



**LA VALORIZZAZIONE  
DEI RISULTATI DELLA RICERCA  
E L'INNOVAZIONE CLINICA**

*Settembre 2017*

---

Il presente report, diffuso nel settembre 2017, diventerà entro la fine dello stesso anno - con qualche modifica e aggiunta - un capitolo del 14° Rapporto Netval, attualmente in fase di stesura. Netval ha avviato fin dal 2002 la raccolta e l'analisi di dati relativi alle attività di trasferimento tecnologico in ambito universitario e poi anche nel resto della ricerca pubblica, utilizzando un apposito questionario e predisponendo uno specifico rapporto di ricerca. Tale indagine è di fatto riuscita a rappresentare l'evoluzione del fenomeno della valorizzazione dei risultati della ricerca pubblica negli ultimi quattordici anni.

In tempi recenti Netval ha dedicato particolare attenzione all'ambito della clinical innovation e obiettivo del presente contributo, una sorta di anticipazione rispetto al tradizionale rapporto annuale Netval, è quello di fare il punto su questo tema ed in particolare presentare gli esiti di un lavoro di analisi e studio dei risultati della valorizzazione della ricerca clinica negli IRCCS. Tutto ciò, in occasione della Summer School Netval del settembre 2017 che è stata appunto dedicata alla clinical innovation.

Nei precedenti rapporti Netval sono presenti non solo dati quantitativi relativi al fenomeno oggetto di studio, ma anche numerosi casi di studio, una sorta di raccolta di buone pratiche utili da consultare. E' per questo motivo che tutti i precedenti rapporti sono disponibili e facilmente scaricabili sul sito di Netval, al link <http://netval.it/servizi/survey/>.

Il presente rapporto è stato scritto da Valentina Cucino, Andrea Frosini, Ermes Mestroni, Andrea Piccaluga e Laura Spinardi. Hanno inoltre contribuito Sabrina Corrieri, Rosangela Feola e Roberto Parente.

**Netval - Network per la Valorizzazione della Ricerca**

[www.netval.it](http://www.netval.it)

Segreteria: [segreteria@netval.it](mailto:segreteria@netval.it)

Skype: [segreteria.netval](https://www.skype.com/join/segreteria.netval)

Twitter: [NetvalITA](https://twitter.com/NetvalITA).

## Sommario

<b>1. LA VALORIZZAZIONE DEI RISULTATI DELLA RICERCA E L'INNOVAZIONE CLINICA.....</b>	<b>4</b>
<b>2. I SOGGETTI DELL'ECOSISTEMA DELL'INNOVAZIONE CLINICA.....</b>	<b>7</b>
<b>3. L'ADOZIONE DELL'INNOVAZIONE CLINICA NELLA PRATICA MEDICA .....</b>	<b>9</b>
3.1. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) .....	9
3.2. DIAGNOSIS RELATED GROUP (DRG).....	10
<b>4. IL TRASFERIMENTO TECNOLOGICO IN AMBITO CLINICO: LA REALTÀ ITALIANA DEGLI IRCCS .....</b>	<b>12</b>
4.1 OBIETTIVI E MISSION DEGLI UTT DEGLI IRCCS .....	17
4.2. LE RISORSE UMANE .....	24
4.3. DALLE INVENZIONI ALLE LICENZE .....	26
4.4. LA VALORIZZAZIONE ATTRAVERSO LE IMPRESE SPIN-OFF .....	36
<b>5. IL RUOLO DEGLI IRCCS E DELLE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION NEI CLINICAL TRIALS.....</b>	<b>39</b>
<b>6. UN QUADRO D'INSIEME DEL SETTORE LIFE SCIENCE .....</b>	<b>42</b>
<b>8. GLI IRCCS ASSOCIATI A NETVAL .....</b>	<b>52</b>
8.1. IL CRO – CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO.....	52
8.2. LA FONDAZIONE CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO DI MILANO.....	53
8.3. ISTITUTO TUMORI "FONDAZIONE G. PASCALE" DI NAPOLI.....	55
8.4. ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI (IOR) DI BOLOGNA.....	56
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>58</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>60</b>

Per la redazione di questo testo si ringrazia il Ministero della Salute, nelle persone del Direttore Generale Dott. Giovanni Leonardi della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in Sanità e il suo staff, in particolare la Dott.ssa Giselda Scalera, la Dott.ssa Patrizia Minnucci e l'Ing. Francesca Martorina. Per le elaborazioni statistiche si ringrazia la Dott.ssa Irene Martelli della Scuola Superiore Sant'Anna.

# 1. La valorizzazione dei risultati della ricerca e l'Innovazione Clinica

La ricerca e l'assistenza in campo sanitario rappresentano attività di particolare rilevanza non solo per i loro obiettivi per così dire "primari", la cura delle persone, ma anche per quanto riguarda la rilevanza dei processi di innovazione e di sviluppo economico e sociale a livello nazionale. In particolare, la ricerca traslazionale, che comprende l'insieme delle attività che riguardano l'applicazione dei risultati della ricerca clinica nella cura personalizzata del paziente, è un punto di passaggio fondamentale per l'innovazione in ambito biomedico. Tale attività richiede il coinvolgimento del personale che a vario titolo opera nelle università, negli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e nelle istituzioni sanitarie di varia natura. Si tratta dell'insieme di persone e di enti che operano alla frontiera delle attività assistenziali e della ricerca il cui potenziale è enorme, perché la pratica clinica è, per sua natura, a contatto quotidiano con i problemi connessi alla cura e all'assistenza; un ambito nel quale è possibile delineare soluzioni innovative sulle quali attivare azioni di valorizzazione e trasferimento tecnologico. Il fine ultimo di queste attività è quello di migliorare la cura del malato e generare ritorni a beneficio dell'intero sistema paese.

In virtù dell'importanza di questi temi e alla luce delle esperienze maturate dai propri soci attivi nel campo delle scienze della vita, in generale, e degli IRCCS (Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico) in particolare, Netval ha deciso nel 2016 di avviare uno specifico filone di attività sul tema della valorizzazione dei risultati della ricerca in ambito clinico/sanitario, attivando uno specifico gruppo di lavoro e ponendosi precisi obiettivi strategici. Il primo di questi è quello di ragionare sulle potenzialità, le problematiche e le prospettive del trasferimento tecnologico dell'area biomedicale, domandandosi se siano possibili analogie tra ciò che il sistema universitario ha vissuto negli ultimi quindici anni sul tema del trasferimento tecnologico - e cioè il passaggio da un sistema poco strutturato ad uno più consapevole ed organizzato - e ciò che il sistema ospedaliero e della ricerca clinica in generale stanno vivendo in questo periodo.

Di fatto, la convinzione dell'esistenza di tali analogie hanno portato Netval ad interessarsi ad approfondire questi argomenti, entrando in contatto e mettendosi a disposizione del Ministero della Salute. Infatti, esistono delle attività di ricerca, di assistenza e di cura del paziente che presentano delle caratteristiche, anche in termini di problematicità ed opportunità, assimilabili a quanto accade nel sistema del trasferimento tecnologico universitario. Da qui l'obiettivo di creare dei momenti di confronto, formazione e condivisione, per individuare le azioni e le politiche necessarie per rafforzare il sistema della valorizzazione dei risultati della ricerca nelle strutture ospedaliere.

Come noto, il processo di innovazione clinica comincia con l'identificazione di una necessità medica che, attraverso un approccio graduale verso l'invenzione, arriva all'attuazione di una soluzione commerciale innovativa (Yock *et al.*, 2015). Prima di essere introdotta sul mercato e adottata nella pratica medica per la cura del paziente, l'innovazione clinica deve tuttavia intraprendere alcuni percorsi aggiuntivi, quali la validazione e la certificazione, la sperimentazione clinica e il perfezionamento normativo attuativo di riferimento (regionale e/o nazionale). Pertanto, il processo dell'innovazione clinica è caratterizzato da un "time to market" molto lungo e da un alto "attrition rate". Queste caratteristiche comportano la necessità di importanti investimenti, per cui chi identifica la soluzione innovativa normalmente non è in grado di svilupparla in modo autonomo per trasformarla in prodotto da portare sul mercato. Infine, a questo percorso si aggiunge la necessità di predisporre una normativa (regionale o nazionale) specifica per il prodotto innovativo in questione al fine di poterlo adottare nella cura del malato.

## 1. Valorizzazione dei risultati della ricerca e Innovazione Clinica

Solo nel settore biomedico il ricercatore ha in sé una triplice specificità, in quanto è al tempo stesso ricercatore, utilizzatore e sperimentatore. Questo rappresenta una grande opportunità poiché in altri ambiti capita spesso che il ricercatore esprima e sviluppi idee relativamente lontane dagli ambiti applicativi, mentre nel settore biomedico il ricercatore quasi sempre conosce i bisogni specifici delle persone (e di fatto, del mercato) che eventualmente utilizzerà la soluzione innovativa. L'invenzione ideata dal ricercatore in ambito biomedico, a differenza di quanto spesso accade in altri ambiti universitari, è spesso più coerente non solo con le richieste tecnico-scientifiche, ma anche con quelle di natura commerciale. Queste peculiarità rendono il processo di trasferimento tecnologico in ambito clinico piuttosto diverso rispetto a quanto accade nel resto della ricerca scientifica.

Un presupposto del ragionamento che qui si propone - e della conseguente progettualità - è che negli ospedali, così come nelle università e negli EPR, vengono effettivamente generate invenzioni, cioè soluzioni innovative per necessità mediche. Ma quali sono le invenzioni che nascono negli ospedali? Quando parliamo di innovazione clinica facciamo riferimento all'introduzione e/o sviluppo di innovazione tecnologica tangibile ed intangibile. Le innovazioni di cui parliamo fanno riferimento all'innovazione biomedica/biofarmacologica, intesa come sviluppo di nuovi farmaci, nuovi composti biologi e/o chimici attivi, ma comprendono anche altre innovazioni mediche tangibili, quali i dispositivi medicali per uso diagnostico e terapeutico, e anche l'innovazione intangibile ovvero protocolli, strategie diagnostiche o terapeutiche e l'innovazione medica gestionale intesa come organizzazione assistenziale. Se queste sono le invenzioni di cui stiamo parlando, ci rendiamo conto di come l'ambito dell'innovazione clinica rappresenti una delle prossime sfide da affrontare in Italia.

Possiamo infatti considerare come "innovazione clinica" tutte le innovazioni che impattano sull'ambito della prevenzione, diagnostica, terapia, assistenza e più in generale sul benessere dei cittadini, perché la specificità di questo settore, a differenza di altri, è data dal fatto che la ricerca in quest'ambito oltre a generare progresso e lavoro, genera soprattutto salute, anche oltre i confini nazionali.

Le dinamiche di trasferimento tecnologico nel settore biomedico sono molto importanti perché hanno un forte impatto sul territorio e sul benessere delle persone, ma esistono anche difficoltà dovute alla mancanza di normative specifiche per il settore, nonché al sistema di valutazione dei docenti/ricercatori ed al sistema dei finanziamenti degli Istituti, ancora molto attenti al tema della pubblicazione piuttosto che a quello del trasferimento tecnologico, attenzione che porta talvolta a influenzare negativamente l'impegno verso il trasferimento stesso. Con tali premesse assume particolare rilievo il fatto che anche il Ministero della Salute stia attivandosi attraverso una serie di attività progettuali di ricognizione delle attività di trasferimento tecnologico ed abbia accolto con favore il dinamismo di Netval nell'attivare una serie di attività volte a stimolare la filiera della salute a organizzarsi su questo tema.

Il settore dell'innovazione clinica è un settore di investimenti importanti, ma è un settore a valore aggiunto che genera risultati di rilievo non solo in termini economici ma anche in termini sociali. Il mercato dell'innovazione clinica è limitato, nel senso che esistono pochi clienti (coloro i quali sono interessati ad acquisire la tecnologia) e relativamente pochi produttori e questo può rappresentare al tempo stesso una complessità, data dalla scarsa presenza di attori, ma anche un vantaggio, rappresentato dalla facilità di individuazione del partner adeguato. È peraltro da notare come la presenza di prodotti biomedicali sul mercato sia numericamente superiore rispetto agli altri settori e questo è un valore perché si è disposti ad investire capitali enormi per portare i prodotti sul mercato. Poiché le innovazioni cliniche vengono utilizzate nella cura dei pazienti, la sicurezza e la validazione della tecnologia - intesa come verifica dell'efficacia e confronto con il protocollo di cura in uso - esse sono un passaggio imprescindibile nel processo innovativo. In ultimo, una volta adottati nella pratica medica, i prodotti innovativi clinici immessi sul mercato sono più

## 1. Valorizzazione dei risultati della ricerca e Innovazione Clinica

persistenti rispetto a quelli presenti in altri settori perché il loro uso diventa consolidato nelle buone pratiche mediche. Fare innovazione in questo settore risulta però difficile perché il processo di sviluppo del prodotto è così complesso da richiedere una parcellizzazione delle competenze ed una compenetrazione di interessi scientifici, commerciali e legali che inducono l'adozione di strategie aziendali spesso basate su processi di outsourcing; per fare o acquisire innovazione ci si rivolge alla ricerca laterale, e in questo contesto possono senz'altro inserirsi i centri di ricerca traslazionale e clinica, i quali possono diventare il cuore per lo sviluppo della ricerca in questo campo.

Per quanto riguarda la realtà italiana, esistono ovviamente punti di forza e di criticità. I punti di forza sono rappresentati dalla qualità della ricerca, dalla presenza di centri di ricerca all'avanguardia e dalla connessione in rete dei centri ospedalieri. Inoltre le soluzioni innovative proposte in questo settore rispondono a specifiche necessità mediche ed hanno un impatto sociale rilevante in termini di riduzione dei costi sanitari.

Analizzando le criticità, va evidenziata la necessità di una specifica serie di norme, già esistenti per le università, che determinino i confini di come i centri di ricerca clinici debbano realizzare iniziative legate alla valorizzazione della propria ricerca. Un'altra criticità è rappresentata dalla formazione dei ricercatori, i quali spesso non hanno una chiara visione di che cosa comporterà il loro lavoro di ricerca nell'ambito del trasferimento tecnologico. A questo si aggiunge inoltre la difficoltà, per il ricercatore stesso, di dover svolgere unitamente alla mansione assistenziale anche quella di ricercatore e di sperimentatore. In questo scenario, l'Ufficio di Trasferimento Tecnologico rappresenta una struttura di riferimento per la tutela e la valorizzazione dei risultati della ricerca clinica, ma sarebbe auspicabile individuare anche delle figure di "Innovation Manager", che svolgano un ruolo di manager/broker della ricerca. È forse necessario rinnovare il patto tra gli attori in gioco ed un coordinamento centralizzato di governance che serva da indirizzo e guida, così come sarebbe auspicabile che all'interno degli ospedali fosse possibile sviluppare anche la fase di "proof of concept" per le tecnologie innovative che emergono. Per far questo è necessario selezionare alcune aree strategiche in cui investire e indirizzare le risorse, evitando sprechi.

È anche con queste finalità che l'obiettivo del presente rapporto è quello di analizzare le criticità e le opportunità sulle attività di trasferimento tecnologico nell'ambito dell'innovazione clinica in Italia. Per fare ciò, Netval si avvale dell'analisi dei dati di una *survey* specifica effettuata negli IRCCS, che sono tra gli attori principali dell'innovazione clinica nel panorama italiano.

## 2. I soggetti dell'ecosistema dell'innovazione clinica

L'ecosistema dell'innovazione clinica coinvolge, anche in Italia, una pluralità di soggetti pubblici e privati. Si caratterizza per la presenza di diversi stakeholder, di seguito descritti, inseriti in una rete di collaborazione fra gli stessi.

- Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), un sistema di strutture e servizi che hanno lo scopo di garantire a tutti i cittadini, in condizioni di uguaglianza, l'accesso universale all'erogazione equa delle prestazioni sanitarie. Esso si estrinseca attraverso la collaborazione tra Stato, Regioni, Aziende e Comuni, nei rispettivi ambiti di competenze.
- Il Ministero della Salute, organizzatore di tutto il sistema di strutture per la cura dei cittadini e per la prevenzione e sostenitore e finanziatore di iniziative di attività di ricerca ad alto tasso di innovazione, riveste un ruolo centrale, in stretto collegamento con soggetti ad esso afferenti e con soggetti esterni. Le funzioni della Direzione Generale della Ricerca e dell'Innovazione in sanità ricomprendono, difatti, anche il coordinamento dei rapporti con gli altri Ministeri, le università e gli enti di ricerca, pubblici e privati, nazionali e internazionali. Nello specifico, è la Direzione ad occuparsi di Trasferimento Tecnologico attraverso l'Ufficio Internazionalizzazione e promozione delle infrastrutture della ricerca.
- I Servizi Sanitari Regionali (SSR), fermo restando il coordinamento del Piano Sanitario Nazionale (PSN) da parte del Ministero della Salute, a loro volta comprendono le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, le aziende sanitarie locali (ASL) e le aziende ospedaliere (AO). Si consideri, inoltre, il ruolo dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.na.s.) a supporto delle politiche di governo dei servizi sanitari di Stato e Regioni, attraverso attività di ricerca, monitoraggio, valutazione, formazione e innovazione.
- Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) sono di supporto tecnico ed operativo agli altri organi del SSN, per l'esercizio delle funzioni assistenziali al fine del perseguimento degli obiettivi del PSN in materia di ricerca sanitaria e per la formazione del personale. Gli IRCCS, ospedali di eccellenza, perseguono finalità di ricerca prevalentemente clinica e traslazionale nel campo biomedico ed in quello della organizzazione e gestione dei servizi sanitari ed effettuano prestazioni di ricovero e cura di alta specialità.
- I Medici forniscono un contributo fondamentale alla ricerca in campo clinico, svolta in Italia da enti di varia natura, punto di passaggio fondamentale per l'innovazione biomedica, anche in ragione del fatto che si tratta di ricerca e pratica clinica a contatto, per loro natura, giornalmente, con i problemi connessi alla cura ed all'assistenza dell'intero sistema paese. Nell'ambito della promozione della professionalità da parte del Ministero della Salute e dell'individuazione, in raccordo con le Regioni e altre pubbliche amministrazioni, dei fabbisogni di personale del SSN e di professionisti sanitari, rientra la definizione dei rapporti tra il SSN e le università in materia di personale delle aziende ospedaliero-universitarie e di formazione di base e specialistica dei professionisti sanitari nonché di protocolli d'intesa per le attività assistenziali.
- I Pazienti sono al centro delle attività volte a consentire di trarre beneficio dai progressi nel campo della scienza e della medicina, in considerazione dei cambiamenti nei bisogni di salute dei pazienti, nonché di sistema sanitari, ambienti normativi e autorità regolatorie in continua evoluzione. Il

Ministero della Salute vigila per garantire che la ricerca svolta sia finalizzata all'interesse pubblico con una diretta ricaduta sull'assistenza del malato.

- Le Università, luoghi di condivisione di conoscenze e competenze specifiche. Le pratiche di valorizzazione dei risultati della ricerca, in una logica di complementarità di offerta fra sistema sanitario ed atenei, presuppongono sinergie fra funzioni di ricerca, assistenza, formazione ed innovazione. Lo scopo specifico è quello di combinare la qualità della ricerca con la qualità dell'assistenza.

A questi attori si uniscono imprese e investitori specializzati, che finanziano progetti di ricerca in cerca di capitali, ed altri player come le Associazioni di settore e le Fondazioni impegnati in attività di promozione e valorizzazione della ricerca.

## 3. L'adozione dell'innovazione clinica nella pratica medica

Il percorso dell'innovazione clinica inizia da una necessità medica (*medical need*) che viene individuata nella cura del paziente. È l'esigenza medica che stimola l'attività inventiva di soluzioni tecniche innovative che possono essere protette e valorizzate. Il prototipo che viene successivamente ideato viene quindi confrontato con lo standard di cura mediante protocolli di sperimentazione clinica sui pazienti al fine di verificare se risulta essere la soluzione al problema individuato. Una volta ottenuti i dati di "proof of concept" è necessaria un'ulteriore fase di validazione e sperimentazione clinica che consentirà di inserire il prodotto innovativo nell'attuale *standard of care*. In ultimo, l'adozione del prodotto nei protocolli di cura può avvenire solo dopo l'approvazione di una normativa specifica che viene perfezionata per ogni singolo prodotto utilizzato nella cura del paziente.

Nell'ambito dell'innovazione clinica è necessario, in altre parole, dimostrare non soltanto l'utilità dell'invenzione, ma anche l'efficacia, l'efficienza e l'economicità dell'applicazione per far sì che tale pratica (o dispositivo) sia adottata come pratica medica innovativa; prima di utilizzare una nuova tecnologia nel sistema sanitario, è necessario condurre un'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali della tecnologia innovativa in questione per valutare i suoi effetti nella pratica medica. In altre parole, per far sì che tale invenzione sia adottata come pratica medica innovativa è necessaria sia un'analisi di accertamento (HTA, "Health Technology Assessment"), sia l'inserimento nel DRG ("Diagnosis Related Group"), altrimenti tale invenzione non potrà essere usata a livello nazionale.

### 3.1. Health Technology Assessment (HTA)

Lo sviluppo di nuove tecnologie per la salute si basa in gran parte sulla ricerca traslazionale, cioè sulla produzione di conoscenza applicata alla cura del paziente. Il processo di HTA rappresenta uno strumento indispensabile ed efficace per misurare l'impatto della ricerca biomedica sulle specifiche esigenze di cambiamento e innovazione interne al servizio sanitario, nel contesto del quale le tecnologie innovative trovano una loro collocazione nella misura in cui sono capaci di fornire possibili risposte ai problemi assistenziali, come previsto anche dall'intesa Stato-Regioni del 7 settembre 2016 relativa all'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza.

L'HTA si propone di valutare la reale efficacia delle tecnologie innovative, l'appropriatezza e l'efficienza con cui sono adottate, i miglioramenti qualitativi, i benefici clinici e organizzativi, suggerendo di conseguenza come gestirle, promuoverle o, al contrario, scoraggiarle. In questo senso, l'HTA incide direttamente sul processo decisionale degli attori che intervengono nel processo inventivo, in quanto consente di compiere scelte di politica sanitaria basate sull'evidenza e previene l'erogazione di prestazioni inefficaci, inappropriate o superflue, contenendo anche la spesa che le stesse richiedono (Centro Studi Assobiomedica, 2012). La ricerca può quindi fornire proprio quelle indicazioni di riferimento per il decisore che sulla base di parametri misurabili e basati sull'evidenza, può valutare le tecnologie in un'ottica di appropriatezza, sostenibilità, ed efficacia. Ciò viene guidato dalla necessità di dimostrare evidenze riguardo alla sicurezza ed efficacia di nuovi trattamenti, nonché per la valutazione dei rapporti costo/beneficio correlati. La ricerca, sia essa qualitativa che quantitativa, fornisce gli elementi utili al decisore politico e

tecnico, per implementare l'uso di una tecnologia innovativa all'interno del Sistema Sanitario Regionale (World Health Organization, 2011). Ecco che il processo di Accertamento della Tecnologia della Salute (HTA) rappresenta il 'ponte' tra il mondo tecnico-scientifico ed il mondo tecnico dei policy makers; il suo scopo è assistere, all'interno di scelte di politiche di salute corrette, coloro che hanno il potere decisionale nel settore salute. Le attività di HTA non impattano direttamente sul ricercatore inventore, ma vanno ad influenzare la diffusione del prodotto finale sviluppato, perché per poter adoperare l'invenzione (es. kit diagnostico) sarà necessario che quest'ultimo sia inserito all'interno delle forniture ospedaliere nazionali disponibili. Gli ambiti di ricerca biomedica ed HTA non possono quindi che rappresentare un continuum di attività integrate utili a garantire le scelte migliori per la salute del cittadino ed il corretto utilizzo delle risorse.

#### **3.2 *Diagnosis Related Group (DRG)***

Come l'HTA, anche il DRG è un sistema che impatta sui processi di innovazione clinica in quanto influisce direttamente sulla diffusione del prodotto finale, che per poter essere adottato nella pratica medica deve essere valutato economicamente.

Il DRG è il sistema che, basandosi su un sistema di diagnosi (ed eventuali procedure associate), permette di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate (isorisorse) al fine di remunerare ciascun episodio di ricovero (Ministero della Salute, 2015). Una delle finalità del sistema del DRG è quella di controllare e contenere la spesa sanitaria. Il DRG viene attribuito a ogni paziente dimesso da una struttura ospedaliera tramite un software chiamato *DRG-grouper*, compilato dal medico responsabile della dimissione mediante l'utilizzo di poche variabili specifiche del paziente: età, sesso, tipo di dimissione, diagnosi principale, diagnosi secondarie, procedure/interventi chirurgici. Tali variabili sono inserite in un tracciato informatizzato che viene sistematicamente inviato alla Regione di appartenenza e conseguentemente al Ministero della Salute. Le tecnologie innovative che forniscono risposte ai problemi assistenziali devono essere codificate con un DRG per poter essere acquistabili come forniture ospedaliere o per essere implementate nella pratica medica. Questo processo di codifica del DRG può richiedere passaggi amministrativi complessi e dilatati nel tempo (Ministero della Salute, 2009).

Il tema della valorizzazione della conoscenza in ambito sanitario non emerge soltanto dai documenti programmatici nazionali, ma anche da recenti lavori internazionali che hanno analizzato la necessità degli “ospedali di ricerca” (in Italia, gli IRCCS), di dotarsi al proprio interno di una Unità Organizzativa per il Trasferimento Tecnologico (UTT) finalizzata ad incentivare e velocizzare sia la collaborazione interdisciplinare sia l’innovazione in campo sanitario (Miller & French, 2016). In questi studi si analizza come la creazione di un’unità organizzativa per il trasferimento tecnologico (UTT) finalizzata a incentivare, abilitare e velocizzare la collaborazione interdisciplinare e l’innovazione in campo biomedico, abbia reso possibile la coesistenza di due diverse logiche dell’ospedale di ricerca: da un lato la logica della cura e dell’assistenza, dall’altra la logica dell’innovazione, finalizzata alla sostenibilità e competitività del sistema sanitario. Tali ospedali rappresentano istituzioni particolarmente importanti per facilitare la diffusione di conoscenze tacite e codificate, in quanto agiscono come utenti chiave delle innovazioni potendo fornire un feedback pratico sulle nuove tecnologie e stabilire un collegamento organizzativo tra la ricerca sperimentale e la ricerca di base (Consoli & Mina, 2009). Gli ospedali di ricerca svolgono un ruolo importante nella produzione e nella circolazione delle conoscenze e rappresentano organizzazioni in cui possono manifestarsi tutti i diversi benefici della ricerca (Salter & Martin, 2001). Gli ospedali di ricerca sono, in altre parole, organizzazioni che svolgono un ruolo essenziale nell’innovazione clinica: produzione e diffusione delle conoscenze, collegamento della pratica con la scienza e tecnologia, uso e feedback sui prototipi e concetti e implementazione di nuove routine mediche, dispositivi e procedure. Allo stesso tempo, tuttavia, gli ospedali di ricerca occupano una posizione delicata nel paesaggio politico-sanitario. Da un lato, come fornitori di assistenza sanitaria, devono rispettare la logica della politica sanitaria, che porta la ricerca sanitaria a supportare i migliori risultati sanitari e sistemi sanitari di alta qualità. D’altra parte, come strutture di ricerca, sono consapevoli della politica dell’innovazione, che mira a promuovere la ricerca, le scienze e le innovazioni basate sulla tecnologia in cui l’industria è il chiave. Nell’interazione con queste logiche politiche, l’ospedale di ricerca deve orchestrare una serie di interessi che non sempre coesistono armoniosamente (Miller & French, 2016).

