



UNIVERSITÀ DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN
Economia e Management dell'Innovazione e della Sostenibilità

CICLO XXXIII

RESEARCH GOVERNANCE: MISURE DI PERFORMANCE
NELLA RICERCA CLINICA DELLA PA ITALIANA

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Stefano AZZALI

Chiar.ma Prof.ssa Beatrice LUCERI

Tutore:

Chiar.ma Prof.ssa Emidia VAGNONI

Dottoranda:

Roberta ET TAMIMI

Anni Accademici 2017/2018 – 2019/2020

SOMMARIO

Ringraziamenti	iii
Glossario	iv
Introduzione.....	1
CAPITOLO 1: LE RIFORME DELLE AMMINISTRAZIONI PUBBLICHE	11
1.1 Introduzione	11
1.2 Il New Public Management: manager, mercato, misura	13
1.3 Il Public Value Management: il triangolo strategico	17
1.4 La New Public Governance: il ruolo dell’ambiente esterno.....	18
1.5 Misurazione della performance e processi di riforma delle Amministrazioni Pubbliche in Italia	20
1.6 Misurazione della performance e processi di riforma in Sanità in Italia	29
CAPITOLO 2: LA RICERCA CLINICA E I SUOI INDICATORI DI PERFORMANCE	35
2.1 Introduzione alla Ricerca Clinica	35
2.2. La Research Governance come espressione del New Public Management e della Public Governance	45
2.3 Accountability della RC in Italia.....	51
2.4 Recenti tentativi di modernizzazione della PA	57
2.4.1 Centralizzazione della governance della ricerca	57
2.4.2 Gestione del personale di ricerca	60
2.5 Risultati e commenti	77
CAPITOLO 3: ANALISI DELLA LETTERATURA.....	82
3.1 Introduzione	82
3.2 Metodo di revisione sistematica della letteratura.....	83
3.2.1 Raffinare la domanda di ricerca.....	84
3.2.2 Criteri di inclusione/esclusione.....	85
3.2.3 Ricerca della letteratura.....	88

3.2.4 Screening dei risultati.....	89
3.2.5 Valutazione della qualità degli articoli selezionati	91
3.2.6 Sintesi dei risultati	92
3.2.7 Analisi descrittiva degli articoli	93
3.2.8 Distribuzione degli articoli selezionati in base al campo di interesse delle riviste.	96
3.2.9 Intervallo temporale	96
3.2.10 Tipo di organizzazione interessata allo svolgimento della ricerca.....	97
3.3 Discussione dei risultati.....	98
3.4 Conclusioni	107
CAPITOLO 4: IL CASE STUDY	110
4.1 Scenario di riferimento e oggetto di indagine.....	110
4.2 Disegno di Ricerca e raccolta dei dati	114
4.3 L'analisi dei dati e l'elaborazione dei risultati	120
4.3.1 Indicatori di produttività del centro	122
4.3.2 Indicatori di efficienza autorizzativa del centro	127
4.3.3 Indicatori di arruolamento del centro	135
4.4 Interpretazione e conclusioni	141
CAPITOLO 5: LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE DELLA RICERCA CLINICA NELLE STRUTTURE SANITARIE: IDEE E PROPOSTE	147
CAPITOLO 6: RISULTATI E POSSIBILI SVILUPPI.....	156
Bibliografia	164
Appendice A: Normativa nazionale e comunitaria di riferimento per le sperimentazioni cliniche	173

Key words: Health research; Research governance; Public Administration Performance;
Research administration & management, Clinical trial competitiveness

Ringraziamenti

Questa esperienza è stata per me un'occasione di grande crescita, con momenti difficili, di conciliazione tra vita, studio e lavoro. L'approfondimento degli indicatori di performance nel settore della Ricerca Clinica è stato faticoso ma molto coinvolgente e nessun altro argomento di ricerca avrebbe potuto darmi maggiori soddisfazioni.

Il mio primo ringraziamento va alla Prof.ssa Emidia Vagnoni, che mi ha guidata con inesauribile pazienza ed esperienza in questo percorso, e al Dr. Aldo M. Roccaro, responsabile dell'Unità Progettazione Ricerca Clinica e Studi di Fase I dell'ASST degli Spedali Civili di Brescia, che, oltre ad avermi dato la possibilità di avviare questo progetto, con la sua competenza e costanza, mi ha spronato a perseguire questi risultati. Ringrazio poi i miei genitori, per avermi trasmesso il rispetto per lo studio e per il lavoro, mia sorella Gaia e le mie amiche, Cherie, Cristina, Cristiana, Francesca e Valentina, per il loro cieco ed indispensabile affetto. Un ringraziamento speciale va a Cristina Mazzi, per essermi stata vicina con delicatezza e competenza in momenti particolarmente critici.

L'ultimo ringraziamento va al mio compagno Michele, per avermi sostenuta, in modo inestimabile, con la sua rispettosa presenza, giorno per giorno, rivelandosi non solo un solido partner ma anche un prezioso interlocutore, per un continuo e valido scambio di opinioni. Spero che il futuro ci ripaghi dei sacrifici fatti in questi anni.

Dedico infine questo lavoro a me stessa, come forma di gratitudine, per essermi data la possibilità di mettermi in gioco e di aver perseverato nonostante l'infinita stanchezza e le molteplici difficoltà.

Glossario

Buona Pratica Clinica (GCP – Good Clinical Practice). Uno standard a cui fare riferimento per la progettazione, la conduzione, l'esecuzione, il monitoraggio, la verifica, la registrazione, le analisi ed i rapporti relativi agli studi clinici, che garantisce che i dati ed i risultati riportati siano attendibili ed accurati, e che siano salvaguardati i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio.

Comitato Etico Indipendente (IEC). Una struttura indipendente (una Commissione o un Comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sovranazionale), costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, nonché ai metodi ed al materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico. Lo stato legale, la composizione, la funzione, l'operatività e le disposizioni normative che si riferiscono ai Comitati Etici Indipendenti possono variare da Paese a Paese, ma devono comunque consentire al Comitato Etico Indipendente di agire nel rispetto della GCP.

Conformità (in relazione agli studi). Aderenza a tutti i requisiti relativi allo studio, alla GCP e alle disposizioni normative applicabili.

Istituzione (sanitaria). Ogni ente o struttura pubblici o privati oppure ambulatori medici o odontoiatrici dove vengono condotti studi clinici.

Monitoraggio. La supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO). Una persona o un'organizzazione (commerciale, accademica, o di altro tipo) con cui lo sponsor ha stipulato un contratto per assolvere ad una o più mansioni e funzioni dello sponsor relative allo studio.

Protocollo. Un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo e i suoi emendamenti.

Scheda Raccolta Dati (CRF). Un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico (eCRF) progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio.

Soggetto/Soggetto dello Studio. Un individuo che partecipa ad uno studio clinico, a cui viene somministrato il/i prodotto/i in sperimentazione oppure che fa parte del gruppo di controllo.

Sperimentatore. Una persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un centro di sperimentazione. Se uno studio viene condotto da un gruppo di persone in un centro di sperimentazione, lo Sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere chiamato Sperimentatore Principale (PI – Principal Investigator).

Sperimentazione Clinica/Studio. Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini 'sperimentazione clinica' e 'studio clinico' sono sinonimi.

Introduzione

I sistemi sanitari sono strutture il cui scopo principale è quello di migliorare lo stato di salute, offrendo servizi di prevenzione, diagnostica, curativi e palliativi ai pazienti (Mitchell, 2016). Questi svolgono un ruolo centrale nella società moderna e, soprattutto nei Paesi Europei, rappresentano un valore fondamentale (Commissione Europea, 2014).

Nell'ultimo decennio, tuttavia, i sistemi sanitari Europei hanno affrontato crescenti sfide comuni (Commissione Europea, 2014): l'incremento dei costi dell'assistenza sanitaria, l'invecchiamento della popolazione associato ad un aumento delle malattie croniche, una domanda crescente di servizi sanitari. Allo stesso tempo, vincoli di bilancio sempre più stringenti a cui i Paesi, tra cui l'Italia, devono far fronte, associati alle tendenze epidemiologiche e demografiche sopra menzionate, rischiano di compromettere la capacità dei Paesi di fornire una copertura universale. Pertanto, sono state sollevate crescenti preoccupazioni in merito alla sostenibilità del Servizio Sanitario Italiano attualmente vigente (Cartabellotta et al., 2019).

Il tema della sostenibilità e della spesa pubblica sono da decenni oggetto di studio e, a seguito della diffusione dei principi del New Public Management e della Public Governance, le pubbliche amministrazioni italiane sono state coinvolte in un intenso processo di rinnovamento,

dettato anche da un continuo aggiornamento normativo. Sulla scia di tali cambiamenti, principi quali l'efficienza, l'efficacia, la qualità e l'economicità sono diventati sempre più i pilastri centrali della gestione della Res Pubblica e, in particolare, dell'economia sanitaria pubblica (Borgonovi, 1996).

In questo contesto di riflessione sulle misure tese a rendere sostenibile il sistema sanitario, si inserisce la Ricerca Clinica (RC) che, intersecandosi con l'attività assistenziale, impatta non solo su aspetti diagnostico-terapeutici ma anche economici. Considerando, infatti, che la strategia del contenimento dei costi in sanità può rappresentare una strategia solo a breve termine (economicità minima dove i ricavi sono minori o uguali ai costi), stimolare l'innovazione attraverso la RC può generare benefici da diverse prospettive (economicità in senso ampio, dove le utilità consumate sono minori o uguali delle utilità ottenute).

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) potrebbe infatti trarre vantaggio in prima istanza dall'attrazione di risorse economiche aggiuntive ai finanziamenti solitamente percepiti per l'attività assistenziale svolta (sponsorizzazioni da ditte private o bandi di finanziamento ad hoc, forniture di medicinali/dispositivi). In seconda battuta, grazie al miglioramento delle indicazioni diagnostico-terapeutiche e da una migliore relazione costi-benefici, il sistema può ambire ad una conseguente migliore allocazione delle proprie risorse. Infine, dal punto di vista del PIL del Paese, la RC contribuisce alla competitività e all'attrattività dell'intero sistema nazionale (Annemans et al., 2011) attraverso il richiamo di investimenti anche dall'estero e la crescita

qualificata del personale medico e paramedico. Come sostenuto da Antonino e Aringhieri (2017), quest'ultima riflessione è valida sia a livello nazionale che a livello Europeo.

È quasi superfluo aggiungere che, dal punto di vista dei pazienti/cittadini, la RC rappresenta inoltre un vantaggio in termini di accesso più rapido all'innovazione terapeutica e diagnostica, di miglioramento dell'assistenza, anche con riferimento a patologie attualmente prive di terapia (es. malattie rare o Covid-19), nonché allungamento e migliore qualità della vita (Ministero della Salute, 2017).

A dimostrazione dell'importante ruolo svolto dalla RC per il sistema sanitario e per l'economia dei Paesi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è impegnata da 19 anni nel monitoraggio dell'andamento qualitativo e quantitativo della ricerca clinica in Italia, ed è stata tempestiva nel segnalare una potenziale situazione di criticità quando, nonostante l'aumento del numero di studi condotti a livello globale (ClinicalTrials.gov, 2018), si è registrata una diminuzione degli studi condotti a livello europeo. Secondo infatti il "16° Rapporto Nazionale sulla ricerca medicinale in Italia", pubblicato dall'OsSC - l'Osservatorio Nazionale di Monitoraggio per le Sperimentazioni Cliniche (AIFA, 2017), in riferimento all'attività di ricerca condotta nel 2016, in Italia sono emersi i seguenti risultati: un leggero aumento del 3% del numero di studi condotti in Italia sul totale Europeo e una leggera diminuzione del numero di studi condotti in Italia nel 2016 rispetto al 2015 (-1,78%). Tuttavia, questo ultimo risultato deve essere analizzato prendendo in

considerazione la tendenza al forte calo del numero di studi clinici condotti in Europa: solo nel 2016 il calo è stato del 16,92%.

Secondo l'AIFA (2017), questa tendenza negativa potrebbe essere spiegata in parte dall'uso sempre più diffuso di trial "complessi", che racchiudono in una singola domanda due o anche più trial, che in passato sarebbero stati presentati come individuali, anche di fasi differenti (fasi I-II o Fasi I-III). Tuttavia, tale spiegazione sembra non essere del tutto esaustiva e in letteratura si sono riscontrati pareri di esperti che imputano tale diminuzione del numero degli studi anche ad altri fattori, legati direttamente o indirettamente al fenomeno della globalizzazione (Glickman et al., 2009). La conseguenza più rilevante della globalizzazione ha visto le aziende farmaceutiche e dei dispositivi medico-sanitari spostare le sedi dei propri studi clinici dagli Stati Uniti e dall'Europa occidentale verso i Paesi in via di sviluppo. Ciò ha consentito loro di ottenere notevoli economie sui costi (MacMahon et al., 2013): a titolo esemplificativo Garnier (2008), tra i risultati del suo studio sulla necessità di riorganizzare la gestione degli investimenti da parte dell'industria farmaceutica per dare ulteriore spazio alla ricerca e all'innovazione, sostiene che un centro medico accademico di prim'ordine in India addebita da \$ 1.500 a \$ 2.000 per caso clinico, meno di un decimo del costo in un centro di secondo livello negli Stati Uniti. Poiché gran parte di questa differenza di costo è attribuibile ad un più basso costo del lavoro nei Paesi in via di sviluppo, la competizione su tale variabile risulta piuttosto difficoltosa.

Un'altra causa determinante lo spostamento delle sperimentazioni cliniche nei Paesi in via di sviluppo è l'ambiente normativo entro il quale esse si muovono, che rappresenta un ulteriore elemento di criticità. Le norme che approvano e regolano lo svolgimento della RC sono sempre più complesse, causando un carico di lavoro sempre maggiore su ricercatori in termini di conformità alla normativa, documentazione e formazione (Gehring et al., 2013). Per superare questa barriera, nel quinquennio 2009 -2014, l'Europa ha cercato di soddisfare la crescente domanda di armonizzazione normativa e ha cercato di porre le basi per dare maggiore efficienza al processo di approvazione degli studi clinici, attraverso l'emanazione del "Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE" (Commissione Europea, 2014). Sulla base di tale Regolamento, in Italia, il Ministero della Salute ha cercato di armonizzare i processi di approvazione all'interno del Paese, perseguendo l'obiettivo di istituire un Comitato di Valutazione Centrale e di ridurre il numero dei Comitati Etici locali, oltre a standardizzare, ove possibile, la documentazione da presentare per la valutazione delle sperimentazioni cliniche (Ministero della Salute italiano, 2018). L'idea alla base, della legge n. 3 dell'11 gennaio 2018 (cd. Legge Lorenzin) e successivo Decreto Legislativo n.52 del 14 maggio 2019, è infatti che un livello più basso di incertezza e un processo di autorizzazione più veloce possano consentire ai finanziatori di contenere i costi di avvio della ricerca e, di conseguenza, dare un vantaggio competitivo all'Italia, che

verrebbe percepito come un Paese “conveniente” per investire in ricerca e sviluppo.

Ritornando al fenomeno della globalizzazione, il terzo fattore identificato e reputato in grado di influenzare le dinamiche europee della RC, è la capacità di arruolamento dei pazienti negli studi clinici. L'arruolamento (o “*recruitment*”) è definito come il processo di identificazione e selezione dei soggetti idonei per la partecipazione a uno studio di ricerca, mentre la capacità di mantenere la partecipazione individuale per tutta la durata dello studio di ricerca è detta “*retention*” (Meneses et al., 2009). Secondo un rapporto del vertice sulla produttività di R&S di Scrip condotto nel 2006, il reclutamento e la retention dei pazienti rappresentano fino al 40% del costo di uno studio clinico. I ritardi nel reclutamento possono essere quindi considerati come una voce significativa dei costi da sostenere da parte degli sponsor (sia commerciali che non commerciali). Infatti, un basso tasso di reclutamento influisce sull'affidabilità dei dati e, quindi sul prolungamento dei periodi di arruolamento o sul numero di centri ulteriori da includere per raggiungere la numerosità campionaria significativa di pazienti. Seguendo questa pratica, il costo per condurre la ricerca naturalmente aumenta (Milton, 2016). Espandendo i limiti geografici ed affacciandosi ai Paesi in via di sviluppo, dove tra l'altro è possibile attivare i siti di sperimentazione clinica in modo più rapido, gli sponsor ottengono l'accesso ad un bacino più ampio di pazienti reclutabili e ciò offre loro anche una significativa riduzione dei tempi di reclutamento, spesso a costi inferiori rispetto ai Paesi occidentali (Rowle, 2004).

Finora, i fattori etnici e l'obbligo di disporre di alcuni dati nazionali per l'autorizzazione all'immissione in commercio hanno protetto gli studi clinici interni. Questo è il caso, ad esempio, del Giappone, in cui l'autorizzazione a commercializzare un nuovo farmaco viene rilasciata solo se il produttore prova che alcuni test sono stati condotti negli ospedali giapponesi. Tuttavia, vi è una crescente consapevolezza che questo vincolo normativo non impedirà ai siti non competitivi di essere in futuro emarginati o eliminati dalla scena dello sviluppo di farmaci (Tominaga, 2014).

Sulla base di quanto precedentemente affermato, si potrebbe quindi supporre che quei centri, capaci di assicurare tempi celeri di autorizzazione e sensibili alle sfide del reclutamento possano aumentare la loro attrattività di studi clinici e la loro competitività, non solo a livello locale ma anche a livello globale (Dombernowsky et al., 2019).

L'obiettivo di questa tesi è stato quello pertanto di verificare se esiste effettivamente evidenza empirica di una tale relazione tra tempi autorizzativi e performance di arruolamento, rispetto al numero di studi sperimentali autorizzati presso una struttura ospedaliera italiana. La ricerca è stata condotta, di conseguenza, nell'ottica di approfondire il ruolo dell'apparato amministrativo sulla capacità di attrazione degli studi, indagare sugli strumenti disponibili al momento per valutare le performance di tali siti e, infine, riflettere sugli aspetti alla base degli adempimenti richiesti dal Regolamento Europeo, in termini di rispetto di tempistiche prefissate di valutazione degli studi, da parte dei

Comitati Etici e strutture aziendali. Poiché la RC, in Italia, si realizza principalmente in strutture sanitarie pubbliche o convenzionate, il presente contributo sulla Research Governance si inserisce nel più ampio filone della letteratura sulla misurazione e valutazione della performance delle Amministrazioni Pubbliche (PA).

Al fine di perseguire questo obiettivo, la ricerca ha previsto l'approfondimento, in primo luogo, delle teorie di governance pubblica, utili per comprendere le logiche e i metodi di valutazione della performance in contesti pubblici. Il primo capitolo della tesi è quindi dedicato al tema delle riforme della Pubblica Amministrazione, che hanno avuto luogo a partire dagli anni Ottanta del secolo scorso fino ai giorni nostri, ponendo l'accento sull'indagine degli indicatori di performance, e riservando un'attenzione particolare alle riforme avvenute in Italia e nel contesto sanitario. L'obiettivo del capitolo è quello di ripercorrere storicamente le riforme, per comprendere i principi che sono alla base della gestione odierna della Pubblica Amministrazione e della Pubblica Sanità, le logiche per le quali vengono utilizzati determinati indicatori di valutazione della performance e individuare le criticità del sistema, nonché gli aspetti ancora da implementare per modernizzare la PA e le istituzioni sanitarie.

Il secondo capitolo introduce concetti di base della RC e della research governance, avendo cura di evidenziare i parallelismi tra il governo della ricerca e i paradigmi della governance della pubblica amministrazione. Il capitolo prosegue approfondendo il tema della misurazione delle performance nella ricerca sanitaria in Italia, e insiste sugli indicatori

attualmente in uso. L'indagine mira in particolare a verificare se sono stati previsti dal legislatore indicatori di processo, oltre agli indicatori di risultato comunemente utilizzati in ricerca. L'obiettivo dell'analisi è quindi quello di verificare se sono disponibili indicatori specifici, in grado di valutare quelle fasi della RC, tipicamente svolte presso le organizzazioni sanitarie: fase di approvazione etica e autorizzazione alla conduzione dello studio e fase di arruolamento dei pazienti.

Il terzo capitolo è teso ad approfondire ulteriormente il tema della valutazione delle performance delle strutture ospedaliere, concentrando l'attenzione sulla specifica fase dell'arruolamento dei pazienti. In questo caso, la ricerca affronta l'argomento, attraverso una revisione sistematica della letteratura, con l'obiettivo di comprendere se sono stati individuati dai ricercatori degli indicatori di performance in grado di valutare un centro, durante la fase di arruolamento dei pazienti. L'attenzione rivolta a questa fase è dovuta alla sua peculiarità e complessità, in quanto qui la ricerca, a differenza che in altri settori, si interseca in modo imprescindibile con l'attività di assistenza sanitaria.

Il quarto capitolo presenta infine i risultati di un case study che analizza i dati primari, raccolti in una struttura ospedaliera italiana, con l'obiettivo di verificare se esiste evidenza empirica di una relazione tra tempi di autorizzazione e numero di nuovi studi sperimentali proposti alla struttura, e tra performance di arruolamento e numero di nuovi studi sottomessi alla valutazione del centro. Il case study è stato condotto presso l'Unità Progettazione Ricerca Clinica e Studi di Fase I dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili di

Brescia, un'azienda pubblica di rilievo nazionale, ad intensa presenza di alte specialità, a cui fanno riferimento quattro Presidi Ospedalieri e numerose strutture distrettuali del territorio. L'elemento caratteristico di questa analisi è quello di voler indagare sul ruolo dell'apparato amministrativo e ospedaliero sull'attrattività degli investimenti, andando a verificare, con dati empirici, se la richiesta di più rapidi tempi di approvazione comportino effettivamente una maggiore competitività dell'Azienda, del Paese e dell'Europa, così come richiesto dal Regolamento Europeo degli studi n. 536/2014.

Il quinto capitolo argomenta quanto emerso dalla ricerca e propone una selezione di indicatori, per un potenziale Sistema di Valutazione delle Performance delle diverse dimensioni della ricerca clinica/ delle attività cliniche e amministrative delle Aziende Sanitarie che conducono ricerca clinica, alla stessa stregua di come l'Agenzia per la valutazione del sistema Universitario e della ricerca (ANVUR) sovrintende la valutazione esterna della qualità delle attività delle Università e degli Enti di Ricerca vigilati dal MIUR, e l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS) svolge attività di monitoraggio delle performance in sanità, per conto del Ministero della Salute.

La tesi si conclude, nel sesto capitolo, con le ultime riflessioni e illustrando le direttrici lungo le quali si intende eventualmente proseguire la ricerca in futuro.

CAPITOLO 1: LE RIFORME DELLE AMMINISTRAZIONI PUBBLICHE

1.1 INTRODUZIONE

A partire dagli anni Ottanta del ventesimo secolo, si è assistito ad un intenso dibattito politico, scientifico e manageriale volto ad identificare riforme di modernizzazione, destinate alla Pubblica Amministrazione, in grado di permettere ai servizi pubblici di rispondere, in un modo più efficiente ed appropriato, alle esigenze e richieste dei cittadini e delle imprese, in termini di contenimento della spesa pubblica, miglioramento della qualità dei servizi, aumento di efficienza delle attività e di efficacia delle politiche attuate (Pollitt et Bouckaert, 2011).

Borgonovi (2005) identifica tre tipologie di riforme, in base all'oggetto e al contenuto delle stesse: si parla di riforme "*istituzionali*" - quando riguardano la distribuzione, il bilanciamento e il rapporto dei poteri – di riforme "*del sistema amministrativo*" – quando riguardano le regole del sistema – e riforme "*del management pubblico*" – quando consistono in cambiamenti delle strutture e dei processi delle organizzazioni del settore pubblico, al fine di ottenere un miglioramento.

Tra gli anni Ottanta e Novanta del secolo scorso, il Modello tradizionale Weberiano-Burocratico entra in crisi a causa della propria incapacità di adattarsi ad un contesto sociale ed economico più complesso e mutevole (Perrow, 1973), caratteristica che il sociologo Merton aveva già criticato al Modello, agli inizi degli anni Trenta.

Le caratteristiche tipiche della Pubblica Amministrazione tradizionale sono: il prevalere del principio di legalità, l'attenzione concentrata su regole amministrative, il ruolo centrale della burocrazia, la separazione fra politica e amministrazione nelle organizzazioni pubbliche, il prevalere di budget di natura incrementale e l'egemonia della professionalità nella fornitura dei servizi pubblici.

Ma alla Pubblica Amministrazione di fine secolo viene richiesto di essere maggiormente orientata verso il mercato e i profitti e ad intercettare le esigenze dei propri *stakeholder*: gli utenti dei servizi pubblici, i cittadini che li finanziano, i lavoratori, le imprese e le aziende non-profit con cui hanno relazioni, etc.. Alla luce delle trasformazioni richieste, considerato il vincolo del contenimento dei costi nella gestione della *res publica* e la scarsità delle risorse disponibili, i Governi Nazionali hanno risposto andando ad apportare delle modifiche ai testi legislativi, con l'obiettivo di dar spazio a nuovi stili di Public Governance, più performanti rispetto al Modello Tradizionale.

Come sottolinea Borghonovi (2009), *"il livello di produttività dell'Amministrazione Pubblica si riflette sulla qualità dei servizi finali alle famiglie e ad altri soggetti, ossia sulla qualità della vita, e sui costi di produzione delle imprese e sulla loro competitività rispetto ad imprese*

localizzate in altri paesi. Inoltre, la qualità delle infrastrutture e dei servizi pubblici diventa fattore determinante per l'attrattività di imprese e per il sostegno a processi di sviluppo economico-sociale." Da queste osservazioni si desume il ruolo criticamente importante della performance delle Amministrazioni Pubbliche per la competitività delle imprese e il benessere dei cittadini (Anselmi, 2009).

Hinna (2006) ha magistralmente riassunto gli aspetti salienti dei sistemi di misurazione della Performance della Pubblica Amministrazione, sottolineando come, attraverso le varie riforme, l'enfasi sia passata a partire dagli anni Ottanta, dalla quantificazione delle risorse utilizzate e in particolare delle risorse finanziarie (*input*), tipica della Pubblica Amministrazione tradizionale, ai beni e servizi prodotti (*output*) grazie allo stimolo del paradigma noto come *New Public Management*, per poi spostarsi agli approcci del valore pubblico (*outcome*) dei primi anni Duemila, sotto l'influenza del *Public Value Management* e della successiva *New Public Governance*. I tre nuovi modelli citati verranno approfonditi nei successivi paragrafi.

1.2 IL NEW PUBLIC MANAGEMENT: MANAGER, MERCATO, MISURA

Emerge negli anni Ottanta, in un contesto di richiesta di modernizzazione, il New Public Management (NPM), un modello di Governance che poggia sulla convinzione che le tecniche e le logiche

manageriali (Hughes, 2006) del settore privato possano essere trasferite anche nel settore pubblico.

Nel tentativo di sistematizzare i contenuti di questo paradigma, Hood (1991) identifica sette "*componenti dottrinali*" per descrivere il NPM:

1. l'importanza di un management professionale, attivo al vertice e responsabile del potere conferito
2. la definizione di standard espliciti e di misure di performance, possibilmente quantitative
3. l'enfasi sui risultati, sulla base dell'allocazione delle risorse fornite, anziché sul perseguimento sterile delle procedure
4. la tendenza alla disaggregazione delle unità e la creazione di nuclei più semplici da gestire (downsizing)
5. la tendenza allo sviluppo di una maggiore competitività del settore pubblico
6. l'applicazione di uno stile di management privatistico e l'adozione di strumenti gestionali importati dal mondo delle imprese e non dal mondo militare (managerializzazione)
7. la disciplina e la parsimonia nell'impiego delle risorse disponibili, nel perseguimento dell'efficienza.

Ferlie e Steane (2002) hanno sintetizzato con grande efficacia gli aspetti essenziali del New Public Management con il trinomio: *manager*,

mercato, misura. In questo contesto, la Pubblica Amministrazione si ritrova a sostituire i pilastri del modello burocratico istituzionale, basato sulle tre “C” di Condotta, Codice etico e Cultura (Samier, 2005), al modello del New Public Management basato sulle tre “E” di Efficienza, Efficacia ed Economicità (Capano, 2003).

I principali tentativi di applicazione nella pratica del NPM furono analizzati da Ferlie e Steane (2002), i quali riscontrarono delle tendenze comuni in Nord America, Europa e Australia. In particolare, rilevarono che le riforme introdotte avevano portato ad affidare, a imprese private, la gestione di alcuni servizi pubblici (esternalizzazioni e privatizzazioni). Era inoltre, subentrata una maggiore attenzione alle esigenze degli utenti dei servizi pubblici, visti come “*clienti*”, che stimolò la diffusione di pratiche di benchmarking e di standard di qualità analoghi a quelli adottati nelle aziende private (misure di trasparenza amministrativa e Uffici per le Relazioni con il Pubblico). La necessità di avere indicatori di performance economica più significativi, rivoluzionò i sistemi di contabilità pubblica introducendo Principi Contabili simili a quelli delle aziende private (introduzione della contabilità economico-patrimoniale) e vennero elaborati “*tariffari*” in grado di coprire una parte significativa dei costi di produzione.

I tentativi di applicazione nella pratica del NPM, tuttavia, hanno raramente portato agli obiettivi sperati. La differente natura del settore pubblico e privato, l’impatto della politica sulle istituzioni, la memoria istituzionale e altri limiti del New Public Management hanno determinato in molti casi il fallimento totale o parziale delle riforme

(Hinna, 2006). La sterile importazione di metodologie manageriali dal privato al pubblico, senza considerare la specificità del settore, hanno sviluppato sistemi di misurazione delle performance legati ad aspetti quantitativi, focalizzati prevalentemente, e talvolta esclusivamente, sull'efficienza e la produttività, i costi e le performance tecniche (Pollit, 1990; Kirkpatrick et al., 2005). Inoltre, è accaduto spesso che ad essere impiegati fossero indicatori e misure troppo deboli o troppo ambiziosi e che in luogo di rafforzare l'azione manageriale, tali misure abbiano distolto l'attenzione dai veri obiettivi e dai risultati fondamentali che l'amministrazione avrebbe dovuto raggiungere (Bouckaert, 2002¹). Contemporaneamente, è venuto a mancare in questo frangente il tentativo di individuare metriche non finanziarie, in grado di dare maggiore risalto ad aspetti qualitativi, quali ad esempio lo sviluppo del capitale umano, sociale ed organizzativo, l'impatto sociale o l'utilità delle iniziative intraprese (Pollitt 1990).

In risposta a quanto sopra delineato, si è venuto a definire un nuovo paradigma detto Public Value Management (PVM), la cui ambizione (Moore, 1995) era quella di voler dare risposta alle criticità del NPM, determinando non solo un miglioramento in termini di efficienza ma anche la creazione di valore pubblico (Hinna, 2006).

¹ Il Public Performance Management and Measurement (PPMM) nasce verso la fine degli Anni '80 e pone l'accento sugli aspetti della misurazione e della gestione delle performance, quali elementi poco sviluppati nelle organizzazioni pubbliche ma indispensabili nel processo di modernizzazione delle stesse (Bouckaert, G. e Peters, B. G. (2002) Performance Measurement and Management. The Achilles' Heel in Administrative Modernization, Public Performance & Management Review, Vol. 25, n. 4, Giugno 2002, p. 359.).

1.3 IL PUBLIC VALUE MANAGEMENT: IL TRIANGOLO STRATEGICO

Moore (1995), grazie alla teorizzazione del "*triangolo strategico*", fornisce un riferimento concettuale molto importante nei processi di valutazione della performance delle Amministrazioni Pubbliche. Le tre variabili da lui identificate per la creazione di valore sono:

- "*Legitimacy & Support*": legittimazione e sostegno all'azione pubblica da parte di tutti gli stakeholder interni ed esterni all'organizzazione che mettono a disposizione risorse finanziarie, consenso e supporto;
- "*Operational Capabilities*": capacità operativa dell'organizzazione, necessaria ad ottenere gli obiettivi attesi;
- "*Public Value*": valore pubblico prodotto nei confronti del sistema economico di riferimento, che si materializza nella produzione di risultati oggettivamente validi per gli stakeholder.

In quest'ottica, assumono rilievo non solo gli *outcome*, ovvero i servizi prodotti per la collettività dalle politiche pubbliche e dalle connesse iniziative intraprese, ma anche i processi per raggiungerli (O'Flynn, 2007): entrambi impattano sui livelli di fiducia e di equità percepita da parte dei cittadini (Moore, 1995).

In questo contesto, gli indicatori di performance rivestono un ruolo cruciale e per questo motivo devono possedere le seguenti caratteristiche: essere solidi (dal punto di vista tecnico) e funzionali per valutare le modalità di utilizzo delle risorse e la corrispondenza tra

attività svolte ed output ottenuti in termini di quantità e qualità delle prestazioni erogate. Gli indicatori infine, devono essere legittimati dai diversi utilizzatori, che valuteranno l'impatto di lungo termine dell'azione amministrativa circa la creazione di valore pubblico. Questa interpretazione degli indicatori e l'introduzione del paradigma "*organizzazione e ambiente*" ha aperto la strada ad un nuovo modello, chiamato "*New Public Governance*" (Osborne, 2010).

1.4 LA NEW PUBLIC GOVERNANCE: IL RUOLO DELL'AMBIENTE ESTERNO

Il paradigma del Public Governance non si pone in sostituzione del NPM ma ne costituisce un'evoluzione, cercando di colmare quegli aspetti critici emersi durante l'applicazione dei suoi principi. Viene confermata la necessità secondo cui la pubblica amministrazione debba operare secondo efficienza, efficacia ed economicità e non vengono meno i concetti di autonomia, responsabilizzazione, pianificazione degli obiettivi e controllo dei risultati.

I contributi di Kooiman e di Van Vliet (1993) permettono di comprendere come questi principi siano stati poi interpretati secondo una logica "*allargata*", tenendo in considerazione altri aspetti quali l'internazionalizzazione, le esigenze di salvaguardia dell'ambiente, lo sviluppo tecnologico e la cultura dell'individualità. In altre parole, l'assunzione di fondo della New Public Governance è rappresentata dall'esigenza di partire dall'orientamento all'esterno, verso l'ambiente

politico sociale, dal governo e dal coordinamento di network e reti complesse nel sistema sociale e dalla centralità delle interazioni con gli attori del contesto politico sociale, per definire le politiche di sviluppo organizzativo e riqualificazione manageriale all'interno delle organizzazioni pubbliche (Kickert, 1995).

Kooiman e Van Vliet (1993) distinguendo tre diversi ambiti di Public Management, ovvero livello *micro* (singola organizzazione pubblica), livello *meso* (sistema di aziende e organizzazione pubblica), e livello *macro* (sistema socioeconomico complessivo), sono giunti alla conclusione che la Pubblica Amministrazione debba avere la responsabilità sull'ultimo livello.

Studi più recenti hanno identificato altre differenze fra New Public Management e Public Governance (Cepiku, 2005). Tra queste, è possibile annoverare:

- il perseguimento dell'efficienza: nelle Amministrazioni Pubbliche del New Public Management tale attenzione è rivolta solo verso il proprio interno mentre nella Public Governance il perseguimento dell'efficienza ed efficacia è rivolto all'intero sistema delle Amministrazioni Pubbliche e delle reti inter-istituzionali;
- competizione vs collaborazione: l'approccio competitivo del New Public Management tra le varie Amministrazioni Pubbliche o fra organizzazioni pubbliche e private, si tramuta con la Public Governance in una maggiore collaborazione fra diverse entità, pubbliche e private;

- la separazione dei ruoli: con il New Public Management si tende ad avere una netta distinzione tra ruoli politici e gestionali; questa tendenza viene superata con la Public Governance.

Come effetto dell'applicazione dei principi di questo nuovo paradigma, si rafforzano inoltre i concetti di trasparenza e controllo dell'amministrazione pubblica e di rendicontazione dei suoi risultati (accountability non solo come reportistica interna, ma anche in funzione di un processo di informazione dei cittadini).

1.5 MISURAZIONE DELLA PERFORMANCE E PROCESSI DI RIFORMA DELLE AMMINISTRAZIONI PUBBLICHE IN ITALIA

I processi di riforma del sistema pubblico italiano sono stati dettati in particolar modo dall'insostenibile livello di debito pubblico raggiunto, che rischiava di compromettere la possibilità di essere annoverati fra i paesi partner dell'Unione Europea, da una profonda sfiducia nei confronti delle istituzioni e delle amministrazioni (caso Tangentopoli), dalla percezione della burocrazia come freno allo sviluppo economico e sociale e dagli effetti della globalizzazione sui cittadini e sulle imprese (Donna, 2011).

