



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento di
Economia Marco Biagi

DEMB Working Paper Series

N. 222

**Il finanziamento della ricerca clinica in Advanced Therapy
Medicinal Products (ATMP): cosa determina l'intervento della Finanza?**

Daniela Pennetta¹, Luca Gambarelli²

June 2023

¹University of Modena and Reggio Emilia, Department of Economics Marco Biagi
Email: daniela.pennetta@unimore.it

²University of Modena and Reggio Emilia, Department of Economics Marco Biagi
Email: luca.gambarelli@unimore.it

Il finanziamento della ricerca clinica in Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP): cosa determina l'intervento della Finanza?

Daniela Pennetta

Marco Biagi Department of Economics - University of Modena and Reggio Emilia, Italy
ORCID: 0000-0003-2426-9445
daniela.pennetta@unimore.it

Luca Gambarelli

Marco Biagi Department of Economics - University of Modena and Reggio Emilia, Italy
ORCID: 0000-0003-0978-5572
luca.gambarelli@unimore.it

Abstract

Il finanziamento della ricerca medica è un prerequisito per migliorare la salute pubblica e l'inclusione sociale ed economica. Tuttavia, la ricerca medica incontra numerosi ostacoli nell'ottenimento di finanziamenti, che sono ancora più rilevanti per la ricerca su Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). Lo sviluppo clinico degli ATMP presenta sfide peculiari che possono influenzare il processo di valutazione degli investitori e le decisioni di investimento, con conseguente errata o mancata allocazione delle risorse finanziarie da parte di investitori pubblici e privati. L'industria finanziaria ha il potenziale per mobilitare capitali pazienti e superare le difficoltà di finanziamento della ricerca nel campo degli ATMP.

Combinando un approccio sia qualitativo che quantitativo, questo studio indaga se e come le istituzioni finanziarie investono nella ricerca medica sugli ATMP e quali sono i fattori trainanti dell'intervento della finanza attraverso un campione di 1.042 studi clinici europei nell'ambito degli ATMP.

Attualmente, il settore finanziario supporta indirettamente la ricerca clinica in ATMP. Tale supporto si concretizza attraverso il finanziamento di PMI impegnate in studi clinici in ATMP di Fase I, solitamente più soggette a esclusione o razionamento finanziario. Questo studio, peraltro, dimostra empiricamente che l'investimento in queste PMI è caratterizzato da un processo decisionale razionale. Nello specifico, risultati suggeriscono che le istituzioni finanziarie si concentrano su progetti caratterizzati da minore incertezza, un orizzonte temporale più breve tra investimento e ritorno economico, maggiore fattibilità, maggiore qualità e rigore metodologico e maggiore diversificazione delle malattie target.

Keywords: finanza, gap di finanziamento, ATMP, terapie avanzate, ricerca medica, studi clinici, PMI

1. Introduzione

L'Agenda 2030 delle Nazioni Unite, condivisa dai paesi membri dell'UE, identifica il diritto all'assistenza sanitaria di ogni individuo come cruciale per l'inclusione sociale e lo sviluppo sostenibile. Il necessario perseguimento dello sviluppo sostenibile sottolinea e giustifica il ruolo cruciale del finanziamento della ricerca in campo medico e dello sviluppo di farmaci e terapie per tutti i tipi di pazienti, un prerequisito per migliorare la salute pubblica e l'inclusione sociale ed economica.

Tuttavia, il finanziamento della ricerca medica è spesso ostacolato da molteplici ed eterogenei fattori (Kerr e Nanda, 2014), i quali compromettono lo sviluppo di nuovi farmaci, terapie o altri interventi, disperdendo gran parte dei considerevoli investimenti pubblici e privati in ricerca, innovazione e tecnologia. La ricerca medica è caratterizzata da tempi lunghi, costi di realizzazione elevati e crescenti, difficoltà nel valutare le probabilità di successo, rigidi standard di sicurezza, qualità ed efficacia, elevata incertezza normativa sui prezzi e sulle modalità di rimborso (Fleming, 2015). Dal punto di vista dei ricercatori, queste caratteristiche determinano un fabbisogno finanziario crescente nel tempo che può richiedere anche diversi cicli di finanziamento (Nazari-Shafti et al. 2021). Dal punto di vista degli investitori, invece, introducono elementi di incertezza nel processo di valutazione, rendendo inefficaci i tradizionali criteri di valutazione e allocazione. Questo contesto rende difficile, o addirittura impossibile, l'incontro tra domanda e offerta di risorse finanziarie, portando a fallimenti del mercato e al conseguente razionamento della ricerca medica, che genera non solo inefficienze allocative ma anche iniquità e costi sociali.

Le barriere agli investimenti sono ancora più severe per la ricerca sui medicinali per terapie avanzate (Advance Therapy Medicinal Products - ATMP) (Restore, 2019). Gli ATMP costituiscono una delle frontiere della ricerca biomedica e comprendono l'insieme di terapie geniche, cellulari e di ingegneria tissutale destinate ad agire o a rigenerare organi, tessuti, cellule, geni e processi metabolici nell'organismo e a trattare in modo permanente le malattie. Lo sviluppo clinico di tali farmaci presenta sfide specifiche che possono influenzare il processo di valutazione e la decisione di investimento degli investitori (O'Donnell et al., 2019; Attico et al., 2018). L'elevata complessità del processo di produzione e somministrazione e le più severe richieste normative e di farmacovigilanza (Goula et al., 2020; Abou-El-Enein et al., 2016) si traducono solitamente in un elevato costo iniziale e pongono problemi in termini di corretta valutazione del valore, dello schema di pricing e rimborso, di accessibilità e di rischio di interruzione (de Labry-Lima et al., 2023; Hampson et al., 2017; Abou-El-Enein et al., 2016). Inoltre, dal punto di vista degli investitori, la definitività degli ATMP (Alliance for Regenerative Medicine, 2019) e le patologie tipiche affrontate (malattie rare e pericolose per la vita) possono mettere a rischio la stabilità dei rendimenti futuri.

Complessivamente, queste caratteristiche introducono incertezza (Abou-El-Enein et al., 2016; Hanna et al., 2016) e rendono difficile la valutazione del valore economico e sociale degli ATMP, inibendo la volontà degli investitori pubblici e privati di investire nello loro sviluppo e commercializzazione.

Attualmente gli enti pubblici, caratterizzati da stringenti vincoli di bilancio, sono i soggetti più propensi a finanziare la ricerca di base e non riescono a soddisfare le esigenze di tutti (Gallo et al., 2021; Moses et al., 2015). Dall'altro lato, gli investitori privati (in particolare le grandi aziende farmaceutiche) intervengono nelle fasi successive della ricerca medica (ricerca traslazionale e clinica), orientandosi sempre di più verso progetti di ricerca meno rischiosi (Franzoni et al, 2021) in fase avanzata di sviluppo (Stevens, 2016; Fleming, 2015), in molti casi simili a quelli già esistenti, nella speranza di catturare parte di rendite dei farmaci già approvati e recuperare alcuni dei costi irrecuperabili tipici della ricerca medica, con il rischio di benefici netti prossimi allo zero dai nuovi farmaci (Krieger et al., 2018; Branstetter et al., 2014). Tale comportamento si traduce anche in una minore ricerca medica nelle malattie meno diffuse (le cosiddette malattie rare), che di solito colpiscono solo un numero molto limitato di pazienti (Panteli e Edwards, 2018). Nel complesso, a livello aggregato, c'è il rischio significativo che la ricerca medica non riesca a soddisfare una parte dei bisogni sanitari insoddisfatti della popolazione (Panteli e Edwards, 2018).

Dal punto di vista finanziario, numerosi studi hanno analizzato il potenziale di differenti attori (ad esempio investitori di private equity o venture capital, family office e altri investitori istituzionali) di mobilitare capitali pazienti e superare le carenze di finanziamento nella ricerca medica in generale, e nello sviluppo clinico dei farmaci ATMP in particolare (Cummings et al., 2018; Kinch et al., 2021).

Per quanto ne sappiamo, la letteratura non ha ancora indagato se e come la finanza investa nella ricerca medica legata agli ATMP e, soprattutto, se e quali caratteristiche degli studi clinici sugli ATMP abbiano maggiori probabilità di attrarre l'interesse e l'intervento delle istituzioni finanziarie. Il presente studio è motivato a colmare queste lacune. Ad oggi, nessuno studio ha analizzato le dimensioni cliniche e finanziarie in modo ibrido.

Utilizzando un campione europeo di 1.042 studi clinici in ATMP, identificati attraverso il database ClinicalTrials.gov, in un primo momento esploriamo qualitativamente chi sono i finanziatori (commerciali e non) degli ATMP, chiarificando al contempo il ruolo della finanza e i modi in cui essa interviene. La nostra analisi mostra che gli investitori commerciali (cioè le aziende biofarmaceutiche, identificate come "industry") sono più propensi a sostenere le sperimentazioni cliniche in fasi più avanzate di sviluppo rispetto agli investitori non commerciali (cioè agenzie governative, università, ospedali, centri e istituti medici, fondazioni e filantropi), che a loro volta destinano risorse finanziarie a sperimentazioni cliniche più rischiose. Tra gli investitori commerciali, le PMI impegnate in ATMP sostengono prevalentemente le fasi iniziali della ricerca clinica, sostenendo un rischio maggiore rispetto alle grandi aziende farmaceutiche. Con l'ausilio di Crunchbase, l'analisi qualitativa condotta mostra anche che, attualmente, il settore finanziario sostiene indirettamente la ricerca clinica sugli ATMP, in particolare finanziando le PMI impegnate nelle sperimentazioni cliniche di fase I degli ATMP, solitamente più soggette a esclusione o razionamento finanziario.

