessa azienda sono presenti anche una Struttura Complessa di Sperimentazioni Cliniche, dedicata alla promozione e al coordinamento di sperimentazioni cliniche sia a livello aziendale che interaziendale, e una Commissione interna delle sperimentazioni cliniche incaricata di valutare l'andamento dell'attività sperimentale e di promuovere iniziative mirate ad un miglioramento della loro organizzazione e gestione.

Nelle altre realtà aziendali è, in genere, la Segreteria tecnico-amministrativa del CE, spesso ormai centralizzato a livello provinciale, a erogare un supporto all'attività sperimentale, fornendo servizi essenzialmente amministrativi, tra cui l'analisi di sostenibilità finanziaria, la stesura dei contratti e la preparazione della documentazione necessaria per la presentazione del progetto di sperimentazione al CE. A queste attività si aggiungono funzioni specifiche quali la stesura (Azienda USL 8 di Arezzo) o il supporto alla stesura (AOUP Giaccone di Palermo) dei protocolli di ricerca, un supporto organizzativo nelle diverse fasi del progetto di sperimentazione, nonché un'attività di valutazione dei protocolli sperimentali (AO Niguarda Ca' Granda di Milano), e il supporto nella diffusione dei risultati scientifici (AOUP Giaccone di Palermo). Si tratta di attività che vanno oltre la funzione tradizionalmente svolta dal CE, ovvero di analisi e verifica del protocollo di ricerca e di protezione e tutela dei pazienti soggetti ad attività sperimentale.

L'organizzazione delle diverse fasi sperimentali nelle aziende sanitarie del *panel* presenta caratteristiche sostanzialmente diverse per gli studi *profit* e *non-profit*.

Il grado di coinvolgimento delle funzioni aziendali di supporto agli studi *profit*, comunque più limitato rispetto agli studi *non-profit*, dipende dal promotore della sperimentazione e dallo sperimentatore: è tra questi, infatti, che è presa la decisione di coinvolgere i servizi aziendali (o di unità operativa) e che si stabiliscono inizialmente i termini del contratto e del finanziamento. Successivamente, è lo sperimentatore a rivolgersi alla Segreteria del CE e, eventualmente, ad altre unità operative aziendali, per condividere i termini dell'accordo e ottenere l'approvazione del CE necessaria, insieme all'autorizzazione da parte della direzione aziendale, per l'avvio della sperimentazione. In alcuni casi, il rapporto tra sperimentatore e organi aziendali è più strutturato. In un'azienda sanitaria, per esempio, la garanzia di sostenibilità economico-finanziaria fornita dalla Segreteria del CE è condizione necessaria per procedere alla valutazione del protocollo di ricerca. In un'altra realtà sono gli stessi clinici ad avere a disposizione un *tool* operativo (si tratta essenzialmente di un foglio elettronico) per la valutazione di sostenibilità / copertura del progetto sperimentale. Essendo poi il promotore il proprietario dei dati sperimentali, è a suo carico la verifica della raccolta dati, l'analisi delle evidenze (eventualmente affidate, tra altri aspetti, a una o più CRO) e la decisione circa le modalità con cui diffondere i risultati scientifici ottenuti dalla sperimentazione. A seconda degli accordi e dei rapporti che intercorrono tra lo sperimentatore e il *clinical monitor*⁹ del promotore, il primo può disporre dei dati relativi alla propria unità operativa.

Negli studi *non-profit* viene meno la figura del promotore e l'azienda sanitaria svolge con maggiore frequenza un ruolo di supporto al clinico, che può sostanziarci: (i) nell'elaborare e raccogliere la documentazione da presentare al CE per l'approvazione; (ii) in una valutazione di sostenibilità economico-finanziaria dello studio; (iii) nella gestione di bandi pubblici per l'esternalizzazione di alcune funzioni (come, ad esempio, la definizione di CRF – *Case Record Form* – per la gestione della rilevazione dei dati). Minore, come già specificato, è l'intervento aziendale nella realizzazione dello studio sperimentale, salvo un eventuale supporto – soprattutto negli IRCCS – nell'analisi dei dati.