Il Bel Paese si è ritrovato quindi ad avviare un processo di riforma della propria PA a partire dagli anni Novanta, con un certo ritardo rispetto agli altri paesi nei quali i principi del New Public Management avevano trovato già vari gradi di applicazione (Meneguzzo, 1997). Con la L.142/90 sull'Ordinamento degli Autonomie Locali e con la L.241/90

sulle Norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi, in cui si afferma che *“l’attività amministrativa persegue i fini determinati dalla legge ed è retta dai criteri di legalità, economicità, efficacia, pubblicità e trasparenza”*, inizia la lunga stagione delle riforme della Pubblica Amministrazione italiana.

Il processo di riforma ha assunto la denominazione di *“Aziendalizzazione della Pubblica Amministrazione”* ma è necessario subito evidenziare che l’influsso del NPM, ha trovato in realtà una debole applicazione sull’elaborazione e sulla gestione dei singoli interventi, verosimilmente a causa del forte dominio della cultura giuridica² e del diritto amministrativo delle PA italiane (Rebora, 2018). Adinolfi (2005) sottolinea come le riforme siano state mosse prevalentemente dalla leva legislativa, sulla base di una tendenza ad emulare gli altri stati, e che i principi del NPM sono stati accolti nella terminologia formale «in una concezione astratta e stilizzata, e poi confinata in uno spazio virtuale, che è quello del mito, della retorica, del simbolismo organizzativo. La realtà è invece fatta di applicazioni parziali, di tentativi incompiuti, di effetti non previsti».

A dimostrazione che il processo di modernizzazione ha richiesto molto più tempo per entrare nella cultura aziendale, si può notare come i principali punti che Borgonovi (2005) ha identificato come rappresentativi del processo di Aziendalizzazione in Italia, siano stati

² L’Italia è uno di quei Paesi che traggono le proprie origini giuridiche e amministrative dal Codice civile Napoleonico del 1804, frutto del lavoro di una commissione appositamente istituita con il compito di raccogliere in un unico corpus giuridico la tradizione giuridica francese.

trattati da numerosi riferimenti legislativi nel trentennio di riforme. Di seguito si analizzano, principio per principio i rimandi normativi:

- *maggior autonomia amministrativa, finanziaria, organizzativa, contabile e patrimoniale delle Regioni e degli Enti Locali*: con la L.142/90 si assiste alla prima riforma dell'Ordinamento delle Autonomie Locali, che introduce il concetto, tuttavia è con la legge n. 421 del 1992 "*Delega al Governo per la razionalizzazione e la revisione delle discipline in materia di sanità, di pubblico impiego, di previdenza e di finanza territoriale*" che si ritiene venga avviato il vero e proprio processo di aziendalizzazione nei quattro ambiti. Con la legge n. 59 del 1997 "*Delega al Governo per il conferimento di funzioni e compiti alle regioni ed enti locali, per la riforma della Pubblica Amministrazione e per la semplificazione amministrativa*" si introduce il federalismo amministrativo, ossia il conferimento di funzioni e compiti dello Stato, alle Regioni e agli Enti Locali, in base al principio di sussidiarietà, secondo cui le funzioni amministrative sono esercitate dall'ente più vicino ai cittadini e l'organo di un livello immediatamente più elevato subentra solo nel caso in cui l'ente non è in grado di assolvere la funzione. Nel 2000, con il Decreto Legislativo n. 267/2000, viene approvato il Testo Unico delle leggi sull'Ordinamento degli Enti Locali (T.U.E.L.), che contiene, oltre che disposizioni relative all'ordinamento in senso proprio e alla struttura istituzionale, anche disposizioni sul sistema finanziario e contabile. Successivo all'introduzione del T.U.E.L. è l'approvazione della legge costituzionale n.3/2001, nota anche come "*Riforma del titolo V della Costituzione*", che è andata a modificare gli artt. 114, 116, 117, 118, 119, 120, 123, 127 della

Costituzione. La legge n.42/2009 "*Delega al Governo in materia di federalismo fiscale*" viene approvata ritenendo che il federalismo possa condurre a guadagni di efficienza allocativa e ad un accrescimento del senso di responsabilità degli amministratori (*accountability*). Il 30 giugno 2010 viene approvato dalla Camera dei Deputati un disegno di legge volto all'individuazione delle funzioni fondamentali di Province e Comuni e alla semplificazione dell'ordinamento regionale e degli enti locali, che prevedeva anche una delega al Governo in materia di trasferimento di funzioni amministrative, la carta delle autonomie locali, il riordino di enti e organismi decentrati.

- *il principio di distinzione fra funzioni di indirizzo e controllo degli organi politico-elettivi e compiti di direzione amministrativa*: il principio viene introdotto dalla L.142/90 sull'Ordinamento degli Autonomie Locali. Grazie al D.lgs n.29 del 1993 (razionalizzazione dell'organizzazione delle amministrazioni pubbliche e revisione della disciplina in materia di pubblico impiego) si rafforza la distinzione fra i due poteri, attribuisce ai dirigenti pubblici poteri di direzione, vigilanza e controllo e introduce anche la verifica dei risultati da parte di nuclei di valutazione o attraverso convenzioni con organismi qualificati nel controllo di gestione.

- *gestione della PA secondo i nuovi principi quali la funzionalità, la professionalità, l'efficacia, l'efficienza e l'economicità*: la L.142/90 sull'Ordinamento degli Autonomie Locali per prima ne esplicita il rimando nella gestione degli Enti Locali. La L. 241/1990 estende i

principi a tutta la Pubblica Amministrazione. Con la legge n. 59 del 1997 *“Delega al Governo per il conferimento di funzioni e compiti alle regioni ed enti locali, per la riforma della Pubblica Amministrazione e per la semplificazione amministrativa”* e la legge n. 127/1997, nota come Legge Bassanini bis, recante *“Misure urgenti per lo snellimento dell’attività amministrativa e procedimenti di decisione e di controllo”*, si cerca di snellire e velocizzare la macchina burocratica (es. sviluppo dell’autocertificazione). Infine, con la legge c.d. Madia 7 agosto 2015, n. 124, si introducono 14 importanti deleghe legislative (su pubblico impiego, riorganizzazione dell’amministrazione statale centrale e periferica, digitalizzazione della P.A., semplificazione dei procedimenti amministrativi, razionalizzazione e controllo delle società partecipate, anticorruzione e trasparenza) e si persegue il miglioramento della qualità normativa, la trasparenza, la semplificazione e l’efficienza di procedure e organismi.

- *diversa gestione delle funzioni di controllo degli organi interni ed esterni*: la L.142/90 sull’Ordinamento degli Autonomie Locali da una parte introduce la funzione di controllo interno svolto dalle figure manageriali e dall’altra pone l’accento sulla necessità di assicurare la professionalità dell’Organo di revisione economico-finanziaria, istituendo l’obbligatorietà ai suoi componenti di essere iscritti al Registro dei revisori contabili. Con il decreto legislativo n. 286 del 1999, emanato in attuazione dell’articolo 11 della legge delega n. 59 del 1997, viene riformato il sistema dei controlli delle Amministrazioni Pubbliche, prevedendo, oltre al tradizionale controllo di regolarità amministrativa e contabile, anche le funzioni di controllo di natura amministrativa

(verifiche di efficacia, efficienza ed economicità dell'azione amministrativa al fine di ottimizzare il rapporto fra costi e risultati), e di controllo strategico (valutazione della congruenza fra obiettivi predefiniti e risultati conseguiti). La Riforma del titolo V della costituzione è stata attuata con la legge n.131/03, denominata Legge la Loggia, che ha attribuito nuove competenze delle sezioni regionali della Corte dei Conti. I controlli interni sono stati poi recentemente potenziati con il D.L. 10 ottobre 2012, n. 174 "*Disposizioni urgenti in materia di finanza e funzionamento degli enti territoriali*" (convertito dalla L. 213/2012).

- *introduzione di forme alternative di gestione dei servizi pubblici, di forme di flessibilità del personale e di forme di retribuzione "miste" (qualifica, posizione organizzativa e risultati raggiunti):* la Legge n.191/1998, nota come legge Bassanini ter, contiene modifiche e integrazioni alle precedenti leggi Bassanini e Bassanini bis, andando a normare la formazione del personale dipendente e prevedendo formule di lavoro a distanza nelle Pubbliche Amministrazioni (es. telelavoro). La legge delega 4 marzo 2009 n. 15 (c.d. "*Riforma Brunetta*"), riguardante fra l'altro l'ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e l'efficienza e trasparenza delle Amministrazioni Pubbliche, ha cercato di rafforzare l'accountability non soltanto delle Amministrazioni Pubbliche in astratto, ma in modo specifico quella dei lavoratori pubblici. Il decreto legislativo 27 ottobre 2009 n. 150, emanato sulla base della legge delega 15/2009, riguarda l'ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e l'efficienza e trasparenza delle Amministrazioni Pubbliche. Vengono introdotti per la prima volta i

concetti di Misurazione, Valutazione e Trasparenza della Performance (piano triennale di performance, relazione annuale sui risultati conseguiti, correlazione fra performance delle amministrazioni e performance dei lavoratori pubblici). Oggetto della valutazione è la performance nella dimensione individuale (il raggiungimento degli obiettivi individuali, la qualità della prestazione e la capacità di valutazione dei collaboratori) e organizzativa (soddisfazione dei bisogni della collettività, l'attuazione dei piani e dei programmi, la modernizzazione e lo sviluppo qualitativo, lo sviluppo delle relazioni con tutti gli *stakeholder*, l'efficienza nell'impiego di risorse e le pari opportunità). Parimenti, viene inserito anche il concetto di "*premieria*" con lo scopo di offrire ai dipendenti pubblici le stesse opportunità meritocratiche di cui godono i dipendenti del settore privato. Il tema della Trasparenza viene ripreso dal D.lgs 33/2013 "*Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni*". Il Decreto Legislativo 25 maggio 2017, n. 74, recante "*Modifiche al decreto legislativo 27 ottobre 2009, n.150, in attuazione dell'articolo 17, comma 1, lettera r, della legge n. 124 del 2015*" (c.d Riforma Madia), ritorna sul sistema di misurazione e valutazione della performance, soffermandosi sia sulla Performance organizzativa che individuale, sulle premieria, sui licenziamenti disciplinari e sulla valorizzazione dei titoli nei concorsi pubblici.

- *maggiore attenzione ai risultati di bilancio*: L.142/90 sull'Ordinamento degli Autonomie Locali introduce l'analisi economica dei fatti gestionali. Con la legge n. 94 del 1997 (riforma del bilancio dello Stato) e il relativo

decreto legislativo di attuazione n. 279/1997, si ambisce a rendere i bilanci pubblici coerenti con azioni amministrative indirizzate dallo schema “*obiettivi-risorse-risultati*”, e si introduce il sistema unico di contabilità economica analitica per centri di costo, integrato con il sistema di controllo interno di gestione. Il Libro Verde sulla spesa pubblica predisposto nel 2007 dal Ministero dell’Economia e delle Finanze sottolinea l’importanza dell’uso efficiente delle risorse pubbliche per venire incontro alla domanda dei cittadini e per una più alta qualità e migliore trasparenza nella gestione della cosa pubblica. Il Libro Verde, pur auspicando che si passi da controlli del rispetto formale delle procedure a verifiche dei risultati finali conseguiti (*outcome*) in relazione agli obiettivi posti e alle risorse utilizzate, sottolinea anche le difficoltà di tale obiettivo. Con la legge n. 42 del 2009 “*Delega al Governo in materia di federalismo fiscale, in attuazione dell'articolo 119 della Costituzione*” sono stati introdotti i costi standard nel panorama della pianificazione economico-finanziaria del settore pubblico italiano. L’armonizzazione contabile è stata poi oggetto di ben altre tre leggi: D.Lgs. 23 giugno 2011, n. 118 “*Disposizioni in materia di armonizzazione dei sistemi contabili e degli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro organismi*”, “*D.P.C.M. 28 dicembre 2011, Sperimentazione della disciplina concernente i sistemi contabili e gli schemi di bilancio delle Regioni, degli enti locali e dei loro enti ed organismi, di cui all'articolo 36 del decreto legislativo 23 giugno 2011 n. 118*” e “*D.Lgs. 10 agosto 2014, n. 126, Disposizioni integrative e correttive del decreto legislativo 23 giugno 2011, n. 118*”.

Per concludere, si può quindi affermare che il processo di modernizzazione della Pubblica Amministrazione italiana sia un percorso molto lungo, iniziato negli anni Novanta e ancora oggi oggetto di revisione della normativa. Farneti (2004) ha identificato il principio di *accountability* come una delle principali dimensioni del New Public Management sulla quale si sono basate le varie legiferazioni. Sostiene inoltre che, la valutazione della performance delle Amministrazioni Pubbliche e il graduale spostamento del focus dell'analisi dagli *input* agli *output* e poi agli *outcome*, abbia stimolato il passaggio da una cultura gestionale orientata a modelli di tipo burocratico-tradizionale modelli di tipo manageriale.

È innegabile che il Legislatore sia stato produttivo sul tema della modernizzazione della Pubblica Amministrazione ma la critica prevalente mossa dalla letteratura è che le norme non abbiano sempre trovato una vera applicazione pratica in Italia, «*con lo sforzo innovatore concentrato sulla fase di normazione più che su quella dell'implementazione dell'intervento riformatore*» (Adinolfi, 2005, p. 18).

Certamente la Pubblica Amministrazione Italiana registra ancora oggi numerose criticità: il Country Report 2016 – Paese Italia- predisposto dalla Commissione Europea ha sottolineato un'eccessiva durata delle procedure burocratico-amministrative, una scarsa tendenza all'assunzione di responsabilità da parte dei dipendenti e dei dirigenti, situazioni di sovrapposizioni e duplicazioni delle attività che generano conflittualità istituzionali. Si aggiunge a ciò un livello basso di

informatizzazione, verosimilmente ostacolato dal basso livello di formalizzazione di processi e procedure. Infine, sul piano delle performance, c'è ancora margine di riflessione sulle modalità di individuazione degli indicatori, sul loro monitoraggio e valutazione, nonché sulla loro correlazione con i risultati finanziari. La sfida che la Pubblica Amministrazione italiana è chiamata ad intraprendere è, oggi più che mai, sul piano delle performance, sull'utilizzo efficiente delle risorse pubbliche per venire incontro alla domanda dei cittadini e per una più alta qualità e migliore trasparenza nella gestione della cosa pubblica, nel più ampio desiderio di perseguimento del *"public value"*.

1.6 MISURAZIONE DELLA PERFORMANCE E PROCESSI DI RIFORMA IN SANITÀ IN ITALIA

Il *diritto alla salute*, viene riconosciuto formalmente per la prima volta in Italia nel 1948, in occasione dell'entrata in vigore della Costituzione Italiana³, ma sarà necessario attendere altri 30 anni per vedere l'istituzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Grazie alla Legge n. 833 del 1978, l'Italia ha infatti superato il sistema ospedaliero-mutualistico, in favore di una struttura istituzionale centrale, deputata all'erogazione di interventi socio-assistenziali omogenei, ispirata ai principi di universalità della tutela sanitaria, di unicità del soggetto

³ Art.32 della Costituzione Italiana: *"La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana."*

istituzionale referente e garante delle prestazioni sanitarie, di uguaglianza dei destinatari delle prestazioni, di globalità delle prestazioni, secondo un sistema sinergico di assistenza, prevenzione e controllo (Polese, 2013).

La riforma contenuta nella Legge n.833/1978, si rivelò tuttavia ben presto forse troppo ambiziosa e non mancarono a tardare le prime critiche al modello di welfare applicato, che venne considerato un sistema inefficiente, troppo oneroso e causa di una sempre più marcata differenziazione tra le varie applicazioni regionali in termini qualitativi e di condizioni finanziarie (Leonardi, 2016). Per queste regioni, si rivelò necessario intervenire con un riassetto organizzativo ed istituzionale del Servizio Sanitario Nazionale. Con il D.lgs. n. 502 del 1992 e il D.lgs n. 517 del 1993, si assiste all'inizio di un processo di Aziendalizzazione dove, non solo le strutture sanitarie cambiano denominazione (Aziende Unità Sanitarie Locali – AUSL, Aziende Ospedaliere), ma soprattutto si sostiene l'introduzione dei principi del New Public Management, ovvero i principi di efficienza, efficacia ed economicità, per lo svolgimento dell'attività istituzionale (Vagnoni, 2003). Il processo di razionalizzazione è poi perdurato grazie alle successive riforme, in primis con la Legge n. 419 del 30 novembre 1998 *“Delega al governo per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale e per l'adozione di un testo unico in materia di organizzazione e funzionamento del Servizio Sanitario Nazionale. Modifiche al decreto legislativo 30 dicembre 1992 n.502”* (Riforma c.d.Rosy Bindi) e con la Legge n. 189 del 8 novembre 2012 *“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti*

per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute” (Decreto c.d. Balduzzi).

Tuttavia, nonostante gli sforzi del legislatore, è innegabile che i principi di efficienza e economicità, tipicamente provenienti dal settore privato, risultano di più difficile applicazione in un contesto di sanità pubblica per tre principali motivi. Il primo è che le organizzazioni sanitarie pubbliche hanno come obiettivo primario la promozione della salute e la cura del paziente e, in un contesto che registra una crescente domanda di servizi sanitari e dei conseguenti costi, dovuti sia all’incremento della popolazione anziana e delle malattie croniche che all’introduzione di tecnologie sempre più avanzate e costose, non risulta semplice ottimizzare la qualità delle cure e l’efficienza con cui queste vengono erogate (Campanale, 2014). Un sistema sanitario può essere infatti definito efficiente se, attraverso i suoi processi organizzativi e tecnologici, è in grado di produrre il miglior servizio a parità di risorse o, a parità di servizio, di ottimizzare la quantità delle risorse scarse impiegate.

Il secondo motivo è che l’erogazione delle prestazioni sanitarie trova la copertura dei costi principalmente tramite i finanziamenti pubblici e non è volta ad essere valutata esclusivamente in termini di profittabilità di gestione (Pettersen, 1995). Per questo motivo, l’intento del legislatore è stato quello di introdurre nelle Aziende sanitarie strumenti di rilevazione e di gestione dei costi, con l’obiettivo di analizzarne l’andamento e tenere monitorata la spesa pubblica sanitaria sotto molteplici profili (Vagnoni, 2003): della qualità (Total Quality

Management), dei processi (Business Process Reengineering), degli stake-holders (Balanced Scorecard), del valore (Value Analysis), delle attività (Activity Based Costing). Sulla base di queste premesse, si è nel tempo andato affermando il concetto di “*governo clinico*” o “*clinical governance*”, ovvero il perseguimento di un equilibrio fondato su alti standard di qualità in grado di giustificare i costi di sistema (Taylor, Jones, 2006, p.228). Lo strumento del controllo di gestione si è quindi affermato ed è stato analizzato nel contesto sanitario pubblico italiano per comprendere maggiormente l’efficienza del processo di controllo, dalla pianificazione strategica al raggiungimento degli obiettivi, dall’affidabilità del sistema informativo all’economicità delle risorse impiegate, dai sistemi di misurazione delle performance manageriali al ruolo del controller (Maran, Vagnoni, 2013): ne è emersa una necessità di interpretare il controllo di gestione con una visione maggiormente olistica, meno concentrata esclusivamente su variabili economico-finanziarie e aspetti individuati dalla normativa, e maggiormente incentrata su aspetti che esprimono i valori del public value, quali i risultati clinici, l’appropriatezza, la qualità, la casistica (Ferreira, Otley).

Il terzo aspetto da considerare infine, che rende complicata la valutazione dell’efficienza in sanità, è il fatto che, mentre nelle organizzazioni private i processi decisionali sono gestiti dai manager, in sanità questi sono gestiti dai professionisti sanitari, i quali basano i loro processi decisionali prevalentemente sulla loro esperienza professionale, e per questo motivo, tendono ad opporsi ai tradizionali strumenti di controllo dei costi (Abernethy, Vagnoni, 2004). Anche studi

recenti hanno confermato questa peculiarità del sistema sanitario (Oppi, Vagnoni, 2019).

È possibile in conclusione affermare che la complessità del tema della spesa sanitaria pubblica ha registrato un interesse costante negli anni e numerosi studi economico-aziendali si sono concentrati sia sulla valutazione dei meccanismi ottimali di allocazione delle risorse (Pedersini, 2009) che sulla definizione dei processi operativi aziendali volti al miglioramento della *performance*, nella gestione della spesa sanitaria (Vagnoni, 2005), in termini di spesa pro-capite, della spesa farmaceutica, dei posti letto calcolati sulla popolazione, del disavanzo delle aziende e delle politiche sanitarie applicate nelle varie Regioni.

Nel capitolo seguente si rivolgerà l'attenzione ad un contesto di nicchia del settore sanitario pubblico, ovvero la ricerca clinica (RC). L'obiettivo è di indagare il tema della generazione del *public value* nel settore della ricerca sanitaria, nell'ottica di comprenderne i principi di misurazione e di valutazione tipici dei paradigmi discussi nel presente capitolo.

Nel capitolo a seguire verrà quindi presentata un'introduzione sul tema della ricerca sanitaria e sulle fasi di sviluppo di un nuovo farmaco nella Ricerca Clinica. Seguirà poi un'analisi descrittiva degli indicatori di performance attualmente disponibili a livello di Amministrazioni Pubbliche, per valutare la *research governance* della PA in riferimento al settore della RC. È possibile anticipare che la questione della misurazione della performance della RC è peculiare perché, come si vedrà nei prossimi capitoli, si interseca sia con gli indicatori bibliografici e brevettuali tipici del settore della ricerca, che con aspetti riguardanti

la gestione delle risorse e la qualità dell'assistenza sanitaria. L'argomento trova oggi perciò estremamente vivo l'interesse sia per motivi di tipo intellettuale sia per ragioni connesse alla responsabilità di governo di un'area del welfare che tanto incide sulla qualità complessiva della vita e la cui sostenibilità è sempre più oggetto di dibattito (Cartabellotta, 2019).

CAPITOLO 2: LA RICERCA CLINICA E I SUOI INDICATORI DI PERFORMANCE

2.1 INTRODUZIONE ALLA RICERCA CLINICA

La medicina, non essendo una scienza esatta (Magrì, 1982), ha da sempre avuto l'esigenza di confrontarsi con l'incertezza delle patologie e l'imprevedibilità dei trattamenti. Per far fronte alla necessità di comprendere gli effetti e l'efficacia degli interventi e di ridurre la gravità degli esiti, si è reso essenziale valutare i nuovi trattamenti attraverso sperimentazioni corrette e rigorose. Sebbene ci fossero state esperienze precoci di confronti sistematici dei trattamenti anche nei periodi precedenti⁴, è a partire dal XVIII secolo che si sviluppa la Medicina Sperimentale, soprattutto sulla scia dello sviluppo del metodo scientifico e della chimica⁵.

⁴ Orientarsi in salute e sanità per fare scelte consapevoli (2008), L'ABC della ricerca clinica – Partecipa salute–Monica Oldani, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, p.3: Nel 1747 James Lind, un medico della Marina inglese, provò gli effetti di sei diverse integrazioni dietetiche per contrastare lo scorbuto, una malattia che colpiva i marinai. Decise di dividere 12 pazienti a coppie e diede a ciascuna coppia un "*ricostituente*", scoprendo che solo i due marinai che avevano assunto gli agrumi avevano registrato una regressione dei sintomi. Grazie a questo esperimento, Lind attuò per la prima volta nella storia quello che oggi chiameremmo uno "*studio clinico controllato*".

⁵ Caramia G. (2005) I presidi farmacoterapici nei secoli, evoluzione storica, Relazione al X Incontro Nazionale "*Insieme per Crescere*", pp.34-35: "...Vengono isolate da alcune piante sostanze farmacologicamente efficaci quali il chinino, la caffeina, la morfina, la codeina, alcaloide estratto dall'oppio ma sedativo della tosse, la stricnina dalla noce vomica, e vengono usate sostanze quali il cloralio idrato, come sonnifero, l'estratto di scorza di salice, la salicina

Bisognerà tuttavia attendere la fine degli anni Trenta per affrontare il tema della sicurezza dei pazienti coinvolti nella sperimentazione clinica, quando negli Stati Uniti, grazie all'adozione del Federal Food, Drug and Cosmetic Act (1938), si stabiliva che per ogni nuovo prodotto venissero presentate prove della sua sicurezza e veniva assegnato proprio alla Food and Drug Administration (FDA) il compito di valutare i presupposti per l'immissione del farmaco in commercio. A seguito della fine della Seconda Guerra Mondiale, scoperte le atrocità commesse nei campi di concentramento anche in nome della scienza, si delineò un principio cardine della RC, ovvero quello di ottenere un esplicito "*consenso informato*" dai partecipanti ad uno studio, concetto poi formalizzato nel Codice di Norimberga (1947), il primo codice deontologico a difesa dei soggetti coinvolti in una sperimentazione clinica⁶. Negli anni Quaranta si assiste anche ad un'innovazione metodologica nella progettazione dei protocolli scientifici, grazie all'introduzione del "*campionamento*

come antipiretico. L'azione antipiretica dell'infuso di foglie di salice, nota ai tempi di Ippocrate, Celso, Plinio, sulla scia dell'azione del chinino, è stata di nuovo segnalata nel 1763 da un abate esperto di botanica ma la salicina viene isolata nel 1828 e da questa successivamente nel 1899 viene sintetizzata l'aspirina, l'acido acetil salicilico, più efficace e meglio tollerato. Per la sua azione antinfiammatoria, antidolorifica ed antifebbrile è tuttora il farmaco più usato nel mondo. Nello stesso anno P. Vuillemin, studiando il comportamento di alcune muffe e l'antagonismo riscontrato nelle culture fra vari batteri, introduce il termine "*antibiosi*" e "*antibioti*". Nel 1796 Edward Jenner (1749-1823), scopre il principio della vaccinazione come misura preventiva contro il vaiolo, rendendo possibile il controllo di questa malattia e gettando le basi dell'immunizzazione moderna. Nel 1895 viene annunciata da W.C. Roentgen la scoperta dei raggi X capaci di rendere visibili, come su una fotografia, alcuni corpi opachi come ad esempio le ossa. È l'inizio della diagnostica per immagini, che esploderà nella seconda metà del XX secolo, e, quasi contemporaneamente, di una nuova possibile terapia, la radioterapia inizialmente usata per nevi e tumori cutanei."

⁶ Art.1 del Codice di Norimberga: "*la persona coinvolta dovrebbe avere la capacità legale di dare il consenso, e dovrebbe quindi esercitare un libero potere di scelta, senza l'intervento di qualsiasi elemento di forzatura, frode, inganno, costrizione, esagerazione o altra ulteriore forma di obbligo o coercizione; dovrebbe avere, inoltre, sufficiente conoscenza e comprensione dell'argomento in questione tale da metterlo in condizione di prendere una decisione consapevole e saggia*".

randomizzato”, un metodo in grado di garantire la casualità delle estrazioni, e quindi assicurare uniformità e confrontabilità dei gruppi di soggetti trattati nello studio (Bacchieri et al, 2004). Negli Anni Cinquanta, la RC costruisce impianti metodologici adatti a fornire verifiche attendibili dei diversi approcci terapeutici e beneficia di un’ulteriore innovazione, ovvero *“l’utilizzo del placebo”* (Beecher, 1955), una sostanza priva di qualsiasi azione farmacologica, che viene messa a confronto con i veri trattamenti, per verificare se l’efficacia del trattamento dipende dal trattamento oggetto di studio, o se il risultato è influenzato da fattori soggettivi del paziente (es. rassicurazione di aver ricevuto un intervento terapeutico). A seguito di queste innovazioni vengono ulteriormente formalizzati i diritti dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni nella Dichiarazione di Helsinki (1964) e nella Convenzione di Oviedo (1997). Nel 1982 viene elaborata dal Council for International Organizations of Medical Sciences, in collaborazione con l’Organizzazione mondiale della sanità (OMS-WHO), la prima edizione delle International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, e nel 1990 si raggiunge, con la International Conference on Harmonization (ICH), un accordo tra le principali industrie farmaceutiche e le agenzie governative dei farmaci di Europa, Giappone e Stati Uniti, per condurre gli studi clinici nei diversi Stati secondo norme comuni. L’anno seguente vengono emanate le *Good Clinical Practice* (GCP - Norme di buona pratica clinica), via via recepite dalle singole legislazioni nazionali, e finalizzate a promuovere la qualità della RC, utilizzando al meglio le risorse disponibili, e a garantire la sicurezza dei soggetti partecipanti (Oldani, 2008).

La figura n. 1 riassume i disegni di studio applicabili nella costruzione di un protocollo scientifico di RC (Grimes et al., 2002). La prima grande distinzione deriva dall'attiva assegnazione o meno di un intervento al paziente (nuovo farmaco, nuovo dispositivo o nuova tecnica chirurgica): in caso affermativo si parla di studi sperimentali (o studi interventistici), nell'altro caso si tratta di studi osservazionali. Gli studi sperimentali possono essere suddivisi in "controllati" nel caso in cui sia previsto un gruppo di confronto, a cui non viene assegnato l'intervento oggetto di studio, e "non controllati". A loro volta gli studi controllati possono essere "randomizzati" o "non randomizzati" a seconda del metodo di selezione scelto per distribuire i pazienti al gruppo di trattamento o al gruppo di controllo. Negli studi osservazionali, il ricercatore si limita ad osservare gli eventi nei gruppi di studio, senza influenzarne il comportamento con la somministrazione di interventi dall'esterno. Sono quindi utili per studiare la frequenza di malattia/condizioni ma anche esaminare l'associazione tra fattori di rischio ed esiti. Gli studi osservazionali possono essere descrittivi o analitici. Gli studi descrittivi, come il Case Study o i report di serie di casi, sono sempre retrospettivi (cioè ricerche di archivio su documentazione clinica già esistente, quali cartelle cliniche ospedaliere/ambulatoriali, database amministrativi etc.) e non hanno un gruppo di confronto. Gli studi analitici presentano sempre un gruppo di confronto (controllo), e si distinguono in studi longitudinali (cioè che studiano il fenomeno nel tempo) di coorte (sia prospettici che retrospettivi; seguono le persone nel corso della sperimentazione, dall'esposizione ai risultati, valutano i fattori di rischio e la prognosi di

una malattia), studi longitudinale caso-controllo (sono solo retrospettivi; risalgono dal risultato all'esposizione, valutano i fattori di rischio di una malattia) e gli studi trasversali (o cross-sectional; un'istantanea di una malattia in una popolazione in un particolare momento, misurano sia l'esposizione che l'esito e non permettono di trarre conclusioni di tipo causale).

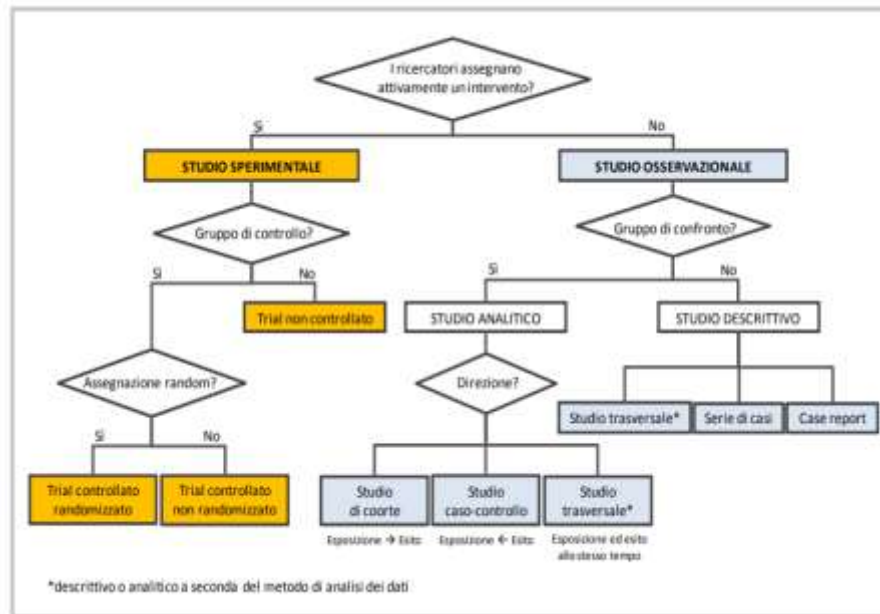


Figura 1: Cartabellotta N., (2010) Pillole di metodologia della ricerca, Disegni di studio, p.16

Lo sviluppo di nuovi farmaci rientra nella tipologia di studi sperimentali (*Clinical Trials*) e l'iter di scoperta di una nuova molecola per uso umano (Figura n.2) è uno dei più presidiati dalle autorità. La procedura è stata delineata soprattutto grazie ad un emendamento del già citato Federal Food, Drug and Cosmetic Act del 1938, (c.d Legge Harris-Kefauver), che stabiliva un processo lungo e complesso, basato su fasi sequenziali, per ricevere l'autorizzazione alla commercializzazione di un prodotto (Nwaka S. et al., 2003).

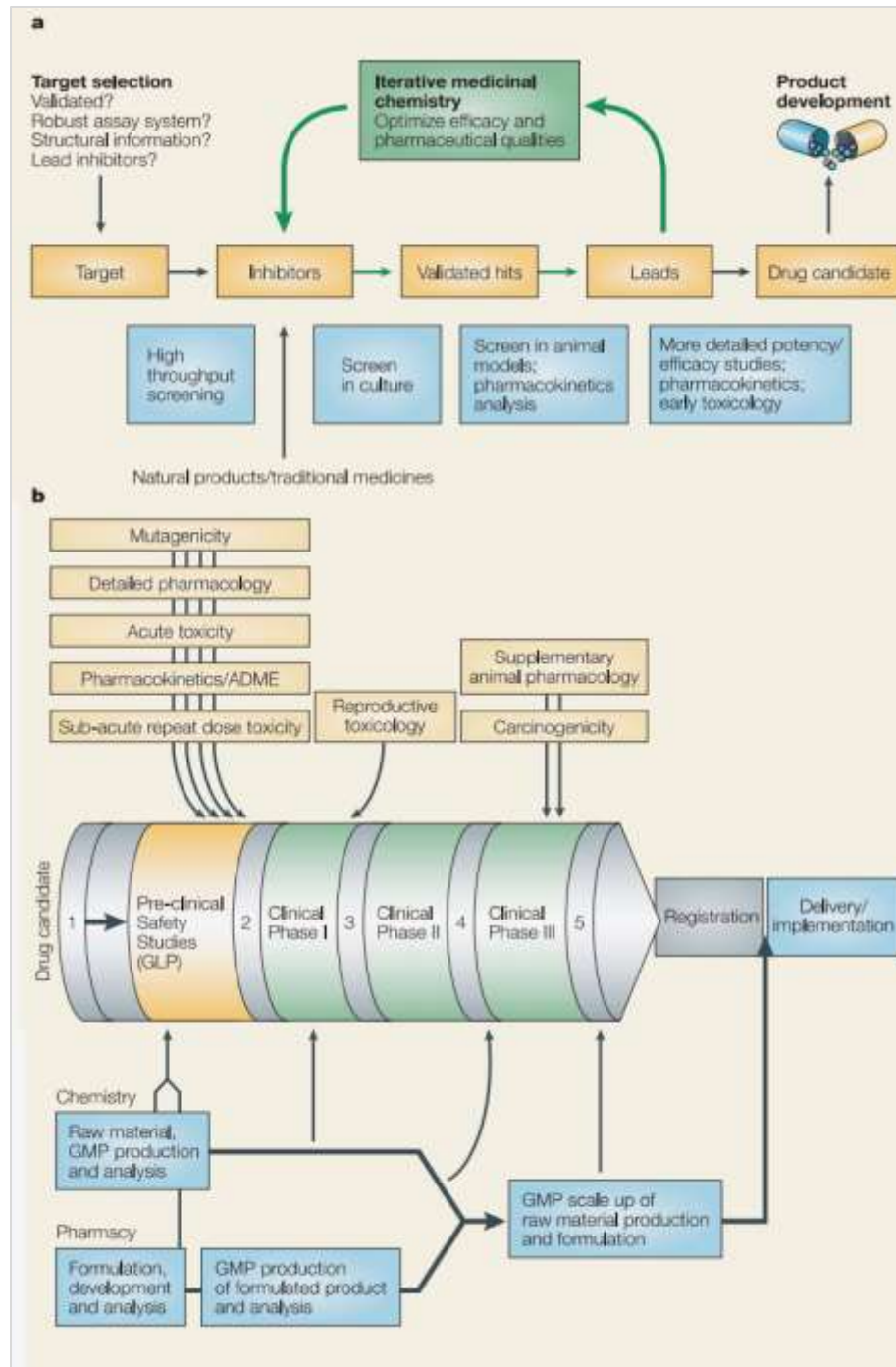


Figura 2: Nwaka S. e Ridley R.G., (2003), Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships, Nature Reviews Drug Discovery 2, pp. 919-928

Il processo di sviluppo di un farmaco (Lipinsky et al., 1997) inizia con la fase di ricerca di base detta “*Discovery and Development*” e ha l’obiettivo identificare le molecole potenzialmente attive, che possono essere testate negli step successivi. È una fase con un elevato tasso di fallimento e strutturata in tre sotto-fasi:

- *target-to-hit*: per target o bersaglio farmacologico si intende l’elemento o il meccanismo biologico su cui intervenire per modificare il percorso di una malattia. In questa fase vengono svolti dei test su grandi librerie di entità chimiche, con l’obiettivo di identificare quel gruppo di molecole potenzialmente attive (hit), in grado di interagire con il target (Tommasi, 2004);

- *hit-to-lead*: in questa fase ciascuna molecola hit viene testata e solo la più promettente (lead) verrà sviluppata nelle fasi successive;

- *lead optimization*: la molecola lead viene sintetizzata e in questa fase si richiede l’autorizzazione all’avvio dei test preclinici.