In seguito all'identificazione del ruolo delle istituzioni finanziarie nel finanziamento della ricerca clinica negli ATMP, in questo studio esploriamo i driver dell'intervento della finanza, focalizzandoci sulle caratteristiche

cliniche e organizzative del progetto di studio, sulle caratteristiche demografiche dei partecipanti e sul coinvolgimento di partner pubblico-privati. I risultati dello studio forniscono prove empiriche di razionalità nel processo decisionale delle istituzioni finanziarie scelgono di supportare finanziariamente le PMI impegnate in ATMP: esse si concentrano su progetti caratterizzati da minore incertezza, un orizzonte temporale più breve tra l'investimento e il ritorno economico, una maggiore fattibilità, una maggiore qualità e rigore metodologico del progetto e una maggiore diversificazione delle malattie target, che significa una maggiore diversificazione delle fonti prospettiche di ritorno economico. Inoltre, i risultati mostrano la volontà delle istituzioni finanziarie di massimizzare il profilo rischio-rendimento degli investimenti: da un lato, evitano gli investimenti in studi clinici ATMP con numerosi sponsor, probabilmente perché mirano a ridurre le complessità organizzative, ad aumentare la capacità di controllo della gestione e a massimizzare la quota di ritorno economico in caso di successo degli studi clinici. D'altro canto, cercano di ridurre il rischio condividendolo con altri tipi di sponsor.

Questi risultati hanno importanti implicazioni politiche, manageriali e teoriche. In primo luogo, ciò che emerge dall'analisi della distribuzione dei finanziamenti (pubblici e privati) è che esiste un notevole margine di miglioramento: i finanziamenti pubblici potrebbero essere meglio concentrati verso le fasi iniziali per aumentare le probabilità di intervento della finanza nelle fasi finali, più coerenti con i profili di rischio/rendimento ricercati dalle istituzioni finanziarie. In secondo luogo, i manager delle start-up e delle PMI che operano nel campo degli ATMP dovrebbero considerare che un maggiore rigore e severità metodologici nello sviluppo clinico degli ATMP, divulgati attraverso informazioni coerenti e misurabili, aumentano la loro attrattiva per la finanza. Infine, da un punto di vista teorico, i risultati di questo studio possono essere considerati come il primo passo per l'ampliamento degli studi sui modelli di valutazione integrata degli investimenti nel settore bio-medico e per l'identificazione di strumenti finanziari socialmente responsabili, strategie di composizione del portafoglio e schemi in grado di ridurre e/o eliminare le lacune di finanziamento per la ricerca nel campo degli ATMP, distribuire meglio il rischio e ampliare la possibile platea degli investitori.

L'articolo è organizzato come segue. La Sezione 2 analizza la letteratura esistente e definisce le domande di ricerca. La Sezione 3 introduce il dataset, i metodi di analisi utilizzati, e i principali risultati. Nella Sezione 4 sono riportati alcuni test di robustezza e, infine, la Sezione 5 conclude.

2. Letteratura e domande di ricerca

La letteratura medica esistente identifica diverse criticità nello sviluppo di nuovi farmaci, terapie e interventi, compresi gli ATMP, che presentiamo e discutiamo in questa sezione, organizzata come segue. La Sezione 2.1 si concentra in particolare sulle peculiarità dello sviluppo clinico degli ATMP, che possono portare a un maggiore rischio di interruzione, contribuire ad aumentare l'incertezza nel processo di valutazione e, di conseguenza, portare a un'errata o mancata allocazione delle risorse finanziarie da parte degli investitori pubblici e privati. La Sezione 2.2, invece, evidenzia il potenziale dell'industria finanziaria di mobilitare maggiori capitali e superare (o ridurre) i gap di finanziamento con particolare riferimento allo sviluppo clinico

degli ATMP. In questo contesto, introduciamo quindi le nostre domande di ricerca, che rispondono alla necessità di indagare se e come le istituzioni finanziarie attualmente sostengono la ricerca medica legata agli ATMP e, soprattutto, quali sono i driver dell'intervento della finanza.

2.1 Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP): peculiarità in una prospettiva finanziaria

Le barriere ai finanziamenti sono ancora più marcate per la ricerca sui prodotti medicinali di terapia avanzata (Advanced Therapy Medicinal Products - ATMP) (Restore, 2019). Gli ATMP costituiscono una delle frontiere della ricerca medica e comprendono l'insieme di terapie di ingegneria genetica, cellulare e tissutale destinate ad agire su o a rigenerare organi, tessuti, cellule, geni e processi metabolici nell'organismo e a trattare in modo permanente le malattie (Alliance for Regenerative Medicine, 2021). Gli ATMP hanno caratteristiche distinte e uniche, tanto da essere comunemente classificate separatamente dai farmaci convenzionali: non si basano su sostanze chimiche o proteine come principi attivi, ma riguardano l'uso e l'impianto di cellule o tessuti umani modificati sul paziente, che può o meno corrispondere al donatore (Goula et al., 2020).

Lo sviluppo clinico degli ATMP presenta sfide specifiche che possono influenzare il processo di valutazione e la decisione di investimento degli investitori (O'Donnell et al., 2019; Attico et al., 2018). Quasi sempre, gli ATMP sono prodotti altamente personalizzati che possono richiedere interventi chirurgici invasivi, attrezzature speciali, requisiti di conservazione rigorosi e personale specializzato, aumentando i costi di sviluppo e introducendo complessità nel processo di produzione e somministrazione e richieste più severe in termini di regolamentazione e farmacovigilanza (Goula et al., 2020; Abou-El-Enein et al., 2016).

Inoltre, gli ATMP si configurano spesso come terapie "definitive" per il paziente e non richiedono ulteriori trattamenti/interventi, ricoveri e assistenza prolungata (Alliance for Regenerative Medicine, 2019). Se da un lato i trattamenti a tantum possono contribuire alla riduzione della spesa sanitaria pubblica, dall'altro impediscono agli sviluppatori e ai finanziatori di beneficiare di entrate ricorrenti, come solitamente accade per i trattamenti a lunga durata. Per questo motivo, e a causa degli elevati costi di sviluppo, gli ATMP sono spesso caratterizzati da un elevato costo iniziale. In questo contesto, lo schema di pricing e rimborso diventano una questione delicata e importante per conciliare la massimizzazione della copertura dei costi, l'accessibilità dei pazienti attraverso fondi propri o pubblici, la remunerazione degli sponsor e, di conseguenza, la sopravvivenza degli ATMP sul mercato (de Labry-Lima et al., 2023; Hampson et al., 2017).

In aggiunta, gli ATMP sono spesso dedicati a malattie rare e potenzialmente letali, un target di pazienti che incontrano maggiori difficoltà nell'ottenere terapie adeguate e sono a maggior rischio di esclusione sociale nella misura in cui la malattia impedisce una vita sociale "piena" (Pellegrini et al., 2018). Ciò significa anche che lo sviluppo clinico degli ATMP presenta sfide in termini di reclutamento dei pazienti e corre il rischio di una scarsa validità statistica (Lloyd-Williams e Hughes, 2020). A causa delle ridotte dimensioni del campione e della possibile invasività del metodo di somministrazione, il disegno di studio ritenuto ottimale per i farmaci convenzionali (cioè gli studi clinici controllati e randomizzati) potrebbe non essere fattibile per gli ATMP (Hampson et al., 2017).

Infine, ma non per questo meno importante, lo sviluppo clinico dei farmaci ATMP risente dell'indisponibilità di dati relativi a precedenti studi clinici, che rendono difficile apprendere dalle esperienze passate e selezionare le misure di outcome adeguate alla valutazione comparativa dell'efficacia degli ATMP (Hampson et al., 2017), nonché di dati sull'evidenza a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia degli ATMP somministrati con successo (Lloyd-Williams e Hughes, 2020).

Tutte queste caratteristiche introducono incertezza, aumentano il rischio di interruzione degli studi (Abou-El-Enein et al., 2016; Hanna et al. 2016) e rendono difficile la valutazione del valore economico e sociale degli ATMP, inibendo la disponibilità degli investitori pubblici e privati ad allocare risorse finanziarie per il loro sviluppo clinico.

2.2 ATMP e ruolo della finanza: lacune della letteratura e domande di ricerca

Sul piano finanziario, diversi studi hanno analizzato il potenziale di numerosi attori di mobilitare capitali pazienti e superare le carenze di finanziamento della ricerca medica in generale, ma anche relativamente allo sviluppo clinico degli ATMP (Cummings et al., 2018; Kinch et al., 2021). Tra questi rientrano investitori istituzionali e family office (Stevens, 2016), investitori di private equity o venture capital focalizzati su start-up innovative nel settore sanitario (Link et al., 2014) e piattaforme di crowdfunding (Schucht et al., 2020; Renwick e Mossialos, 2017). La messa in comune di risorse da parte di soggetti con interessi e aspettative diverse può essere essenziale nella ricerca di soluzioni finanziarie per colmare le lacune di finanziamento della ricerca medica sugli ATMP.

Per quanto ne sappiamo, la letteratura non ha ancora analizzato se e come la finanza investa nella ricerca medica legata agli ATMP e, soprattutto, quali caratteristiche degli studi clinici in ATMP e altri elementi correlati, tra cui le informazioni demografiche dei partecipanti, la numerosità delle patologie target e la varietà di coinvolgimento dei partner pubblico-privati, abbiano maggiori probabilità di attrarre l'interesse e l'intervento delle istituzioni finanziarie. Una migliore comprensione di questi aspetti avrebbe importanti implicazioni di policy, dal momento che aiuterebbe a individuare le linee d'azione volte a ridurre gli attriti e i divari tra domanda e offerta di risorse finanziarie nel campo degli ATMP. Il nostro studio è finalizzato a colmare queste lacune, concentrandosi sul ruolo della finanza nel sostenere lo sviluppo clinico degli ATMP. Utilizzando un campione europeo di 1.042 studi clinici in ATMP, identificati mediante il database ClinicalTrials.gov, rispondiamo alle seguenti domande di ricerca:

RQ1. Come e in che misura l'industria finanziaria interviene attualmente nel finanziamento dello sviluppo clinico di ATMP?

RQ2. Quali sono le caratteristiche del design, dei partecipanti, delle patologie e degli sponsor degli studi clinici sugli ATMP che più verosimilmente attirano l'interesse e l'intervento delle istituzioni finanziarie?

Ad oggi, nessuno studio ha analizzato le dimensioni cliniche e finanziarie in modo ibrido.

3. Campione e strategia di indagine

In questa Sezione presentiamo il campione e le strategie di indagine utilizzate per rispondere alle domande di ricerca introdotte precedentemente. La Sezione 3.1 descrive la metodologia di selezione del campione. La Sezione 3.2 presenta l'analisi qualitativa condotta per identificare l'attuale ruolo dell'industria finanziaria nel finanziamento dello sviluppo clinico degli ATMP, mentre la Sezione 3.3 introduce il modello empirico utilizzato per studiare le determinanti dell'intervento della finanza, con una discussione dei risultati ottenuti.