All’interno del nostro sistema nazionale, gli IRCCS possono essere considerati come istituzioni con un ruolo più ampio rispetto alla triplice funzione, ampiamente riconosciuta, di assistenza sanitaria, formazione e ricerca; è possibile infatti identificare la terza missione così individuata per le università - sebbene con opportune modifiche - come “quarta missione” degli ospedali e considerarla come una missione di innovazione e trasferimento di conoscenze (Rey-Rocha & López-Navarro, 2013). Questa missione è intesa a includere l’innovazione nelle tecnologie sanitarie in modo che i risultati possano essere trasferiti alla società e contribuire così allo sviluppo economico e sociale. La quarta missione trasforma quindi gli ospedali in “attori di innovazione e agenti di sviluppo strategico” oltre che fornitori sanitari (Zawdie, 2010). Questo può essere considerato come il completamento della missione dell’ospedale di ricerca, che include l’assistenza sanitaria, la ricerca traslazionale, la formazione e l’innovazione nell’assistenza sanitaria nella cura del paziente.

Un punto di partenza per avviare il processo innovazione è creare e diffondere la cultura del trasferimento tecnologico negli ospedali di ricerca attraverso iniziative incrociate (di tipo top-down e bottom-up) che mirino a promuovere e diffondere la cultura della *quarta missione*. Quarta perché gli IRCCS hanno già tre missioni: assistenza, ricerca traslazionale e formazione.

# 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Per quanto riguarda la realtà italiana, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) sono ospedali di eccellenza che perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico ed in quello della organizzazione e gestione dei servizi sanitari ed effettuano prestazioni di ricovero e cura di alta specialità. Attualmente gli IRCCS sono 49 e in essi lavorano circa 10.000 ricercatori che negli ultimi tre anni<sup>1</sup> hanno realizzato 300 trials clinici (The European House - Ambrosetti S.p.A., 2016). Gli IRCCS si occupano di ricerca clinica e traslazionale e l'obiettivo da loro perseguito è quello di trovare sbocco in applicazioni terapeutiche innovative da adottare nella cura del malato. La loro attività ha per oggetto aree di ricerca ben definite, sia che abbiano ricevuto il riconoscimento di istituto a carattere scientifico<sup>2</sup> per una singola materia (IRCCS monotematici), sia che l'abbiano ricevuto per più aree biomediche integrate (IRCCS politematici). Le aree di eccellenza degli IRCCS sono: cardiologia; dermatologia; diagnostica immagini; farmacologia; gastroenterologia; genetica; geriatria; malattie infettive; medicina della complessità; neurologia; neuroriabilitazione; oculistica; oncologia; ortopedia; pediatria; psichiatria; riabilitazione (Ministero della Salute, 2017).

Gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico hanno natura giuridica diversa, pubblica o privata. Gli IRCCS pubblici sono 21; sono enti pubblici a rilevanza nazionale sottoposti al controllo regionale e alla vigilanza del Ministero della Salute, il quale provvede a nominarne il direttore scientifico. Inoltre, su istanza della Regione in cui l'Istituto ha la sede prevalente di attività clinica e di ricerca, gli IRCCS possono essere trasformati in Fondazioni IRCCS di rilievo nazionale, aperte alla partecipazione di soggetti pubblici e privati e sottoposte alla vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e delle Finanze. Gli IRCCS privati sono 28 ed hanno una maggiore libertà di azione; il controllo su di essi viene effettuato soltanto sulla valenza delle ricerche effettuate.

La regione con il maggior numero di IRCCS è la Lombardia, con 18 IRCCS di cui 14 privati, seguita dal Lazio con 8 IRCCS equamente distribuiti tra pubblici e privati, Emilia Romagna con 4 IRCCS di cui 3 pubblici, Campania, Puglia e Sicilia con 3 IRCCS, Friuli Venezia Giulia, Liguria e Veneto con due IRCCS e Basilicata, Marche, Piemonte e Molise con un IRCCS.

Tabella 1 – L'elenco degli IRCCS italiani

Denominazione	Regione	Città	Natura Giuridica
Azienda ospedaliera universitaria San Martino - IST -	Liguria	Genova	PUBBLICO
Casa di Cura Multimedita	Lombardia	Milano	PRIVATO
Casa di cura San Raffaele Pisana	Lazio	Roma	PRIVATO
Centro Cardiologico S.p.A. Fondazione Monzino	Lombardia	Milano	PRIVATO
Centro di Riferimento Oncologico	Friuli Venezia	Aviano (PN)	PUBBLICO

<sup>1</sup> 2014-2015-2016.

<sup>2</sup> Il riconoscimento del carattere scientifico di strutture pubbliche e private è soggetto al possesso di alcuni requisiti di efficienza ed eccellenza nell'attività di ricerca. Una volta acquisito il carattere scientifico, le Fondazioni IRCCS, gli Istituti non trasformati e gli IRCCS di diritto privato, inviano ogni due anni al Ministero della Salute i propri dati aggiornati per attestare la permanenza dei requisiti di legge (Decreto ministeriale 5 febbraio 2015), per la conferma (Ministero della Salute, 2017).

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

	Giulia		
<b>Centro di riferimento oncologico della Basilicata - CROB</b>	Basilicata	Rionero in Vulture (PZ)	PUBBLICO
<b>Centro Neurolesi Bonino Pulejo</b>	Sicilia	Messina	PUBBLICO
<b>Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli</b>	Lombardia	Brescia	PRIVATO
<b>Ente Ospedaliero specializzato in gastroenterologia Saverio De Bellis</b>	Puglia	Castellana Grotte (BA)	PUBBLICO
<b>Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico</b>	Lombardia	Milano	PUBBLICO
<b>Fondazione del Piemonte per l'Oncologia - Candiolo (TO)</b>	Piemonte	Candiolo (TO)	PRIVATO
<b>Fondazione Don Carlo Gnocchi</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO
<b>Fondazione G.B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia</b>	Lazio	Roma	PRIVATO
<b>Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori</b>	Lombardia	Milano	PUBBLICO
<b>Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta</b>	Lombardia	Milano	PUBBLICO
<b>Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino</b>	Lombardia	Pavia	PRIVATO
<b>Fondazione Policlinico San Matteo</b>	Lombardia	Pavia	PUBBLICO
<b>Fondazione Salvatore Maugeri</b>	Lombardia	Pavia	PRIVATO
<b>Fondazione Santa Lucia</b>	Lazio	Roma	PRIVATO
<b>Fondazione SDN per la ricerca e l'alta formazione in diagnostica nucleare</b>	Campania	Napoli	PRIVATO
<b>Fondazione Stella Maris</b>	Toscana	Calambrone (PI)	PRIVATO
<b>Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Dermatologico Santa Maria e San Gallicano</b>	Lazio	Roma	PUBBLICO
<b>Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Regina Elena</b>	Lazio	Roma	PUBBLICO
<b>Istituto Auxologico Italiano</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO
<b>Istituto Clinico Humanitas</b>	Lombardia	Rozzano	PRIVATO
<b>Istituto delle Scienze Neurologiche</b>	Emilia-Romagna	Bologna	PUBBLICO
<b>Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)</b>	Lazio	Roma	PRIVATO
<b>Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO
<b>Istituto Eugenio Medea</b>	Lombardia	Bosiso Parini (LE)	PRIVATO
<b>Istituto Europeo di Oncologia</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO
<b>Istituto Giannina Gaslini</b>	Liguria	Genova	PUBBLICO
<b>Istituto in Tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia</b>	Emilia-Romagna	Reggio Emilia	PUBBLICO
<b>Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) - Palermo</b>	Sicilia	Palermo	PRIVATO
<b>Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani</b>	Marche	Ancona	PUBBLICO
<b>Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale</b>	Campania	Napoli	PUBBLICO
<b>Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed</b>	Molise	Pozzilli (IS)	PRIVATO
<b>Istituto Oncologico Veneto</b>	Veneto	Padova	PUBBLICO
<b>Istituto Ortopedico Galeazzi</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO
<b>Istituto Ortopedico Rizzoli</b>	Emilia-Romagna	Bologna	PUBBLICO
<b>Istituto per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani</b>	Lazio	Roma	PUBBLICO
<b>Istituto Scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori</b>	Emilia-Romagna	Meldola (FC)	PRIVATO
<b>Istituto Tumori Giovanni Paolo II</b>	Puglia	Bari	PUBBLICO

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

<b>Oasi di Maria Santissima</b>	Sicilia	Troina (EN)	PRIVATO
<b>Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza</b>	Puglia	San Giovanni Rotondo (FG)	PRIVATO
<b>Ospedale infantile Burlo Garofolo</b>	Friuli Venezia Giulia	Trieste	PUBBLICO
<b>Ospedale pediatrico Bambino Gesù</b>	Lazio	Roma	PRIVATO
<b>Ospedale San Camillo</b>	Veneto	Venezia	PRIVATO
<b>Ospedale San Raffaele</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO
<b>Policlinico San Donato</b>	Lombardia	Milano	PRIVATO

Nell'ambito della ricerca biomedica, gli IRCCS svolgono un ruolo importante, assumendo una funzione di volano dell'applicazione delle conoscenze sulla pratica clinica attraverso un percorso di valutazione di percorsi e processi, la costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici e di linee guida, la valutazione dei costi e dei processi organizzativi, l'impatto sull'utenza affinché gli interventi sanitari siano corretti e sostenibili. Si tratta di passare da un concetto generico di evidenza scientifica e da un modello di ricerca di trasferimento di fase 1 (definita "bench to bedside") ad una ricerca di trasferimento di fase 2 per valutare come i risultati scientifici funzionano quando sono applicati nella pratica. Tale approccio dovrebbe diventare un modello culturale di riferimento per tutto il SSN. Il passaggio successivo è quello della ricerca di trasferimento di fase 3 che utilizza metodologie scientifiche, sperimentali e non-sperimentali, per valutare i rapporti tra interventi di politica sanitaria e fattori che possono interferire con le strategie di gestione clinica e di sanità pubblica. In tal modo è possibile affrontare i problemi sanitari partendo da principi di medicina basata sulle evidenze, attraverso la ricerca di trasferimento e la strategia sanitaria di trasferimento. Infine, la valorizzazione della contemporanea presenza di competenze di ricerca e cliniche non può prescindere da un ruolo degli IRCCS come promotori e valutatori della innovazione e standardizzazione di percorsi diagnostici, assistenziali ed organizzativi realmente trasferibili ad altre strutture del Servizio Sanitario Nazionale, come anche di altre strutture del SSN che si propongono tali finalità. In tale ambito, appare cruciale il ruolo degli IRCCS, chiamati per vocazione e per legge a una forte integrazione tra ospedali e laboratori, attività di cura e innovazione (Ministero della Salute, PNRS 2014-2016).

Il tema dell'innovazione clinica è quindi un tema importante e delicato al tempo stesso, perché ha in sé diverse problematicità che si ripercuotono durante lo sviluppo dell'innovazione stessa. Seppur vero che l'innovazione in questo settore genera benessere sociale, data l'importanza delle innovazioni messe in campo, in questo contesto i potenziali innovatori (il ricercatore, il medico, l'infermiere o anche il tecnico di laboratorio) si trovano spesso a dover sostenere i propri progetti di ricerca o a dover ricercare autonomamente fondi di ricerca dedicati per lo sviluppo delle proprie invenzioni o ancora più spesso si ritrovano in complessità burocratiche da dover affrontare. Di qui il supporto dell'UTT, che può aiutare l'inventore nelle varie fasi di sviluppo dell'innovazione.

L'importanza del tema ha portato Netval ad occuparsi di trasferimento tecnologico in ambito clinico, con l'obiettivo di portare la sua esperienza nella valorizzazione dei risultati di ricerca e nel trasferimento tecnologico, a supporto dello sviluppo di questo tema. Consapevole della complessità del tema e delle criticità ad esso connesso, Netval entra in contatto nel 2016 con il Ministero della Salute, proponendo tra le altre cose di sviluppare un'analisi che possa essere di aiuto agli operatori sanitari. Un comune starting point, che ha coinvolto gli IRCCS è stato il workshop Netval dal titolo "Il trasferimento tecnologico nell'ambito della ricerca biomedica: esperienze a confronto" organizzato a Firenze nel maggio 2016 in

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

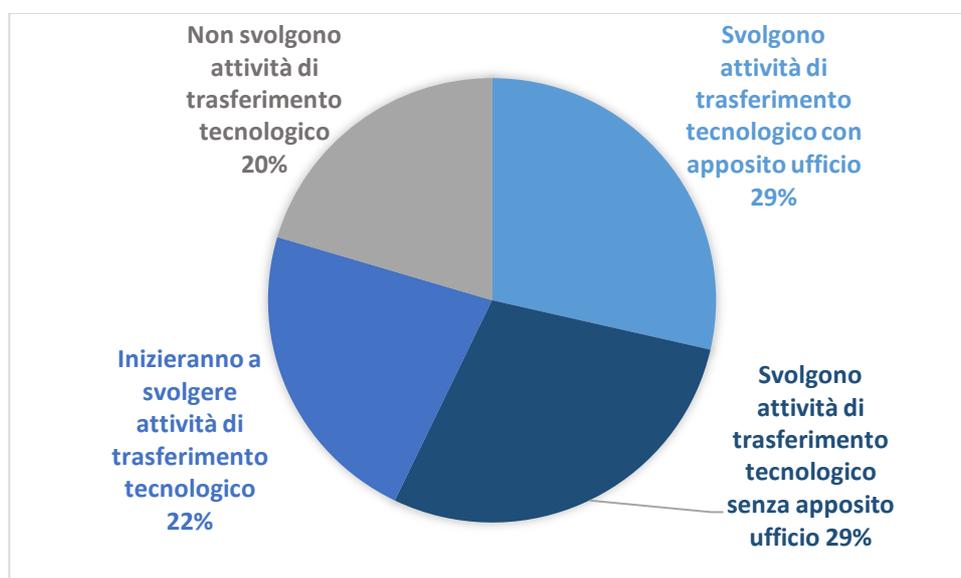
collaborazione con il Ministero della Salute e Regione Toscana e Distretto Scienze della Vita, dove i vari attori hanno avviato un momento di confronto e dialogo sulla tematica del trasferimento tecnologico nella ricerca biomedica. Dall'interazione tra Netval e Ministero è emersa l'importanza di focalizzare l'analisi su uno degli attori dell'innovazione clinica in Italia, gli IRCCS. La scelta verso questo tipo di enti è legata a due motivazioni principali: gli IRCCS racchiudono al tempo stesso ricerca traslazionale e assistenza clinica e sono censiti in numero definito. Per tale motivo Netval estende quest'anno la sua analisi anche agli UTT degli IRCCS, oltre che alle università e agli Enti Pubblici di Ricerca.

In particolare, con l'obiettivo di ottenere informazioni e dati utili alla comprensione delle dinamiche di trasferimento tecnologico all'interno di tali entità, si è proceduto alla costruzione ed adattamento del questionario Netval normalmente proposto alle università e centri di ricerca per sottoporlo all'attenzione degli IRCCS. In particolare, la *survey* è stata indirizzata a tutti i 49 IRCCS presenti sul territorio italiano. Il questionario è stato somministrato dal 17/02/2017 al 03/03/2017; tutti e 49 gli IRCCS hanno risposto alla *survey*. I primi risultati della *survey* sono stati presentati, ai direttori scientifici degli IRCCS, in data 5 giugno 2017 presso il Ministero della Salute.

Innanzitutto l'analisi è stata volta a capire se e con quali modalità gli IRCCS fossero attivi nel campo del trasferimento tecnologico. Dei 49 IRCCS analizzati, che – lo ricordiamo – rappresentano la totalità degli IRCCS italiani, è possibile notare (Figura 1) come 14, pari al 29% (Tabella 1), dichiarino di svolgere attività di trasferimento tecnologico avvalendosi di uno specifico Ufficio di Trasferimento Tecnologico (UTT). In questi casi l'UTT rappresenta l'unità organizzativa che quotidianamente si occupa della valorizzazione dei risultati della ricerca. In un altro 29% dei casi, gli IRCCS svolgono sì attività di trasferimento tecnologico, senza però disporre di un ufficio apposito, avvalendosi pertanto di altri uffici non specializzati. Nel 22% dei casi, infine, gli IRCCS non svolgono attività di trasferimento tecnologico, pur prevedendo di iniziare a farlo a breve. Solo nel 20% dei casi gli IRCCS non svolgono attività di trasferimento tecnologico né pensano di farlo in un futuro prossimo.

Nel complesso, quindi, possiamo parlare di circa un terzo degli IRCCS che è già "operativo" sul trasferimento tecnologico, di circa la metà che sta "facendo qualcosa" e si sta "attrezzando" e di circa un quinto che è attivo su questo ambito, per scelta specifica o per altri motivi contingenti.

Figura 1 - Attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS



#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Tabella 2 - Informazioni generali sul Trasferimento tecnologico negli IRCCS

Informazioni generali sul Trasferimento Tecnologico negli IRCCS	n. IRCCS
Svolgono attività di trasferimento tecnologico con ufficio	14
Svolgono attività di trasferimento tecnologico senza ufficio	14
Inizieranno a svolgere attività di trasferimento tecnologico	11
Non svolgono attività di trasferimento tecnologico	10
<b>Totale IRCCS</b>	<b>49</b>

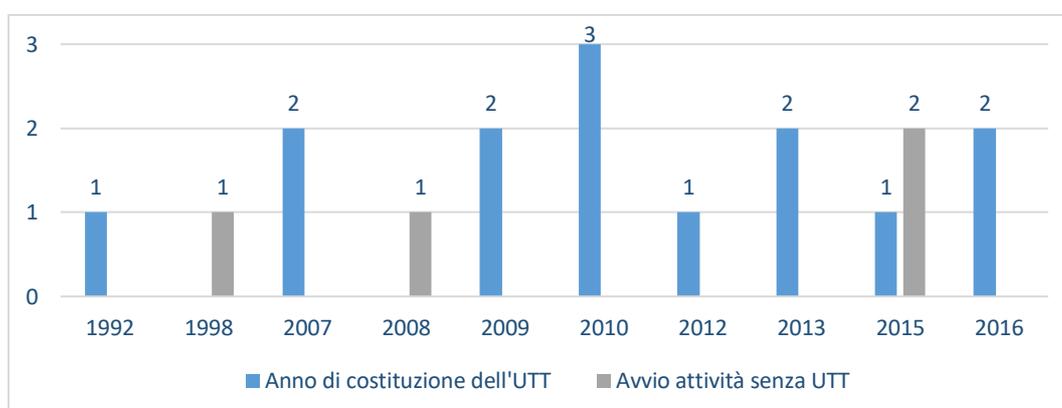
Prendendo in considerazione i 14 UTT esistenti (Tabella 1), nel 71% dei casi si tratta di uffici interni all'ente, mentre per il 28% dei casi - tre IRCCS - l'UTT è esterno. Dei tre UTT esterni, due sono società dove l'IRCCS interviene sul controllo gestionale. In questo caso il controllo viene svolto come partecipazione alle quote societarie. Il restante UTT è collegato all'IRCCS da un accordo formale per consulenza e servizi in ambito di trasferimento tecnologico.

Figura 2 - Natura dell'UTT

	UTT
L'UTT è un ufficio interno all'IRCCS	10
L'UTT è una società profit controllata dall'IRCCS	2
L'UTT è un'organizzazione non profit controllata dall'IRCCS	1
L'UTT è una società profit legata all'IRCCS da un accordo formale	1
L'UTT è una società non profit legata all'IRCCS da un accordo formale	0
<b>Totale UTT</b>	<b>14</b>

L'anno di costituzione del primo UTT degli IRCCS è il 1992, ma è solo dal 2009 che sempre più IRCCS hanno iniziato a svolgere attività di trasferimento di conoscenze e a dotarsi di un ufficio dedicato (Figura 3). Il dato mostrato aiuterà a spiegare come, data la loro esperienza pluriennale nelle attività di trasferimento tecnologico, solo alcuni IRCCS siano arrivati a raggiungere importanti risultati. Infatti, nei passaggi successivi, si potrà osservare come alcuni IRCCS abbiano già raggiunto valori considerevoli sia in termini di risultati in tema di proprietà intellettuale che in termini di ritorni economici.

Figura 3 - Anno di costituzione o avvio delle attività di TT negli IRCCS<sup>3</sup>



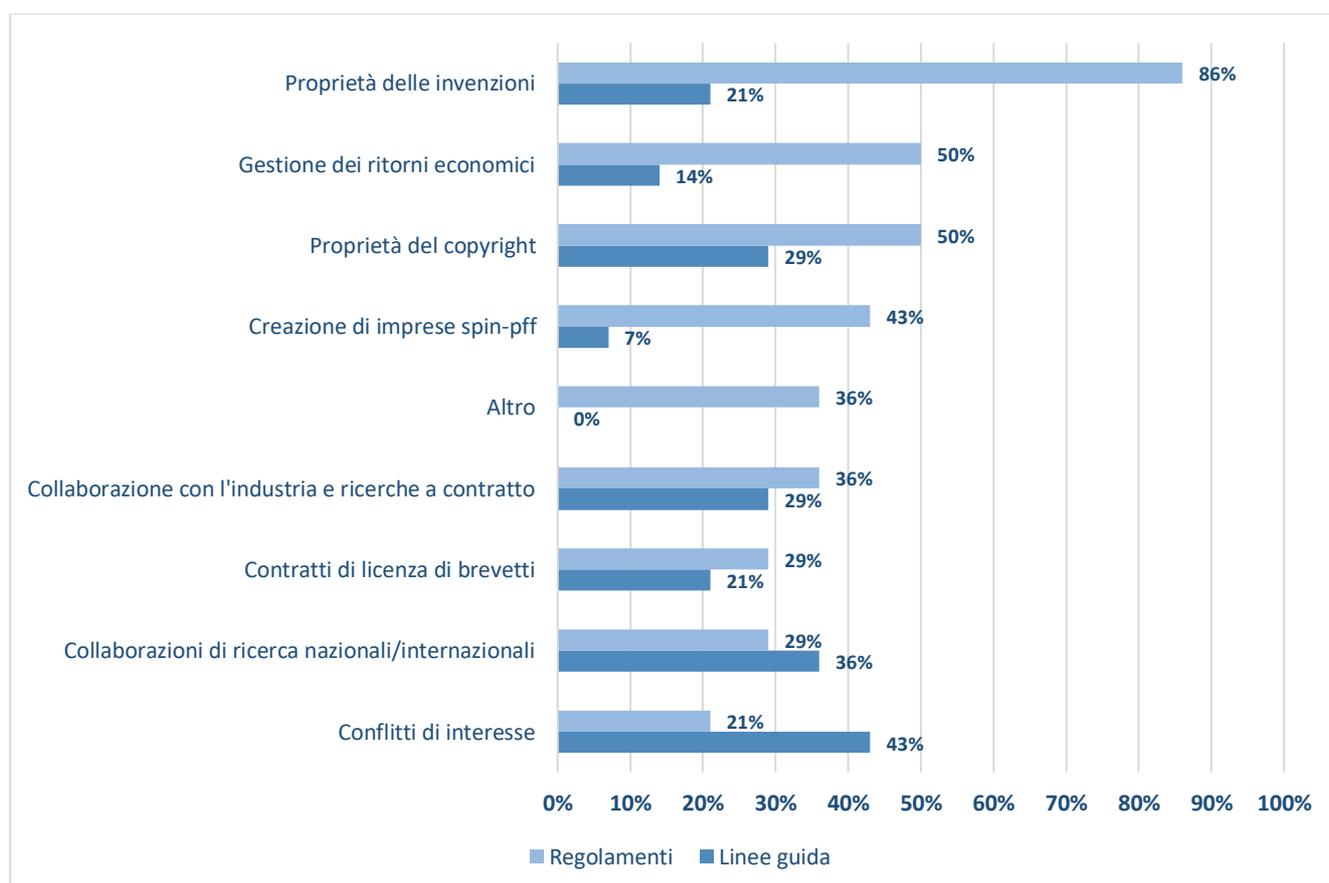
<sup>3</sup> Indicano l'avvio dell'attività di trasferimento tecnologico di 4 dei 14 IRCCS che svolgono attività senza UTT.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Facendo riferimento ai soli IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico (con o senza ufficio dedicato) è importante prestare attenzione alla presenza di **note interne/linee guida e regolamenti** specifici (Figura 4). In particolare, si rileva che nella maggior parte dei casi (l'86%), esistono regolamenti in merito alla *proprietà delle invenzioni*, nella metà dei casi esistono regolamenti sulla *gestione dei ritorni economici* e sulla *proprietà del copyright* (50%). Si riscontra una percentuale minore per quanto riguarda i regolamenti sulla *creazione di imprese spin-off* (43%), la *collaborazione con l'industria e ricerca a contratto* (36%), i *contratti di licenza di brevetti* (29%), le *collaborazioni di ricerca nazionali e internazionali* (29%) e i *conflitti di interesse* (21%).

Il 43% degli IRCCS ha inoltre definito note interne/linee guida per i *conflitti di interesse*, seguite poi dalle *collaborazioni di ricerca nazionali e internazionali* (36%), dalla *proprietà del copyright* (29%), dalle collaborazioni con l'industria e ricerche a contratto (29%), dalla *proprietà delle invenzioni* (21%) e dai *contratti di licenza e brevetti* (21%). Percentuali minori si registrano per la *gestione dei ritorni economici* (14%) e la *creazione di imprese spin-off* (7%).

