

Ricerca e sperimentazione clinica: il caso della AOU delle Marche

Luca Del Bene, Vania Carignani, Antonio D'Andreamatteo*

La sperimentazione è una attività chiave attraverso la quale l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (AOU delle Marche) realizza la propria missione e si posiziona come centro di riferimento regionale e nazionale. Nel triennio 2022-2024 sono stati condotti 569 studi sperimentali, di cui il 39% "profit" e il 61% "non profit", con una tendenza in crescita. Le discipline più coinvolte includono l'oncologia, l'ematologia e la cardiologia, sebbene l'attitudine alla ricerca sia trasversale alle diverse discipline mediche e chirurgiche. La realizzazione della ricerca implica il coinvolgimento di personale specializzato e interdisciplinare, con un ruolo determinante della Farmacia Ospedaliera nella gestione dei farmaci e dispositivi sperimentali, per la quale sono stati sviluppati software specifici. Nonostante i risultati, persistono sfide amministrative e burocratiche, legate principalmente alla carenza di personale di supporto dedicato dovuta a vincoli normativi sul personale. L'obiettivo strategico è rafforzare la ricerca non profit e costituire un pool di risorse umane sanitarie e di supporto dedicate.

* Luca Del Bene, Dipartimento di Management, Facoltà di Economia "G. Fuà", Università Politecnica delle Marche.

Vania Carignani, Direttore SC Programmazione e controllo di gestione, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Antonio D'Andreamatteo, Università degli Studi "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara.

Parole chiave: ricerca, sperimentazioni cliniche, trial clinici.

Research and Clinical Trials in AOU Marche

Clinical experimentation is a crucial activity through which the Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (AOU delle Marche) achieves its mission and establishes itself as a regional and national reference centre. During the three-year period from 2022 to 2024, 569 experimental studies were conducted, of which 39% were 'profit' and 61% were 'no profit', reflecting a growing trend. The most involved disciplines include oncology, haematology, and cardiology, although the inclination for research extends across various medical and surgical fields. Conducting research necessitates the participation of specialised and interdisciplinary personnel, with a crucial role played by the Hospital Pharmacy in managing experimental drugs and devices, for which specific software has been developed. Despite the positive outcomes, administrative and bureaucratic challenges persist, primarily related to the shortage of dedicated support staff due to regulatory constraints on personnel costs. The strategic objective is to strengthen no-profit research and establish a pool of dedicated health-care and support human resources.

Keywords: research, clinical trials.

S O M M A R I O

1. Ricerca e sperimentazioni cliniche. Introduzione
2. Alcuni dati
3. Possibili aree di miglioramento

Articolo sottomesso: 14/05/2025,
accettato: 06/06/2025

1. Ricerca e sperimentazioni cliniche. Introduzione

L'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (AOU delle Marche) è un'Azienda ospedaliera integrata con l'Università Politecnica delle Marche, la cui missione è quella di rispondere alla domanda di salute fisica, psichica e sociale degli assistiti, garantendo altresì appropriatezza, sicurezza, qualità ed efficienza delle prestazioni e delle cure anche mediante un progressivo sviluppo della ricerca in ambito clinico e biomedico. Essa, oltre ad essere sede dell'unico DEA di II livello della Regione Marche, opera all'interno della rete regionale per patologia come HUB e si rapporta con i presidi ospedalieri spoke per garantire continuità assistenziale e qualità delle cure, adottando al proprio interno la filosofia dei percorsi diagnostici terapeutici definiti sulla base della Evidence Based Medicine.

L'AOU delle Marche eroga prestazioni e servizi nell'area dell'assistenza ospedaliera in regime di ricovero o ambulatoriale, in area medica, chirurgica e dell'emergenza. In merito all'attività di ricovero medico e chirurgico, diurna e ordinaria, l'azienda eroga annualmente un volume di prestazioni pari a circa 42.000. La vocazione chirurgica dell'azienda è misurata attraverso la percentuale dei dimessi con DRG chirurgico, che si attesta oltre il 50% in ambito ordinario e oltre il 40% in quello diurno, con un valore complessivo di interventi chirurgici pari a oltre 33.000. La quota di attività di ricovero ordinario erogata in urgenza si attesta mediamente al 50%, Inoltre, il 10% dell'attività di