3.1 Campione

La principale fonte di dati è il database ClinicalTrials.gov,¹ una risorsa disponibile online che fornisce un facile accesso alle informazioni sugli studi clinici finanziati da soggetti pubblici e privati e riguardanti un'ampia gamma di malattie e condizioni.

Gli studi clinici registrati sono condotti in tutto il mondo, pertanto abbiamo inizialmente applicato un filtro geografico e raccolto tutte le informazioni sugli studi clinici che coinvolgono stati membri UE,² identificando un totale di 100.660 studi clinici. Successivamente, abbiamo applicato altri tre criteri di inclusione per ottenere un set di dati focalizzato sugli studi clinici relativi agli ATMP (la Figura 1 mostra la procedura seguita per la costruzione del dataset).

[Inserire qui la Figura 1]

In primo luogo, abbiamo incluso solo gli studi "interventistici", un tipo di studi clinici in cui i partecipanti sono assegnati a gruppi che ricevono o meno (placebo) uno o più interventi o trattamenti, in modo che i ricercatori possano valutare gli effetti su esiti predefiniti relativi alla salute. Pertanto, abbiamo escluso gli studi clinici classificati come "osservazionali", in cui lo sperimentatore non assegna i partecipanti a un intervento o a un trattamento specifico e che, a differenza degli studi interventistici, non sono considerati come studi clinici. In secondo luogo, abbiamo identificato gli studi clinici sugli ATMP applicando alcune parole chiave al titolo degli studi. Le parole chiave selezionate sono le seguenti: "advanced therapy", "ATMP", "stem cell", "regenerative medicine", "tissue engineered", "cell therapy", "gene therapy" e "somatic cell". Infine, per una migliore identificazione della fase delle sperimentazioni cliniche nella quale è più probabile che gli istituti finanziari intervengano, abbiamo incluso solo le sperimentazioni cliniche che rivelavano la loro fase, così come definita dalla FDA, escludendo quindi le sperimentazioni di dispositivi ("devices") o di intenzioni comportamentali ("behavioural intentions"). Il campione finale è costituito da 1.042 studi clinici su ATMP.

3.2 L'attuale schema di finanziamento della ricerca clinica sugli ATMP: il ruolo della finanza

ClinicalTrials.gov fornisce il nome degli sponsor (finanziatori) di tutti gli studi clinici. Più specificamente, è possibile classificare due tipi principali di sponsor, ossia quelli commerciali e quelli non commerciali (Hanna et al., 2016). Il primo si riferisce alle attività di ricerca condotte dall'industria, ossia dalle grandi aziende

¹ Per maggiori informazioni in merito al database ClinicalTrials.gov, si rimanda a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.

² L'accesso al database per il download dei dati è stato effettuato alla fine di giugno 2022.

biofarmaceutiche (Big Pharma) e dalle PMI impegnate in ATMP, mentre il secondo comprende tutti gli altri tipi di sponsor, ossia le agenzie governative (in particolare il National Institute of Health, NIH), le università, gli ospedali, i centri e gli istituti medici, le fondazioni (organizzazioni no-profit) e i singoli individui (o filantropi). La Figura 2 mostra la distribuzione degli sponsor delle sperimentazioni cliniche con ATMP tra sponsor commerciali e non commerciali, evidenziando la presenza di sperimentazioni sponsorizzate in modo ibrido.

[Inserire qui la Figura 2]

Considerando le sperimentazioni cliniche con sponsor ibridi, gli sponsor non commerciali sono coinvolti nel 76,3% dei casi, mentre gli sponsor commerciali sono coinvolti nel 36,8% dei casi (il 23,7% è interamente sponsorizzato dall'industria). La Figura 3 illustra nel dettaglio la natura degli sponsor non commerciali. Come si può vedere, i principali sponsor non commerciali delle sperimentazioni cliniche sugli ATMP sono ospedali (53%) e università (49%), seguiti da centri e istituti medici (31%), fondazioni no-profit (14%), agenzie governative (4%) e filantropi (4%).

[Inserire qui la Figura 3]

Sulla base dei risultati dell'analisi degli sponsor non commerciali, è evidente che non esiste un intervento diretto delle istituzioni finanziarie nel finanziamento della ricerca clinica sugli ATMP: tra gli sponsor non compaiono né banche, né altri investitori istituzionali, come venture capitalist, fondi di private equity o fondi di investimento. Per comprendere meglio il ruolo della finanza nel sostenere la ricerca in ATMP, abbiamo quindi verificato l'esistenza di canali di finanziamento alternativi e indiretti, indagando in particolare se l'industria finanziaria stia attualmente finanziando, attraverso investimenti azionari, l'attività di ricerca delle PMI impegnate nello sviluppo di ATMP.

Per valutare questa ipotesi, abbiamo esaminato ulteriormente le caratteristiche degli sponsor commerciali attraverso Crunchbase, un database che fornisce informazioni sulle aziende (con particolare attenzione alle PMI) e sui relativi round di finanziamento. In particolare, per le sperimentazioni cliniche finanziate solo/anche da sponsor commerciali (394 sperimentazioni cliniche sul totale, corrispondenti al 37,8% del campione) abbiamo potuto raccogliere informazioni sulla dimensione e sul ruolo primario degli sponsor commerciali. Come ipotizzato, le grandi e affermate aziende biofarmaceutiche (Big Pharma), essendo già presenti sul mercato, sono principalmente classificate come investitori (o CVC, Corporate Venture Capitalist). Sono coinvolte in 215 casi, che rappresentano il 56% degli studi clinici solo/anche sponsorizzati dall'industria e il 21% del campione complessivo di studi clinici sugli ATMP (Figura 4). Dall'altro lato, le PMI impegnate in ATMP sono classificate come aziende che ricevono finanziamenti da diverse fonti, tra cui istituzioni finanziarie (banche, venture capitalist - VC, fondi di private equity - PE, fondi di investimento, incubatori e family office), aziende Big Pharma (CVC), agenzie pubbliche (borse di studio o programmi universitari) e investitori filantropici (individui, organizzazioni non-profit e fondazioni). Le sperimentazioni cliniche che coinvolgono

PMI impegnate in ATMP sono 168 in totale, ovvero il 44% delle sperimentazioni cliniche solo/anche sponsorizzate dall'industria e il 16% del campione complessivo (Figura 4).

[Inserire qui la Figura 4]

Tutti i round di finanziamento azionario identificati coinvolgono istituzioni finanziarie e riguardano un totale di 65 PMI, impegnate in un totale di 97 sperimentazioni cliniche in ATMP (9.3% del campione complessivo). Per quanto riguarda le tipologie di istituzioni finanziarie, le operazioni di investimento dei VC sono quelle predominanti (presenti nel 92% dei round di finanziamento), seguite da PE, banche, fondi di investimento, incubatori e family office (Figura 5).

[Inserire qui la Figura 5]

Infine, in Tabella 1 è riportata la classificazione delle sperimentazioni cliniche in ATMP in base allo status dello sponsor e alla fase di sviluppo. Dalle informazioni riportate in tabella è possibile esplorare con maggiore dettaglio il contributo degli sponsor commerciali e non commerciali nelle diverse fasi dello sviluppo clinico degli ATMP, distinguendo ulteriormente il ruolo delle aziende biofarmaceutiche da quello delle PMI e, all'interno di queste ultime, il ruolo dell'industria finanziaria.

[Inserire qui la Tabella 1]

In base a quanto definito dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, esistono quattro fasi degli studi clinici, che si differenziano in base all'obiettivo della sperimentazione, al numero di partecipanti e ad altre caratteristiche. Gli studi di Fase I si concentrano sulla sicurezza dell'intervento/trattamento e coinvolgono un numero ridotto di partecipanti. Gli studi di Fase II si concentrano sull'efficacia dell'intervento/trattamento e coinvolgono ancora un numero limitato di partecipanti. Gli studi di Fase III si propongono di raccogliere maggiori informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dell'intervento/trattamento, ampliando al contempo il numero di partecipanti coinvolti. Infine, gli studi di Fase IV, nei quali l'intervento/trattamento ha già ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione da parte dell'ente regolatorio, che richiede o acconsente a studi aggiuntivi post-commercializzazione, mirano a raccogliere ulteriori informazioni in merito a sicurezza, efficacia e uso ottimale dell'intervento/trattamento.

Ogni fase delle sperimentazioni cliniche in ATMP è caratterizzata da incertezza e rischio di interruzione. Tuttavia, se assumiamo il punto di vista degli investitori, è lecito supporre che più avanzata è la fase della sperimentazione, maggiore è la probabilità che l'intervento/trattamento raggiunga il mercato, generando così un ritorno economico. Tenendo presente questo aspetto, la Tabella 1 ci fornisce le seguenti informazioni:

- L'industria (sponsor commerciali) è più propensa a sostenere sperimentazioni cliniche in fasi di sviluppo più avanzate rispetto agli sponsor non commerciali, che a loro volta allocano risorse finanziarie verso sperimentazioni cliniche più rischiose;
- le PMI impegnate in ATMP sostengono prevalentemente le fasi iniziali della ricerca clinica, assumendo un rischio maggiore rispetto alle aziende Big Pharma;

- le istituzioni finanziarie finanziano attualmente le PMI impegnate in studi clinici di Fase I su ATMP.

Nel complesso, è possibile concludere che, attualmente, l'industria finanziaria sostiene indirettamente la ricerca clinica sugli ATMP, in particolare investendo nel capitale azionario delle PMI impegnate negli ATMP. Poiché queste ultime sono principalmente coinvolte nella fase iniziale dello sviluppo clinico di ATMP, il ruolo della finanza diventa cruciale nel sostenere la ricerca medica più rischiosa in questo campo, solitamente più soggetta a esclusione finanziaria o razionamento.