Un ulteriore aspetto indagato è l'esistenza di un sistema più o meno strutturato di monitoraggio e valutazione dell'attività sperimentale. Dalle interviste emerge come negli IRCCS e in alcune AOU(P) è stata avviata la raccolta di alcuni indicatori di efficienza di processo, quali i tempi necessari per l'approvazione e l'autorizzazione degli studi, i tempi richiesti per l'arruolamento dei pazienti dal momento dell'autorizzazione dello studio, il tempo impiegato per la chiusura delle

⁹ Si tratta di una figura professionale presente soprattutto nelle CRO che segue passo a passo il processo di arruolamento e rilevazione dei dati verificandone l'aderenza rispetto al protocollo.

analisi dei dati, ecc. Tali indicatori vengono utilizzati prevalentemente a fini di rendicontazione esterna: i dati vengono, per esempio, pubblicati nei rapporti sull'attività di ricerca, iniziativa che rivela un importante sforzo di trasparenza nonché l'uso di queste informazioni nella competizione per l'accesso a nuovi finanziamenti (pubblici e di imprese, anche per studi *non-profit*). Minore sembra, invece, essere l'uso di questi indicatori a fini interni, ovvero a supporto di un miglioramento nella gestione dell'attività sperimentale.

È interessante, infine, osservare quale sia il livello di diffusione interna dei risultati dell'attività sperimentale. Uno degli aspetti sottolineati in letteratura (Corrigan e Glass, 2005) e rilevato anche nell'analisi di percezione, è rappresentato dal contributo indiretto della ricerca sperimentale sulla crescita professionale e sul *know-how*, anche del personale non direttamente coinvolto nell'attività sperimentale. Se risulta abbastanza diffusa l'organizzazione di corsi di formazione su metodologia e strumenti della sperimentazione clinica, spesso promossi e co/finanziati da imprese, sono invece meno frequenti incontri interni di presentazione dei risultati della ricerca, con riferimento, in particolare, a quella *non-profit*. Sembra quindi che lo *spillover* di conoscenze, riconosciuto anche nell'analisi di percezione, sia generato più da processi informali che da iniziative formali come quelle sopra evidenziate.

14.5 Conclusioni

La ricerca clinica *profit* e quella *non-profit* rappresentano un importante investimento per il SSN e per il sistema economico nel suo complesso. La scelta di aziende sanitarie italiane da parte delle imprese farmaceutiche negli studi sperimentali consente l'accesso dei pazienti a terapie prima della loro commercializzazione, con effetti potenzialmente positivi sulla salute e a condizioni non onerose per il SSN. La partecipazione agli studi sperimentali da parte dei clinici, oltre a rappresentare per i clinici stessi un'importante opportunità di interazione con *network* internazionali, genera una maggiore conoscenza delle terapie e, potenzialmente, un uso più appropriato delle stesse, se e quando tali terapie saranno lanciate sul mercato. Per le imprese, gli studi clinici, oltre a essere condizione necessaria per l'accesso, possono rappresentare una prima occasione di valutazione delle prospettive di diffusione delle terapie stesse sul mercato, per quanto sia fatto divieto esplicito di promozione dei farmaci in fase sperimentale. Per il SSN e le sue aziende sanitarie, la localizzazione di studi sperimentali in Italia, oltre ad avere un effetto di rafforzamento delle competenze delle professioni coinvolte in tali studi, consente un uso senza oneri di farmaci (farmaci sperimentali e comparatori attivi) con potenziali effetti positivi sulla salute della popolazione. Infine, l'economia nel suo complesso si avvantaggia della presenza di

un'attività ad alto valore aggiunto (occupazione qualificata e tecnologie avanzate) e con importanti effetti indiretti sul sistema economico. L'investimento in studi *non-profit*, oltre agli effetti economici, consente di coprire i *gap* informativi degli studi registrativi (§ 14.1).

Le dinamiche internazionali mostrano una crescente difficoltà dell'Italia nell'attrarre investimenti di imprese farmaceutiche sull'attività sperimentale e i vincoli macroeconomici rendono alquanto complesso aumentare l'investimento in ricerca *non-profit*, quando già l'investimento in ricerca risulta tra i più bassi a livello europeo.