La seconda fase è detta dello sviluppo preclinico, e segna il passaggio dell’identificazione delle nuove molecole mediante saggi biologici in vitro a ricerche in vivo, ovvero su animali. Lo scopo di questa fase è studiare la sicurezza, tollerabilità e tossicità per arrivare a delineare la dose (quantità di farmaco a unità di peso corporeo del paziente) e del tipo di somministrazione da usare (orale, intravenoso, intramuscolare, topico ecc.). Tutti questi studi sono condotti all’interno e sotto il diretto controllo dell’industria farmaceutica, e sono svolti in osservanza delle cosiddette buone procedure di laboratorio (Good Laboratory Practices,

GLP). La documentazione generata da questa fase è quella necessaria per richiedere agli organismi regolatori e di controllo l'autorizzazione per gli studi clinici sull'uomo⁷.

L'autorizzazione dell'autorità sancisce l'avvio della terza fase del processo di sviluppo di un farmaco, ovvero la sperimentazione o RC, e i test su soggetti umani vengono scanditi da quattro sottofasi⁸:

- Fase I: talvolta preceduta a sua volta da un'ulteriore fase preliminare detta Fase 0, scopo di questa prima fase è di sperimentare il principio attivo sull'uomo (volontari sani, ma anche su pazienti se affetti da patologie oncologiche per i quali l'unica alternativa disponibile è la cura palliativa), per periodi brevi, con lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza, della farmacocinetica, della farmacodinamica di un prodotto e identificare la massima dose tollerata del medicinale. Questa fase solitamente richiede da un anno a un anno e mezzo, e necessita dai 50 ai 100 soggetti. Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (profilo beneficio/rischio) allora può passare alle successive fasi della sperimentazione.

- Fase II: detta anche terapeutica-esplorativa, questa fase indaga l'attività terapeutica del potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. Questa

⁷ Negli USA l'autorità è la Food and Drug Administration (FDA) mentre in Europa è la European Medicines Agency (EMA)

⁸ <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-nasce-un-farmaco>

fase serve inoltre a comprendere quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri considerati indicatori della salute del paziente.

- Fase III: detta terapeutica-confermatoria, questa fase prevede l'arruolamento di centinaia o migliaia di pazienti. L'efficacia del farmaco sui sintomi, sulla qualità della vita o sulla sopravvivenza è confrontata con un placebo (sostanza priva di efficacia terapeutica), con altri farmaci già in uso, o con nessun trattamento.

- Fase IV: il completamento delle prime tre (fasi I-III) conduce alla commercializzazione del prodotto, previa approvazione delle Autorità di controllo; una volta iniziata la commercializzazione, il farmaco è comunque costantemente tenuto sotto osservazione (farmacovigilanza), per valutare l'efficacia ma soprattutto la tollerabilità su larga scala in condizioni molto vicine alla realtà (ad es. su pazienti che assumono altre terapie concomitanti). Le aziende farmaceutiche conducono spesso questi studi per confrontare l'efficacia o la tollerabilità del nuovo farmaco rispetto ad altri composti in commercio.

Il tempo di sviluppo di un nuovo farmaco considerando tutte le fasi, dal laboratorio alla fase clinica, si aggira quindi tra i 10 e i 15 anni, di cui circa 6-7 vengono spesi nelle Fasi I, II e III di sviluppo clinico (Giardina G., 2001). Studi recenti (Di Masi et al., 2016) hanno stimato che la probabilità di successo clinico, ovvero la probabilità che un farmaco selezionato per i test venga alla fine approvato per eventuale

commercializzazione, sia pari all'11,83%. Sommando i costi di ricerca e sviluppo sostenuti nella fase di ricerca di base e di ricerca pre-clinica, si rileva che la spesa aggregata per lo sviluppo di un nuovo farmaco è pari a \$1.098 milioni; i costi della fase clinica invece sono pari a \$1.460 milioni; pertanto sviluppare un nuovo farmaco negli anni 2000-2010, esige un investimento in ricerca pari ad un totale di \$2.558 milioni (Di Masi et al., 2016). Il confronto di queste analisi dei costi⁹ nel lasso di tempo compreso fra il 1970 e il 2010, ha registrato un trend crescente sia nella fase preclinica che in quella clinica (Figura 3).

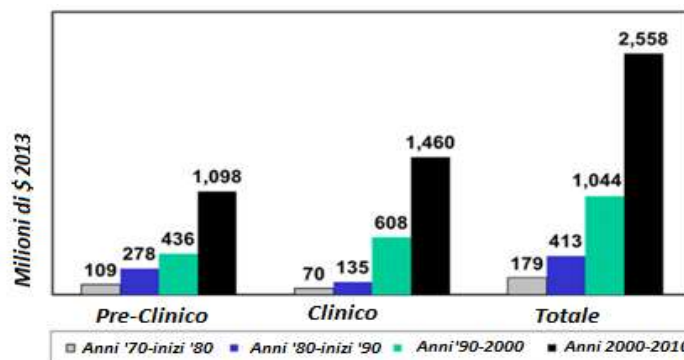


Figura 3: Trend dei costi per lo sviluppo di un nuovo farmaco, fase preclinica, clinica e totale; DiMasi et al., 2016

Considerando che il brevetto su una nuova invenzione dura 20 anni a partire dalla nascita della molecola, ma il suo uso commerciale inizia solo dopo 10-15 anni di studi, si comprende come l'azienda farmaceutica abbia un ritorno di investimento compreso fra i 5 e i 10 anni.

⁹ Costo medio per lo sviluppo di un farmaco (inclusi i costi dei fallimenti)

Alla luce degli ingenti investimenti sopra citati, si afferma sempre di più l'esigenza di assicurare una stretta collaborazione tra le industrie farmaceutiche, autorità regolatorie e mondo accademico per identificare tecniche e modelli in grado di efficientare il processo di sviluppo dei nuovi farmaci ed evitare inutili dispendi di risorse.

2.2. LA RESEARCH GOVERNANCE COME ESPRESSIONE DEL NEW PUBLIC MANAGEMENT E DELLA PUBLIC GOVERNANCE

La ricerca sanitaria¹⁰, intesa come insieme di attività finalizzate alla produzione di innovazione e miglioramento nei processi di salute, anche attraverso la definizione di nuovi strumenti per la prevenzione, la diagnosi e cura o il loro aggiornamento, è un'attività a capo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), fondamentale per garantire ai cittadini una sanità efficiente e rispondente ai reali bisogni di assistenza e cura del Paese (PNRS 2017-2019). La motivazione per cui è auspicabile condurre la ricerca sanitaria è triplice (PNRS 2017-2019): si registrano dei benefici clinico-sanitari (miglioramento delle prospettive terapeutiche grazie all'accesso a terapie innovative non disponibili sul mercato; migliore qualità dell'assistenza, perché l'attività di RC permette un confronto continuo con le strutture sanitarie di eccellenza, anche a livello internazionale). Ci sono poi dei benefici di tipo

¹⁰ OECD, 2002, Manuale di Frascati: La "Ricerca Sanitaria" o "Ricerca Clinica", in inglese "Health Research", "Medical Research" o "Clinical Research", comprende, nella definizione più comune, una categoria ampia di attività relative sia alla ricerca biomedica (di base ed applicata, detta traslazionale) sia a quella sui servizi sanitari (inclusa quella di carattere socioeconomica) e sulle politiche sanitarie.

scientifico, culturale e formativo, in termini di accresciuto prestigio delle strutture che ne sono protagoniste (aspetto molto apprezzato dall'utenza che a queste strutture si rivolge per ricevere assistenza) e dia migliore formazione e selezione del personale (la fama del centro attira sia i migliori giovani da formare che scienziati e clinici di valore già formati). Infine, la ricerca sanitaria innesca un principio virtuoso di tipo economico, grazie alla capacità di attirare gli investimenti privati e promuovere un approccio metodologico in grado di revisionare in modalità critica i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), per un conseguente impatto positivo sulla sostenibilità di tutto il sistema sanitario.

Alla luce di quanto esposto, si potrebbe quindi affermare che la ricerca sanitaria possa essere interpretata come quella attività, la cui mission è la creazione del cosiddetto *“public value”*, ovvero il valore pubblico sviluppato nel sistema economico di riferimento, grazie alla produzione di risultati oggettivamente validi per gli stakeholder (Moore, 1995).

Come abbiamo già avuto modo di affermare infatti, la ricerca sanitaria persegue un progresso scientifico e tecnologico non fine a sé stesso, ma volto al miglioramento dell'assistenza, delle cure e dei servizi.

Di conseguenza, la governance della ricerca¹¹ ambisce ad efficientare l'utilizzo delle risorse sanitarie pubbliche, per incrementare

¹¹ PNR 2017-2019, p.8: *“Per governance della ricerca si intende l'insieme delle regole che debbono definire un programma di ricerca, contribuire a monitorare il suo sviluppo e consentire la valutazione dei risultati ottenuti rispetto a quelli ipotizzati, oltre alla loro valorizzazione e diffusione. Nel caso specifico il Servizio sanitario pubblico (regionale o nazionale) deve tenere conto, oltre che della corretta distribuzione delle risorse, anche delle*

significativamente la salute, le aspettative e la qualità di vita dei propri cittadini, stabilire una proficua collaborazione tra tutti gli stakeholder coinvolti nel processo e facilitare la formazione di network di ricerca con l'obiettivo di accrescere le competenze di ricerca degli operatori del Servizio Sanitario. Tutti questi obiettivi richiamano chiaramente i principi della gestione moderna della res publica, quali la funzionalità, l'efficacia, e l'efficienza.

La funzionalità della *Research Governance* si esprime nell'impegno ad una corretta identificazione delle priorità su cui disegnare i progetti di ricerca, sulla base gli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale (PSN) e del Patto della Salute, avendo cura di valutare la ricaduta in termini d'impatto delle nuove conoscenze prodotte sulla salute e sulle pratiche cliniche.

Il perseguimento dell'efficienza ed efficacia si esplica nel cercare di assicurare un'adeguata distribuzione delle risorse, sulla base di una opportuna valutazione dell'appropriatezza dei progetti in relazione all'organizzazione delle strutture dove devono essere condotte le ricerche, e di diffondere e valorizzare i risultati degli studi (PNRS 2017-2019). Un adeguato monitoraggio amministrativo dovrà quindi fornire informazioni su quanti progetti sono stati finanziati, quanti sono arrivati a termine nei tempi previsti o in ritardo, quanti pazienti sono stati arruolati e quanto i costi previsti sono stati rispettati (Weiss, 2007). I principi di efficacia e di efficienza della *Research Governance* si

opportune ricadute in termini d'impatto delle nuove conoscenze prodotte sulle pratiche cliniche e sul governo dell'innovazione".

applicano all'intero sistema delle Amministrazioni Pubbliche e delle reti interistituzionali coinvolte (dai Ministeri, alle Regioni, dalle Strutture Sanitarie alle Università, dalle istituzioni nazionali a quelle europee, ecc.) che finanziano, gestiscono e sono parte attiva dell'intero processo di ricerca. Come previsto dalla Public Governance, è auspicabile che le diverse entità, pubbliche e private, coinvolte nella ricerca sanitaria interagiscano in un contesto collaborativo, per poter efficientare al massimo le conoscenze, raggiungere i risultati sperati, ed evitare duplicazioni e sovrapposizioni.

La valutazione del sistema della ricerca sanitaria risulta inoltre alquanto problematica da effettuare a causa della sua ampia articolazione e molteplicità delle figure coinvolte. Probabilmente per questi motivi, nella letteratura internazionale vi sono poche analisi del sistema di finanziamento e di valutazione della ricerca sanitaria (Moses, 2005) nonostante vi sia un'opinione condivisa sulla necessità di verificare che le ricerche vengano svolte nel modo più efficiente, efficace e rapidamente traslabile nell'attività assistenziale (Cooksey, 2006). Ad ogni modo, sulla scia del New Public Management, che prediligeva l'individuazione di metriche quantitative per misurare la produttività del sistema o al più le performance tecniche (Kirkpatrick et al., 2005), è stato introdotto nella maggior parte dei Paesi ad economia avanzata il controllo dell'output, come criterio di valutazione della ricerca sanitaria, senza tener conto dei fattori produttivi utilizzati e delle condizioni necessarie affinché questo tipo di controllo funzioni in modo efficiente. Gli indicatori di verifica utilizzati ancora oggi, pur nella loro imprecisione, sono i classici criteri

bibliometrici: numero di pubblicazioni, Impact Factor e H-index (PNRS 2017-2019). Si sostiene tuttavia che valutare la ricerca esclusivamente mediante il controllo dell'output non sia esaustivo (Hanney, 2004), se non addirittura controproducente (Osterloh, 2016) in quanto induce a sostituire il "*gusto per la scienza*" con un "*gusto per la pubblicazione*". Esiste, infatti, il rischio di premiare aree di ricerca più remunerative in termini di visibilità, spingendo i ricercatori a concentrarsi su temi ed approcci già condivisi dalla comunità scientifica e più facilmente pubblicabili su riviste scientifiche ad alto *impact factor* (Cozzens, 1997) (Croxon et al., 2001).

Altri indicatori che sono stati proposti nel tempo per superare alcune delle criticità sopra citate sono comunque indicatori di input e di output, quali ad esempio il numero di linee guida o raccomandazioni cliniche prodotte ed il numero dei ricercatori rientrati dall'estero (PNRS 2017-2019), lo sviluppo di reti di ricerca internazionali e multidisciplinari e la creazione di nuovi filoni di ricerca (Kingwell, 2003), l'impatto sulla carriera dei ricercatori (Tediosi et al., 2010), l'entità dei finanziamenti pubblici e privati, nazionali e internazionali acquisiti per la RC (PNRS 2017-2019).

Un'altra caratteristica della governance moderna prevede il saper misurare e valorizzare gli outcome, in termini di conoscenza, valore ed impatto sul sistema. Questo aspetto rimane però tra i più ostici da applicare nella research governance poiché stabilire come misurare i risultati della ricerca sanitaria è particolarmente difficile. Come affermato infatti nel Piano Nazionale della Ricerca Sanitaria del

Ministero della Salute (PNRS 2017-2019, p.10) - Direzione generale della ricerca e della innovazione in sanità – *“la ricerca produce in primo luogo cultura e conoscenza, già di per sé difficilmente quantificabili, ma soprattutto incentiva alla formulazione di problemi e quesiti, di diversa natura e interdisciplinari, e struttura un metodo scientifico di approccio ai problemi, una abitudine alla analisi sistematica sulla letteratura esistente e obbliga ad un confronto produttivo”*. Oltre alla produzione e la diffusione della conoscenza, si possono elencare, quali elementi rilevanti per la determinazione dell’outcome, anche l’aumento della capacità del sistema di condurre ricerca di qualità, il coinvolgimento degli stakeholders ed il potenziamento delle loro capacità di prendere decisioni informate su questioni inerenti alla salute pubblica e/o individuale, l’impatto sulla salute, l’impatto sull’erogazione dei servizi e sul sistema sanitario, l’impatto sulla società e l’economia (Greenhalgh, 2016). Per tutti gli outcome citati, le difficoltà di misurazione e valorizzazione ne stanno precludendo la diffusione, lasciando ancora ampio spazio ai criteri bibliometrici, quali mezzi di valutazione del sistema. Per questo motivo, nei prossimi paragrafi si approfondirà maggiormente il tema dell'efficienza ed efficacia del sistema amministrativo, partendo da un’indagine sulle risorse finanziarie disponibili per la RC. Lo studio permetterà di introdurre una riflessione sulle motivazioni che impediscono uno strutturato monitoraggio sull’utilizzo delle risorse e sugli *output* nella ricerca.

2.3 ACCOUNTABILITY DELLA RC IN ITALIA

Nel panorama degli studi sul sistema di finanziamento, sulla valutazione e sul modello di governance del settore ricerca sanitaria/clinica in Italia, è possibile citare in primo luogo un progetto di ricerca condotto dal Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale CERGAS (Tediosi et al., 2010). Lo studio ha evidenziato una oggettiva difficoltà a fornire una fotografia completa dei finanziamenti pubblici e privati per la sola ricerca sanitaria, a causa dei dati incompleti e disponibili solo a livello aggregato¹². Secondo lo studio, il finanziamento della ricerca ammonta a circa 1,88 miliardi annui, e le fonti di finanziamento sono tre (Tabella 1): pubbliche, private no profit e private profit.

Il finanziamento privato no profit deriva da donazioni di associazioni di pazienti, società scientifiche, fondazioni bancarie, e fondazioni quali Fondazione AIRC, Fondazione Telethon, LILT, Sclerosi Multipla, etc. I finanziamenti pubblici provengono da fondi del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica (MIUR), dall'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), dalle Regioni e dal 5 per mille dell'IRPEF ad enti di ricerca. Questo

¹² L'analisi della banca dati dell'OCSE su Scienza, Tecnologie e Ricerca e Sviluppo (OECD Science, Technology and R&D statistics), aggrega ambiti di ricerca molto ampi che non consentono l'identificazione dei dati relativi alla sola ricerca sanitaria. Sul territorio nazionale l'ISTAT effettua rilevazioni focalizzate sulle attività di ricerca e sviluppo di enti pubblici e privati ma non specificatamente sulla ricerca sanitaria.

ammontare è verosimilmente sottostimato per via di alcune voci mancanti (ad esempio manca il dato sul finanziamento delle Regioni).

Erogatore	Natura	Finanziamento	Anno e fonte	Note
Ministero della Salute	Pubblica	€ 301 milioni	2007; Fonte: Ministero della Salute	Comprende la ricerca corrente e finalizzata e ulteriori progetti quali progetto giovani ricercatori, cellule staminali etc.
AIFA	Pubblica	€ 35,5 milioni	2006	Ricerca indipendente sui farmaci
MIUR	Pubblica	€ 80 milioni (a) + € 86 milioni (b)	(a) dato CIVR del 2003 relativo al finanziamento del MIUR alle Università (b) dato 2005 derivato dal bilancio del CNR e riferito al finanziamento da parte del MIUR al CNR stesso	(a) forti limitazioni nella stima perché riferito solo a ricerca nell'ambito delle scienze biologiche e mediche (b) forti limitazioni nella stima perché riferito solo a ricerca svolta dal CNR in medicina, scienze della vita e progettazione molecolare
Regioni	Pubblica	-		Dato non disponibile
5xmille	Cittadini	€ 46,8 milioni (a) + € 37 milioni (b)	(a) dato 2006 fonte: Ministero della salute (b) dato 2006 destinato a	(a) dato relativo al 5xmille destinato gestito da MinSan (b) questo dato non deve essere sommato al totale dato che confluisce nelle principali associazioni e fondazioni non profit che a loro volta erogano fondi per la ricerca sanitaria
Totale pubblico		~ € 586 milioni annui		
Fondazioni bancarie e casse di risparmio	Privato non profit	€ 80 milioni	dato 2006; fonte: associazione Italiana fondazioni bancarie e casse di risparmio	Stima per ricerca in ambito medico e scienze naturali e tecnologia
AIRC/FIRC	Privato non profit	€ 107 milioni	dato 2006; fonte: rapporto annuale	Finanziamenti per progetti di ricerca e borse di studio a ricercatori
Telethon	Privato non profit	€ 33,5 milioni	dato 2008 fonte: rapporto annuale	Destinati a ricerca intramurale ma e finanziamenti esterni
LILT	Privato non profit	€ 3,2 milioni	dato 2007: rapporto annuale	-
Fondazione Italiana Sclerosi Multipla	Privato non profit	€ 3 milioni	dato 2007: rapporto annuale	-
Totale privato non profit		~ € 230 milioni annui		
Imprese farmaceutiche	Privato for profit	€ 1,07 miliardi	dato 2005 fonte: Farmindustria	Dati contrastanti a seconda della fonte usata; Farmindustria indica che 2/3 viene speso in sviluppo e 1/3 in ricerca
Totale privato profit		~ € 1,0 miliardi annui		
Totale complessivo		~ € 1,88 miliardi annui		

Tabella 1: Fonti di finanziamento della ricerca sanitaria in Italia, CER GAS – SDA Bocconi, Tediosi et al., 2010

Il valore del finanziamento dei soggetti privati a scopo di lucro, che sono in prevalenza aziende farmaceutiche, è piuttosto incerto. Secondo Farmindustria, nel 2005, l'investimento in ricerca e sviluppo in Italia è stato pari a 1,07 miliardi di euro di cui 700 per attività di sviluppo, cioè in RC (trial/sperimentazioni), e 300 circa in ricerca (di base). Emerge da questi dati il primo interessante risultato, ovvero che il 57% della ricerca sanitaria è finanziata da imprese private, contro il 31% di finanziamenti pubblici e il 12% di finanziamento no profit (Figura 4). Del finanziamento privato, in particolare, i Clinical Trials ovvero le sperimentazioni su essere umano, contribuiscono alla ricerca sanitaria con un preponderante 41%.

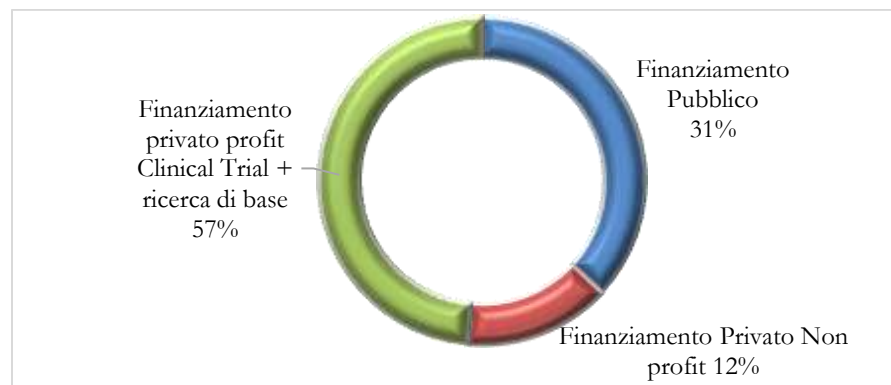


Figura 4: Percentuali di finanziamento della ricerca sanitaria; elaborazione su dati CERGAS – SDA Bocconi, Tediosi et al., 2010

Studi più recenti (Cavazza et al., 2019) hanno tuttavia sottolineato il fatto che il finanziamento stimato dallo studio CERGAS, include studi di ricerca in ambito sanitario in senso generico, includendo quindi non solo studi clinici (studi di tipo traslazionale, sperimentale e

osservazionale) ma anche studi preclinici¹³ e soprattutto sanitari non clinici (es. studi sui servizi sanitari e su aspetti organizzativi e manageriali dell'attività clinica). Lo studio condotto da Cavazza et al. (2019), a quasi 10 anni di distanza dal precedente studio Tediosi et al. (2010), rileva una sostanziale immutazione del contesto: i soggetti finanziatori sono sempre soggetti pubblici internazionali e nazionali, soggetti privati for profit e no profit. Lo studio tuttavia impregiosisce l'analisi identificando anche i soggetti target dell'impiego di tali risorse, ovvero coloro che svolgono attività di RC: enti ospedalieri, gruppi cooperativi di ricercatori, centri di ricerca. Altra caratteristica della ricerca sanitaria evidenziata dallo studio del 2019, è il fatto che nell'ultimo decennio sia rimasta sostanzialmente invariata la frammentazione delle informazioni, soprattutto a livello di enti pubblici, e persiste la difficoltà nel ricostruire i flussi di finanziamento, rendendo di fatto impossibile stimare con certezza l'ammontare dei finanziamenti per la RC¹⁴. Il finanziamento della RC sponsorizzata dalle

¹³ In Italia, la ricerca preclinica, pur rappresentando la base per ogni possibile implementazione clinica, è prevalentemente di competenza del Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR) o di altri Enti di ricerca. La ricerca sanitaria nella fase clinica invece è di competenza del Ministero della Salute da cui riceve le risorse allocate dallo Stato, e utilizzabili per migliorare e promuovere l'assistenza sanitaria dei propri cittadini.

¹⁴ Cavazza, et al. (2019) La ricerca clinica in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema, Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia - Libro Bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale, EDRA S.p.A, pp. 2-5: *"... si sono dapprima individuate e analizzate le informazioni fornite da tali soggetti attraverso canali istituzionali quali letteratura scientifica e, soprattutto, siti web. In caso di informazioni mancanti o incomplete, si è proceduto a contattare direttamente gli enti individuati attraverso la somministrazione di una griglia di rilevazione dei flussi di finanziamento erogati o ricevuti. Il riscontro da parte dei soggetti no profit e degli enti che svolgono ricerca clinica è stato scarso: la principale ragione evocata per il mancato feedback è l'assenza di tali informazioni o la necessità di elaborarle attraverso procedure complesse e dispendiose in termini di tempo" ... "I dati sulle organizzazioni no profit sono troppo incompleti per essere inclusi in una rappresentazione di sistema.... Solo due organizzazioni no profit hanno fornito dati specifici: l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus e la Fondazione*

imprese farmaceutiche viene desunta da indagini condotte dal settore consulenziale-industriale (Farindustria e EY Advisory, 2018), grazie alle quali si può affermare che il contributo delle aziende private alla RC è rimasto essenzialmente invariato nel corso dell'arco temporale considerato nello studio¹⁵, con delle variazioni intorno al 2% tra il 2016 e il 2018. Il trend è confermato anche da report successivi (Farindustria, 2019). L'impostazione della ricerca ha delineato un quadro dei finanziamenti ancora più "sbilanciato" rispetto al quadro ricostruito nel 2010. Nel 2017 infatti i dati dicono che quasi il 96% della RC proviene dalle industrie farmaceutiche e che il finanziamento pubblico nazionale, ovvero del Ministero della Salute e di AIFA, è pari solamente al 1%; il restante 3% è dato dal finanziamento dei cittadini attraverso la formula del 5 per mille, fondazioni bancarie ed enti Europei e sovranazionali (Figura 5).

Gli autori stessi di questo studio hanno sottolineato i limiti di questi risultati, rimarcando l'estrema eterogeneità e frammentarietà delle fonti di finanziamento, la scarsità di dati a disposizione e la mancanza di una solidità metodologica nella raccolta dei flussi di finanziamento che ne permettono l'aggregazione e la comparazione.

Telethon."... "È poi da segnalare che non è stato possibile attribuire il flusso di finanziamento garantito dai programmi Europei Horizon 2020 o FP7 per ciascun singolo anno considerato, in quanto impossibile identificarne le specifiche assegnazioni nel corso degli anni coperti dai singoli progetti. Si è quindi proceduto ad allocare tali finanziamenti negli anni di copertura dei progetti a quote costanti."

¹⁵ Lo studio prende in considerazione il quinquennio 2014-2018.

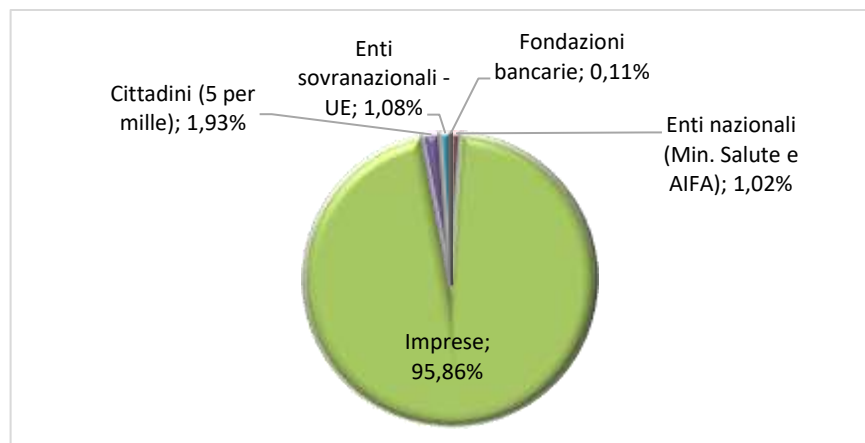


Figura 5: Percentuali degli studi sulla base dei finanziatori; rilevazione ed elaborazione del CERGAS – SDA Bocconi su dati Cavazza et.al (2019)

È innegabile che la research governance in Italia soffra di una carenza di informazioni nei propri flussi finanziari, dettati presumibilmente da una carente cultura del dato economico-finanziario più che da una mancanza di trasparenza da parte degli enti coinvolti (Cavazza et.al 2019). Da questa situazione si potrebbe pertanto dedurre che, almeno nel settore della RC, la modernizzazione della Pubblica Amministrazione non ha raggiunto la propria maturità per quanto riguarda l'*accountability*. È verosimile che la gestione dei finanziamenti negli Enti pubblici segua ancora di fatto una logica forse più affine alla contabilità finanziaria anziché alla contabilità economico-patrimoniale, introdotta formalmente nelle Pubbliche amministrazioni sotto l'impulso del New Public Management degli anni Novanta.

Una volta poste le basi per una contabilizzazione sistematica dei dati, superate le criticità quali i rischi di doppia contabilizzazione o al contrario di mancata registrazione di circuiti di finanziamento,

raggiunta una maggiore consapevolezza e visione di insieme, il governo della RC potrebbe essere pronto a fare valutazioni sulle modalità di utilizzo delle proprie risorse, sulla corrispondenza tra attività svolte ed output, valutati sia in termini di quantità che di qualità delle prestazioni erogate. In altre parole, sarà possibile introdurre indicatori e metodi di valutazione alternativi ai criteri bibliometrici e verrà aperta la strada ad un nuovo modello di governance della ricerca, più fedele ai principi fondatori della New Public Governance e della Public Governance.

2.4 RECENTI TENTATIVI DI MODERNIZZAZIONE DELLA PA

2.4.1 Centralizzazione della governance della ricerca

Per far fronte alla frammentazione delle informazioni e dei flussi finanziari, discussa nel precedente paragrafo, alcuni paesi Europei come l'Inghilterra, la Francia e la Germania stanno cercando di istituire meccanismi più forti di coordinamento per la ricerca sanitaria attraverso la creazione di agenzie nazionali per la ricerca (Tediosi et al., 2010): l'obiettivo ultimo è quello di indirizzare verso un unico Ente tutta la gestione dei vari programmi di ricerca sanitaria. Anche l'Italia si sta avvicinando a questo modello di governance, anche se si trova ancora in una fase preliminare della transizione. Al fine di potenziare la ricerca svolta da università, enti e istituti di ricerca pubblici e privati, soprattutto di base e traslazionale, la legge di bilancio 2020 (L. 160/2019: art. 1, co. 240-248 e 250-252) ha istituito *l'Agenzia Nazionale per la Ricerca* (ANR), sottoposta alla vigilanza della Presidenza del Consiglio e del Ministero (ora, a seguito del D.L. 1/2020-L. 12/2020)

dell'Università e della Ricerca, dotata di autonomia statutaria, organizzativa, tecnico-operativa e gestionale. Obiettivi della neo-istituita Agenzia sono il coordinamento di università, enti e istituti di ricerca pubblici, incrementando la sinergia e la cooperazione tra di essi e con il sistema economico-produttivo, pubblico e privato; la promozione e finanziamento di progetti di ricerca da realizzare in Italia, altamente strategici per lo sviluppo sostenibile e l'inclusione sociale; la valutazione dell'impatto dell'attività di ricerca, tenendo conto della Mission dell'ANVUR di incrementare l'economicità, l'efficacia e l'efficienza del finanziamento pubblico nel settore, nonché di attrarre finanziamenti provenienti dal settore privato; la definizione di un piano di semplificazione delle procedure amministrative e contabili relative ai progetti di ricerca, nonché l'agevolazione di processi di internalizzazione delle attività di ricerca.

Gli organi costitutivi dell'ANR sono:

- il Direttore, nominato con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri e scelto dallo stesso nell'ambito di una rosa di 25 nominativi, preventivamente selezionati da una Commissione di valutazione¹⁶, tra studiosi, italiani o stranieri, di elevata qualificazione scientifica e profonda conoscenza del sistema della ricerca in Italia e all'estero;

¹⁶ La Commissione di valutazione è composta da 5 membri di alta qualificazione scelti, rispettivamente, uno dal Ministro dell'università e della ricerca, uno dal presidente del Consiglio direttivo dell'ANVUR, uno dal vice-presidente del Comitato di esperti per la politica della ricerca (CEPR), uno dal presidente dell'European Research Council, e uno dal presidente dell'European Science Foundation.

- il Comitato Direttivo, composto da 8 membri, anche in questo caso selezionati tra studiosi, italiani o stranieri, di cui uno è scelto dal Ministro dell'università e della ricerca, uno dal Ministro dello sviluppo economico, uno dal Ministro della salute, uno dal Ministro per l'innovazione tecnologica e la digitalizzazione, uno dalla Conferenza dei rettori delle università italiane (CRUI), uno dal Consiglio universitario nazionale (CUN), uno dalla Consulta dei Presidenti degli enti pubblici di ricerca e uno dall'Accademia dei lincei;

- il Comitato Scientifico che vigila sul rispetto dei principi di libertà e autonomia della ricerca scientifica ed è composto da 5 membri nominati dal direttore;

- il Collegio dei Revisori dei Conti che svolge le funzioni di controllo amministrativo e contabile ed è composto da 3 membri effettivi e 2 supplenti, nominati con decreto del Ministro dell'università e della ricerca. Un membro effettivo, che assume le funzioni di Presidente, e un membro supplente sono designati dal Ministro dell'economia e delle finanze.

Al fine di potenziare la ricerca, la Legge di bilancio 2020 ha autorizzato, la spesa di 25 milioni di euro per il 2020, 200 milioni per il 2021 e 300 milioni a decorrere dal 2022¹⁷. A seguito dell'emergenza Coronavirus

¹⁷ In Italia la ricerca pubblica è finanziata principalmente dal cosiddetto Ffo, ovvero Fondo di finanziamento ordinario, che assegna la maggior parte dei fondi alle università sia su base storica che in base alle valutazioni di enti come l'Anvur, e in secondo luogo dai cosiddetti finanziamenti contrattuali, tra cui i Prin (Progetti di rilevante interesse nazionale) e i Firb (Fondo per gli investimenti della ricerca di base).

(COVID-19), è stato istituito un Fondo per le esigenze emergenziali degli enti di ricerca e sono state introdotte disposizioni per garantire la continuità della governance degli stessi (D.L. 18/2020, art. 100, co. 1).

2.4.2 Gestione del personale di ricerca

Per quanto riguarda la gestione del personale, al fine di garantire e promuovere il miglioramento della qualità e dell'efficienza dell'attività di ricerca sanitaria e di consentire un'organica disciplina dei rapporti di lavoro del personale del settore, l'Italia ha adottato misure prevalentemente su due fronti. In primo luogo si è investito sull'assicurare un'alta professionalità del personale di ricerca, intervenendo sul cosiddetto fenomeno della *"fuga dei cervelli"*: il decreto-legge crescita (n. 34 del 2019) e il decreto fiscale 2019 (n. 124 del 2019), nascono con l'ambizione di favorire il rientro dei lavoratori e dei ricercatori in Italia dall'estero, attraverso l'ampliamento delle agevolazioni fiscali. Inoltre, la legge di bilancio n. 205 del 27 dicembre 2017 *"c.d. Piramide della Ricerca"*, art. 1, commi 429-430, permette la stipula di contratti a tempo determinato con ricercatori residenti all'estero, per la durata del relativo progetto di ricerca, risultati vincitori di bandi pubblici competitivi nazionali, Europei o internazionali¹⁸, e permette agli Istituti di ricerca di utilizzare una quota fino al 5 per cento delle disponibilità finanziarie, per stipulare contratti di lavoro subordinato a tempo determinato con ricercatori esteri, la cui

¹⁸ Il costo del contratto grava sui fondi del progetto finanziato con il bando pubblico e il contratto può essere prorogato per il completamento del primo quinquennio subordinatamente alla disponibilità delle risorse finanziarie.

produzione scientifica soddisfatti i parametri stabiliti dal decreto del Ministro della salute¹⁹.