3.3 Fattori che determinano l'intervento della finanza nel finanziamento della ricerca clinica in ATMP

Nella Sezione 3.2 abbiamo identificato in che modo e in che misura le istituzioni finanziarie sostengono la ricerca clinica negli ATMP, tuttavia è importante capire quali sono i driver che guidano l'intervento della finanza. Questa sezione mira a identificare quali caratteristiche del design dello studio, dei partecipanti, delle patologie e degli sponsor delle sperimentazioni cliniche in ATMP hanno maggiori probabilità di attirare l'interesse e l'intervento delle istituzioni finanziarie. A tal fine, descriviamo le variabili di esito (dipendenti) e quelle esplicative (indipendenti) rispettivamente nelle sezioni 3.3.1 e 3.3.2, e il metodo applicato nella sezione 3.3.3. Infine, la Sezione 3.3.4 presenta e discute i risultati dell'analisi empirica.

3.3.1 Variabile dipendente

Basandoci sulle informazioni raccolte da ClinicalTrials.gov e Crunchbase, abbiamo definito e calcolato la variabile dipendente “Finanza”, una variabile binaria che assume il valore 1 se lo sponsor dello studio clinico, classificato da ClinicalTrials.gov nella categoria "industry" (sponsor commerciale), ha ricevuto almeno un round di finanziamento da una o più istituzioni finanziarie.

3.3.2 Variabili indipendenti

In questo studio prendiamo in considerazione numerosi elementi che possono influenzare la probabilità di osservare la presenza di istituzioni finanziarie nel finanziamento della ricerca clinica in ATMP, che si riferiscono al design e alle caratteristiche della sperimentazione clinica, al numero e alle caratteristiche dei partecipanti e alla numerosità e varietà degli sponsor.

Design e caratteristiche degli studi clinici

Con riferimento a design e caratteristiche degli studi clinici, prendiamo in considerazione numerose variabili che forniscono indicazioni sul protocollo e sulle caratteristiche degli studi clinici. In particolare, includiamo $N_Condizioni$, ovvero il logaritmo del numero di malattie, disturbi, sindromi, patologie o lesioni affrontate dallo studio clinico, per tenere conto della polivalenza dell'intervento/trattamento, che può influenzare il ritorno economico prospettico delle ATMP e le decisioni di investimento delle istituzioni finanziarie.

Inoltre, consideriamo la fase degli studi clinici secondo le definizioni sviluppate dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Più specificatamente, implementiamo la variabile binaria *i*) $Fase_I$, uguale a 1 se lo studio clinico è in “Early Phase I” o in “Phase I”, *ii*) $Fase_II$, uguale a 1 se lo studio clinico è in “Phase

II”, *iii*) Fase_III, uguale a 1 se lo studio clinico è in “Phase III” e *iv*) Fase_IV, uguale a 1 se lo studio clinico è in “Phase IV”.

Sono state inclusi anche due indicatori di rigosità e severità del design dello studio. Il primo è Rigore_met, un punteggio compreso tra 0 e 6 calcolato aggregando le valutazioni relative a tre elementi: metodo di allocazione, modello di intervento e procedura di mascheramento, come descritto di seguito:

- Punteggio del metodo di allocazione: abbiamo assegnato un punteggio di 1 agli studi clinici in cui l'allocazione dei partecipanti è randomizzata, cioè vengono assegnati al trattamento in modo casuale, riducendo così i bias di selezione di chi esegue il test clinico. Agli studi clinici con assegnazione non randomizzata è stato assegnato un punteggio pari a 0.

- Punteggio del modello di intervento: abbiamo assegnato un punteggio di 1 quando il modello di intervento adottato è diverso dall'"assegnazione ad un singolo gruppo", e prevede quindi la suddivisione dei partecipanti in due o più gruppi che ricevono o meno (placebo) l'intervento/trattamento ("assegnazione parallela"), che lo ricevono in tempi diversi o che ricevono interventi o trattamenti diversi ("assegnazione cross-over" e "assegnazione fattoriale"). Queste procedure possono infatti aumentare l'affidabilità dei risultati degli studi clinici grazie alla possibilità di aggiungere analisi comparative e differenziali. Agli studi clinici che rientrano nella categoria "assegnazione ad un singolo gruppo" è stato assegnato un punteggio pari a 0;

- Punteggio della procedura di mascheramento: abbiamo assegnato un punteggio compreso tra 0 e 4 in base alla procedura di mascheramento adottata, ovvero una strategia in cui una o più parti coinvolte nello studio (sperimentatori, partecipanti, fornitori di cure e valutatori degli esiti) non sanno quali partecipanti sono stati assegnati a quali interventi, riducendo così le possibili distorsioni nelle valutazioni e nel comportamento delle parti. Il valore 0 si riferisce agli studi clinici open label (nessun mascheramento), mentre 1, 2, 3 e 4 si riferiscono rispettivamente al tipo di mascheramento (singolo, doppio, triplo e quadruplo).

La variabile Rigore_met è quindi ottenuta come la somma dei punteggi di allocazione, intervento e mascheramento descritti sopra.

Il secondo indicatore del rigore metodologico degli studi clinici incluso nell'analisi è N_Esiti, ovvero il logaritmo del numero di misure relative alla salute descritte e considerate nel protocollo dello studio e utilizzate per determinare l'effetto di un intervento/trattamento sui partecipanti. Più alto è il numero di misure di esito, maggiori sono i requisiti che l'intervento/trattamento deve soddisfare perché lo studio clinico sia considerato di successo.

Infine, monitoriamo il tempo previsto per il completamento degli studi clinici attraverso la variabile Durata, calcolata come logaritmo del numero di giorni previsti per il completamento dello studio e che può influenzare la decisione finale di intervento delle istituzioni finanziarie.

Numero e caratteristiche dei partecipanti

Per quanto riguarda i partecipanti agli studi clinici, includiamo come variabile indipendente Partecipanti, ovvero il logaritmo del numero stimato di pazienti da reclutare o, detto in altro modo, il numero target di partecipanti di cui i ricercatori hanno bisogno per dare avvio allo studio clinico. Consideriamo anche l'età e il sesso dei partecipanti. Più precisamente, includiamo le variabili binarie Bambini, pari a 1 se i partecipanti possono/devono includere bambini di età compresa tra 0 e 17 anni, Adulti, pari a 1 se i partecipanti possono/devono includere adulti di età compresa tra 18 e 64 anni, e Anziani, pari a 1 se i partecipanti possono/devono avere più di 65 anni. Infine, implementiamo la variabile Genere, una variabile categorica che indica il sesso delle persone che possono partecipare allo studio clinico, in base alla distinzione biologica. Può assumere tre diversi livelli: entrambi (livello base), donna e uomo.

Numerosità e varietà degli sponsor

Per quanto riguarda gli sponsor/finanziatori, implementiamo la variabile N_Sponsor, calcolata come logaritmo del numero di sponsor/finanziatori delle sperimentazioni cliniche e la variabile binaria Ibrida, che è uguale a 1 se la sperimentazione clinica coinvolge diversi tipi di sponsor (cioè industria e finanziatori pubblici/filantropici). Utilizziamo queste informazioni come proxy della quantità e della diversificazione delle fonti finanziarie, cercando di capire se le istituzioni finanziarie sono più propense a investire in PMI impegnate in ATMP che non possono contare sulla presenza di numerosi sponsor o che condividono i rischi della ricerca con altri sponsor pubblici e filantropici.

Le definizioni e le statistiche descrittive delle variabili del set di dati sono riportate nelle Tabelle 2 e 3, rispettivamente. La matrice di correlazione è riportata nella Tabella 4.

[Inserire qui la Tabella 2]

[Inserire qui la Tabella 3]

[Inserire qui la Tabella 4]

3.3.3 Metodologia

Data la natura dicotomica della nostra variabile di interesse, modelliamo la probabilità delle istituzioni finanziarie di investire in PMI impegnate in ATMP attraverso il seguente modello di regressione logistica:

$$\pi_i = \text{Prob}(y_i = 1 | \mathbf{x}) = \frac{1}{1 + \exp(\beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_j CT_i + \sum_{k=1}^K \beta_k P_i + \sum_{z=1}^Z \beta_z S_i + \varepsilon_i)}$$

Dove CT_i sono le variabili esplicative relative al design e alle caratteristiche dell'*i*-esimo studio clinico e, analogamente, P_i e S_i si riferiscono alle variabili esplicative relative ai partecipanti e agli sponsor dell'*i*-esimo studio clinico, rispettivamente. Oltre ai parametri, abbiamo calcolato gli Effetti Marginali Medi (EMM) per tutte le variabili indipendenti, insieme ai loro errori standard robusti e relativi p-value, con la finalità di stimarne correttamente l'effetto sulla probabilità che le istituzioni finanziarie investano in PMI focalizzate sulla ricerca in ATMP. Inoltre, per tutti i modelli abbiamo calcolato alcune misure relative la bontà di

adattamento: pseudo-R2 di McFadden e di massima verosimiglianza, criterio di informazione di Akaike (AIC), test di Hosmer-Lemeshow e test del rapporto di verosimiglianza.

3.3.4 Risultati e discussione

La Tabella 5 mostra i risultati delle regressioni logistiche descritte nella Sezione 3.3.3, dove “Finanza” rappresenta la variabile dipendente del modello. Dai risultati della tabella è possibile osservare che il segno e la significatività statistica degli EMM si preservano in tutti i modelli: il modello di base completo (Modello 4) è coerente con i modelli in cui sono introdotti separatamente i tre gruppi di variabili esplicative (Modelli 1, 2 e 3).

I risultati mostrano che gli investimenti in PMI impegnate nello sviluppo di ATMP hanno una maggiore probabilità di verificarsi quando effettuano studi clinici di Fase I o Fase III, con un EMM del 10,4% e del 9,4% significativo rispettivamente al livello dell'1% e del 5%. È interessante notare che la variabile Fase_I è la seconda in ordine di importanza per il Modello 4 (si veda la classifica di importanza delle variabili riportata nella Tabella 6). Tale evidenza, in qualche modo attesa, è legata prevalentemente al tipo di intermediari finanziari coinvolti. Infatti, la Fase I coincide con la fase di start-up dell'azienda che è il veicolo attraverso il quale viene avviata la sperimentazione clinica di un ATMP. La Fase I è la più lontana dal successo e dall'autorizzazione alla commercializzazione, ma è anche quella che garantisce, in caso di successo, la maggiore capacità di creazione di valore. Al contrario, la Fase III si caratterizza per lo studio clinico prossimo alla conclusione. In questo caso, la Finanza intraprende investimenti caratterizzati da minore incertezza e da un orizzonte temporale più breve e interviene in aziende con elevati gap di finanziamento perché hanno già coperto finanziariamente la prima parte della sperimentazione clinica, caratterizzata da maggiore aleatorietà.