ricovero viene erogata a favore di pazienti provenienti da altri sistemi sanitari regionali, dimostrando una buona capacità attrattiva (mobilità attiva extraregionale). La complessità media dei ricoveri è pari a 1,58. L'area dell'emergenza, oltre a fronteggiare più di 80.000 accessi di pronto soccorso all'anno (interventi per adulti, ginecologico-ostetrici e pediatrici), gestisce direttamente l'attività di elisoccorso diurno e notturno, occupandosi altresì dei traumi maggiori di tutta la Regione (oltre mille all'anno). L'attività specialistica ambulatoriale a favore di pazienti c.d. "esterni" ammonta complessivamente ad oltre 2 milioni di prestazioni di cui il 60% per diagnostica di laboratorio, il 4% per diagnostica per immagini e il 36% per le altre discipline cliniche. L'AOU delle Marche è sede del centro regionale trapianti, il quale effettua un numero di trapianti di circa 160 l'anno, di cui il 63% di organi (rene, fegato) e il 37% di midollo (allogeneico e autologo).

Tale volume complessivo di attività e la sua tipologia confermano l'humus favorevole per l'attività di ricerca clinica ed assistenziale, oltreché la necessità di appropriati meccanismi di governance della stessa. Lo stesso Protocollo d'Intesa vigente tra Regione Marche e Università Politecnica delle Marche conferma come istituzionalmente l'AOU delle Marche rivolga la propria attività alla garanzia dell'assistenza in modo inscindibile rispetto alla didattica e alla ricerca, con il fine di una migliore conservazione dello stato di salute e di benessere dei cittadini. L'AOU delle Marche è impegnata, quindi, con proprie azioni e risorse all'attuazione della ricerca e della sperimentazione clinica, nonché pro-

muove la partecipazione ai progetti di ricerca sanitaria europei, ministeriali e regionali, finalizzati all'internazionalizzazione, con rilevante coinvolgimento dei professionisti che operano presso le stesse. In tale contesto, la sperimentazione clinica costituisce uno dei maggiori strumenti attraverso cui l'Azienda si pone come centro di riferimento regionale, nazionale e internazionale grazie all'impatto generato dalla partecipazione a studi clinici in grado di determinare i più elevati standard di assistenza e di competenze tecniche e scientifiche.

La complessità dell'attività di ricerca comporta il coinvolgimento di specifico personale specializzato con competenze interdisciplinari, tra cui personale sanitario, personale tecnico, personale giuridico-amministrativo ed, in particolare, study coordinator, data manager e/o infermieri di ricerca. L'organizzazione delle funzioni "amministrative" aziendali deputate al coordinamento delle sperimentazioni attualmente è centralizzata presso la struttura Affari generali convenzioni e ricerca, mentre la gestione delle sperimentazioni è demandata agli singoli sperimentatori, i quali organizzano le attività di ricerca e sperimentazioni cliniche in modo decentrato ed autonomo. Le risorse aziendali introitate a bilancio del triennio 2022-2024 ammontano complessivamente a quasi 4 ML di euro, pari al 3% dell'entrate proprie dell'Ente, e vengono impiegate dall'Azienda, secondo proprio regolamento, principalmente per le strutture sperimentatrici per l'acquisizione delle risorse umane, e tecnologiche utili allo svolgimento delle attività di ricerca, al netto delle risorse che l'Azienda trattiene per la copertura degli studi non profit.

Tipicamente, la realizzazione di una sperimentazione clinica implica lo svolgimento delle seguenti attività, volte ad approfondirne l'impatto sui pazienti e sui loro diritti, oltre che a valutarne l'impegno economico e finanziario e monitorarne l'implementazione:

- 1) il ricevimento da un promotore della formulazione di una proposta di ricerca nelle sue varie accezioni di sperimentazione farmacologica e studio osservazionale;
- 2) la valutazione preliminare della proposta (effettuata solitamente dalla segreteria tecnico-scientifica o dal Principal Investigator);
- 3) la realizzazione di un'analisi economica della sperimentazione riguardo l'individuazione delle voci di costo da essa generate e degli eventuali proventi (nonché la predisposizione dei documenti tecnici necessari);
- 4) la valutazione da parte del comitato etico e l'emissione del relativo parere;
- 5) il parere da parte dell'autorità competente (il Direttore Generale o il Direttore Sanitario);
- 6) la predisposizione degli atti autorizzativi formali (delibere);
- 7) l'inizio della sperimentazione;
- 8) il monitoraggio della sperimentazione e la valutazione del suo stato di avanzamento;
- 9) la chiusura della sperimentazione, la valutazione finale e il report corrispondente;
- 10) il conseguimento dei ricavi e la ripartizione dei proventi sulla base degli accordi siglati.