Figura 4 - Presenza di linee guida e regolamenti sulle attività di TT negli IRCCS (n=14)



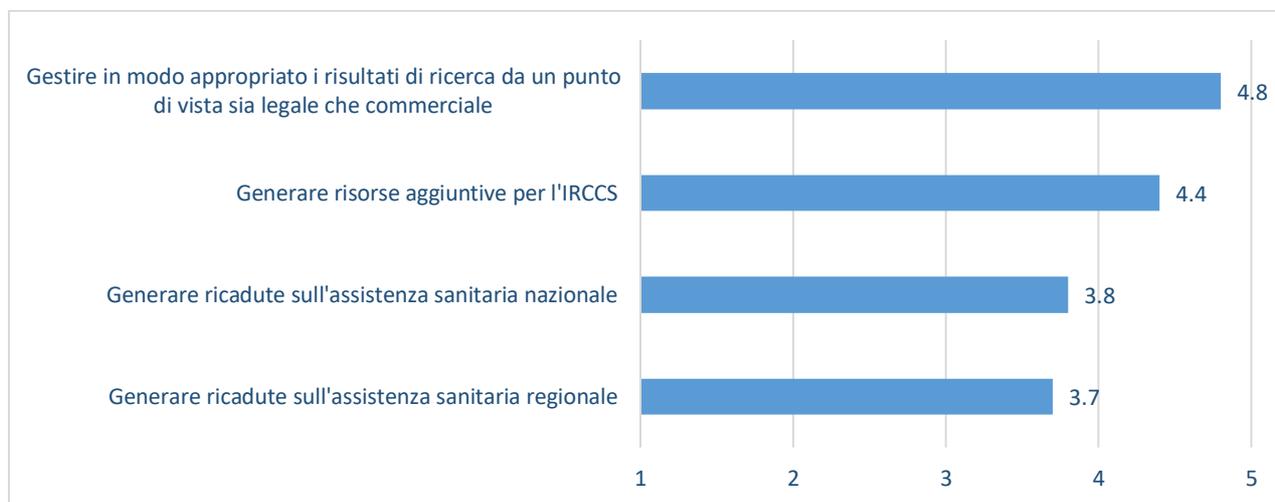
#### 4.1 Obiettivi e mission degli UTT degli IRCCS

E' stato quindi chiesto agli IRCCS di indicare i loro principali obiettivi per quanto riguarda le attività di trasferimento tecnologico. Il principale **obiettivo** emerso (Figura 5) è quello di *gestire in modo appropriato i risultati della ricerca da un punto di vista sia legale che commerciale* (il valore si attesta al 4,8 su un massimo di 5), seguito da quello di *generare risorse aggiuntive per l'IRCCS* (il valore si attesta al 4,4). La possibilità di *generare ricadute sull'assistenza sanitaria regionale e nazionale* rappresenta comunque un

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

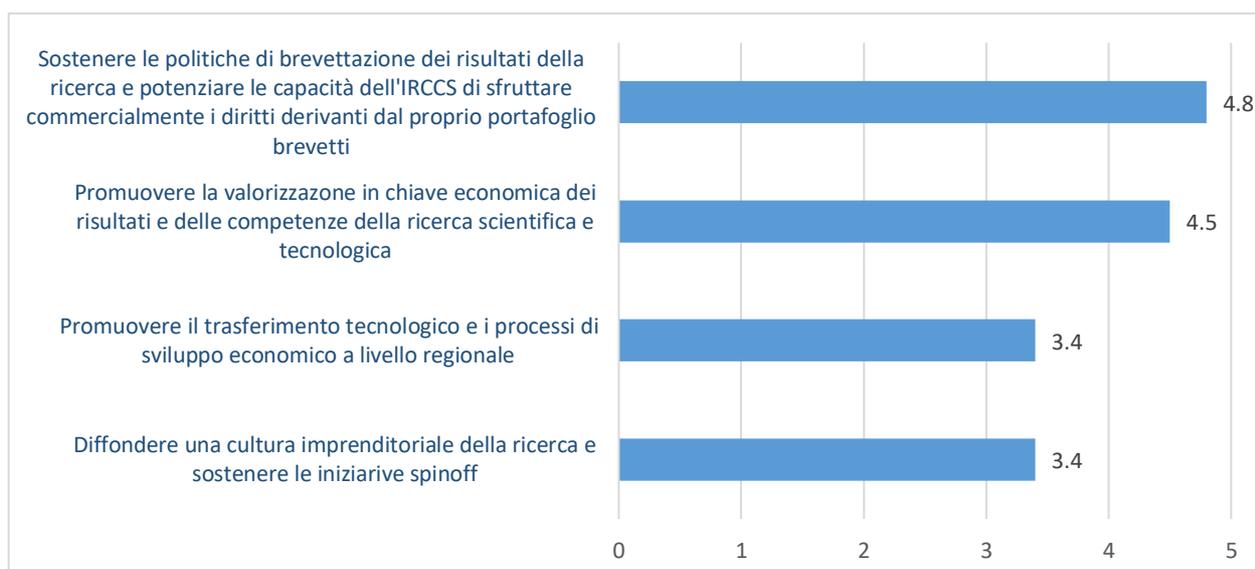
altro obiettivo perseguito con costanza dagli UTT degli IRCCS (il valore si attesta al 3,8 per l'ambito nazionale e 3,7 per quello regionale).

Figura 5 - Importanza degli obiettivi istituzionali degli UTT degli IRCCS (n=14)<sup>4</sup>



Analizzando le risposte relative alla **mission** attribuita agli UTT degli IRCCS (Figura 6) notiamo come, in una scala di valori da 1 (poco importante) a 5 (molto importante), il *sostegno alle politiche di brevettazione dei risultati della ricerca ed il potenziamento delle capacità dell'IRCCS di cedere e/o dare in licenza i brevetti*, risulta essere la principale mission degli UTT (punteggio 4,8). Ulteriore macro-obiettivo diffuso riportato dagli IRCCS è la *promozione della valorizzazione in chiave economica dei risultati e delle competenze della ricerca scientifica e tecnologica* (punteggio 4,5), mentre la *promozione del trasferimento tecnologico e dei processi di sviluppo economico a livello locale e regionale*, e la *diffusione di una cultura imprenditoriale della ricerca ed il sostegno alle iniziative di spin-off* seppur sopra la media, risultano i macro-obiettivi meno diffusi (punteggio di 3,4).

Figura 6 - Mission degli UTT (n=14)



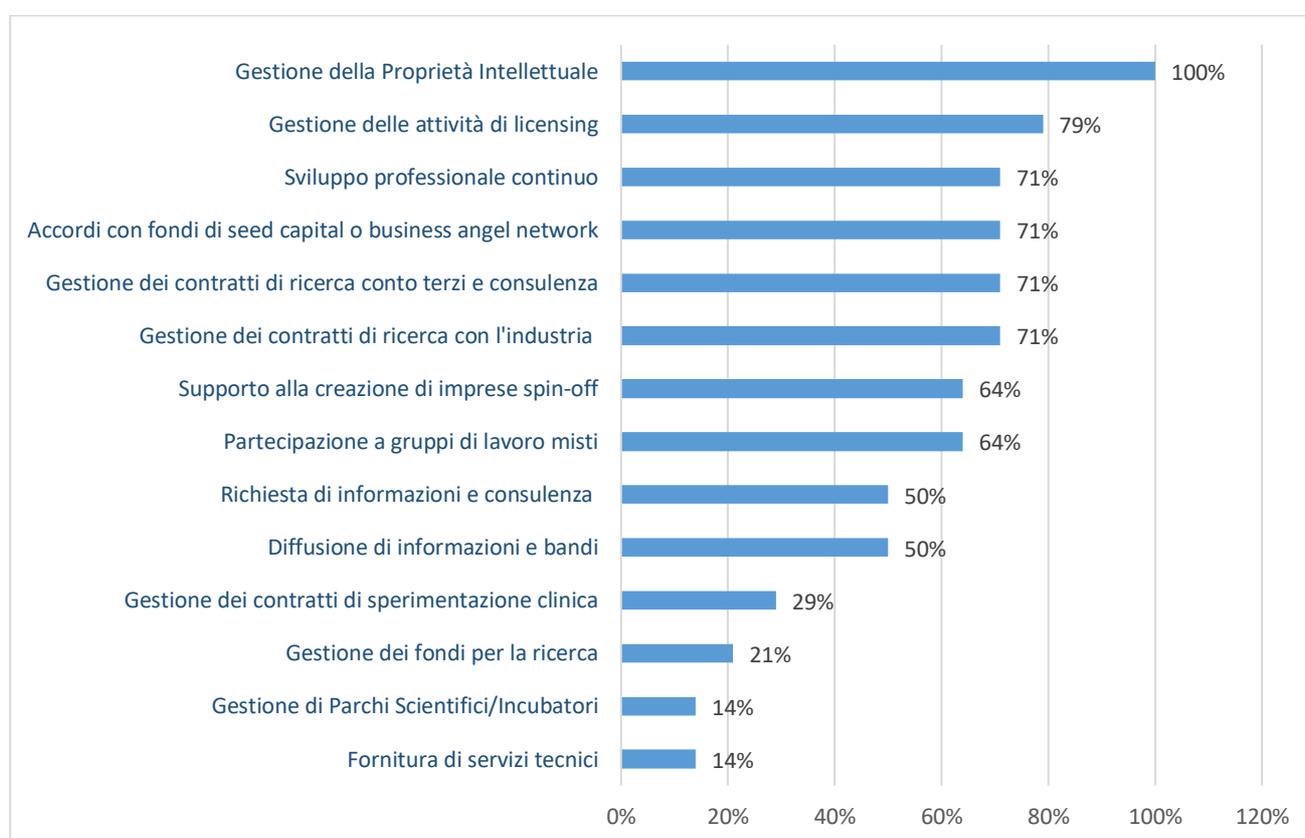
<sup>4</sup> La scala di rappresentazione va da 1 "poco importante" a 5 "molto importante".

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Per quel che riguarda le diverse **funzioni svolte dagli UTT** (Figura 7) emerge molto chiaramente come tutti gli UTT si occupino di *gestione della PI* e come la maggior parte degli uffici concentri le proprie risorse in modo particolare sulla *gestione delle attività di licensing* (79%) e sullo *sviluppo continuo professionale*, sulla stipula di *accordi con fondi seed o business angel network*, sulla *gestione dei contratti di ricerca conto terzi e consulenza* e sulla *gestione dei contratti di ricerca con l'industria* (pari tutte al 71%). Di uguale importanza, ma con percentuali minori troviamo il *supporto alla creazione di impresa spin-off*, la *partecipazione a gruppi di lavoro misti* (pari al 64%) e la *richiesta di informazioni e consulenza* e la *diffusione di informazioni e di bandi* (50%)

Percentuali meno significative si possono ritrovare per la gestione dei contratti di sperimentazione clinica (29%), la *gestione dei fondi per la ricerca* (21%), la *gestione dei parchi scientifici* (14%), e la *fornitura di servizi tecnici* (4%).

Figura 7 - Attività svolte dagli UTT degli IRCCS (n=14)



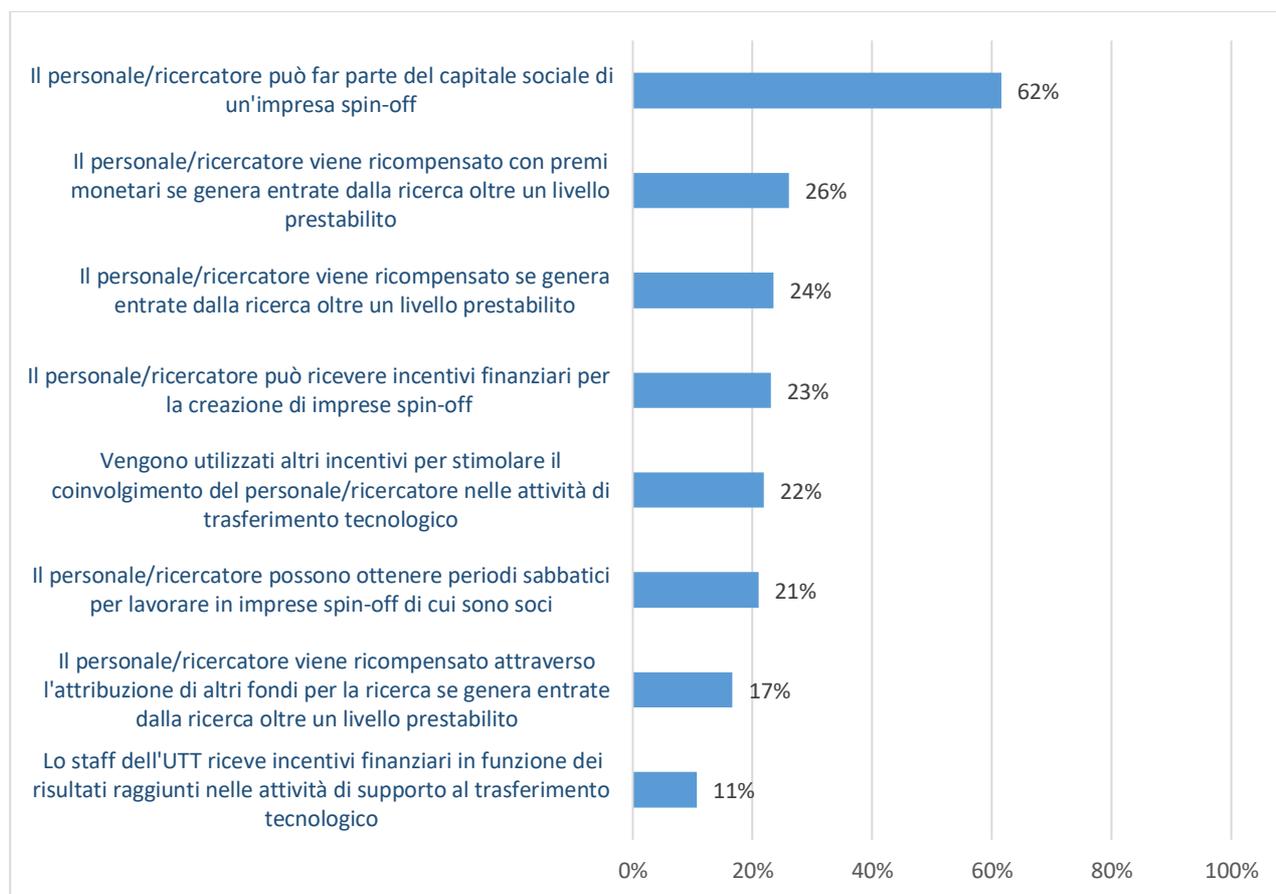
Per il perseguimento dei propri obiettivi in tema di trasferimento tecnologico è stato indagato, su tutti gli IRCCS, quali fossero gli **incentivi adottati**. In questo contesto il termine incentivo viene utilizzato in senso ampio per rappresentare *benefit* o eventuali servizi che in altri contesti rappresenterebbero un costo da sostenere. Per questa analisi il campione di indagine scelto è rappresentato da tutta la popolazione degli IRCCS perché si ritiene che anche chi sta per realizzare o non possiede un UTT possa attivare dei meccanismi di incentivo al trasferimento di conoscenza. In particolare, dalla figura 8, si evince come nel 2016 la *possibilità per il personale o ricercatore di partecipare al capitale sociale di una impresa spin-off* rappresenti il primo incentivo utilizzato, essendo indicato dal 62% degli IRCCS rispondenti. Focalizzando l'attenzione sulla creazione di impresa, notiamo come nel 23% dei casi *il personale o il ricercatore riceve incentivi finanziari per la creazione di imprese spin-off* e solo nel 21% dei casi *il personale o il ricercatore può ottenere periodi sabbatici per lavorare nelle imprese spin-off di cui sono soci*.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

In alcuni casi osserviamo la presenza di *ricompense monetarie* (nel 26% dei casi) o *non monetarie* (24% dei casi) *per il personale o il ricercatore che genera entrate dalla ricerca oltre un livello prestabilito dall' IRCCS*, ma nel 17% dei casi *le ricompense vengono attuate mediante attribuzione di altri fondi di ricerca se vengono generate entrate dalla ricerca oltre un livello prestabilito*.

Relativamente alle specifiche attività di trasferimento tecnologico, è possibile osservare come nel 22% dei casi *vengono utilizzati altri incentivi per stimolare il coinvolgimento del personale o del ricercatore nelle attività di trasferimento tecnologico* e soltanto nel 11% dei casi *lo staff dell'UTT riceve incentivi finanziari in funzione dei risultati raggiunti nelle attività di supporto al trasferimento tecnologico*.

Figura 8 - Tipologia di incentivi al TT (n=49)



#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

##### **BOX – La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore**

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore è stato il primo IRCCS pubblico, nel 2007, a dotarsi di un Ufficio Trasferimento Tecnologico. Nel 2007 presso la Direzione Scientifica della Fondazione è stato creato l'Ufficio Trasferimento Tecnologico (UTT) che, oltre al compito di tutelare i risultati della ricerca, è impegnato a sostenere i complessi processi che portano al trasferimento tecnologico dei brevetti alle imprese. La tutela della proprietà intellettuale risponde al doppio fine di proteggere in maniera adeguata il frutto della ricerca traslazionale innovativa della Fondazione e di offrire un mezzo per condividere e sviluppare le invenzioni dei ricercatori in partnership con imprese o altri centri di ricerca. L'Ufficio TT lavora attivamente affinché l'attenzione verso le possibilità di brevettazione possa nascere già dalla fase di avvio delle attività di ricerca e non semplicemente al loro termine. Promuovere il ricorso alla brevettazione e al trasferimento tecnologico costituisce inoltre un incentivo per motivare e finalizzare il lavoro dei ricercatori e può offrire un'opportunità per attrarre nuove risorse economiche.

Dal recente potenziamento delle risorse umane l'ufficio può avvalersi di due professionisti con competenze scientifiche e di marketing. L'attività di individuazione delle invenzioni dei ricercatori raccoglie ogni anno circa una decina di nuove proposte di domande di brevetto (*invention disclosure*). L'analisi accurata di sostenibilità delle proposte e l'approfondimento tecnico porta alla tutela brevettuale di un 30% delle proposte annue presentate dai ricercatori. La Fondazione detiene l'esclusiva titolarità dell'80% delle domande di brevetti del portafoglio, mentre il restante 20% è in co-titolarità con altri Enti, per esempio l'Università degli Studi di Milano o partner privati. La maggior parte delle invenzioni del portafoglio della Fondazione trovano applicazione nella prevenzione, diagnostica e cura di patologie umane. La restante parte delle invenzioni sono collocate nell'area biotecnologica e prevedono l'uso di dispositivi tecnologici e/o di sistemi molecolari o cellulari. In totale, dalla sua costituzione al dicembre 2016, l'Ufficio ha depositato 105 domande di brevetto (32 famiglie), di cui 45 concesse come brevetti italiani e/o esteri. Delle 23 famiglie attive del portafoglio, il 40% di esse sono state concesse in licenza a partner industriali privati e alcune invenzioni sono già disponibili in commercio come dispositivi per migliorare la pratica clinica. Si segnalano, inoltre, contratti di "co-sviluppo" o di donazioni liberali con le imprese, che portano a un incremento complessivo del valore dell'intero Portafoglio brevetti.

L'Ufficio Trasferimento Tecnologico dà supporto alla presentazione di proposte dei singoli ricercatori o di gruppi di ricerca per un'idea di nuova impresa (spin-off), ritenuta commercialmente sostenibile e non concorrenziale con la Fondazione. *Newronika S.r.l.* è uno spin-off partecipato due enti pubblici: la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e l'Università degli Studi di Milano. *Newronika* opera nell'ambito della neuromodulazione, con la messa a punto di strumenti terapeutici e sistemi informativi innovativi. *Episkey S.r.l.* è una start-up innovativa, partecipata dall'industria, per lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di prodotti innovativi in ambito di medicina e chirurgia rigenerativa, di medicina molecolare e cellulare, anche mediante l'utilizzo di emocomponenti, di cellule staminali, della genetica e della diagnostica.

L'Ufficio svolge inoltre un'attività di formazione rivolta ai propri ricercatori e medici in materia di proprietà intellettuale e trasferimento tecnologico per sensibilizzare e diffondere la cultura dell'innovazione nella pratica clinica.

In continuità con la tradizione della Fondazione, è stata programmata per il 18 gennaio 2017 la seconda edizione della "Giornata degli Inventori" che vedrà la partecipazione degli inventori dei quattro IRCCS pubblici lombardi. La finalità di questa iniziativa è stata duplice: sia valorizzare i risultati della ricerca traslazionale degli IRCCS e le professionalità che la svolgono; sia creare un momento di incontro e di confronto sulle tematiche dell'innovazione clinica e della filiera di tutela e valorizzazione finalizzata a portare cure innovative al paziente.

##### **BOX - L'Ufficio di Trasferimento Tecnologico del Centro di Riferimento Oncologico (UTT CRO Aviano)**

L'IRCCS pubblico Centro di Riferimento Oncologico (CRO Aviano) è impegnato nella valorizzazione della propria ricerca attraverso un Ufficio le cui basi furono poste nel 2007, anno in cui il Direttore Scientifico dell'Istituto inserì il trasferimento tecnologico come funzione in staff, nell'ambito di progressivo potenziamento della Direzione che ha riguardato anche l'attività di grant office.

L'UTT del CRO si è dedicato nell'ultimo decennio a creare dinamiche di lavoro finalizzate alla progettazione, allo sviluppo di relazioni e di competenze ponendosi come obiettivo, in particolare, contribuire fattivamente alla crescita del territorio, prefigurando per l'Istituto un ruolo di crescente importanza nella transizione verso un tessuto produttivo basato sulla conoscenza. Da idee dei ricercatori CRO sono state ad oggi create 4 imprese spin-off che hanno attratto sul territorio di Pordenone risorse per oltre 2 milioni di euro, inclusi business angel, generato ricavi per l'IRCCS in forma di progettazioni industriali a bando e garantito al territorio 6 posti di lavoro /anno altamente qualificati presso tali aziende. L'IRCCS ha attivato nel 2014 specifico accordo con il Polo Tecnologico di Pordenone, formalizzandone così l'impegno nella creazione di collegamenti operativi, in particolare con imprenditori e investitori specializzati, a favore dell'IRCCS e in affiancamento ai ricercatori nei percorsi di auto-imprenditorialità e business development.

L'UTT è dotato di un team che può contare su 2 profili, uno con formazione in management e master in proprietà intellettuale il quale si occupa anche di attività di grant office, affiancato da luglio 2016 da un biologo PhD nell'ambito di progetto supportato dal Ministero dello Sviluppo Economico finalizzato a incentivare l'emersione di idee inventive e relativa valorizzazione. L'UTT si è giovato di formazione residenziale presso l'Ufficio di Trasferimento Tecnologico della Case Western Reserve University Cleveland ed è in contatto con il Chief Innovation Officer di Henry Ford Health System Detroit, a disposizione come mentor. Ad oggi sono 12 le invenzioni di ricercatori CRO brevettate, da cui un impegno in valorizzazione che in 9 casi ha prodotto manifestazioni d'interesse, accordi di confidenzialità o di licenza siglati da ditte. Per alcuni brevetti in comunione, il CRO ha tramite altro ente co-titolare attivato inoltre importanti competenze esterne di marketing e risorse per proof of concept.

L'UTT si sta specializzando nella valorizzazione del know-how, per esempio anticorpi monoclonali per il mercato della ricerca laboratoristica, avendo concesso alcune licenze in regime non esclusivo che hanno dal 2011 generato annualmente ricavi all'IRCCS, pur se non molto significativi per ora in quanto a importi tuttavia fronte di attività molto promettente e da coltivare.

Inoltre, anche se con ruolo da parte dell'UTT generalmente limitato in relazione alle singole progettazioni, si segnala che dal 2010 l'IRCCS ha stipulato contratti collaborativi per ricerche commissionate da 6 ditte, cui si aggiunge l'ottenimento di 7 progetti di ricerca industriale a bando del tipo POR-FESR, per totali 1,6 milioni di euro di ricavi per IRCCS. In tali dinamiche l'UTT fornisce supporto di networking in particolare con aziende del territorio, ove possibile consulenza per le proposte, e si sta adoperando per predisporre ulteriori prospettive collaborative del tipo ricerca c/terzi, studiandone la fattibilità in quanto a percorsi amministrativi per l'Istituto ed effettivo appeal per il committente industriale (es. benefici fiscali specifici). L'Ufficio è parte integrante dei gruppi di lavoro (Questionari, Regolamenti, Formazione) tematici istituiti dal Ministero della Salute e partecipa al Gruppo Esperti TT e IP della Rete IATRIS coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità.

L'UTT organizza CROMEETSINDUSTRY, nel 2014 giunto alla terza edizione, in lingua inglese, con imprese e centri da 10 nazioni e importanti stakeholder. Implementa giornate informative e formative ove possibile attraendo risorse esterne (es. grant Mattone Internazionale) grazie a cui includere interventi a tema, come la progettazione pubblico-privato nei programmi d'ambito europeo o i success case industriali.

Il Campus del CRO è sede della prima edizione della "Technology Transfer School" (5-6 ottobre 2017) promossa e organizzata dal Ministero della Salute con l'obiettivo di formare i ricercatori dei 49 IRCCS.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

***BOX - TTFactor, l'azienda che si occupa delle attività di trasferimento tecnologico dell'Istituto Europeo di Oncologia e dell'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM).***

L'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) valorizzano la loro ricerca attraverso una società, denominata TTFactor S.r.l., che hanno deciso di costituire insieme, nel 2010, allo scopo di favorire l'avanzamento verso un impiego clinico dei prodotti della ricerca scientifica generati dai propri ricercatori. La scelta strategica di IEO ed IFOM di costituire una società anziché dotarsi di un ufficio interno dedicato al trasferimento tecnologico è unica in Italia e ha permesso di creare una struttura snella, rapida nei processi decisionali ed efficiente nell'interfacciarsi con i partner industriali, come dimostrano gli oltre 200 accordi già stipulati in questi anni con aziende ed investitori italiani ed esteri. TTFactor è infatti licenziataria esclusiva della proprietà intellettuale generata da IEO e IFOM, ed ha mandato di agire in nome e per conto dei propri soci per la valorizzazione di tale patrimonio intellettuale.

A fronte di questo importante mandato, TTFactor è dotata di un team di cinque professionisti con pluri decennale esperienza in gestione della proprietà intellettuale, business development e marketing in ambito biotech e, unica in Italia, di un Advisory Board composto di esperti di trasferimento tecnologico, imprenditori ed esponenti del venture capital internazionali (tra cui per esempio, il Direttore dell'Ufficio di Trasferimento Tecnologico dell'Università di Harvard) di cui si avvale per la prioritizzazione dei progetti ed il training dei ricercatori. TTFactor inoltre svolge anche servizi di consulenza per alcuni enti terzi.

Oltre alla stipula di tutti gli accordi di ricerca collaborativa, dalla sua costituzione ad oggi, TTFactor ha ricevuto complessivamente da IFOM e IEO, e poi valutato 169 invenzioni e depositato 51 famiglie di brevetti, di cui la metà ha già trovato un partner commerciale. Con un management attivo del portafoglio, che prevede anche l'abbandono delle domande di brevetto quando non se ne riesce a trovare un futuro commerciale, al momento TTFactor possiede 31 famiglie di brevetti di cui il 55% in licenza oppure opzione di licenza, oltre a marchi e copyright, per terapeutici, diagnostici e medical device in cancro ed altre indicazioni cliniche.

Dalla data della sua creazione, TTFactor ha concluso e gestito più di 400 accordi aventi come oggetto la proprietà intellettuale di IEO e IFOM, in particolare 250 con i settori industriali biotech, farmaceutico e alimentare, tra cui 45 di ricerca sponsorizzata, 31 licenze di reagenti di laboratorio, 15 tra licenze, opzioni di licenze e accordi di co-sviluppo, che dal 2010 ad oggi hanno portato ritorni economici cumulativi superiori a 7 milioni di Euro per i soci.

Come è noto, lo sviluppo di prodotti in campo biomedico comporta, rispetto ad altri ambiti di tech transfer, come per esempio nell'ingegneria, investimenti che superano il miliardo di euro per farmaco a fronte di altissimi rischi di non arrivare mai al mercato per motivi di mancata efficacia o di tossicità, in un sistema molto regolamentato come quello sanitario. Per questo i progetti di tech transfer (necessariamente molto precoci) in campo medico sono ritenuti spesso troppo a rischio e non hanno occasione di emergere nell'arena clinica attraverso un accordo commerciale. Per colmare le fasi più precoci di sviluppo, TTFactor ha quindi stipulato nel 2015 una partnership strategica con Sofinnova Partners, uno dei maggiori venture capitalist in Europa specializzato in tecnologie mediche, che ha dato vita a BiovelocITA, il primo acceleratore italiano dedicato al settore biotech, diretto da imprenditori di grande esperienza, in pochi anni divenuto una presenza nazionale nel settore biotech. Tale accordo consente l'accesso a finanziamenti per selezionati progetti, con lo scopo di finanziare la cosiddetta "proof of concept", ovvero testare la tecnologia su modelli sperimentali di malattia trasferibili al setting clinico. BiovelocITA e TTFactor hanno già annunciato una partnership su un progetto per agenti anti-tumorali di nuova generazione, con un finanziamento iniziale di oltre un milione di euro al quale, in caso di risultati positivi, seguirà la costituzione di uno spin-off oppure la licenza ad una società esistente per sviluppare ulteriormente la tecnologia attirando gli ulteriori investimenti necessari per l'entrata alle fasi cliniche.