Dai risultati emerge, inoltre, che più alto è il rigore metodologico dello studio, più alta è la probabilità di osservare l'intervento della Finanza. Infatti, un aumento unitario del Rigore_met è associato a una probabilità maggiore dello 0,9% di intervento della Finanza (significativo al livello del 10%), mentre un aumento dell'1% della variabile N_Esiti è associata ad una probabilità maggiore del 6,5% di un intervento della finanza (significativo al livello del 5%). L'effetto opposto si registra per la Durata: maggiore è il tempo previsto per il completamento degli studi clinici, minore è la probabilità che le istituzioni finanziarie sostengano le PMI impegnate in ATMP (EMM pari a -5,9%, significativo al livello del 10%).

Nel complesso, le caratteristiche del design dello studio, dei partecipanti e delle patologie delle sperimentazioni cliniche degli ATMP sono significative e in linea con la generica propensione della Finanza a concentrarsi su progetti caratterizzati da minore incertezza, da un orizzonte temporale più breve tra investimento e ritorno economico, da maggiore fattibilità, da maggiore qualità e rigore metodologico del progetto e da maggiore diversificazione delle patologie target, che si traduce in una maggiore diversificazione delle fonti prospettiche di ritorno economico. I risultati relativi al genere e all'età non sono da attribuire a discriminazioni o disuguaglianze: essi derivano dalla diversa frequenza delle condizioni patologiche che caratterizzano il genere (minore aspettativa di vita per gli uomini e ciclo ormonale e gravidanza per le donne) e i bambini (maggiore

efficacia dei trattamenti) e, in particolare, dalla capacità degli ATMP di risolvere definitivamente patologie o malformazioni genetiche.

Infine, i risultati mostrano che l'apporto di capitale da parte di istituzioni finanziarie è più frequente quando le PMI impegnate nello sviluppo di ATMP non possono contare sulla presenza di numerosi sponsor (EMM pari a -6,5% per la variabile N_Sponsor, significativa al livello dell'1%) e quando esiste la possibilità di condividere i rischi della ricerca con altri tipi di sponsor (EMM pari al 10,9% per la variabile Ibrida, significativa al livello dell'1%). N_Sponsor e Ibrida sono rispettivamente la prima e la terza variabile esplicativa più importanti nel Modello 4, evidenziando la forte attenzione delle istituzioni finanziarie a ridurre le complessità organizzative, aumentare la capacità di controllo della gestione e massimizzare la quota di ritorno economico in caso di successo degli studi clinici, riducendo e condividendo il rischio con gli sponsor pubblici e filantropici.

[Inserire qui la Tabella 5]

[Inserire qui la Tabella 6]

4. Test di robustezza

La quantità di ricerca clinica sugli ATMP è altamente volatile, a causa di diversi fattori, tra cui l'imprevedibilità dei risultati, i problemi di sicurezza e le relative implicazioni mediatiche, l'incertezza normativa e i costi elevati. Pertanto, l'impegno delle PMI impegnate in nuovi studi clinici su ATMP e la loro capacità di attrarre finanziamenti dalle istituzioni finanziarie possono variare nel tempo e nei diversi Paesi. Pertanto, come controllo di robustezza, abbiamo ripetuto la stima del modello di regressione logistica descritto nella Sezione 3.3.3, aggiungendo variabili di controllo per escludere l'effetto di tendenze temporali (includendo variabili dicotomiche relative agli anni) e le divergenze (normative, ma non solo) tra i Paesi dell'UE (includendo variabili dicotomiche rispetto ai Paesi).

Come dettagliato nella Sezione 3.2, abbiamo identificato il sostegno indiretto della finanza alla ricerca clinica sui farmaci ATMP concentrandoci su una tipologia specifica di sponsor/finanziatori fornita dal database ClinicalTrials.gov, ovvero "industry". In particolare, abbiamo cercato gli investimenti azionari di istituzioni finanziarie verso PMI impegnate in ATMP. Per garantire che i risultati non siano falsati dalla presenza di studi clinici interamente finanziati da sponsor pubblici o filantropici, abbiamo replicato l'analisi su un sottoinsieme del campione originale, considerando gli studi clinici che coinvolgono solo/anche sponsor appartenenti alla categoria "industry".

I risultati dei test di robustezza, riportati in Tabella 7, confermano sostanzialmente quelli ottenuti nella Sezione 3.3.4.

[Inserire qui la Tabella 7]

5. Conclusioni

In questo studio indaghiamo se e come la finanza investe nella ricerca medica legata agli ATMP e, soprattutto, se e quali caratteristiche del design dello studio, dei partecipanti, delle patologie e degli sponsor delle sperimentazioni cliniche sugli ATMP hanno maggiori probabilità di attrarre l'interesse e l'intervento delle istituzioni finanziarie. Attraverso un campione europeo di 1.042 studi clinici in ATMP, identificati tramite il database ClinicalTrials.gov, questo contributo fornisce prove empiriche di razionalità nel processo decisionale delle istituzioni finanziarie quando decidono di finanziare le PMI impegnate nello sviluppo degli ATMP: esse si concentrano su progetti caratterizzati da minore incertezza, un orizzonte temporale più breve tra l'investimento e il ritorno economico, maggiore fattibilità, maggiore qualità e rigore metodologico del progetto e maggiore diversificazione delle malattie target, il che significa maggiore diversificazione delle fonti prospettive di ritorno economico. Inoltre, i risultati mostrano la volontà delle istituzioni finanziarie di massimizzare il profilo rischio-rendimento degli investimenti: da un lato, evitano gli investimenti in studi clinici sugli ATMP con numerosi sponsor, probabilmente perché mirano a ridurre le complessità organizzative, aumentare la capacità di controllo della gestione e massimizzare la quota di ritorno economico in caso di successo degli studi clinici. Dall'altro, cercano di ridurre il rischio condividendolo con altri tipi di sponsor.

I risultati di questo articolo sono di estrema rilevanza in quanto suggeriscono implicazioni politiche, manageriali e teoriche. In particolare, ciò che emerge dall'analisi della distribuzione dei finanziamenti (pubblici e privati) è interessante per i policymaker. È immediatamente evidente una maggiore concentrazione dell'intervento pubblico nelle fasi iniziali della ricerca clinica in ATMP, ma, allo stesso tempo, vi è un notevole margine di miglioramento: il finanziamento pubblico potrebbe essere meglio focalizzato verso le fasi iniziali per aumentare la probabilità di intervento della finanza nelle fasi finali, che sono più coerenti con i profili di rischio/rendimento ricercati dalle istituzioni finanziarie. In questo senso, lo sviluppo di forme ibride di intervento e di partnership pubblico-privato potrebbe anche stimolare l'afflusso di maggiori quantità di capitale nel mercato degli ATMP.

Inoltre, è evidente che le caratteristiche cliniche delle sperimentazioni non possono che seguire obiettivi di efficacia biomedica. Tuttavia, data la razionalità decisionale che emerge negli interventi della Finanza, la gestione di start-up e PMI che operano nel campo degli ATMP dovrebbe optare per un maggiore rigore e severità nello sviluppo clinico degli ATMP, aumentando la probabilità di intervento della Finanza. Ciò evidenzia anche come un set di informazioni più efficace e completo, trasformabile in variabili facilmente valutabili dalle istituzioni finanziarie, possa aumentare l'attrattività da parte dei fondi privati.

Per quanto embrionali, i risultati di questo studio aprono numerose strade di ricerca. La dimostrazione empirica di quali caratteristiche del design delle sperimentazioni cliniche in ATMP possono aumentare la probabilità di intervento della Finanza è il primo passo per ampliare gli studi sui modelli integrati di valutazione degli investimenti in campo bio-medico e per individuare strumenti e schemi finanziari in grado di ridurre e/o eliminare i gap di finanziamento, distribuire meglio il rischio e ampliare la possibile platea di investitori, rivolgendosi anche al lato più retail del mercato. Per quanto riguarda gli studi sulla sostenibilità e la dimensione

"sociale" in particolare, questo articolo contribuisce alla definizione di classi di attività e strategie di composizione del portafoglio che migliorano la diversificazione dei rischi (in grado di dare una maggiore sostenibilità finanziaria ai progetti di ricerca medica in ATMP o un livello di rendimento atteso da offrire agli investitori) o di schemi di finanziamento della ricerca in ATMP che offrono rendimenti ESG o reputazionali ai finanziatori/investitori (ad esempio, fondi di fondi o altri metodi di condivisione del rischio).

Ulteriori ricerche potrebbero superare i limiti del nostro studio. In particolare, la nostra analisi non prevede un'integrazione delle variabili cliniche con quelle economico-finanziarie, a causa dell'assenza di dati sulla performance economica e finanziaria delle PMI impegnate nello sviluppo di ATMP e sulla performance clinica degli studi nel campione. La ricerca futura potrebbe colmare questa lacuna adottando un approccio qualitativo e analizzando casi-studio particolarmente significativi. Infine, la letteratura futura potrebbe estendere l'analisi alla ricerca medica nel suo complesso, in modo da poter identificare le somiglianze e le dissomiglianze con la ricerca medica focalizzata nel campo degli ATMP.