In generale, esiste una tendenza alla riallocazione dei siti sperimentali in paesi emergenti e in quelli dell'Est Europa, che garantiscono, rispettivamente, maggiori prospettive di crescita del mercato e una maggiore efficienza nel reclutamento dei pazienti. Tuttavia, il nostro SSN sembra soffrire maggiormente della competizione internazionale, rispetto ad altri Paesi europei. Sono state attivate iniziative nazionali e regionali finalizzate a rendere più efficiente il nostro sistema della ricerca clinica. Il Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 ha previsto una riduzione del numero dei CE: lo standard di riferimento è diventato di un CE per milione di abitanti. Si tratta di un aspetto forse ancor più rilevante dei tempi di approvazione, essendovi, in caso di molti CE decentrati, il rischio per le imprese di dover affrontare comportamenti (e tempi) differenziati di accesso sul territorio. Alcune Regioni hanno attivato iniziative tese a rendere più attrattiva la propria offerta di siti locali per la sperimentazione, tra cui la riduzione dei CE prima dell'iniziativa nazionale (ad esempio, già dal 1998 Regione Umbria ha creato un CE regionale), la standardizzazione dei contratti (Lombardia e Toscana), l'accelerazione dei tempi di approvazione dei CE e l'istituzione di figure aziendali – *fixer* – di supporto alla sperimentazione (Toscana – AAVV, 2010).

Nonostante tali sforzi da parte dei soggetti regolatori, non sembra esserci ancora una piena consapevolezza dei vantaggi che l'attività di ricerca clinica porta al sistema e un reale investimento negli aspetti che, più di ogni altro, rendono il nostro sistema deficitario, in termini comparativi rispetto ad altri, ovvero l'organizzazione e gestione della ricerca nelle aziende sanitarie.

Il presente studio ha evidenziato, anche in realtà di eccellenza dal punto di vista scientifico e caratterizzate da attività sperimentale di dimensioni rilevanti, una situazione differenziata e, in alcuni casi, piuttosto carente in termini di investimento nella dimensione organizzativo-gestionale. Il carente investimento è confermato dalla percezione diffusa negli operatori che le direzioni aziendali non diano priorità strategica alla ricerca clinica.

Un primo aspetto interessante emerso dall'indagine è che il diverso assetto istituzionale delle aziende generi differenti priorità nell'agenda delle unità operative eventualmente create per il coordinamento e il supporto dell'attività di ricerca clinica. Negli IRCCS, per esempio, per quanto le unità di supporto alla

sperimentazione clinica svolgono attività trasversale, sembra prevalere la dimensione del supporto scientifico, più che di quello organizzativo, dato che è anche dall'eccellenza nella produzione scientifica che si generano risorse per tali aziende. È, comunque, peculiare che solo in limitate realtà sia stata creata una CTU con funzioni differenziate, aspetto richiamato più volte dalla letteratura come elemento cruciale per una buona organizzazione e gestione dell'attività sperimentale.

Un altro aspetto interessante è la differenza di valutazione tra impatto atteso di un servizio di supporto aziendale (più elevato) e impatto effettivamente percepito della costituzione di tale servizio, aspetto tipico delle dinamiche associate alle aspettative. La differenza risulta particolarmente rilevante per la gestione delle risorse. È possibile che questa insoddisfazione sia motivata da un'allocazione delle risorse derivanti dalla ricerca clinica da parte della direzione aziendale non del tutto trasparente. Non è un caso che siano i clinici a mostrare un'opinione più critica, in quanto, presumibilmente, a fronte dell'impegno nell'acquisizione di risorse per la sperimentazione clinica, non vedono un sufficiente ritorno economico diretto dalla propria partecipazione all'attività sperimentale.

L'analisi percettiva propone un'ulteriore evidenza di interesse. In primo luogo, dalle unità operative di supporto/coordinamento dell'attività sperimentale ci si aspetta (si rileva) un intervento più sulle procedure (per esempio, autorizzazione delle direzioni aziendali) che sulle fasi sostanziali della sperimentazione (reclutamento, *follow-up* dei pazienti). Tale valutazione può riflettere (i) l'esigenza per i clinici di mantenere una sostanziale autonomia sulla propria attività sperimentale (possibilmente con unità di supporto locali), per quanto la letteratura specifica sulle CTU sottolinea l'impatto positivo della loro presenza sul reclutamento dei pazienti e sulla gestione delle risorse; (ii) l'opinione che i maggiori problemi organizzativi e gestionali derivino più dalle procedure di avvio che dalle fasi di realizzazione dello studio. Tra queste, non sembrano essere particolarmente critici, nella percezione degli operatori, i tempi di approvazione dei CE. È, quindi, possibile che le criticità sollevate nell'analisi percettiva internazionale sui CE italiani (Gehring *et al.*, 2013) riguardino non tanto i tempi di approvazione, ma la molteplicità dei CE, su cui, come sopra specificato, si è intervenuti normativamente.