## 4.2. Le risorse umane

Al di là delle motivazioni e dei processi che hanno portato alla costituzione degli UTT negli IRCCS, ciò che rileva in modo particolare è se gli UTT siano adeguatamente posizionati dal punto di vista organizzativo e se dispongano di staff adeguato per lo svolgimento delle loro attività. A questo proposito l'aspetto forse più facile da analizzare è proprio il numero di persone impiegate negli UTT.

Nel 2016 risultano complessivamente impiegate presso gli UTT degli IRCCS che hanno risposto a questa specifica domanda **28 unità di personale**. Il numero degli addetti è aumentato rispetto agli anni 2014, anno in cui erano impiegate 21 unità totali, mentre il numero medio raggiunge il valore massimo nel 2016, con circa 2 unità. (Tabella 4). Più nel dettaglio, nella maggior parte dei casi il numero degli addetti varia da 1 a massimo 3 unità, mentre solo in 2 casi lo staff dell'UTT arriva ad essere maggiore di 4 unità (Tabella 3).

Tabella 3 – Addetti agli UTT per classi (n=13)<sup>5</sup>

Addetti per UTT	2014	2015	2016
da 0,1 a 0,9 addetti	2	1	0
da 1 a 3 addetti	7	9	11
maggiore di 4 addetti	2	2	2
Non rispondono	2	1	0
<b>Totale IRCCS</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>13</b>

Tabella 4 – Risorse umane totali negli UTT per anno

	2014	2015	2016
Risorse umane totali negli IRCCS con UTT	21,4	25,2	27,7
Media	1,6	1,9	2,1

Relativamente alla formazione del personale che si occupa di valorizzazione della conoscenza è possibile osservare (Figura 9) come, nella maggior parte dei casi il personale addetto alle attività di trasferimento tecnologico abbia una formazione di *tipo legale* (69%), *economica* (51%) o *scientifica* (40%).

A questi dati si aggiunge il personale degli IRCCS che non hanno un UTT dedicato, ma che comunque destinano risorse alle attività di trasferimento tecnologico. Il numero delle risorse destinate rimane stabile nel triennio esaminato intorno alle 12 risorse, così come il numero medio (Tabella 5).

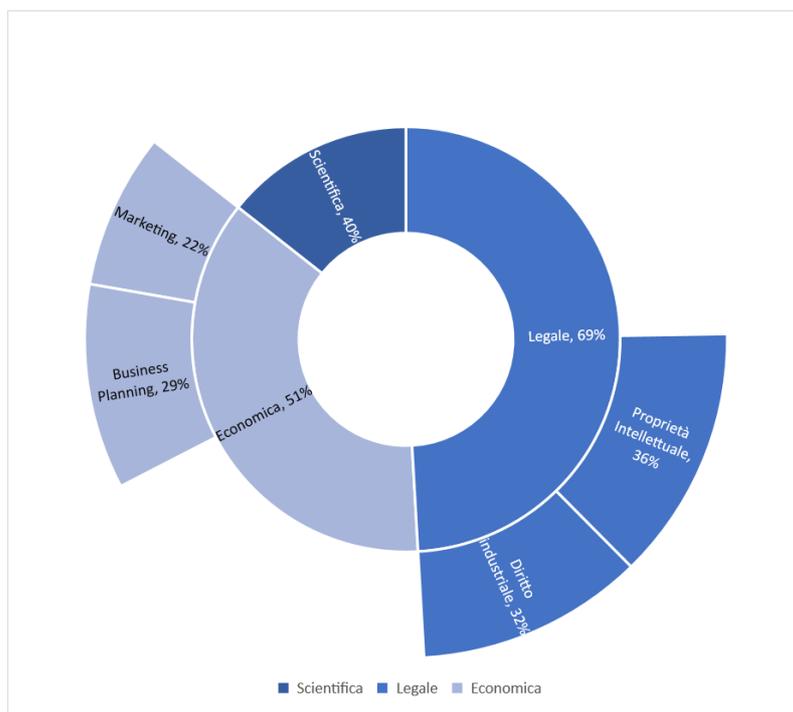
Tabella 5 – Risorse umane dedicate al TT non strutturate in ufficio

	2014	2015	2016
Risorse umane totali negli IRCCS senza UTT	13,1	13,1	12,1
Media	0,9	0,9	0,9

<sup>5</sup> Nell'analisi sono stati esclusi gli UTT legati all'IRCCS da un accordo formale per consulenza e servizi; la scelta dell'esclusione deriva dal voler evitare di includere nell'elaborazione risorse umane non direttamente controllate dall'IRCCS. Nell'analisi quindi si considerano gli UTT interni all'IRCCS e gli UTT esterni, ma partecipati dall'IRCCS.

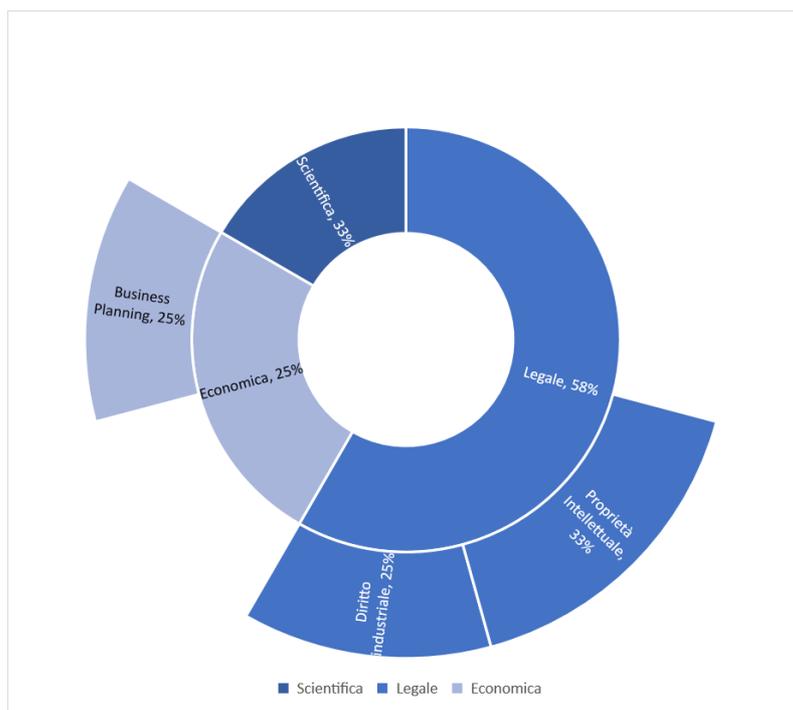
#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Figura 9 - Formazione del personale che si occupa di TT negli IRCCS (n=13)



Analizzando le competenze in dettaglio (Figura 10), nell'ambito della formazione legale, è possibile osservare come il 36% del personale ha una formazione specifica sulla *proprietà intellettuale*, mentre il 32% ha una formazione specifica in diritto industriale. Un 29% del personale ha una formazione in tema di *business planning* e una piccola percentuale (22%) una formazione in *marketing*.

Figura 10 - Formazione del personale non organizzato in UTT che si occupa di TT



#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Per quanto riguarda le analisi delle competenze del personale non organizzato in UTT nel 2016, è possibile osservare come il 58% del personale ha una formazione di tipo legale, specifica sulla *proprietà intellettuale* 33% e sul *diritto industriale* 25%. Il 33% ha una formazione di tipo *economica*, ma non di marketing, ed il 33% ha una formazione scientifica (Figura 10).

##### **BOX - International Training for the Exploitation of EU Project Results with a Focus on IP in the Field of Health and Biotechnology**

“International Training for the Exploitation of EU Project Results with a Focus on IP in the Field of Health and Biotechnology” è il titolo del workshop internazionale svoltosi il 7 e 8 maggio 2015 a Palermo, organizzato dall’IRCCS Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) e dalla Fondazione Ri.MED in collaborazione con Fit for Health 2.0 e l’European IPR Helpdesk. Quest’ultimo è un progetto nato nel 1998 e promosso dalla Comunità Europea con il fine di fornire, a titolo gratuito, risposte ai dubbi di chi si confronta per la prima volta o quotidianamente con il difficile tema della tutela e gestione della proprietà intellettuale. Il servizio è rivolto ai ricercatori e alle imprese europee di piccole e medie dimensioni (PMI), che partecipano a vario titolo a progetti di ricerca collaborativi finanziati dall’Unione Europea e che sono coinvolti nei processi di trasferimento tecnologico a livello internazionale (Fonte: [www.iprhelpdesk.eu](http://www.iprhelpdesk.eu)). Il convincimento che l’innovazione passa anche attraverso il trasferimento tecnologico e la volontà di offrire ai propri ricercatori un nuovo modo di pensare il proprio ruolo hanno spinto ISMETT a cercare fortemente questa opportunità di collaborazione con l’European IPR helpdesk e Fit for health 2.0, diventando così sede di uno dei tanti eventi di rilevanza europea organizzati dall’European IPR Helpdesk.

L’evento, di rilievo internazionale, ha visto la partecipazione di esperti del mondo accademico e dell’impresa, provenienti 12 paesi europei (Polonia, Spagna, Portogallo, Germania, Austria, Grecia, UK, Belgio, Paesi Bassi, Repubblica Ceca, Svizzera e naturalmente Italia) ed ha permesso di rendere ISMETT e lo stesso territorio, elementi chiave della strategia europea di progresso attraverso il potenziamento della ricerca scientifica. Il workshop non solo ha permesso di comprendere quali strumenti sono offerti ai ricercatori per tutelare le proprie idee nell’ambito della *life science*, ma ha anche fornito interessanti spunti e consigli pratici per la trasformazione delle proprie idee in innovazioni che possano creare valore economico e sociale. Per tale motivo i relatori invitati sono stati scelti secondo una logica di complementarità degli ambiti: da esperti in consulenza brevettale fino ad arrivare a esperti in creazione di impresa. L’obiettivo finale dell’evento è stato quello di poter fornire ai ricercatori le competenze necessarie per la valorizzazione della ricerca scientifica da idea innovativa a prodotto commerciabile del “business of science”.

L’evento quindi, oltre a rappresentare un importante momento di networking a livello europeo, si è configurato come uno stimolo essenziale per i ricercatori presenti a pensare il proprio lavoro oltre i confini del laboratorio. Tra l’altro va segnalato che il workshop si è inserito in un particolare momento di crescita di ISMETT e della Fondazione Ri.MED, le quali sin dalla loro costituzione hanno mostrato una crescente attenzione su come rafforzare il legame tra ricerca e industria e come sfruttare la ricerca applicata in ambito biomedico come motore dello sviluppo economico del territorio siciliano. In particolar modo i due istituti hanno intrapreso un percorso per la creazione di un ufficio dedicato ai problemi dei ricercatori circa la valorizzazione della ricerca e la protezione della proprietà intellettuale, consapevoli del fatto che un buon processo di trasferimento tecnologico, che tenga in considerazione sia le esigenze dei diversi attori coinvolti sia le caratteristiche del territorio, è il “gateway” per portare la ricerca sul mercato.

#### **4.3 Dalle invenzioni alle licenze**

L’invenzione è il punto di partenza del processo di valorizzazione dei risultati della conoscenza. L’analisi, l’individuazione, la protezione e la valorizzazione delle invenzioni risulta essere un processo piuttosto

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

codificato negli IRCCS così come nelle università. Dal punto di vista inventivo sono le *invention disclosure* a dare evidenza dell'attività inventiva del singolo IRCCS. Le *invention disclosure* sono infatti contratti che vengono consegnati dall'inventore all'UTT all'interno del quale viene descritta la proposta inventiva.

Il numero complessivo di invenzioni identificate (*invention disclosure*) è aumentato nel corso del tempo. Infatti, il valore raggiunge il suo massimo nel 2016, con 117 invenzioni identificate. Anche la media annuale è lievemente aumentata rispetto ai valori del 2015. In media oggi si stipulano 4,9 accordi di riservatezza annui (Tabella 6).

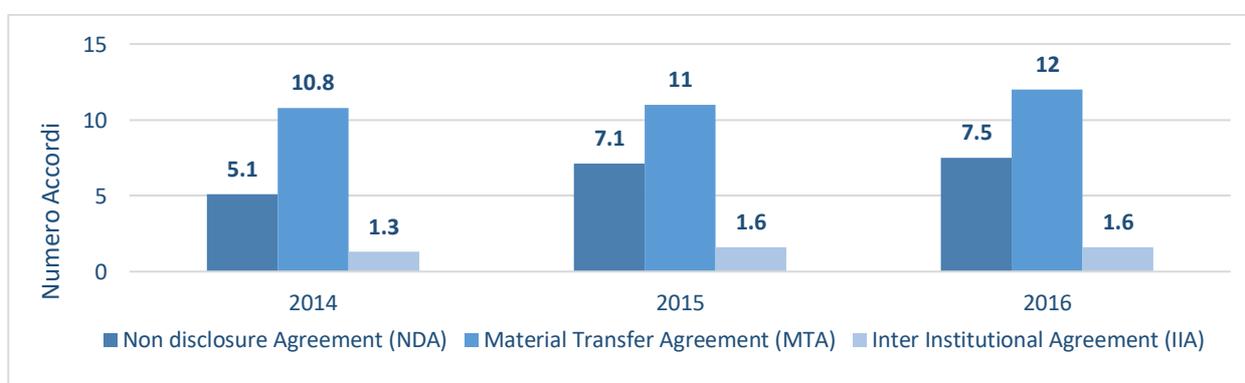
Tabella 6 - *Invention Disclosure* negli IRCCS

	2014	2015	2016
<b>Totale</b>	90	104	117
<b>Media</b>	3,9	4,5	4,9

Così come in ambito universitario, anche nel contesto sanitario gli strumenti di valorizzazione della conoscenza sono rappresentati da *confidential agreements*, *material transfer agreement* e dagli accordi istituzionali. I *confidential agreements*, a differenza degli *invention disclosure*, sono accordi scritti insieme agli inventori ogni qual volta si decide di condividere con soggetti terzi l'invenzione. Gli *inter institutional agreements* sono accordi istituzionali che durano cinque anni e rappresentano un indice di collaborazione dell'istituto con altri enti. Infine, l'accordo più caratterizzante e strumentale alla valorizzazione, se riferito all'ambito traslazionale/clinico è rappresentato dal *material transfer agreement*, ovvero un accordo di trasferimento di materiale (es. anticorpo, cellula) che vietano la distribuzione dello stesso ed attribuiscono la paternità del materiale a chi trasferisce lo stesso. Questo accordo è fondamentale in quanto se si effettua un'attività con quel particolare reagente e si genera una invenzione è importante conoscere la paternità del materiale.

In particolare, in figura 11 notiamo come il numero di *confidential agreements* medio è aumentato nel corso degli anni, fino ad arrivare a 7,5 accordi sottoscritti all'anno; ma in ambito sanitario, è necessario focalizzare l'attenzione anche agli accordi per il trasferimento di materiali (*Material Transfer Agreement – MTA*) ed agli accordi istituzionali (*Inter Institutional Agreement*). Il numero medio di MTA e quello degli IIA è aumentato nel 2016 (rispettivamente 12 e 1,6), ma risulta pressoché costante nel corso degli anni.

Figura 11 – Media accordi sottoscritti negli IRCCS<sup>6</sup>(n=28)<sup>7</sup>



<sup>6</sup> I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

<sup>7</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con apposito UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza apposito UTT.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Non tutte le *invention disclosure* diventano domande di brevetto. Questo perché l'UTT - o altre enti deputati - reputa non brevettabile o non rilevante l'attività inventiva proposta. Occorre quindi prestare attenzione alle differenze esistenti tra numero di disclosures e numero di brevetti e non giungere a conclusioni troppo affrettate in termini di performance unitamente sulla base del valore di questi parametri, peraltro importanti.

Il numero delle domande di priorità presentate dagli IRCCS (Tabella 7) che hanno un UTT o che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza un UTT (n=28) è in aumento rispetto al 2014 ed al 2015. La media delle domande, calcolata sulla base dei valori non nulli, rimane quasi costante per i tre anni oggetto di analisi (1,4). Nel 2016 solo due IRCCS presentano dalle 6 alle 10 domande di priorità. La spiegazione al perché solo due IRCCS abbiano un risultato diverso rispetto ai restanti potrebbe attribuirsi all'esperienza da essi maturata nelle attività di valorizzazione della ricerca. Infatti, dalla precedente analisi (paragrafo 8.4), notiamo come il numero di IRCCS che ha avviato un'attività di trasferimento tecnologico da più di cinque anni è limitato a pochi casi.

Tabella 7 – Numero di nuove invenzioni brevettate per anno negli IRCCS<sup>8</sup>

	2014	2015	2016
<b>Totale domande negli IRCCS</b>	30	22	35
0 domande	12	12	10
da 1 a 5 domande	8	11	13
da 6 a 10 domande	2	-	2
Nessuna risposta	6	5	3
<b>Media domande<sup>9</sup></b>	1,4	1	1,4

La tabella 8 mostra una panoramica delle domande di brevetto complessivamente depositate nel periodo 2014-2016. In questo caso si è voluto fornire un quadro complessivo includendo anche gli IRCCS che stanno per realizzare un UTT, ma che magari non hanno personale dedicato o che non hanno (ancora) un UTT. Il numero totale di domande depositate nel 2016 è notevolmente aumentato rispetto al 2014, ma inferiore rispetto al 2015, anno in cui sono state depositate 60 domande di priorità. La media annuale è diminuita rispetto al 2015, passando da 2,5 domande a 1,8 nel 2016. Anche in questo caso è interessante notare come la maggior parte degli IRCCS depositino dalla singola domanda fino a 5 domande annuali e solo in un caso abbiano più di 16 depositi all'anno.

Tabella 8 - Domande di brevetto depositate annualmente negli IRCCS (n=49)

	2014	2015	2016
Totale domande	19	60	50
0 domande depositate	17	15	16
da 1 a 5 domande	6	7	15
da 6 a 10 domande	1	1	2
da 16 a 20 domande	0	0	1
Maggiore di 20 domande	0	1	0
Nessuna risposta	25	25	21
<b>Media delle domande<sup>10</sup></b>	0,8	2,5	1,8

<sup>8</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con apposito UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza apposito UTT.

<sup>9</sup> I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

<sup>10</sup> I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

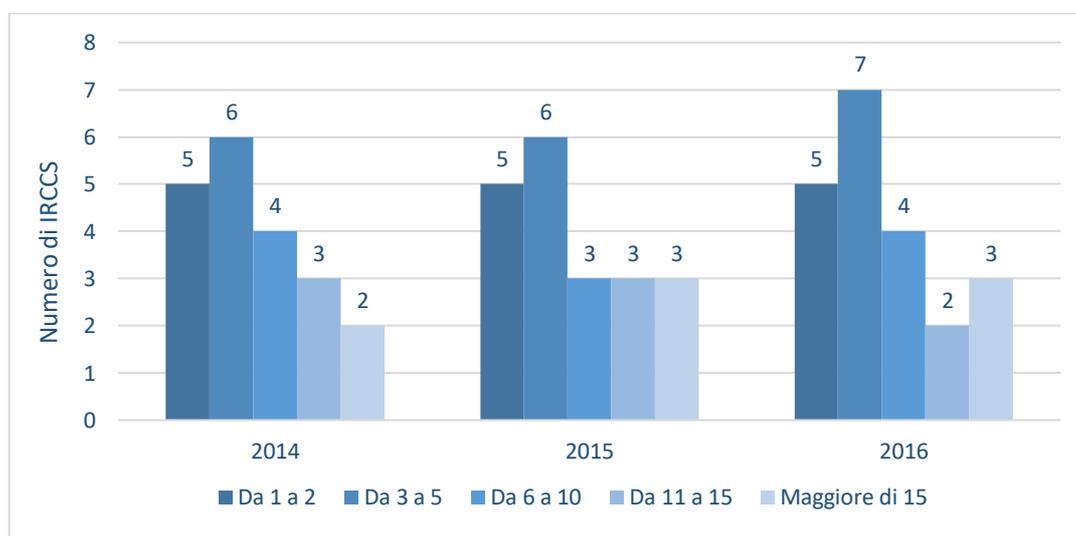
Tale rappresentazione va anche confrontata con il numero annuale di brevetti concessi agli IRCCS. È infatti noto che alla domanda di brevetto può seguire, dopo un certo intervallo temporale, l'effettiva concessione del brevetto. Nella tabella 9 si riposta il numero di concessioni annuali per ciascun anno di riferimento. In particolare, il numero annuale di brevetti concessi (33) e la media dei brevetti concessi (1,5) rimane costante negli anni.

Tabella 9 - Brevetti concessi annualmente agli IRCCS (n=49)

	2014	2015	2016
Totale brevetti concessi	33	34	33
0 brevetti concessi	15	15	15
da 1 a 2 brevetti concessi	8	6	6
da 3 a 5 brevetti concessi	1	2	1
da 6 a 10 brevetti concessi	1	1	1
da 11 a 15 brevetti concessi	1	1	1
Maggiore di 15 brevetti concessi	0	0	0
Nessuna risposta	23	24	25
Media dei brevetti concessi <sup>11</sup>	1,4	1,3	1,5

Con riferimento alla *famiglia dei brevetti attivi al 31.12.2016* è possibile osservare come la maggior parte degli IRCCS abbiano dalle 3 alle 5 famiglie brevettuali attive (Figura 12). I casi in cui si superano le 15 famiglie attive è aumentato nel corso degli anni, ma è relativo solo a tre IRCCS.

Figura 12 - Portafoglio brevetti IRCCS: numero famiglie di brevetti attivi<sup>12</sup>



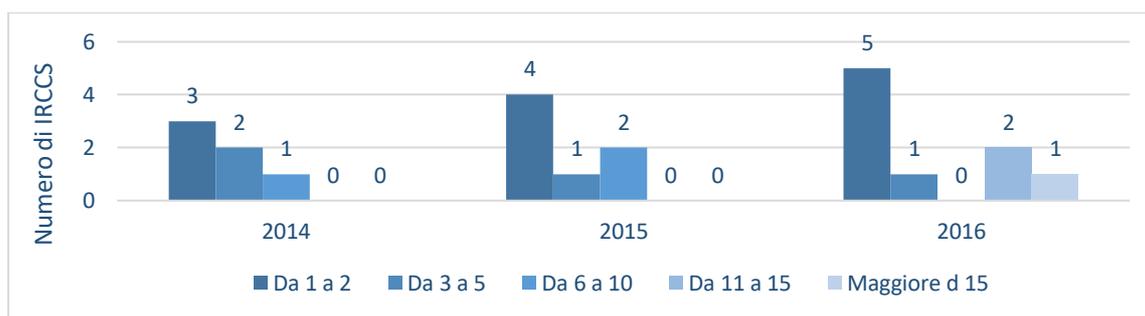
Il numero delle *famiglie di brevetti attivi in licenza* è aumentato rispetto ai valori del 2015 (Figura 13). Nella maggior parte dei casi il numero delle famiglie di brevetti attivi in licenza è compreso tra uno e due famiglie, in due IRCCS tale numero supera le 11 unità e solo in un caso supera le 15 unità.

<sup>11</sup> I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

<sup>12</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Figura 13 - Numero di famiglie di brevetti attivi in licenza<sup>13</sup>



La percentuale delle famiglie di brevetti in licenza sul totale del portafoglio (Tabella 10) è nella maggior parte dei casi superiore al 30%. Tale percentuale è aumentata rispetto all'anno 2015, ma rappresenta ancora un enorme potenziale da valorizzare.

Tabella 10 - Percentuale di famiglie di brevetti in licenza sul totale delle famiglie in portafoglio<sup>14</sup>

	2014	2015	2016
0%	15	14	13
da 1% a 5%	0	0	0
da 6% a 10%	0	0	2
da 10% a 30%	5	4	3
Maggiore 30%	1	3	4
Nessuna risposta	7	7	6

Il numero delle licenze e/o opzioni attive al 31 dicembre (Tabella 11) è in continuo aumento. Il totale nel 2016 è di 43 licenze e/o opzioni attive nell'anno. Nella maggior parte dei casi il numero di licenze e/o opzioni attive è compreso tra 1 e 2, in un solo IRCCS tale numero supera le 10 unità.

Tabella 11 - Numero di licenze e/o opzioni attive al 31/12<sup>15</sup>

	2014	2015	2016
0	10	10	11
da 1 a 2	3	3	3
da 3 a 5	3	2	2
da 6 a 10	2	2	2
Maggiore di 10	0	1	1
Nessuna risposta	10	10	9
<b>Totale attive al 31/12</b>	<b>30</b>	<b>39</b>	<b>43</b>

<sup>13</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

<sup>14</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

<sup>15</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

##### ***BOX - La protesi di caviglia BOX Ankle–Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR), Bologna***

L’IOR di Bologna, IRCCS totalmente pubblico, è molto attivo nell’ambito del technology transfer. Le peculiarità di questo Istituto, caratterizzato da un’intensa attività assistenziale e di ricerca in campo ortopedico e traumatologico (protesica, meccanica, meccatronica, nanotecnologie, ecc.), sottintendono grandi potenzialità nel traslare i risultati della ricerca direttamente alla pratica clinica (from bench to bed side). La porzione di ricerca nata da studi proposti da medici, ricercatori e personale sanitario operanti nel SSN rappresenta infatti un punto di forza degli IRCCS, in generale, e dello IOR, in particolare, per le potenzialità applicative dirette in ambito assistenziale. L’attività di ricerca traslazionale, che trasferisce in pratica clinica gli studi della ricerca di base, rende l’Istituto un partner prezioso per il SSN e per l’industria privata.

Il Dipartimento Rizzoli-RIT dello IOR partecipa inoltre alle Associazioni senza fini di lucro denominate “Clust-ER Industrie della Salute e del Benessere” e “Clust-ER Meccatronica e Motoristica”, piattaforme della Rete Alte Tecnologie della Regione Emilia Romagna (ASTER), all’interno del Tecnopolo di Bologna. Tali piattaforme tematiche regionali sono aggregazioni di soggetti attivi nella ricerca industriale che condividono interessi tematici e ambiti tecnico-scientifici e sono nate per garantire un’offerta di ricerca in grado di rispondere alle richieste di innovazione e aumentare la competitività del territorio. Questa attività è stata avviata nel 2010, con l’acquisto dei macchinari e delle attrezzature necessarie per i laboratori, rendendo lo IOR il primo Istituto ad entrare, come sanità pubblica, in un contesto “industriale” di partnership pubblico-privato.

La grande competenza in sostituzioni protesiche della caviglia della Clinica I dell’IOR combinata con la lunga esperienza in disegno protesico del centro Oxford Orthopaedic Engineering Centre dell’Università di Oxford ha prodotto agli inizi del 2000 la protesi di tibiotarsica ‘BOX’ (Bologna-Oxford). Il gruppo di biomeccanici del Laboratorio di Analisi del Movimento del Rizzoli è riuscito ad unire le due competenze per ideare la prima protesi di caviglia in grado di funzionare esattamente come quella naturale, dove la geometria delle superfici articolari e la funzione dei legamenti lavorano in grande sinergia. Il disegno della protesi si è basato su ricerche e studi che comprendevano misurazioni da cadavere e simulazioni con modelli matematici, effettuati all’interno dei laboratori dell’IOR. In seguito a sistematiche prove al calcolatore e attentissimi test in-vitro il primo paziente è stato operato nel 2004. Pochi anni dopo gli studi clinici e biomeccanici su tutti i pazienti operati nelle cliniche e nei reparti dell’IOR e in altri centri specialistici d’Italia hanno dimostrato la perfetta funzionalità del dispositivo, nonché i migliori risultati clinici ottenuti fino a quel momento con protesi di caviglia. Nel 2012 è stato approvato un accordo di cessione di brevetto e un accordo royalty con un’azienda svizzera leader in tecnologie medicali, controllata da una big player americana. La protesi di caviglia ‘BOX Ankle’ è ad oggi prodotta, venduta e utilizzata con grande successo in tutto il mondo.