Bibliografia

- Abou-El-Enain, M., Elsanhoury, A., & Reinke, P. (2016). Overcoming challenges facing advanced therapies in the EU market. *Cell Stem Cell*, 19(3), 293-297. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.08.012>
- Alliance for Regenerative Medicine (2021). 2020: Growth & Resilience in Regenerative Medicine. Available at: <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>
- Attico, E., Sceberas, V., & Pellegrini, G. (2018). Approaches for effective clinical application of stem cell transplantation. *Current transplantation reports*, 5, 244-250. <https://doi.org/10.1007/s40472-018-0202-0>
- Branstetter, L., Chatterjee, C., & Higgins, M. J. (2014). Starving (or fattening) the golden goose?: Generic entry and the incentives for early-stage pharmaceutical innovation NBER Working Paper No w20532, National Bureau of Economic Research. Available at: <https://www.hoover.org/sites/default/files/ip2-17011-paper.pdf>
- Cummings, J., Reiber, C., & Kumar, P. (2018). The price of progress: Funding and financing Alzheimer's disease drug development. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 330-343. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.04.008>
- de Labry-Lima, A. O., Ponce-Polo, A., García-Mochón, L., Ortega-Ortega, M., Pérez-Troncoso, D., & Epstein, D. (2023). Challenges for economic evaluations of advanced therapy medicinal products: A systematic review. *Value in Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.07.004>
- Fleming, J. J. (2015). The decline of venture capital investment in early-stage life sciences poses a challenge to continued innovation. *Health Affairs*, 34(2), 271-276. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2014.1051>
- Franzoni, C., Stephan, P., & Veugelers, R. (2022). Funding risky research. *Entrepreneurship and Innovation Policy and the Economy*, 1(1), 103-133. <https://doi.org/10.1086/719252>
- Gallo, F., Seniori Costantini, A., Puglisi, M. T., & Barton, N. (2021). Biomedical and health research: an analysis of country participation and research fields in the EU's Horizon 2020. *European journal of epidemiology*, 36(12), 1209-1217. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00690-9>
- Goula, A., Gkioka, V., Michalopoulos, E., Katsimpoulas, M., Noutsias, M., Sarri, E. F., ... & Kostakis, A. (2020). Advanced therapy medicinal products challenges and perspectives in regenerative medicine. *Journal of Clinical Medicine Research*, 12(12), 780. <https://doi.org/10.14740/jocmr3964>
- Hampson, G., Towse, A., Pearson, S. D., Dreitlein, W. B., & Henshall, C. (2017). Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *Journal of comparative effectiveness research*, 7(1), 15-28. <https://doi.org/10.2217/cer-2017-0068>

- Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., & Toumi, M. (2016). Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of market access & health policy*, 4(1), 31036. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
- Kerr, W. R., & Nanda, R. (2015). Financing innovation. *Annual Review of Financial Economics*, 7, 445-462. <https://doi.org/10.1146/annurev-financial-111914-041825>
- Kinch, M. S., Kraft, Z., & Schwartz, T. (2021). Sources of innovation for new medicines: Questions of sustainability. *Drug Discovery Today*, 26(1), 240-247. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.026>
- Krieger, J., Li, D., & Papanikolaou, D. (2018). Missing Novelty in Drug Development (May 2018). NBER Working Paper No. w24595, Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3177954>
- Link, A. N., Ruhm, C. J., & Siegel, D. S. (2014). Private equity and the innovation strategies of entrepreneurial firms: Empirical evidence from the small business innovation research program. *Managerial and Decision Economics*, 35(2), 103-113. <https://doi.org/10.1002/mde.2648>
- Lloyd-Williams, H., & Hughes, D. A. (2021). A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *British journal of clinical pharmacology*, 87(6), 2428-2443. <https://doi.org/10.1111/bcp.14275>
- Moses, H., Matheson, D. H., Cairns-Smith, S., George, B. P., Palisch, C., & Dorsey, E. R. (2015). The anatomy of medical research: US and international comparisons. *Jama*, 313(2), 174-189. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15939>
- Nazari-Shafti, T. Z., Neuber, S., Falk, V., & Emmert, M. Y. (2021). Toward next-generation advanced therapies: extracellular vesicles and cell therapy—partners or competitors?. *Regenerative medicine*, 16(03), 215-218. <https://doi.org/10.2217/rme-2020-0138>
- O'Donnell, B. T., Ives, C. J., Mohiuddin, O. A., & Bunnell, B. A. (2019). Beyond the present constraints that prevent a wide spread of tissue engineering and regenerative medicine approaches. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 95. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00095>
- Panteli, D., & Edwards, S. (2018). Ensuring access to medicines: How to stimulate innovation to meet patients' needs?.
- Pellegrini, G., Ardigò, D., Milazzo, G., Iotti, G., Guatelli, P., Pelosi, D., & De Luca, M. (2018). Navigating market authorization: the path holoclax took to become the first stem cell product approved in the European Union. *Stem Cells Translational Medicine*, 7(1), 146-154. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0003>
- Renwick, M. J., & Mossialos, E. (2017). Crowdfunding our health: economic risks and benefits. *Social Science & Medicine*, 191, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.08.035>

Restore (2019). Strategy paper on innovative early and late clinical trial design and regulatory rules for Advanced Therapies. Available at: https://www.restore-horizon.eu/documents/deliverables/D3.4_Strategy_paper_on_innovative_early_and_late_clinical_trial_design_and_regulatory_rules_for_Advanced_Therapies.pdf

Schucht, P., Roccaro-Waldmeyer, D. M., Murek, M., Zubak, I., Goldberg, J., Falk, S., & Raabe, A. (2020). Exploring novel funding strategies for innovative medical research: the HORAO crowdfunding campaign. *Journal of medical internet research*, 22(11), e19715. <https://doi.org/10.2196/19715>

Stevens, M. (2016). Financing High-risk Medical Research. Milken Institute Review. Available at: <https://www.biomotiv.com/s/Financing-High-Risk-Medical-Research1.pdf>

Tabella 1. Classificazione delle sperimentazioni per tipo di sponsor e fase di sviluppo.

	Fase I e I/II	Fase II e II/III	Fase III	Fase IV	Totale
Panel A: Distribuzione degli sponsor per fase di sviluppo (% di riga)					
Commerciale	83 (33,6%)	76 (30,8%)	77 (31,2%)	11 (4,5%)	247 (100%)
Ibrida	52 (35,4%)	63 (42,9%)	31 (21,1%)	1 (0,7%)	147 (100%)
Non commerciale	226 (34,9%)	289 (44,6%)	105 (16,2%)	28 (4,3%)	648 (100%)
Panel B: Distribuzione degli sponsor per fase di sviluppo (% di colonna)					
Commerciale	83 (23%)	76 (17,8%)	77 (36,2%)	11 (27,5%)	
Ibrida	52 (14,4%)	63 (14,7%)	31 (14,6%)	1 (2,5%)	
Non commerciale	226 (62,6%)	289 (67,5%)	105 (49,2%)	28 (70,0%)	
Totale	361 (100%)	428 (100%)	213 (100%)	40 (100%)	
Panel C: Distribuzione degli sponsor commerciali per fase di sviluppo (% di colonna)					
Big Pharma	40 (29,6%)	94 (67,6%)	71 (65,7%)	10 (83,3%)	
SMEs:	90 (66,6%)	42 (30,2%)	34 (31,5%)	2 (16,7 %)	
<i>di cui finanziata da istituzioni finanziarie</i>	<i>51 (56,7%)</i>	<i>23 (54,8%)</i>	<i>23 (67,6%)</i>	<i>0 (0,0%)</i>	
Informazione non disponibile	5 (3,7%)	3 (2,2%)	3 (2,8%)	0 (0,0%)	
Totale	135	139	108	12	

Nota: la tabella riporta nel Panel A il numero di sperimentazioni finanziate da sponsor commerciali, ibridi e non commerciali per fase di sviluppo clinico degli ATMP (tra parentesi le percentuali di riga e colonna, considerando il campione complessivo di 1.042 sperimentazioni cliniche). Nei panel B e C sono riportate le sperimentazioni cliniche che coinvolgono rispettivamente solo/anche sponsor commerciali e il numero di sperimentazioni sponsorizzate da Big Pharma e PMI impegnate nello sviluppo di ATMP per fase di sviluppo clinico degli ATMP (tra parentesi la percentuale di colonna, considerando solo le 394 sperimentazioni cliniche sponsorizzate solo/anche dall'industria).

Tabella 2. Definizione e fonte delle variabili nel dataset.

Variabile	Descrizione	Fonte
Finanza	Variabile binaria uguale a 1 se lo sponsor della sperimentazione clinica, classificato da ClinicalTrials.gov nella categoria "industria", ha ricevuto almeno un round di finanziamento da una o più istituzioni finanziarie	Crunchbase
N_Condizioni	Il logaritmo del numero di malattie, disturbi, sindromi, patologie o infortuni trattati dalla sperimentazione clinica.	ClinicalTrials.gov
Fase_I	Variabile dicotomica uguale a 1 se lo studio clinico è in "Early Phase I" iniziale o in "Phase I".	ClinicalTrials.gov
Fase_II	Variabile dicotomica uguale a 1 se lo studio clinico è in "Phase II".	ClinicalTrials.gov
Fase_III	Variabile dicotomica uguale a 1 se lo studio clinico è in "Phase III"	ClinicalTrials.gov
Fase_IV	Variabile dicotomica uguale a 1 se lo studio clinico è in "Phase IV"	ClinicalTrials.gov
Rigore_met	Un punteggio compreso tra 0 e 6 che misura il rigore metodologico del design dello studio. Calcolato come somma dei punteggi assegnati al metodo di assegnazione (da 0 a 1), al modello di intervento (da 0 a 1) e alla procedura di mascheramento (da 0 a 4).	ClinicalTrials.gov
N_Esiti	Il logaritmo del numero di misurazioni pianificate relative alla salute descritte nel protocollo e utilizzate per determinare l'effetto di un intervento/trattamento sui partecipanti.	ClinicalTrials.gov
Durata	Il logaritmo del numero di giorni previsti per il completamento della sperimentazione clinica.	ClinicalTrials.gov
Partecipanti	Il logaritmo del numero stimato di partecipanti	ClinicalTrials.gov
Bambini	Variabile dicotomica uguale a 1 se i partecipanti possono/ devono includere bambini di età compresa tra 0 e 17 anni.	ClinicalTrials.gov
Adulti	Variabile dicotomica uguale a 1 se i partecipanti possono/ devono includere adulti di età compresa tra 18 e 64 anni.	ClinicalTrials.gov
Anziani	Variabile dicotomica uguale a 1 se i partecipanti possono/ devono includere over 65	ClinicalTrials.gov
Genere	Variabile categorica distribuita su 3 livelli: "Entrambi", "Donna" e "Uomo"	ClinicalTrials.gov
N_Sponsor	Logaritmo del numero di sponsor/finanziatori di sperimentazioni cliniche	ClinicalTrials.gov
Ibrida	La variabile binaria è uguale a 1 se la sperimentazione clinica coinvolge diversi tipi di sponsor (cioè industry e finanziatori pubblici/filantropici).	ClinicalTrials.gov

Tabella 3. Statistiche descrittive.

