

XIV Rapporto Netval

La rete del trasferimento tecnologico si rafforza con la clinical innovation

A cura di
L. Ramaciotti, C. Daniele

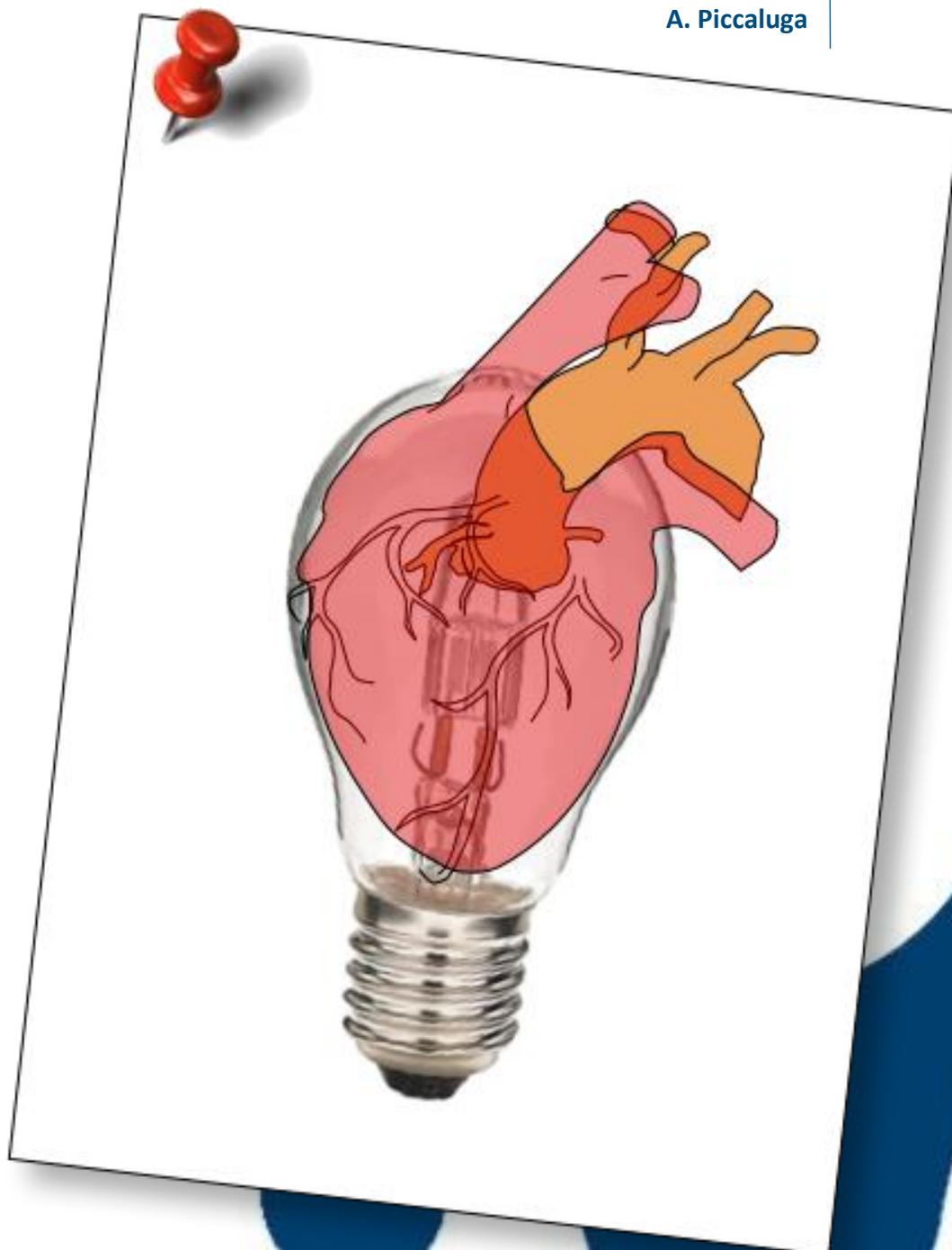
Presentazione
A. Piccaluga

Network per la
Valorizzazione della Ricerca



Netval

in collaborazione con





LA RETE DEL TRASFERIMENTO TECNOLOGICO SI RAFFORZA CON LA CLINICAL INNOVATION

*XIV RAPPORTO NETVAL
SULLA VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA*

*Il presente rapporto, insieme ai precedenti, è disponibile online:
<http://netval.it/>*

In collaborazione con



Un ringraziamento particolare al *Past President* di Netval, Prof. **Riccardo Pietrabissa**, per la realizzazione della copertina, anche per questa edizione del rapporto, e alla Segreteria Generale.

Netval - Network per la Valorizzazione della Ricerca

c/o Università degli Studi di Pavia - Servizio Ricerca e Terza Missione

Corso Strada Nuova, 65

27100 Pavia PV

www.netval.it

Segreteria: segreteria@netval.it

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

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

© Copyright 2018 Netval - Tutti i diritti riservati

Finito di stampare nel mese di aprile 2018 per conto delle Edizioni ETS

Piazza Carrara, 16-19, I-56126 Pisa

info@edizioniets.com

www.edizioniets.com

Il trasferimento tecnologico università-industria nel 2016/2017: una sintesi	7
Netval	10
Dieci proposte per il sistema del trasferimento tecnologico in Italia	13
Riepilogo box precedenti rapporti Netval.....	19
Winter School 2017, Bardonecchia (TO), “Student entrepreneurship”	20
Viaggio di studio in Israele	23
Summer School 2017, Lecce, “Exploiting Innovation in Healthcare”	24
Nota metodologica.....	26
1. Executive Summary	28
2. Il ruolo degli Uffici di Trasferimento Tecnologico (UTT) negli atenei italiani.....	36
2.1. Gli UTT delle Università.....	36
2.2. Gli obiettivi degli UTT	41
3. Le risorse a disposizione degli UTT.....	76
3.1. Le risorse umane	76
3.2. Le risorse finanziarie	83
4. Dalle invenzioni alle licenze	86
4.1. Invenzioni e brevetti	87
4.2. Licenze e opzioni	112
5. La valorizzazione tramite imprese spin-off	130
6. L’associazione PNICube e il Premio Nazionale per l’Innovazione	169
6.1. L’associazione PNICube	169
6.2. L’analisi sui progetti partecipanti alle fasi finali.....	174
6.2.1. La raccolta dei dati	174
7. La valorizzazione dei risultati negli enti di ricerca non universitari	183
7.1. AREA Science Park.....	183
7.2. ARTI Puglia – Agenzia Regionale per la Tecnologia e l’Innovazione	185
7.3. CIRA – Centro Italiano Ricerche Aerospaziali.....	188
7.4. CNR – Consiglio Nazionale delle Ricerche.....	189
7.5. CREA – Consiglio per la ricerca in agricoltura e l’analisi dell’economia agraria.....	197

7.6. ENEA – Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l’energia e lo sviluppo economico sostenibile	202
7.7. Fondazione Idis – Città della Scienza.....	210
7.8. IIT – Istituto Italiano di Tecnologia	213
7.9. INFN – Istituto Nazionale di Fisica Nucleare.....	214
8. La valorizzazione dei risultati della ricerca e l’innovazione clinica.....	219
8.1. I soggetti dell’ecosistema dell’innovazione clinica.....	222
8.2. L’adozione dell’innovazione clinica nella pratica medica.....	224
8.3. Il trasferimento tecnologico in ambito clinico: la realtà italiana degli IRCCS.....	225
8.3.1 Obiettivi e mission degli UTT degli IRCCS	232
8.3.2. Le risorse umane	243
8.3.3 Dalle invenzioni alle licenze.....	247
8.3.4 La valorizzazione attraverso le imprese spin-off.....	260
8.4. Gli IRCCS associati a Netval	263
8.4.1 Il CRO – Centro di Riferimento Oncologico di Aviano	263
8.4.2 La Fondazione Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano	264
8.4.3 Istituto Tumori “Fondazione G. Pascale” di Napoli	266
8.4.4 L’Istituto Ortopedico Rizzoli (IOR) di Bologna	268
8.5. Conclusioni	269
APPENDICE AL CAPITOLO 8	272
A.1 Un quadro d’insieme del settore life science.....	272
A.2 Dalla ricerca al mercato: la valorizzazione dei <i>clinical device</i>	279
A.3 Il ruolo degli IRCCS e delle CRO nei clinical trial.....	283
9. Benchmark nazionale ed europeo.....	288
9.1. Indicatori di percezione	289
9.2. Indicatori di performance.....	292
9.3. Stato dell’arte del TT in Europa	297
Appendice.....	301
A. Il questionario d’indagine	301
B. Approfondimento normativo	316
C. Le università rispondenti.....	319
D. Approfondimento statistico	320
E. Elenco delle abbreviazioni	331
F. Glossario	334
G. Bibliografia	337

Hanno contribuito alla stesura del rapporto i seguenti autori:

P. Bagnoli, S. Corrieri, R. Feola, R. Parente, R. Tiezzi: appendice al capitolo 8

V. Cucino, A. Frosini, E. Mestroni, A. Piccaluga e L. Spinardi: capitolo 8

C. Daniele, L. Ramaciotti: capitoli 2, 3, 4, 5, 6, 9 e appendice

L. Pastore: approfondimento normativo in appendice

G. Perrone: paragrafo 6.1

L. Ramaciotti: paragrafo 5

Enti di ricerca pubblici: capitolo 7

8. 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", legati cioè alla cura dei cittadini, ma anche per quanto riguarda lo sviluppo economico e dei processi d'innovazione a livello nazionale. In particolare, la ricerca traslazionale, che comprende l'insieme delle attività che riguardano l'applicazione dei risultati della ricerca clinica alla cura del paziente, è un passaggio fondamentale per lo sviluppo d'innovazione in ambito biomedico. Tali attività richiedono 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 in quanto operano quotidianamente a contatto con i problemi connessi alla cura e all'assistenza; un ambito nel quale è possibile concepire e sperimentare soluzioni innovative sulle quali attivare azioni di valorizzazione e trasferimento tecnologico, il cui fine ultimo è quello di migliorare i livelli di assistenza sanitaria al cittadino 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 dagli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) 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 un gruppo di lavoro ad hoc 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 sanitaria, 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 quadro.

In quest'ottica, la convinzione dell'esistenza di analogie hanno portato Netval ad interessarsi ad approfondimento di questi argomenti, entrando in contatto e mettendosi a disposizione del Ministero della Salute. Da qui l'obiettivo di creare dei momenti di confronto, e formazione, per condividere l'esperienza acquisita da Netval nel creare network e per veicolare strumenti tipici del sistema della valorizzazione dei risultati della ricerca universitaria.

Il processo di innovazione clinica nasce con l'identificazione di una necessità medica che, attraverso un approccio graduale verso l'invenzione, si sviluppa verso l'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 i percorsi di validazione e di 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 in questione al fine di poterlo adottare nella cura del malato.

Solo nel settore sanitario 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 in questione il ricercatore quasi sempre conosce i bisogni specifici relativi alla pratica assistenziale (e di fatto, del mercato) che eventualmente utilizzerà la soluzione innovativa. L'invenzione ideata dal ricercatore in ambito sanitario, 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. Da queste peculiarità, risulta evidente che il processo di trasferimento tecnologico in ambito clinico è diverso rispetto a quanto accade nel resto della ricerca scientifica.