Si è poi intervenuti sulla stabilizzazione del personale precario presso gli enti di ricerca, introducendo disposizioni volte a dar seguito contratti a tempo determinato e indeterminato. L'11 luglio 2019 è stato infatti stipulato tra l'Agenzia per la Rappresentanza Negoziabile delle Pubbliche Amministrazioni (Aran) e le Organizzazioni sindacali il *"Il contratto collettivo nazionale di lavoro 2016-2018 del Comparto Sanità – sezione del personale del ruolo della ricerca sanitaria e delle attività di supporto alla ricerca sanitaria"*, in attuazione della legge di Bilancio del 2018 (legge n. 205 del 27 dicembre 2017, art. 1, commi 422-434.). Il contratto disciplina i due differenti profili del *"ricercatore sanitario, collocato nella categoria D livello D super"* e *"collaboratore professionale di ricerca sanitaria, collocato nella categoria D"*, ossia di tutto quel personale operante nei *grant-office*, negli uffici di trasferimento tecnologico, nelle biblioteche scientifiche, ma anche data-manager, bioinformatici, infermieri di ricerca e le altre figure che concorrono alla realizzazione dei programmi di ricerca²⁰. Con l'applicazione del CCNL i ricercatori del Servizio sanitario nazionale saranno assunti con un contratto a tempo determinato per la durata di cinque anni, prorogabili per ulteriori cinque. Al termine del secondo quinquennio è previsto

¹⁹ Per i parametri far riferimento al decreto 20 novembre 2019, n. 164, art.5, comma 1.

²⁰ <http://www.izslt.it/piramide-della-ricerca-il-nuovo-ruolo-del-personale-della-ricerca-sanitaria-e-delle-attivita-di-supporto-alla-ricerca/>

l'ingresso nei ruoli del SSN²¹. La prima fase di applicazione della legge ha dato la possibilità di assumere a tempo determinato il personale in servizio presso gli Istituti alla data del 31 dicembre 2017, con rapporti di lavoro flessibile instaurati a seguito di procedura selettiva pubblica e con un'anzianità di servizio di almeno tre anni nei precedenti cinque.

Da un punto di vista della valutazione delle performance del personale di ricerca, l'Italia si è dotata di un apposito regolamento recante elementi tecnici di selezione e di valutazione del personale di ricerca sanitaria (Decreto n. 164 del 20 novembre 2019)²².

Secondo il Decreto, la valutazione dei ricercatori sanitari deve essere verificata annualmente²³ e a conclusione dei primi cinque anni di servizio, per valutarne l'eventuale rinnovo sulla base dei seguenti elementi di giudizio:

- a) esiti delle valutazioni annuali riportati nel corso del quinquennio;
- b) indicatori bibliometrici previsti per la partecipazione come responsabile di progetto al bando per la ricerca finalizzata del Ministero della salute per la sezione «*Giovane Ricercatore*» o per la sezione «*Progetti Ordinari clinico-assistenziali*»;

²¹ È doveroso sottolineare che nella stessa legge n. 205 del 27 dicembre 2017, art.1, comma 426 si legge: "L'attuazione di quanto previsto nel precedente periodo è subordinata alla verifica della disponibilità finanziaria nell'ambito delle risorse".

²² DECRETO 20 novembre 2019, n. 164. (19G00167) (GU Serie Generale n.2 del 03-01-2020) – allegato A, entrato in vigore il 18/01/2020.

²³ L'esito negativo della valutazione annuale, per tre anni consecutivi, determina la risoluzione del contratto.

c) report bibliometrico descrittivo (Report, SciVal e Incites), compreso m-Index;

d) eventuali bandi di ricerca competitivi vinti in qualità di responsabile di progetto o collaboratore principale di progetto, di valore pari o superiore a 150.000 euro, oppure aggiudicazione in qualità di responsabile di progetto o coresponsabile di progetto di uno o più bandi di medesimo valore complessivo unitamente ad uno o più brevetti o unitamente all'attivazione di uno o più spin off/startup;

e) relazione redatta dal valutato sull'attività di ricerca svolta, anche in ambito clinico e sperimentale;

f) altre attività di ricerca, comprese quelle in ambito clinico e istituzionale.

Sempre nel Decreto, nell'Allegato A, viene specificato che la valutazione dei ricercatori è compiuta in relazione ai seguenti indicatori:

1. Field Weighted Citation Impact (FWCI) (Elsevier)²⁴
2. percentuale di pubblicazioni in Top Journal Percentiles 10% (Elsevier)

²⁴ Il FWCI indica la qualità degli articoli sulla base del numero di citazioni ottenute dagli stessi rapportato al numero medio di citazioni ottenuto da pubblicazioni dello stesso anno, stesso tipo (paper, review, ecc.) e stessa specialità. Questo indicatore viene monitorato da molteplici anni dal Laboratorio MeS Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa: l'indicatore mostra il FWCI medio dei dirigenti medici, sia ospedalieri che universitari, quale personale aziendale maggiormente dedicato alla ricerca. Un altro indicatore monitorato è il Numero medio di pubblicazioni per dirigente (Report Mes, 2019).

3. percentuale di Documenti Citati (Clarivate)
4. percentuale di Average Publication Percentile (Clarivate)
5. percentuale di pubblicazioni nel primo e secondo quartile del JCR (Clarivate)
6. percentuale di Collaborazioni nazionali e internazionali (Clarivate/Elsevier)

Il ricercatore, entro il penultimo anno del contratto in corso, è tenuto a comunicare alla direzione scientifica degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico²⁵ o alla direzione generale degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali²⁶, l'area specifica di riferimento - coerentemente con il suo ambito di ricerca - presente nei sistemi bibliometrici internazionali di riferimento, separatamente per il fornitore Elsevier e Clarivate. A tal fine è vincolante l'utilizzo del codice Orcid relativo al ricercatore specifico.

Costituisce parametro minimo, ai fini della valutazione pluriennale dei ricercatori, il raggiungimento della media nazionale ridotta del 35% in almeno tre degli indicatori di sopra citati, nonché il superamento di almeno tre dei predetti indicatori rispetto al valore obiettivo da valutare nei tre anni precedenti la conclusione del quinquennio, al

²⁵ Gli IRCCS attualmente riconosciuti dal Ministero della Salute sono in totale 49 dei quali 21 di diritto pubblico e 28 di diritto privato ed effettuano una ricerca che deve trovare necessariamente sbocco in applicazioni terapeutiche negli ospedali.

²⁶ La ricerca sanitaria copre sia l'area di medicina che di veterinaria.

netto di congedi e aspettative, oppure l'aggiudicazione di grant competitivi superiori a 150.000 euro come PI/Co-PI/Collaboratore principale del gruppo.

Ai fini invece dell'ingresso nei ruoli del SSN, costituisce parametro minimo, il raggiungimento della media nazionale in almeno quattro tra gli indicatori, rispetto al valore target, da valutare negli ultimi tre anni del secondo quinquennio, al netto di congedi e aspettative, oppure l'aggiudicazione di:

- a. almeno due grant competitivi di valore economico pari o superiore a 250.000 euro in qualità di PI/Co-PI
- b. almeno un grant competitivo di valore economico pari o superiore a 250.000 euro in qualità di PI/Co-PI e almeno 1 brevetto
- c. almeno un grant competitivo di valore economico superiore ai 250.000 euro in qualità di PI/Co-PI e almeno un'attivazione di spin off/startup.

Sulla valutazione della bontà degli indicatori previsti per i ricercatori sanitari, incombono al momento tutte le critiche tipicamente rivolte all'utilizzo del sistema bibliometrico come metro di valutazione dei risultati della ricerca: si sottolinea in primo luogo il rischio che la peer-review favorisca indirettamente ricerche mainstream a discapito di programmi di ricerca minoritari ed eterortodossi (Lee, 2006), non favorisca la disseminazione libera e gratuita dei risultati della ricerca, in

particolare dei risultati negativi (Fanelli, 2010), si faccia interprete di un approccio competitivo individualistico volto a favorire la carriera del singolo anziché prediligere uno stile collaborativo e a favore l'intero team (Ségalat, 2010). Il passaggio dal mondo della ricerca a posizioni di ruolo sembra rimandare ad un approccio tipicamente statunitense dove il ricercatore, deve provvedere in autonomia alla ricerca dei finanziamenti per portare avanti le proprie ricerche. Nuova è anche l'introduzione, quale misura di valutazione dei risultati della ricerca, del numero di brevetti depositati e della creazione di start up e di spin off, che sembra voler rimandare ad un tentativo di promuovere una ricerca con risvolti pragmatici, in grado di generare un ritorno economico, oltre che di progresso scientifico. In relazione al profilo professionale di collaboratore professionale di ricerca sanitaria²⁷, sono identificate, ai fini della valutazione, le seguenti sei aree di attività:

- a. area gestione dei finanziamenti e dei progetti di ricerca;
- b. area per il trasferimento tecnologico;
- c. area di supporto alla RC e alle attività del comitato etico;
- d. area delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione - ICT;
- e. area per le attività di biblioteca, di documentazione, comunicazione e divulgazione scientifica;
- f. area delle attività tecniche e di laboratorio.

²⁷ Si veda l'allegato 1 della sezione del personale del ruolo della ricerca sanitaria e delle attività di supporto alla ricerca sanitaria del CCNL del comparto sanità

Ai fini della valutazione, per ciascuna delle sei aree di attività, sono state individuate quattro dimensioni e per ciascuna sono stati esplicitati i relativi indicatori di valutazione. Di seguito si riportano per completezza tutti gli indicatori individuati, organizzati per area di riferimento (Tabella 2, Tabella 3, Tabella 4, Tabella 5, Tabella 6, Tabella 7).

Dimensione	Indicatori per area Gestione dei finanziamenti e dei progetti di ricerca
Contribuire al raggiungimento dei risultati della struttura di appartenenza	1) % Progetti selezionati e promossi 2) % Documenti predisposti rispetto a quelli assegnati: accordi di partenariato, documenti; report tecnico-finanziari; piani di spesa 3) % Attività assegnate gestite coerentemente con i regolamenti e le procedure interne 4) N. Progetti selezionati e presentati agli enti finanziatori 5) % di documenti verificati, monitorati e controllati: accordi di partenariato, documenti; report tecnico-finanziari; piani di spesa
Lavorare in equipe ed integrarsi professionalmente e sviluppare senso di appartenenza	1) N. documenti aggiornati, revisionati e predisposti in maniera condivisa con altri uffici 2) % attività svolte a supporto dei colleghi non direttamente correlate a compiti e funzioni assegnate a completamento di attività trasversali a diverse aree 3) N. di note, report, schede di analisi di criticità procedurali, soluzioni proposte, analisi swot
Gestire in maniera efficiente ed efficace i carichi di lavoro assegnati	1) N. Progetti, relazioni e prodotti consegnati nel rispetto delle scadenze 2) % Report/Schede di monitoraggio contabile dei progetti di ricerca con utilizzo di database e ERP

	<p>3) % di documenti utili ai fini della programmazione degli interventi: cronoprogrammi, deadline per progetti, relazioni e prodotti consegnati nel rispetto delle scadenze</p> <p>4) N. proposte per strumenti standard per predisposizione di Report/Schede di monitoraggio contabile dei progetti</p> <p>5) N. di Revisioni linguistiche di testi scientifici / articoli per presentazioni o poster</p>
<p>Conoscere in maniera approfondita tutto il processo legato alla sua attività, gestire, controllare e verificare l'intero progetto/processo</p>	<p>1) % Progetti seguiti in maniera autonoma dalla fase di presentazione alla fase di rendicontazione</p> <p>2) N. Relazioni attività amministrative per gli organi istituzionali dell'ente</p> <p>3) N. Revisioni linguistiche svolte in autonomia di testi scientifici / articoli per presentazioni o poster</p> <p>4) N. proposte di semplificazioni amministrative: nuovi regolamenti e attivazione di procedure interne efficienti</p>

Tabella 2: Indicatori per area gestione dei finanziamenti e dei progetti di ricerca, Decreto 164/2019, Allegato B

Dimensione	Indicatori per area Trasferimento Tecnologico
<p>Contribuire al raggiungimento dei risultati della struttura di appartenenza</p>	<p>1) N. accordi di confidenzialità (Mutual Disclosure Agreement (MDA), bilaterali</p> <p>2) % Non Disclosure Agreement (NDA) unilaterali sottoscritti su numero totale di MDA/NDA inviati;</p> <p>3) % Accordi di Trasferimento di Materiale (Material Transfer Agreement (MTA) sottoscritti su numero totale MTA inviati.</p> <p>4) N. domande di brevetto di priorità depositate</p> <p>5) N. di proposte di domande di brevetti (disclosure form) raccolte (scouting & patenting);</p> <p>6) % progetti innovativi di tutela e valorizzazione dei risultati della ricerca avviati su N. di progetti analizzati e studiati</p> <p>7) % di famiglie brevettuali concesse in licenza su N. di famiglie brevettuali del portafoglio (licensing).</p> <p>8) N. pratiche di archiviazione dati/ documenti, pagamento/incasso fatture, disposizioni e determinazioni</p>
<p>Lavorare in equipe ed integrarsi professionalmente e sviluppare senso di appartenenza</p>	<p>1) N. documenti predisposti in maniera condivisa con altri uffici su indicazione del proprio Responsabile</p> <p>2) N. attività svolte a supporto dei colleghi non direttamente correlate a compiti e funzioni assegnate</p>
<p>Gestire in maniera efficiente ed efficace i carichi di lavoro assegnati</p>	<p>1) N. analisi di mercato e marketing volute a verificare la fattibilità brevettuale</p> <p>2) % NDA + MDA + MTA sottoscritti nel rispetto delle procedure e scadenze</p> <p>3) % di brevetti depositati nel rispetto di procedure e scadenze</p> <p>4) N. corsi di formazione proposti e realizzati dedicati ai ricercatori su materie legate al TT</p>

<p>Conoscere in maniera approfondita tutto il processo legato alla sua attività, gestire, controllare e verificare l'intero progetto/processo</p>	<p>1) N. attività condotte in autonomia/ numero di attività totali assegnate</p> <p>2) N. accordi relativi ad attività di ricerca (accordi di riservatezza, per il trasferimento di materiali di ricerca, di collaborazione scientifica, ecc.)</p> <p>3) % di partecipazione a formazione sul totale proposto</p>
---	---

Tabella 3 Indicatori per area Trasferimento Tecnologico, Decreto 164/2019, Allegato B

Dimensione	Indicatori per supporto alla RC e alle attività del CE
Contribuire al raggiungimento dei risultati della struttura di appartenenza	1) % di attività assegnate svolte in maniera completa/totale attività svolte dalla unità competente 2) % delle attività assegnate e gestite correttamente nel rispetto delle tempistiche programmate 3) % di progetti alla cui parte statistica si è attivamente partecipato 4) N. strumenti di analisi statistica appresi /n. totale di strumenti analisi statistica conosciuti precedentemente 5) N. di richieste interne di consulenza statistica valutate/numero totale di richieste ricevute 6) % di attività assegnate svolte in maniera completa / totale attività svolte dalla struttura competente 7) N. di report con tempistica e analisi degli studi clinici
Lavorare in equipe ed integrarsi professionalmente e sviluppare senso di appartenenza	1) % Partecipazione a riunioni di staff e coordinamento 2) N. Attività svolte a supporto dei colleghi, non direttamente correlate a compiti e funzioni assegnate
Gestire in maniera efficiente ed efficace i carichi di lavoro assegnati	1) N. database progettati o utilizzati 2) % di documenti/report predisposti nei termini previsti. 3) Numero di procedure seguite sul numero totale assegnati 4) N. di documenti e atti amministrativi predisposti
Conoscere in maniera approfondita tutto il processo legato alla sua attività: gestione, controllo e verifica.	1) N. proposte di soluzioni migliorative 2) N. di pratiche portate a termine nei tempi previsti 3) % di partecipazione a corsi sul totale proposto.

Tabella 4 Indicatori per area supporto alla RC e alle attività del CE, Decreto 164/2019,

Allegato B

Dimensione	Indicatori per area delle Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione (ICT)
Contribuire al raggiungimento dei risultati della struttura di appartenenza	1) % database/case report form elaborati/gestiti 2) N. aggiornamenti dei flussi informativi verso Regione e Ministero su totale richiesto 3) N. di i registri, biobanche e altre piattaforme di riferimento progettate/gestite 4) % di strumenti e programmi realizzati/ implementati/ gestiti 5) % dell'aggiornamento dei flussi informativi
Lavorare in equipe ed integrarsi professionalmente e sviluppare senso di appartenenza	1) % di applicazioni utili alla ricerca progettate/implementate 2) N. Attività svolte a supporto dei colleghi, non direttamente correlate a compiti e funzioni assegnate
Gestire in maniera efficiente ed efficace i carichi di lavoro assegnati	1) N. interventi attuati di aggiornamento, upgrading e manutenzione 2) % di compiti/carichi di lavoro portati a termine nelle tempistiche definite 3) N. proposte di soluzioni migliorative e innovative dei sistemi di supporto ai processi di ricerca
Conoscere in maniera approfondita tutto il processo legato alla sua attività, gestire, controllare e verificare l'intero progetto/processo	1) % risposte di innovazione (calcolato Numero risposte/numero domande ricercatori a bisogno di innovazione prodotto) 2) % di processi di innovazione gestiti in autonomia 3) % di corretto adempimento delle procedure svolte in autonomia 4) capacità di partecipare attivamente ad almeno N° ricerca/anno in cui venga sviluppata innovazione tecnologica in progetto di ricerca

Tabella 5 Indicatori per area Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione, Decreto 164/2019, Allegato B

Dimensione	Indicatori per area attività di documentazione, comunicazione e divulgazione scientifica
Contribuire al raggiungimento dei risultati della struttura di appartenenza	1) % attività svolte nel rispetto delle tempistiche e delle scadenze / attività assegnate; 2) N. di report e piani sviluppati per le attività descritte (es. piani di formazione e comunicazione, dissemination plan di progetto); 3) N. di schede predisposte a supporto dei ricercatori per verifica di eleggibilità a bandi o Finanziamenti 4) N. di eventi formativi organizzati / gestiti / promossi
Lavorare in equipe ed integrarsi professionalmente e sviluppare senso di appartenenza	1) N. documenti predisposti in maniera condivisa con altri uffici su indicazione del proprio Responsabile 2) N. attività svolte a supporto dei colleghi, non direttamente correlate a compiti e funzioni assegnate
Gestire in maniera efficiente ed efficace i carichi di lavoro assegnati	1) N. proposte di soluzioni migliorative e di sostegno alla comunicazione interna 2) % di compiti/carichi di lavoro portati a termine nelle tempistiche definite 3) N. modalità operative ottimizzate
Conoscere in maniera approfondita tutto il processo legato alla sua attività: gestione, controllo e verifica.	1) % di attività condotte in autonomia su attività totali assegnate; 2) N di proposte migliorative presentate 3) % di partecipazione a corsi di formazione e aggiornamento sul totale proposto.

Tabella 6 Indicatori per area attività di documentazione, comunicazione e divulgazione scientifica, Decreto 164/2019, Allegato B

Dimensione	Indicatori per attività tecniche e di laboratorio
Contribuire al raggiungimento dei risultati della struttura di appartenenza	1) % attività svolta rispetto alla totalità delle attività previste 2) % di partecipazioni alla stesura di articoli su riviste con IF e di progetti di ricerca 3) % di contributi per aggiornamento/stesura di metodiche e procedure analitiche 4) % di processi di calibrazione, taratura e verifica delle strumentazioni seguiti rispetto alle esigenze della struttura di appartenenza
Lavorare in equipe ed integrarsi professionalmente e sviluppare senso di appartenenza	1) N. attività svolte in maniera condivisa con altre strutture/gruppi di lavoro su indicazione del proprio Responsabile 2) N. attività svolte a supporto dei colleghi non direttamente correlate a compiti e funzioni assegnate
Gestire in maniera efficiente ed efficace i carichi di lavoro assegnati	1) % di esperimenti effettuati nel rispetto delle scadenze 2) % attività svolta rispetto alla totalità delle attività previste dalla ricerca 3) N. di personale per cui si è svolta attività di tutoring/affiancamento
Conoscere in maniera approfondita tutto il processo legato alla sua attività, gestire, controllare e verificare l'intero progetto/processo	1) % di esperimenti seguiti in maniera autonoma dalla fase di stesura del protocollo alla fase di analisi dei risultati. 2) % di corretto adempimento delle procedure analitiche svolte in autonomia 3) N. proposte e attuazione di soluzioni migliorative 4) % di partecipazione a corsi di formazione/aggiornamento sul totale proposto.

Tabella 7 Indicatori per area attività tecniche e di laboratorio, Decreto 164/2019, Allegato B

Il peso della valutazione delle dimensioni anche in questo caso varia a seconda se si tratta di un giudizio per rinnovo del periodo quinquennale o se si tratta di una valutazione per l'ingresso in ruoli del SSN. In entrambi i casi la soglia minima prevista è almeno il 90% del totale.

In riferimento alla valutazione dei collaboratori professionali di ricerca sanitaria non si può non notare come il legislatore abbia evidentemente indirizzato le valutazioni sui risultati che si desidera raggiungere, in termini, per lo più quantitativi, di output di attività che ambisce ad incentivare (es. attività di stesura e revisione articoli, deposito domande di brevetto, attività di formazione etc.) e solo alcuni di outcome (risultati finali conseguiti in relazione agli obiettivi posti e alle risorse utilizzate).

Inoltre è opportuno evidenziare come anche in questo contesto, non sono stati previsti degli indicatori in grado di valorizzare il team invece del singolo collaboratore, che nella realtà, raramente si ritrova a gestire interi processi di lavoro senza collaborare con altri uffici e figure professionali (es. gestione del processo autorizzativo potrebbe coinvolgere non solo il collaboratore oggetto di valutazione ma anche colleghi della segreteria del Comitato Etico, degli Affari generali, del Bilancio, delle Risorse umane, etc).

Un'altra critica che si potrebbe rivolgere all'impostazione data dal legislatore alla gestione del personale di ricerca è che la valutazione proposta dal Decreto, di stabilizzare a tempo indeterminato il personale, di fatto a dieci anni di distanza dall'inizio del rapporto di collaborazione, sembra quasi voler posticipare la questione della

gestione della precarietà, senza prendere in considerazione l'insostenibilità delle condizioni lavorative della ricerca accademica, ormai apertamente documentate anche da prestigiose riviste internazionali quali Science e Nature (The Postdoc: A Special Kind of Hell, Science, 2013; Postdoc mysteries, Science, 2016; Why a postdoc might not advance your career, Nature, 2018). Il rischio che la Pubblica Amministrazione si potrebbe ritrovare a gestire è il tipico fenomeno di investire sulla formazione del personale, le cui competenze e conoscenze verranno poi in realtà assorbite dalle aziende private che assumono queste figure altamente qualificate, lasciando al sistema pubblico l'oneroso compito di ricominciare ogni volta con nuovi collaboratori e impedendo di fatto una programmazione e pianificazione delle attività a lungo termine.

Un altro aspetto da sottolineare in riferimento agli indicatori scelti per valutare l'operato del personale coinvolto nella ricerca sanitaria, è che non viene fatto alcun rimando agli obiettivi e aree prioritarie d'intervento individuate Piano Sanitario Nazionale (PSN) e del Patto per la Salute: in riferimento alle linee di indirizzo attualmente vigenti, non vi è per esempio alcun riferimento a valutazioni di impatto sulla ricerca epidemiologica, di prevenzione, predittiva, clinica, diagnostica, riabilitativa, terapeutica o economica.

2.5 RISULTATI E COMMENTI

La RC è una tipologia di attività che si inserisce in un contesto più ampio di sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale, proponendosi come una via possibile per un'assistenza al passo con i tempi. È importante infatti che la ricerca sanitaria possa esprimersi su quando l'innovazione deve essere adottata e come correttamente applicarla, anche in termini di costi/benefici, al fine di ridurre inefficienti pratiche di eccesso prescrittivo dettate dalla medicina difensiva, e diventando parte attiva e non passiva nel processo di valorizzazione del prezzo dei nuovi farmaci in commercio. Questo aspetto è ancora più importante in periodi di crisi economica come quella attuale, in cui le risorse economiche limitate devono essere oculatamente distribuite e devono essere premiate quelle ricerche in grado di essere trasferibili e sostenibili (PNRS 2017-2019).

La RC si differenzia da altre forme di ricerca a causa della propria duplice natura, a cavallo tra ricerca di base (per lo più condotta in contesti universitari e di ricerca) e ricerca su soggetti umani che si declina in pratica assistenziale (condotta di conseguenza nelle strutture sanitarie). È una tipologia di ricerca che deve tenere in considerazione i numerosi stakeholders coinvolti, dalle aziende sanitarie, alle aziende farmaceutiche, dai pazienti alle istituzioni politiche. È un processo lungo, che si sviluppa in fasi, che richiede investimenti considerevoli e il cui impatto ha forti implicazioni anche sul piano etico oltre che economico.

Poiché gli investimenti vengono convogliati, soprattutto per la fase clinica, in strutture sanitarie pubbliche, si può ipotizzare che anche il governo della RC persegua i principi della Public governance, derivati dai paradigmi del New Public Management e della New Public Governance, già trattati nel primo capitolo di questa tesi: funzionalità, efficienza, efficacia e capacità di generare Public Value, ovvero rispondere alle crescenti richieste della popolazione e rispettare al contempo la sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale.

La teoria della public governance ha fornito ampia discussione sui sistemi di misurazione e gestione delle performance, che ricoprono sempre più un ruolo chiave in tutte le aziende, incluse quelle pubbliche, grazie al supporto che forniscono nel processo decisionale e nella definizione delle azioni manageriali da intraprendere per perseguire gli obiettivi strategici predefiniti.

Ad oggi, l'unico indicatore di performance considerato nella ricerca sanitaria è l'indice bibliometrico. Questa scelta deriva, da una parte, da una diffusa tendenza a valutare la ricerca in generale sulla base dell'indice bibliometrico, quale forma di valutazione delle performance di ricercatori ed atenei sulla base dei risultati conseguiti più che sul processo di gestione della ricerca stessa; dall'altra parte, l'indice bibliometrico risponde anche ad un chiaro retaggio storico, come discusso nel capitolo 1, tale per cui la governance della pubblica amministrazione si basa prevalentemente su indicatori quantitativi, tipicamente di output, più che di outcome.

Ciò che più appare evidente dai risultati di questa fase della tesi è che, sebbene si attribuisca grande importanza al ruolo dei centri nella conduzione degli studi, non sono stati forniti dal legislatore adeguati strumenti di valutazione ed indicatori di performance dei processi svolti negli stessi.

Le aziende farmaceutiche, che ad oggi sembrano finanziare tra il 70 e il 90 per cento della RC, richiedono certezza da parte dei centri dove devono investire. Richiedono tempi celeri di approvazione, unicità dei pareri e impegno nella fase di arruolamento dei pazienti. Ad oggi la pubblica amministrazione non è in grado di monitorare tempestivamente gli studi condotti, soprattutto da un punto di vista economico-finanziario; non è neanche in grado di dare un puntuale riscontro sugli aspetti autorizzativi e di reclutamento, non avendo sviluppato un chiaro e condiviso piano di valutazione delle proprie performance.

In questo capitolo si è preso atto dell'esigenza di un maggior coordinamento delle attività di ricerca sanitaria e degli investimenti conseguenti. In Italia, l'analisi del sistema di finanziamento e valutazione della ricerca sanitaria è problematica per via della frammentazione delle fonti di finanziamento e per l'assenza di un sistema informativo che contenga i dati dei numerosi erogatori di finanziamenti pubblici e privati per tutti i progetti finanziati. Per quanto concerne il settore pubblico, sono disponibili dati adeguati solo per i finanziamenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dell'AIFA, mentre le informazioni sono carenti e datate per tutti

i finanziamenti erogati dal MIUR (Cavazza et.al 2019). In tali circostanze, risulta difficile coordinare ed indirizzare le risorse pubbliche in modo efficiente, evitando sovrapposizioni e lacune. Sarebbe, quindi, auspicabile l'istituzione di un meccanismo di coordinamento degli investimenti in ricerca sanitaria pubblica e privata, nonché di un sistema informativo contenente i dati sui finanziamenti stanziati sia dal settore pubblico sia da quello privato, orientato ad una contabilità economico-patrimoniale. La recente istituzione dell'ANR sulla scia dei modelli inglesi e francesi potrebbe permettere all'Italia di modernizzare la propria research governance anche se gli indicatori di valutazione, stabiliti per le figure professionali coinvolte nella ricerca sanitaria, sembrano lasciar intendere che il processo di individuazione di corretti ed esaustivi metodi ed indicatori di controllo sia ancora un percorso lungo da percorrere, poiché focalizzato ancora molto sulla performance del singolo, e non del team, e senza tenere in considerazione tutti gli stakeholders coinvolti.

In riferimento alla specifica analisi di misurazione e valutazione delle performance della pubblica amministrazione in RC, emerge chiaramente l'assenza di un concreto piano di analisi del processo burocratico e scientifico nella gestione delle sperimentazioni cliniche, dalla sottomissione alle autorità competenti, alla disseminazione dei risultati.

Dalla ricerca svolta, emerge che non sono state date chiare indicazioni su strumenti e modelli di analisi e monitoraggio, da impiegare nei principali processi manageriali. Mancano infatti soluzioni che

supportino le aziende sia nel definire gli obiettivi che a programmare e monitorare i risultati attesi e conseguiti, ovvero per valutare e governare le performance in termini di stima e allocazione delle risorse, governo dei costi, valutazione delle tempistiche di esecuzione dei processi, e stima della redditività dei progetti (Caglio, 2020).

La ricerca condotta in questo capitolo ha anche permesso di verificare che, in termini di diffusioni dei risultati, mancano delle valutazioni su come diffondere la conoscenza derivata dalla RC anche tra la popolazione non specializzata: al momento la pubblicazione dei risultati delle ricerche sanitarie è limitata alle riviste di settore ma, ai fini della generazione di valore pubblico, potrebbe essere utile valutare mezzi e metodi di comunicazione in grado di gestire la massa, andando a contrastare il fenomeno delle “*fake news*” o della pseudoscienza²⁸.

Infine, durante l’analisi degli indicatori è emersa la carenza di un focus sulla fase intermedia della conduzione di un protocollo clinico, ovvero sulla fase di arruolamento. Nel prossimo capitolo si provvederà ad indagare attraverso una revisione sistematica della letteratura, gli indicatori di reclutamento per comprendere, se e come, il processo di reclutamento sia governato nelle PA, in particolare negli enti ospedalieri italiani, presso i quali si conducono effettivamente le sperimentazioni su soggetti umani.

²⁸https://www.partecipasalute.it/cms/files/Cap4_L'informazione%20in%20medicina_%20come%20destreggiarsi.pdf

CAPITOLO 3: ANALISI DELLA LETTERATURA

3.1 INTRODUZIONE

La RC favorisce la comprensione della fisiologia e patofisiologia umana, cerca di traslare la ricerca di base nella cura e nell'assistenza del paziente, informa a sua volta e guida la ricerca di base, migliorando gli strumenti diagnostici e la prevenzione, con l'obiettivo ultimo di migliorare la salute in generale (Sung, 2003). Perché la Research Governance possa mantenere risorse a supporto della RC, viene con forza richiesta la dimostrazione che i sistemi sanitari o le istituzioni sanitarie, ad esempio gli ospedali, che partecipano alla RC, abbiano migliori esiti anche in termini di pazienti che partecipano allo studio (Tulli, 2015). Questo aspetto rientra nel più ampio dibattito di finanziare e valutare la ricerca sanitaria condotta nelle strutture sanitarie (principalmente gli ospedali) e comprendere come l'equilibrio tra assistenza e ricerca possa essere raggiunto e promosso attraverso i sistemi di finanziamento e di valutazione (Tediosi, 2010).

Il presente capitolo mira ad approfondire la questione della misurazione della performance della RC, concentrandosi nella fase intermedia dell'attività, ovvero nella fase dell'arruolamento presso le strutture sanitarie, identificata come una delle fasi più critiche della

ricerca e la cui performance potrebbe impattare sulla selezione o meno di un centro da parte di uno sponsor. Nello specifico, l'obiettivo finale è quello di individuare, attraverso una revisione sistematica della letteratura esistente, gli indicatori di performance riferiti alla valutazione dei centri durante la fase di reclutamento dei soggetti. L'attenzione sarà riservata in particolare agli articoli che hanno approcciato il tema dal punto di vista del sito, selezionato per la conduzione di una sperimentazione clinica.

Il capitolo è organizzato come segue: la sezione successiva delinea il metodo di revisione sistematica della letteratura applicato per analizzare gli articoli selezionati. Quindi il capitolo fornisce un'analisi descrittiva degli stessi e una revisione dei risultati. Infine, si delineano alcune conclusioni, ricerche future e spunti di riflessione per ulteriori indagini.

3.2 METODO DI REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Una revisione sistematica della letteratura è *"una revisione basata su una domanda chiaramente formulata, che utilizza metodi sistematici ed espliciti per identificare, selezionare e valutare criticamente la ricerca pertinente e per raccogliere e analizzare i dati dagli studi inclusi nella revisione"* (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2008, p.6). In questo capitolo, è stata impiegata una revisione sistematica della letteratura per analizzare il fenomeno del reclutamento dei pazienti in studi clinici condotti presso ospedali e

centri di ricerca, privilegiando le ricerche incentrate sulle performance di questa specifica fase della RC. In particolare, si è indagato su quali sono i sistemi di monitoraggio prevalentemente utilizzati per identificare e seguire i pazienti, quali sono gli indicatori utilizzati per valutare la performance dei centri di reclutamento, quali sono le barriere e le strategie che influenzano il reclutamento e la permanenza dei pazienti nello studio. La scelta di ricorrere alla revisione sistematica della letteratura è stata dettata dalla volontà di fornire una completa, esaustiva sintesi delle attuali evidenze rilevanti per la domanda di ricerca in oggetto.

Come da indicazione di diversi autori (Cooper, 1989; Petticrew, 2006), la revisione sistematica della letteratura presentata in questa ricerca è stata sviluppata secondo sei fasi principali: perfezionamento delle domande, valutazione dei criteri di inclusione/esclusione, svolgimento della ricerca in letteratura, screening dei risultati, valutazione della qualità dello studio e sintesi dei risultati.

3.2.1 Raffinare la domanda di ricerca

Il primo passo riguarda la definizione della domanda di ricerca a cui la revisione si propone di rispondere (Jesson et al., 2011). Nel caso di questa ricerca, si è cercato di rispondere alla seguente domanda: come viene valutata la performance, nell'arruolamento dei pazienti negli studi clinici, condotti presso aziende sanitarie dei Paesi Occidentali?

Gli aspetti che a tal proposito si è inteso approfondire per dare risposta al quesito principale (che rappresentano dunque domande correlate al quesito principale) sono stati definiti come segue:

- Quali sono gli ostacoli all'arruolamento dei pazienti che incidono principalmente sulle performance di reclutamento delle aziende sanitarie?
- Quali indicatori legati alla fase di arruolamento sono stati identificati per valutare la performance di un sito?
- Quali strategie sono state implementate per migliorare le performance di arruolamento dei siti selezionati per condurre le sperimentazioni cliniche?