	Media	Mediana	Dev. standard	Minimo	Massimo
Finanza	0,106	0,000	0,307	0,000	1,000
N_Condizioni	0,403	0,301	0,211	0,301	2,243
Fase_I	0,346	0,000	0,476	0,000	1,000
Fase_II	0,666	1,000	0,472	0,000	1,000
Fase_III	0,248	0,000	0,432	0,000	1,000
Fase_IV	0,038	0,000	0,192	0,000	1,000
Rigore_met	1,438	0,000	1,885	0,000	6,000
N_Esiti	0,789	0,778	0,313	0,000	1,748
Durata	3,181	3,208	0,302	1,491	3,851
Partecipanti	1,628	1,613	0,628	0,000	3,544
Bambini	0,246	0,000	0,431	0,000	1,000
Adulti	0,959	1,000	0,199	0,000	1,000
Anziani	0,796	1,000	0,403	0,000	1,000
N_Sponsor	1,932	1,000	1,859	1,000	30,000
Ibrida	0,141	0,000	0,348	0,000	1,000
Genere	“Entrambi” 93,8% “Donna” 1,7% “Uomo” 4,5%				

Tabella 4. Matrice di correlazione.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
Finanza (1)	1															
N_Condizioni (2)	0.005	1														
Fase_I (3)	0.137*	-0.012	1													
Fase_II (4)	-0.055	0.041	0.109*	1												
Fase_III (5)	0.034	-0.012	-0.418*	-0.598*	1											
Fase_IV (6)	-0.069*	-0.008	-0.145*	-0.282*	-0.115*	1										
Rigore_met (7)	0.015	-0.013	-0.143*	-0.159*	0.280*	0.028	1									
N_Esiti (8)	0.087*	0.038	0.035	-0.024	0.054	-0.005	0.141*	1								
Durata (9)	-0.064*	0.078*	-0.118*	-0.033	0.200*	-0.141*	-0.102*	0.050	1							
Partecipanti (10)	-0.123*	0.041	-0.436*	-0.289*	0.482*	0.035	0.251*	0.130*	0.335*	1						
Bambini (11)	0.080*	0.145*	-0.017	-0.002	0.106*	-0.033	-0.131*	0.018	0.167*	-0.003	1					
Adulti (12)	-0.070*	0.052	-0.031	-0.004	-0.015	0.016	0.087*	-0.011	-0.049	0.083*	-0.364*	1				
Anziani (13)	-0.004	0.076*	-0.001	0.009	-0.062*	0.039	0.137*	0.104*	-0.037	0.039	-0.424*	0.409*	1			
Genere (14)	0.083*	-0.040	0.049	-0.061*	0.034	0.020	-0.060	0.015	-0.055	-0.047	0.014	-0.128*	-0.073*	1		
N_Sponsor (15)	-0.083*	0.029	0.049	0.017	0.035	-0.052	0.137*	0.013	-0.013	-0.033	-0.011	-0.010	0.021	-0.028	1	
Ibrida (16)	0.040	-0.018	0.006	0.030	0.017	-0.067*	-0.030	0.074*	0.002	-0.024	-0.033	-0.041	0.007	-0.056	0.288*	1

Nota: La tabella riporta i coefficienti di correlazione tra le variabili descritte in Tabella 2. La significatività statistica al 5% è indicata con *.

Tabella 5. Output del modello di regressione logistica descritto nella Sezione 3.3.4.

	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
N_Condizioni	0,039 (0,049)			0,065 (0,050)
Fase_I	0,111*** (0,028)			0,104*** (0,027)
Fase_II	-0,019 (0,026)			-0,021 (0,025)
Fase_III	0,087** (0,038)			0,094** (0,038)
Fase_IV	-1,423 (59,361)			-1,299 (53,924)
Rigore_met	-0,002 (0,005)			0,009* (0,005)
N_Esiti	0,075** (0,033)			0,065** (0,032)
Durata	-0,085** (0,034)			-0,059* (0,034)
Partecipanti		-0,055*** (0,015)		-0,050*** (0,019)
Bambini		0,053** (0,023)		0,045* (0,024)
Adulti		-0,051 (0,045)		-0,055 (0,046)
Anziani		0,046 (0,029)		0,032 (0,03)
Genere: femmina		-0,030 (0,067)		-0,029 (0,072)
Genere: maschio		0,109* (0,058)		0,087* (0,052)
N_Sponsor			-0,058*** (0,015)	-0,065*** (0,015)
Ibrida			0,110*** (0,031)	0,109*** (0,032)
N. osservazioni	981	1038	1041	980
Test LR	46,605***	29,266***	25,983***	99,369***
McFadden R ²	0,068	0,042	0,037	0,146
ML R ²	0,046	0,028	0,025	0,096
AIC	656,04	682,39	682,63	614,87
Test Hosmer-Lemeshow	12,367	5,883	2,517	9,963

Note: In tabella è riportato l'output delle regressioni logistiche che utilizzano come variabile dipendente "Finanza". In tabella sono riportati gli effetti marginali medi (EMM); gli errori standard robusti sono mostrati in parentesi. Per la definizione di tutte le variabili si veda la Tabella 1. La significatività dei coefficienti al 10%, 5% e 1%, è indicata rispettivamente da *, ** e ***.

Tabella 6. Classifica di importanza delle variabili per il modello (iv), il cui output è riportato in Tabella 5.

Variabile	Importanza della variabile statistica t
N_Sponsor	4,268
Fase_I	3,853
Ibrida	3,448
Partecipanti	2,593
Fase_III	2,474
N_Esiti	2,049
Genere: Maschio	1,973
Bambini	1,853
Durata	1,754
Rigore_met	1,625
N_Condizioni	1,306
Adulti	1,193
Anziani	1,097
Fase_II	0,842
Genere: Femmina	0,348
Fase_IV	0,024

Nota: le variabili sono elencate in ordine decrescente di importanza, dove l'importanza è definita come il valore assoluto della statistica t.

Tabella 7. Risultati dei controlli di robustezza.

	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
N_Condizioni	0.103* (0.053)	0.073 (0.049)	0.108** (0.054)	0.203 (0.129)
Fase_I	0.097*** (0.026)	0.109*** (0.027)	0.097*** (0.026)	0.218*** (0.054)
Fase_II	-0.018 (0.025)	-0.019 (0.026)	-0.016 (0.025)	-0.003 (0.062)
Fase_III	0.076** (0.038)	0.088** (0.038)	0.072* (0.037)	0.180** (0.084)
Fase_IV	-1.277 (80.069)	-1.327 (83.081)	-1.297 (123.251)	-2.418 (107.553)
Rigore_met	0.008 (0.005)	0.009* (0.005)	0.009* (0.005)	0.004 (0.012)
N_Esiti	0.013 (0.035)	0.051* (0.031)	0.003 (0.034)	-0.091 (0.067)
Durata	-0.05 (0.034)	-0.062* (0.034)	-0.058* (0.034)	-0.036 (0.078)
Partecipanti	-0.039** (0.02)	-0.049** (0.019)	-0.034* (0.02)	-0.146*** (0.041)
Bambini	0.032 (0.025)	0.05** (0.025)	0.045* (0.026)	0.043 (0.056)
Adulti	-0.053 (0.045)	-0.047 (0.045)	-0.045 (0.044)	-0.004 (0.097)
Anziani	0.022 (0.03)	0.032 (0.029)	0.022 (0.03)	0.033 (0.069)
Genere: femmina	-0.009 (0.086)	-0.073 (0.047)	-0.060 (0.069)	0.210 (0.234)
Genere: maschio	0.075 (0.048)	0.066 (0.05)	0.056 (0.045)	0.030 (0.078)
N_Sponsor	-0.064*** (0.015)	-0.066*** (0.015)	-0.064*** (0.015)	-0.084*** (0.032)
Ibrida	0.097*** (0.031)	0.105*** (0.031)	0.088*** (0.031)	-0.103 (0.066)
Dummy anno	Yes	No	Yes	No
Dummy paese	No	Yes	Yes	No
N. osservazioni	980	980	980	374
Test LR	147.21***	129.30***	177.22***	92.36***
McFadden R ²	0.216	0.19	0.261	0.205
ML R ²	0.139	0.123	0.165	0.218
AIC	623.03	620.94	629.02	391.91
Test Hosmer-Lemeshow	7.397	3.181	6.983	13.82

Nota: in tabella è riportato l'output delle regressioni logistiche che utilizzano come variabile dipendente "Finanza" e introducono le variabili dicotomiche Dummy anno e Dummy paese per valutare la robustezza dei risultati. In particolare, nel modello (v) controlliamo il trend temporale (dummy anno), nel modello (vi) controlliamo le possibili divergenze tra i Paesi dell'UE (dummy paese), e nel modello (vii) li includiamo entrambi. Infine, nel modello (viii) replichiamo il modello di regressione logistica di base su un sottoinsieme di sperimentazioni cliniche su ATMP, ovvero quelle che coinvolgono solo/anche il tipo di sponsor "industria". Vengono visualizzati gli effetti marginali medi (EMM). Gli errori standard robusti sono riportati tra parentesi. La definizione di tutte le variabili è disponibile in Tabella 1. La significatività dei coefficienti al 10%, 5% e 1%, è indicata rispettivamente da *, ** e ***.

Figura 1. Rappresentazione grafica dell'imbuto di costruzione del campione.