*Figura 14. Le tre componenti della protesi BOX Ankle.*

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

IORG-1. “Composizione di una miscela contenente cellule mononucleate autologhe da midollo osseo, matrice in collagene suino sotto forma di pasta e gel piastrinico, e suo uso come medicamento per il trattamento chirurgico delle lesioni osteocartilaginee articolari in un’unica seduta operatoria.”

Partendo dalle evidenze scientifiche e dalla necessità dei chirurghi di avere a disposizione alternative agli impianti metallici per le ricostruzioni in ambito muscolo-scheletrico, i ricercatori del Laboratorio RAMSES dello IOR hanno ideato, realizzato e perfezionato IORG-1. L’invenzione è relativa ad una composizione contenente cellule di concentrato midollare supportate da uno scaffold e da gel piastrinico, quale fonte di fattori di crescita per il trattamento chirurgico di lesioni osteocondrali articolari con procedura “one step”. Lo svantaggio di utilizzare i condrociti autologhi risiede infatti nella necessità di due successivi interventi chirurgici e nella impossibilità di utilizzare tali cellule in presenza di lesioni che coinvolgono anche l’osso subcondrale. La tecnica presenta inoltre costi elevati per la coltura delle cellule in camere sterili dedicate. L’esigenza di superare gli svantaggi in termini di tempo, di costi ed in particolare per il disagio del paziente era quindi particolarmente sentita. Gli inventori hanno perciò ideato e realizzato una composizione comprendente cellule mononucleate autologhe concentrate da midollo osseo supportate da matrice liofilizzata o pre-costituita sotto forma di membrana o tessuto ed eventuale aggiunta di gel piastrinico come fonte di fattori di crescita. Detta composizione è stata ideata per la preparazione di medicinali per il trattamento di lesioni osteocartilaginee articolari da impiegarsi in chirurgia artroscopica in un’unica seduta operatoria. Le cellule mononucleate autologhe possono così essere ottenute in grande quantità concentrando il midollo osseo direttamente in sala operatoria. Inoltre, la presenza di uno scaffold sulle quali possono essere seminate permette di veicolare le cellule nel sito di lesione e contribuisce a favorire la rigenerazione tissutale. La domanda di brevetto dell’invenzione è stata depositata in Italia nel 2008, a titolarità dello stesso IOR. Nel 2010 il frutto della ricerca è stato oggetto di un accordo di licenza con un’azienda italiana di biotecnologie avanzate. L’accordo prevede la concessione di una licenza d’uso del metodo e del brevetto nella sua globalità, comprensivo di tutte le rivendicazioni, offrendo allo IOR la possibilità di poter divulgare il metodo e all’azienda di commercializzare i kit di vendita di propria produzione. Il prodotto, oggi adottato anche dal SSN, viene utilizzato come medicamento per il trattamento chirurgico delle lesioni osteocartilaginee articolari e permette di completare il trattamento in un’unica seduta operatoria, riducendo le difficoltà per il paziente, nonché i costi per la struttura sanitaria.

Il numero di contratti di cessione stipulati nell’anno (Tabella 12) è aumentato in maniera significativa rispetto al 2014. Il totale nel 2016 è di 11 contratti di cessione. Nella maggior parte dei casi il numero di contratti di cessione stipulati nell’anno è compreso tra 1 e 2, in un solo caso tale numero supera le 6 unità.

Tabella 12 - Numero di contratti di cessione stipulati nell'anno<sup>16</sup>

	2014	2015	2016
0	15	17	14
da 1 a 2	4	2	3
da 3 a 5	0	0	0
da 6 a 10	0	0	1
Maggiore di 10	0	0	0
Nessuna risposta	9	9	10
<b>Totale contratti di cessione</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>11</b>

L’ammontare della spesa per la protezione della proprietà intellettuale è rappresentata dalle spese legali, dai costi di brevettazione e dalle consulenze sostenute. La spesa è aumentata rispetto agli anni 2014 e 2015, a dimostrazione dell’incremento delle attività e dell’attenzione verso le tematiche di protezione della proprietà intellettuale, anche in quei casi dove non sussiste uno specifico budget per l’UTT. Nel 2016 risulta

<sup>16</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

che gli IRCCS rispondenti hanno complessivamente speso più di un milione di Euro, per un importo medio pari circa a 38 mila Euro per IRCCS. In tabella 13 è possibile osservare una panoramica delle spese sostenute dagli IRCCS inclusi nel panel considerato. La maggior parte dei rispondenti, ed in particolare 12, ha una spesa complessiva non superiore ai 15 mila Euro; infatti, solo in un caso la spesa arriva a superare i 100 mila euro.

Tabella 13 - Ammontare della spesa per la protezione delle PI<sup>17</sup>

	2014	2015	2016
da 0,1 a 15 (migliaia di Euro)	7	7	12
da 15 a 30 (migliaia di Euro)	2	5	5
da 30 a 45 (migliaia di Euro)	7	2	3
da 45 a 60 (migliaia di Euro)	2	3	1
da 60 a 80 (migliaia di Euro)	2	1	2
da 80 a 100 (migliaia di Euro)	1	0	2
Maggiore di 100 (migliaia di Euro)	1	2	1
Spesa totale (in migliaia di Euro)	731,4	655	1.023
Spesa media <sup>18</sup> (in migliaia di Euro)	30,5	27,2	37,8

A fronte di costi sostenuti, sono state analizzate le entrate, che possono essere suddivise in cinque categorie: licenze stipulate nell'anno, licenze attive complessive, cessione brevetti, ricerca collaborativa, ricerca e consulenza (Figura 15).

Le *entrate da licenza stipulate nell'anno* sono notevolmente diminuite nel corso del tempo. Infatti, mentre nel 2014 il valore delle entrate è di circa 192 mila euro, nel 2016 l'importo scende a 19 mila Euro. Le *entrate da licenze attive* raggiungono livelli più bassi nel 2015. Nel 2016 i valori rimangono costanti alle entrate del 2014, con importi pari a circa 2 milioni di Euro (2.147,6 K Euro).

Le *entrate da cessione di brevetti* raggiungono valori massimi nel 2015 con importi pari a circa 3 milioni di Euro (3.205 K Euro). Tale dato però è riferibile alla somma delle entrate di pochi IRCCS. Nel 2016 le entrate derivanti dalla cessione di brevetti diminuiscono rispetto al 2015 raggiungendo importi pari a 215 milioni di Euro.

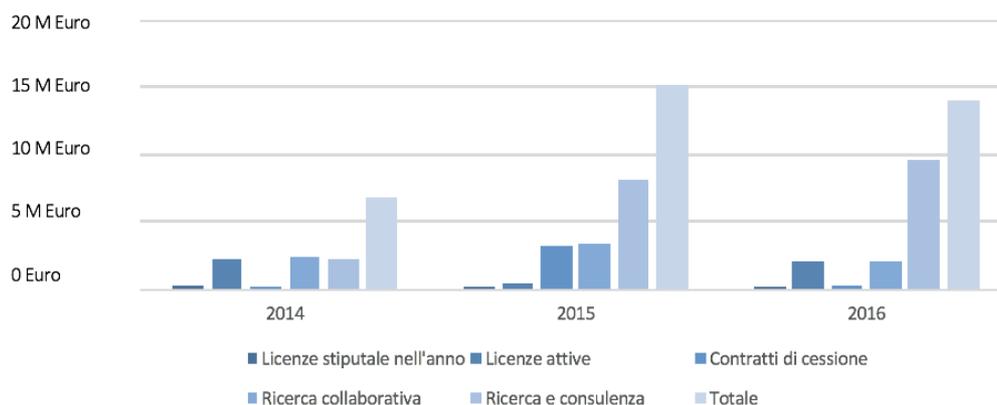
Nell'analisi si considerano anche le entrate da ricerca. Tali entrate, suddivise in ricerca collaborativa e ricerca e consulenza, sono state incluse in quanto considerate punto di forza specifico del trasferimento tecnologico negli IRCCS. La ricerca collaborativa si ha quando l'istituto di ricerca ha l'idea da sviluppare, ma manca di tecnica o di fondi. In questo caso si richiede un intervento da parte dell'industria. Il caso della ricerca e consulenza è diverso, in quanto c'è una compartecipazione dei rischi progettuali da entrambe le parti: istituto di ricerca e impresa si suddividono il lavoro ed i costi di ricerca. Le entrate da ricerca collaborativa raggiungono i massimi valori nel 2015, con importi che superano i 3 milioni di Euro. Nel 2016 le entrate sono stabili rispetto 2014, con valori intorno ai 2 milioni di Euro (2.062, 8 K Euro). Le entrate da ricerca e consulenza aumentano nettamente rispetto al 2014. Infatti, nel 2014 il valore delle entrate da ricerca e consulenza è di circa 2 milioni di Euro (2.141, 8 K Euro), mentre nel 2016 si arriva a superare i 9 milioni e mezzo di Euro.

<sup>17</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

<sup>18</sup> I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

Figura 15 - Entrate delle attività di TT negli IRCCS<sup>19</sup>



Valori in K Euro	2014	2015	2016
Licenze stipulate nell'anno	192,9	57,5	19,6
Licenze attive	2.147,6	401,2	2.076,9
Contratti di cessione	9	3.205	215
Ricerca collaborativa	2.258,9	3.326,2	2.062,8
Ricerca e consulenza	2.141,8	8.151,3	9.636,8
<b>Totale</b>	<b>6.750,3</b>	<b>15.141,3</b>	<b>14.011,2</b>

**BOX - La ricerca sponsorizzata tra le attività del trasferimento tecnologico dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO): la collaborazione con la multinazionale statunitense Kraft-Heinz, proprietaria di Plasmon, per promuovere la salute del bambino.**

La Kraft-Heinz, tra i principali gruppi alimentari del mondo, è proprietaria in Italia di Plasmon, azienda leader di alimenti per bambini; nella sua struttura milanese si trova il centro di eccellenza delle attività di ricerca scientifica in nutrizione infantile, riferimento a livello mondiale per tutto il gruppo.

Nel 2012, l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) e Plasmon annunciano l'inizio di una collaborazione di ricerca, nata con il supporto di TTFactor, società di trasferimento tecnologico di IEO e dell'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, avente come oggetto lo studio di innovativi alimenti e molecole funzionali in grado di promuovere il corretto sviluppo del sistema immunitario del bambino al fine di migliorare le sue difese e di ridurre il rischio di patologie immunitarie come allergie, malattie infiammatorie intestinali, morbo celiaco ed eventualmente tumori.

Il progetto di ricerca siglato tra Heinz e IEO fa parte di un ampio programma di studi che Heinz sta sostenendo da anni presso il suo centro di eccellenza italiano, in collaborazione con numerosi enti di ricerca, con l'obiettivo di studiare e sviluppare alimenti funzionali. I risultati vedranno applicazioni esclusive nei prodotti per l'infanzia.

L'accordo di collaborazione, negoziato da TTFactor, prevedeva un piano di sviluppo finanziato dall'azienda con premi per IEO al raggiungimento degli obiettivi prefissati. L'oggetto principale delle investigazioni ha portato all'approfondimento della capacità dei probiotici di fornire alcune proprietà funzionali agli alimenti in maniera naturale, ovvero durante la loro semplice crescita all'interno di quest'ultimi, attraverso il processo di fermentazione.

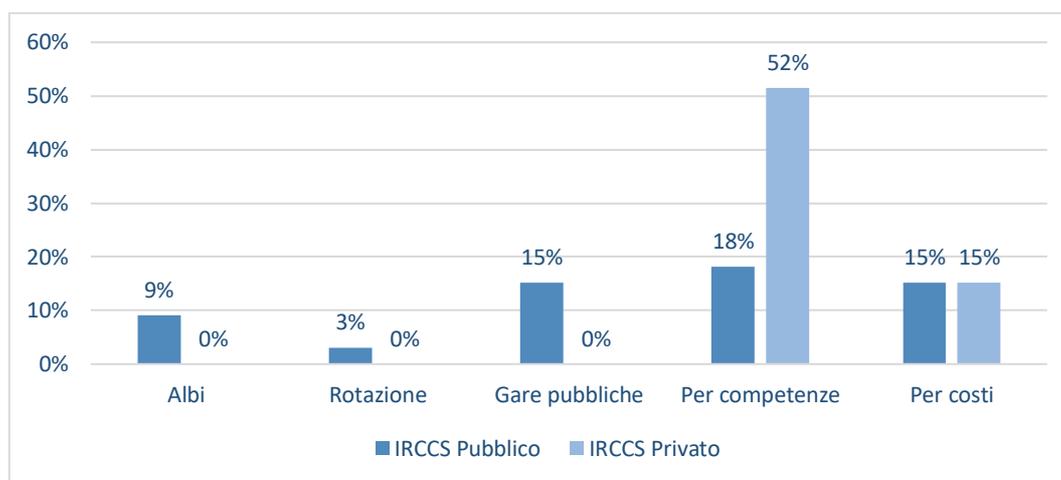
I risultati dello studio, brevettati e successivamente pubblicati nel 2014 su PLOS ONE, hanno rappresentato il primo traguardo della collaborazione scientifica che ha visto coinvolti un team integrato di ricercatori di IEO, guidati dalla Prof.ssa Maria Rescigno, immunologa riconosciuta a livello internazionale, tra i più grandi esperti dello studio dell'immunità mucosale e di immunoterapia antitumorale, e di Plasmon. Da qui, il passo è stato breve verso la realizzazione di un prodotto alimentare innovativo testato in clinica e lanciato sul mercato nel 2016 con il brand Nutrimune, riscuotendo notevole successo. Le aspettative sono notevoli: si aprono infatti le porte alla possibilità di sviluppare prodotti innovativi in grado di supportare il particolare momento della crescita infantile, attraverso alimenti della dieta quotidiana, in modo naturale senza pillole o capsule.

<sup>19</sup> Si considerano i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico con UTT e i 14 IRCCS che svolgono attività di trasferimento tecnologico senza UTT.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

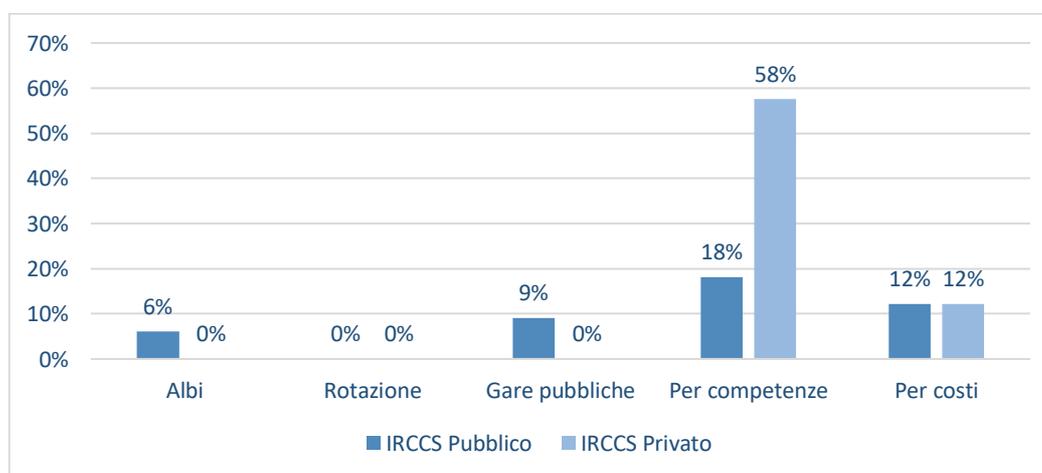
I consulenti che affiancano le attività di trasferimento tecnologico rappresentano un importante attore per gli IRCCS; essi infatti assistono nelle attività di valorizzazione con le proprie competenze e conoscenze. Pertanto le **modalità di selezione** di tali consulenti meritano un'attenzione particolare. Dall'indagine notiamo che la selezione dei *mandatari brevettuali* (Figura 16) avviene per la maggior parte degli IRCCS, indipendentemente dalla natura pubblica o privata, per *competenze*; infatti le percentuali risultano essere del 52% per gli IRCCS privati e del 18% per gli IRCCS pubblici. Ulteriore modalità di selezione dei mandatari brevettuali negli IRCCS privati è per *costi* (15%). Per quanto riguarda gli IRCCS pubblici, oltre per competenze, la selezione dei mandatari brevettuali avviene per *costi* e per *gare pubbliche* nella stessa intensità (15%) e in misura minore per *albi* (9%) e *rotazione* (3%).

Figura 16 - Modalità di selezione dei consulenti che affiancano attività di TT (n=49)



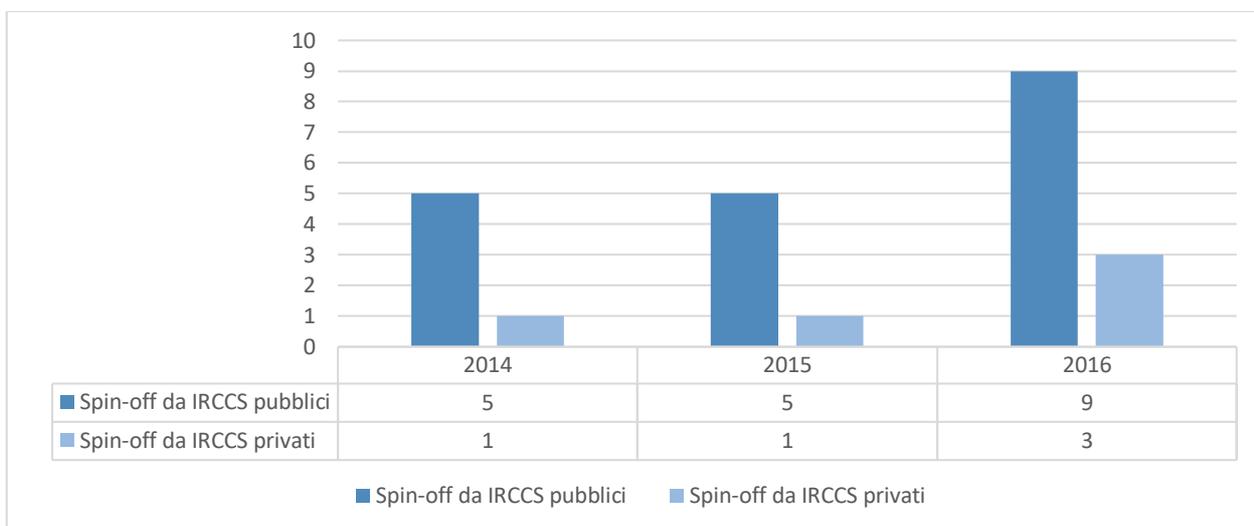
Anche le modalità di selezione dei *consulenti legali* (Figura 17) avvengono prevalentemente per *competenze*, sia in caso di IRCCS pubblico (18%) sia in caso di IRCCS privato (58%). La seconda modalità di selezione privilegiata risulta essere attraverso una valutazione per *costi* sia in caso di IRCCS pubblico (12%) che privato (12%). Ulteriore modalità di selezione, nel caso di natura pubblica dell'IRCCS risulta per *albi* (6%) o per *gare pubbliche* (9%).

Figura 17 - Modalità di selezione dei consulenti legali che affiancano attività di TT (n=49)



**4.4 La valorizzazione attraverso le imprese spin-off**

*Figura 18 - Numero di spin-off attivi negli IRCCS (n=49)*



Un'altra ben nota modalità di valorizzazione dei risultati della ricerca è quella tramite la creazione di imprese spin-off. Relativamente agli IRCCS queste sono passate da 6 costituite nel 2014 a 12 costituite nel 2016. Tra gli IRCCS, risultano più attivi in questo campo quelli pubblici (Figura 18).

Inoltre, è stata condotta un'analisi sul numero di imprese spin-off attive partecipate da partner industriali. Nel 2016, il numero di imprese spin-off attive, partecipate da partner industriali è di due spin-off. Negli anni 2014 e 2015 rimane costante a uno.

#### 4. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS

##### ***BOX - Biofuture Medicine S.r.l., una spin-off del CRO di Aviano***

Ad oggi quattro sono le imprese spin-off promosse da ricercatori del CRO e oggi insediate presso il Polo Tecnologico di Pordenone. Queste imprese hanno ottenuto vari finanziamenti, anche dagli Italian Angels for Growth per oltre un milione di Euro, hanno acquistato macchinari, stipulato accordi commerciali e venduto dispositivi in ospedali italiani e all'estero (Arabia Saudita, Turchia, Bulgaria).

Pur in presenza di un quadro normativo che nella sostanza preclude a molti dipendenti di un IRCCS pubblico di promuovere iniziative imprenditoriali e di parteciparvi, pregiudicandosi con ciò il principale fattore di successo cioè il fattore umano, il CRO si è adoperato per sopperire a tali problematiche intensificando i rapporti con il territorio, al fine di dare continuità alle partecipazioni a business competition quantomeno in relazione al personale non strutturato dell'IRCCS.

Nel 2016 è stata costituita BioFuture Medicine (BFM), start-up innovativa in collaborazione con il CRO di Aviano, il Polo Tecnologico di Pordenone e l'Università Ca' Foscari di Venezia. L'azienda si basa sull'esperienza consolidata dei suoi ricercatori fondatori nel settore della biologia e della medicina traslazionale. Ad oggi 4 sono le persone coinvolte nel team imprenditoriale.

L'obiettivo di BFM è lo sviluppo di tools per la generazione di test diagnostici e nuove terapie di precisione nel campo dell'oncologia. Si prefigura lo sviluppo di nuovi kits per la crescita di organoidi di tessuto normale per l'applicazione nel campo delle biotossicologia, cellule staminali, nano medicina e applicazioni diagnostiche.

La BFM svilupperà anche nuovi nanomateriali per l'impiego nella somministrazione di farmaci oncologici. In particolare, i metodi si baseranno su nanoparticelle di origine organica ed inorganica per incapsulare differenti composti a seconda delle proprietà chimico-fisiche del composto stesso. Il team ha stabilito una pipeline di sviluppo di farmaci dalla progettazione alla sintesi del farmaco antitumorale, ai saggi su linee cellulari geneticamente modificate e colture d'organo 3D per la terapia antitumorale. Poiché il team lavora a stretto contatto con medici, la sua forza è la progettazione di una soluzione basata sul paziente che svilupperà in collaborazione con centri di ricerca ed Università.

Oltre alla cura del paziente oncologico, BFM si occuperà del benessere umano fornendo corsi di formazione nel campo della nutrizione, salute e sicurezza alimentare, benessere negli ambienti di vita, sicurezza e salute e active aging.

Il modello di crescita dell'azienda prevedrà soprattutto partnership con piccole aziende di settore e realtà medio-grandi già consolidate.

***BOX - La stimolazione cerebrale profonda adattativa (aDBS) dalla ricerca traslazionale alla pratica clinica: lo spin-off Newronika della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e dell'Università Statale di Milano.***

Tra le iniziative pionieristiche della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e dell'Università Statale di Milano si trova anche il primo spin-off italiano partecipato da due enti pubblici: Newronika S.r.l. Newronika viene fondata nel novembre del 2008 su iniziativa di un gruppo di ricercatori per trasferire i risultati della ricerca traslazionale nella pratica clinica attraverso l'ideazione, realizzazione e commercializzazione di tecnologie innovative per le neuroscienze. Lo spin-off nasce con una compagine sociale che raccoglie una multidisciplinarietà unica nel suo genere: scienziati, neurochirurghi, ingegneri, biotecnologi e psicologi che offrono un know-how nel settore della biomedicina completo e articolato.

Fin dalla sua nascita, Newronika ha sempre puntato su ricerca e sviluppo e cercato di valorizzare titoli di proprietà industriale nati dalle idee dei ricercatori. L'azienda, nata in ambito di ricerca ma fortemente orientata al mercato, fin dal 2009 ha implementato un sistema di qualità per la certificazione dei dispositivi elettromedicali non impiantabili prodotti ed è componente del cluster di eccellenze industriali della Lombardia impegnato nel campo delle malattie neurodegenerative.

Negli anni, l'azienda ha sviluppato tre asset fondamentali. Il primo, produttivo, è volto alla creazione di dispositivi di stimolazione cerebrale elettrica non invasiva (tDCS), tecnica attualmente in grande espansione. Il secondo è il progetto [www.webbiobank.com](http://www.webbiobank.com) costituito da una piattaforma per la gestione condivisa dei dati, dei segnali e delle cartelle cliniche dei pazienti che partecipano a sperimentazioni in ambito neurofisiologico. La piattaforma è diventata un patrimonio fondamentale per lo sviluppo e la diffusione delle tecnologie innovative di Newronika. Il terzo, di ricerca e sviluppo, riguarda un dispositivo di stimolazione cerebrale profonda adattativa (adaptive Deep Brain Stimulation, aDBS) che ha riscosso molto interesse, tra i quali quello di importanti investitori.

La aDBS è una tecnologia oggetto di brevetto depositato nel 2005 da Policlinico e Università, concesso (Europa, USA e Israele) i cui inventori sono i fondatori di Newronika, azienda alla quale il brevetto è stato licenziato in esclusiva dopo la sua costituzione. Il brevetto propone un sistema innovativo di stimolazione profonda per la malattia di Parkinson e Newronika ne ha sviluppato il primo prototipo in una versione esterna, non impiantabile già sperimentato, con approvazione del Ministero della Salute. La sperimentazione clinica ha dato risultati estremamente soddisfacenti, grazie ai quali Newronika ha ricevuto un importante investimento da parte del fondo Innogest Capital, il principale fondo italiano di capitale di rischio specializzato in ambito biomedicale, con la partecipazione del fondo Atlante Ventures e di F3F. Insieme all'investimento, formalizzato nella prima metà del 2016, il progetto ha potuto contare su un forte impulso imprenditoriale e su un network di collaborazioni che permetterà di coprire lo sviluppo del dispositivo impiantabile, già in fase avanzata, e il lancio dello sperimentazione clinica e regolatorio. Nel frattempo l'azienda sta continuando a portare avanti i diversi progetti e linee produttive per continuare il percorso virtuoso della ricerca che alimenta la pratica clinica.

## 5. Il ruolo degli IRCCS e delle Contract Research Organization (CRO) nei clinical trials<sup>20</sup>

Nel corso degli ultimi decenni, il settore biofarmaceutico è stato caratterizzato da una serie di cambiamenti radicali che lo hanno reso un ambito particolarmente interessante per analizzare i processi di cambiamento nei modelli di innovazione, con il passaggio accelerato da modelli di “*closed innovation*” a modelli di “*open innovation*”.

Il principale fattore che ha scatenato questi cambiamenti è stato il calo della produttività della R&S nel settore durante il primo decennio del 21° secolo. Da un lato, gli investimenti in R&D sono aumentati notevolmente: nel decennio 2000-2010 hanno rappresentato il 16% delle vendite del settore con un incremento del 60% rispetto al decennio precedente (Lo Nigro et al., 2014). Allo stesso tempo, il rischio associato al processo di sviluppo è in costante aumento a causa della focalizzazione degli investimenti in nuove e più rischiose aree terapeutiche e della sempre più restrittiva regolazione per l’approvazione di nuovi farmaci. La R&S nel settore farmaceutico è infatti un processo divenuto nel tempo sempre più rischioso, lungo e costoso: sono oggi necessari circa 15 anni di studio e di sperimentazioni per arrivare allo sviluppo di un nuovo farmaco e i costi associati allo sviluppo sono passati da circa 180 milioni di dollari negli anni ’70 ad oltre 2,5 miliardi di dollari di oggi (The European House – Ambrosetti, 2015).