In particolare, l'assicurazione di una gestione organica degli studi clinici

profit e non profit nonché della generalità dei progetti di ricerca, comporta lo svolgimento di una attenta attività organizzativa da parte degli study coordinator che si esplica, tra l'altro: nel prendere i primi contatti con gli Sponsor e Contract Research Organization (per le fasi di fattibilità e start up per gli studi a carattere profit) o con i centri partecipanti (nei casi in cui il promotore sia l'Azienda stessa), nella valutazione o redazione dei protocolli, nell'interfaccia con le autorità regolatorie coinvolte, nella costante collaborazione con gli uffici giuridico-amministrativi per la predisposizione degli atti autorizzativi e nell'affiancamento dei sanitari interessati per lo svolgimento di tutte le attività previste dallo studio e la compilazione e conservazione della modulistica e della documentazione necessaria in fase di avviamento, monitoraggio e conclusione dello studio.

Ruolo determinante in tale ambito sperimentale è assunto dalla Farmacia Ospedaliera. Il farmacista è coinvolto in tutte le fasi della sperimentazione clinica. Nella fase autorizzativa il farmacista è presente come componente del Comitato Etico. Nel Comitato Etico Territoriale Regionale (CET-M) sono presenti, attualmente, due Farmacisti Dirigenti della AOU delle Marche. Per quanto riguarda la fase di avvio e la successiva fase di conduzione della sperimentazione, ogni farmacista Dirigente è referente e responsabile della gestione dei farmaci/dispositivi medici sperimentali afferenti ad una o più strutture cliniche raggruppate per ambiti di competenza. All'interno della Farmacia, è individuato un settore dedicato alla gestione dei farmaci e dispositivi medici sperimentali denominata Un.A.Sper (Unità allocative Sperimentazioni cliniche). Il settore

Un.A.Sper è composto da un'area ufficio e un'area magazzino. Ogni attività è completamente tracciata. La tracciabilità di ogni attività avente per oggetto il farmaco/dispositivo medico destinato alla sperimentazione clinica viene garantita attraverso l'adozione di un modulo software denominato APOTECAtrial. Quest'ultimo, integrato all'interno del software APOTECAmanger, a fronte di un'iniziale data entry, è in grado di produrre documenti di supporto e reportistica associati ad ogni singola attività avente per oggetto il farmaco o dispositivo medico sperimentale. L'accesso al software avviene tramite user e password e tutte le azioni svolte sono rinvenibili attraverso la funzione di Audit Trail. Le varie attività, i ruoli e le responsabilità sono descritte e ben definite all'interno di una procedura operativa standard per la quale, sin dalla fase che precede l'avvio della sperimentazione vengono raccolte e condivise le informazioni inerenti la gestione dei prodotti in sperimentazione tra tutte le unità coinvolte, (personale, attrezzature, logistica, stoccaggio, allestimento, ecc). L'attivazione di un magazzino elettronico permette una visualizzazione puntuale molto dinamica e flessibile grazie alla presenza di numerosi filtri (stato disponibile/usato/smaltito/in quarantena, prodotto e dosaggio, forma farmaceutica, lotto e scadenza, ecc) senza la necessità costante di visualizzazione fisica. I protocolli sperimentali (solo per quel che riguarda i farmaci infusionali) vengono inseriti dal clinico all'interno del software prescrittivo HUMAN e successivamente validati dal farmacista. Il paziente arruolato nello studio clinico viene associato al protocollo sperimentale all'interno di HUMAN e pertanto il ciclo terapeutico diviene prescrivibile e inviabile al software che gestisce l'allesti-