3.2.2 Criteri di inclusione/esclusione

La seconda fase della revisione riguarda la definizione di criteri di inclusione ed esclusione per la selezione degli articoli ritenuti utili a rispondere agli obiettivi della revisione della letteratura (Jesson et al., 2011). Per garantire la qualità dei risultati, sono state prese in considerazione riviste specializzate nel settore della ricerca medica e clinica e in quello dell'economia e management sanitario. I criteri di inclusione prevedono:

- la selezione di articoli pubblicati dal 1996 al 2018. La data limite del 1996 è stata deliberatamente scelta per un motivo storico: le norme di Buona Pratica Clinica o "*Good Clinical Practice*" (GCP) sono uno

standard internazionale di qualità etica e scientifica per la progettazione, la conduzione, la registrazione e la comunicazione di studi che coinvolgono la partecipazione di soggetti umani (International Conference of Harmonization-ICH, 1996). Il rispetto di questo standard garantisce al pubblico che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti sottoposti a sperimentazione sono protetti, coerentemente con i principi che hanno dato origine alla Dichiarazione di Helsinki, e che i dati della sperimentazione clinica sono credibili. La prima linea guida delle GCP è stata pubblicata in Europa nel 1996 (10 giugno 1996) e, pertanto, solo gli articoli pubblicati dopo quell'anno possono garantire la conformità allo stesso standard di reclutamento. La scelta di considerare l'analisi degli studi fino all'anno 2018 è stata dettata da esigenze di stesura della presente tesi;

- la selezione di articoli in lingua inglese per cercare di favorire l'analisi del fenomeno in Paesi Occidentali (Europa e Stati Uniti d'America) anziché in paesi emergenti (es. lingue orientali o lingue del Sud-America) e privilegiando riviste di rilevanza internazionale e non locale. Questa scelta è stata dettata dall'intenzione di analizzare il fenomeno in Paesi con caratteristiche simili dal punto di vista normativo e burocratico, con una dimensione e composizione economico-sociale della popolazione comparabile, con una cultura basata sulla consapevolezza del diritto alla salute, accesso alle cure e tutela del paziente. La decisione di includere solo articoli pubblicati in inglese si è basata anche su ricerche precedenti che suggeriscono che ciò non pregiudica i risultati della revisione (Morrison et al., 2012).

Vengono selezionati articoli pubblicati in journal sottoposti a peer-review per garantire la scientificità e il rigore della ricerca (Siddaway, Wood, & Hedges, 2019).

Sono stati inclusi solo gli articoli che hanno affrontato il tema del reclutamento negli studi interventistici (studi clinici su farmaci, dispositivi, procedure); questa scelta è dettata dal fatto che negli studi interventistici c'è un'attiva ricerca e coinvolgimento del paziente in prima persona, mentre negli studi osservazionali, in particolare in quelli retrospettivi, sono oggetto di ricerca i dati di pazienti già trattati.

Vengono inclusi articoli che affrontano il tema dal un punto di vista dell'azienda sanitaria quale centro in cui condurre l'arruolamento dei pazienti. Pertanto, vengono esclusi gli studi che hanno analizzato il reclutamento dal punto di vista delle aziende farmaceutiche e produttrici di dispositivi medici in quanto sponsor degli studi e futuri beneficiari del prodotto in commercio, ma non coinvolti direttamente nelle dinamiche dell'arruolamento. Vengono esclusi anche gli articoli che hanno analizzato il tema dal punto di vista statistico-metodologico, perché rispondono a problemi meramente legati alla qualità del dato clinico, e dal punto di vista medico-scientifico, per escludere le analisi riferite ad aspetti legati alle singole patologie.

Per quanto riguarda gli indicatori di performance di arruolamento, vengono inclusi tutti gli articoli che approfondiscono questo aspetto, indipendentemente dal fatto che tali indicatori sono stati identificati dallo staff del centro di reclutamento o dalle imprese Sponsor o dalle Contract Research Organisations (CRO). La motivazione in questo caso

è duplice: in parte perché essendo la performance della RC un tema di nicchia non si voleva limitare eccessivamente la ricerca e in secondo luogo per assicurare l'analisi del fenomeno dal punto di vista di entrambe le parti coinvolte nel processo di selezione e adesione alla sperimentazione.

Vengono infine inclusi gli articoli che hanno focalizzato la ricerca sulle barriere e sulle strategie per raggiungere gli obiettivi di arruolamento da parte di tutto il personale del sito (ad es. Ricercatore principale, Data manager, infermieri, amministrativi, ecc.). Questa scelta è stata presa per far emergere sia problemi o buone pratiche legati alle singole figure professionali che a vincoli o fattori favorevoli dei sistemi organizzativi in cui si trovano ad operare. I criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per lo screening degli articoli sono stati gli stessi sia durante la prima fase (selezione basata su titolo e abstract) sia durante la seconda fase (screening del testo integrale).

3.2.3 Ricerca della letteratura

La terza fase del processo di revisione è la selezione dei database dove condurre la ricerca: Science Direct (data di ricerca 29 aprile 2018) è stata selezionata come fonte primaria e Pubmed e Google Scholar sono stati considerati in seguito per espandere il database principale. Utilizzando una combinazione di parole chiave relative a "*Studio clinico*", "*Reclutamento del paziente*" e "*Performance del sito*", i risultati della ricerca sono stati limitati alle pubblicazioni con le caratteristiche sopra menzionate.

Le seguenti combinazioni di parole chiave sono state definite per selezionare la letteratura rilevante per lo studio:

- *“Clinical Trial” e “Site Enrolment Performance”*
- *“Clinical Trial” e “Site Empowerment”*
- *“Clinical Trial” e “Site Performance Metrics”*
- *“Clinical Trial” e “Benchmarking performance”*
- *“Clinical Trial” e “Recruitment” e “Barriers”*
- *“Clinical Trial” e “Recruitment” e “Site Performance”*
- *“Clinical Trial” e “Recruitment” e “Strategies”*
- *“Clinical Trial” e “Recruitment” e “Site Selection”*
- *“Clinical Trial” e “Recruitment Planning”*
- *“Clinical Trial Performance Metrics” e “Hospital administration”*
- *“Clinical Research” e “Recruitment” e “Hospital Attractiveness”*
- *“Clinical Research” e “Recruitment Monitoring” e “Hospital”*

3.2.4 Screening dei risultati

La Figura 6 illustra il Prisma diagram riferito al processo di ricerca e screening della letteratura. La ricerca sul database di ScienceDirect di Elsevier, la più importante soluzione informativa di letteratura scientifica peer-reviewed, dedicata al mondo dei ricercatori, ha permesso di selezionare 74 articoli in base al criterio "*parole chiave-titolo-abstract*". Un'ulteriore ricerca sui due più famosi database di informazione scientifica Pubmed e Google Scholar ha permesso di identificare altri 21 articoli. La ricerca manuale attraverso i riferimenti e la bibliografia ha permesso di aggiungere 2 ulteriori articoli, per un

totale di 97 articoli. Di questi 97, 14 sono stati esclusi a causa della presenza di duplicati, portando all'identificazione di 83 articoli di interesse potenziale.

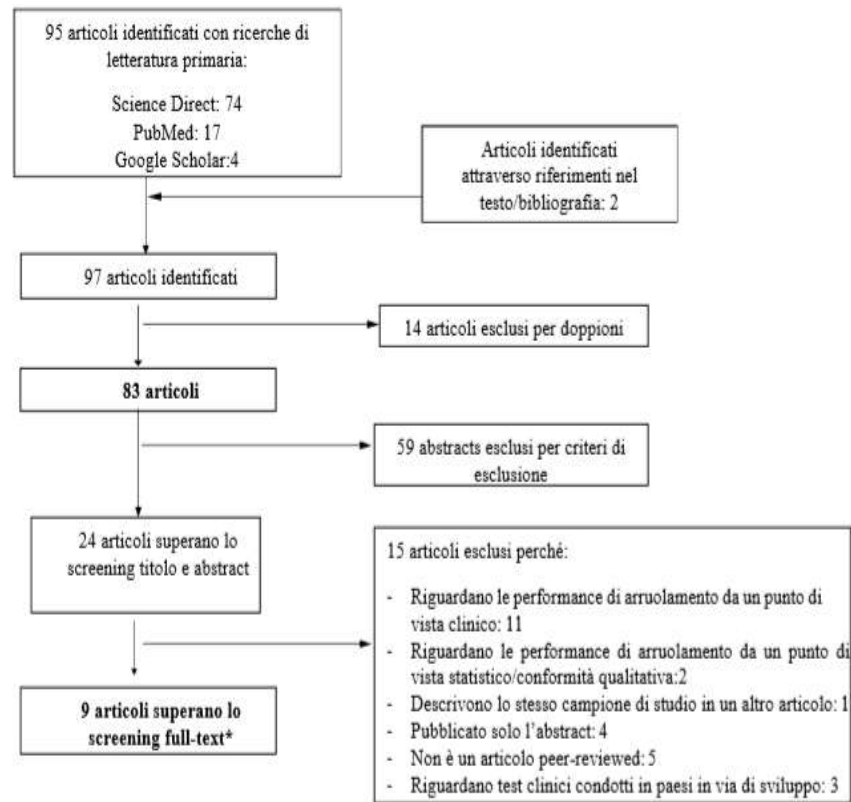


Figura 6. Prisma Diagram - revisione degli articoli

Dopo aver applicato i criteri di inclusione/esclusione a livello di “titolo-abstract-parole chiave”, sono stati selezionati 24 articoli full-text. Di questi, 15 sono poi stati esclusi nella fase di “*screening full-text*”, a causa della non aderenza agli obiettivi della revisione o per altri parametri di esclusione, selezionando 9 articoli finali. Di questi, 4 articoli riguardavano gli indicatori di performance di arruolamento nei centri di reclutamento, 3 articoli riguardavano ostacoli e barriere al reclutamento, 3 articoli esploravano strategie di reclutamento (Si noti

che 1 dei 9 articoli era pertinente sia dal punto di vista delle barriere che per l'analisi delle strategie).

3.2.5 Valutazione della qualità degli articoli selezionati

La fase successiva della revisione sistematica è la valutazione del materiale scelto. Una dimensione chiave della valutazione è esaminare la metodologia degli studi primari. Transfield et al. (2003) spiega che il management è un campo di indagine relativamente giovane. Di conseguenza, rispetto ad altri settori, meno è stato scritto su come fare una revisione sistematica della letteratura sul management e vi è preoccupazione sull'applicazione della gerarchia dei metodi di ricerca nei settori del business e delle scienze sociali (Jesson et al., 2011). Tuttavia, nella revisione della letteratura presentata in questo capitolo, gli articoli sono stati trovati principalmente nel campo della ricerca biomedica. Per questo motivo, è stato possibile classificare gli articoli individuati e valutare la bontà degli stessi secondo le tipologie specificate nella Piramide delle evidenze scientifiche (Guyatt, 1992), affermatasi in medicina agli inizi degli anni '90 del secolo scorso, ed espressione della Evidence Based Medicine (EBM), ovvero una medicina basata sulle "evidenze di efficacia clinica". La gerarchia all'interno della Piramide è determinata dalla possibilità (grado) di controllo che il ricercatore ha sulla situazione in cui si manifesta il fenomeno oggetto di studio e dalla possibilità di minimizzare gli effetti di disturbo. Al vertice della piramide si trovano le meta-analisi e le revisioni sistematiche; la base della piramide è occupata, al contrario,

da studi preliminari e dal parere degli esperti non supportati da studi empirici; nelle posizioni intermedie si trovano gli studi di randomizzazione e gli studi osservazionali²⁹.

La tabella 8 riassume tutti i metodi applicati nei 9 lavori selezionati. Un articolo ha utilizzato sia una revisione sistematica che interviste e sondaggi: per questo motivo, è stato conteggiato due volte. Sulla base del criterio di classificazione delle fonti scientifiche EBM, è possibile affermare quindi che la qualità degli studi selezionata è soddisfacente in quanto rientrante nella fascia “alta” della piramide.

Metodi	N. di articoli che applicano il metodo
Revisione Sistematica e meta-analisi	3
Studi clinici randomizzati	2
Interviste	3
Interviste semi-strutturate	1
Opinione degli esperti	1

Tabella 8: Metodi di ricerca degli articoli selezionati

3.2.6 Sintesi dei risultati

Per leggere gli articoli in base alle domande di ricerca definite, è stato creato un database di raccolta dati in cui sono state sintetizzate le caratteristiche principali e i contributi principali apportati da ciascuno studio relativamente alle domande di ricerca poste. In tabella 9 è possibile visualizzare lo schema di costruzione del database.

²⁹ <https://guides.lib.uci.edu/ebm/pyramid>

Titolo del documento	Nome della rivista	Campo della rivista	Autori	Riferimenti	Anno di pubblicazione	Argomento di ricerca degli autori	Tipo di organizzazione interessata allo svolgimento della ricerca	Progettazione dello studio

Tabella 9: Caratteristiche selezionate per la valutazione degli articoli

In base agli obiettivi di questa revisione della letteratura, i risultati sono stati strutturati in funzione dei temi rilevanti emersi dalla letteratura stessa e che corrispondono agli obiettivi di analisi: articoli che fanno riferimento agli indicatori di performance di reclutamento dei centri, alle barriere relative al reclutamento e infine alle strategie per reclutare.

Nella sezione seguente, verrà fornita un'analisi descrittiva degli articoli selezionati, considerando il settore della rivista che ha pubblicato l'articolo, l'andamento delle pubblicazioni nel tempo sull'argomento e il tipo di organizzazione interessata a condurre la ricerca. I risultati più importanti e gli argomenti comuni emergenti dagli articoli selezionati sono stati quindi presentati per tema di analisi oggetto di studio.

3.2.7 Analisi descrittiva degli articoli

La tabella 10 elenca i dettagli degli articoli scelti ai fini di questa analisi della letteratura, ovvero il titolo, la rivista in cui è stato pubblicato, il settore della rivista, gli autori che vi hanno contribuito e gli argomenti di ricerca trattati dagli autori.

Titolo	Rivista	Settore della Rivista	Autori	Argomento di ricerca degli autori
Quantifying e visualizing site performance in clinical trials	Contemporary Clinical Trials Communications, Vol.9, Marzo 2018, pp.108-114	Medicina	Yang et al. (2018)	Dati operativi provenienti dal laboratorio centrale, quali indicatore di performance dei centri di reclutamento.
Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative	Contemporary Clinical Trials, Volume 66, Marzo 2018, pp. 74-79	Sperimentazioni cliniche	Grant et al. (2018)	Raccomandazioni basate sull'evidenza per migliorare la pianificazione degli arruolamenti.
Insufficient recruitment e premature discontinuation of clinical trials in Switzerle: qualitative study with trialists e other stakeholders	Swiss Med Wkly. Anno 2017; p.147	Medicina	Briel et al. (2017)	Motivi della sospensione dello studio clinico a causa della incapacità di arruolamento e suggerimenti per affrontare tali problemi nel contesto svizzero.
Recruiting for health, medical or psychosocial research using Facebook: Systematic review	Internet Interventions, Volume 4, Parte 1, Maggio 2016, pp. 72-81	ICT	Thornton et al. (2016)	Facebook come metodo di reclutamento efficace e conveniente.

Implementing clinical trials on an international platform: Challenges e perspectives	Journal of the Neurological Sciences, Volume 313, Ed. 1-2, Febbraio 2012, pp. 1-6	Medicina	Minisman et al. (2012)	Sfide per lo svolgimento di una sperimentazione clinica internazionale
Site selection in global clinical trials in patients hospitalized for heart failure: perceived problems and potential solutions.	Heart Failure Review, Volume 19, Marzo 2014, pp. 35-52.	Medicina	Gheorghiad e et al. (2014)	Strategie per identificare i siti di studio giusti
Developing a survey of barriers e facilitators to recruitment in randomized controlled trials.	Trials, Volume 21; Novembre 2012; pp 13-218.	Sperimentazioni cliniche	Kaur et al. (2012)	Sviluppo di uno strumento di indagine per valutare le esperienze di reclutamento di team clinici.
Assessing site performance in the Altair study, a multinational clinical trial	Trials, Volume 16, Ottobre 2015, p.138	Sperimentazioni cliniche	Berthon-Jones et al. (2015)	Performance dei siti di sperimentazione clinica in 5 regioni geografiche
Interventions to improve recruitment e retention in clinical trials: a survey e workshop to assess current practice e future priorities	Trials, Volume 16, Ottobre 2014, pp. 15-399	Sperimentazioni cliniche	Bower et al. (2014)	Revisione degli interventi per migliorare il reclutamento e la fidelizzazione dal punto di vista delle unità di sperimentazione clinica

Tabella 10: Articoli inclusi nella revisione sistematica

3.2.8 Distribuzione degli articoli selezionati in base al campo di interesse delle riviste

Gli articoli raccolti nel processo di revisione hanno suggerito che questo argomento ha attirato l'attenzione prevalentemente nel campo della ricerca biomedica (tabella 11). I 9 articoli considerati sono stati pubblicati su 7 riviste: 3 articoli sono stati pubblicati su riviste di Bio-medicina (Heart Failure Review, Journal of Neurological Sciences, Swiss Med Weekly), 5 articoli su riviste di studi clinici (Contemporary Clinical Trials Communications, Contemporary Clinical Trials, Trials), 1 articolo in una rivista ICT (Internet Intervention) e nessuno è stato selezionato da riviste di economia sanitaria o di amministrazione sanitaria. Quest'ultimo dato è risultato inatteso ed è stato interpretato come un'indicazione del fatto che il tema della ricerca clinica e il problema di un basso arruolamento, almeno fino alla data di raccolta dei dati per la presente tesi, siano argomenti ancora poco trattati al di fuori dell'ambito medico-scientifico e che ci sia ancora ampio margine di ricerca da un punto di vista economico-aziendale.

Settore della rivista	N. di articoli
Studi Clinici	4
ICT	1
Bio-medico	4

Tabella 11: Settori di interesse della rivista e distribuzione degli articoli selezionati

3.2.9 Intervallo temporale

Per illustrare nel tempo l'attenzione prestata all'argomento in esame, la tabella 12 raggruppa gli articoli selezionati in base all'anno di

pubblicazione. Nonostante si tratti di un campione di dimensione limitata, è evidente che l'argomento è stato studiato con una certa costanza, almeno nell'ultimo decennio.

Anno di pubblicazione	N. degli articoli selezionati
2012	2
2014	1
2015	1
2016	2
2017	1
2018	2

Tabella 12: Anni della pubblicazione degli articoli selezionati

3.2.10 Tipo di organizzazione interessata allo svolgimento della ricerca

Al fine di comprendere meglio i soggetti interessati a fare ricerca e pubblicare i risultati sull'argomento, si è provveduto ad identificare 4 gruppi di stakeholder, e a descrivere i soggetti che hanno contribuito in qualche modo alla realizzazione dello studio (istituzione di origine degli autori, finanziatori o proprietari dei dati). Come si può vedere nella tabella 13, i principali soggetti interessati all'argomento sono le Università con 6 articoli pubblicati sui 15 selezionati. Seguono i 4 articoli i cui autori hanno operato in un contesto di collaborazioni pubblico-private, 3 articoli promossi dall'Istituto Sanitario Nazionale e 2 di Centri Medici.

Stakeholders	N. di articoli selezionati
Università	6
Centri Medici	2
Istituto Sanitario Nazionale	3
Collaborazioni pubblico-private	4

Tabella 13: Tipo di organizzazione interessata alla pubblicazione sull'argomento

E' possibile ipotizzare che la prevalenza delle università tra i soggetti maggiormente interessati all'argomento potrebbe essere dovuto a un duplice motivo: da una parte le università in primis conducono sperimentazioni cliniche e pertanto potrebbero essere attratte ad approfondire l'argomento per un interesse diretto; in secondo luogo, la ricerca potrebbe essere *biased* in quanto nelle amministrazioni pubbliche non c'è una diffusa cultura alla conduzione di ricerca in modo sistematico e raramente si arriva ad una pubblicazione dei risultati in giornali peer reviewed, ma ci si limita a riferire gli esiti solo per mezzo di report aziendali interni.

3.3 DISCUSSIONE DEI RISULTATI

In questa sezione, il contributo emerso dalla revisione della letteratura è discusso secondo gli aspetti che sono stati considerati rilevanti per dare una risposta al quesito di ricerca identificato in precedenza; tali aspetti riguardano:

1. l'identificazione di ostacoli comuni al reclutamento dei pazienti

2. gli indicatori sulle performance di reclutamento dei centri
3. le raccomandazioni per supportare il reclutamento e la fidelizzazione del paziente.

Tema 1: Ostacoli al reclutamento dei pazienti

La letteratura riporta una diffusa preoccupazione per le problematiche relative al reclutamento dei pazienti, non solo dal punto di vista clinico e di garanzia della qualità del dato, ma anche da quello economico. Il reclutamento tempestivo di pazienti in studi clinici sembra essere già un aspetto studiato dagli sponsor per identificare i siti di sperimentazione clinica più promettenti, sia a livello globale che a livello locale. Ad esempio, Berthon-Jones et al. (2015) hanno valutato le performance dei siti di sperimentazione clinica in 5 differenti regioni geografiche (Asia, Australia, Europa, Nord America e America Latina). Secondo lo studio randomizzato, controllato, condotto per lo studio Altair, il reclutamento registra un tasso inferiore alle previsioni in Asia, Australia, Europa e Nord America rispettivamente dell'89%, 77%, 91% e 43%. Solo l'America Latina, nonostante i ritardi di approvazione etica ed i problemi legati ad aspetti contrattuali e regolamentari, ha registrato una tendenza opposta. I risultati di questo studio provano che la letteratura ha già registrato un caso in cui le performance di arruolamento hanno avuto un impatto significativo sulla selezione del sito di sperimentazione, che va oltre le preoccupazioni derivate dal rispettare le normative locali e adempiere gli aspetti burocratici. Questa

sensibilità al tema è soprattutto sentita in studi clinici condotti a livello globale e che studiano le malattie rare, dove ogni singolo paziente è raro e quindi prezioso per la buona riuscita del protocollo scientifico.

Gli articoli selezionati hanno evidenziato una serie di parametri chiave che gli sponsor considerano nella scelta dei siti di ricerca, quali: il livello di competenza del centro in riferimento alla malattia di interesse dello studio, la prevalenza stimata della malattia di interesse in quella regione geografica, la rete di referenze, la disponibilità di infrastrutture di supporto alla ricerca (incluso personale amministrativo e clinico), il profilo storico nella conduzione di studi clinici simili e, ultimo ma non meno importante, la volontà del centro di essere coinvolto (Minisman et al., 2012). I trialisti Europei hanno evidenziato il problema che molto spesso la selezione del centro si basa su dati storici, dunque del passato, che potrebbero non riflettere la situazione attuale del centro o che mal si applicano ad una patologia diversa rispetto a quella considerata alla luce del profilo storico-esperienziale del centro stesso. È stata sollevata poi un'ulteriore preoccupazione circa l'obiettività del processo poiché la selezione del sito potrebbe essere distorta a causa della presenza o meno di medici che per effetto della loro reputazione possono esercitare maggiore attrazione. Per questi motivi, al fine di rendere il processo di selezione più trasparente e affidabile, è stato suggerito di istituire un registro *pre-trial*, di sviluppare indicatori sulle prestazioni del centro, e infine di rafforzare gli incentivi al reclutamento (Gheorghide et al., 2014).

Kaur et al. (2012) e Huang et al. (2017) hanno identificato un elenco di potenziali barriere che possono influenzare il reclutamento dei pazienti in una sperimentazione clinica e che possono essere raggruppati per le tipologie di seguito illustrate:

- Problematiche legate alle risorse umane:
 - Problemi di carenza di staff e difficoltà di tipo organizzativo rispetto agli obiettivi di ricerca e assistenziali;
 - Carichi di lavoro eccessivi o contrastanti rispetto agli obiettivi
 - Scarsa collaborazione tra le figure professionali coinvolte
 - Mancanza di coinvolgimento tra il ricercatore che trae in prima persona beneficio e/o prestigio dalla partecipazione ad una sperimentazione e lo staff del centro occupato poi a dover gestire attività aggiuntive
- Limitazioni finanziarie e organizzative:
 - Disponibilità finanziaria del centro a supportare la ricerca, investendo in risorse e fornendo strumentazione, apparecchiature e locali idonei;
 - Eventuale presenza di accordi di esternalizzazione di attività e politiche di dipartimento che decidono l'impiego delle risorse all'interno di un centro;
 - Considerazione della ricerca come un'attività ancillare all'assistenziale all'interno di un ospedale.
- Obiettivi di fattibilità:

- Errore nella stima della popolazione eleggibile, con una determinata patologia, rientrante nei criteri di inclusione previsti dal protocollo scientifico;
- Errore di stima della propria capacità di reclutamento e/o definizione di obiettivi troppo ambiziosi, talvolta causati dall'assenza di sistemi di monitoraggio sull'attività pregressa;
- Presenza di conflitti nel reclutamento dovuti alla presenza di più studi clinici condotti contemporaneamente;
- Comunicazione: talvolta la comunicazione tra il team dello studio e i clinici risulta essere carente o non idonea alla ottimale gestione dei tempi e delle modalità di esecuzione del protocollo scientifico.

Tema 2: gli indicatori sulle performance di reclutamento dei centri

Grazie alla ricerca condotta da Dorricott (2012), è stato possibile raggruppare gli indicatori di performance in base alle loro caratteristiche:

- Indicatori Principali: sono gli indicatori che servono per far sì che lo studio venga condotto nel rispetto dei tempi e degli obiettivi prefissati dal protocollo;

- Indicatori di ritardo: fanno emergere le criticità nella conduzione degli studi e fornire quindi informazioni utili per studi futuri o per il miglioramento del processo;
- Tempo di ciclo: misura il tempo impiegato per completare un'attività;
- Tempestività: misura se un particolare obiettivo intermedio è stato raggiunto e in quali tempi;
- Efficienza: misura la quantità di risorse necessarie per completare un'attività o una serie di attività rispetto al volume di attività svolta;
- Qualità: misura la capacità di soddisfare i requisiti del processo.

Lo studio Altair (Berthon-Jones et al., 2015) ha dato un grande contributo nell'identificazione degli indicatori individuando i seguenti indicatori:

1. Numero di Protocolli attivi: si tratta di un indicatore volumetrico che indica la capacità di funzionamento di un centro di ricerca, andando a verificare quanti sono gli studi che si stanno conducendo in un dato momento presso un centro di ricerca. Per essere definito attivo, il protocollo deve aver ricevuto l'approvazione e l'autorizzazione al reclutamento dei pazienti.

2. Numero di protocolli attivi per ricercatore/study coordinator: si tratta di un indicatore che indica il numero di protocolli attivi condotti contemporaneamente dal ricercatore/study coordinator in un dato momento. Questo indicatore è di efficienza perché indaga sulla capacità di funzionamento del centro, della capacità di intercettare e fidelizzare i pazienti idonei al protocollo scientifico.
3. Numero di nuovi soggetti reclutati: questo indicatore definisce il numero di soggetti reclutati durante in determinato mese. Si tratta di un indicatore volumetrico che serve per verificare la capacità del centro di raggiungere gli obiettivi del reclutamento intermedi fissati dal protocollo.
4. Numero di “*Screening failures*” e “*tasso di drop-out*”: questo è invece un indicatore qualitativo – che evidenzia la capacità del centro di individuare i soggetti idonei alla sperimentazione e di condurre la sperimentazione nel modo corretto, coinvolgendo il paziente e rispettando il protocollo. Più è basso infatti il numero di screening failures e più basso è il tasso di drop-out, più alta è la capacità del centro di condurre la sperimentazione in modo conforme ai requisiti del protocollo di studio.

Anche lo studio Yang et al. (2018), ha individuato l'ultimo indicatore sopra menzionato, sottolineando l'importanza di comparare questo indicatore tra siti partecipanti allo stesso studio, al fine di minimizzare la varianza dovuta a differenze di protocollo.

Infine, lo studio Gheorghide et al. (2014) ha individuato un ulteriore indicatore di efficienza, ovvero la presenza di sistemi di raccolta dati elettronici legati allo studio. Si sostiene infatti nella loro ricerca che lo strumento tecnologico potrebbe infatti migliorare la gestione dello studio e permettere ai pazienti potenziali di prender parte alle sperimentazioni in modo più veloce ed efficiente, andando a recuperare informazioni dai flussi clinici e agevolandone il rispetto del protocollo scientifico.

Tema 3: Raccomandazioni per supportare il reclutamento e la fidelizzazione

I metodi utilizzati per incoraggiare il reclutamento e la fidelizzazione del paziente possono essere classificati come: contatto con il paziente, comunicazione e presa di consapevolezza da parte del paziente del vantaggio di partecipare ad una sperimentazione, supporto alle figure destinate a reclutare i pazienti, investimenti in gestionali e sistemi di monitoraggio, incentivi, progettazione, risorse e fattori umani (Bower et al., 2014.). Le aree di intervento per migliorare le prestazioni di reclutamento e fidelizzazione, all'interno del sito della sperimentazione clinica, sono tre (Tabella 14): in primo luogo sull'infrastruttura, per poter condurre le analisi di fattibilità basandosi sui dati storici, stabilire indicatori e obiettivi intermedi realistici, pianificare un adeguato budget e adeguate risorse, garantire un'appropriata selezione del centro e attivare un adatto monitoraggio delle prestazioni; in secondo luogo si può investire sul coinvolgimento delle parti interessate nella ricerca

grazie ad un intervento volto a identificare e coinvolgere tutti gli stakeholder del processo; in fine l'innovazione metodologica per permette un'ottimizzazione nella raccolta dei dati, lo sviluppo di materiale creativo e la selezione di appropriati canali per raggiungere i pazienti target (es. reclutamento via social network).

Area	Intervento	Riferimento
Infrastruttura	Conduzione di analisi di fattibilità basata sui dati	Huanga G.D. et al, 2018
	Stabilire indicatori e obiettivi intermedi realistici.	
	Pianificare un adeguato budget e risorse	
	Garantire un'appropriata selezione del centro	
	Attivare un adeguato monitoraggio delle prestazioni	
Coinvolgimento delle parti interessate nella ricerca	Identificare e coinvolgimento di tutti gli stakeholders	Huanga G.D. et al, 2018
Innovazione metodologica	Ottimizzare la raccolta dati	Huanga G.D. et al, 2018
	Sviluppo di materiale creativo	
	Selezione appropriata dei canali per raggiungere i pazienti target (es. Reclutamento via Social Network)	Bower P. et al., 2014 Thornton L. et al., 2016

Tabella 14: Aree di intervento per migliorare le performance di reclutamento e fidelizzazione

Perseguire un approccio economico-aziendale nella conduzione della RC non genera vantaggi solo per le industrie farmaceutiche/produttrici di dispositivi medicali o per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO). Sia le aziende sponsor che gli Istituti Sanitari quali la National Institutes of Health e la Food e Drug Administration, concordano infatti sul fatto che il basso tasso di reclutamento sia un problema che comporta costi elevati di ricerca, limitazione all'innovazione, e ricerca di scarsa qualità (Gheorghide et al., 2014). In effetti, il contenimento dei costi dello sviluppo in particolare dei nuovi farmaci è essenziale anche perché influisce sul prezzo finale degli stessi, una volta immessi nel mercato. Figure chiave delle suddette organizzazioni, hanno convenuto che esiste ancora oggi una necessità insoddisfatta di sviluppare strategie per identificare i siti di studio più idonei, che abbiano a disposizione una quantità e una qualità accettabili.

3.4 CONCLUSIONI

Nel settore della RC troppo spesso si registrano ritardi nella conclusione degli studi, difficoltà nella valutazione della fattibilità del processo di ricerca, problemi di comunicazione tra le parti interessate da cui discendono ripercussioni in termini di qualità, di outcome, ed economici. Secondo un'indagine compiuta dalla Food e Drug Administration e Centerwatch, l'arruolamento dei pazienti non ha registrato finora risultati sorprendenti: negli Stati Uniti solo il 10% degli studi recluta nei tempi previsti; altrove solo il 14-17%. Anche con un reclutamento pianificato, oltre i due terzi dei siti continua a non

raggiungere i propri obiettivi di arruolamento e il 15-20% dei siti non è riuscito ad arruolare neppure un paziente (Tointon, 2015).

La gestione delle ricerche cliniche in tale contesto conduce a conseguenti costi crescenti che, soprattutto per i nuovi farmaci, incidono sul prezzo finale. L'aumento dei costi di ricerca ha anche ricadute negative sia sui pazienti che sulla sostenibilità del sistema sanitario.

La letteratura analizzata ha evidenziato che, almeno nell'ultimo decennio, l'arruolamento dei pazienti viene riconosciuto come un tema cruciale ai fini delle buone performance della RC sul piano gestionale. L'approccio all'arruolamento dei pazienti è eterogeneo, ma è principalmente collegato agli aspetti clinici e statistici del fenomeno. In merito agli indicatori riguardanti gli studi clinici e le politiche sanitarie, la letteratura mostra poche ricerche sull'argomento. Nonostante la buona pratica clinica sottolinei l'importanza di un buon monitoraggio, l'attività di rilevazione dati ai fini della costruzione di indicatori sembra essere condotta principalmente dai ricercatori clinici e dagli sponsor con l'obiettivo di assicurare standard di qualità e la conformità al protocollo di studio. Seppure vi sia un ampio volume di ricerche sul tema, pochi articoli hanno fornito una indagine approfondita circa gli indicatori di arruolamento analizzati da un punto di vista economico-aziendale. Più nello specifico, questa analisi della letteratura non ha fornito evidenze in grado di attestare che tutti i centri di ricerca, coinvolti nella fase di reclutamento dei pazienti, sono in grado di implementare un sistema di registrazione e monitoraggio dei dati

relativi alla conduzione degli studi clinici. Infatti, dalla letteratura non è emersa alcuna metodologia comune o alcun sistema di registrazione unico e condiviso. Tali risultati rappresentano un limite al tentativo di migliorare l'efficienza dei processi in termini di massimizzazione dei tassi di arruolamento e minimizzazione degli *screening failures*.

L'analisi della letteratura condotta presenta delle limitazioni dovute al fatto che ricercatori e aziende sanitarie potrebbero utilizzare sistemi di monitoraggio non disponibili ai "non addetti ai lavori", pertanto non resi noti attraverso pubblicazioni.

Ad ogni modo, dalla letteratura emerge chiaramente che non esistono indicatori univoci e universalmente condivisi, volti a valutare le performance di arruolamento dei centri. Al tempo stesso è però emerso che il monitoraggio e il rispetto degli obiettivi di reclutamento possono contribuire positivamente ad affrontare le sfide della sperimentazione clinica, con chiari riflessi sui processi di innovazione in sanità. La mancanza di una definizione univoca degli indicatori di performance e della loro applicazione può dunque rappresentare un elemento di criticità circa il controllo della governance della ricerca.

CAPITOLO 4: IL CASE STUDY

4.1 SCENARIO DI RIFERIMENTO E OGGETTO DI INDAGINE

Dalla revisione della letteratura è emerso che il fenomeno dell'attrattività della sperimentazione clinica è alquanto complesso, a causa delle numerose variabili che ne influenzano l'esito: il livello di competenza del centro in riferimento alla malattia di interesse dello studio, la prevalenza stimata della malattia di interesse in quella regione geografica, la rete di referenze, la disponibilità di infrastrutture di supporto alla ricerca (incluso personale amministrativo e clinico), il profilo storico nella conduzione di studi clinici simili, la volontà del centro di essere coinvolto e la presenza o meno di medici che per effetto della loro reputazione possono esercitare maggiore attrazione (Minisman et al., 2012).

Allo stesso tempo, le ricerche sui trend dell'ultimo decennio in materia di conduzione e programmazione degli studi clinici, hanno fornito informazioni rilevanti sugli effetti della globalizzazione nel settore RC: gli studi clinici, in particolare quelli sponsorizzati dall'industria, in passato venivano eseguiti quasi esclusivamente nei Paesi più sviluppati; ora la conduzione degli studi e il reclutamento dei soggetti avviene a livello globale (Murthy et al., 2015). Si è registrato uno spostamento dei siti di sperimentazione clinica verso le regioni emergenti dell'Est

Europa, dell'America Latina, dell'Asia, del Medio Oriente e dell'Africa (Jeong et al., 2017). Gli studi mostrano anche che le sperimentazioni condotte al di fuori dei Paesi ad alto reddito, tendono ad essere più grandi nelle dimensioni, hanno una durata più lunga e studiano interventi di fase successiva (tipicamente fasi III) rispetto agli studi effettuati esclusivamente in Paesi ad alto reddito (Murthy et al., 2015). Le motivazioni che spingono le aziende ad investire nei Paesi emergenti sono principalmente i costi inferiori di conduzione e l'accesso ad una larga popolazione, fattori che assicurano un alto numero di soggetti reclutabili per le sperimentazioni e, in un secondo momento, un grande mercato dove poter vendere i prodotti farmaceutici, una volta ricevuta l'autorizzazione alla commercializzazione (MacMahon, 2013).

La conoscenza di ciò che l'industria farmaceutica ricerca, quando seleziona in Europa i siti dove condurre le sperimentazioni, è scarsa. Dalla ricerca è emerso che sono tre gli studi pubblicati che hanno valutato in particolare questo aspetto (Dombernowsky et al., 2017, Dombernowsky et al., 2019, Gehring et al., 2013) e sono tutti concordi nel ritenere che i fattori relativi al reclutamento dei soggetti nelle sperimentazioni sono fondamentali nel processo di selezione dei centri Europei.