Una delle risposte fondamentali a questa dinamica economico-finanziaria ha riguardato, appunto, la trasformazione dei modelli d’innovazione tecnologica nel settore, con il passaggio accelerato da modelli di “*closed innovation*” a modelli di “*open innovation*” (Chesbrough, 2003). Da un lato, infatti, le imprese del settore hanno progressivamente modificato le proprie strategie di innovazione adottando un approccio sempre più orientato alla collaborazione con altri soggetti del medesimo ambito; dall’altro, ciò ha determinato la nascita di nuovi attori che si stanno dimostrando capaci di intercettare e cogliere le opportunità derivanti dai suddetti cambiamenti. In questo scenario le Contract Research Organization (CRO) stanno assumendo un ruolo sempre più strategico nel contesto del settore biofarmaceutico.

Le *Contract Research Organization* sono organizzazioni di ricerca, a contratto, che assistono le aziende in settori specifici. In ambito biofarmaceutico, la CRO si propone di fornire al cliente/sponsor competenze di elevato profilo per lo sviluppo di un farmaco o dispositivo medico, a scopo diagnostico o terapeutico. Il core business delle CRO è dunque quello di offrire servizi più o meno ampi e differenziati alle imprese biofarmaceutiche lungo la catena che porta allo sviluppo e validazione di nuovi farmaci o nuovi medical devices: dalla ricerca applicata alla fase pre-clinica, dallo studio clinico di fase I fino alla fase III, così come le complesse procedure regolatorie indispensabili per l’approvazione e l’immissione in commercio del farmaco, la fase di vigilanza post-marketing (fase IV), le attività di consulenza strategica e una vasta gamma di servizi correlati ad una piattaforma digitale.

Si stima che oggi siano operanti oltre 1.100 imprese CRO con circa 100.000 dipendenti. Secondo l’Associazione internazionale di categoria delle CRO, il fatturato globale nel 2014 è stimabile in circa 24 miliardi di dollari, equivalenti a circa il 35-40% delle spese totali in R&D del settore Life Science e con un

---

<sup>20</sup> Questo paragrafo è stato redatto da Roberto Parente e Rosangela Feola.

trend di crescita annuale che negli ultimi anni ha superato il 15% ([www.acrohealth.org](http://www.acrohealth.org)). Si stima inoltre che nei prossimi anni il settore proseguirà in una fase di lunga espansione con una previsione per il 2018 di raddoppio dei volumi di fatturato delle CRO (GBI Research, 2012).

Dal punto di vista della struttura, il settore è piuttosto frammentato. Accanto a pochi soggetti con un peso specifico considerevole<sup>21</sup>, che dominano il mercato globale con un fatturato annuale che può superare i 150 milioni di dollari), operano centinaia di piccole CRO che hanno fatturati di pochi milioni di dollari. Si stima che le prime otto CRO controllino non più del 40% del mercato globale, nonostante vi siano state recentemente diverse operazioni di M&A nel settore.

Le CRO hanno nel tempo progressivamente ampliato il proprio portfolio servizi arrivando a coprire segmenti di mercato sempre più ampi nella catena di valore del farmaco, continuando però ad occupare un ruolo chiave nell'area delle sperimentazioni cliniche. La sperimentazione clinica rappresenta infatti il settore di attività storicamente più importante per le CRO ed ancora oggi è l'attività di gran lunga prevalente. Il termine CRO, viene infatti anche indifferentemente utilizzato come acronimo di Organizzazione di Ricerca Clinica (*Clinical Research Organization*).

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche le CRO forniscono supporto principalmente nelle attività relative alla fase centrale delle sperimentazioni cliniche dei prodotti biofarmaceutici o dispositivi medico-diagnostici. In particolare, offrono i seguenti servizi: il disegno dello studio, la stesura del protocollo medico, la scelta dei centri sperimentali coinvolti, l'arruolamento dei pazienti, il monitoraggio dei siti, la raccolta dei dati e l'analisi dei risultati secondo parametri biostatistici. Le CRO offrono le adeguate risorse e competenze alle società farmaceutiche, biotecnologiche e in generale a chi opera nel campo dello sviluppo di farmaci e medical device in modo da condurre uno studio clinico con elevati standard di qualità ed in maniera efficiente e cost-effective.

Il nostro paese, grazie anche ad alcuni recenti interventi legislativi (tra i quali il Regolamento 536/2014 sullo sviluppo dei nuovi farmaci), si candida a diventare uno degli hub europei per i trial clinici, in virtù delle competenze e conoscenze cliniche nella valutazione e conduzione delle sperimentazioni. In Italia, infatti, operano un insieme di soggetti, pubblici e privati, che concorrono a rendere la ricerca clinica un motivo di orgoglio nazionale (The European House Ambrosetti, 2016).

In particolare, un ruolo di primo piano è svolto dagli ospedali universitari e dagli IRCCS, i cui studi clinici beneficiano di uno dei punti di forza del Paese nel panorama internazionale: il sistema sanitario nazionale. Gli IRCCS, sono Istituti di Ricovero e Cura che "secondo standard di eccellenza, perseguono finalità di ricerca, prevalentemente clinica e traslazionale, nel campo biomedico ed in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari". Gli IRCCS ricoprono un ruolo fondamentale in quanto svolgono una ricerca che deve trovare necessariamente sbocco in applicazioni terapeutiche negli ospedali. La loro attività ha per oggetto aree di ricerca ben definite sia nel caso in cui abbiano ricevuto il riconoscimento per una singola materia (IRCCS monotematici) sia nel caso l'abbiano ricevuto per più aree biomediche integrate (IRCCS politematici). Le sperimentazioni cliniche costituiscono un elemento primario della mission dell'IRCCS nella convinzione che le stesse forniscono un grande contributo alla conoscenza.

Accanto agli IRCCS anche le CRO, che nell'ottica di una maggiore flessibilità e una riduzione dei costi fissi stanno diventando interlocutori privilegiati dei promotori di trial clinici, stanno assumendo nel nostro paese un ruolo chiave nel campo del settore farmaceutico. Una recente ricerca condotta sulle 96 CRO presenti in Italia (Parente et al., 2015) censite nell'Undicesimo Rapporto Nazionale sui trial clinici dei prodotti

---

<sup>21</sup>Quintiles, Covance, Pharmaceutical Product Development (PPD), Parexel, Icon Clinical (ICON), Charles River Laboratories (CRL), MDS, Kendle, PRA International, InVentiv Health Clinical.

medicinali in Italia del 2012, pubblicato online dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha consentito di tracciare un primo quadro delle strutture operanti nel nostro paese. La ricerca ha evidenziato una concentrazione delle CRO nell'Italia centrale o settentrionale. Più dell'80% delle CRO rispondenti sono nate in Italia nel periodo 1990-2009, che è il periodo di massima espansione delle CRO. Dalla ricerca risulta inoltre che circa il 68% delle CRO rispondenti ha avuto origine in Italia come azienda start-up, una piccola percentuale (14%) come spin-off industriale, nessuna come spin-off accademico. Il rimanente 18% era da collegare ad altra origine, presumibilmente ad operazioni di fusioni aziendali. Rispetto alla dimensione aziendale, il 50% del campione è rappresentato da piccole CRO con meno di 50 dipendenti, seguito dalle micro CRO (27,3%) con un numero inferiore a 10 dipendenti. Il peso delle CRO di medie dimensioni, con meno di 250 dipendenti, e delle grandi CRO, caratterizzate da più di 250 dipendenti, si è rivelato quindi inferiore al 25%. Il fatturato annuo ha consentito di caratterizzare ulteriormente il campione delle CRO esaminate: circa il 40% dei rispondenti ha dichiarato di sviluppare un fatturato inferiore a due milioni di euro, o più basso di 10 milioni di euro (36,4%), mentre il 13,6% delle CRO ha dichiarato meno di 50 milioni di euro e soltanto il 9,1% ha un fatturato superiore ai 50 milioni di euro. Le CRO italiane mostrano inoltre una discreta capacità di internazionalizzazione, in particolare verso l'Est Europa e l'Africa (40% dei rispondenti). L'Asia è ancora attualmente poco esplorata, ma diversi fra i rispondenti hanno dichiarato che rappresenta un territorio di interesse per il prossimo futuro.

Analizzando poi la struttura dell'offerta, in accordo con il contesto internazionale, l'analisi dei dati ha mostrato che il supporto per i trial clinici in fase I, II o III costituiscono il core business delle CRO in Italia fin dalla loro nascita. Infatti, più del 90% dei rispondenti ha dichiarato di essere da sempre impegnato nella realizzazione di servizi per gli studi clinici, seguono gli affari regolatori (72% dei rispondenti), la consulenza strategica (59%) e le attività di formazione (54,5%). I servizi che sono più cresciuti negli ultimi quattro anni sono quelli della farmacovigilanza (27,3%) e della fornitura di piattaforme digitali e-clinical (22,7%), ovvero di piattaforme informatizzate per la gestione delle sperimentazioni cliniche.

Quanto alla tipologia di clienti, per le CRO rispondenti i principali clienti sono risultati essere le piccole/medie aziende farmaceutiche, in linea con le peculiari caratteristiche del settore farmaceutico in Italia, che è costituito prevalentemente appunto da questa tipologia di imprese. Seguono le grandi imprese farmaceutiche e gli ospedali (59,1%), probabilmente a causa del crescente numero di trial clinici dei prodotti medicinali su volontari e pazienti. È stato interessante riscontrare che il 45,5% dei rispondenti ha dichiarato di avere come clienti le piccole aziende biotecnologiche, ed è evidentemente un trend in forte crescita. Il 27,7% delle CRO ha aggiunto piccole aziende biopharma nel proprio portafoglio clienti negli ultimi cinque anni. Un ulteriore 18,2% pur non avendole ancora come clienti, si ripromette nel futuro di approcciare anche le piccole aziende biopharma. Recentemente, le CRO hanno intensificato i rapporti di business anche con le Università e i Centri di ricerca pubblici/privati. I nostri dati hanno rivelato, infatti, che negli ultimi cinque anni le CRO hanno stabilito relazioni più forti con le Università (40,9%), i centri di ricerca pubblici e privati (36,4%) e le organizzazioni no-profit (36,4%). Cresce dunque l'interesse per le Università come luogo di produzione della conoscenza e quindi come soggetto con il quale proficuamente collaborare per intensificare i processi di trasferimento tecnologico e valorizzazione dei risultati ottenuti dall'attività di ricerca scientifica (Bonaccorsi e Daraio, 2007).

Pur non essendo certamente gli unici fattori sui quali si gioca l'attrattività della ricerca clinica, il nostro paese sembra dunque poter contare su una rete di strutture e di soggetti che costituiscono sicuramente un enorme potenziale intorno al quale costruire un hub della ricerca clinica che possa rappresentare una fonte di occupazione qualificata e di attrazione degli investimenti dall'estero. In questo contesto, sicuramente molto lavoro c'è ancora da fare dal punto di vista normativo sulla semplificazione ed omogeneizzazione

delle regole e dei processi, ma altrettanto necessario sarà favorire le sinergie tra tutti gli attori coinvolti nella ricerca clinica in una logica condivisione e open innovation.

## **6. Un quadro d'insieme del settore life science<sup>22</sup>**

In controtendenza con la crisi economica in atto, negli ultimi anni si è registrato un notevole incremento delle *Imprese Biotech* al punto tale da poterle considerare un potente strumento di rilancio dell'economia italiana, grazie allo sviluppo di quei settori più innovativi ritenuti trainanti per il Paese. L'industria delle scienze della vita (life science), infatti, si sviluppa partendo dalle infinite applicazioni della biologia e riveste, tra le aziende operanti nei settori più innovativi quindi, un ruolo strategico anche semplicemente nello sviluppare nuovi mercati.

Se a questo aggiungiamo che un quarto delle imprese biotecnologiche è nato negli ultimi cinque anni siamo in grado di disegnare un quadro di grande dinamismo.

Questa è l'immagine che ci forniscono Assobiotec ed ENEA, con il contributo di APSTI, attraverso la monografia intitolata: "Lo sviluppo dell'industria biotech in Italia: riflessioni sul ruolo e sulle esperienze delle PMI tra innovazione e politiche di supporto", che fa quasi da corollario al consueto report annuale "BioItaly" ed il successivo aggiornamento 2017.

Dal rapporto<sup>23</sup> emerge, infatti, che il settore delle biotecnologie è un settore molto vivace, caratterizzato da un'ampia varietà di competenze coinvolte, anche con iniziative imprenditoriali gemmate in ambito accademico, volte alla valorizzazione di un know-how generato negli enti di ricerca o maturato in quello industriale, ovvero nate da professionisti con esperienze diverse, anche in ambiti variegati. Il settore è, inoltre, caratterizzato da alti tassi di sviluppo in termini di numero di imprese, capitalizzazione, numero di brevetti depositati e aree applicative e può contare su crescenti investimenti sia nel settore della ricerca che della produzione.

Queste imprese ci permettono di dare segnali in controtendenza rispetto agli indicatori d'innovazione che ci contraddistinguono come Paese<sup>24</sup>. Ma cosa sono le imprese biotech? Una definizione ampia è quella proposta nell'art. 2 della Convenzione sulla Diversità Biologica delle Nazioni Unite (Conferenza di Rio 1992), in cui si dice che "biotecnologia è l'insieme delle conoscenze che consentono di utilizzare sistemi biologici, organismi<sup>25</sup> viventi o loro derivati per ottenere o modificare prodotti e processi al fine di usi specifici".

---

<sup>22</sup> Questo paragrafo è a cura di Sabrina Corrieri.

<sup>23</sup> Già Il documento di consultazione della Commissione delle Comunità Europee (2001) conteneva informazioni e giudizi sulle caratteristiche delle imprese specializzate in biotecnologie. Rileva che il loro numero è superiore nell'UE rispetto agli USA: 1.570 imprese con circa 61.000 addetti, rispetto a 1.273, che però occupano 162.000 persone. Esse sono dunque di dimensioni molto più modeste, con un numero minore di dipendenti e minori investimenti nella ricerca. La Germania guida la classifica dell'UE, seguita da Regno Unito, Francia e Svezia. A conclusione dell'iter di consultazione, iniziato nel 2001, nel marzo 2003 la Commissione ha adottato la prima relazione sui progressi compiuti nell'attuazione del disegno strategico per le scienze della vita e per la biotecnologia.

<sup>24</sup> L'Italia mostra un significativo ritardo rispetto ai suoi principali partner mondiali. In particolare, la spesa per ricerca e sviluppo (R&S) totale in rapporto al PIL è pari a circa la metà di quella di Germania e Francia, mentre il numero degli addetti alla R&S non supera i 2/3 di quelli presenti in questi due Paesi. Un ritardo che si accentua ulteriormente se si considera la spesa in R&S da parte delle imprese, pari a circa la metà di quella francese e a 1/3 di quella tedesca. Lo sviluppo dell'industria biotech in Italia: riflessioni sul ruolo e sulle esperienze delle PMI fra innovazione e politiche di supporto. Centro Studi di Assobiotec, Servizio Industria e Associazioni Imprenditoriali della Direzione Committenza dell'ENEA, novembre 2016.

<sup>25</sup> Organismo è qualsiasi entità biologica capace di riprodursi o di trasferire materiale genetico. Direttiva 2001/18/Ce del parlamento europeo e del consiglio del 12 marzo 2001 sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

Assobiotech rinvia alla definizione di Europabio (che riunisce le associazioni biotecnologiche europee), e a sua volta riporta la definizione dell'OECD, secondo cui *“le biotecnologie sono l'applicazione di principi scientifici e ingegneristici al trattamento dei materiali tramite agenti biologici, al fine di procurare merci e servizi”*<sup>26</sup>.

La scelta del grado di generalità, nel delimitare l'attività del settore, è stata imposta anche dalla presenza di una varietà di attività produttive svolte dalle imprese, che mostrano competenza almeno nelle biotecnologie intese in senso ampio. Sempre più spesso, tuttavia, ci imbattiamo nella “tecnologia medica” e più specificamente quella dei dispositivi medici, ovvero il settore *Biomedicale* o *Medtech*. Definiamo, infatti, imprese Biomedicali quelle *“imprese che producono/distribuiscono vari dispositivi medici, per lo più monouso o single-user, tra cui gli impiantabili e i cosiddetti disposable”*.

Da una sintesi della quinta edizione del rapporto su produzione, ricerca e innovazione nel settore dei dispositivi medici in Italia (PRI), curato dal Centro Studi di Assobiomedica in collaborazione anche quest'anno con il Centro Europa Ricerche, emerge che i dispositivi medici rappresentano un settore ampio ed estremamente eterogeneo, ed in grado di accogliere tecnologie provenienti dai campi più disparati, in grado di generare applicazioni in numerose discipline scientifiche e tecniche, fortemente innovativo e in continua evoluzione, ad alta concentrazione ed intensità di innovazione, caratterizzato, inoltre, per l'eterogeneità delle famiglie di prodotti che ne fanno parte.

Anche questo si presenta come un settore, dinamico e fitto di relazioni tra mondo clinico, imprese, start-up, centri di ricerca, con tutti gli elementi per divenire un settore strategico foriero di fondamentali esternalità positive<sup>27</sup>. Tuttavia il settore dei dispositivi medici pesa relativamente poco sulla spesa sanitaria *tout court*, ma è parte essenziale di una filiera della massima importanza, troppo poco valorizzata in chiave di sviluppo economico.

Da entrambi i rapporti emerge che i numeri di questi settori in Italia sono promettenti sia in campo *Biotech* che *Biomedico*. Attualmente la Bioeconomia ammonta a oltre 244 miliardi di euro di valore della produzione, pari al 7,9% del totale nazionale e 1,5 milioni di addetti, pari al 6,9% degli occupati e genera quasi il 12% dell'export totale (corrispondente a 44 miliardi di euro). L'Italia è terza in Europa per numero di aziende *Biotech*. Queste si trovano nei Parchi scientifici e tecnologici (PST) o negli incubatori (47%) oppure nelle università o nei centri di ricerca (25%) che si sono dimostrati negli anni utili strumenti di sostegno con iniziative pensate ad hoc per questi settori, ma che hanno sicuramente scontato la debolezza del sistema Paese nel realizzare una politica specifica. Quasi un'impresa su due a controllo italiano dedicata alle biotecnologie è uno spin-off e di queste quasi l'80% origina da Istituzioni pubbliche di ricerca. Tuttavia, gli spin-off che nascono dalla ricerca pubblica, pur rappresentando oltre il 38% del totale delle imprese a controllo italiano dedicate alle biotecnologie, contribuiscono solo per circa l'11% al numero di addetti impiegati da queste in attività biotech, per poco meno del 2% al fatturato biotech e per quasi il 9% alla spesa complessiva per R&S biotecnologica.

Gli spin-off industriali d'altro canto, si caratterizzano per concentrare la propria attività soprattutto nel settore della salute umana e della chimica verde. Assai più trasversale è invece, l'ambito di interesse degli

---

<sup>26</sup> Dal sito di Assobiotech: Le biotecnologie, intese nel significato più ampio del termine, possono essere definite come un insieme di strumenti tecnologici che sfruttano le conoscenze della biologia molecolare e di altre scienze della vita avanzate, ed usano organismi viventi (quali batteri, lieviti, cellule vegetali, cellule animali di organismi semplici o complessi) o loro componenti sub-cellulari purificati (organelli ed enzimi) per produrre risultati utili nel campo della salute, dell'agricoltura, dell'industria e dell'ambiente.

<sup>27</sup> In generale, si calcola che gli investimenti nella ricerca biomedica portino a un ritorno medio pari al 39% (EMRC, White Paper, 2011).

spin-off che originano da Istituzioni pubbliche di ricerca. Diversa anche la rilevanza economica degli spin-off industriali che, pur rappresentando l'11% delle imprese, pesano per il 19% sul totale degli addetti dedicati al biotech, per il 10% sul fatturato biotech, mentre, per quanto riguarda l'ammontare complessivo della spesa per R&S biotech, il loro peso raggiunge addirittura il 36%. Rispetto ai numeri assoluti e secondo lo studio citato a fine 2015, sono quasi 500 in Italia le imprese di biotecnologie.

Su fronte biomedicale invece i dati pubblicati da Assobiomedica<sup>28</sup> hanno rilevato 328 start-up con attività di interesse per il settore dei dispositivi medici, con una età media nel complesso di poco superiore ai 5 anni. Il 45 appartiene all'insieme degli spin-off della ricerca pubblica; il 31% risulta essere incubato. In tale ambito il 33% delle start-up è nato da meno di 48 mesi; di queste l'87% sono iscritte al Registro delle start-up innovative (iscritte al Registro il 52% delle start-up censite) introdotto dal cosiddetto "Decreto Sviluppo bis" (DL 179/12). Sono oltre 255 le start-up innovative censite in Italia nel settore biomedicale, uno dei più floridi e dinamici, come dimostrano i numeri dello studio. In generale relativamente all'anno 2014, in termini assoluti l'osservatorio PRI ha censito 4.480 imprese che operano nel settore biomedicale e occupano oltre 68.000 dipendenti. Le PMI biotech rappresentano più del 60% delle imprese a controllo italiano attive nel settore (per un totale di 250) e ne esprimono oltre il 70% della spesa in R&S biotecnologica.

Più della metà di queste è costituita da *imprese dedicate alla R&S biotech*<sup>29</sup>, vale a dire da aziende che dedicano oltre il 70% dell'investimento totale in R&S ad attività di ricerca biotech. Le imprese del settore biotech rispetto ai settori tradizionali, come quello manifatturiero, sono imprese ad alta intensità di ricerca con una quota di addetti in R&S 5 volte maggiore, una spesa in R&S sul fatturato di 2,3 volte superiore, e rappresentano uno dei comparti industriali a più elevato tasso di scolarizzazione con il 73% di laureati sul totale degli addetti. Come già richiamato, l'industria biotecnologica è un comparto ad alta intensità di ricerca. L'incidenza degli investimenti in R&S biotech sul fatturato delle imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano è del 25%, con punte fino al 40% per molte di queste. Le *biotecnologie della salute* hanno alti tassi di ricerca e innovazione e rappresentano il motore trainante dell'interno comparto, con 261 imprese impegnate nella ricerca di nuovi strumenti terapeutici e diagnostici, ricavi per 7,1 miliardi di euro e investimenti in R&S per 1,4 miliardi di euro. In ambito biomedicale il principale mercato di destinazione è rappresentato dalla sanità pubblica, cui sono destinate oltre il 70% delle vendite del settore.

Per entrambi i settori oltre la metà delle imprese e oltre l'80% del fatturato si concentrano in cinque regioni: Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio, Veneto e Toscana. Si tratta dei territori che ospitano i principali insediamenti industriali del settore ed i principali centri di ricerca ed incubatori, a dimostrazione del grande e proficuo legame con il mondo della ricerca scientifica e del sostegno alla stessa.

Per quanto riguarda il settore dei dispositivi medici, il 58% delle start-up censite è concentrato in quattro regioni: Lombardia, Emilia-Romagna, Piemonte e Toscana. La grande maggioranza delle imprese biotech italiane (75%) rispecchia il modello italiano d'impresa ed è costituito da aziende di micro o di piccola dimensione, una percentuale che sale al 90% quando si considerino le sole aziende dedicate alla R&S biotech, che costituiscono, quindi, l'elemento trainante dell'intero settore.

Oltre l'85% di queste realtà ha, infatti, meno di 20 addetti, il 60% è stato costituito a partire dal 2005 e più del 26% ha meno di 5 anni. Il fatturato biotech totale supera i 9,4 miliardi di euro, 3,8 dei quali originano dal contributo delle imprese dedicate alla R&S biotech con investimenti in R&S di 1,8 miliardi e il numero totale degli addetti biotech di oltre 9.200 unità.

---

<sup>28</sup> Aggiornamento 2016.

<sup>29</sup> Imprese biotecnologiche dedicate: aziende la cui attività prevalente implica l'applicazione di tecniche biotecnologiche per produrre beni o servizi e/o per svolgere attività di R&S biotecnologica.

Rispetto ai settori prevalenti, negli ultimi anni è aumentata l'incidenza percentuale di quelle che operano nella produzione e diagnostica alimentare (+55%), dei processi industriali legati sia alla chimica verde che alla produzione di energia (+34%) e delle applicazioni per la tutela, il monitoraggio e il ripristino ambientale (+17%). Il 24% delle start-up opera nel campo della diagnostica avanzata, mentre tra le tecnologie più rappresentate dalle start-up del settore, si trovano le biotecnologie (19%) e l'ICT (18%).

Nonostante la bassa rilevanza, nel panorama nazionale, dei settori ad alta intensità di ricerca, come quello appena analizzato e nonostante la dimensione spesso piccola i dati dimostrano come il settore delle biotecnologie e quello biomedicale ricoprono un ruolo certamente strategico per sostenere la crescita e lo sviluppo complessivo del sistema Paese non fosse altro per il fatto che rappresentano uno dei comparti a più alta intensità di ricerca ed innovazione e con un alto tasso di occupazione qualificata.

Queste imprese, tuttavia, per loro natura producono delle tecnologie abilitanti che permettono di creare prodotti e servizi che insistono su mercati con caratteristiche e dinamiche molto diverse. Distinguiamo infatti *Product Company* per la messa a punto di nuovi prodotti da *Service Company* per la vendita di servizi e *Technology Company* per la cessione dei relativi diritti, ovvero imprese basate sulla creazione di proprietà intellettuale per sviluppare, produrre e commercializzare prodotti e/o servizi.

Ci troviamo quindi di fronte ad aziende con modelli di business misti o diversi tra loro che necessitano di uno sguardo più attento e specifico nel sostegno, rispetto a quei settori tradizionali e maturi della nostra economia e che basano il loro modello di business sulle creazioni di reti. Relativamente alle variabili di management strategico oltre il 60% delle imprese dedicate alla R&S biotech a capitale italiano considera importante concludere accordi di co-sviluppo o partnership con altre imprese.

Analogamente, circa la metà di loro considera come rilevante, o molto rilevante, la possibilità di integrare il proprio portafoglio progetti tramite accordi di licensing in o di generare profitti da accordi di licensing out.

Inoltre scontano l'aspetto dimensionale e spesso molto italiano del controllo. Queste aziende infatti manifestano forti riserve nei confronti sia dell'opportunità di conferire gli asset aziendali in una possibile joint venture (33%) con altra impresa, sia dell'ipotesi di eventuali operazioni di M&A (5%).

Tuttavia speranze e segnali positivi derivano dal fatto che si rivelano imprese molto versatili soprattutto se piccole e giovani come le spin off della ricerca pubblica permettendo la differenziazione delle proprie attività in una serie di ambiti diversi da quello di applicazione prevalente. L'intenso impegno nell'investimento in R&S e il coinvolgimento di competenze di elevata qualificazione permettono a queste imprese di avere un grosso potenziale di sviluppo, tale da poter far pensare ad una proficua connessione con sistemi di networking di grandi soggetti industriali, Università ed Enti non profit, in un sistema di ricerca sempre più "collaborativa". Tali imprese potrebbero essere anche "obiettivo target" di acquisizione da parte di grandi imprese industriali che porterebbero all'interno sezioni nuove di R&S.

D'altro canto il mondo delle imprese biotech e biomedicali rappresentano la base dello sviluppo di veri e propri *Hub d'innovazione* sia da un punto di vista territoriale sia settoriale che potrebbero essere sostenuti dal finanziamento pubblico, avente per sua natura tra gli altri anche il ruolo di sviluppo del territorio. Inoltre, la capacità di effettuare R&S internamente permette di attivare efficaci processi di knowledge management.