mento galenico sterile della farmacia, APOTECAManager. La validazione della terapia sperimentale avviene ad opera del farmacista, tramite gli stessi applicativi, consentendo così al tecnico sanitario di laboratorio biomedico di allestire la preparazione. Tutta la documentazione inerente la prescrizione, l'allestimento e la dispensazione del farmaco viene archiviata e conservata nel fascicolo studio-specifico. La riconciliazione della terapia infusionale avviene contestualmente alla preparazione, mentre la riconciliazione della terapia orale avviene tramite l'inserimento nell'applicativo APOTECATrial delle unità rese dal paziente comunicate dal personale medico. Durante la conduzione o al termine delle sperimentazioni, in ogni caso prima della scadenza, i prodotti sperimentali vengono resi allo Spon-

sor. L'inserimento di qualsiasi attività avente per oggetto il farmaco/DM sperimentale all'interno di APOTECATrial fa in modo che sia possibile produrre automaticamente report di contabilità, generale e per paziente, puntuali e coerenti con la situazione reale. Report che vengono generati e condivisi con i Clinical Research Associate e Sponsor in ogni occasione di confronto.

2. Alcuni dati

A fronte dell'investimento gestionale ed organizzativo delle risorse umane e tecnologiche specificate, l'AOU delle Marche ha condotto 569 studi sperimentali (Tab. 1) nel triennio di osservazione 2022-2024, di cui il 37% come struttura monocentrica, quindi, con pazienti arruolati da un unico centro, coordinando il 44% di quelli multicentrici.

Tab. 1 – Tipologie di studio in base all'arruolamento

Anno	Monocentrico	Multicentrico	Totale
2022	61	89	150
2023	73	130	203
2024	74	142	216
Totale	208	361	569

Aspetti da considerare per una più specifica comprensione dell'attività di ricerca svolta all'interno dell'azienda sono la provenienza dei fondi e la dimensione internazionale dei finanziatori. Il 39% degli studi condotti dal personale ha natura "profit", al contrario la maggior parte (61%) è studio non profit, percentuale che si distingue a sua volta in non profit "puro", per il 94%, e non profit finanziato, per il 6% (Tab. 2). Il 45% degli studi ha un finanziatore di dimensione internazio-

nale ed il 75 % un finanziatore di carattere privato. Complessivamente l'AOU delle Marche ha promosso circa il 30% delle sperimentazioni non profit (98).

Gli studi sperimentali sono altresì classificabili in ragione dell'oggetto della sperimentazione, se attinente farmaci, dispositivi medici o altro all'interno della sperimentazione di ricerca clinica, oppure se riferibile a usi compassionevoli (per pazienti per i quali non esistono valide alternative

Tab. 2 – Tipologie di studio in base al finanziatore

Anno	Non profit	Non profit finanziato	Profit	Totale
2022	98	6	46	150
2023	106	6	91	203
2024	124	8	84	216
Totale	328	20	221	569

terapeutiche) o di expanded access (uso di farmaci ancora non autorizzati/in fase di sperimentazione al di fuori degli studi clinici). L'analisi del triennio nell'AOU delle Marche consente di rendicontare quanto segue: uso terapeutico (24%); interventistico con dispositivo medico (3%); interventistico farmacologico (35%); interventistico altro¹ (1%); osservazionale² (21%); osservazionale con dispositivo medico (4%); osservazionale con farmaco (12%). Con riferimento agli studi sperimentali interventistici sul farmaco, dei 167 studi condotti nel triennio, il 13% è di fase 1; il 30% di fase 2, il 52% di fase 3 e il 5% di fase 4.

L'articolazione delle sperimentazioni nel triennio presenta una prevalenza

¹ Insistono su tale raggruppamento tipologie di studi interventistici che non hanno ad oggetto un farmaco o un dispositivo medico tra cui: programmi di riabilitazione, terapie comportamentali, nuove tecnologie (che non rientrano nella definizione di dispositivi medici), stili di vita, strumenti e tecniche per miglioramento qualità di vita.