Quando parliamo di innovazione clinica facciamo riferimento all'introduzione e/o sviluppo di innovazione tecnologica di tipo tangibile ed intangibile. Le innovazioni tecnologiche tangibili fanno riferimento all'ambito biomedico/biofarmacologico, inteso come sviluppo di nuovi farmaci, nuovi composti biologici e/o chimici attivi, comprendendo anche i dispositivi medicali per uso diagnostico e terapeutico; mentre l'innovazione intangibile si riferisce a protocolli, strategie diagnostiche o terapeutiche e l'innovazione medica gestionale intesa come organizzazione dei percorsi assistenziali. 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 quanto impattante sulla prevenzione, la diagnostica, la terapia, l'assistenza e più in generale sul benessere dei cittadini; 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 sanitario posseggono punti di forza e notevoli 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, si evidenzia la mancanza di una specifica serie di norme, già esistenti per le università, che determinino i confini entro cui 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 in vista di un conseguente 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 ultimo la criticità del sistema di valutazione dei medici/ricercatori e del 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.

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 logiche procedurali, che portino la ricerca a supportare i migliori risultati e sistemi 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 un punto 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). Tali ospedali rappresentano istituzioni particolarmente importanti per facilitare la diffusione di conoscenze tacite e codificate, in quando 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). 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.

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 di 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*.

Con tali premesse, assume particolare rilievo il fatto che il Ministero della Salute stia attivando 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.

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 italiano³³.

8.1. 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 comprendono, difatti, anche il coordinamento dei rapporti con gli altri Ministeri, le università e gli enti di ricerca, pubblici e privati, nazionali ed internazionali. Nello specifico, è la Direzione ad

³³ Per la redazione del capitolo 8 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 l'analisi dei modelli di questionario identificati, relativa scelta e successivo adattamento ai fini degli obiettivi Ministeriali si ringraziano i componenti del Gruppo di Lavoro "Ricognizione Puntuale" della Rete di Trasferimento Tecnologico degli IRCCS, in particolare la dott.ssa Patrizia Aloe e il Dott. Marziano Lello Gioacchino (IRCCS CROB), il dott. Luca Battistelli e la dott.ssa Paola Burioli (IRCCS IRST), la dott.ssa Daniela Bellomo e la dott.ssa Marzia Fumagalli (TT FACTOR per IRCCS IEO), la dott.ssa Lisa Mazzone (IRCCS PASCALE), la Dott.ssa Alessandra Orlandi (IRCCS HUMANITAS) e il dott. Marco Spiccio (IRCCS-AOSM-IST). Per le elaborazioni statistiche si ringrazia la dott.ssa Irene Martelli della Scuola Superiore Sant'Anna.

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 istituti 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, 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 degli stessi pazienti, inquadrati in un sistema sanitario, relativi 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 complementarietà 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 fornendo capitali, ed altri player come le Associazioni di settore e le Fondazioni impegnati in attività di promozione e valorizzazione della ricerca.

8.2. L'adozione dell'innovazione clinica nella pratica medica

Il percorso dell'innovazione clinica inizia da una necessità medica (*medical need*) che viene individuata nell'assistenza del paziente. È l'esigenza medica che stimola l'individuazione di soluzioni tecniche innovative che possono essere protette e valorizzate. Il prototipo ideato viene 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. 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. In altre parole, è necessario eseguire sia un'analisi di accertamento della tecnologia della salute (HTA, "Health Technology Assessment"), sia l'inserimento nei raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG "Diagnosis Related Group").

Il processo HTA misura l'impatto della ricerca biomedica e delle tecnologie innovative, che forniscono 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 è un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo. L'obiettivo è quello di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società (Ministero della Salute, 2017). Gli ambiti di ricerca biomedica e l'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.

Il DRG è il sistema che, basandosi su criteri di diagnosi (ed eventuali procedure associate), permette di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate al fine di remunerare ciascun episodio di ricovero (Ministero della Salute, 2015). Il DRG viene attribuito a ogni paziente dimesso da una struttura ospedaliera, sulla base di variabili specifiche del paziente: età, sesso, tipo di dimissione, diagnosi principale, diagnosi secondarie, procedure/interventi chirurgici. 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.

Un sistema sanitario moderno deve poter tradurre le proprie valenze e i risultati della ricerca in leve per l'ecosistema dell'innovazione dove si registra, negli ultimi anni, un focus crescente volto a

priorizzare il trasferimento tecnologico quale componente chiave nelle catene del valore dei settori biotecnologico, farmaceutico e socio-sanitario.

8.3. 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 effettuando 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 anni³⁴ hanno realizzato 300 trials clinici (The European House - Ambrosetti S.p.A., 2016). Gli IRCCS si occupano di ricerca clinica e traslazionale con l'obiettivo 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 scientifico³⁵ per una singola materia (IRCCS monotematici), sia per più aree biomediche integrate (IRCCS politematici). Le aree di eccellenza degli IRCCS sono: cardiologia; dermatologia; diagnostica per 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 (tabella 8.1). Gli IRCCS pubblici sono 21; sono istituti 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 2 IRCCS e Basilicata, Marche, Piemonte e Molise con un IRCCS.

³⁴ 2014-2015-2016.

³⁵ 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).

Tabella 8.1 – 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 Giulia	Aviano (PN)	PUBBLICO
Centro di riferimento oncologico della Basilicata - CROB	Basilicata	Rionero in Vulture (PZ)	PUBBLICO
Centro Neurolesi Bonino Pulejo	Sicilia	Messina	PUBBLICO
Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli	Lombardia	Brescia	PRIVATO
Ente Ospedaliero specializzato in gastroenterologia Saverio De Bellis	Puglia	Castellana Grotte (BA)	PUBBLICO
Fondazione Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico	Lombardia	Milano	PUBBLICO
Fondazione del Piemonte per l'Oncologia - Candiolo (TO)	Piemonte	Candiolo (TO)	PRIVATO
Fondazione Don Carlo Gnocchi	Lombardia	Milano	PRIVATO
Fondazione G.B. Bietti per lo studio e la ricerca in oftalmologia	Lazio	Roma	PRIVATO
Fondazione Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori	Lombardia	Milano	PUBBLICO
Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta	Lombardia	Milano	PUBBLICO
Fondazione Istituto Neurologico Casimiro Mondino	Lombardia	Pavia	PRIVATO
Fondazione Policlinico San Matteo	Lombardia	Pavia	PUBBLICO
Fondazione Salvatore Maugeri	Lombardia	Pavia	PRIVATO
Fondazione Santa Lucia	Lazio	Roma	PRIVATO
Fondazione SDN per la ricerca e l'alta formazione in diagnostica nucleare	Campania	Napoli	PRIVATO
Fondazione Stella Maris	Toscana	Calambrone (PI)	PRIVATO
Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Dermatologico Santa Maria e San Gallicano	Lazio	Roma	PUBBLICO
Istituti Fisioterapici Ospitalieri - Istituto Regina Elena	Lazio	Roma	PUBBLICO
Istituto Auxologico Italiano	Lombardia	Milano	PRIVATO
Istituto Clinico Humanitas	Lombardia	Rozzano	PRIVATO
Istituto delle Scienze Neurologiche	Emilia-Romagna	Bologna	PUBBLICO
Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI)	Lazio	Roma	PRIVATO
Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri	Lombardia	Milano	PRIVATO
Istituto Eugenio Medea	Lombardia	Bosisio Parini (LE)	PRIVATO

Istituto Europeo di Oncologia	Lombardia	Milano	PRIVATO
Istituto Giannina Gaslini	Liguria	Genova	PUBBLICO
Istituto in Tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia	Emilia-Romagna	Reggio Emilia	PUBBLICO
Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) - Palermo	Sicilia	Palermo	PRIVATO
Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani	Marche	Ancona	PUBBLICO
Istituto nazionale tumori Fondazione Giovanni Pascale	Campania	Napoli	PUBBLICO
Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed	Molise	Pozzilli (IS)	PRIVATO
Istituto Oncologico Veneto	Veneto	Padova	PUBBLICO
Istituto Ortopedico Galeazzi	Lombardia	Milano	PRIVATO
Istituto Ortopedico Rizzoli	Emilia-Romagna	Bologna	PUBBLICO
Istituto per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani	Lazio	Roma	PUBBLICO
Istituto Scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori	Emilia-Romagna	Meldola (FC)	PRIVATO
Istituto Tumori Giovanni Paolo II	Puglia	Bari	PUBBLICO
Oasi di Maria Santissima	Sicilia	Troina (EN)	PRIVATO
Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza	Puglia	San Giovanni Rotondo (FG)	PRIVATO
Ospedale infantile Burlo Garofolo	Friuli Venezia Giulia	Trieste	PUBBLICO
Ospedale pediatrico Bambino Gesù	Lazio	Roma	PRIVATO
Ospedale San Camillo	Veneto	Venezia	PRIVATO
Ospedale San Raffaele	Lombardia	Milano	PRIVATO
Policlinico San Donato	Lombardia	Milano	PRIVATO

Nell'ambito della ricerca sanitaria, 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 Sistema Sanitario Nazionale (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 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. 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 non di rado 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 di frequente 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 sanitario. Consapevole della complessità del tema e delle criticità ad esso connesso, Netval entra in contatto nel 2016 con il Ministero della Salute. Punto di inizio 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 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 sanitaria. Dall'interazione tra Netval e Ministero della Salute 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 istituti è legata a due motivazioni principali: gli IRCCS racchiudono al tempo stesso ricerca traslazionale e assistenza clinica e sono censiti in numero definito.

Il Ministero della Salute ha scelto di utilizzare come modello per la prima ricognizione puntuale del trasferimento tecnologico negli IRCCS il questionario di Netval, perché è un modello usato da più di dieci anni dalle università e dagli enti di ricerca. Garantisce pertanto l'uniformità dei dati raccolti. Tuttavia, il Ministero della Salute ha semplificato il questionario e lo ha adattato e integrato con sezioni di interesse specifico per gli IRCCS, al fine di raccogliere dati utili per comprendere le dinamiche sul trasferimento tecnologico. La ricognizione riguarda il triennio 2014-2016 e i dati raccolti sono stati elaborati da Netval e pubblicati in questo 14° report.

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 nell'ambito del "TT Day".

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 istituti italiani, è possibile notare (figura 8.1) come 14, pari al 29% (tabella 8.2),

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 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 "operativo" sul trasferimento tecnologico, di circa la metà che sta "facendo qualcosa" e si sta "attrezzando" e di circa un quinto che non è attivo su questo ambito, per scelta specifica o per altri motivi contingenti.