Tuttavia rispetto al tema delle politiche a sostegno è necessario fare una riflessione più complessiva legata all'intero settore. Infatti di fronte ad una propensione maggiore nel ricorrere a risorse interne, da parte delle imprese con attività prevalente nel settore della salute umana e delle produzioni agricole e

dell'allevamento<sup>30</sup>, le imprese che operano nella ricerca sulla genomica e la proteomica invece indicano i rapporti con le istituzioni di ricerca pubblica, come prioritari<sup>31</sup> sebbene nel settore della salute umana siano più sviluppati processi di open innovation con l'acquisizione di brevetti da altre organizzazioni<sup>32</sup>. Indubbio che tra le imprese spin-off quelle biotech siano le più vivaci e promettenti.

La dinamicità è anche riscontrata nelle realtà più giovani che tendono a differenziare le proprie attività in una serie di ambiti diversi da quello di applicazione prevalente. Queste imprese quindi manifestano dei limiti strutturali e organizzativi, intrinseci alla loro natura spesso di spin-off della ricerca pubblica e quindi caratterizzate dalla stretta connessione con l'ambiente accademico (più accentuata fra le imprese attive nell'area della salute e della genomica e proteomica ad elevato grado di specializzazione e multidisciplinarietà), e alla mancanza di competenze imprenditoriali e manageriali adeguate, perché partecipate principalmente da ricercatori o da accademici che si dedicano all'attività imprenditoriale in molti casi solo part-time. Inoltre, scontano gli effetti dell'aspetto dimensionale anche sul lato della finanza presentando analogamente agli spin-off della ricerca pubblica italiani, limitatissime disponibilità finanziarie e dal lato del management, l'impossibilità di ricorrere a esperti esterni e nella definizione di strategie ad hoc per l'ingresso in mercati molto specifici.

Gli effetti dimensionali si fanno sentire, anche, rispetto al ruolo attribuito alle collaborazioni con le Istituzioni pubbliche di ricerca<sup>33</sup>, poiché al crescere della dimensione cresce di conseguenza l'autonomia<sup>34</sup>, dato che inverte il segno quando ci si riferisce alle collaborazioni con altre imprese.

Tuttavia, l'esistenza di queste realtà produttive di piccola dimensione, ad alta intensità di ricerca, ci permette di considerarle come connettori di processi di innovazione con soggetti industriali di maggiori dimensioni e con il mondo della ricerca pubblico.

Il quadro che emerge quindi sottolinea una presenza di molte piccole realtà, spesso spin off della ricerca pubblica, snelli e vivaci ma con i vizi e le virtù di tali imprese. Si riscontra quindi una limitata presenza di competenze imprenditoriali e manageriali, la cui mancanza viene sopperita da soci industriali, che partecipano al capitale sociale di spin-off accademici solo nel 24% dei casi<sup>35</sup>. Tale debolezza è ascrivibile al modello di *spin-off della ricerca pubblica* che mostra qualche difficoltà nel trovare partnership industriali e più in generale, nella costituzione di partnership pubblico-private in riferimento al Trasferimento Tecnologico.

Le esperienze degli spin-off di tipo accademico, evidenziano come il consolidamento di impresa è ulteriormente complicato dalla difficoltà nel reperimento di adeguate partnership industriali e dalla bassa partecipazione di queste al loro capitale sociale.

Tuttavia ci fa ben sperare il dato, rispetto all'importanza attribuita al rapporto con le istituzioni di ricerca come percorso di innovazione<sup>36</sup>, che vede percentuali che si attestano intorno al 50% sia per le imprese più

---

<sup>30</sup> Rilevanti o molto rilevanti rispettivamente nell'82% e nel 91% dei casi.

<sup>31</sup> Per oltre il 73%.

<sup>32</sup> Circa il 30% dei rispondenti.

<sup>33</sup> Rilevante per il 54% delle aziende con meno di 50 addetti e solo per il 47% di quelle di maggiori dimensioni.

<sup>34</sup> Le spin off di origine industriale quindi sono di dimensioni maggiori e concentrati per oltre la metà nelle due regioni più attive in tal senso ovvero Lombardia e Toscana.

<sup>35</sup> Quota che sale al 37,5% nel caso di quelli industriali.

<sup>36</sup> I rapporti con le Istituzioni di ricerca pubblica, invece, sono indicati come relativamente più rilevanti dalle aziende che operano nella ricerca sulla genomica e la proteomica (per oltre il 73%), seguite da quelle che operano nelle produzioni agricole e nell'allevamento (per circa il 58%).

piccole che per quelle più grandi<sup>37</sup>. Tra l'altro il legame col centro di ricerca è anche giustificato dalla necessità di fonti di finanziamento esterne derivanti da contributi pubblici e dalla partecipazione a progetti di ricerca. Infatti nel 2014 i contributi in conto capitale prevalentemente pubblici hanno rappresentato il 33%<sup>38</sup> seppur con difficoltà di raccolta per le imprese minori. È certamente indubbio che la disponibilità di risorse finanziarie riveste un ruolo centrale nella crescita competitiva delle imprese biotecnologiche.

La partecipazione a bandi europei è considerata importante, soprattutto in quanto opportunità di internazionalizzazione con creazione di un network e di una reputazione internazionale. La vicinanza territoriale quindi con l'ente pubblico facilita il travaso di esperienza e colma le inefficienze di organizzazione non sempre gestibili dalle imprese più piccole.

Ovviamente la relativa maturità del settore complica la raccolta finanziaria da parte degli investitori in capitale di rischio<sup>39</sup>. Contrariamente a ciò che si può pensare, inoltre, i costi per avviare un'attività di produzione di dispositivi medici sono più bassi di altri settori, come ad esempio il farmaceutico. Inoltre, soprattutto le start-up che operano nel campo ICT hanno bisogno di pochissimi finanziamenti.

In conclusione i numeri rappresentati sono fatti da non sottovalutare per non disperdere l'ingente sforzo in formazione che l'Italia sostiene attraverso il proprio sistema universitario e per competere con le realtà più virtuose nell'attrarre competenze ed investimenti. Ci sono tante opportunità sul lato della ricerca così come sul lato della domanda, e quando le due dimensioni si incontrano, possono nascere iniziative interessanti per il sistema Paese.

## **7. Processi di valorizzazione dei risultati della ricerca nell'ambito dei clinical device.<sup>40</sup>**

Il trasferimento tecnologico in ambito Life Science è una sfida impegnativa e, allo stesso tempo, molto stimolante per chi lavora in questo mondo. Il settore, infatti, presenta delle peculiarità che lo differenziano dalla maggior parte degli altri campi tecnologici e rendono il trasferimento dei risultati della ricerca, se possibile, ancora più sfidante. Ben noto e studiato da anni dalla letteratura è, infatti, il gap che esiste tra i risultati della ricerca universitaria e il mondo delle aziende; gap che crea la maggior parte delle difficoltà nel processo di valorizzazione delle tecnologie. Questo è un problema sentito in tutti gli ambiti tecnologici e molteplici possono esserne le cause: la natura "*curiosity driven*" della ricerca di base universitaria, la differenza tra le condizioni sperimentali di laboratorio e quelle di utilizzo sul campo o commerciale, talvolta la mancata comprensione dei need aziendali da parte dei ricercatori e, non ultimo, la carenza di finanziamenti che rendono difficile portare i risultati della ricerca alla maturità sufficiente per poter essere compresi e apprezzati dal mondo industriale.

Se è vero che queste problematiche sono, per la maggior parte dei settori tecnologici tra cui naturalmente anche il Life Science, le principali cause di difficoltà per chi opera nel tech transfer nell'ambito biomedicale legato ai Clinical Device, non si può prescindere dal considerare anche un altro elemento fondamentale: la differenza di linguaggio che rende spesso non semplici le comunicazioni, e quindi il trasferimento di tecnologia, tra mondo della ricerca e azienda.

Il ricercatore che opera nel settore clinico parla, in genere, un linguaggio che è forgiato sulle keyword strettamente correlate al suo scopo finale: il benessere del Paziente, la qualità della vita, l'efficacia

---

<sup>37</sup> Con un leggero sorpasso percentuale per quelle di più piccole dimensioni.

<sup>38</sup> Gli altri l'autofinanziamento per 61% e il capitale di debito per 17,5%.

<sup>39</sup> La partecipazione di *Venture Capital* (VC) o *Private Equity* (PE) al capitale sociale risulta ancora molto marginale.

<sup>40</sup> Questo paragrafo è a cura di Paola Bagnoli e Roberto Tiezzi.

terapeutica, il miglioramento delle conoscenze mediche... Ed è naturale che sia così, perché questo è il fine ultimo della sua ricerca. Certo, il background tecnico ha un ruolo essenziale: un bioingegnere, un medico, un biologo sanno che non si può prescindere da conoscenze tecniche e scientifiche profonde, da una rigorosa teoria e da una meticolosa sperimentazione dei trovati per poter ottenere risultati attendibili e scientificamente inattaccabili. Il fine ultimo di un ricercatore universitario che lavora in ambito biomedicale sarà sempre, però, l'ottenere un risultato che soddisfi il need clinico del Paziente. Non di rado a chi opera nel settore del trasferimento tecnologico dei Clinical Device capita di leggere negli occhi del ricercatore uno sguardo di incredula disapprovazione quando l'interlocutore aziendale gli contrappone obiezioni che lui legge come ciniche o futili e che sono relative a tempi e costi dei trial clinici, delle certificazioni, dei numeri del mercato, spesso di nicchia per alcune patologie. Tutti aspetti che risultano, invece, oggettivamente critici e degni di un'attenta pianificazione per un'azienda del settore.

Questa realtà crea spesso un gap molto più profondo del normale e la costruzione del "ponte" per superarlo, che gli uffici di trasferimento tecnologico con buona volontà si accingono ad intraprendere, pare talvolta un'impresa titanica. La realtà, infatti, è che in questo ambito il "cliente finale" non sarà, come capita in altri campi dell'ingegneria o della chimica, un'azienda che può acquisire una tecnologia per migliorare il proprio processo produttivo o la qualità del proprio prodotto, né un cliente che può semplicemente scegliere, o non scegliere, il prodotto nello scaffale di un supermercato o di un negozio high-tech. In questo caso, l'utilizzatore della nuova tecnologia sarà un Paziente che necessita di cure, il cui risultato potrebbe essere direttamente dipendente dalla nuova tecnologia, dal dispositivo inventato, dal farmaco sperimentato. E questo rende l'oggetto del trasferimento tecnologico infinitamente più prezioso, ma anche più delicato e intrinsecamente rischioso. Non si può correre il rischio di sbagliare, di mettere in commercio un dispositivo imperfetto, semplicemente inutile o, peggio che mai, dannoso. E' una questione etica sostanziale e ne va dell'immagine dell'azienda, oltre al fatto che si rischiano cause con conseguenze economiche molto gravi. L'azienda è conscia del fine ultimo del ricercatore, anche per lei il vero "utente finale" è il Paziente, ma non può prescindere dal considerare seriamente tutti gli altri aspetti. E questo complica non poco lo scenario, in particolare quando il reale "cliente" è il Servizio Sanitario Nazionale che introduce ulteriori complicazioni di carattere burocratico normativo.

I test in vitro e in vivo su animale, con tutti gli aspetti etici connessi, la certificazione, la classificazione, le varie fasi di trial clinico sono, nella maggior parte dei casi, delle tappe obbligate per portare in commercio, e di conseguenza nella pratica clinica, i clinical device. È un processo lungo, in alcuni casi anche dieci anni, e spesso incredibilmente costoso. Si stima che l'ingresso sul mercato di un farmaco possa prevedere costi di ricerca, sperimentazione e validazione superiori al miliardo di euro. Va un po' meglio per i medical devices, soprattutto se catalogati nelle classi più basse dedicate ai dispositivi meno invasivi, ma in ogni caso è impensabile un ingresso sul mercato immediato e i costi non sono mai trascurabili.

Chi deve prendersi carico di ciascuna di queste tappe, e in particolare far fronte ai costi? Per il ricercatore spesso lo scenario ideale sarebbe quello in cui l'azienda "adottasse" il risultato di ricerca, che per sua stessa natura è spesso preliminare, e lo facesse crescere fino ad ottenere il prodotto finale. Purtroppo la realtà dimostra che spesso questa strategia è troppo rischiosa per le aziende che rinunciano, preferendo non affrontare tutti i rischi di un tale percorso da sole; cosicché, non di rado il risultato di ricerca, seppur promettente, resta confinato nei laboratori universitari. A poco vale insistere sul fatto che il need clinico è sentito, che gli stessi medici chiedono una soluzione per un problema tecnico ancora aperto, che i pazienti soffrono o muoiono perché lo stato dell'arte non è sufficiente per trattare efficacemente la loro patologia. L'azienda ha comprensibilmente bisogno di qualche garanzia in più e l'approccio tradizionale universitario dell' *"io metto a disposizione un'idea brillante, ma la sua validazione e implementazione non è compito mio"* non è quasi mai fruttuosa. Una strategia che in alcune università, come per esempio il Politecnico di

Milano, sta dando i primi incoraggianti risultati potrebbe essere quella di condividere i rischi, almeno della fase iniziale dello sviluppo, tra università e azienda.

Poste le buone basi di ricerca raggiunte, è fondamentale intraprendere uno sviluppo congiunto del trovato, per esempio portando qualche evidenza sperimentale in più sulla bontà dei risultati sperimentali, sviluppando un primo prototipo del dispositivo insieme all'azienda, sviluppando insieme il software, ecc. Sono tutte strategie per aumentare il Technology Readiness Level (TRL) del risultato da trasferire, per coinvolgere l'azienda sul progetto fin dai suoi primi passi e fornire alla R&S aziendale il supporto tecnico basato sul background di elevatissima qualità dei nostri ricercatori. L'azienda, dal canto suo, oltre al contributo economico indispensabile, soprattutto in un contesto come quello italiano in cui la ricerca è spesso purtroppo sottofinanziata, deve fornire quell'esperienza e quel pragmatismo necessario per trasformare un prototipo in un dispositivo finale. Il mondo industriale può dare, quindi, il suo contributo relativamente agli aspetti più di sua pertinenza, tra cui la scalabilità della produzione, l'ottimizzazione di materiali e costi, la sterilizzazione, i controlli qualità, la certificazione.

Nondimeno, è indispensabile uno sforzo da parte del ricercatore nel capire le esigenze aziendali già dalla prima progettazione del nuovo dispositivo, con un occhio particolare a quelli che saranno i costi e i metodi di produzione: un dispositivo progettato in materiale polimerico, stampabile per esempio a iniezione o ottenibile per estrusione, assemblabile in modo semplice e automatico, meglio se senza stravolgere le linee produttive tradizionali già disponibili in azienda, avrà quasi certamente minori difficoltà nella fase di industrializzazione.

Non va trascurato, inoltre, che il ruolo della tutela della Proprietà Industriale in questo ambito è essenziale. Un'azienda del settore biomedicale, sia essa una start up o una consolidata multinazionale, difficilmente intraprenderà i rischi di un investimento tecnologico su un trovato non tutelato da un brevetto. Questo vale in generale e trova un riscontro particolarmente forte in questo ambito, in cui come si è visto, i costi, gli sforzi e i tempi per l'ingresso sul mercato sono particolarmente impegnativi. Fondamentale quindi, dal lato di un ufficio trasferimento tecnologico di una università o di un ente di ricerca, è riuscire a identificare per tempo i risultati che possano beneficiare di una tutela brevettuale e accompagnare il ricercatore nel percorso di tutela e valorizzazione. Come si sa il brevetto da solo non basta, ma è un punto di partenza importante per attrarre un'azienda o degli investitori su un progetto di sviluppo nel settore life science. E' uno degli ingredienti chiave che, accompagnato dalla novità scientifica e dalla indispensabile robustezza dei risultati di ricerca, va a costituire il primo passo del percorso di trasferimento.

Un altro aspetto chiave di questo processo di valorizzazione è l'identificazione del mercato. Il settore dei Clinical Device è ampio e molto ricco ma approfondendo l'analisi si può osservare quanto sia frammentato in tanti sotto-settori, ciascuno con la propria specificità, il proprio valore e tasso di crescita. In alcuni casi si tratta di mercati di nicchia (es. patologie rare, malattie orfane, trattamento del neonato prematuro, ecc.) in cui è difficile identificare un mercato attraente per le aziende, a dispetto del bisogno dei pazienti. In altri casi il mercato è molto ampio e fiorente e spesso governato da grandi multinazionali, che sono però talvolta difficili da avvicinare per chi opera nel tech transfer dall'università. A volte, al contrario, sono le stesse multinazionali a interessarsi alle attività intraprese da piccole start up; lasciano che siano loro, con una struttura più agile e snella e l'entusiasmo dei giovani ricercatori che le hanno costituite, a fare i primi passi nella procedura di validazione di una nuova tecnologia, magari supportate economicamente da venture capital o dalle multinazionali stesse, per poi acquisire quelle più promettenti, quando la tecnologia è più matura. Per favorire questi incontri esistono eventi di brokeraggio dedicati proprio al settore Life Science per far incontrare start up, ricercatori, investitori e grandi aziende, in particolare nel mondo Pharma. Un esempio è Meet in Italy for Life Science, programma coordinato da Confindustria e nato con il

supporto dell'Unione Europea, che da 4 anni organizza un evento annuale a cui presenziano più di 300 partecipanti con oltre 1500 incontri organizzati ([www.b2match.eu/mit4Is2017](http://www.b2match.eu/mit4Is2017)).

A volte, inoltre, identificare il mercato per una nuova tecnologia nata dai laboratori di ricerca non è scontato. Alcune tecnologie nell'ambito biomedicale nascono dedicate a un mercato magari di nicchia e poi trovano applicazione in settori completamente diversi. Per esempio può accadere che un eye-tracker per il monitoraggio dell'occhio durante radioterapia per il trattamento dei tumori oculari abbia caratteristiche di precisione e velocità tali da renderlo interessante anche in altri ambiti, quali quello dell'automotive o degli studi sul consumatore in ambito e-commerce. Oppure, un sistema di sensori wearable creati per monitorare i neonati riducendo il rischio della cosiddetta "morte in culla" può essere utilizzato in ambito sportivo per il monitoraggio delle prestazioni di un atleta o in ambito social per sviluppare una piattaforma dedicata alla riduzione del rischio di disturbi alimentari dei teenager. Sono solo alcuni esempi di come l'innovazione nell'ambito dei Clinical Device possa contaminare altri settori, sulla base degli elementi peculiari di precisione e qualità in cui l'ambito biomedicale deve essere all'avanguardia.

Perché, nonostante tutte queste oggettive difficoltà, il settore dei Clinical Device è così fondamentale nell'ambito dell'innovazione tecnologica? Il settore è molto ampio ma in media i mercati di questi dispositivi hanno valutazioni che si assestano sulle centinaia di milioni di dollari, con indici di crescita CAGR sempre positivi; ciò è dovuto principalmente all'aumento della vita media che ha portato ad un invecchiamento della popolazione mondiale e, conseguentemente, all'aumento del numero di pazienti affetti da patologie croniche tipiche dell'età anziana (patologie renali, cardiovascolari, diabete, ecc.) (*Report Market&Market™*). Ai numeri sempre elevati del mercato del Life Science corrisponde anche un significativo numero di brevetti nel settore. La Banca Dati Nazionale delle Invenzioni Biotecnologiche e delle Scienze della Vita, che riporta le statistiche dell'UIBM sui brevetti in questo ambito, conferma questo dato con più di 900 domande di brevetto all'anno depositate tra il 2008 e il 2015 nel settore Life Science solo in Italia ([www.uibm.gov.it/biotech/home](http://www.uibm.gov.it/biotech/home)). In questo trend, anche Politecnico di Milano, che pure è un'università tecnica che non vede tra le sue fila le Facoltà di Medicina, Biologia o Farmacia, deposita un sempre crescente numero di brevetti nell'ambito Medical Device. Il gruppo di Bioingegneri di Politecnico di Milano, circa il 3,6% del personale docente strutturato dell'Ateneo, dal 2014 a oggi ha dato origine a più del 12% dei brevetti di Politecnico. Un risultato interessante, frutto presumibilmente dell'ambiente giovane e stimolante che si è creato nei laboratori di bioingegneria di Politecnico, della passione con cui i ricercatori si dedicano a questo tipo di ricerche e certamente anche alle frequenti interazioni con le aziende del settore che questi ricercatori hanno, in tutte le fasi del processo di ricerca.

Si può citare per esempio il caso di una ricerca che ha dato origine alla cosiddetta Forced Oscillation Technique (FOT), una tecnica assolutamente innovativa per lo studio della fisiopatologia del sistema respiratorio e, più in generale, della pneumologia. La FOT si basa sull'analisi della risposta del sistema respiratorio a stimoli di pressione generati esternamente e sovrapposti al respiro spontaneo del paziente. Attraverso la misura di pressione e flusso generato dallo stimolo esterno è possibile valutare le proprietà meccaniche di vie aeree e parenchima polmonare. Utilizzando stimoli opportuni si possono ottenere, inoltre, informazioni selettive riguardo vie aeree centrali e periferiche e tessuto polmonare, istante per istante e durante il respiro spontaneo, misurando così il grado di ostruzione delle vie aeree, la presenza ed entità della limitazione di flusso espiratorio e l'eterogeneità delle ostruzioni. La tecnica richiede un basso livello di compliance da parte del paziente, che dovrà limitarsi a respirare normalmente senza ulteriori sforzi a carico di un sistema respiratorio potenzialmente già compromesso. Il che rende la metodologia particolarmente adatta all'utilizzo con i bambini e applicabile anche a pazienti in condizioni cliniche più gravi. Questa tecnica, nata nel Laboratorio di Tecnologie Biomediche (TBM Lab) del Politecnico si è rivelata essere un'innovazione che ha introdotto in clinica un metodo di analisi basato su un approccio

completamente differente da quello della diagnostica tradizionale. Questo risultato è stato tutelato con una serie di brevetti che ne proteggono la proprietà intellettuale. Gli inventori hanno poi dato origine nel 2010 a una start up, spin-off di Politecnico di Milano, che ha sviluppato tre dispositivi basati sulla tecnica FOT e ne ha seguito le fasi di validazione e certificazione. Ad oggi i dispositivi sono in commercio e sono recentemente state strette delle partnership commerciali con importanti distributori del settore in Europa e negli Stati Uniti. Il gruppo di ricerca ha, inoltre, esteso gli ambiti di applicazione della FOT instaurando una stretta collaborazione con una multinazionale nel settore dei dispositivi di assistenza respiratoria per introdurre alcuni aspetti della tecnica FOT all'interno dei loro prodotti. Questo processo ha richiesto un progetto congiunto tra i ricercatori e l'azienda per integrare le conoscenze scientifiche che hanno dato origine a questa nuova tecnica di misura con i firmware dei prodotti aziendali. In questo caso, i ricercatori hanno seguito passo passo i tecnici dell'azienda nel passaggio dal prototipo da laboratorio al dispositivo finale. Senza l'impegno diretto dei ricercatori che si sono prima lanciati direttamente nel campo imprenditoriale, e hanno instaurato poi una stretta interazione tra ricercatori e azienda non sarebbe stato probabilmente possibile raggiungere questi risultati.

Ma quale è il contributo che l'università può dare per favorire questa interazione virtuosa?

Il processo di Innovazione in ambito Clinical Device si rivela essere, quindi, estremamente peculiare perché associa a quelle che sono le ben note questioni relative al trasferimento tecnologico in generale, una serie di problematiche tipiche del settore: primi fra tutti gli aspetti etici che riguardano l'interazione con il Paziente, ma anche i test su animale, i lunghi tempi di sperimentazione e validazione, i costi elevati, i controlli qualità, la gestione del Servizio Sanitario Nazionale, i mercati di nicchia che talvolta rendono le nuove tecnologie poco interessanti per le aziende, a dispetto delle necessità cliniche, ecc. Tutto ciò rende il trasferimento tecnologico dei Clinical Device un ecosistema particolarmente delicato ma allo stesso tempo affascinante da approcciare, soprattutto se si considera il fatto che, a differenza di molti altri campi di ricerca, in questo ambito l'innovazione nasce spesso direttamente da esigenze cliniche. Nella maggior parte dei casi sono i medici, se non persino il paziente stesso o le associazioni dei familiari, che evidenziano il need e talvolta addirittura propongono un'ipotesi di soluzione, indirizzando così direttamente la ricerca e avviando la nascita dell'innovazione. Ne risulta un processo interdisciplinare che vede diversi attori lavorare in sinergia: bioingegneri, clinici, e talvolta biologi, biotecnologi, veterinari, farmacologi, chimici ecc. La sfida diventa, quindi, quella di riuscire a far parlare tutte queste competenze con il mondo industriale per arrivare insieme sul mercato, che in questo caso significa davvero arrivare al Paziente.

## **8. Gli IRCCS associati a Netval**

Si riportano di seguito delle brevi descrizioni degli IRCCS associati a Netval, che ad oggi sono: il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, la Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna e la Fondazione Pascale di Napoli. Di seguito si riportano le descrizioni degli IRCCS nel loro insieme e le loro principali attività.

### **8.1 Il CRO – Centro di Riferimento Oncologico di Aviano**

Il Centro di Riferimento Oncologico (CRO) è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico ed è classificato come ospedale di alta specializzazione e di rilievo nazionale per l'Oncologia. È dotato di personalità giuridica pubblica e autonomia imprenditoriale. L'assetto istituzionale, organizzativo e gestionale è disciplinato dalla L.R. n. 14 del 10 agosto 2006 in attuazione del D.Lvo di riordino degli IRCCS n. 288/2003 e dalle altre leggi nazionali e regionali in materia di finanziamento, contabilità e organizzazione delle aziende sanitarie. È stato riconosciuto IRCCS con Decreto Interministeriale in data 31 luglio 1990 e mantiene tuttora tale qualifica in forza del superamento delle periodiche visite di sorveglianza da parte del Ministero competente.

Si distingue per essere una organizzazione sanitaria nella quale l'approccio alle malattie neoplastiche è caratterizzato da una completa integrazione tra ricerca, prevenzione e cura. Il malato è posto al centro di un tempestivo e coordinato intervento multidisciplinare, derivato dall'esperienza clinica coniugata con le più avanzate acquisizioni di ricerca, maturate in proprio e a livello della comunità scientifica: tutto il percorso diagnostico terapeutico è improntato alla personalizzazione delle cure ed è caratterizzato da una forte connotazione di umanizzazione e di attenzione alle esigenze del paziente e dei suoi familiari.

L'Istituto persegue lo scopo istituzionale di promuovere ed attuare la ricerca e la cura nell'ambito delle patologie oncologiche attraverso le attività di ricerca sperimentale e clinica, quelle clinico-assistenziali, organizzative e di supporto amministrativo secondo criteri di efficacia, efficienza, equità, rispetto dei diritti dei Cittadini e dei principi di Bioetica.

Per quanto riguarda l'attività scientifica, il CRO svolge attività di ricerca nell'area dell'oncologia, sviluppando linee di ricerca concordate con il Ministero della Salute. Tali linee corrispondono alle grandi aree che caratterizzano la ricerca clinica e traslazionale dell'Istituto e si distinguono anche per la particolare attenzione verso l'umanizzazione delle cure. Il CRO, in coerenza con le caratteristiche e le finalità istituzionali, è altresì impegnato a sostenere la ricerca traslazionale e l'innovazione promosse dalla Regione Friuli Venezia Giulia, partecipando a iniziative regionali, nazionali ed internazionali in cooperazione con organismi di eccellenza che favoriscano lo scambio delle informazioni accrescendone il valore. Il network delle collaborazioni annovera Alleanza Contro il Cancro, il Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare, Union for International Cancer Control, Organization of European Cancer Institutes, European Organization for Research and Treatment of Cancer, Biobanking and BioMolecular Resources, Iatris/Eatris, oltre a svariati atenei nazionali e internazionali quali ad esempio Trieste, Bologna, Udine, Catania, Brisbane.