Per quanto riguarda il posizionamento dell'Italia a livello internazionale, nella classifica di attrattività dei Paesi per la sperimentazione clinica industriale farmacologica, formulata sulla base del "*A.T. Kearney 2010 clinical trial attractiveness Index*", lo Stivale non compare tra i primi 30 Paesi elencati. Inoltre, sebbene l'Italia sia il terzo mercato farmaceutico

in Europa, si colloca al nono posto nel numero di studi clinici pro capite registrati (Gehring et al., 2015). Infine, secondo il SAT-EU Study (Gehring et al., 2015), uno studio volto ad esplorare la percezione da parte degli stakeholder dell'Italia come luogo per intraprendere studi clinici, i professionisti che operano nel settore della sperimentazione clinica, considerano la governance italiana della RC non ottimale, tra le peggiori in Europa, e indicano che si potrebbe fare molto per rendere l'Italia più attraente per gli investimenti nella sperimentazione clinica. Lo studio afferma inoltre che l'Italia si è classificata al decimo posto su dodici, in termini di accessibilità e trasparenza delle informazioni necessarie per eseguire studi clinici e, infine, per quanto riguarda la prevedibilità e la velocità dei comitati etici. I costi di esecuzione degli studi clinici non sono stati considerati critici, mentre lo è il processo frammentato e lento di approvazione. Questo studio indica infine che i fattori relativi al reclutamento, ovvero disponibilità di una larga popolazione di pazienti, reclutamento tempestivo dei pazienti e tempo di avvio della sperimentazione, sono fondamentali per l'industria farmaceutica quando si valutano i siti di prova durante la selezione del sito. I fattori relativi alla qualità dei dati sembrano molto apprezzati soprattutto nelle prime fasi della sperimentazione, mentre i costi e la documentazione relativa alla pubblicazione degli investigatori sono meno importanti. L'esperienza nella conduzione di studi clinici non è indispensabile. Tuttavia, questo vale principalmente per le sperimentazioni in fase avanzata.

Alla luce di quanto emerso dalla revisione della letteratura, il presente capitolo approfondisce quale oggetto di indagine, il fenomeno

dell'attrattività della sperimentazione clinica in Italia, e nello specifico prendendo in esame, il caso di una struttura sanitaria, l'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia (di seguito ASST Brescia) dove vengono condotte le sperimentazioni cliniche, per analizzare l'impatto delle stesse sull'attrazione di nuovi studi. L'obiettivo è quello di verificare se si trova riscontro, anche nel caso reale, degli effetti dei tempi autorizzativi e dei tassi di reclutamento sull'attrattività degli studi presso una struttura sanitaria pubblica.

Al fine di perseguire lo scopo, si è identificato il caso studio come lo strumento più appropriato per approfondire la conoscenza del processo e per comprendere maggiormente il contesto. Il case study (Yin, 2005, p.44) è infatti *“un'indagine empirica che studia un fenomeno contemporaneo entro il suo contesto di vita reale, particolarmente quando i confini fra fenomeno e contesti non sono chiaramente evidenti”*.

Questo capitolo ha quindi come obiettivo primario la presentazione di un *case study* che analizza i dati primari delle sperimentazioni cliniche condotte presso l'ASST Brescia, con l'intento di verificare se esiste evidenza empirica di una relazione tra le performance di arruolamento e di reclutamento rispetto al numero di studi sperimentali autorizzati presso la struttura stessa.

Il lavoro di ricerca è stato sviluppato seguendo le fasi specifiche definite per lo studio di casi (Yin, 2014):

- il disegno della ricerca;
- la preparazione e la raccolta dei dati;
- l'analisi dei dati e l'elaborazione dei risultati;
- l'interpretazione dei dati e le conclusioni.

4.2 DISEGNO DI RICERCA E RACCOLTA DEI DATI

Per la costruzione del "*disegno di ricerca*" del presente caso studio, si è scelta la tipologia di studio a caso singolo, perché ci consente di osservare e analizzare il fenomeno attraverso dati fino ad oggi inaccessibili all'indagine scientifica (Yin, 1994), ed esplorativo, perché l'intento è quello di cercare di familiarizzare con il fenomeno, partendo da un quadro teorico definito grazie all'analisi della letteratura trattata nei precedenti capitoli, quando tale letteratura è limitata. Lo scopo principale di questo caso studio è quello di investigare preliminarmente il fenomeno oggetto di indagine e di usare i risultati come preludio per altri spunti futuri di indagine sul ruolo della performance della PA rispetto all'attrattività degli studi clinici, grazie all'analisi dei dati di un caso reale.

Sulla base della letteratura disponibile sull'argomento della ricerca è emerso che due fattori si sono rivelati triviali nel valutare un sito, ovvero le performance relative al reclutamento di pazienti e le tempistiche di avvio della sperimentazione (Ghering, 2015). Secondo questi due

parametri, si è cercato di ipotizzare un metodo per trovare evidenza della relazione che intercorre tra performance di avvio studio e di arruolamento rispetto al numero di studi che vengono sottomessi ogni anno presso un centro di ricerca. Partendo dal presupposto che comportamenti e risultati del passato possano influire in qualche modo sulla scelta del centro nel futuro, i quesiti di ricerca individuati sono stati:

1. Esiste evidenza di una relazione inversa tra numero di studi clinici autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e i tempi storici di autorizzazione della stessa?
2. Esiste evidenza di una relazione diretta tra numero di studi autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e tasso di arruolamento degli anni precedenti?
3. Esiste evidenza di una relazione inversa tra numero di studi autorizzati in una struttura pubblica e n. di studi conclusi con arruolamento zero?

La prima relazione tra numero di studi sottomessi e tempi autorizzativi è stata esaminata in primo luogo per mezzo di un'analisi statistica descrittiva, poi calcolando l'indice di correlazione per ranghi di Spearman per capire in che modo il passato potrebbe influenzare i risultati futuri. La scelta di ricorrere ad una misura statistica non parametrica di correlazione è dovuta al fatto che permette di misurare il grado di relazione tra le due variabili, assumendo come unica ipotesi l'ordinabilità. Inoltre, l'indicatore è stato scelto perché ritenuto più

appropriato per il piccolo campione di osservazioni disponibili (Spearman, 1904).

Le altre due relazioni sulle performance di arruolamento sono invece state affrontate per mezzo di una analisi descrittiva, in quanto non è verosimile comparare protocolli differenti, su patologie diverse.

La ricerca è stata condotta da Giugno 2020 ad Agosto 2020, presso l'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili di Brescia, che comprende i Presidi Ospedalieri di Brescia, Gardone Val Trompia e Montichiari. La ricerca si è svolta in collaborazione con la Struttura Semplice (S.S.) Progettazione Ricerca Clinica e Studi di Fase I.

È stata effettuata un'analisi degli studi approvati dal Comitato Etico di Brescia e autorizzati dall'autorità competente, nella figura del Direttore Generale dell'ASST Spedali Civili di Brescia, nel periodo che va dal 1° gennaio 2008 al 30 giugno 2020 (data ultima di estrapolazione dei dati, al fine di poter valutare anche il primo semestre del 2020). Si è preso in considerazione il 2008 come anno di riferimento perché in ASST, nel momento in cui è stato introdotto il gestionale attualmente in uso, si è deciso di importare i dati in modo sistematico a partire dagli studi che avevano ricevuto una valutazione da parte del Comitato Etico a partire dall'anno 2008.

La ricerca si è svolta attraverso la costruzione di un database informatizzato, grazie alla consultazione degli archivi interni, dove sono custoditi i documenti d'ufficio relativi agli studi clinici condotti in azienda: l'archivio cartaceo del Comitato Etico di Brescia per la

documentazione originale cartacea e il software gestionale aziendale “*Pratiche Web*”, in essere presso la Struttura Semplice Progettazione RC e Studi di Fase I e la Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico di Brescia, per i documenti in formato elettronico. La documentazione consultata è costituita dai verbali delle sedute del Comitato Etico di Brescia, in riferimento al parere espresso e alla data di approvazione degli studi; dai provvedimenti autorizzativi rilasciati dall’ASST, in riferimento alla data di autorizzazione alla conduzione degli studi; dalle convenzioni, appendici studio specifiche e lettere accompagnatorie per il numero dei pazienti da arruolare; verbali di chiusura del Comitato Etico, relazioni conclusive dello Sperimentatore Principale e provvedimenti amministrativi aziendali di conclusione studio, per identificare le date di conclusione e il numero di pazienti effettivamente arruolati.

L’archivio cartaceo, che conserva la documentazione di ogni singolo studio indicativamente per 15 anni dalla data di conclusione della sperimentazione, è stato utilizzato prevalentemente come riscontro alle informazioni digitalizzate assenti o non congruenti.

I dati analizzati riguardano:

- Tipologia di studio:
 - Farmacologico
 - Su dispositivo medico
 - Osservazionale (inclusi studi retrospettivi)

- Non farmacologico
 - Genetico
- Promotore dello studio
 - Profit
 - No profit
- Unità Operativa sede della conduzione dello studio
- Sperimentatore Principale
- Patologia oggetto di studio
- Data di inizio del processo di valutazione: definita in questa sede come data di sottomissione dello studio da parte del promotore, per valutazione da parte del Comitato Etico;
- Data di fine iter autorizzativo: definita in questa sede come data di rilascio del provvedimento amministrativo che autorizza alla conduzione dello studio³⁰;
- Data di inizio dello studio: definita in questa sede come la data di arruolamento del primo paziente nel caso di studi

³⁰ Tecnicamente, in presenza di una convenzione o un contratto, la fine dell'iter autorizzativo coincide con la firma dello stesso da parte dei rappresentanti legali delle due parti ma, non essendo una condizione che si verifica per tutti gli studi, si è deciso di considerare come data di fine iter quella del rilascio dell'autorizzazione aziendale alla conduzione dello studio.

interventistici e inizio dello studio nel caso di studi non interventistici;

- Data di conclusione dello studio: definita in questa sede come la data di chiusura del centro comunicata al Comitato Etico locale;
- Numero di soggetti:
 - Previsti da arruolare
 - Effettivamente arruolati

L'elaborazione dei dati si è svolta secondo indicatori stabiliti sulla base della revisione della letteratura di cui al capitolo 3 della presente tesi (Dorricott, (2012), (Berthon-Jones et al., 2015), Yang et al. (2018):

1. Indicatori di produttività del centro:

- Numero di Protocolli attivi
- Numero di protocolli conclusi

2. Indicatori di efficienza autorizzativa del centro:

- Tempo di approvazione del Comitato Etico: definito come il tempo compreso dalla data di sottomissione dello studio, alla data della seduta in cui il Comitato Etico approva il protocollo scientifico;

- Tempo di autorizzazione aziendale: definito come il tempo compreso fra la data della seduta in cui il Comitato Etico approva lo studio e la data di rilascio dell'autorizzazione aziendale;
 - Tempo totale di approvazione e autorizzazione dello studio: definito come il tempo compreso dalla sottomissione dello studio e la data di rilascio dell'autorizzazione aziendale.
3. Indicatori di efficienza del centro in termini di arruolamento dei pazienti:
- Numero di pazienti previsti ad inizio studio
 - Numero di pazienti arruolati a fine studio

4.3 L'ANALISI DEI DATI E L'ELABORAZIONE DEI RISULTATI

Per la creazione del database informatizzato, si è seguito il seguente metodo di selezione dei dati:

- Sono stati scaricati i dati dal gestionale per tutti gli studi registrati – 4330 studi
- Sono stati esclusi gli usi terapeutici – 3780 studi rimanenti
- Sono stati esclusi tutti gli studi non condotti presso i presidi ospedalieri (PO) Spedali Civili di Brescia, Ospedale dei Bambini,

Gardone val Trompia, Montichiari, Gussago – 3224 studi rimanenti

- Sono stati esclusi studi che sono test di inserimento – 3213 studi rimanenti
- Sono stati esclusi gli studi con data di approvazione CE precedente all'anno 2008 e successiva al 30 giugno 2020 - 3097 studi rimanenti
- Sono stati esclusi gli studi che non hanno documentazione di valutazione disponibile in gestionale - 3079 studi rimanenti
- Sono stati esclusi gli studi che non sono mai stati valutati, rinviati, ritirati, sospesi da parte del CE – 2672 studi rimanenti
- Sono stati esclusi gli studi che non hanno ricevuto un'approvazione definitiva da parte del CE³¹ - 2577 studi rimanenti
- Sono stati esclusi gli studi che non hanno una data di autorizzazione aziendale caricata in gestionale³² – 1795 studi rimanenti

³¹ Il Comitato Etico, sulla base di quanto emerso dalla discussione dei componenti in seduta, può approvare uno studio a condizione di ricevere un'integrazione alla documentazione. La data di approvazione dello studio, inserita in gestionale dalla Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico, è quella della seduta durante la quale si è discusso lo studio, anche se il rilascio del verbale di approvazione definitivo può avvenire a distanza nel tempo, una volta sciolte le condizioni.

³² Le autorizzazioni aziendali potrebbero non essere presenti in gestionale perché non ancora caricate in piattaforma o potrebbero non essere state rilasciate affatto. Le motivazioni che portano un'azienda ospedaliera a non rilasciare un'autorizzazione sono la non attivazione del

Gli studi selezionati sono stati in seguito analizzati secondo gli indicatori precedentemente elencati, al fine di evidenziare i risultati utili per le domande di ricerca predefinite.

4.3.1 Indicatori di produttività del centro

Il primo indicatore di produttività ricavato dall'analisi della letteratura è il numero di protocolli attivi presso un centro. Ai fini di questa tesi, si è definito un protocollo attivo nel momento in cui ha ottenuto il parere favorevole da parte del Comitato Etico di Brescia e l'Azienda ASST Spedali Civili di Brescia ha emesso un provvedimento amministrativo, autorizzativo alla conduzione dello studio. Nel periodo di riferimento, compreso fra gennaio 2008 e giugno 2020, sono stati autorizzati presso l'ASST Spedali Civili di Brescia 1795 studi, di cui 767 Profit (42,73%) e 1028 No Profit (67,27%).

Gli studi valutati dal Comitato Etico di Brescia tra il 2008 e il 2020 sono prevalentemente studi farmacologici (762), a pari merito con gli studi osservazionali (762 di cui 96 retrospettivi), seguiti dagli studi non farmacologici (210). Per quanto riguarda le altre tipologie si sono registrati 55 studi su dispositivi e 6 genetici.

In riferimento alla distribuzione degli studi autorizzati fra i vari presidi afferenti all'ASST di Brescia, si registra una netta prevalenza del Presidio

centro, il ritiro dello studio da parte del promotore o dello Sperimentatore, o perché l'azienda è in attesa di definizione della documentazione centro specifica, che regola gli aspetti aziendali della sperimentazione.

Ospedaliero degli Spedali Civili di Brescia (86,13%), seguito dall’Ospedale dei Bambini e dal Presidio di Montichiari (Figura 7).

Dei 762 studi farmacologici, 523 sono stati promossi da aziende commerciali for profit (69%) e 63 sono stati promossi come studi No Profit (31%).

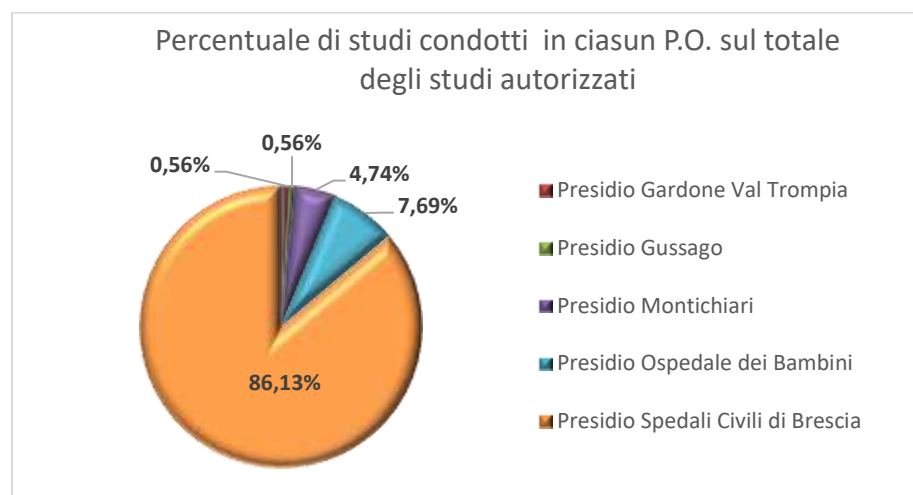


Figura 7: Distribuzione degli studi autorizzati da ASST Brescia tra i vari presidi ospedalieri afferenti

Se mettiamo a confronto gli studi farmacologici³³ approvati dall’AIFA tra il 2008 e il 2018, con gli studi autorizzati dall’ASST di Brescia nello stesso periodo, si riscontra un comune andamento: in particolare si evince una diminuzione degli studi nel tempo e una tendenza a rilevare decrescite in particolari anni quali il 2010 e soprattutto il 2017 (si veda la Figura 8 per la visione di insieme e la Figura 9 per maggiori dettagli).

³³ I dati nazionali sono pubblicati ogni anno dall’Agenzia Italiana del Farmaco – Aifa. Al momento della redazione della presente tesi, l’ultima pubblicazione disponibile è il 18° Rapporto nazionale sulla sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia, con i dati relativi al 2018.

Dall'analisi dei dati emerge che, dopo il drastico calo del 2017, il numero totale delle sperimentazioni presentate nel 2018 è tornato ai livelli degli anni precedenti sia in Italia che in ASST. Al momento non è possibile dare una spiegazione sulle motivazioni che hanno determinato questo andamento perché potrebbe dipendere da motivazioni intrinseche al fenomeno (es. stagionalità degli investimenti e durata dei protocolli farmaceutici) o estrinseche (es. crisi economiche).

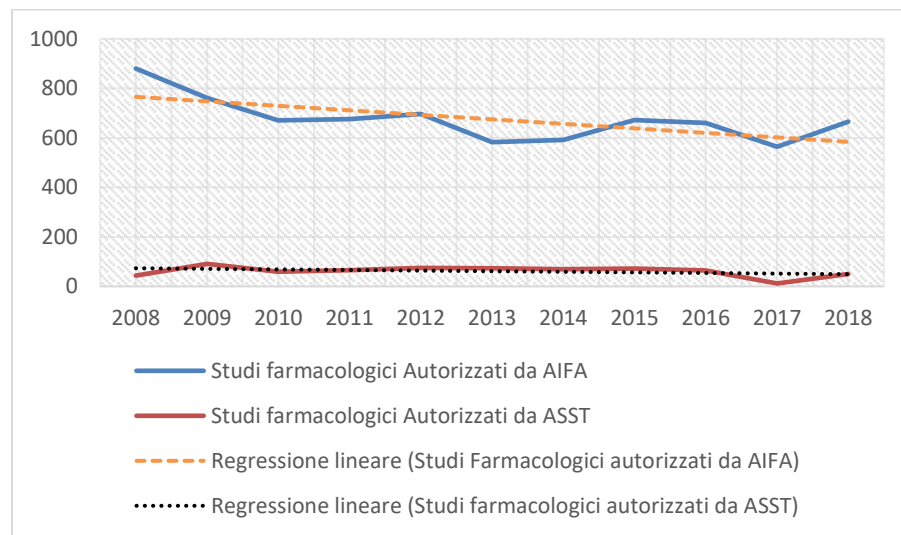


Figura 8: Andamento studi farmacologici – confronto tra n. studi autorizzati da AIFA e da ASST BS (dati AIFA 18° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali - Anno 2019)

È possibile inoltre affermare che, a differenza dell'andamento degli studi autorizzati da AIFA, gli studi autorizzati dall'ASST Spedali Civili di Brescia hanno rilevato una generale maggiore stabilità nel numero di studi autorizzati nel tempo e meno variabilità nell'andamento, in particolare negli anni compresi fra il 2010 e il 2014.

Al momento di rilevazione dei dati per la presente tesi, non si avevano a disposizione dati nazionali per gli anni 2019 e 2020 per cui non è stato possibile fare il confronto con il numero degli studi autorizzati dall'ASST di Brescia negli ultimi due anni (in ASST approvati 72 studi farmacologici nell'anno 2019 e 33 nel primo semestre del 2020).

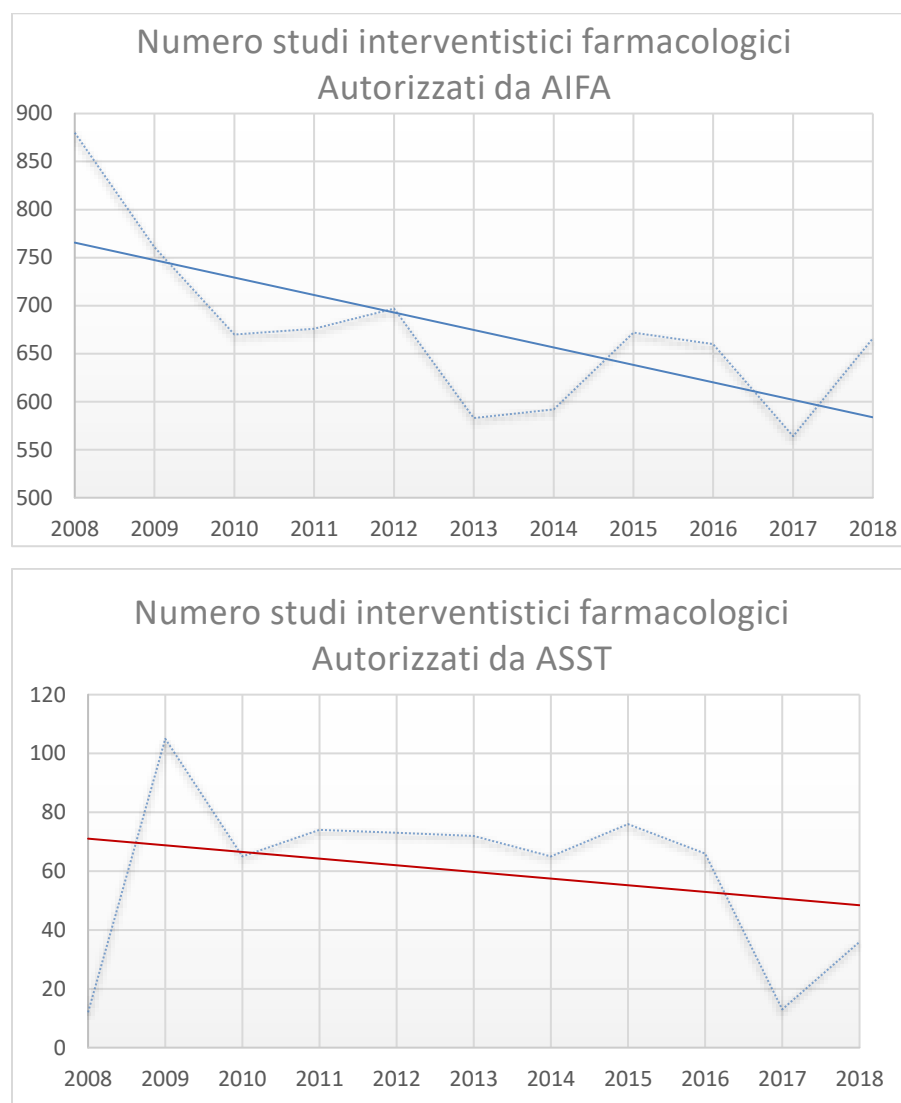


Figura 9: Dettaglio andamento studi farmacologici autorizzati da AIFA e da ASST BS

Dei protocolli profit valutati presso l'ASST tra il 2008 e il 2019, si registra sempre una prevalenza degli studi farmacologici sulle altre tipologie di studio (Figura 10).

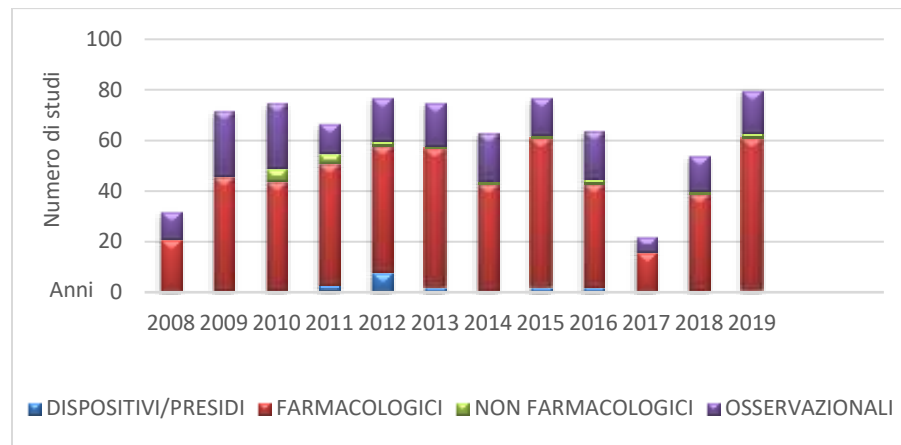


Figura 10: Analisi della tipologia di studi profit autorizzati in ASST Brescia dal 2008 al 2019, farmacologici vs altri

La prevalenza è quasi sempre superiore al 70% (Tabella 15).

Anno	% Studi farmacologici profit autorizzati da ASST su totale Studi farmacologici ASST
2008	34%
2009	52%
2010	69%
2011	74%
2012	65%
2013	73%
2014	64%
2015	83%
2016	75%
2017	75%
2018	78%
2019	80%

Tabella 15: Percentuale di studi farmacologici profit su totale studi profit autorizzati in ASST Brescia

Il secondo indicatore preso in considerazione è il numero di protocolli conclusi. Ai fini della valutazione della presente tesi, si è definito come chiuso un protocollo nel caso in cui sia stata notificata al Comitato Etico la chiusura del centro per l'arruolamento dei pazienti, in caso di studi interventistici, e/o la conclusione dello studio a livello globale, sia nel caso degli studi interventistici multicentrici che di altra tipologia. Nel periodo preso in considerazione, il Comitato Etico di Brescia ha preso atto della conclusione di 455 studi sui 1795 selezionati. I protocolli conclusi sono importanti perché permettono al promotore di analizzare i dati e verificare se si sono raggiunti gli obiettivi del protocollo scientifico.

I restanti 1339 studi autorizzati in ASST risultano ancora in gestione. Lo studio può dirsi in gestione nel momento in cui il protocollo riceve le autorizzazioni delle autorità competenti e pertanto si può aprire il centro e dare seguito all'arruolamento dei pazienti, ove previsto. È opportuno sottolineare che la gestione dello studio, soprattutto in caso di protocolli interventistici multicentrici, può durare diversi anni e dipendere dalla complessità della patologia oggetto di studio.

4.3.2 Indicatori di efficienza autorizzativa del centro

I tempi autorizzativi di uno studio si caratterizzano per due momenti valutativi. Il primo è quello del Comitato Etico che, in qualità di organismo indipendente, composto di personale sanitario e non, è incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di

sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenere il consenso informato (direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo). Una sperimentazione può essere condotta solo se riceve un'approvazione da parte del Comitato Etico. Il tempo di approvazione del Comitato Etico è definito, ai fini di questa tesi, come il tempo compreso dalla data di sottomissione dello studio, alla data della seduta in cui si è approvato lo studio da parte del Comitato Etico. Il tempo medio di approvazione, stimato nel periodo di riferimento, presso il centro oggetto di analisi, è pari a 53,52 giorni, con un tempo minimo di valutazione pari a 0 giorni (ovvero valutazione del Comitato Etico nella stessa data di arrivo dello studio) ed un massimo di 477 giorni.

Il secondo momento valutativo è quello effettuato dall'ASST che, in qualità di azienda sanitaria presso la quale si svolge la sperimentazione, rilascia il proprio parere sulla conduzione dello studio da un punto di vista economico-amministrativo. Una sperimentazione può essere condotta solo se riceve, oltre all'approvazione da parte del Comitato Etico, anche l'autorizzazione da parte dell'Azienda sanitaria. Il tempo di autorizzazione aziendale è quindi definito come il tempo compreso fra la data della seduta in cui si è approvato lo studio da parte del Comitato Etico e la data di rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Azienda. Il tempo medio di autorizzazione, stimato nel periodo di riferimento, presso il centro oggetto di analisi, è pari a 65,14 giorni, con un tempo minimo di valutazione pari a 0 giorni (ovvero autorizzazione nella stessa data di approvazione) ed un massimo di 990 giorni.

Ai fini della presente ricerca, l'attenzione è rivolta non tanto ai singoli momenti di valutazione, quanto all'iter autorizzativo completo, ovvero al tempo totale di approvazione e autorizzazione dello studio, definito quindi come il tempo compreso dalla sottomissione dello studio alla data di rilascio dell'autorizzazione aziendale. Secondo questa definizione, il tempo medio di autorizzazione, stimato nel periodo di riferimento, presso il centro oggetto di analisi, è pari a 118,66 giorni, con un tempo minimo di valutazione pari a 0 giorni (ovvero sottomissione, autorizzazione e approvazione dello studio nella stessa giornata³⁴) ed un massimo di 1008 giorni (Tabella 16).

	Tempo di approvazione CE (data seduta – data sottomissione)	Tempo di autorizzazione Aziendale (data provvedimento – data seduta)	Tempo totale - iter autorizzativo (data provvedimento - data sottomissione)
Media	53,52	65,14	118,66
Minimo	0	0	0
Massimo	477	990	1008

Tabella 16: Tempi autorizzativi medi, minimi e massimi; elaborazione personale

L'analisi dell'andamento dei tempi medi di autorizzazione (Figura 11) ha evidenziato una decrescita dei tempi autorizzativi totali nel quinquennio 2008-2012, soprattutto grazie ad un miglioramento dei tempi autorizzativi in senso stretto. Si è registrato poi un andamento altalenante negli anni successivi, durante i quali i tempi autorizzativi

³⁴ Trattasi di studio su sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

hanno registrato una maggiore variabilità; a partire dal 2013 si è invece assistito ad un maggiore allineamento fra tempi di approvazione e tempi autorizzativi meramente aziendali.

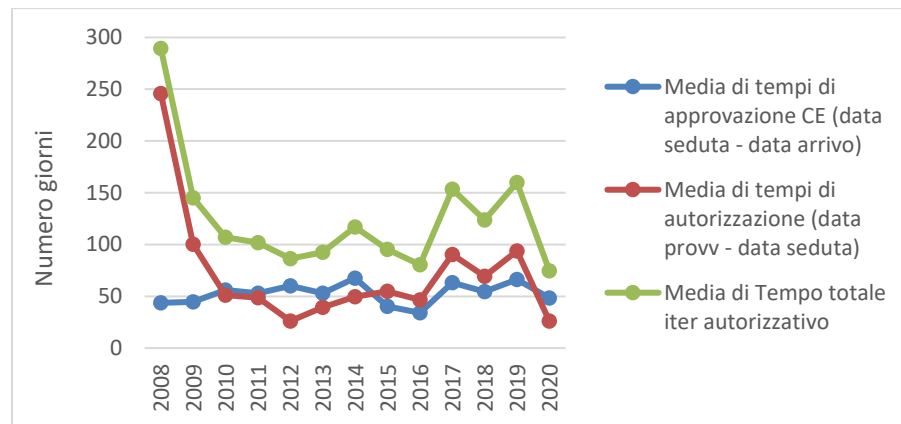


Figura 11: Andamento dei tempi medi di autorizzazione, in giorni

Infine, sulla base dei dati a disposizione al momento della stesura del presente capitolo, si può affermare che nel primo semestre del 2020 si è registrato un miglioramento del tempo medio totale (ad oggi il minimo storico pari a 74,60 giorni), dato da una decrescita sia dei tempi di approvazione che autorizzativi (Tabella 17).

In particolare, i tempi autorizzativi aziendali nel 2020 (26,11 giorni), solitamente più variabili rispetto alle performance di approvazione, si sono riallineati ai tempi minimi raggiunti nell'anno 2012 (26,23 giorni). Va però sottolineato che si tratta di una valutazione su di un solo semestre e non l'intero anno.

Anni	Tempi medi di approvazione	Tempi medi di autorizzazione	Tempi medi totale iter autorizzativo
2008	43,58	245,92	289,49
2009	44,63	100,41	145,04
2010	55,98	51,11	107,10
2011	53,05	48,76	101,81
2012	60,23	26,23	86,46
2013	53,05	39,43	92,48
2014	67,64	49,44	117,08
2015	40,41	54,94	95,36
2016	34,02	46,51	80,53
2017	63,03	90,34	153,38
2018	54,46	69,29	123,75
2019	66,19	93,72	159,91
2020	48,49	26,11	74,60

Tabella 17: Tempi medi negli anni 2008 - 2020; espresso in giorni; Elaborazione personale

Al fine di rispondere alla prima domanda di ricerca di questa tesi *“Esiste evidenza di una relazione inversa tra numero di studi clinici autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e i tempi storici di autorizzazione della stessa?”*, si è deciso di mettere a confronto due variabili, ovvero il numero di studi sottomessi alla valutazione del Comitato Etico di Brescia in un anno e la media dei tempi autorizzativi del centro dell’anno precedente (espresso in giorni). L’ipotesi è che la performance autorizzativa del centro possa impattare sulla decisione di un Promotore di investire o meno in quel centro, secondo una relazione inversa, tale per cui al diminuire dei tempi autorizzativi (variabile indipendente) corrisponda un aumento del numero degli studi sottomessi (variabile dipendente). Le osservazioni riguardano, per la

variabile dipendente, il periodo che va dal 2009 al 2020 e, per la variabile indipendente, il periodo dal 2008 al 2019 (Tabella 18).

Anno di sottomissione dello studio	Totale n. Studi sottomessi in un anno (y)	Media tempi autorizzativi anno precedente in giorni (x)	Anno di autorizzazione finale
2009	167	136,15	2008
2010	151	192,96	2009
2011	167	121,87	2010
2012	194	109,05	2011
2013	230	82,91	2012
2014	223	86,84	2013
2015	219	105,64	2014
2016	229	96,97	2015
2017	280	104,34	2016
2018	232	96,50	2017
2019	239	117,65	2018
2020	147	157,86	2019

Tabella 18: Osservazioni registrate nel centro di Brescia per il n. di studi sottomessi e media tempi autorizzativi; elaborazione personale

Per esplorare visivamente la relazione esistente tra due variabili abbiamo ritenuto utile elaborare una rappresentazione mediante un diagramma a dispersione (Figura 12). Nel digramma di dispersione (Figura 12), ogni punto coincide con una coppia di valori data dal numero di studi autorizzati in un dato anno e il tempo autorizzativo in media registrato l'anno precedente. Nel diagramma a dispersione a linee curve (Figura 13) si sono rappresentati gli stessi dati ma si è preferito distinguere le due variabili in due diverse linee, per dare anche

la dimensione dell'andamento nel tempo. Il diagramma di dispersione, in entrambe le sue forme, ha suggerito la presenza di una correlazione negativa, pertanto, al fine di esprimere in maniera quantitativa l'intensità del legame tra le due variabili, è stato calcolato l'indice di correlazione per ranghi di Spearman.

Il coefficiente ρ_s calcolato è risultato pari a -0,71 con un p pari a 0,0095. Il valore del coefficiente tendente a -1 indica una tendenza delle due variabili ad essere funzioni monotone l'una dell'altra, ovvero in grado di conservare l'ordinamento degli insiemi ordinati (order-preserving); il segno negativo della correlazione indica che la variabile "*Totale numero studi sottomessi all'anno*" tende a diminuire quando la variabile "*Media tempi autorizzativi anno precedente*" aumenta.

Per quanto i risultati siano soddisfacenti e l'ipotesi sia stata confermata dai dati empirici del caso studio, risulta comunque opportuno essere cauti nel generalizzare tale risultato a causa dei limiti stessi del database e del numero esiguo di osservazioni disponibili (solo 12 anni). Replicare lo studio nel tempo o anche in altre realtà sarebbe sicuramente di grande utilità per poter consentire di procedere con inferenze, rafforzare maggiormente (o meno) la validità dell'ipotesi ed escludere la possibilità che si tratti di una correlazione spuria.