Emerge, poi, come debba essere maggiormente implementata la comunicazione all'interno dell'azienda sia sul ruolo delle unità aziendali di supporto alla sperimentazione clinica (ben il 30% dei *responder* in aziende con tali unità non ne era a conoscenza), che sono di aiuto e non di appropriazione dello studio clinico, sia sulla conoscenza degli esiti degli studi clinici. Ciò è ancor più importante se si considera che uno degli effetti potenziali della sperimentazione clinica percepiti come più rilevanti è la diffusione di conoscenze e *know-how* nelle aziende sanitarie.

Le aziende sanitarie non sembrano poi avere un sistema strutturato di valutazione di impatto economico della ricerca clinica. Le poche iniziative che vedono le aziende impegnate nella raccolta di indicatori di *performance* della ricerca clinica riguardano, essenzialmente, i tempi di approvazione, autorizzazione e reclutamento dei pazienti. Si tratta di aspetti rilevanti per l'attrattività dei siti sperimentali, ma sembrano rimanere senza risposta altre domande importanti: i contratti negoziati con le imprese sono vantaggiosi anche a consuntivo per le aziende sanitarie? Quanto concretamente si riesce, attraverso la ricerca *profit*, a finanziare indirettamente quella *non-profit*? Quali sono gli effetti economici del mancato reclutamento dei pazienti nei tempi previsti? Quali i vantaggi, nell'ambito della ricerca *non-profit* della esternalizzazione (*buy*) rispetto alla gestione interna (*make*) dell'analisi dei dati? Esistono dei vantaggi economici indiretti dell'attività sperimentale rappresentati, per esempio, dalla maggiore attrazione di pazienti in fase post-sperimentale? Sono queste le domande a cui la seconda parte del Progetto «Organizzazione della ricerca clinica» intende rispondere.

Per quanto lo studio abbia coinvolto aziende sanitarie particolarmente impegnate nella ricerca clinica, i relativi risultati non possono essere generalizzati al contesto del SSN. Il panel di aziende sanitarie è, infatti, troppo limitato e l'obiettivo della ricerca (nella sua complessità) non era quello di fornire una fotografia rappresentativa del territorio.

Il secondo limite dello studio è rappresentato dal potenziale *bias* di selezione dei *responder*. È stato chiesto alle aziende sanitarie partecipanti di individuare i *responder* tra i clinici impegnati in attività sperimentale e soggetti che svolgono attività di supporto alla ricerca clinica. Non abbiamo informazioni sull'effettivo impegno in attività sperimentale da parte dei clinici *responder*, ma è possibile che abbiano aderito quelli maggiormente coinvolti in sperimentazioni e non quelli che hanno partecipato a studi in modo più sporadico. Il tasso di adesione delle aziende sanitarie è stato, poi, molto diverso da azienda ad azienda, con possibili distorsioni a favore delle aziende più rappresentate nel panel dei *responder*.

Nonostante tali limiti, si ritiene che la ricerca abbia fornito un primo interessante *set* di informazioni sulle dimensioni percettive e organizzative della ricerca sperimentale in Italia.

Acronimi

AO	Azienda Ospedaliera
AOU(P)	Azienda Ospedaliero-Universitaria (Policlinico)
AUSL	Azienda USL
CE	Comitati Etici
CRF	<i>Case Record Form</i>

CRO	<i>Contract Research Organisation</i>
CTU	<i>Clinical Trial Unit</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EudraCT	<i>EU Clinical Trial Database</i>
IRCCS	Istituto e di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
R&S	Ricerca e Sviluppo
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
CT	Clinical Trial – Trial Clinico
UO	Unità Operativa