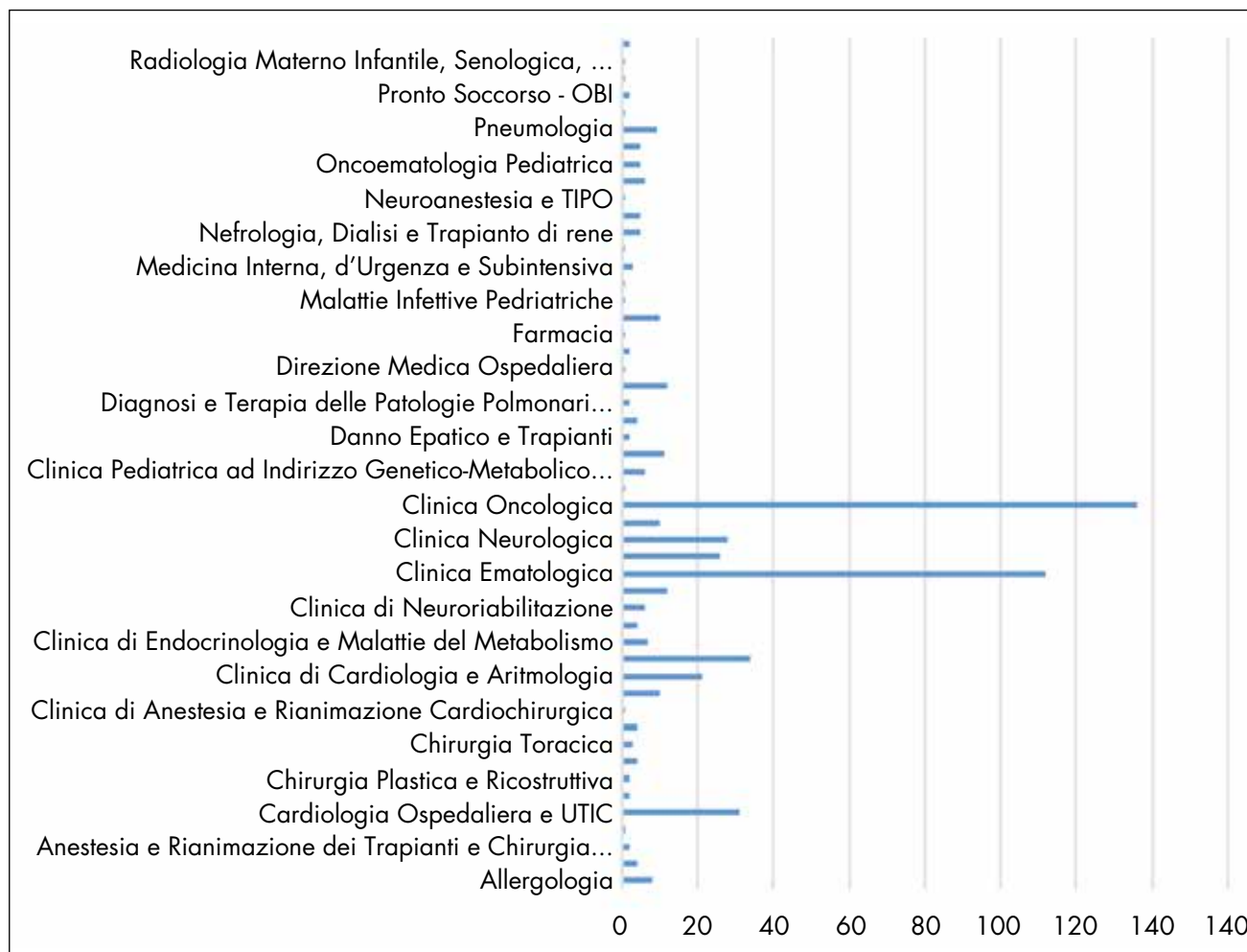
² Nella categoria altro degli studi osservazionali possono rientrare:

- studi ecologici, una tipologia di studio epidemiologico che si basa sull'osservazione di gruppi di persone o popolazioni per analizzare la relazione tra esposizione a un fattore e la comparsa di un evento di interesse;
- studi trasversali o di prevalenza – sono un tipo di ricerca osservazionale che analizza la presenza di una o più caratteristiche in una popolazione in un determinato momento;
- meta-analisi-tecnica statistica che permette di combinare i risultati di diversi studi indipendenti su un determinato argomento, al fine di ottenere una stima più robusta e affidabile rispetto a quella che potrebbe essere ottenuta da singoli studi.

degli studi nelle discipline di oncologia, ematologia, cardiologia, pneumologia, e dermatologia, anche se l'attitudine alla ricerca clinica è trasversale all'intera azienda (Fig. 1).