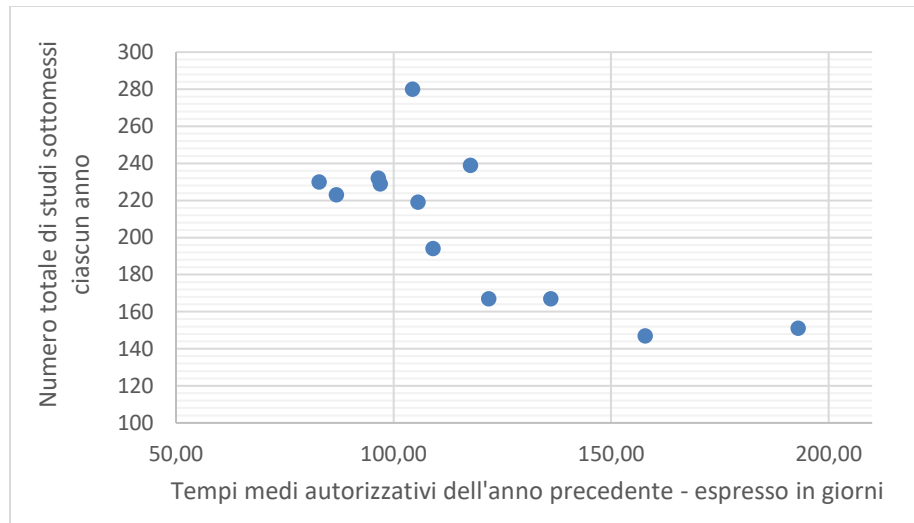


Figura 12: Diagramma di dispersione della correlazione esistente tra le variabili “numero di studi sottomessi in un anno” e “tempi autorizzativi anno precedente”

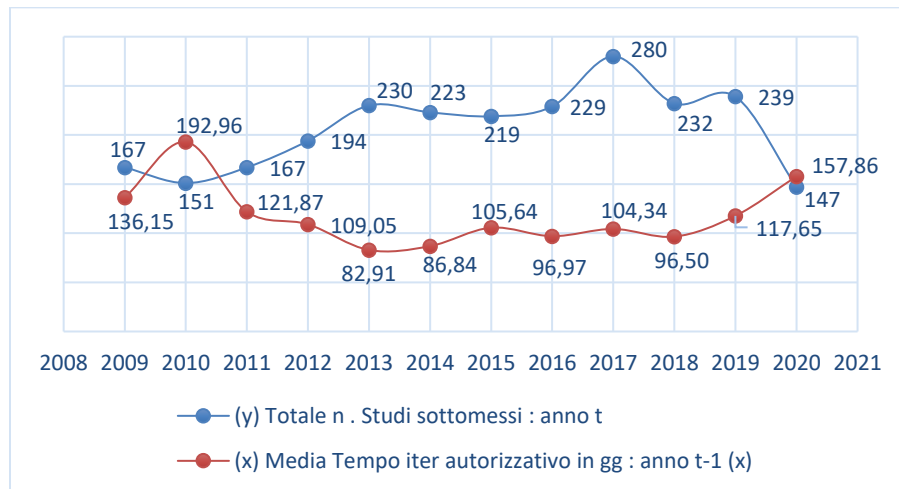


Figura 13: Diagramma a dispersione a linee curve: Andamento nel tempo delle due variabili: n. studi autorizzati vs tempistiche autorizzazione anno precedente (dal 2009 al 2020)

4.3.3 Indicatori di arruolamento del centro

Per poter valutare la performance di arruolamento nel centro si è ritenuto in primo luogo di dover individuare gli studi interventistici su farmaco e su dispositivo perché sono le tipologie di studio che necessitano di un vero e proprio arruolamento dei pazienti nella fase assistenziale del soggetto.

Presso il centro di Brescia sono stati autorizzati 817 studi; di questi sono stati presi in considerazione solo i 546 studi profit. La scelta è motivata dal fatto che in questo modo si è certi che la ditta farmaceutica, che fornisce il farmaco sperimentale e il finanziamento, ha un interesse diretto alla valutazione della performance del centro ai fini di futuri investimenti.

Al momento di rilevazione dei dati per la presente tesi, degli studi autorizzati, la maggior parte era ancora in corso o doveva essere avviata (il 58%). Il restante 42% degli studi aveva uno stato *“Concluso”*, per un totale di 227 studi. Per ciascuno di essi, si è provveduto a rintracciare manualmente, ove non disponibili in gestionale, le informazioni relative agli indicatori di nostro interesse: il numero pazienti previsti ad inizio studio e il numero di pazienti arruolati a fine studio. Sono stati esclusi quindi tutti gli studi che non avevano documentazione disponibile relativamente ai pazienti previsti e arruolati. Il campione definitivo di studi da analizzare ai fini delle domande di ricerca è stato quindi pari a 96 studi (Tabella 19). Per ognuno è stato calcolato il tasso di arruolamento in percentuale, definendo il target di arruolamento *“Raggiunto”* in caso di reclutamento del numero di pazienti pari a

quello previsto, “*Non raggiunto*” se inferiore e “*Superato*” se superiore. Secondo questo criterio stringente, nel 55% dei casi (53 studi) il tasso di arruolamento non è stato raggiunto, nel 26% (25 studi) il risultato è stato corrispondente alle richieste e per ben il 19% (18 studi) si è perfino registrata una performance superiore alle richieste.

Esito Arruolamento	N. studi	% studi
Target non raggiunto (Pz arruolati < pz previsti)	53	55%
Target raggiunto (Corrispondenza)	25	26%
Target superato (Pz arruolati > pz previsti)	18	19%
Totale complessivo	96	100%

Tabella 19: Esiti arruolamenti degli studi interventistici su farmaco e su dispositivo, profit, conclusi rispetto al numero di pazienti previsti

Tra gli studi con target non raggiunto, sono stati individuati 6 studi che avevano un documento ufficiale di ritiro dello studio da parte dallo sponsor prima dell’apertura del centro e per questa ragione sono stati esclusi da analisi successive, in quanto il mancato arruolamento non è dipeso dalla performance del centro.

È stata quindi calcolata la percentuale media di arruolamento del centro che è risultata pari all’81% dei pazienti previsti, considerando tutti i 90 studi rimanenti. Escludendo gli studi con un target superato, la media è scesa invece al 50%. Degli studi con un target non raggiunto, 13 studi su 47 hanno comunque registrato un tasso di arruolamento superiore al 50%, mentre 23 studi hanno registrato un arruolamento pari a zero.

Si è cercato infine di rispondere alle due domande di ricerca relative alle performance di arruolamento:

- *Esiste evidenza di una relazione diretta tra numero di studi autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e tasso di arruolamento degli anni precedenti?*
- *Esiste evidenza di una relazione inversa tra numero di studi autorizzati in una struttura pubblica e n. di studi conclusi con arruolamento zero?*

Le domande di ricerca si sono rivelate da subito alquanto ambiziose da traslare in termini di indicatori, in primis per la difficoltà di comparare i dati di arruolamento dei vari studi (il successo nell'arruolamento dei soggetti è fortemente soggetto a numerose variabili tra i quali la patologia trattata, lo stato di salute dei soggetti arruolati, l'arruolamento presso altri centri, etc.); in secondo luogo è stato difficile definire una modalità oggettiva che permettesse l'interpretazione univoca dei risultati. Si è pertanto optato per non fare alcuna analisi di correlazione e di ricorrere ad un'analisi descrittiva del caso studio. Si sono in primo luogo andati a rintracciare i primi 10 Promotori che hanno sottomesso il maggior numero di studi profit, interventistici, a Brescia, nel periodo 2016-2020 (Tabella 20). La scelta di prendere in considerazione l'ultimo quinquennio è dettata dal fatto che si tratta di un lasso di tempo medio, considerato idoneo per condurre uno studio interventistico, sulla base di quanto emerso dall'analisi della letteratura sullo sviluppo clinico del farmaco (capitolo 2).

Sponsor	N. Studi sottomessi
Novartis	12
Hoffman-La Roche Ltd. Basel	8
Janssen-Cilag	8
Celgene	7
Eli Lilly	6
Amgen Dompè	5
Pfizer Inc	5
Shire Human Genetic Therapies, Inc	5
Bayer	4
Bristol-Myers	4
Incyte Corporation	4
Totale complessivo	68

Tabella 20: Primi 10 Promotori che hanno sottomesso il maggior numero di studi profit, interventistici, a Brescia, nel quinquennio 2016-2020; Elaborazione personale

Una volta individuate le società che maggiormente hanno deciso di investire nel centro in questo ultimo quinquennio, si è confrontato il dato con il periodo precedente, ovvero con le performance di arruolamento degli studi sottomessi nel periodo 2008-2015. Si è deciso di prendere in considerazione tutto il lasso di tempo disponibile per non restringere ulteriormente il già esiguo numero di osservazioni disponibili.

Per rispondere alla domanda se esista evidenza di una relazione diretta tra numero di studi autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e tasso di arruolamento degli anni precedenti, si è ipotizzato quindi di confrontare la lista dei primi 10 sponsor del quinquennio 2016-2020 con la lista dei primi 10 Promotori che hanno registrato la media di percentuali più alta di arruolamento di pazienti, sempre in studi profit, interventistici, a Brescia, ma nel periodo 2008- 2015 (Tabella 21).

Sponsor	Totale
Biogen	210,48%
AbbVie	200,00%
Chiasma, Inc.	200,00%
Gilead Sciences	200,00%
Novartis	191,67%
UCB Pharma S.p.A.	166,67%
Amgen Dompè	133,33%
Corassist Cardiovascular LTD	120,00%
Hoffman-La Roche Ltd. Basel	113,33%
Janssen-Cilag	108,33%

Tabella 21: Primi 10 Promotori che hanno registrato la media più alta di arruolamento di pazienti in studi profit, interventistici, a Brescia, nel periodo 2008- 2015; Elaborazione personale

Il presupposto alla base di questo confronto è l'idea che un'esperienza positiva di arruolamento nel passato, spinga ad investire nuovamente nello stesso centro anche nel periodo successivo. Dal confronto delle due tabelle, si è potuto rilevare che quattro aziende che avevano registrato un tasso di arruolamento positivo (ovvero che avevano raggiunto il target o addirittura superato il numero di pazienti previsti), hanno effettivamente poi deciso di investire anche nell'ultimo quinquennio (Novartis, Amgen Dompè, Hoffman-La Roche Ltd. Basel, Janssen-Cilag).

Per rispondere invece alla domanda se esista evidenza di una relazione inversa tra numero di studi autorizzati in una struttura pubblica e numero di studi precedenti conclusi con arruolamento pari a zero, si è ipotizzato di mettere a confronto la lista dei primi 10 sponsor del quinquennio 2016-2020 con la lista degli Sponsor che hanno registrato

un arruolamento zero sempre negli studi profit, interventistici, autorizzati a Brescia nel periodo 2008-2015 (Tabella 22).

Sponsor	Totale
Astellas Pharma	0,00%
Bayer	0,00%
Celyad	0,00%
Galmed Pharmaceuticals Ltd.	0,00%
Glycotope GmbH	0,00%
Infinity Pharmaceuticals INC.	0,00%
MorphoSys AG	0,00%
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	0,00%
Santen Incorporated	0,00%
Swedish Orphan Biovitrum AB	0,00%

Tabella 22: Sponsor che hanno registrato un arruolamento zero negli studi profit, interventistici, a Brescia, nel periodo 2008- 2015

Il presupposto alla base di questo confronto è l'idea che un'esperienza negativa di arruolamento nel passato, trattenga dell'investire nuovamente nello stesso centro anche nel periodo successivo. Dal confronto delle due tabelle è emerso che solo un promotore ha deciso di investire nel quinquennio 2016-2020, nonostante avesse registrato un arruolamento negativo nel periodo precedente (Bayer). Pertanto, anche in questo caso, sembrerebbe essere confermata la presenza di una relazione fra investimenti e tasso di arruolamento.

Per quanto i risultati sembrano positivi, è necessario tuttavia sottolineare i limiti di questo studio, che è basato sui dati di un unico centro, e avendo a disposizione un database informatizzato molto ristretto.

4.4 INTERPRETAZIONE E CONCLUSIONI

La RC è una risorsa fondamentale dell'assistenza sanitaria: ambisce ad ottimizzare la qualità delle prestazioni assistenziali esistenti, ad offrire nuove opportunità alle prospettive terapeutiche e di salute della popolazione e ricercare trattamenti dai costi più contenuti pur mantenendo un profilo di efficacia e tollerabilità non inferiore.

Valutati gli alti costi di investimento per condurre tali sperimentazioni e considerato quanto emerso dalla letteratura sugli aspetti apprezzati dai Promotori nella scelta su quale sito investire, si è voluto approfondire il tema andando ad esaminare i dati reali di una struttura sanitaria pubblica.

Dall'elaborazione dei dati disponibili in ASST Brescia sono emerse interessanti considerazioni del rapporto tra tempi autorizzativi del sito e performance di arruolamento rispetto al numero di studi autorizzati presso il centro stesso.

Lo studio è stato strutturato per rispondere in particolare a tre domande di ricerca. La prima domanda di ricerca è stata: *“Esiste evidenza di una relazione inversa tra numero di studi clinici autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e i tempi storici di autorizzazione della stessa?”*. Dall'analisi dei dati è emersa una correlazione negativa tra il numero di studi sottomessi alla valutazione del Comitato Etico di Brescia in un anno e la media dei tempi autorizzativi dello stesso centro nell'anno precedente. Pertanto, l'ipotesi che la performance

autorizzativa del centro possa impattare sulla decisione di un Promotore di investire o meno in quel centro, secondo una relazione inversa, è stata confermata dal fatto che al diminuire dei tempi autorizzativi (variabile indipendente) i dati hanno mostrato un aumento del numero degli studi sottomessi (variabile dipendente).

Per rispondere alla seconda e alla terza domanda di ricerca, relative alle performance di arruolamento, si è preferito procedere con un'analisi dei dati, senza ricorrere alla formulazione di indicatori ad hoc. Tutto ciò è dovuto all'impossibilità di poter confrontare performance di arruolamento di studi che trattano patologie differenti.

Per rispondere alla domanda di ricerca se esista evidenza di una relazione diretta tra numero di studi autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e tasso di arruolamento degli anni precedenti, l'approccio utilizzato è stato quello di comprendere se promotori di studi sperimentali con farmaco che avevano registrato nel periodo 2008- 2015 un tasso di arruolamento di successo, avessero poi deciso di investire anche ne quinquennio 2016-2020 nello stesso centro. I dati hanno mostrato che 4 aziende sulle 10 selezionate hanno effettivamente confermato la propria presenza presso il centro con nuovi studi clinici. Questo risultato va ad ogni modo contestualizzato e deve tenere in considerazione il fatto che si tratta di grandi multinazionali farmaceutiche.

Per rispondere infine, alla domanda se esista evidenza di una relazione inversa tra numero di studi autorizzati in una struttura pubblica e numero di precedenti studi conclusi con arruolamento pari a zero, si è

ipotizzato di verificare se promotori che avevano vissuto un'esperienza negativa presso il centro, in termini di mancato arruolamento, nel periodo 2008-2015, avessero poi deciso di investire comunque nel centro nel quinquennio successivo. Dei 10 promotori individuati con arruolamento zero nei propri studi, solo uno risulta poi presente nella lista dei promotori attivi nel quinquennio successivo, lasciando anche in questo caso presagire che il mancato arruolamento possa avere un effetto negativo sull'attrattività degli investimenti.

Concludendo, la ricerca ha dato risultati soddisfacenti, andando a confermare quanto emerso dalla letteratura, ovvero che le performance della struttura sanitaria hanno un impatto sulla selezione dei siti dove investire da parte dei Promotori. Questo risultato andrebbe quindi anche ad avallare la richiesta del Regolamento Europeo n. 536/2014 di rispettare i termini prefissati di valutazione degli studi, per rendere più competitiva l'Europa nell'attrarre le sperimentazioni in uno scenario globale.

È doveroso tuttavia sottolineare i limiti di questo studio che si è concentrato su un unico centro e che ha avuto accesso ad un ristretto database, in un periodo storico relativamente breve.

Dati i limiti dello studio, viene pertanto suggerito un ulteriore approfondimento delle relazioni tra le variabili investigate in questo capitolo, attraverso future ricerche che abbiano a riferimento altri centri e con periodi di osservazione maggiori. Sarebbe altrettanto auspicabile che gli indicatori di performance, attraverso i quali valutare l'attrattività dei centri, venissero condivisi dalle varie strutture

sanitarie, raccolti attraverso un sistema informativo che garantisca trasparenza e accessibilità. Ciò in linea con la maggiore necessità di dare evidenza del ruolo centrale della performance pubblica in un contesto di *clinical governance* e agevolare i finanziatori nella selezione dei centri organizzati e affidabili, dove condurre le sperimentazioni, con l'obiettivo di evitare dispersioni di denaro pubblico e privato.

Un ulteriore approfondimento che potrebbe essere interessante da analizzare è come questi risultati siano stati percepiti dall'Azienda e se ciò comporterà degli interventi per innalzare a livello aziendale l'attenzione sul tema della ricerca, in termini di organizzazione e controllo di gestione. Bisogna infatti ricordare che la ricerca è stata condotta in un momento particolare, un anno in cui tutto lo sforzo aziendale è stato convogliato verso la gestione dell'emergenza sanitaria, in una regione particolarmente a rischio, a causa di una situazione di trasmissibilità non controllata del virus Covid-19 e con criticità nella tenuta del sistema sanitario nel breve periodo³⁵. Pertanto, sarà necessario attendere un momento più propizio per riprendere in mano i risultati e impiegare risorse in analisi dei processi, valutazione di proposte di organizzazione alternative e gestione delle inefficienze del sistema. Ulteriori indagini sono state infatti di difficile realizzazione: basti pensare che il processo di riorganizzazione dei Comitati Etici, avviato nel 2014 con il Regolamento Europeo n. 536/2014, è stato posticipato all'anno 2021 proprio per far convergere

³⁵ Dall'inizio della pandemia al 21.11.2020 si conteggiano 366.516 contagiati in Lombardia e 20.359 decessi, pari quasi alla metà dei deceduti a livello nazionale. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus>

tutte le energie nella gestione della pandemia. Il Regolamento richiamato prevedeva l'introduzione di rilevanti innovazioni per la semplificazione amministrativa, quali la centralizzazione delle procedure di autorizzazione e delle procedure amministrative mediante un portale informatico unico a livello europeo, la semplificazione e l'armonizzazione delle procedure, la riduzione dei tempi massimi previsti per l'autorizzazione e l'introduzione di modelli documentali comuni per il rilascio del nullaosta alla conduzione dello studio. Potrebbe essere interessante in futuro monitorare a livello aziendale le sperimentazioni per rilevare eventuali accumuli di ritardo rispetto ai tempi previsti in fase di sottomissione degli studi ed indagare quali sono le motivazioni che hanno contribuito al ritardo (es. difficoltà nell'arruolamento, difficoltà organizzative, ritardi dovuti a processi di approvazione da parte dei Comitati Etici e autorizzazione amministrativa, etc).

In caso di inefficienze amministrative, potrebbe essere utile indagare se l'Azienda si è dotata di un'infrastruttura adeguata in termini di risorse disponibili, personale esperto dedicato al supporto degli sperimentatori sia negli aspetti amministrativi che giuridici ed economici, strumenti informatici condivisi ed interoperabili, in grado di programmare, monitorare e verificare milestones e obiettivi finali in termini di pazienti arruolati e risorse utilizzate.

In un'ottica di governance con un approccio più olistico, potrebbe essere anche stimolante approfondire come si sviluppa il rapporto tra l'Università e l'Azienda Sociosanitaria e se sono previsti tavoli di lavoro

che permettano, pur nel rispetto delle rispettive autonomie e delle specifiche finalità istituzionali, la promozione e la valorizzazione delle attività di ricerca svolte.

Questo ultimo concetto infine si lega ad un altro tema molto sottovalutato nell'ambito della research governance ma di estrema importanza da analizzare, soprattutto in questo momento di forte scetticismo nei confronti della scienza e della PA: il rapporto e la comunicazione con il cittadino/paziente. È essenziale infatti che le attività di ricerca vedano il coinvolgimento e l'attiva partecipazione di pazienti e cittadini, sia per permettere eque possibilità di accesso a cure innovative per i pazienti interessati e potenzialmente eleggibili ad una sperimentazione clinica (es. pubblicazione sui canali istituzionali delle sperimentazioni in corso), sia attivare iniziative efficaci sotto il profilo comunicativo, per rassicurare i contribuenti e i finanziatori sulla trasparenza nell'utilizzo delle risorse dedicate alla ricerca clinica.

***CAPITOLO 5: LA VALUTAZIONE DELLA
PERFORMANCE DELLA RICERCA
CLINICA NELLE STRUTTURE
SANITARIE: IDEE E PROPOSTE***

Alla luce di quanto fin qui esposto, emerge in modo preponderante la necessità di approcciare il tema della “Performance della Ricerca Clinica” in modo multidimensionale, tenendo in forte considerazione il ruolo dell’Azienda Sanitaria.

Le diverse dimensioni attengono a vari aspetti dell’attività dei professionisti e delle organizzazioni sanitarie nel loro insieme. Alcune di queste dimensioni hanno direttamente a che vedere con le performance cliniche propriamente dette, vale a dire con le decisioni adottate dal medico/ricercatore nell’inclusione di specifici pazienti nelle sperimentazioni. Altre riguardano più in generale l’apparato amministrativo e la sua effettiva capacità di assicurare ai ricercatori, ai cittadini ed ai pazienti condizioni etiche, economiche, organizzative, che siano efficienti e di qualità.

In aggiunta a ciò, bisogna ricordare che le Aziende Ospedaliere coinvolte in attività di ricerca, vanno intese quali strutture di un duplice sistema, quello sanitario e quello universitario. Ma se da un lato, i singoli Ministeri hanno fornito chiari obiettivi e monitorano da anni un predefinito, esaustivo e condiviso set di indicatori (il Sistema Sanitario richiede alle Aziende Ospedaliere qualità nell’erogazione dei servizi e il

Sistema Universitario chiede ai ricercatori la disseminazione dei risultati), dall'altro lato nessuna Istituzione ha tuttavia fornito un set di indicatori specifici, in grado di valutare la doppia dimensione di ricerca e di assistenza, tenendo in considerazione anche l'aspetto amministrativo-aziendale della Ricerca Clinica.

Così come il Laboratorio di Management e Sanità dell'Istituto di Management Scuola Superiore Sant'Anna (Mes) è impegnato da anni nella valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali, così l'identificazione di un set di indicatori ad hoc per la RC nelle strutture sanitarie, aiuterebbe a descrivere e confrontare, tramite un processo di benchmarking, le diverse dimensioni della performance, rispetto a standard di riferimento, cioè valori misurabili di performance che indicano la qualità da raggiungere sulla base delle migliori evidenze o, laddove non disponibili, sulla base di linee-guida, la cui redazione viene demandata agli opportuni organi di indirizzo nazionali e regionali (ad oggi non disponibili). La condivisione di tale set, a livello regionale o nazionale, permetterebbe poi anche una comparazione delle varie strutture sanitarie, con l'obiettivo di instaurare un circuito virtuoso di continuo miglioramento e una più solida capacità di programmazione degli interventi.

I risultati raccolti potrebbero essere rappresentati tramite uno *schema a bersaglio*, per un intuitivo quadro di sintesi della performance della singola Azienda, dei punti di forza e di debolezza. Raccogliendo i dati di anno in anno, si potrebbero poi rappresentare i risultati attraverso un *grafico a pila*, per sintetizzare la capacità di miglioramento dell'Azienda,

facendo emergere gli indicatori di valutazione migliorati, stabili e peggiorati rispetto all'anno precedente. Se poi si mettesse a confronto la performance dell'Azienda nel tempo con quella delle altre strutture monitorate, si potrebbero riepilogare i risultati in una *mappa di performance*, in grado di assegnare gli indicatori della singola azienda nelle quattro aree (nei rispettivi quattro quadranti della mappa):

1. area "*positiva*": indicatori con performance buone o ottime e in miglioramento sia in termini di posizionamento rispetto alle altre aziende, sia in termini di capacità di miglioramento nel tempo;
2. area "*di miglioramento*": indicatori in miglioramento nel tempo e rispetto alle altre aziende ma con un livello di performance che ancora non può essere ritenuto soddisfacente;
3. area "*di attenzione*": indicatori con performance ancora buone o ottime ma con un trend in peggioramento, a rischio di futuri risultati negativi;
4. area "*critica*": indicatori con performance sotto la media e in peggioramento, che identificano misure per le quali occorre un'attenzione prioritaria.

Le informazioni raccolte potrebbero essere utilizzate per le seguenti finalità (Ministero della Salute, 2012):

- fornire valutazioni finalizzate ed utili per coloro che rivestono ruoli di responsabilità nella Direzione e nell'amministrazione dell'azienda;

- fornire valutazioni che siano preliminari all'avvio di iniziative di miglioramento della qualità del servizio erogato;
- fornire valutazioni finalizzate ad informare i cittadini e gli utenti dei servizi, affinché possano consapevolmente orientare le proprie scelte.

L'obiettivo di questo capitolo è quello di voler fare tesoro di quanto emerso dalla ricerca e ipotizzare una selezione di indicatori, per un potenziale "*Sistema di Valutazione delle Performance delle Strutture Sanitarie che conducono attività di Ricerca Clinica*". Il perseguimento di questo obiettivo si è svolto in due fasi.

Durante la prima fase, sono stati individuati i *criteri di classificazione* degli indicatori di performance:

- *Criteri di struttura*: criteri riferiti alla disponibilità di risorse economiche, tecniche, organizzative, strutturali necessarie ad una appropriata espletazione dell'attività di ricerca. Rientrano in questa classe anche i requisiti che fanno riferimento alle competenze dei professionisti ed al loro grado di integrazione e coordinamento.
- *Criteri di processo*: si riferiscono alle azioni adottate dagli operatori clinici, in termini di coinvolgimento dei pazienti nelle sperimentazioni, e dagli operatori amministrativi, in termini di efficienza ed efficacia nella gestione degli aspetti amministrativi-aziendali.
- *Criteri di esito*: si riferiscono ai risultati ottenuti dall'attività di ricerca, in termini di, ad esempio, esiti pubblicativi, qualità dell'assistenza, impatto sulle linee guida diagnostico-terapeutiche.

Durante la seconda fase del processo di valutazione, si è provveduto ad individuare i veri e propri indicatori di performance, sulla base di quanto emerso dalla letteratura e dalla disamina della normativa, assicurandosi che fossero sufficientemente esaustivi, ma anche quanto più rilevabili dai flussi informativi disponibili nell'ambito delle organizzazioni sanitarie (es. la documentazione clinica, i database amministrativi, i database clinici).

Di seguito sono riportati gli indicatori individuati:

Criterio	Indicatore
Di struttura	<p>- <i>Entità dei finanziamenti pubblici, nazionali e internazionali acquisiti per la RC</i>: questo indicatore serve per valutare la disponibilità di risorse economiche e la capacità di acquisirli.</p> <p>- <i>N. di ricercatori rientrati dall'estero o risultati vincitori di bandi pubblici competitivi nazionali, Europei o internazionali</i>: indicatore della capacità dell'Azienda di attirare eccellenze</p> <p>- <i>N. pazienti trattati per area terapeutica</i>: questo indice serve per valutare il livello di competenza del centro in riferimento alla malattia di interesse dello studio e per stimare la prevalenza della malattia di interesse nella regione geografica prescelta</p> <p>- <i>N. corsi di aggiornamento fatti dal personale clinico e amministrativo su temi legati alla ricerca e agli aspetti amministrativi-giuridici-economici</i>: indicatore per valutare le competenze e l'aggiornamento del personale</p> <p>- <i>N. di professionisti di supporto alla ricerca</i>: l'indicatore mira a valutare la disponibilità di infrastrutture di supporto alla ricerca, in termini di personale amministrativo, tecnico e sanitario (es. esperti di aspetti giuridici e contabili, grant officer, datamanager, biostatistici, infermieri di ricerca, etc)</p> <p>- <i>Numero di Protocolli attivi</i>: si tratta di un indicatore volumetrico che indica la capacità di funzionamento di un centro di ricerca, andando a verificare quanti sono gli studi che si stanno conducendo in un dato momento, presso un centro di ricerca. Per essere</p>

	<p>definito attivo, il protocollo deve aver ricevuto l'approvazione e l'autorizzazione al reclutamento dei pazienti.</p> <p>- <i>Numero di protocolli attivi per ricercatore/study coordinator</i>: si tratta di un indicatore che indica il numero di protocolli attivi condotti contemporaneamente dal ricercatore/study coordinator in un dato momento. Questo indicatore è di efficienza perché indaga sulla capacità di funzionamento del centro.</p> <p>- <i>Numero di protocolli conclusi per area terapeutica</i>: si tratta di un indicatore volumetrico che indica il know how del centro sulla gestione di una determinata patologia.</p> <p>- <i>N. database/eCRF elaborati/gestiti</i>: indica il grado di digitalizzazione del Centro</p> <p>- <i>N. di registri, biobanche e altre piattaforme di riferimento progettate/gestite</i>: indica il grado del centro di condurre studi osservazionali</p>
<p><i>Di processo</i></p>	<p>- <i>N. progetti finanziati/ n. progetti presentati</i>: indicatore per comprendere i volumi dei progetti gestiti dal centro</p> <p>- <i>Entità dei finanziamenti pubblici, nazionali e internazionali acquisiti per la RC/ finanziamenti richiesti</i>: indicatore per comprendere l'abilità di vincere finanziamenti pubblici</p> <p>- <i>Entità dei finanziamenti privati ricevuti sulla base dell'arruolamento/finanziamenti stimati in feasibility</i>: indicatore per verificare la capacità di arruolamento, di intercettare e fidelizzare i pazienti al protocollo scientifico</p> <p>- <i>Costi sostenuti per la conduzione dello studio/Costi previsti per la conduzione dello studio</i>: indicatore utile soprattutto per valutare la gestione degli studi no profit</p> <p>- <i>Tempi di approvazione del Comitato Etico</i>: può essere definito come il tempo compreso dalla data di sottomissione dello studio, alla data della seduta in cui il Comitato Etico approva il protocollo scientifico e rilascia contestualmente il verbale; serve per valutare la compliance del centro al rispetto delle tempistiche previste dal Regolamento Europeo degli studi.</p> <p>- <i>Tempi di autorizzazione aziendale</i>: può essere definito come il tempo compreso fra il verbale di approvazione del Comitato Etico e la data di rilascio dell'autorizzazione aziendale; serve per</p>

	<p>comprendere l'efficienza e l'efficacia dell'apparato amministrativo dell'azienda, e il rispetto delle tempistiche da normativa.</p> <p>- <i>Tempo totale di approvazione e autorizzazione dello studio</i>: definito come il tempo compreso dalla sottomissione dello studio e la data di rilascio dell'autorizzazione aziendale; è un indicatore di sintesi dei due precedenti</p> <p>- <i>Numero di pazienti previsti a inizio studio/ numero pazienti arruolati</i>: si tratta di un indicatore di efficienza che serve per verificare la capacità del centro di raggiungere gli obiettivi del reclutamento fissati dal protocollo/feasibility.</p> <p>- <i>Numero di "Screening failures" e "tasso di drop-out"</i>: questo è un indicatore qualitativo – che evidenzia la capacità del centro di individuare i soggetti idonei alla sperimentazione e di condurre lo studio nel modo corretto, coinvolgendo il paziente e rispettando il protocollo. Più sono bassi il numero di screening failures e il tasso di drop-out, più alta è la capacità del centro di condurre la sperimentazione in modo conforme ai requisiti del protocollo scientifico.</p> <p>- <i>Indice di retention media dei pazienti all'interno di un protocollo/ retention media stimata dai Promotori</i>: è un indicatore di sintesi sulla capacità del centro di coinvolgere i pazienti in modo etico e senza ricorrere all'accanimento terapeutico.</p> <p>- <i>Durata dello studio effettiva/ durata dello studio stimata</i>: indica la capacità di programmare e gestire in modo efficiente la sperimentazione</p> <p>- <i>N. di richieste interne di consulenza statistica valutate/numero totale di richieste ricevute</i>: è un indicatore che serve per stimare la capacità del centro di fornire supporto nell'ideazione di in protocollo scientifico oltre che per un'analisi solida dei risultati.</p> <p>- <i>N. di contratti e atti amministrativi redatti, verificati, monitorati e controllati</i> (Es. accordi di partenariato, accordi di sponsorizzazione; MTA; report tecnico-finanziari): indicano la capacità del centro di adempiere al requisito di trasparenza della PA.</p>
<p><i>Di esito</i></p>	<p><u>Esiti Pubblicativi:</u></p> <p>- <i>Field Weighted Citation Impact (FWCI) (Elsevier)</i></p>

	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Numero medio di pubblicazioni per dirigente</i> - <i>Percentuale di pubblicazioni in Top Journal Percentiles 10% (Elsevier)</i> - <i>Percentuale di Documenti Citati (Clarivate)</i> - <i>Percentuale di Average Publication Percentile (Clarivate)</i> - <i>Percentuale di pubblicazioni nel primo e secondo quartile del JCR (Clarivate)</i> - <i>Percentuale di Collaborazioni nazionali e internazionali (Clarivate/Elsevier)</i> <p><u>Esiti legati alla qualità assistenziale:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>N. di linee guida o raccomandazioni cliniche prodotte</i> - <i>N. di terapie innovative non in commercio utilizzate</i> - <i>N. di pazienti fuori regione trattati in protocolli sperimentali</i> <p><u>Esiti legati all'efficientamento della macchina amministrativa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>N. proposte di semplificazioni amministrative: regolamenti e attivazione di procedure interne efficienti</i>
--	---

Tabella 23: Indicatori Sistema di Valutazione delle Performance delle Strutture Sanitarie che conducono attività di Ricerca Clinica

L'ambizione di questa selezione, per quanto nella sua forma preliminare, è stata quella di voler stimolare uno spunto di riflessione sul tema degli indicatori, suggerire la creazione di tavoli tecnici di lavoro, soprattutto per definire una metodologia e una modalità unica di misurazione, confronto, valutazione di indicatori, esaustivi e condivisibili. L'auspicio è che, una volta individuati gli indicatori più appropriati, si possa procedere con una valutazione pilota preliminare

di un'azienda sanitaria, per testare sul campo la fattibilità della rilevazione dei flussi di dati.

Infine, una volta provata l'applicabilità, il desiderio è che tale set possa essere condiviso tra le varie aziende sanitarie ed arrivare quindi ad essere, in futuro, uno strumento in grado di individuare puntualmente gli aspetti su cui investire risorse e competenze, specificare gli ambiti da valorizzare e definire best practice e standard sia a livello aziendale, che regionale e nazionale.

CAPITOLO 6: RISULTATI E POSSIBILI SVILUPPI

L'obiettivo generale di questa tesi è stato quello di indagare il fenomeno delle performance dei centri, coinvolti nella conduzione della RC, e degli effetti che tali prestazioni hanno sulla capacità di attrazione di studi clinici, in un contesto di competizione globale. Inserendosi nel filone della letteratura sulla misurazione e valutazione della performance delle Amministrazioni Pubbliche, poiché tali ricerche si svolgono prevalentemente in strutture sanitarie pubbliche o convenzionate, l'originalità del presente contributo sulla *research governance* è dovuta proprio al punto di vista che si è deciso di seguire. Partendo infatti da input riscontrati dall'analisi del contesto istituzionale (Commissione Europea, 2014) e della letteratura (Gehring et al., 2013; Meneses et al., 2009), il presente lavoro di ricerca si è proposto di verificare l'evidenza della relazione tra tempi autorizzativi e performance di arruolamento rispetto al numero di studi sperimentali autorizzati, e dunque di sottolineare come la valutazione della performance di arruolamento sia rilevante al fine di rendere una struttura sanitaria attrattiva rispetto alla conduzione di nuovi studi clinici. Il desiderio era di fotografare con chiarezza il sistema di valutazione delle performance dei siti coinvolti nella ricerca clinica, in Italia, in modo tale da ipotizzare eventuali sforzi di investimento su evidenze solide e puntuali.

L'ipotesi alla base del contributo poggia sulla constatazione che, coloro che hanno analizzato il fenomeno, (AIFA, 2017; Gehring et al., 2013; Rowle, 2004; Dombernowsky et al., 2017; Dombernowsky et al., 2019), hanno attribuito la perdita di competitività dell'Italia, nell'attrarre nuove ricerche cliniche, a tempi autorizzativi troppo lunghi e dall'esito spesso incerto e/o contraddittorio, oltre che a tassi di arruolamento dei pazienti troppo bassi. Non di meno, i concetti di tempestività e di idoneità delle strutture, delle attrezzature e delle risorse umane per l'arruolamento dei pazienti, sono chiaramente previsti dal Regolamento Europeo degli studi clinici n.536/2014, che di conseguenza pone un vincolo giuridico agli Istituti sanitari e ne obbliga una valutazione, se non riforma, della propria organizzazione, dei propri processi e del personale dedicato.