Figura 8.1 - Attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS

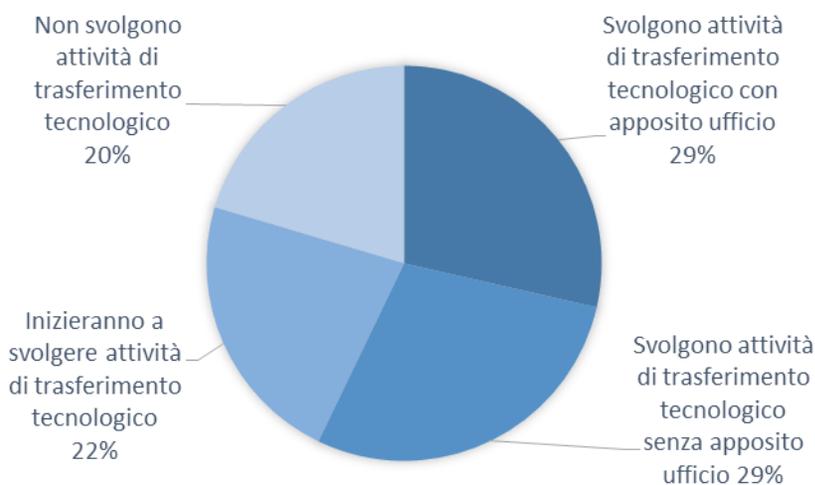


Tabella 8.1 - Informazioni generali sul Trasferimento tecnologico negli IRCCS

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
<i>Totale IRCCS</i>	<i>49</i>

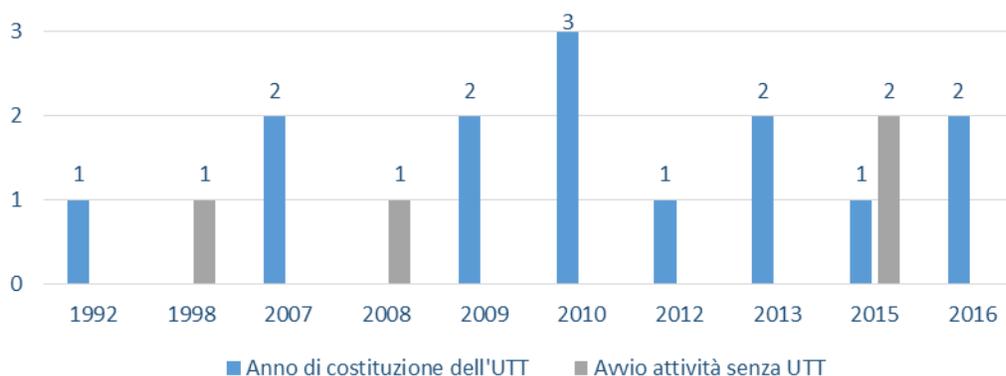
Prendendo in considerazione i 14 UTT esistenti (tabella 8.3), nel 71% dei casi si tratta di uffici interni all'ente, mentre per il 28% dei casi - tre IRCCS - l'UTT è esterno. Dei tre UTT esterni, due sono società dove l'IRCCS interviene sul controllo gestionale. In questo caso il controllo viene svolto 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.

Tabella 8.3 - 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 <i>non profit</i> controllata dall'IRCCS	1
L'UTT è una società <i>profit</i> legata all'IRCCS da un accordo formale	1
L'UTT è una società <i>non profit</i> legata all'IRCCS da un accordo formale	0
<i>Totale UTT</i>	<i>14</i>

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 8.2). Il dato mostrato potrebbe spiegare come, data la loro esperienza pluriennale nelle attività di trasferimento tecnologico, alcuni IRCCS siano arrivati a raggiungere importanti risultati. Nei passaggi successivi, si potrà osservare come alcuni IRCCS abbiano raggiunto valori considerevoli sia in termini di risultati in tema di proprietà intellettuale che in termini di ritorni economici.

Figura 8.2 - Anno di costituzione o avvio delle attività di TT negli IRCCS³⁶
(1 = poco importante; 5 = molto importante)

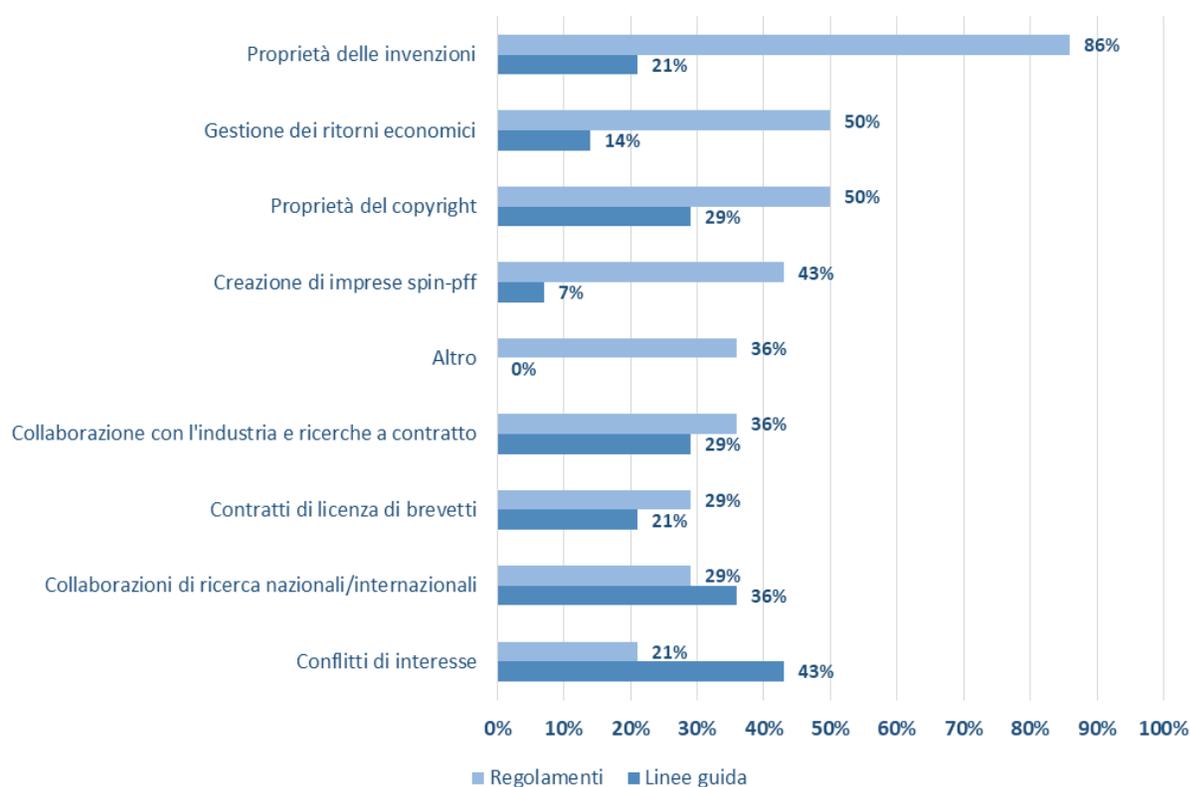


³⁶ Indicano l'avvio dell'attività di trasferimento tecnologico di 4 dei 14 IRCCS che svolgono attività senza UTT.

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 8.3). 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%).

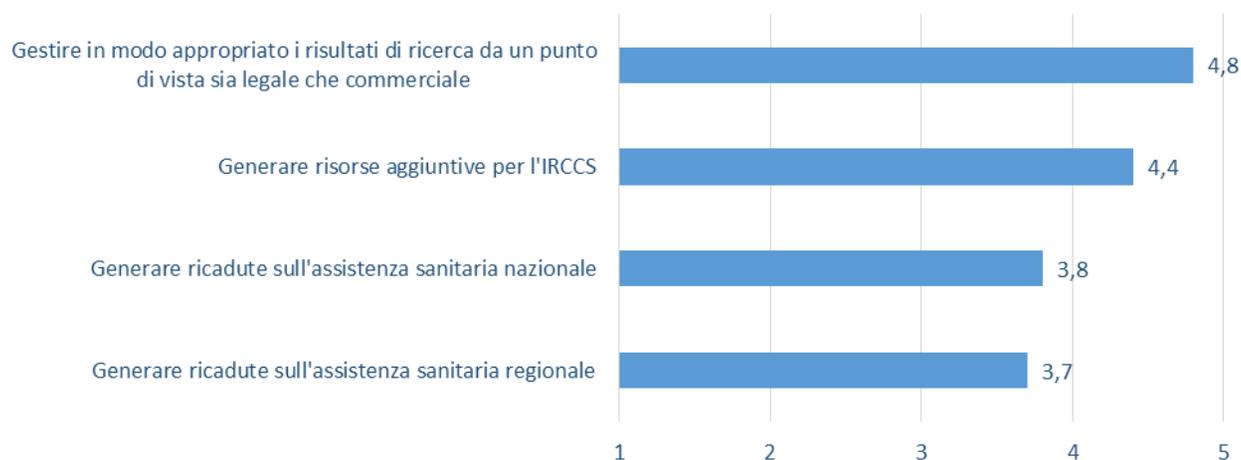
Figura 8.3 - Presenza di linee guida e regolamenti sulle attività di TT negli IRCCS (n=14)



8.3.1 Obiettivi e mission degli UTT degli IRCCS

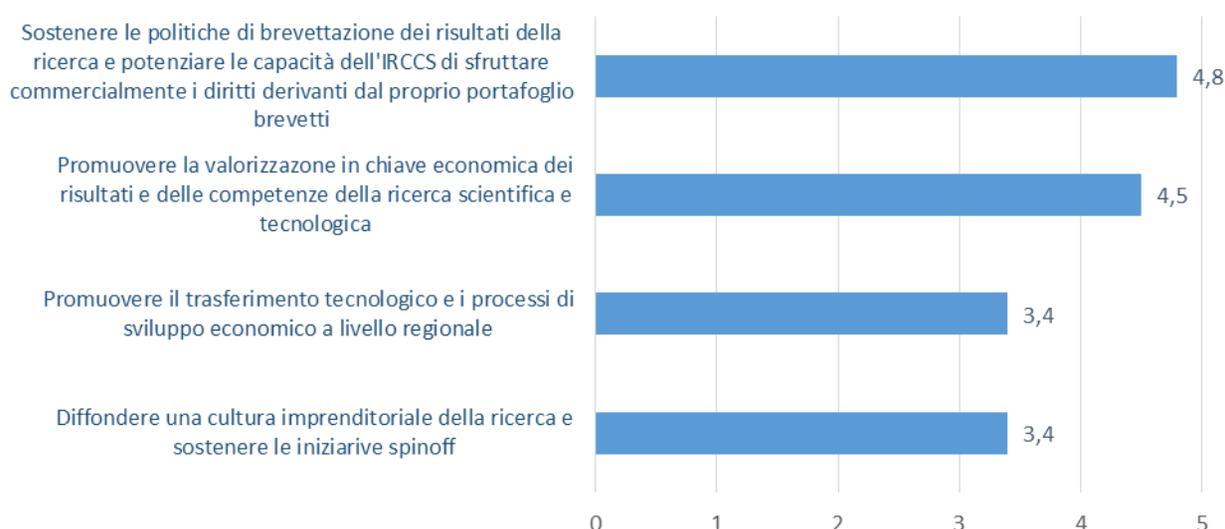
È stato quindi chiesto agli IRCCS di indicare i loro principali obiettivi per quanto riguarda le attività di trasferimento tecnologico. Il principale **obiettivo** emerso (figura 8.4) è quello di *gestire in modo appropriato i risultati della ricerca da un punto di vista sia legale che commerciale* (il 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 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 8.4 - Importanza degli obiettivi istituzionali degli UTT degli IRCCS (n=14)
(1 = poco importante; 5 = molto importante)



Analizzando le risposte relative alla **mission** attribuita agli UTT degli IRCCS (figura 8.5) 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 8.5 - Mission degli UTT (n=14)
(1 = poco importante; 5 = molto importante)



Per quel che riguarda le diverse **funzioni svolte dagli UTT** (figura 8.6) 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%).