Analizzando la distribuzione di genere degli sperimentatori, infine, emerge come quasi il 60% delle sperimentazioni cliniche siano riconducibili ad un responsabile di progetto di genere femminile. Il dato evidenzia come nel contesto osservato il fenomeno del gender gap non abbia determinato un accesso iniquo alle risorse e alle possibilità delle sperimentazioni.

La performance della ricerca clinica in termini di studi avviati o nei quali le strutture aziendali hanno partecipato evidenzia un trend crescente degli stessi (studi nel 2024 pari ad oltre il 44% in più di quelli condotti nel 2022). Tale dinamica richiede opportuni meccanismi di governance, affinché la direzione generale non solo favorisca la diffusione degli strumenti di Big Data e Analysis e Wearable Technology, ma effettivamente la sostenga, anche promuovendo una formazione più coerente e mirata, diretta non solo al ruolo sanitario e basata sul paradigma della Evidence Based Medicine e sulla ricerca applicata delle procedure di Health Technology Assessment.



3. Possibili aree di miglioramento

Con riferimento alle difficoltà incontrate ancora oggi nell'implementazione delle attività di ricerca, esse possono essere distinte in "amministrative-burocratiche" e cliniche.

In generale, l'impegno professionale profuso dalle strutture che svolgono ricerca oltre alla normale pratica clinica risulta rilevante, soprattutto in mancanza di figure specialistiche e adeguatamente formate.

Sul fronte amministrativo merita evidenziare le estreme difficoltà che l'AOU

delle Marche incontra, similmente alle altre aziende sanitarie, nel mettere a disposizione personale di supporto per le attività di ricerca, data la carenza strutturale di tali profili nel contesto delle amministrazioni pubbliche operanti in sanità, poiché soggette al vincolo normativo sul costo del personale. In altre parole, l'Azienda Sanitaria, in presenza di un vincolo stringente sul costo del personale complessivamente impiegato (sanitario, professionale, tecnico ed amministrativo), è costretta a scelte di reclutamento che prioritariamente privilegino il mondo sanitario e solo in

Fig. 1

Strutture della AOU Marche coinvolte in sperimentazioni cliniche

via residuale quello tecnico-amministrativo da cui si potrebbe, invece, attingere per le figure di supporto alla ricerca. Un maggior numero di personale strutturato e dedicato potrebbe supportare i colleghi clinici nelle fasi di approvazione, autorizzazione e finalizzazione degli accordi contrattuali dello studio, fasi che possono richiedere anche molti mesi prima dell'effettiva attivazione della sperimentazione. La privacy dei dati nella ricerca è un ulteriore elemento critico, la cui gestione necessita di competenze specialistiche al fine di garantire che le informazioni personali siano trattate con il massimo rispetto e riservatezza.

Da quanto illustrato è possibile evidenziare come le attività amministrative influenzano indirettamente il valore creato attraverso la ricerca, favorendo lo svolgimento di altri processi (Secinaro *et al.*, 2021) da cui deriva il valore prodotto per i pazienti in termini di procedimenti di cura o farmaci più efficaci. L'apporto delle attività amministrative risulta importante per migliorare livello di performance complessivo. In una logica di processo, infatti, le relazioni con i destinatari delle prestazioni amministrative devono essere analizzate come quelle con "clienti", le cui esigenze diventano punto di riferimento per lo svolgimento della propria attività. Il contributo offerto da chi svolge attività di supporto, infatti, deve essere valutato in relazione alla sua capacità di favorire lo svolgimento complessivo del processo. Il valore del servizio è determinato dalla coerenza tra caratteristiche dello stesso prodotto dall'ente erogatore e funzione d'uso ritenuta necessaria da chi usa l'output (Sanna e Del Bene, 2020). L'apprezzamento degli aspetti qualitativi di un servizio, quindi non può essere effet-

tuato in assoluto, ma in relazione al contributo che può offrire a chi quel servizio è diretto e, più in generale, alle performance del processo in cui è inserito (O'Reilly, 2011).