Al fine di verificare tale ipotesi, partendo dai processi di riforma che hanno interessato le amministrazioni pubbliche negli ultimi decenni, la ricerca ha previsto l'approfondimento, in primo luogo, delle teorie di governance pubblica, per comprendere i principi che sono alla base della gestione odierna della pubblica amministrazione, le logiche e le criticità per le quali si vendono utilizzati indicatori di valutazione della performance di tipo quantitativo e prevalentemente volte a valutare l'output e non il processo o l'outcome.

È emerso che la modernizzazione della PA italiana è ancora oggi in uno stato di divenire, perennemente soggetto a revisioni della normativa. Grazie alle novità introdotte dal New Public Management e dalla Public Governance, il principio di accountability si è affermato come una delle

principali dimensioni sulla quale basare la valutazione della performance delle Amministrazioni Pubbliche. Inoltre, il graduale spostamento del focus dell'analisi dagli input, agli output prima, e agli outcome poi, ha cercato di stimolare il passaggio da una cultura gestionale pubblica orientata a modelli di tipo burocratico-tradizionale, a modelli di tipo manageriale.

Nonostante gli sforzi compiuti, tuttavia, la critica prevalente che emerge dall'analisi storica delle riforme, è che le norme non abbiano sempre trovato una vera applicazione pratica in Italia, «con lo sforzo innovatore concentrato sulla fase di normazione più che su quella dell'implementazione dell'intervento riformatore» (Adinolfi, 2005). A supporto di tale affermazione, si può ricordare il *“Country Report 2016 – Paese Italia”*, predisposto dalla Commissione Europea, in cui si sottolinea, tra le altre, l'eccessiva durata delle procedure burocratiche, un livello basso di informatizzazione e una bassa formalizzazione di processi e procedure. Inoltre, per quanto riguarda la valutazione delle performance, nella PA in generale e nella Sanità Pubblica in particolare, si è palesata la necessità di una maggiore riflessione sulle modalità di individuazione degli indicatori, sul loro monitoraggio e valutazione, nonché sulla loro correlazione con i risultati finanziari, al fine di perseguire un utilizzo efficiente delle risorse, con una maggiore qualità e migliore trasparenza nella gestione della cosa pubblica, nel più ampio desiderio di perseguimento del *“public value”*.

Approfonditi questi aspetti, il secondo passo che si è compiuto è stato quello di focalizzare l'attenzione sulla research governance, con

l'obiettivo di evidenziare i parallelismi tra il governo della ricerca e i paradigmi della governance della Pubblica Amministrazione. È stato interessante apprendere che le ultime tendenze in tema di research governance hanno portato, anche in Italia, all'istituzione dell'Agenzia Nazionale per la Ricerca (ANR) e si prevede lo stanziamento di fondi ad hoc per la ricerca (L. di bilancio 2020 n. 160/2019: art. 1, co. 240-248 e 250-252). Sarebbe interessante continuare a seguire gli sviluppi del settore, per comprendere se possano impattare positivamente o meno sulla valorizzazione della RC, e inaugurare un nuovo filone di studi sulla governance e sull'accountability della ricerca sanitaria.

Partendo quindi dalla disamina della normativa, lo studio si è interessato al tema della misurazione delle performance nella ricerca sanitaria in Italia, insistendo sugli indicatori attualmente in uso.

Dalla ricerca svolta, è emerso che alle aziende sanitarie, o più in generale agli enti di ricerca che si occupano di ricerca sanitaria, in particolare clinica, non sono state date chiare indicazioni su strumenti e modelli di analisi e monitoraggio amministrativo, da impiegare nei principali processi manageriali. Mancano infatti soluzioni che supportino le aziende sia nel definire gli obiettivi che a programmare e monitorare i risultati attesi e conseguiti, ovvero per valutare e governare le performance in termini di stima e allocazione delle risorse, governo dei costi, valutazione delle tempistiche di esecuzione dei processi, e stima della redditività dei progetti (Caglio, 2020). Gli indicatori emersi dalla normativa, sono i tipici indicatori di risultato (output), comunemente utilizzati in ricerca (criteri bibliometrici), e si è

constatata la mancata diffusione di indicatori di outcome a causa della difficoltà di misurare i risultati della ricerca sanitaria dal punto di vista del *public value*.

Ad ogni modo, da un punto di vista della valutazione delle performance dei sistemi di monitoraggio e di definizione di indicatori in grado di valutare l'efficienza e l'efficacia dell'attività amministrativa, sono stati fatti dei progressi, in particolare in riferimento alla valutazione delle performance del personale di ricerca, (Decreto n. 164 del 20 novembre 2019). Gli indicatori proposti tuttavia non riguardano la performance dei centri nella gestione degli aspetti relativi alle autorizzazioni degli studi e all'arruolamento dei soggetti nelle sperimentazioni, processi tipicamente svolti presso le strutture pubbliche ospedaliere.

Pertanto, non essendo emersi dalla normativa potenziali indicatori di performance sulle fasi di autorizzazione e arruolamento, il lavoro di studio è andato ad approfondire tali aspetti attraverso una revisione sistematica della letteratura. Dai lavori di ricerca scientifici pubblicati sul tema, è emerso che non esistono indicatori univoci e universalmente condivisi. Tuttavia, grazie al contributo di alcuni studi (Berthon-Jones et al., 2015; Yang et al., 2018; Gheorghide et al., 2014), è stato possibile identificare alcuni indicatori che sono stati poi utilizzati nel *case study* presentato nel quarto capitolo, volto ad analizzare i dati primari, raccolti in una struttura ospedaliera italiana, ASST Spedali Civili di Brescia, con l'obiettivo di verificare se esiste evidenza empirica di una relazione tra tempi di autorizzazione e numero di nuovi studi

sperimentali proposti alla struttura, e tra performance di arruolamento e numero di nuovi studi sottomessi alla valutazione del centro.

Come primo step, si è andati a verificare l'assunto per il quale, alla riduzione dei tempi autorizzativi, corrisponda un aumento del numero di studi sottomessi al centro. I risultati dell'analisi dell'indice di correlazione per ranghi di Spearman, tra numero di studi sottomessi in un anno e tempi autorizzativi medi del centro dell'anno precedente, hanno confermato tale assunto.

Alla domanda di ricerca se esista evidenza di una relazione diretta tra numero di studi autorizzati in una struttura sanitaria pubblica e tasso di arruolamento degli anni precedenti, l'approccio utilizzato è stato quello di comprendere se i promotori di studi sperimentali con farmaco, che avevano registrato nel periodo 2008- 2015 un tasso di arruolamento di successo o di insuccesso, avessero poi deciso di investire o meno anche nel quinquennio 2016-2020. I dati hanno mostrato che 4 aziende su 10 che avevano registrato un arruolamento positivo hanno effettivamente investito anche nel periodo successivo. Al contrario, le aziende che avevano registrato un arruolamento nullo non hanno sottomesso nuovi progetti, tranne un'unica azienda. La ricerca ha dato risultati soddisfacenti, andando a confermare quanto emerso dalla letteratura, ovvero che le performance della struttura sanitaria in termini di tempi autorizzativi e tasso di arruolamento, hanno un impatto sulla capacità dei siti di essere competitivi e di attrarre nuovi studi.

È doveroso tuttavia sottolineare i limiti di questo studio che si è concentrato su un unico centro e che ha avuto accesso ad un ristretto

database, in un periodo storico relativamente breve. Per cui sarebbe utile impostare un'analisi di più ampio respiro, per verificare meglio le relazioni tra i due aspetti presi in considerazione e per comprendere se tali trend si registrano anche in altri siti o se semplicemente si confermano nel tempo.

Nel quinto capitolo si è provveduto, sulla base di quanto emerso dall'attività di ricerca svolta, a proporre un potenziale "Sistema di Valutazione delle Performance delle Strutture Sanitarie che conducono attività di Ricerca Clinica", il più possibile in grado di tenere in considerazione la multidimensionalità dell'attività, e auspicabilmente da testare sul campo attraverso la valutazione pilota di un'azienda ospedaliera. L'impostazione di un set di indicatori specifico e condiviso darebbe infatti supporto al processo di valutazione dei centri coinvolti nella RC e permetterebbe un più ponderato ragionamento su tempi, modi e investimenti utili per rendere l'Italia un paese competitivo, nell'attrarre e gestire gli studi clinici.

In conclusione, possiamo affermare che la presente tesi ha proposto una riflessione sul ruolo della performance della PA, sull'attrattività degli studi e dei relativi finanziamenti, sulla necessità di definire chiari e condivisi indicatori di processo tra tutti i siti di reclutamento, sul bisogno di sensibilizzare le PA nel processo di digitalizzazione delle informazioni e nel renderle fruibili per analisi di governance, ad individuare chiari criteri di raccolta e monitoraggio dei dati, per rendere comparabili i risultati delle aziende e promuovere una cultura aziendale volta ad un utilizzo efficiente delle risorse, nonché ad aumentare il

proprio grado di affidabilità percepito dai finanziatori e attirare in ultima istanza nuove sperimentazioni, in grado di aumentare il prestigio del centro e la capacità di curare i propri pazienti, anche con soluzioni non disponibili in commercio.

Riflettere sulla centralità del ruolo dei centri di sperimentazione clinica nella conduzione della ricerca, aiuta infatti ad avere una panoramica più esaustiva del governo di tutto il processo di ricerca: dalla capacità organizzativa alla messa a disposizione di personale di supporto competente e dedicato, dalla valutazione di una credibile capacità di arruolare i pazienti all'efficienza nella conduzione dello studio, dall'armonizzazione e gestione delle procedure autorizzative alla standardizzazione dei documenti e degli atti autorizzativi, dalla messa a disposizione di informazioni pubblicamente accessibili all'investimento in piattaforme informatizzate condivise ed interoperabili, dalla capacità di monitoraggio dei costi e della performance dell'intero processo alla valutazione dell'impatto della singola ricerca in termini di conoscenza, valore ed impatto sul sistema sanitario pubblico, in termini sia di una efficiente allocazione delle risorse economiche che miglioramento delle procedure diagnostiche e terapeutiche in favore dei cittadini. La speranza, in altre parole, è che questa ricerca possa rappresentare un punto di partenza e non un punto di arrivo per tutti coloro che sono interessati alla materia e che ambiscono ad apportare piccole grandi modifiche al sistema, spinti da un sincero desiderio di migliorare le performance e la research governance nella PA, trasferendo l'attenzione da procedure e processi a obiettivi e risultati.

Bibliografia

- Abernethy M.A. e Vagnoni E., (2004) Power, organization design and managerial behaviour, *Accounting organization and society*, Vol.29, pp.207-225
- Adinolfi P., (2005) L'aziendalizzazione delle pubbliche amministrazioni: teoria e pratica a confronto, *Azienda Pubblica*, vol. 1, n. 1, pp. 11-32.
- Agenzia Italiana del Farmaco – Aifa, Come nasce un farmaco, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-nasce-un-farmaco>.
- Agenzia Italiana del Farmaco – Aifa, (2017) 16° Report Clinical Trials of Drugs in Italy, Roma, AIFA.
- Ambrosetti–The European House, (2016) Il ruolo dell'ecosistema dell'innovazione nelle scienze della vita per la crescita e la competitività dell'Italia, *The European House - Ambrosetti S.p.A.*, p.24-31
- Annemans, L., Irina, C., Frank, H. & Steven, S., (2011) Stimulating pharmaceutical innovation in the EU. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, Vol.11, pp.235-239.
- Anselmi L., (2009) Amministrazioni da valutare, strumenti per misurare, attività da rendicontare: la multidimensionalità della performance, *CNEL*, pp. 9-16.
- Antonino A. & Aringhieri, E., (2017) A harmonized and efficient clinical research environment would benefit patients and enhance European competitiveness. *Ann Ist Super Sanità* Vol. 53, n. 2, pp. 104-107.
- Bacchieri A. e Della Cioppa G., (2004) *Fondamenti di RC*, Springer-Verlag Mailand, 1 ed., pp. 205-210.
- Beecher HK., (1955) The powerful placebo. *JAMA*; n. 159, pp. 1602-1606.
- Berthon-Jones N., Courtney-Vega K., Donaldson A., Haskelberg H., Emery S., Puls R., (2015) Assessing site performance in the Altair study, a multinational clinical trial. *Trials*, pp. 16-138.
- Borgonovi E., (1996), *Economia sanitaria o l'economia per il settore sanitario*, Mecosan, n. 19, pp. 2-4
- Borgonovi E., (2005) *Principi e sistemi aziendali per le amministrazioni pubbliche*, Egea Milano, 5ed, pp. 188-192.
- Borgonovi E., (2009) *Il contributo dei costi standard nel processo di miglioramento delle performance delle Amministrazioni Pubbliche*, CNEL, pp. 19-28.
- Bouckaert, G. e Peters, B. G., (2002) Performance Measurement and Management. The Achilles' Heel in Administrative Modernization, *Public Performance & Management Review*, Vol. 25, n. 4, pp. 359-362

- Bower P., Brueton V., Gamble C., Treweek S., Tudur Smith C., Young B., Williamson B., (2014) Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities, *Trials*.
- Briel M., (2017) Insufficient recruitment and premature discontinuation of clinical trials in Switzerland: qualitative study with trialists and other stakeholders. *Swiss Med Wkly*.
- Buxton, M. e Hanney S., (1996), How can payback from health services research be assessed? *J Health Serv Res Policy*, 1(1), pp. 35-43.
- Campanale C., Cinquini L., Tenucci A., (2014) Il Time-Driven Activity-Based Costing per la gestione dei costi in logica di spending review: riflessioni da un caso di azienda ospedaliera, *MECOSAN. Management e economia sanitaria*, FrancoAngeli Editore, vol. 2014(91), pages 9-42.
- Capano G., (2003) Administrative Traditions And Policy Change: When Policy Paradigms Matter. The Case Of Italian Administrative Reform During The 1990s, in *Public Administration*, vol. 81 n. 4, pp. 781-801.
- Carra L. e Colombo C., (2008) L'informazione in medicina: come destreggiarsi - Partecipa salute- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.
- Cartabellotta N., (2010) Pillole di metodologia della ricerca, Architettura della RC, Come scegliere il disegno di studio appropriato?, *Gimbe News*, Vol.3, n. 2, pp. 15-16.
- Cartabellotta N., Cottafava E., Luceri R., Mosti M., (2019) 4° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, Fondazione GIMBE.
- Cavazza M., Bertolani A., Jommi C., (2019) La RC in Italia: quanto, come viene finanziata e suoi effetti sul sistema, Il valore della RC indipendente in Italia - Libro Bianco sulla RC indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale, EDRA S.p.A, cap 1, pp. 2-5.
- Cepiku D., (2005) Governance: riferimento concettuale o ambiguità terminologica nei processi di misurazione della PA?, *Azienda Pubblica*, anno XVIII, n. 1, pp.105-131.
- ClinicalTrials.gov, 2018. Number of registered studies over time and some significant events; www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends
- Higgins J., Green S.,(2008) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Cochrane Collaboration, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, pp.6
- Cooksey D, (2006) A review of UK health research funding, HM Treasury.
- Cooper, H., (1989) *Integrating Research: A Guide for Literature Reviews*. Sage Publications.
- Cozzens S., (1997) The knowledge pool: measurement challenges in evaluating fundamental research programs. *Evaluation and Program Planning*, 20(1): p. 77-89.

- Croxson, B., Hanney S., Ruxton M., (2001) Routine monitoring of performance: what makes health research and development different? *J Health Serv Res Policy*, 6(4): pp. 226-32.
- Dickson, M., Gagnon J., (2004) Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 3, pp. 417–429.
- Di Masi JA, Grabowski HG., (2007) The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different?, *Managerial and Decision Economics*, n. 28, pp. 469-479.
- Di Masi JA, Grabowski HG., Hansen R.W., (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, *Journal of Health Economics* 47 (2016) 20–33.
- Dombernowsky T, Haedersdal M, Lassen U, Thomsen SF., (2017) Clinical trial allocation in multinational pharmaceutical companies - a qualitative study on influential factors. *Pharmacol Res Perspect.*;5(3).
- Dombernowsky T., Haedersdal M., Lassen U., Thomsen S.F., (2019) Criteria for Site Selection in Industry-Sponsored Clinical Trials: A Survey Among Decision-Makers in Biopharmaceutical Companies and Clinical Research Organizations, *Trials* 20, n. 708.
- Donna G., (2011) La gestione del cambiamento nella Pubblica Amministrazione, *Impresa Progetto- Electronic Journal of Management*, n.1, pp. 2-5.
- Ewen F. E. e Steane P., (2002) Changing Developments in NPM, *International Journal of Public Administration*, 25:12, pp. 1459-1469.
- Fanelli, D., (2010) Do Pressures to Publish Increase Scientists' Bias? An Empirical Support from US States Data. Scalas, Enrico (ed.), *PLOS ONE*. 5 (4): e10271.
- Farindustria – Centro studi, (2019) Indicatori farmaceutici, luglio 2019. https://www.farindustria.it/app/uploads/2017/12/indfarm_2019_webPUB.pdf.
- Farindustria e EY Advisory, (2018) Il settore biofarmaceutico. Innovazione e crescita per l'Italia. https://storage.googleapis.com/jb-wp-uploads2/farindustria-staging-web/2018/11/Il-settore-biofarmaceutico_Innovazione-e-crescita-per-lItalia.pdf.
- Farneti F., (2004) Il progressivo affermarsi del principio di accountability negli enti locali. Le implicazioni di tipo manageriale, Franco Angeli, Milano, p. 108.
- Ferreira A., Otley D., (2009) The design and use of performance management systems: An extended framework for analysis. *Management Accounting Research*, 20(4), pp. 263 - 282.
- Food and Drug Administration U.S. - FDA, (2020) New Drug Development and Review Process, <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/new-drug-development-and-review-process>.
- Garnier J. P., (2008) Rebuilding the R&D engine in big pharma, *Harvard Business Review*; n. 86, pp. 68-76.

- Gehring M., Taylor R. S., Mellody M., Casteels B., Piazza A., Gensini G., Ambrosio G., (2013) Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). *BMJ Open*.
- Gehring M., Jommi C., Tarricone R., Cirenei M., Ambrosio G. (2015) - The Italian SAT-EU Study Group, Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU StudyTM) - *Epidemiology Biostatistics and Public Health*, Volume 12, n.1.
- Gheorghide M., Vaduganathan M., Greene S.J., Mentz R.J., Adams K.F. Jr, Anker S.D., Arnold M., Baschiera F., Cleland J.G., Cotter G., Fonarow G.C., Giordano C., Metra M., Misselwitz F., (2014) Site selection in global clinical trials in patients hospitalized for heart failure: perceived problems and potential solutions.. *Heart Fail Rev.* - Mar; 19(2), pp. 135-52.
- Giuseppe G., (2001) La Chimica combinatoria nel processo di drug discovery, Conference Paper, Primo Laboratorio di Metodologie Sintetiche in Chimica Farmaceutica, Siena, pp.1-11.
- Glickman S.W., (2009) Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *The New England Journal of Medicine*.
- Grant, J., (2000) Evaluating "payback" on biomedical research from papers cited in clinical guidelines: applied bibliometric study. *BMJ*, 320 (7242): p. 1107-11.
- Grimes D.A. e Schulz K.F., (2002) An overview of clinical research: the lay of the land, *The Lancet*, *Epidemiology*, Vol. 359, pp.57-61.
- Greenhalgh T, Raftery J, Hanney S, Glover M., (2016) Research impact: a narrative review. *BMC Med.*; 14:78.
- Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al., (1992) Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA*. 1992 n.268(17), pp.2420–2425.
- Hanney, S. R., Grant, J., Wooding, S., & Buxton, M. J. (2004) Proposed methods for reviewing the outcomes of health research: the impact of funding by the UK's 'Arthritis Research Campaign'. *Health research policy and systems*, 2(1), p. 4.
- Hinna L., (2006) La misurazione delle performance nelle amministrazioni pubbliche, Dipartimento della Funzione Pubblica, pp. 27-43.
- Hood, C., (1991) A Public Management for all Seasons?, *Public Administration*, pp. 1-19.
- Huanga G. D., Bullb J., Johnston K., McKeec E., Mahond B., Harpere J., Roberts.N., (2018) Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials*, pp. 74-79.

- Jeong S, Sohn M, Kim JH, et al., (2017) Current globalization of drug interventional clinical trials: characteristics and associated factors, 2011-2013. *Trials*. 2017;18(1):288.
- Jesson J., Matheson L., Lacey F., (2011) *Doing Your Literature Review: Traditional and Systematic Techniques*. Sage Publications.
- Meneses K., Roche C., (2009) Recruitment and retention in Clinical Research. *Perioperative Nursing Clinics*, pp. Vol.4 - Pages 259-268.
- Khan, K. S., Kunz, R., Kleijnen, J., & Antes, G., (2003) Five steps to conducting a systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(3), 118–121.
- Kaur G, Smyth RL, Williamson P., (2012) Developing a survey of barriers and facilitators to recruitment in randomized controlled trials, *Trials*.
- Kickert W.J.M., (1995) Public Governance in the Netherlands, an alternative to Anglo-American 'managerialism', *Public Administration*, v.75, n. 4, pp.731-753.
- Kirkpatrick, I., S. Ackroyd, R. Walker, (2005) *The New Managerialism and Public Service Professions*, New York: Palgrave Macmillan.
- Kooiman J., Van Vliet M., (1993) Governance and public management, in Eliassen K.a.m., *Managing public organizations: lessons from contemporary European experience*, London, Sage.
- Kowalski C., (2018). Barriers and Facilitating Factors for Research Involvement in Cancer Centers: A Survey of Colorectal Cancer Center Coordinators in Germany, Austria, and Switzerland. *Cancer Control - Sage Publication*, v. 25, pp. 1-10.
- Kwan, P., (2007) A systematic evaluation of payback of publicly funded health and health services research in Hong Kong. *BMC Health Serv Res*, n. 7, p. 121.
- Laboratorio MeS Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Report (2019) Il sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali: i risultati delle Aziende Ospedaliero-Universitarie a confronto.
- Lee F.S., (2006) The ranking game, class and scholarship in American Mainstream Economics, *Australasian Journal of economics education*, n. 3, nn. 1-2, p. 1-41
- Leonardi F., Marcantoni M., (2016) Nella storia della Sanità italiana, Cinquant'anni di Aiop, I.A.S.A. Edizioni, pp. 11-37
- Lipinsky, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. e Feeney, P.J., (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 23(1-3), pp. 3-25.
- MacMahon S, Perkovic V, Patel A., (2013) Industry-Sponsored Clinical Trials in Emerging Markets: Time to Review the Terms of Engagement. *JAMA*. 2013;310(9), pp.907–908

- Magrì R., (1982) *Il medico delle isole*, Omnibus, Arnoldo Mondadori Editore, Milano, p.82.
- Maisonneuve, C., (2013) *Public Spending on Health and Long Term Care: A New Set of Projections*. OECD Economic Policy Paper N. 6.
- Maran L., Vagnoni E., (2013) *Il controllo di gestione nelle aziende sanitarie pubbliche*, Maggioli Editore, pp. 1-118
- Meneguzzo M., (1997) *Ripensare la modernizzazione amministrativa e il New Public management. L'esperienza italiana innovazione dal basso e sviluppo della governance a livello locale*, Azienda Pubblica, n. 6, pp. 587- 627.
- Merton R.K., (1949, 1° ed.), *Social Theory and Social Structure*, Free Press, Glengoe (tr. It., *Teoria e struttura sociale*, il Mulino, Bologna, 1966, 2 ed.
- Milton, B., (2016) *A Guide to Risk-Based Study Startup*. Applied Clinical Trials
- Minisman G., Bhanushali M., Conwit R., Wolfe G. I., Cutter G., (2012). *Implementing clinical trials on an international platform: Challenges and perspectives*. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 313, n. 1–2, pp.1-6.
- Ministero della Salute - Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del servizio sanitario nazionale - Direzione Generale della programmazione sanitaria Ufficio III ex DG.PROG.(2012) *Manuale di formazione per il governo clinico: monitoraggio delle performance cliniche*.
- Ministero della Salute -Direzione generale della ricerca e della Innovazione in sanità, (2016) *Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria PNRS*.
- Mitchell M. G., (2016) *Cell Biology - Translational Impact in Cancer Biology and Bioinformatics*. Elsevier Inc.
- Moore, M., (1995) *Creating Public Value: Strategic Management in Government*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.
- Morrison A, Moulton K, Clark M, et al. (2009) *English-language restriction when conducting systematic review-based meta-analyses: systematic review of published studies*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; pp. 1–17.
- Moses H. et al., (2005) *Financial anatomy of biomedical research.*, *JAMA.*, 294(11):1333-42.
- Murthy S, Mandl KD, Bourgeois FT., (2015) *Industry-sponsored clinical research outside high-income countries: an empirical analysis of registered clinical trials from 2006 to 2013*. *Health Res Policy Syst.* 2015; pp.13-28.
- NHS Centre for Reviews and Dissemination, (2001) *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD's Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews*, CRD Report N. 4

- Nwaka S. e Ridley R.G., (2003), Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships, *Nature Reviews Drug Discovery* 2, pp. 919-928.
- OECD, (2002) *The Measurement of Scientific and Technological Activities - Frascati Manual - Proposed Standard Practice for Surveys on Research and Experimental Development*, OECD Publishing.
- O'Flynn, (2007) *From New Public Management to Public Value: Paradigmatic Change and Managerial Implications*, *The Australian Journal of Public Administration*, vol. 66, n. 3, pp. 353-366.
- Oldani M., (2008) *L'ABC della RC - Partecipa salute- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*.
- Oppi C., Campanale C., Cinquini L., Vagnoni E., (2019) Clinicians and accounting: A systematic review and research directions - *Financial Accountability & Management*, Vol. 35, n.3, pp.290-312
- Oppi, C. e Vagnoni, E., (2020) Management accountants' role and coercive regulations: evidence from the Italian health-care sector, *Qualitative Research in Accounting & Management*, Vol. 17, n. 3, pp. 405-433.
- Osborne S., (2010) *The New Public Governance? Emerging Perspectives on the Theory and Practice of Public Governance*, Routledge, p.9.
- Osterloh, M. (2010). Governance by Numbers. Does It Really Work in Research?, *Analyse & Kritik*, 32(2), pp. 267-283
- Pedersini R., (2009) *La riforma dei servizi pubblici: oltre le istituzioni, Stato e mercato*, vol.1, pp. 95-96.
- Petticrew, M., & Roberts, H. (2006). *Systematic reviews in the social sciences*. Malden, MA: Blackwell Publishing, pp. 2- 352
- PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, (2016) *Pharmaceutical Research Industry Profile 2007*, Washington
- Polese F., (2013) *Management Sanitario in ottica sistemico vitale*, Giappichelli Ed., pp. 2-9
- Pollitt, C., (1995) Justification by Works or by Faith?: Evaluating the New Public Management. *Evaluation*, 1(2), pp. 133-154.
- Pollitt C., Bouckaert G., (2011) *Public management reform: a comparative analysis.*, Oxford University Press, pp.1-5.
- Pomolli F., (2008) *The Sustainability of European Health Care Systems: Beyond Income and Ageing. Working Paper Series - University of Verona*, p. WP n. 52.
- Rebora G., (2018) *Public Management: una prospettiva di scienza dell'organizzazione*, *Public Management*, vol.1, n.1, pp. 68-74.
- Rowland C., (2004) *Clinical trials seen shifting overseas. International Journal of Health Services - Sage Publications.*

- Samier, E., (2005) Toward a Weberian Public Administration: The Infinite Web of History, Values, and Authority in Administrative Mentalities, *Halduskultuur* 6, pp. 60-94.
- Ségalat L. (2010) *La scienza malata? Come la burocrazia soffoca la ricerca*, Raffaello Cortina Editore, 1 ed., pp. 7-158
- Siddaway, A. P., Wood, A. M., & Hedges, L. V., (2019) How to do a systematic review: A best practice guide to conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annual Review of Psychology*, p.70.
- Spearman, C., (1904) The proof and measurement of association between two things. *The American Journal of Psychology*, 15 (1), pp. 72-101.
- Sung N.S. et al., (2003) Central challenges facing the national clinical research enterprise *JAMA* 289, pp.1278-1287
- Taylor L., Jones S. (2006) Clinical governance in practice: Closing the loop with integrated audit systems, *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, vol. 13, n. 2, pp. 228-233.
- Tediosi F. e Compagni A, (2010) *Analisi del sistema di finanziamento della ricerca sanitaria in Italia*, Franco Angeli; 1 ed., pp. 7-79.
- Thornton L., Batterham P. J., Fassnacht D. B., Kay-Lambkin F., Hunt S., (2016) Recruiting for health, medical or psychosocial research using Facebook: Systematic review. *Internet Interventions*, pp. 72-81.
- Tominaga, T., (2014) Competitive strategies for Japanese Clinical Trial Sites: a new approach to quality. *Therapeutic Innovation & regulatory science*, Vol. 48(6), pp. 702-708.
- Tommasi R. e I. Cornella, (2006) Focused libraries. The evaluation in strategies from large diversity libraries to the focused library approach, in *Exploiting chemical diversity for drug discovery*, ed. P.A. Barlett, M. Entzeroth, Cambridge, pp. 163-83.
- Tointon A., (2015) Tackling proactive patient recruitment measures. <https://www.centerwatch.com/news-online/2015/11/02/tackling-proactive-patient-recruitment-measures/>
- Tulli G., (2015) L'importanza della RC nell'ospedale multispecialistico, *Salute e territorio* n. 207, pp. 740-747
- Vagnoni E., (2004) *La direzione delle aziende sanitarie. Criticità di contesto, economicità e tutela della salute*, Franco Angeli, Milano.
- Vagnoni E., e Potena G., (2003) L'activity based costing in sanità: il caso dell'ossigenoterapia, *Mecosan*, 47, pp.149-161
- Vasselli S., Filippetti G., Spizzichino L., (2005) *Misurare la performance del sistema sanitario: proposta di una metodologia*, Il pensiero scientifico Editore, 1 ed., pp.10-13
- Weiss AP.,(2007) Measuring the impact of medical research: moving from outputs to outcomes. *Am J Psychiatr.*;164(2), pp. 206–14

Wells, R. e Whitworth J.A., (2007) Assessing outcomes of health and medical research: do we measure what counts or count what we can measure? Austral New Zealand Health Policy, n. 4: p. 14.

Yang, E., O'Donovan C., Phillips J., Atkinson L., Ghosh K., Agrafiotis D.K., (2018) Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. Contemporary Clinical Trials Communications - Vol.9, pp. 108-114

Yin, R. K., & Pinnelli, S., (2005) Lo studio di caso nella ricerca scientifica: progetto e metodi. Armando Editore, pp. 44-45.

***Appendice A: Normativa nazionale e
comunitaria di riferimento per le
sperimentazioni cliniche***

1. Decreto ministeriale 27 aprile 1992 (e relativi allegati) - Supplemento ordinario n. 86 alla Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1992: Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE.
2. Circolare n. 8 del 10 luglio 1997 - Gazzetta Ufficiale n. 168 del 21 luglio 1997: Ricerca clinica dei medicinali. Aggiornata dalla Circolare Ministeriale n. 15 del 5 ottobre 2000 "Aggiornamento della circolare ministeriale N. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla ricerca clinica dei medicinali".
3. Decreto ministeriale 15 luglio 1997 - Supplemento ordinario n. 162 alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997: Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle ricerche cliniche dei medicinali.
4. Decreto ministeriale 18 marzo 1998 - Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici.

5. Decreto ministeriale 18 marzo 1998 - Gazzetta Ufficiale- n. 122 del 28 maggio 1998: Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche.
6. Decreto ministeriale 19 marzo 1998 - Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998: Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali.
7. Decreto ministeriale del 15 settembre 1998 - Gazzetta Ufficiale n.222 del 23 settembre 1998: Integrazione al decreto ministeriale 18 marzo 1998, recante «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche».
8. Decreto ministeriale del 7 ottobre 1998 - Gazzetta Ufficiale n. 274 del 23 novembre 1998: Integrazioni all'allegato al decreto 19 marzo 1998, recante: «Riconoscimento della idoneità dei centri per la ricerca clinica dei medicinali».
9. Circolare n. 6 dell'8 aprile 1999 - Gazzetta Ufficiale n. 90 del 19 aprile 1999: Chiarimenti sui decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 123 del 28 maggio 1998.
10. Decreto ministeriale 13 maggio 1999 - Gazzetta Ufficiale n. 174 del 27 luglio 1999: Integrazioni al decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante: «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle ricerche cliniche» e al decreto ministeriale

19 marzo 1998 recante: «Riconoscimento della idoneità dei centri per la RC dei medicinali».

11. Decreto Legislativo 26 maggio 2000 N. 187 – Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 luglio 2000, Suppl. Ord. N. 105/L: “Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche”.
12. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente “il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione di medicinali ad uso umano”.
13. Decreto ministeriale 10 maggio 2001 – Gazzetta Ufficiale n. 139 del 18 giugno 2001. “Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta”.
14. Circolare Ministeriale del 2 settembre 2002 n. 6 – Gazzetta ufficiale n. 214 del 12 settembre 2002. “Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del DM 18 marzo 1998”.
15. Decreto ministeriale 8 maggio 2003. “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”.
16. Documento programmatico sulla ricerca clinica dei medicinali: Guida alla adozione dei decreti attuativi - BIF 2004; 1: 6-8.

17. Decreto Legislativo 24 giugno 2003 N. 211. “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”.
18. Decreto ministeriale 17 dicembre 2004 – Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005. “Predisposizioni e condizioni di carattere generale, relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle a fini di miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell’assistenza sanitaria.”
19. Decreto Legislativo 14 dicembre 1992, n. 507 “Attuazione della direttiva 90/385/CEE, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi”. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 305 del 20/12/1992.
20. Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n.46 “Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici”. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, supplemento ordinario n. 54 del 6/3/1997.
21. Decreto Ministeriale 12 maggio 2006 “Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali”. Gazzetta Ufficiale n. 194 del 22/08/2006.

22. UNI EN ISO 14155-1: Clinical investigation of medical devices for human subjects. General requirements, novembre 2005;
23. UNI EN ISO 14155-2: Clinical investigation of medical devices for human subjects. Clinical investigation plans, dicembre 2004.
24. Decreto Legislativo n. 200 del 6 Novembre 2007 “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”.
25. Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007 “Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”.
26. Determinazione AIFA 20 Marzo 2008 “Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci”.
27. Deliberazione del Garante per la protezione dei dati personali del 24 luglio 2008 “Linee guida per il trattamento di dati personali nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali (Deliberazione n. 52).
28. Decreto Ministeriale 7 Novembre 2008 “Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 Marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità

dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali»; 8 Maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 Maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali»

29. Determinazione AIFA 23 Dicembre 2008 “Autocertificazione dei requisiti minimi delle Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'articolo 7, commi 5 e 6, e dell'articolo 8 del Decreto Ministeriale 31 Marzo 2008”.
30. Decreto Ministeriale 14 Luglio 2009 “Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali”.
31. Decreto legislativo n. 37 del 25 gennaio 2010 “Attuazione della direttiva 2007/47/CE che modifica le direttive 90/385/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi, 93/42/CE concernente i dispositivi medici e 98/8/CE relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. (10G0053)”.
32. Determinazione AIFA 7 Marzo 2011 “Modifica delle appendici 5 e 6 al decreto del Ministro della salute 21 Dicembre 2007 concernente i modelli e le documentazioni necessarie per inoltrare la richiesta di autorizzazione, all'Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di

conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico”.

33. Deliberazione del Garante per la protezione dei dati personali del 24 giugno 2011 “Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici” (Deliberazione n. 258).
34. Decreto Ministeriale 15 Novembre 2011 “Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell’ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”.
35. Autorizzazione del Garante per la protezione dei dati personali del 1° marzo 2012 “Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica” (GU n. 72 del 26 marzo 2012).
36. Legge di conversione 24 marzo 2012, n. 27 - Disposizioni urgenti per la concorrenza, lo sviluppo delle infrastrutture e la competitività.
37. Decreto-legge 13 settembre 2012 n. 158, convertito con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012 n. 189 - Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.
38. Decreto Ministeriale 8 febbraio 2013 – Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici.

39. Decreto Ministeriale 12 marzo 2013 - Limiti, condizioni e strutture presso cui è possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modificazioni.
40. Determina AIFA 19 giugno 2015 n. 809/2015 - Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200.
41. Regolamento (UE) 2016/679 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)
42. Determina 29 marzo 2016 n. 451- Autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I ai sensi dell'articolo 3, commi 1 e 2 della determina 19 giugno 2015.
43. Decreto 7 settembre 2017 - Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.
44. Legge 11 gennaio 2018, n. 3 - Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il

riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute.

45. Decreto Legislativo 10 agosto 2018 n. 101- Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del 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).
46. Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52 - Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018.
47. Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 10