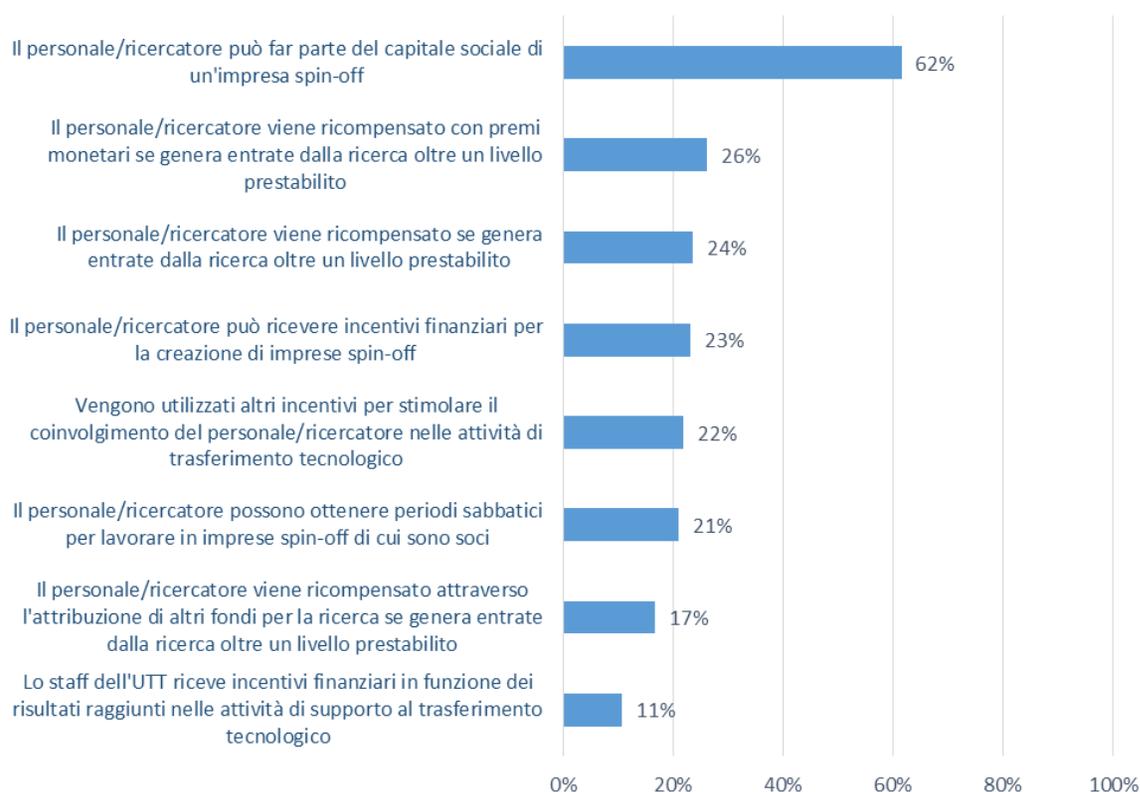
Figura 8.6 - Attività svolte dagli UTT degli IRCCS (n=14)

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 8.7, 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*.

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 nell'11% dei casi lo staff dell'UTT riceve incentivi finanziari in funzione dei risultati raggiunti nelle attività di supporto al trasferimento tecnologico.

Figura 8.7 - Tipologia di incentivi al TT (n=49)



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 del 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, di 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 uno 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 un 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 a fronte di attività molto promettenti e da accrescere. Inoltre, anche se con un 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 su fondi POR-FESR, per totali 1,6 milioni di euro di ricavi a favore dell'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 di collaborazioni sotto forma di 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 tematici (Questionari, Regolamenti, Formazione) 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.

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano è stato il primo IRCCS pubblico, nel 2007, a dotarsi di un Ufficio di Trasferimento Tecnologico (UTT). L'UTT tutela 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'UTT 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 brevetto presenti in portafoglio, mentre il restante 20% è in co-titolarità con altri Enti, come ad 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 in 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 da parte di 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 nuovi prodotti nell'ambito della 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 ha visto 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; 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.

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 da 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 nella gestione del portafoglio, che prevede anche l'abbandono delle domande di brevetto quando non si riesce a valorizzarlo, 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.

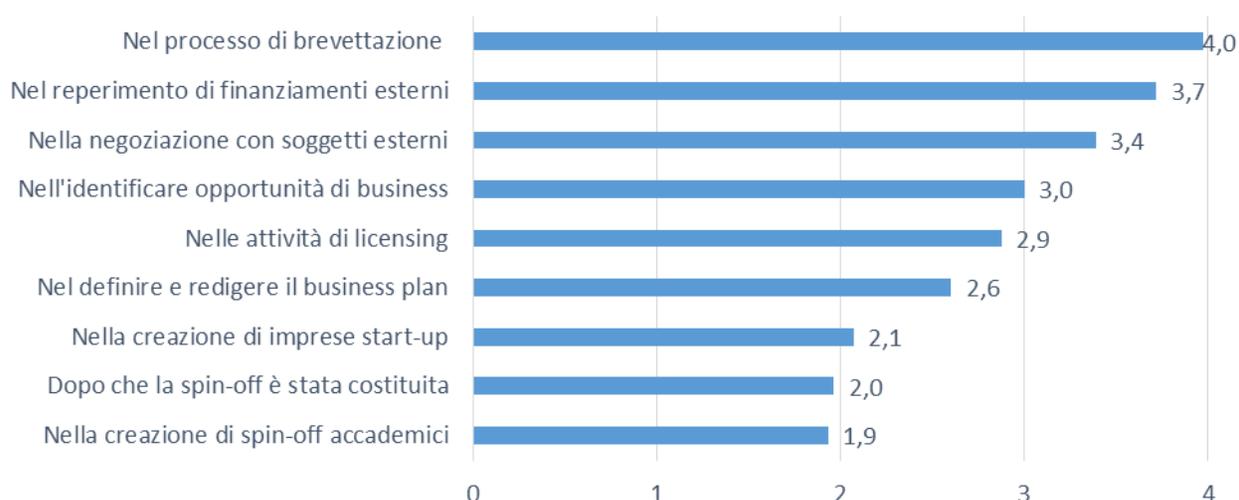
Per questo i progetti di tech transfer (necessariamente molto precoci) in campo medico sono ritenuti spesso troppo a rischio e non hanno occasione di emergere nell'arena clinica attraverso un accordo commerciale. Per colmare le fasi più difficili di sviluppo, TTFactor ha quindi stipulato nel 2015 una 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.

**Figura 8.8 – Aspetti connessi alle attività di TT negli IRCCS
(1 = poco importante; 5 = molto importante)**



Se prendiamo in considerazione una serie di aspetti connessi alle attività di trasferimento tecnologico negli IRCCS (figura 8.8), si riscontra che particolare importanza è attribuita ai *rapporti IRCCS-Impresa* (3,6), *all'atmosfera favorevole all'interazione fra ricercatori e imprese* (3,5), *all'atmosfera favorevole alla creazione di impresa* (2,8) e *alla strategia per il trasferimento tecnologico* (2,8). Invece, hanno minore importanza i *servizi a supporto della creazione di impresa attraverso il coinvolgimento di soggetti esterni* (2,4), *la promozione di corsi di formazione e programmi a supporto dell'imprenditorialità* (1,9) e *la citazione dell'attività imprenditoriale nella mission dell'IRCCS* (1,7).

**Figura 8.9 - Supporto ai ricercatori negli IRCCS
(1 = poco importante; 5 = molto importante)**



Con riferimento al processo di valorizzazione della ricerca, gli IRCCS offrono supporto ai propri ricercatori (figura 8.9) prevalentemente nella negoziazione con i soggetti esterni (3,4), nell'identificazione delle opportunità di business (3,0), nelle attività di licensing (2,9) e nella definizione del business plan (2,6). Il supporto minore è fornito nella creazione di imprese start-up (2,1), dopo che la spin-off è stata costituita (2) e nella creazione di spin-off (1,9).

8.3.2. 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 all'anno 2014, anno in cui erano impiegate 21 unità totali, mentre il numero medio raggiunge il valore massimo nel 2016, con circa 2 unità. (tabella 8.5). 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 8.4).

Tabella 8.4 – Addetti agli UTT per classi (n=13)³⁷

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

Tabella 8.5 – Risorse umane totali negli UTT per anno

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

Relativamente alla formazione del personale degli UTT che si occupa di valorizzazione della conoscenza è possibile osservare (figura 8.8) 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%).

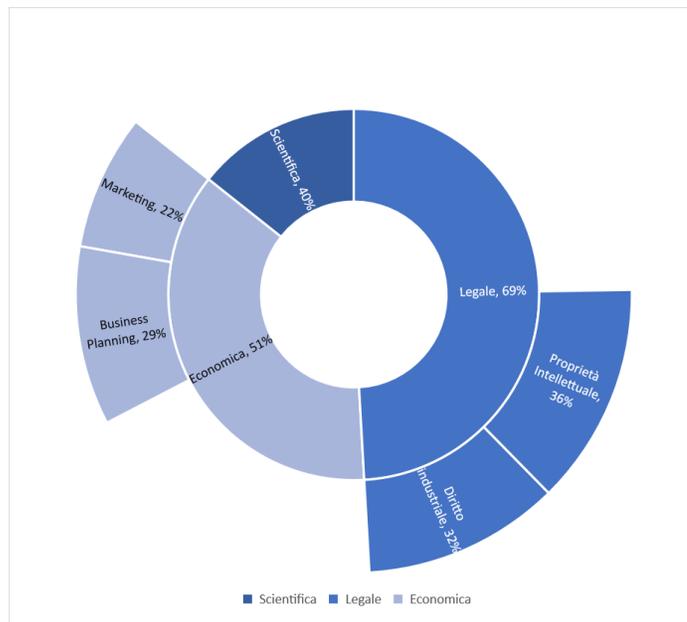
A questi dati si aggiunge il personale degli IRCCS che non hanno un UTT dedicato, ma che comunque dedicano risorse umane alle attività di trasferimento tecnologico. Il numero medio del personale rimane stabile nel triennio esaminato (tabella 8.6).

Tabella 8.6 – Risorse umane dedicate al TT non strutturate in ufficio

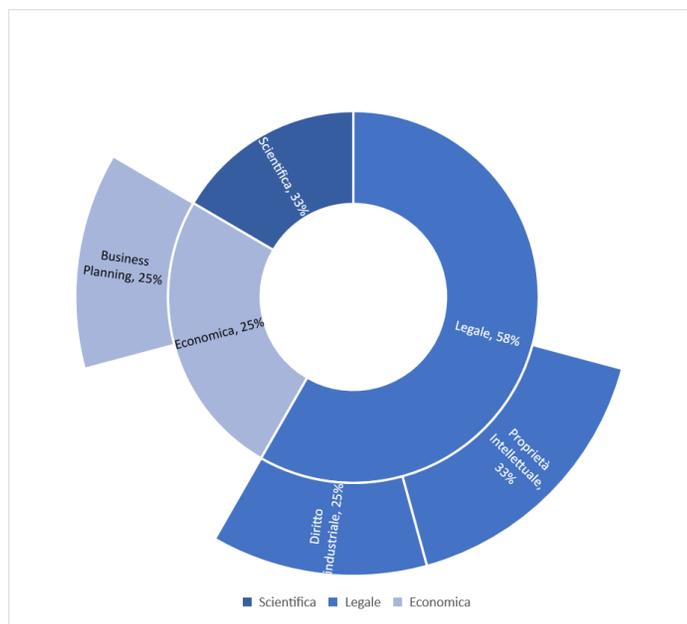
	2014	2015	2016
Risorse umane totali negli IRCCS senza UTT	13,1	13,1	12,1
<i>Media</i>	<i>0,9</i>	<i>0,9</i>	<i>0,9</i>

³⁷ 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.