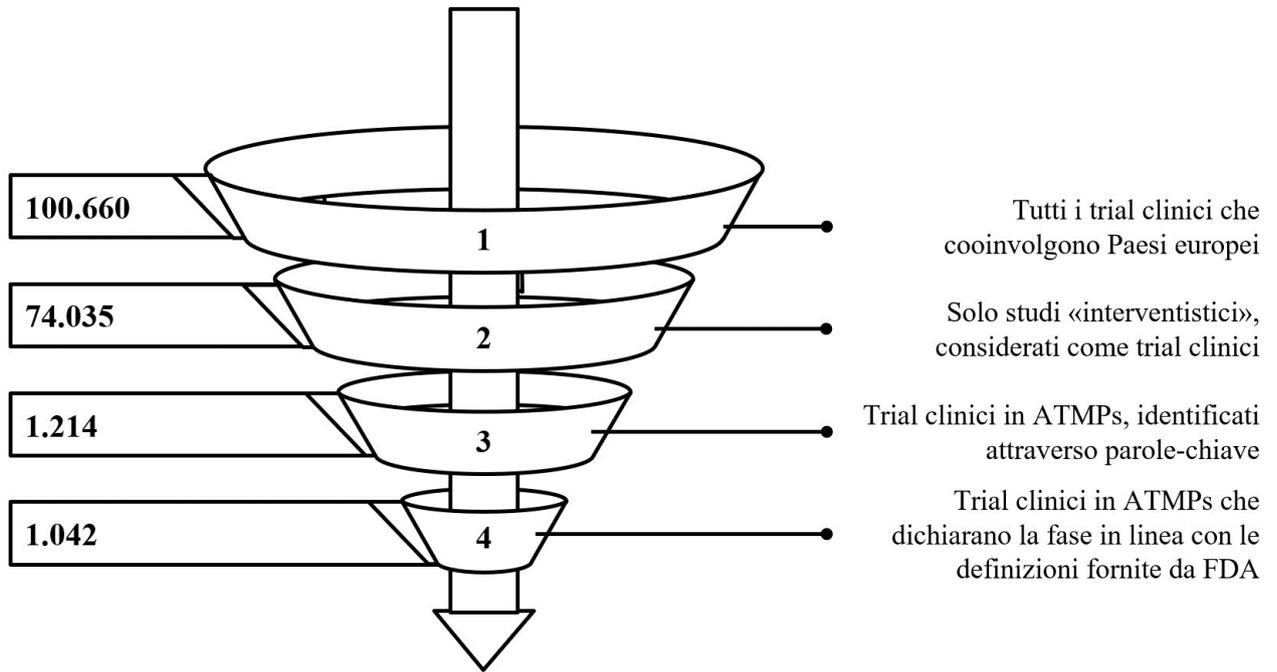
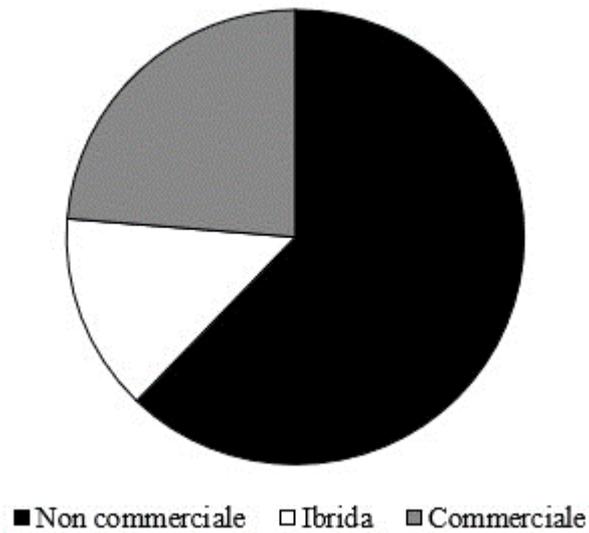
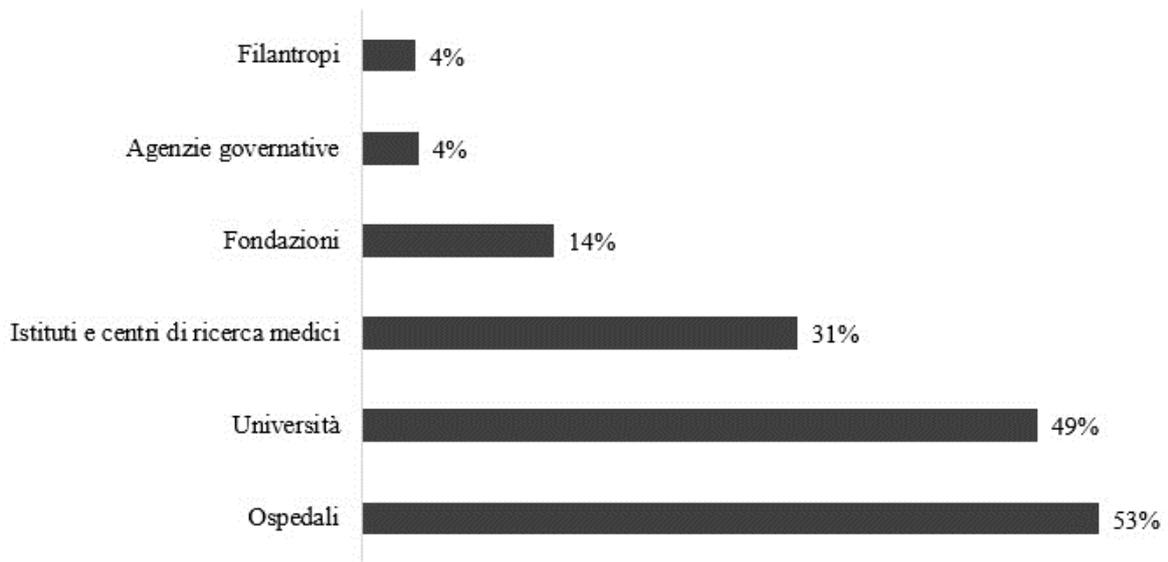


Figura 2. Distribuzione degli sponsor di studi clinici su ATMP (% degli studi nel campione).



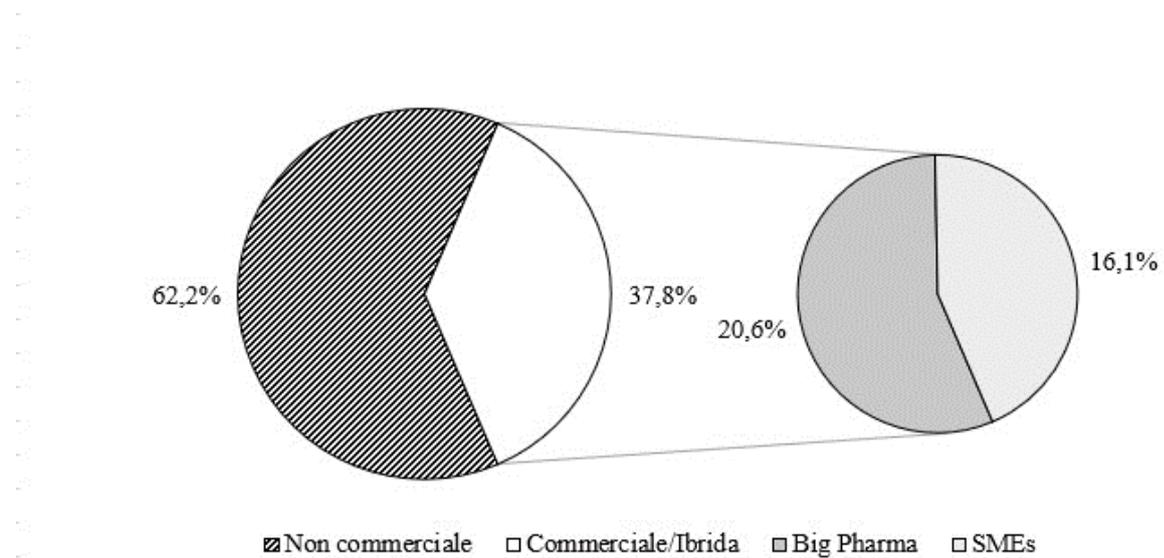
Fonte: elaborazione propria su dati ClinicalTrials.gov.

Figura 3. Distribuzione dei diversi tipi di sponsor non commerciali (% di sperimentazioni cliniche sostenute solo/anche da sponsor non commerciali).



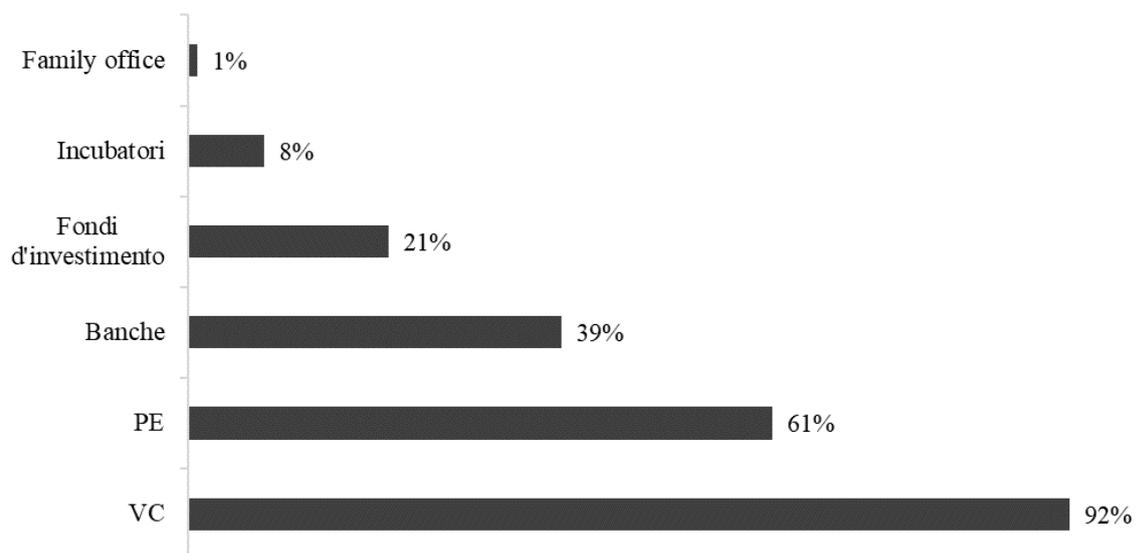
Fonte: elaborazione propria su dati ClinicalTrials.gov.

Figura 4. Decomposizione del campione per tipo di sponsor (commerciale/ibrido vs non commerciale) e dimensione (Big Pharma vs PMI).



Fonte: elaborazione propria su dati ClinicalTrials.gov e Crunchbase.

Figura 5. Presenza delle istituzioni finanziarie nei round di finanziamento (% su studi clinici che coinvolgono PMI finanziate con ATMP)



Fonte: elaborazione propria su dati ClinicalTrials.gov e Crunchbase.