Bibliografia

- AAVV (2010), «Le sperimentazioni cliniche nelle aziende sanitarie», *Salute e Territorio*, 182 (9/10).
- AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (2013), *La Sperimentazione Clinica in Italia, 12° Rapporto Nazionale 2013* (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>, ultimo accesso 30 giugno 2014).
- AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica (2011), *La Sperimentazione Clinica in Italia, 10° Rapporto Nazionale 2011* (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>, ultimo accesso 15 dicembre 2013).
- Clinical Trials Ontario (2013), *Clinical Trials Ontario, Report: Working Group on Legal and Liability Issues, April 2013* (<http://www.ctontario.ca/>, ultimo accesso 30 giugno 2014).
- CMR (2013), *Pharmaceutical R&D Factbook. Executive Summary*, (<http://cmr.thomsonreuters.com/services/factbook/>, ultimo accesso 30 giugno 2014).
- Corrigan M.H. e Glass H.E. (2005), «Physician participation in clinical studies and subsequent prescribing of new drugs», *Pharmacy & Therapeutics*, 30(1), pp. 60-66.
- DoH (Department of Health) / ABPI (Association of the British Pharmaceutical Industry) (2011), *Guidance for the model Clinical Trial Agreement for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Industry sponsored research in NHS Hospitals* (mCTA, 2011 version) (http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/primary_care.pdf, ultimo accesso 30 giugno 2014).
- Del Vecchio M., Mallarini E., Rappini V. (2012), «Le sperimentazioni cliniche profit nelle aziende sanitarie», in Cantù E. (a cura di), *Rapporto OASI 2012. L'aziendalizzazione della sanità italiana*, Milano, Egea, pp. 461-499.
- Denig P., Haaijer-Ruskamp F.M., Wesseling H, *et al* (1991), «Impact of clinical trials on the adoption of new drugs within a university hospital», *European Journal of Clinical Pharmacology*, 41(4), pp. 325-328.

- Farindustria (2013), *Indicatori farmaceutici 2013*, (<http://www.farindustria.it>, ultimo accesso 30 giugno 2014).
- Gehring M., Taylor R.S., Mellody M., *et al* (2013), «Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study)», *BMJ Open*, 3(11):e002957.
- Glud C. e Sorensen T.I. (1998), «Organisation of a clinical trial unit – a proposal», *Fundamental of Clinical Pharmacology*, 12(3), pp. 298-305.
- Janni W., Kiechle M., Sommer H. *et al* (2006), «Study participation improves treatment strategies and individual patient care in participating centers», *Anticancer Research*, 26(5B), pp. 3661-3668.
- Jommi C. e Paruzzolo S. (2007), «Public administration and R&D localisation by pharmaceutical and biotech companies: a theoretical framework and the Italian case study», *Health Policy*, 81(1), pp. 117-130.
- Krzyzanowska M.K., Kaplan R. e Sullivan, R. (2011), «How may clinical research improve health outcomes?», *Annals of Oncology*, 22(Supp. 7), pp. vii10-vii15.
- Meineche-Schmidt V., Hvenegaard, A. e Juhl, H.H. (2006), «Participation in a clinical trial influences the future management of patients with gastro-oesophageal reflux disease in general practice», *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(7), pp. 1117-1125.
- Majumdar S.R., Roe M.T., Peterson E.D. *et al* (2008), «Better outcomes for patients treated at hospitals that participate in clinical trials», *Archives of Internal Medicine*, 168(6), pp. 657-662.
- Paller M.S., Hostetler L. e Dykhuis D.A. (2002), «Clinical trials at AHCs: The perspective of an academic clinical trial office», *Academic Medicine* 77(12 Pt 1), pp. 1201-1206.
- Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddi C.T. *et al* (2010), «How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge», *Nature Review Drug Discovery*, 9(3), pp. 203-14, 2010.
- Rubin E. e Lazar D. (2009), *Clinical trials offices: What's new in research administration?*, Association of Academic Health Centers (<http://www.aahcdc.org>, ultimo accesso 30 giugno 2014).
- Sexton J. (2012), «State of the world's science», *Scientific American*, 307(4), pp. 36-40.
- Trelle S., Staak J.O., Jensen M., *et al* (2006), «Implementation and evaluation of a clinical coordination office for clinical trials in a tertiary care hospital», *Oncologie*, 28(8-9), pp. 407-411.