Figura 8.10 - Formazione del personale negli UTT degli IRCCS (n=13)



Analizzando le competenze in dettaglio (figura 8.10), 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 8.11 - Formazione del personale non organizzato in UTT che si occupa di TT

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 8.11).

8.3.3 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 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.

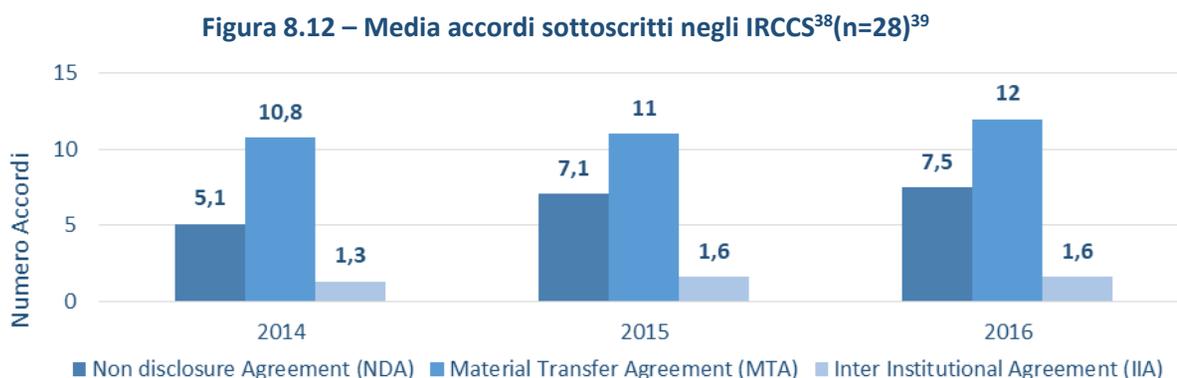
Il numero complessivo di invenzioni identificate (*invention disclosure*) è aumentato nel corso del tempo. Infatti, il valore raggiunge il suo massimo nel 2016, con 117 invenzioni identificate. Anche la media annuale è lievemente aumentata rispetto ai valori del 2015. In media oggi si stipulano 4,9 accordi di riservatezza annui (tabella 8.7).

Tabella 8.7 - Invention disclosure negli IRCCS

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

Così come in ambito universitario, anche nel contesto sanitario gli strumenti di valorizzazione della conoscenza sono rappresentati dagli accordi confidenziali ("*non disclosure agreement*"), dagli accordi per il trasferimento di materiale ("*material transfer agreement*") e dagli accordi quadro tra istituti ("*inter institutional agreement*"). I *non disclosure agreement (NDA)*, a differenza dell'*invention disclosure*, sono accordi scritti insieme agli inventori ogni qual volta si decide di condividere con soggetti terzi l'invenzione. Gli *inter institutional agreement (IIA)* sono accordi istituzionali che rappresentano un indice di collaborazione dell'istituto con altri enti. Infine, l'accordo più caratterizzante e strumentale della valorizzazione in ambito traslazionale/clinico è rappresentato dal *material transfer agreement (MTA)*, ovvero un accordo di trasferimento di materiale (es. anticorpi, cellule, plasmidi, etc.) che non consenta la distribuzione dello stesso ed attribuiscono la paternità del materiale a chi trasferisce lo stesso. Questo accordo è fondamentale per riconoscere la proprietà del materiale di origine su cui si possono eventualmente basare nuovi reagenti e/o invenzioni.

In particolare, in figura 8.12 notiamo come il numero medio di NDA è aumentato nel corso degli anni, fino ad arrivare a 7,5 accordi sottoscritti all'anno. Il numero medio di MTA e quello degli IIA è aumentato nel 2015 (rispettivamente 12 e 1,6), e risulta pressoché costante nel 2016.



Non tutte le *invention disclosure* diventano domande di brevetto. Questo perché l'UTT - o altri 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 unicamente sulla base del valore di questi parametri, peraltro importanti.

Il numero delle domande di priorità presentate dagli IRCCS (tabella 8.8) 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 8.8 – Numero di nuove invenzioni brevettate per anno negli IRCCS⁴⁰

	2014	2015	2016
<i>Totale domande negli IRCCS</i>	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
<i>Media domande⁴¹</i>	1,4	1	1,4

³⁸ I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

³⁹ 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.

⁴⁰ 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.

⁴¹ I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

La tabella 8.9 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 8.9 - Domande di brevetto depositate annualmente negli IRCCS (n=49)

	2014	2015	2016
<i>Totale domande</i>	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
Più di 20 domande	0	1	0
Nessuna risposta	25	25	21
<i>Media delle domande</i> ⁴²	0,8	2,5	1,8

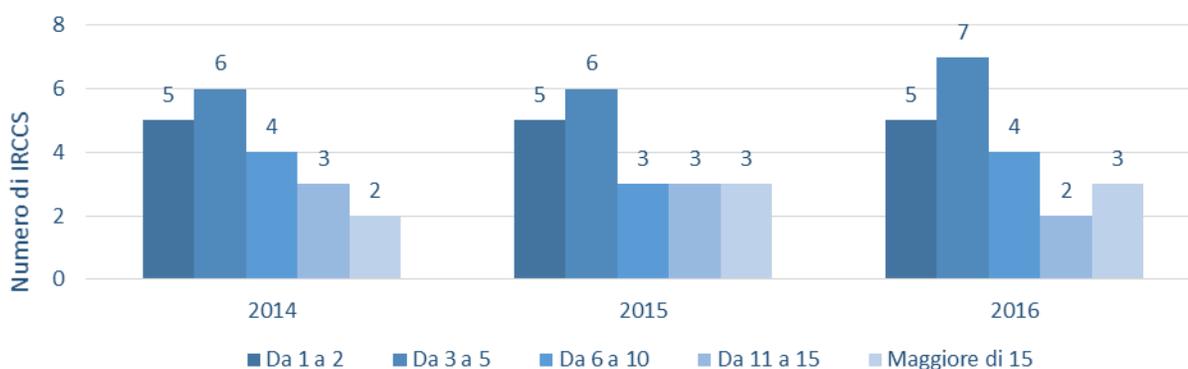
Tale rappresentazione va anche confrontata con il numero annuale di brevetti concessi agli IRCCS. È infatti noto che alla domanda di brevetto può seguire, dopo un certo intervallo temporale, l'effettiva concessione del brevetto. Nella tabella 10 si riporta il numero di concessioni annuali per ciascun anno di riferimento. In particolare, il numero annuale di brevetti concessi (33) e la media dei brevetti concessi (1,5) sono costanti negli anni.

⁴² I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

Tabella 8.10 - Brevetti concessi annualmente agli IRCCS (n=49)

	2014	2015	2016
<i>Totale brevetti concessi</i>	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
<i>Media dei brevetti concessi</i> ⁴³	1,4	1,3	1,5

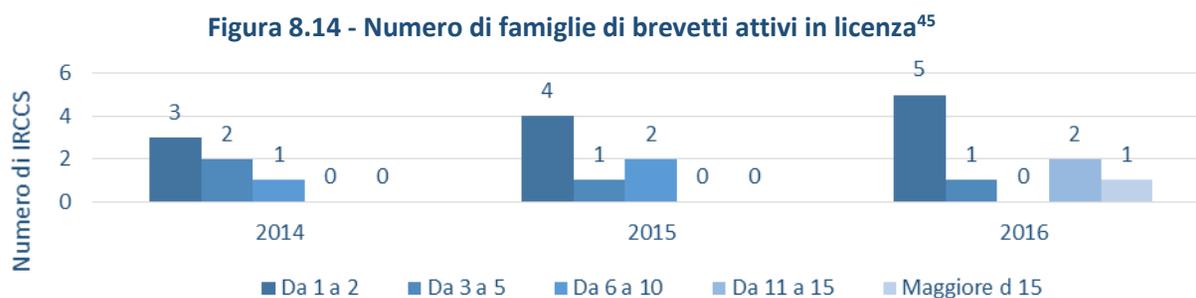
Con riferimento alle famiglie di brevetti attivi al 31.12.2016 è possibile osservare come la maggior parte degli IRCCS abbiano dalle 3 alle 5 famiglie brevettuali attive (figura 8.13). I casi in cui si superano le 15 famiglie attive è aumentato nel corso degli anni, ma è relativo solo a tre IRCCS.

Figura 8.13 - Portafoglio brevetti IRCCS: numero famiglie di brevetti attivi⁴⁴

Il numero delle *famiglie di brevetti attivi in licenza* è aumentato rispetto ai valori del 2015 (figura 8.14). 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.

⁴³ I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

⁴⁴ 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.



La percentuale delle famiglie di brevetti in licenza sul totale del portafoglio (tabella 8.11) è nella maggior parte dei casi superiore al 30%. Tale percentuale è aumentata rispetto all'anno 2015, ma rimane ancora un importante potenziale da valorizzare.

Tabella 8.11 - Percentuale di famiglie di brevetti in licenza sul totale delle famiglie in portafoglio⁴⁶

	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
<i>Nessuna risposta</i>	7	7	6

Il numero delle licenze e/o opzioni attive al 31 dicembre (tabella 8.12) 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 10, in un solo IRCCS tale numero supera le 10 unità.

⁴⁵ 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.

⁴⁶ 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.

Tabella 8.12 - Numero di licenze e/o opzioni attive al 31/12⁴⁷

	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
<i>Totale attive al 31/12</i>	<i>30</i>	<i>39</i>	<i>43</i>

⁴⁷ 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.

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, mecatronica, 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 Alta Tecnologia 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 dello 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 tibiotalare '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 dello IOR. In seguito a sistematiche prove al computer ed 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 dello 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 di 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.

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 di brevetti stipulati nell'anno (tabella 8.13) 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 8.13 - Numero di contratti di cessione stipulati nell'anno⁴⁸

	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
<i>Totale contratti di cessione</i>	5	2	11

L'ammontare della spesa per la protezione della proprietà intellettuale è rappresentato 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 che gli IRCCS rispondenti hanno complessivamente speso circa un milione di Euro, per un importo medio pari circa a 38 mila Euro per IRCCS. In tabella 14 è possibile osservare una panoramica delle spese sostenute dagli IRCCS inclusi nel panel considerato. Nel 2016, la maggior parte dei rispondenti (12), ha sostenuto una spesa complessiva non superiore ai 15 mila Euro; 5 rispondenti hanno sostenuto una spesa complessiva tra 15 e 30 mila Euro e solo in un caso la spesa sostenuta supera i 100 mila euro.

⁴⁸ 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.

