



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Prot. n. 21184-U del 21.5.2024

RELAZIONE SULL'ATTIVITA' DELLA DIREZIONE SCIENTIFICA

ANNO 2023





INDICE

▪ D.Lgs. n. 200 del 23.12.2022 – Riordino della disciplina degli IRCCS	pag. 3
▪ Personale di cui alla L. 205/2017 – Art. 1 – cc. 422-434	pag. 5
▪ Ricerca Corrente 2023	pag. 6
▪ 5 x 1000 anni 2021-2022	pag. 7
▪ Altri fondi di ricerca	pag. 8
▪ SS Grants Office	pag. 9
<i>Reti programmatiche degli IRCCS</i>	<i>pag. 11</i>
<i>Conto Capitale – Conto Capitale Reti</i>	<i>pag. 12</i>
<i>Progetti Regionali</i>	<i>pag. 13</i>
<i>Progetti Nazionali</i>	<i>pag. 13</i>
<i>Progetti Europei e Internazionali</i>	<i>pag. 15</i>
<i>Charities nazionali</i>	<i>pag. 16</i>
<i>Charities internazionali e altri Enti</i>	<i>pag. 18</i>
<i>Finanziamenti da privati/donazioni</i>	<i>pag. 18</i>
<i>Applicativo Doc2Res</i>	<i>pag. 20</i>
<i>Attività di ricognizione</i>	<i>pag. 20</i>
▪ Segreteria Tecnico Scientifica ed Amministrativa Comitato Etico Milano Area 2 (oggi Comitato Etico Territoriale Lombardia 3) e Sperimentazioni Cliniche	pag. 20
▪ SS. Clinical Trial Center (CTC)	pag. 34
▪ SS Technology Transfer (TTO)	pag. 43
▪ Biblioteca Scientifica	pag. 48
<i>Servizi ai ricercatori</i>	<i>pag. 48</i>
<i>Analisi produttività scientifica</i>	<i>pag. 50</i>
▪ SS Coordinamento Laboratori di Ricerca	pag. 54
▪ SS Terapie Cellulari e Geniche	pag. 56
▪ Ringraziamenti	pag. 66



D.LGS. N. 200 DEL 23.12.2022 – RIORDINO DELLA DISCIPLINA DEGLI IRCCS

A seguito dell'intervenuto riordino degli IRCCS di cui al D.Lgs. 23.12.2022 n. 200, nel 2023 gli Istituti erano tenuti a comunicare/confermare, sulla base dell'attuale disciplina di riconoscimento (URGENZA-EMERGENZA NELL'ADULTO E NEL BAMBINO; RIPARAZIONE E SOSTITUZIONE DI CELLULE, ORGANI E TESSUTI per la nostra Fondazione IRCCS) l'afferenza a una o più aree tematiche di ricerca.

La riorganizzazione, avviata inizialmente a titolo sperimentale su richiesta della DG Ricerca e Innovazione in Sanità del Ministero della Salute nel 2022, è stata quindi formalmente notificata allo stesso Ministero del marzo 2023, in ottemperanza a quanto disposto dal succitato Decreto.

Già dal 2022, le attività che rientrano nella Ricerca Corrente sono state quindi riorganizzate sulla base delle Aree Tematiche individuate. Ciò ha permesso di avviare un processo di ottimizzazione e focalizzazione delle risorse favorendo, al contempo, la collaborazione tra i diversi gruppi di ricerca, sia intra- che inter-area. Sono stati creati degli Advisory Boards – uno per ciascuna Area Tematica - composti da ricercatori senior e junior di alto profilo, ai quali è stato chiesto di proporre programmi di ricerca particolarmente innovativi in cui sfruttare al massimo i profili di eccellenza tecnico-scientifica delle diverse aree.

Si riportano di seguito alcune tra le attività di ricerca di punta che hanno caratterizzato l'ultimo biennio e che costituiscono la base delle ricerche più avanzate che saranno condotte nel prossimo futuro presso il Policlinico:

CARDIOLOGIA-PNEUMOLOGIA: analisi prospettica dei fattori di rischio, dei tipi di complicanze e delle modalità di gestione delle complicanze polmonari dopo interventi di riparazione aortica mediante endoprotesi toracica (*thoracic endovascular aortic repair*, TEVAR), opzione meno invasiva per il trattamento delle patologie dell'aorta, ma con una potenziale incidenza sulle complicanze polmonari postoperatorie che necessita di essere meglio definita.

EMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA: ottimizzazione e integrazione di un sistema avanzato di metodologie analitiche, dall'epidemiologia clinica alla caratterizzazione biochimica, genomica, epigenetica, proteomica, metabolomica e di biologia cellulare (*OMIC science*) per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche personalizzate delle malattie trombotiche, emorragiche congenite o acquisite e microangiopatiche. Identificazione di nuovi biomarcatori trasferibili nella pratica clinica come test point-of-care mediante un approccio multidisciplinare che coinvolge genetisti, biologi, bioinformatici, clinici ed epidemiologi.



GASTROENTEROLOGIA: studio del microbiota intestinale e della sua interazione con l'ospite. Molte delle malattie gastroenterologiche croniche a maggiore impatto riconoscono una crescente importanza del microbiota nella patogenesi e risposta alle terapie. Particolarmente vulnerabili, in tal senso, sono i pazienti sottoposti a *trapianto di fegato*, in cui spesso è presente un'alterazione del microbiota intestinale cui si associa un'aumentata permeabilità intestinale che favorisce il passaggio di microorganismi nel torrente circolatorio: in questo contesto, le terapie immunosoppressive necessarie per evitare il rigetto del fegato trapiantato aumentano il rischio di setticemia e infezioni nei mesi successivi l'intervento. L'analisi approfondita della composizione e della funzione della flora batterica enterica, strumentale ad una manipolazione del microbiota intestinale nelle malattie gastrointestinali ed epatiche croniche, rappresenta il prerequisito per la progettazione di nuovi approcci terapeutici integrati.

NEUROLOGIA: utilizzo di metodiche di Intelligenza Artificiale e Machine Learning per l'analisi di dati complessi (clinici, omici, neurofisiologici e di imaging multimodale), strumentale alla identificazione di profili specifici di risposta ai trattamenti in pazienti affetti da malattie neuropsichiatriche, con particolare riferimento a malattie neurodegenerative, disturbo bipolare e schizofrenia. Le attività di ricerca mirano anche ad identificare i meccanismi patogenetici condivisi tra queste malattie, favorendo così lo sviluppo di biomarcatori diagnostici e terapie innovative. È un approccio che trascende i metodi tradizionali, integrando tecnologie all'avanguardia per affrontare le sfide cliniche e migliorare la vita dei pazienti e delle loro famiglie.

ONCOLOGIA: identificazione di target terapeutici attraverso mappatura delle interazioni recettore-ligando tra cellule tumorali e microambiente in ambito onco-ematologico e neuro-oncologico. L'eterogeneità tumorale è la principale causa di resistenza/fallimento terapeutico nel paziente oncologico ed è legata alla interazione dei diversi cloni tumorali con il microambiente circostante, a sua volta governata dalle interazioni ligando-recettore. Il sequenziamento dell'*RNA a cellula singola* fornisce un profilo di espressione delle neoplasie alla risoluzione della singola cellula, ma non fornisce informazioni spaziali e non può quindi caratterizzare adeguatamente le interazioni cellula-cellula. La *trascrittomica spaziale* è una nuova tecnica che consente la visualizzazione e l'analisi quantitativa del trascrittoma con risoluzione spaziale in sezioni di tessuto. Un approccio che combinatorio di queste due tecnologie consente di comprendere l'eterogeneità cellulare nel contesto spaziale permettendo l'esplorazione delle localizzazioni e delle interazioni dei cloni a livello di singola cellula.



OSTETRICIA E GINECOLOGIA: analisi biomolecolari d'avanguardia in ostetricia-ginecologia, neonatologia e pediatria. Le attività comprendono studi molecolari e funzionali della coagulazione, della cascata degli ormoni steroidei e delle cellule staminali da tessuto fetale abortivo. Grazie a quest'ultima attività si amplificano e conservano cellule staminali pluripotenti da tessuti fetali per valutarne il potenziale terapeutico in diverse patologie.

TRAPIANTOLOGIA: analisi con tecnologie avanzate (es.: *proteomica spaziale*) dei meccanismi intracellulari, intercellulari e molecolari che favoriscono il rigetto d'organo post-trapianto, finalizzata alla sopravvivenza del graft a lungo termine. L'analisi comprende la caratterizzazione dell'interazione tra cellule residenti e cellule infiltranti il graft.

PERSONALE DI CUI ALLA L. 205/2017 – ART. 1 – CC. 422-434 – PIRAMIDE DELLA RICERCA

Nel 2023 la Fondazione IRCCS ha espletato le procedure concorsuali volte all'inserimento di n. 46 nuove figure professionali all'interno della cosiddetta *Piramide della Ricerca*, di cui n. 30 da inquadrarsi come ricercatori sanitari e n. 16 come collaboratori professionali di ricerca sanitaria, alcune di queste ultime figure utili al potenziamento di servizi scientifici di comune utilità alla Fondazione IRCCS quali la SS Clinical Trial Center e la SS Grants Office.