Dal punto di vista organizzativo, la questione potrebbe trovare una iniziale soluzione nella creazione di un ufficio con funzione principale l'espletamento delle formalità amministrative prima citate ed il supporto per quelle che devono essere invece svolte dagli sperimentatori. I benefici in termini di specializzazione porterebbero ad una maggiore efficienza nello svolgimento di queste attività ed anche un miglioramento dell'efficacia nel supporto agli sperimentatori e più in generale all'azienda (Vecchi *et al.*, 2019; Raab, Mannak, Cambre, 2015; Panfilo *et al.*, 2019).

La centralizzazione di queste funzioni, infatti, consente anche una loro standardizzazione, con conseguente riduzione di potenziali errori e dei tempi di svolgimento, sollevando al contempo gli sperimentatori dallo svolgimento di attività che li distolgono da quella principale. A ciò si aggiunga la necessità di personale specializzato nella ricerca di bandi per il potenziale finanziamento. Ciò implica necessariamente adeguate competenze per l'espletamento di tutte le procedure amministrative per la partecipazione e per la rendicontazione.

Si rileva la stessa criticità, anche all'interno del "ruolo sanitario", direttamente impegnato nelle attività di ricerca da un punto di vista clinico e assistenziale, ovvero quella di poter collaborare con figure stabilmente dedicate alla ricerca (come, ad esempio, la figura del data manager), difficili da assumere a seguito del vincolo normativo sul costo del personale. La soluzione percorsa, di assumere cioè tali figure con fondi di natura privata

quali quelle appunto derivanti dagli introiti da sperimentazioni (non conteggiate nel vincolo del costo del personale della azienda pubblica), seppure consenta di superare temporaneamente la difficoltà di disporre di figure professionali specializzate, determina però la diffusione di forme di lavoro “flessibile” che nel lungo periodo portano ad un turnover elevato di questo personale, se non la sua temporanea assenza, impedendo una continuità professionale e di competenza nel supporto alla ricerca clinica.

Al contrario, per un'azienda come la AOU delle Marche, analogamente ad altre aziende simili, con enormi potenzialità di ricerca per la presenza di

personale multidisciplinare e professionalmente qualificato, capace di coniugare l'esperienza del mondo “ospedaliero” con quello “universitario”, la costituzione di un pool di risorse umane sanitarie e di supporto dedicate all'attività di ricerca costituisce un fondamentale obiettivo strategico.

Pertanto, l'area da consolidare e potenziare sempre più è quella delle sperimentazioni non profit (che, ad ogni buon conto ha già raggiunto nel 2024 una quota del 39% sul totale delle ricerche). Infatti, attraverso tale tipologia di studio è possibile sviluppare maggiormente la capacità “indipendente” di ricerca e valorizzare le competenze di tutti i professionisti coinvolti.

BIBLIOGRAFIA

O'Reilly T. (2011). Government as a Platform. *Innovations: technology, governance, globalization*, 6(1): 13-40.

Panfilò S., Costantini A., Massaro M., Vaia G. (2019). Il modello organizzativo. In: Bagnoli C., *Economia aziendale tra tradizione e innovazione*. Milano: Giuffrè Francis Lefebvre.

Raab J., Mannak R.S., Cambr B. (2015). Combining structure, governance, and context: A configurational approach to network effectiveness. *Journal of public administration research and theory*, 25(2): 479-511.

Sanna A.G., Del Bene L. (2020). Metodologia e criticità della contabilità analitica nelle aziende sanitarie. *Management Control*, 2: 105-128.

Secinaro S., Calandra D., Secinaro A., Muthurangu V., Biancone P. (2021). The role of artificial intelligence in healthcare: a structured literature review. *BMC medical informatics and decision making*, 21: 1-23.

Vecchi V., Amatucci F., Callea G., Cusumano N., Longo F. (2019). Gli effetti della centralizzazione degli acquisti: prime evidenze empiriche. In: Cergas Bocconi (a cura di). *Rapporto OASI 2019*. Milano: Egea.