Tabella 8.14 - Ammontare della spesa per la protezione della PI⁴⁹

	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
<i>Spesa totale (in migliaia di Euro)</i>	<i>731,4</i>	<i>655</i>	<i>1.023</i>
<i>Spesa media⁵⁰ (in migliaia di Euro)</i>	<i>30,5</i>	<i>27,2</i>	<i>37,8</i>

A fronte dei costi sostenuti per la tutela della PI, sono state analizzate le entrate della valorizzazione, che sono state suddivise in cinque categorie: licenze stipulate nell'anno, licenze attive complessive, cessione brevetti, ricerca collaborativa, ricerca e consulenza (figura 8.15).

Le *entrate da licenza stipulate nell'anno* sono diminuite nel triennio, sebbene le licenze stipulate nell'anno siano rimaste costanti nel numero (circa 16 nuove licenze stipulate/anno). 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). In questo caso nel triennio esaminato, i numeri dei contratti di licenza attivi sono in costante crescita: da 30 contratti attivi nel 2014 si arriva a 43 contratti attivi nel 2016. Questi dati evidenziano l'importanza dell'attività di negoziazione dei termini contrattuali delle licenze, che spesso diverge in contratti di licenza molto diversi tra loro in termini di importi e scadenze temporali concordate. Questa variabilità potrebbe spiegare la diminuzione delle entrate alla luce di un aumento di licenza attive negli Istituti.

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 mila Euro.

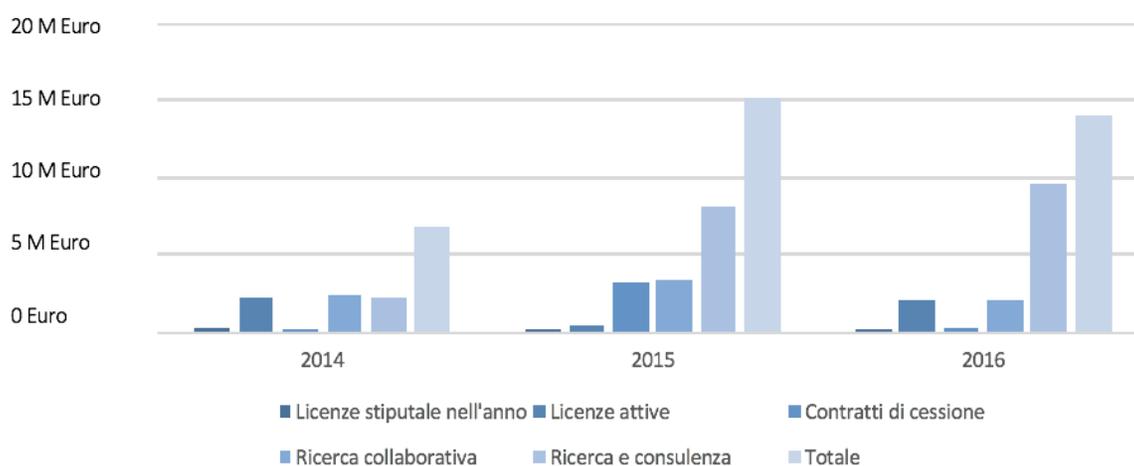
Nell'analisi si considerano anche le entrate da ricerca. Tali entrate, suddivise in ricerca collaborativa e ricerca e consulenza, sono state incluse in quanto considerate punto di forza specifico del trasferimento tecnologico negli IRCCS. La *ricerca collaborativa* si ha quando l'istituto

⁴⁹ 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.

⁵⁰ I valori medi sono calcolati sulla base dei valori non nulli.

propone l'idea da sviluppare, ma non possiede le risorse economiche necessarie. In questo caso si identifica un partner industriale. 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 sinergizzano le diverse competenze, 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 costantemente dal 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.

Figura 8.15 - Entrate delle attività di TT negli IRCCS⁵¹



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
Totale	6.750,3	15.141,3	14.011,2

⁵¹ 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.

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.

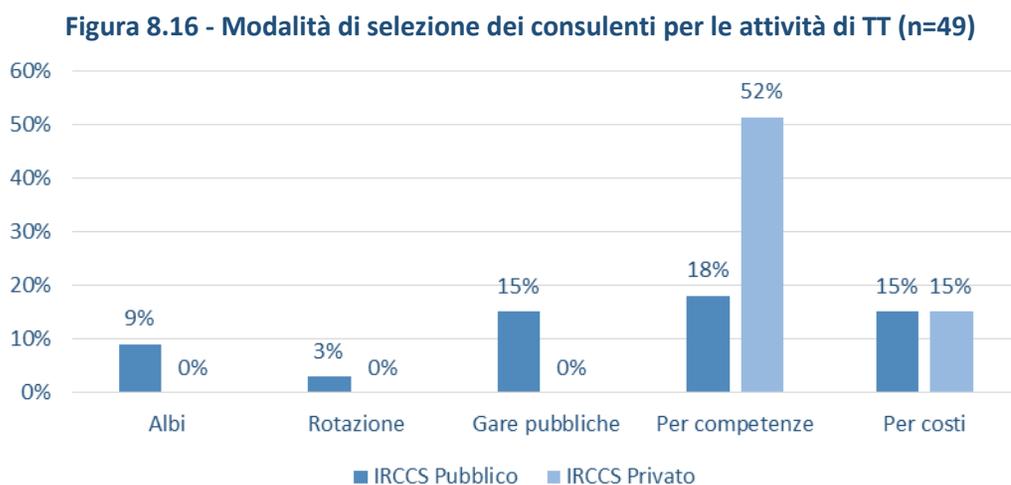
Il progetto di ricerca siglato tra Heinz e IEO fa parte di un ampio programma di studi che Heinz sta sostenendo da anni presso il suo centro di eccellenza italiano, in collaborazione con numerosi enti di ricerca, con l'obiettivo di studiare e sviluppare alimenti funzionali. I risultati vedranno applicazioni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

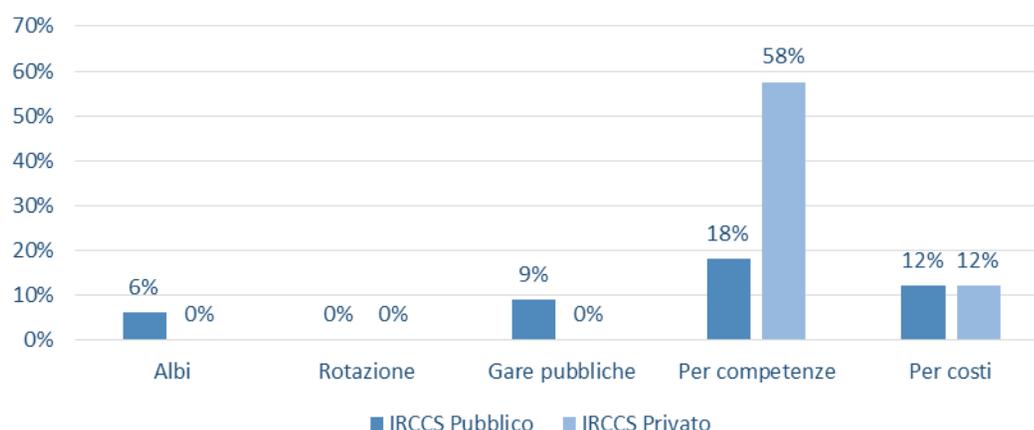
I risultati dello studio, brevettati e successivamente pubblicati nel 2014 su PLOS ONE, hanno rappresentato il primo traguardo della collaborazione scientifica che ha visto coinvolti un team integrato di ricercatori di IEO, guidati dalla Prof.ssa Maria Rescigno, immunologa riconosciuta a livello internazionale, 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.

I consulenti che affiancano le attività di trasferimento tecnologico rappresentano un importante attore per gli IRCCS; essi infatti fanno assistenza nelle attività di valorizzazione attraverso 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

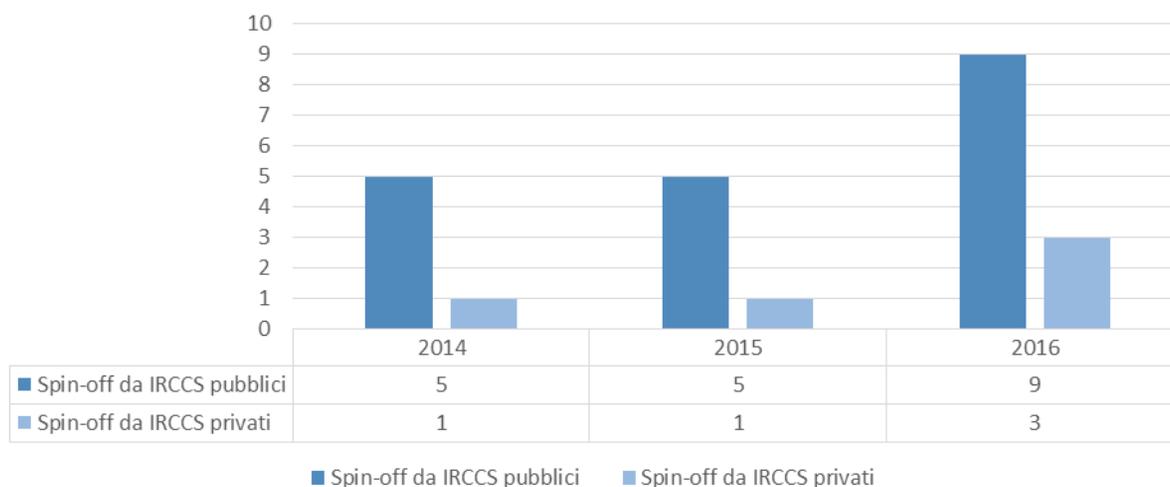
8.16) avviene per la maggior parte degli IRCCS, indipendentemente dalla natura pubblica o privata, per *competenze*; per queste modalità, le percentuali risultano essere del 52% per gli IRCCS privati e del 18% per gli IRCCS pubblici. Ulteriore modalità di selezione dei mandatarî brevettuali negli IRCCS privati è per *costi* (15%). Per quanto riguarda gli IRCCS pubblici, oltre per *competenze* e *costi*, la selezione dei mandatarî brevettuali avviene per *gare pubbliche* nella stessa intensità (15%) e in misura minore per *albi* (9%) e *rotazione* (3%).



Anche le modalità di selezione dei *consulenti legali* (figura 8.17) 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 8.17 - Modalità di selezione dei consulenti legali che affiancano attività di TT (n=49)

8.3.4 La valorizzazione attraverso le imprese spin-off

Figura 8.18 - Numero di spin-off attive negli IRCCS (n=49)

Un'altra modalità di valorizzazione dei risultati della ricerca è la creazione di imprese spin-off. Negli IRCCS da 6 imprese spin-off costituite nel 2014, si è passati a 12 costituite nel 2016. Tra gli IRCCS, risultano più attivi in questo campo quelli pubblici (figura 8.18).

È stata anche 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 il numero rimane costante all'unità.

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 della 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 prevederà soprattutto partnership con piccole aziende di settore e realtà medio-grandi già consolidate.

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 uno dei primi – forse il primo - spin-off italiano compartecipato 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. La 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 sull'attività di 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 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 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, successivamente 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 della 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.

8.4. 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, la Fondazione Pascale di Napoli e l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna.

8.4.1 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.