L'attività di produzione di conoscenze si coniuga all'attività di trasferimento e diffusione delle stesse secondo le modalità stabilite nei criteri di erogazione della Ricerca Corrente. Tali criteri vengono sviluppati

dal CRO anche attraverso la partecipazione a consorzi e distretti tecnologici, finalizzati alla valorizzazione e trasferimento dei risultati nel contesto socio-economico e produttivo regionale. Dal 2014 il CRO è associato a NETVAL.

Per quanto riguarda l'attività clinico-assistenziale, il CRO eroga prestazioni sanitarie di alta qualificazione a pazienti affetti da patologie oncologiche; in questo contesto è impegnato nella definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici più adeguati a soddisfare in modo ottimale le esigenze clinico-assistenziali. L'Istituto è stato inoltre individuato quale centro di riferimento interregionale per alcune malattie rare, quali per esempio Sindrome di Gardner, Sindrome di Peutz-Jeghers, Poliposi familiare, complicanze neoplastiche della malattia celiaca che necessitano per la loro complessità di essere monitorati da Centri con elevata esperienza nel trattamento di tali patologie e si occupa, pertanto, delle forme oncologiche su base ereditaria. Il CRO è sede di riferimento nazionale per la cura dei tumori nelle fasce "deboli" della popolazione: gli adolescenti e gli anziani.

L'attività dell'Istituto è effettuata attraverso strutture organizzative che sono definite complesse o semplici sulla base di elementi caratterizzanti riferiti alla specifica attività effettuata, alla natura e quantità delle risorse umane, tecniche e tecnologiche attribuite. Le strutture complesse sono aggregate in dipartimenti sulla base della prevalenza delle attività caratteristiche, secondo criteri di omogeneità delle discipline, dei percorsi diagnostico-terapeutici e fra le categorie di personale in esse impegnato. Le strutture operative che non sono aggregabili nei dipartimenti per carenza di affinità delle attività caratteristiche, o che sono prevalentemente orientate alla standardizzazione ed organizzazione di attività e processi sia nel settore assistenziale che scientifico, sono aggregate nelle tecnostrutture sanitaria, amministrativa e scientifica.

Il modello operativo al quale l'Istituto si ispira è quello della programmazione negoziata attraverso lo strumento di definizione degli obiettivi e verifica del raggiungimento degli stessi rappresentato dal processo di budget.

## ***8.2 La Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano***

La Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, tradizionalmente nota come Ospedale Maggiore di Milano, è tra gli ospedali più antichi d'Italia, essendo stato fondato dal duca Francesco Sforza nel 1456. Oggi è un moderno ospedale dotato di 900 posti letto, con reparti dedicati sia agli adulti, sia alle donne in maternità, sia ai bambini. Sono presenti tre Pronto Soccorso distinti per tipologia di utente. Ogni anno, in media, vengono effettuate oltre 900.000 visite ambulatoriali, circa 46.000 ricoveri e quasi due milioni di esami diagnostici. Il reparto maternità (Clinica Mangiagalli) vanta il numero più elevato di nascite della Lombardia: vengono alla luce circa 6.500 neonati ogni anno.

Un altro aspetto che da sempre caratterizza la Fondazione è l'essere luogo di ricerca e formazione sia degli studenti universitari che dei professionisti, come sede di Specializzazioni, Dottorati e Master che risultano in oltre 500 corsi organizzati ogni anno, ma anche nella ricerca, con quasi 300 borse di studio erogate in un anno. Storicamente l'Università di riferimento per la Lombardia è stata quella di Pavia fin dall'età medievale; l'Università milanese nasce invece solamente nel 1924, appoggiandosi alla vasta esperienza dell'Ospedale Maggiore, presso cui i medici si specializzavano, occupandone via via tutti gli spazi dell'antica sede. Infatti, presso l'Ospedale Maggiore si tenevano lezioni di anatomia già dalla fondazione, scuole di chirurgia dal XVII secolo, di ostetricia (1760), chimica farmaceutica (1773), fino alla scuola professionale infermiere (1931) e ai corsi universitari odierni. Queste funzioni hanno da sempre comportato la necessità di aggiornamento, con la costituzione di una vasta biblioteca specializzata, ricerca e sperimentazione (con premi scientifici e finanziamento di ricerche), innovazione (con l'adozione di strumenti e tecniche sempre all'avanguardia, come un gabinetto radioterapico già nel 1898, tre anni dopo la scoperta di Röntgen).

La Fondazione è un Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS): ciò significa che, a fianco dell'attività clinica, si sviluppano programmi di ricerca con finalità prevalentemente traslazionali, che prevedono cioè il trasferimento rapido delle terapie dai laboratori al letto del malato. La Fondazione si colloca ai primi posti in Italia e in Europa per la qualità delle ricerche che conduce nei diversi campi della medicina, dalla neurologia alla cardiologia, dai trapianti all'ematologia, fino all'eccellenza delle cure in ginecologia, neonatologia, geriatria e nelle malattie rare (per le quali è centro di riferimento regionale). Ogni anno pubblica più di 850 lavori scientifici su riviste internazionali, collocandosi al primo posto per qualità della produzione scientifica tra gli IRCCS pubblici italiani. Si colloca ai primi posti in Italia e in Europa per la qualità delle ricerche e della cura nei diversi campi della medicina, dalla neurologia alla cardiologia, dai trapianti all'ematologia, dalla ginecologia alla neonatologia, dalla geriatria alle malattie rare (per le quali Fondazione è centro di riferimento regionale). La ricerca biomedica è finanziata con fondi nazionali e internazionali ottenuti da enti pubblici, privati, charities, opportunamente ricercati con il fund-raising concertato tra i ricercatori e la Direzione Scientifica.

È di recente ristrutturazione l'iter procedurale delle sperimentazioni cliniche (nella loro fase istruttoria, esecutiva e di controllo sul campo) che ha permesso nel corso degli anni e continua a permettere di offrire un servizio efficace ed efficiente sia all'esterno (Aziende Farmaceutiche e CRO), che all'interno, fornendo alle UU.OO. una consulenza professionale per la preparazione della documentazione regolatoria di studi clinici dei quali la Fondazione è Promotore. Nonostante il calo riscontrato sia a livello nazionale che internazionale sul numero totale di sperimentazioni da valutare, l'attività del Comitato Etico Milano Area B (di cui Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico è Referente) si è mantenuta sostanzialmente stabile rispetto agli anni passati, superando ampiamente i trecento studi clinici valutati. È stato inoltre attivato il Servizio di Farmacovigilanza per le sperimentazioni in accordo alla normativa europea (EudraVigilance).

La Fondazione ha intrapreso un'efficace politica di tutela della proprietà intellettuale, di trasferimento tecnologico e di creazione di imprese basate sul know-how sviluppato internamente. Dal 2007 presso la Direzione Scientifica della Fondazione, è stato creato l'Ufficio Trasferimento Tecnologico (Ufficio TT). La mission dell'Ufficio è di trasferire innovazione all'assistenza sanitaria per creare valore per il futuro della Ricerca Medica. La tutela della proprietà intellettuale risponde al doppio fine di proteggere in maniera adeguata il frutto della ricerca traslazionale innovativa e di offrire un mezzo per condividere e sviluppare le proprie invenzioni in partnership con imprese o altri centri di ricerca. L'idea alla base del sistema brevettuale in un IRCCS è che tale strumento venga utilizzato per supportare l'innovazione e la crescita, con il fine ultimo di migliorare la pratica medica. Il brevetto viene dunque richiesto non per collezionare le conoscenze, ma per trasferirle e svilupparle in applicazioni industriali a beneficio della comunità. La maggior parte delle invenzioni del portafoglio trovano applicazione nella prevenzione, nella diagnostica e nella cura di patologie umane. Le restanti sono collocate nell'area biotecnologica e prevedono l'uso di dispositivi tecnologici e/o di sistemi molecolari o cellulari.

L'Ufficio Trasferimento Tecnologico dà supporto alla presentazione di proposte dei singoli ricercatori o di gruppi di ricerca per un'idea di nuova impresa ritenuta commercialmente sostenibile e non concorrenziale con la Fondazione. *Newronika srl* ed *Episkey srl* sono le due stat-up innovative create per valorizzare alcune famiglie di brevetti del portafoglio di Fondazione.

In continuità con la tradizione della Fondazione, è stata programmata per il 18 gennaio 2017 la seconda edizione della “Giornata degli Inventori” che ha visto la partecipazione degli inventori dei quattro IRCCS pubblici lombardi. La finalità di questa iniziativa è duplice: sia valorizzare i risultati della ricerca traslazionale degli IRCCS e le professionalità che la svolgono; sia creare un momento di incontro e di confronto sulle tematiche dell’innovazione clinica e della filiera di tutela e valorizzazione finalizzata a portare cure innovative al paziente.

### **8.3. Istituto Tumori “Fondazione G. Pascale” di Napoli<sup>41</sup>**

L'Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale" è un Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) a rilevanza nazionale non trasformato in fondazione, dotato di personalità giuridica di diritto pubblico e autonomia amministrativa, tecnica, patrimoniale e contabile, ai sensi del decreto legislativo n. 288 del 16.10.2003. Il Pascale è il maggiore IRCCS Oncologico del Mezzogiorno ed è Centro di Riferimento per la rete oncologica nazionale e regionale. L'Istituto persegue finalità di ricerca prevalentemente clinica, e di ricerca applicata nel campo biomedico e in quello dell'organizzazione e gestione dei servizi sanitari, dedicando grande impegno alle problematiche più ampie del paziente oncologico, che vanno dall'assistenza psicologica ai problemi nutrizionali, alla terapia del dolore, alle cure palliative in genere, fino alle fasi più delicate della malattia.

La missione dell'Istituto è di raggiungere l'eccellenza nel campo dell'oncologia e l'individuazione di nuovi ed idonei indirizzi in materia di prevenzione, diagnosi e cura delle patologie tumorali attraverso la ricerca clinica e l'innovazione tecnologica e gestionale, spostando la centralità dalla malattia al malato.

Attività di Ricerca. La ricerca pre-clinica e clinica condotta nell'Istituto è orientata prevalentemente sulle neoplasie osservate con maggior frequenza nell'Italia Meridionale. Attualmente le quattro macroaree di ricerca perseguite sono:

Macroarea 1 - Prevenzione e Fattori di Rischio nella Patologia Neoplastica”: riguarda, in particolare, l'individuazione di fattori di rischio correlati con alcune delle neoplasie più frequenti, quali i carcinomi della mammella, della prostata, dell’ovaio ed i linfomi. In tale macroarea, inoltre, sono stati condotti studi sull’associazione tra virus e tumori e sulle possibilità di prevenzione mediante strategie di immunoterapia.

“Macroarea 2 - Marcatori Tumorali e Procedure Diagnostiche Innovative”: nella quale l’interesse è focalizzato principalmente sulla valutazione di nuovi fattori prognostici nei carcinomi della tiroide, della mammella, dell’ovaio e nel melanoma, nella identificazione ed isolamento di cellule staminali da tumori primitivi e nello sviluppo di nuove procedure diagnostiche.

“Macroarea 3 - Trattamenti Integrati in Oncologia”: si occupa in particolare di studi traslazionali che vanno dalla valutazione pre-clinica di terapie basate su combinazioni di farmaci bersaglio-specifici a studi clinici nel carcinoma della mammella, del colon-retto e del polmone, in una ottica di integrazione delle diverse competenze presenti in Istituto.

“Macroarea 4 - Strategie Terapeutiche Innovative nella Malattia Avanzata” riguarda ricerche rivolte ad identificare nuovi approcci terapeutici in neoplasie poco responsive ai trattamenti disponibili, tra cui i sarcomi, il carcinoma della prostata ormono-indipendente, alcune neoplasie ematologiche, le metastasi ossee, le neoplasie localmente avanzate.

---

<sup>41</sup> Fonte web: [www.istitutotumori.na.it](http://www.istitutotumori.na.it)

L'utente-cittadino prima di essere inserito in un protocollo di ricerca viene adeguatamente e dettagliatamente informato dai medici e poi rilascia il proprio libero e consapevole consenso a partecipare allo studio o sperimentazione. All'interno dell'Istituto è operante un Comitato Etico che ha il compito di valutare la liceità e l'eticità di ogni studio o sperimentazione clinica, nonché della ricerca clinica sperimentale nel suo complesso, per evitare che tali attività possano essere lesive o dannose per i pazienti.

Servizi al Cittadino. L'utente-cittadino prima di essere inserito in un protocollo di ricerca viene adeguatamente e dettagliatamente informato dai medici e poi rilascia il proprio libero e consapevole consenso a partecipare allo studio o sperimentazione. All'interno dell'Istituto è operante un Comitato Etico che ha il compito di valutare la liceità e l'eticità di ogni studio o sperimentazione clinica, nonché della ricerca clinica sperimentale nel suo complesso, per evitare che tali attività possano essere lesive o dannose per i pazienti.

Si è recentemente concluso con successo presso l'Agenas l'iter per il definitivo accreditamento dell'Istituto quale Provider nazionale ECM. L'offerta formativa rivolta agli operatori sanitari è strutturata secondo le norme stabilite dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua nell'ambito del programma ECM (Educazione Continua in Medicina), promosso da Ministero della Salute.

Nella disciplina dell'oncologia la formazione erogata dall'INT Fondazione G. Pascale, risulta essere trasversale a tutte le aree e fasi di intervento, dalla prevenzione alla diagnosi, dalla terapia alle cure palliative e alla riabilitazione, con momenti dedicati alla bioetica, agli aspetti relativi alla relazione interpersonale e alla comunicazione, senza tralasciare l'importanza dell'umanizzazione e l'attenzione agli aspetti psicologici della malattia.

L'Istituto si occupa dell'insegnamento accademico nei corsi di Laurea delle professioni Sanitarie e del tirocinio per diverse scuole di specializzazione dell'area biomedica; è in convenzione con l'Università degli Studi del Sannio per la realizzazione di due Master di II livello ed è stata realizzata una collaborazione con l'Università degli Studi di Urbino per Corsi di Alta Formazione in ambito sanitario.

#### **8.4. Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) di Bologna**

L'Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) di Bologna è uno dei 21 Istituti di Ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pubblici del nostro Paese, ed è completamente dedicato alle cure e alla ricerca in ambito muscolo-scheletrico.

La parte clinica dello IOR è dotata di 324 posti letto (di cui 19 presso la sede distaccata all'Ospedale di Bentivoglio). Dal 2012 lo IOR ha aperto una sede anche in Sicilia (Bagheria, PA) con 54 PL. Ogni anno vengono visitati oltre 150.000 pazienti provenienti da tutta Italia e anche dall'estero, e realizzati più di 20.000 ricoveri, in larga parte di tipo chirurgico. Vi lavorano complessivamente circa 1.400 persone. Lo IOR è riconosciuto Centro di riferimento regionale (hub) per le funzioni di: ortopedia oncologica, chirurgia vertebrale, ortopedia pediatrica, revisione e sostituzione di protesi, terapia chirurgica delle gravi patologie infettive ossee, chirurgia del piede, chirurgia dell'arto superiore, malattie rare muscolo-scheletriche. Importante è anche l'attività nazionale ed internazionale che il Rizzoli svolge nell'ambito della medicina dello sport e della riabilitazione post-traumatica degli sportivi.

La ricerca che viene condotta allo IOR rappresenta un elemento qualificante della *mission* dell'Istituto. Oggi, nella ricerca, sono complessivamente impiegati circa 300 ricercatori (medici, biologi, ingegneri e altre figure professionali).

Da decenni lo IOR è inoltre molto attivo nell'ambito del *technology transfer* (TT). Le peculiarità di questo Istituto, caratterizzato da un'intensa attività assistenziale e di ricerca in campo ortopedico e traumatologico (protesica, meccanica, mecatronica, nanotecnologie, etc.), sottintendono grandi potenzialità nel traslare i risultati della ricerca direttamente alla pratica clinica (*from bench to bed side*). La porzione di ricerca nata da studi proposti da medici, ricercatori e personale sanitario operanti nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) rappresenta infatti un punto di forza degli IRCCS, in generale, e dello IOR, in particolare, per le potenzialità applicative dirette in ambito assistenziale. L'attività di ricerca traslazionale, che trasferisce in pratica clinica gli studi della ricerca di base, rende l'Istituto un partner prezioso per il SSN e per l'industria privata.

In particolare, il Dipartimento Rizzoli-RIT dello IOR partecipa alle Associazioni senza fini di lucro denominate "Clust-ER Industrie della Salute e del Benessere" e "Clust-ER Meccatronica e Motoristica", piattaforme della Rete Alte Tecnologie della Regione Emilia Romagna (ASTER), all'interno del Tecnopolo di Bologna. Tali piattaforme tematiche regionali sono aggregazioni di soggetti attivi nella ricerca industriale che condividono interessi tematici e ambiti tecnico-scientifici e sono nate per garantire un'offerta di ricerca in grado di rispondere alle richieste di innovazione e aumentare la competitività del territorio. Questa attività è stata avviata nel 2010, con l'acquisto dei macchinari e delle attrezzature necessarie per i laboratori, rendendo lo IOR il primo Istituto ad entrare, come sanità pubblica, in un contesto "industriale" di *partnership* pubblico-privato. Le attività del Dipartimento Rizzoli RIT si svolgono in relazione alle seguenti filiere trasversali di attività: Biobanking e certificazioni, Manifattura digitale e tecniche innovative per il trattamento dell'apparato locomotore, Terapie avanzate, farmaci e biomarkers innovativi per la rigenerazione muscolo scheletrica, Biomateriali innovativi per la rigenerazione muscolo scheletrica. Sono 6 i laboratori del Dipartimento Rizzoli-RIT che partecipano alle Associazioni del Tecnopolo (4 a prevalenza "biologica", PROMETEO, RAMSES, NABI e BITTA, e due "informatico-tecnologici", CLIBA e BIC).

## Conclusioni

I dati qui presentati mostrano che per quanto riguarda il TT esistono sostanzialmente tre tipologie di IRCCS. Alcuni IRCCS si occupano di trasferimento tecnologico attraverso un ufficio organizzato - interno od esterno - mentre altri invece non dispongono di un apposito ufficio, ma hanno capito l'importanza della tematica ed hanno destinato specifiche risorse per tali attività; infine, l'ultima tipologia è rappresentata dagli IRCCS che non si occupano di trasferimento tecnologico in maniera esplicita, non avendo destinato a tale attività né risorse, né ufficio. I tre segmenti devono essere adeguatamente accompagnati, seppur in modo diverso, verso i loro percorsi di sviluppo. Il personale destinato alle attività di trasferimento tecnologico - sia esso strutturato o meno in ufficio - deve essere non solo potenziato, ma guidato nelle proprie attività.

Occorre peraltro riconoscere che quanto la letteratura internazionale definisce "quarta missione" degli ospedali non trova adeguato spazio, oggi, nei documenti strategici degli IRCCS, nei quali la programmazione aziendale di medio-lungo periodo è declinata anche nell'articolazione organizzativa e relative risorse. Una diretta conseguenza di tale "mancanza" è l'oggettiva difficoltà di caratterizzare in tal senso gli IRCCS, iniziando dai vertici e poi in tutte le altre diverse aree, come invece sarebbe necessario alla luce dell'elevata complessità delle attività ricomprese nella missione di innovazione e trasferimento di conoscenze.

Questa riflessione pone al centro delle nostre riflessioni anche l'importante tema della formazione. La maggior parte del personale addetto negli IRCCS non ha una formazione economica-manageriale e questo potrebbe condurre a delle lacune nella valutazione dei progetti presentati. Occorre quindi creare dei momenti di formazione, in parte già programmati (Summer School Netval 2017; TT School del Ministero della Salute per ricercatori IRCCS, ottobre 2017), che possono consentire non solo di acquisire delle conoscenze e competenze necessarie ad affrontare le problematiche giornaliere, ma che permettano lo scambio di best practise tra i diversi enti.

Una particolare attenzione dovrà essere mostrata per quegli enti che non si occupano di trasferimento tecnologico; ed in particolar modo dovrà essere capito il perché scelgono di non occuparsene. Alcuni IRCCS non possiedono le adeguate competenze.

Inoltre, i pochi enti che svolgono attività di trasferimento tecnologico da almeno dieci anni sono gli stessi che hanno raggiunto risultati in termini di brevettazione e stipula di collaborazioni. In aggiunta va promossa e facilitata l'auto-imprenditorialità dei ricercatori IRCCS, che spesso si trovano lontani da questi temi. I numeri sono destinati ad aumentare, anche in considerazione delle numerose attività che verranno poste in essere, ma è necessario non rimanere focalizzati solo sui numeri. I numeri peraltro non sono il principale indicatore di risultato delle attività di trasferimento tecnologico. Bisogna osservare le attività, le buone pratiche poste in essere e l'impatto che queste generano sulla società.

Particolare attenzione deve inoltre essere dedicata all'aspetto normativo. C'è bisogno di una serie di interventi finalizzati ad affrontare e, se possibile, risolvere le criticità dell'attuale quadro normativo di riferimento, in modo da favorire anche un efficace lavoro di ridefinizione e adozione di linee guida e regolamenti che possano disciplinare le attività di trasferimento tecnologico in modo univoco di questi enti. Peraltro, la dimostrazione dell'importanza di tali temi è anche data dalla messa in piedi di attività di formazione e di regolamentazione, che il Ministero della Salute ha opportunamente avviato.

L'ambito della ricerca e dell'assistenza in campo sanitario comprende attori di particolare rilevanza per l'innovazione e lo sviluppo economico e sociale. In particolare, la ricerca in campo clinico è un punto di passaggio fondamentale per l'innovazione in ambito biomedico e non solo. Tutto ciò, anche grazie all'elevata qualificazione del personale che a vario titolo opera nelle università, negli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e nelle istituzioni sanitarie di varia natura fra cui gli IRCCS e università. Si tratta infatti di persone ed enti che operano alla frontiera delle attività assistenziali e di ricerca, e che rappresentano fonti di idee innovative sulle quali attivare azioni di valorizzazione e trasferimento. Il potenziale è enorme, anche in ragione del fatto che la pratica clinica è per sua natura a contatto quotidiano con i problemi connessi alla cura ed all'assistenza, un ambito nel quale delineare approcci innovativi per generare ritorni a beneficio dell'intero sistema paese.

Delineare procedure operative standard per la promozione e la gestione dei processi di valorizzazione della ricerca preclinica e clinica, con il fine ultimo di promuovere l'innovazione anche verso risultati d'impatto per la pratica sanitaria stessa, è essenziale. In una logica di stretta collaborazione fra Atenei, EPR e Sistema Sanitario, attraverso la condivisione di esperienze, infrastrutture e professionalità adeguate, si può generare un impatto di medio-lungo termine sulla sicurezza e la qualità dei servizi offerti per la cura dei cittadini, in termini di aumento della qualità e della sicurezza della pratica clinica, attrazione e mantenimento di medici e professionisti di talento, attrazione di investimenti e project financing,

indispensabile un confronto, partendo dall'analisi di esperienze di rilievo sviluppate in ambito nazionale per iniziare un percorso condiviso al fine di valorizzare al meglio il patrimonio di conoscenza sviluppato dalla ricerca clinica, al fine di favorire l'implementazione ed il potenziamento delle funzioni di supporto alle pratiche di valorizzazione dei risultati della ricerca in ambito clinico-assistenziale, attraverso politiche d'integrazione, in una logica di complementarità di offerta fra Atenei e Sistema Sanitario, rilanciando la creazione di sinergie fra funzioni di assistenza, ricerca, formazione ed innovazione.

## Bibliografia

- Bonaccorsi A. e Daraio C. (2007), *Universities and strategic knowledge creation*, Cheltenham: Edward Elgar.
- Centro Studi Assobiomedica. (2012), *Mappatura dei meccanismi di HTA regionali in Italia*. (No. 13).
- Consoli D. e Mina A. (2009), *An evolutionary perspective on health innovation systems*, *J. Evol. Econ.* (19 (2)), p. 297–319.
- Gbi Research (2012), *Market Research Contract Research Organizations (CROs) Market to 2018 - Public-Private Partnerships to Strengthen Research Capacities and Advance Clinical Development Programs*, April, [www.researchandmarkets.com](http://www.researchandmarkets.com).
- Lo Nigro G., Morreale A., Enea G. (2014), "Open innovation: a real option to restore value to the biopharmaceutical R&D", *International Journal of Production Economics*, vol. 149, 183-193
- Miller, F. e French, M. (2016), *Organizing the entrepreneurial hospital: hybridizing the logics of healthcare and innovation*. *Research Policy* (45 (8)), 1534-1544.
- Ministero della Salute. (s.d.), Ministero della Salute. Tratto il giorno maggio 10, 2017 da [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=794&area=Ricerca%20sanitaria&menu=ssn&tab=2](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=794&area=Ricerca%20sanitaria&menu=ssn&tab=2)
- Ministero della Salute (2009, maggio 15), Ministero della Salute. Tratto il giorno giugno 20, 2017 da Il sistema DRG: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1349&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto)
- Ministero della Salute (2015, agosto 31), Ministero della Salute. Tratto il giorno agosto 2017 da Glossario Ministero della Salute: [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=3669&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=3669&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto)
- Ministero della Salute (PNRS 2014-2016), *Programma Nazionale della Ricerca Sanitaria - PNRS 2014-2016*. Tratto il giorno Maggio 10, 2017 da Ministero della Salute: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2489\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2489_allegato.pdf)
- Parente R., Fontana L., Gimigliano A. (2015), *Innovazione tecnologica e sviluppo di nuovi settori industriali: il settore delle Contract Research Organizations in Italia*, *L'industria*, 4/2015, pp. 511-534, doi: 10.1430/82530.
- Rey-Rocha, J., e López-Navarro, I. (2013), *The fourth mission of hospitals and the role of researchers as innovation drivers in the public healthcare sector*. *Revista espanola de documentaciòn científica*.
- Roberts, E., e Malone, D. (1996), *Polices and structures for spinning out new companies from research and development organizations*. *R&D Management* (26 (1), 17-48.
- Salter, A. J., e Martin, B. R. (2001), *The economic benefits of publicly funded basic research: a critical review*. *Research policy* (30(3)), p. 509-532.
- The European House – Ambrosetti (2016a), *Il ruolo dell'ecosistema dell'innovazione nelle scienze della vita per la crescita e la competitività dell'Italia*. Position Paper elaborato nell'ambito del progetto *Technology Forum Life Sciences* (Seconda Edizione).
- The European House – Ambrosetti (2016b), *Il futuro è la Ricerca Clinica: Un valore per il paziente, il SSN e il Paese*. Documento elaborato dal gruppo di lavoro composto da Daniela Bianco, Emiliano Briante e Rossana Bubbico e presentato nell'ambito del Forum «Il futuro è la Ricerca clinica. Un valore per il paziente, il SSN e il Paese» che si è tenuto a Roma il 15 settembre 2016.
- World Health Organization. (2011), *Health technology assesment of medical devices*. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44564/1/9789241501361\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44564/1/9789241501361_eng.pdf). Geneva: World Health Organization.

Yock, P. G., Zenios, S., Makower, J., Brinton, T. J., Kumar, U. N., Watkins, F. J., et al. (2015), *Biodesign*. Cambridge University Press.

Zawdie, G. (2010), Introduction: The Triple Helix and the Third Mission – Schumpeter revisited. *Industry & Higher Education* (24 (3)), p. 151-155.