8.4.2 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 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 startup innovative create per valorizzare alcune famiglie di brevetti del portafoglio di Fondazione.

8.4.3 Istituto Tumori “Fondazione G. Pascale” di Napoli

L'Istituto Nazionale Tumori "Fondazione G. Pascale", con sede legale ed operativa a Napoli, è il maggiore Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Oncologico del Mezzogiorno, centro di riferimento per la rete oncologica nazionale e regionale, ponendosi all'avanguardia nella prevenzione, diagnosi e cura delle malattie oncologiche.

L'INT Pascale promuove e realizza attività di ricerca innovativa, orientata a migliorare le possibilità di diagnosi e cura dei tumori. Nell'obiettivo di fornire un'assistenza moderna e completa, che utilizzi al meglio le attuali conoscenze scientifiche in campo oncologico, si sta sviluppando con particolare impegno la messa a punto di percorsi di diagnosi e cura multidisciplinari, che consentano di realizzare programmi integrati e coordinati tra i diversi specialisti.

L'INT Pascale 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.

L'organizzazione dell'Istituto è ispirata al modello dei “Comprehensive Cancer Center” statunitensi, ossia come “Centri di Eccellenza in Oncologia (CEO)”, così come definiti dalla delibera della Regione Campania 288/2003; tali centri differiscono dagli altri più che per la qualità delle prestazioni che forniscono, per la tipologia delle stesse.

L'obiettivo che l'Istituto intende raggiungere è che tutti i centri che operano sul territorio regionale erogano "prestazioni eccellenti", qualunque sia il loro livello.

Tale modello prevede la seguente organizzazione dei vertici aziendali:

- Direzione Generale;
- Direzione Scientifica;
- Consiglio di Indirizzo e Verifica;
- Direzione Sanitaria Aziendale;
- Direzione Amministrativa Aziendale.

Il modello organizzativo inoltre prevede una struttura Dipartimentale, a sua volta articolata in Strutture semplici e complesse. In particolare prevede:

n.1 Dipartimento Professionale Tecnico ed Amministrativo;

n.1 Dipartimento di Ricerca;

n. 1 Dipartimento di Direzione Sanitaria, Farmacia e qualità della Vita;

n. 9 Dipartimenti d'Organo.

La direzione scientifica rappresenta negli IRCCS il centro di promozione, coordinamento, gestione e sviluppo della ricerca scientifica biomedica, finanziata da soggetti pubblici e privati sia in ambito regionale che nazionale ed internazionale.

Nell'ambito del fine primario della promozione ed organizzazione della ricerca scientifica, la direzione scientifica si prefigge tra i propri compiti anche quello di proteggere l'attività inventiva dei propri ricercatori, supportando il processo di brevettazione dei risultati delle loro ricerche e lo sfruttamento delle invenzioni. Inoltre, insieme alla direzione strategica, si propone di individuare ed organizzare all'interno dell'Istituto modalità efficienti per la valorizzazione dei diritti di utilizzazione dell'innovazione tecnologica, anche in collaborazione con altri soggetti pubblici o privati.

L'Ufficio per il Trasferimento Tecnologico (UTT), istituito con DDG n. 579 del 02/07/2012, in sede di approvazione del Regolamento Brevetti del Pascale, fornisce assistenza ai ricercatori del medesimo nel processo di brevettazione delle scoperte scientifiche e incentiva le attività legate alla valorizzazione economica dei risultati della ricerca ed al trasferimento tecnologico.

Presieduto dal direttore scientifico e coadiuvato dalla Commissione Tecnica Brevetti, l'UTT è coordinato da un "manager" nominato dal direttore generale, su indicazione del direttore scientifico, che ha il compito di supportare i ricercatori nell'attivazione delle procedure interne di cessione dei brevetti al Pascale e fungere da punto di contatto tra inventori e società di consulenza brevettuale esterna per finalizzare il deposito del brevetto (Italia, Europa e PCT).

Nel biennio 2014-2015, oltre al mantenimento di un brevetto italiano e al deposito di ulteriori due brevetti, l'UTT ha seguito tutte le procedure interne amministrative ed esterne con i mandatarî preposti, relative alle relative estensioni in Europa e PCT (USA).

L'UTT si occupa attivamente di sensibilizzare i ricercatori in merito alla tutela della proprietà intellettuale e alla creazione di impresa (spin-off), coinvolgendo partner istituzionali, consorzi, e consulenti esperti del settore brevettuale, in collaborazione con i quali sono stati effettuati

incontri di aggiornamento per i ricercatori, in sede e on-line. Sono inoltre state curate collaborazioni strategiche ed iniziative congiunte nel campo dell'innovazione e del trasferimento tecnologico: l'UTT ha promosso la stipula di convenzioni e protocolli di intesa (si segnala per il 2014 quella con il Parco scientifico e tecnologico dell'Area metropolitana di Napoli e Caserta). Per la valorizzazione dei brevetti l'UTT ha favorito incontri con enti ed imprese interessate ad avviare partnership per sviluppi futuri, mettendo in contatto i ricercatori con i soggetti interessati ed approntando i relativi documenti, in collaborazione con l'ufficio legale e quello amministrativo. Infine, l'UTT segue la partecipazione del Pascale a spin-off di ricerca. Tra queste si segnalano n. 2 spin-off cui il nostro Istituto ha aderito nel 2014 e nate con il supporto di finanziamenti MIUR.

8.4.4 L'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, meccatronica, 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 Alta Tecnologia 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).

8.5. Conclusioni

I dati raccolti sulle attività di trasferimento tecnologico nei 49 IRCCS e 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 potenziato e inquadrato nell'organigramma dell'istituto.

L'Ufficio di Trasferimento Tecnologico rappresenta una struttura primaria di riferimento per i processi di tutela e valorizzazione dei risultati della ricerca clinica anche negli IRCCS. L'UTT è il principale punto di contatto per il ricercatore, per l'industria e per l'istituto stesso; coordina e gestisce le complesse attività sottese al trasferimento tecnologico. E' sicuramente auspicabile un coordinamento centrale di governance che promuova e indirizzi le attività di TT a livello regionale e nazionale, ma non si può prescindere dall'attività *in loco* svolta dagli UTT.

Questa premessa pone al centro delle nostre riflessioni anche l'importante tema della formazione. La maggior parte del personale addetto al trasferimento tecnologico negli IRCCS non ha una formazione economica-manageriale o scientifica 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 “Exploiting Innovation in Healthcare”, settembre 2017; TT School del Ministero della Salute per ricercatori IRCCS, ottobre 2017), che possano consentire non solo di acquisire delle conoscenze e competenze necessarie ad affrontare le problematiche

giornaliere, ma permettano anche lo scambio di *best practice* tra i diversi istituti. Inoltre, è opportuno ricordare come i processi di trasferimento tecnologico richiedano tempi e risorse economiche dedicate prima di poter raggiungere la maturità e creare un volano virtuoso di successo. Si osserva dai dati raccolti nella survey che gli istituti che svolgono attività di trasferimento tecnologico da almeno dieci anni sono gli stessi che hanno raggiunto i migliori risultati in termini di brevettazione e stipula di collaborazioni. In aggiunta, non deve essere trascurato il potenziale per implementare l'attività imprenditoriale con il coinvolgimento dei ricercatori IRCCS i quali, tuttavia, spesso si trovano ancora piuttosto lontani dal tema dell'autoimprenditorialità. I numeri delle imprese spin-off 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, misurabile con più rilevanza da parametri come le attività, le buone pratiche poste in essere e l'impatto che queste generano sulla società nel medio-lungo termine.

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 ad iniziare dall'effettiva possibilità per il personale strutturato e precario degli IRCCS di rendersi protagonista di percorsi imprenditoriali, 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 istituti. Peraltro, la dimostrazione dell'importanza di tali temi è anche data dalla organizzazione 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 istituzioni sanitarie di varia natura fra cui gli IRCCS, negli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e nelle università. Si tratta infatti di persone ed istituti 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 da incentivare, per esempio, contemplando l'accesso degli IRCCS a programmi di Proof-of-Concept. 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.

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 (Rey-Rocha, J. e López-Navarro, I. 2013). 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. 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. È indispensabile proseguire un confronto a regia coordinata, capitalizzando l'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 EPR e Sistema Sanitario, rilanciando la creazione di sinergie fra funzioni di assistenza, ricerca, formazione ed innovazione.

APPENDICE AL CAPITOLO 8

Alcune considerazioni in merito al trasferimento tecnologico in ambito Life science

Il presente rapporto ha ampliato la ricognizione sulla capacità di trasferire tecnologia anche da parte degli IRCCS, (si veda cap. precedente). Relativamente a tale ambito di attività, quello delle scienze della vita, vengono di seguito proposte alcune considerazioni più generali e valutazioni dei punti di forza e di debolezza nella collaborazione fra università-impresa, nel conseguente sfruttamento delle invenzioni all'interno del suddetto settore, nella capacità di esprimere nuova impresa e nella rilevanza che assumono alcuni attori del sistema, oltre agli UTT, come le clinical research organization.

A.1 Un quadro d'insieme del settore life science

In controtendenza con la crisi economica in atto, negli ultimi anni si è registrato un notevole incremento delle imprese Biotech. L'industria delle scienze della vita (life science) si sviluppa partendo dalle infinite applicazioni della biologia e rappresenta uno dei settori più innovativi, avente un ruolo strategico anche semplicemente nell'aprire 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 "BioInItaly" ed il successivo aggiornamento 2017.

Dal rapporto⁵² 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.

⁵² 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.

Il settore è, inoltre, caratterizzato da alti tassi di sviluppo in termini di numero di imprese, capitalizzazione, quantità 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 Paese⁵³.

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 dichiara che "biotecnologia è l'insieme delle conoscenze che consentono di utilizzare sistemi biologici, organismi⁵⁴ viventi o loro derivati per ottenere o modificare prodotti e processi al fine di usi specifici".

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"⁵⁵.

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".

⁵³ 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 Assobiotech, Servizio Industria e Associazioni Imprenditoriali della Direzione Committenza dell'ENEA, Novembre 2016.

⁵⁴ 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.

⁵⁵ 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.

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, di generare applicazioni in numerose discipline scientifiche e tecniche, fortemente innovativo e in continua evoluzione, 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 positive⁵⁶.

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 dalle medesime 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 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.

⁵⁶ In generale, si calcola che gli investimenti nella ricerca biomedica portino a un ritorno medio pari al 39% (EMRC, White Paper, 2011).

Su fronte biomedicale invece i dati pubblicati da Assobiomedica⁵⁷ 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, 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 impegnate nella R&S biotech⁵⁸, 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 a questo tipo di ricerca, 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'intero 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 nazionale d'impresa ed è costituito da aziende di micro o di piccola dimensione, una percentuale che sale al 90% quando si considerano le sole aziende dedicate alla R&S biotech, che costituiscono, quindi, l'elemento trainante dell'intero settore.

⁵⁷ Aggiornamento 2016.

⁵⁸ 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.

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.

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 frequenti nelle start-up del settore, si trovano le biotecnologie (19%) e l'ICT (18%).

In conclusione, nonostante la bassa rilevanza, nel panorama nazionale, dei settori ad alta intensità di ricerca, 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 sulla creazione 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 farebbero proprie 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 dell'innovazione 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'allevamento⁵⁹, le imprese che operano nella ricerca sulla genomica e la proteomica, invece, indicano i rapporti con le istituzioni di ricerca pubblica, come prioritari⁶⁰ sebbene nel settore della salute umana siano più sviluppati processi di *open innovation* con l'acquisizione di brevetti da altre organizzazioni⁶¹.

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, oltre che nella definizione di strategie ad hoc per l'ingresso in mercati molto specifici.

⁵⁹ Rilevanti o molto rilevanti rispettivamente nell'82% e nel 91% dei casi.

⁶⁰ Per oltre il 73%.

⁶¹ Circa il 30% dei rispondenti.

Gli effetti dimensionali si fanno sentire, anche, rispetto al ruolo attribuito alle collaborazioni con le Istituzioni pubbliche di ricerca⁶², poiché al crescere della dimensione cresce di conseguenza l'autonomia⁶³, 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, snelle 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 accademiche solo nel 24% dei casi⁶⁴. 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 innovazione⁶⁵, che vede percentuali che si attestano intorno al 50% sia per le imprese più piccole che per quelle più grandi⁶⁶. 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%,⁶⁷ 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.

⁶² Rilevante per il 54% delle aziende con meno di 50 addetti e solo per il 47% di quelle di maggiori dimensioni.

⁶³ 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.

⁶⁴ Quota che sale al 37,5% nel caso di quelli industriali

⁶⁵ 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%).

⁶⁶ Con un leggero sorpasso percentuale per quelle di più piccole dimensioni.

⁶⁷ Le altre coperture finanziarie riguardano l'autofinanziamento per il 61% e il capitale di debito per il 17,5%.

Ovviamente la relativa maturità del settore complica la raccolta finanziaria da parte degli investitori in capitale di rischio⁶⁸.

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.

A.2 Dalla ricerca al mercato: la valorizzazione dei *clinical device*

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 challenging. 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 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 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

⁶⁸ La partecipazione di *Venture Capital* (VC) o *Private Equity* (PE) al capitale sociale risulta ancora molto marginale.

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 e 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. E' un processo lungo, in alcuni casi trascorrono 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, ed 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 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 all'R&D 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 sotto finanziata, 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 ed 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 ed 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/mit4ls2017).

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 dedicate 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.)⁶⁹. 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).

Quale è il contributo che l'università può dare per favorire questa interazione virtuosa? Certo è importante creare una cultura condivisa tra i ricercatori, facendo formazione e comunicando l'importanza di questa interazione accademia-industria. Questa attività, spesso già intrapresa dagli uffici di trasferimento tecnologico, probabilmente da sola non basta. E' indispensabile creare i

⁶⁹ [Report Market&MarketTM]

presupposti per cui i ricercatori possano sviluppare i loro risultati, portandoli a un TRL tale da poter essere più appetibili per il mondo industriale, in modo da rendere possibile l'avvio dell'interazione. Una strategia potrebbe essere quella di creare dei fondi per il "proof of concept", cioè fondi interni dedicati a favorire lo sviluppo di quei risultati della ricerca, tutelati dal punto di vista della proprietà intellettuale.

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 sull'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.

A.3 Il ruolo degli IRCCS e delle CRO nei clinical trial

Nel corso degli ultimi decenni, il settore biofarmaceutico è stato caratterizzato da una serie di cambiamenti radicali che lo hanno reso uno scenario particolarmente interessante per analizzare i processi evolutivi nei modelli di innovazione, con il passaggio accelerato da modelli di "closed innovation" a quelli di "open innovation".

Il principale fattore scatenante di 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 ricerca e sviluppo sono aumentati notevolmente: nel decennio 2000-2010 rappresentano il 16% delle vendite del settore con un incremento del 60% rispetto al decennio precedente. 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 a oltre 2,5 miliardi di dollari di oggi (The European House – Ambrosetti, 2015).

Una delle risposte fondamentali a questa dinamica dei costi 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". Da una 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 bio farmaceutico.

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 bio-farmaceutiche 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 trend di crescita annuale che negli ultimi anni ha superato il 15% (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 CRO⁷⁰.

Dal punto di vista della struttura, il settore è piuttosto frammentato. Accanto a pochi world champion che hanno un peso specifico considerevole (Quintiles, Covance, Pharmaceutical Product Development (PPD), Parexel, Icon Clinical (ICON), Charles River Laboratories (CRL), MDS, Kendle, PRA International, InVentiv Health Clinical, 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 8 CRO controllino non più del 40% del mercato globale e questo 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

⁷⁰ (GBI Research, 2012)

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 (Contract Research Organization)** 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 nazionale⁷¹.

In particolare, un ruolo di primo piano è svolto dagli ospedali universitari e dagli IRCCS, i cui studi clinici si avvantaggiano di uno dei punti di forza del Paese nel panorama internazionale: il sistema sanitario nazionale.

Gli IRCCS come descritto nel capitolo precedente, 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. Attualmente sono 49 gli IRCCS presenti sul territorio nazionale, di cui 21 pubblici e 28 privati.

La maggior parte di essi sono localizzati nelle regioni settentrionali con una forte concentrazione in Lombardia. Negli IRCCS lavorano circa 10.000 ricercatori che negli ultimi tre anni hanno realizzato circa 300 trials clinici⁷².

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

⁷¹ (The European House Ambrosetti, 2016a)

⁷² (The European House – Ambrosetti, 2016b)

ricerca condotta sulle 96 CRO presenti in Italia⁷³ censite nell'Undicesimo Rapporto Nazionale sui trial clinici dei prodotti 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, quasi 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 2 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 4 anni sono quelli della Farmacovigilanza (27,3%) e quelli della fornitura di piattaforme digitali e-clinical (22,7%), ovvero di piattaforme informatizzate per la gestione delle sperimentazioni cliniche.

Quanto alle tipologie 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. E' 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 5 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

⁷³ Parente et al. (2015).

Università e i Centri di ricerca pubblici/privati. I nostri dati hanno rivelato, infatti, che negli ultimi 5 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 scientifica⁷⁴.

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 di condivisione e open innovation.

⁷⁴ Bonaccorsi e Daraio (2007).

G. Bibliografia

- Ambos, T.C., Mäkelä, K., Birkinshaw, J., D'Este P. (2008) When Does University Research Get Commercialized? Creating Ambidexterity in Research Institutions. *Journal of Management Studies*, vol. 45, issue 8, 1424-1447.
- Åstebro, T., Bazzazian, N., (2011) Universities, entrepreneurship and local economic development, in Fritsch M. (eds.), *Handbook of Research on Entrepreneurship and Regional Development*, Cheltenham, UK and Northampton, MA, USA: Edward Elgar.
- Åstebro, T., Bazzazian, N., & Braguinsky, S. (2012) Startups by recent university graduates and their faculty: Implications for university entrepreneurship policy. *Research Policy*, 41(4), 663-677.
- Blackford, B., Sebor, T., Whitehill, T. (2009) The Effects of Collegiate Entrepreneurship Education on Post-graduation Startup of New Ventures: A First Look. *International Review of Entrepreneurship*, vol. 7, issue 3, 1-26.
- BOARDMAN, C., Bozeman, B. (2007) Role strain in university research centers, *The Journal of Higher Education*, 78 (4), 430-463.
- 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).
- Chesbrough H. (2003a) *Open Innovation*. Harvard University Press: Cambridge, MA.
- Colombo, M.G., Piva, E. (2012) Firms' genetic characteristics and competence enlarging strategies: A comparison between academic and non-academic high-tech start-ups. *Research Policy* 41(1), 79-92.
- Consoli D. e Mina A. (2009) An evolutionary perspective on health innovation systems, *J. Evol. Econ.* (19 (2)), p. 297–319.
- Ferrante, F., Federici, D., Parisi, V. (2018) The entrepreneurial engagement of Italian university students: some insights from a population-based survey. In corso di pubblicazione.
- 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.
- Georg Von Graevenitz, Dietmar Harhoff, Richard Weber (2010) The Effects of Entrepreneurship Education. *Journal of Economic Behavior and Organization*, Elsevier, 76 (1), pp.90.

- Harris, M.L., Gibson, S.G. (2008) Examining the entrepreneurial attitudes of US business students. *Education + Training*, vol. 50 issue: 7, 568-581.
- Hassan R.A., Wafa, S.A. (2012) Predictors towards entrepreneurial intention: A Malaysian case study. *Asian Journal of Business and Management Sciences*, vol. 1, issue 11, 01-10.
- J. Vanevenhoven, E. Liguori (2013) The impact of entrepreneurship education: Introducing the entrepreneurship education project, *Journal of Small Business Management*, 51, pp. 315-328.
- 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.
- Maresch, D., Harms, R., Kailer, N., & Wimmer-wurm, B. (2016) The impact of entrepreneurship education on the entrepreneurial intention of students in science and engineering versus business studies university programs. *Technological Forecasting & Social Change*, 104, pp. 172–179.
- 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 (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
- 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
- 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
- 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
- Mitra J., and Matlay H. (2004) The Internationalisation Efforts of Growth Oriented Entrepreneurs Lessons from Britain, in H. Etmad (de.), *International Entrepreneurship: The Globalisation of SMEs: Orientation, Environment and Strategy*, Cheltenham: Edward Elgar.

- O'Shea, R.P., Allen, T.J., Chevalier, A., Roche, F., (2005) Entrepreneurial orientation, technology transfer and spinoff performance of U.S. universities. *Research Policy* 34, 994–1009.
- 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.
- Powers, J.B., McDougall, P.P., (2005) University start-up formation and technology licensing with firms that go public: a resource-based view of academic entrepreneurship. *Journal of Business Venturing* 20, 291–311.
- Ramaciotti, L. and Rizzo, U., (2015) 'The Determinants of Academic Spin-off Creation by Italian Universities', *R and D Management*, 45, 501–514.
- Rapporto 2016 Assobiomedica, produzione, ricerca ed innovazione nel settore dei dispositivi medici in Italia.
- 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 española de documentación científica*.
- Roberts, E., e Malone, D. (1996) Policies 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.
- Sánchez, J. C. (2011) University training for entrepreneurial competencies: Its impact on intention of venture creation. *International Entrepreneurship Management Journal*, vol. 7, issue 2, 239-254.
- Saridakis G., et al., (2016) Exploring the relationship between HRM and firm performance: A meta-analysis of longitudinal studies, *Human Resource Management Review*.
- Saridakis G., et al., (2016) Exploring the relationship between HRM and firm performance: A meta-analysis of longitudinal studies, *Human Resource Management Review*
- Shane, S. (2004) *Academic entrepreneurship: University spinoffs and wealth creation*. Cheltenham: Edward Elgar Publishing.

- Siegel D.S. and Wright, M. (2015) University technology transfer offices, licensing, and start-ups, in the Chicago handbook of university technology transfer and academic entrepreneurship, Al Link, Donald S. Siegel, and Mike Wright (eds.), Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Souitaris, V., S. Zerbinati, and A. Al-Laham (2007) Do entrepreneurship programmes raise entrepreneurial intention of science and engineering students? The effect of learning, inspiration and resources. *Journal of Business Venturing* 22 (4): 566-591.
- Stamboulis, Y., & Barlas, A. (2014) Entrepreneurship education impact on student attitudes. *The International Journal of Management Education*, 12(3), 365-373.
- 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. 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.