Risulta inoltre in capo alla Segreteria della Direzione Scientifica l'espletamento della procedura di valutazione di tale personale, che prevede la raccolta degli obiettivi annuali assegnati dai responsabili delle SS.CC. di afferenza e delle relative relazioni dell'attività di ricerca espletata nell'anno precedente da questa tipologia di personale.

Al dicembre 2023 risultano in attività presso la Fondazione IRCCS **n. 192** unità di personale di ricerca (**n. 89** ricercatori sanitari e **n. 103** collaboratori professionali di ricerca sanitaria).

A seguito dell'intervenuto riordino degli IRCCS di cui al D.Lgs. 23.12.2022 n. 200, LA Fondazione IRCCS ha definito il numero dei posti della dotazione organica destinati al personale di ricerca a tempo indeterminato, quantificandolo in circa 200 unità di personale.



RICERCA CORRENTE 2023

La suddivisione della quota di fondi di Ricerca Corrente stanziata dalla Direzione Scientifica per le SS.CC. della Fondazione (**€ 5.840.983, per un totale di n. 60 progetti finanziati**), a fronte del finanziamento totale di **€ 7.029,147,22** ottenuto dal Ministero della Salute, è avvenuta secondo il criterio basato sulla produzione scientifica di ciascuna di esse, misurata dal Ministero della Salute con l'Impact Factor normalizzato, come è sempre stata tradizione del nostro IRCCS fin dalla sua creazione. Pur essendo dal gennaio 2020 le procedure per la selezione del personale borsista della Fondazione IRCCS in capo alla SC Gestione e Sviluppo Risorse Umane, alla Segreteria della Direzione Scientifica compete comunque – per questa tipologia di personale - la gestione antecedente e successiva alla fase di selezione e reclutamento (verifica sussistenza dei fondi sui singoli progetti, richiesta imputazioni di spesa alla SC Gestione Economico Finanziaria, inserimento dati ai fini delle successive rendicontazioni economiche presso gli Enti regolatori, etc.). Nel corso dell'anno 2023 sono state istituite ed assegnate **n. 171** borse di studio su fondi di ricerca corrente e **n. 208** su progetti di ricerca riconducibili ad altre fonti di finanziamento.

La Segreteria Scientifica, inoltre coadiuva come di consueto i ricercatori nella gestione di ogni tipologia di finanziamento (acquisti per reagenti, altre spese di funzionamento, noleggio attrezzatura, spese per missioni, etc.) secondo i regolamenti interni vigenti.

5 x 1000 ANNI 2021 -2022

L'importo introitato dalla Fondazione per gli anni 2021 e 2022 è qui sotto meglio specificato:

5 X 1000 ANNO	RICERCA SANITARIA MdS	RICERCA SCIENTIFICA MUR	TOTALE
2021	€ 352.154,72	€ 77.157,27	€ 429.311,99
2022	€ 356.927,17	€ 84.920,25	€ 441.847,42

i seguito indichiamo i progetti finanziati:



TITOLO DEL PROGETTO	FONDI 5 x 1000 ASSEGNATI AL PROGETTO	DATA DI INIZIO	DATA DI SCADENZA
(5 x 1000 anni 2021-2022 - MUR) Mappatura delle interazioni recettore-ligando tra cellule tumorali e microambiente usando la tecnologia single-cell e spatial transcriptomic: nuove strategie per identificare target terapeutici Resp. Scientifico: Prof.ssa Valentina Vaira	€ 162.077,52	01.01.2024	31.12.2025
(5 x 1000 anno 2021 - MdS) Studio funzionale del microbiota intestinale nella patogenesi delle malattie gastrointestinali ed epatiche croniche Resp. Scientifico: Prof. Flavio Caprioli	€ 352.154,72	01/01/2024	31.12.2025
(5 x 1000 anno 2022 - MdS) Studio prospettico delle complicanze polmonari dopo interventi di riparazione aortica mediante endoprotesi toracica (Thoracic Endovascular Aortic Repair, TEVAR) Resp. Scientifico: Prof. Santi Trimarchi	€ 178.463,58	01/01/2024	31.12.2025
(5 x 1000 anno 2022 - MdS) Nuovi approcci di proteomica spaziale nel trapianto Resp. Scientifico: Prof. Giuseppe Castellano	€ 178.463,58	01/01/2024	31.12.2025

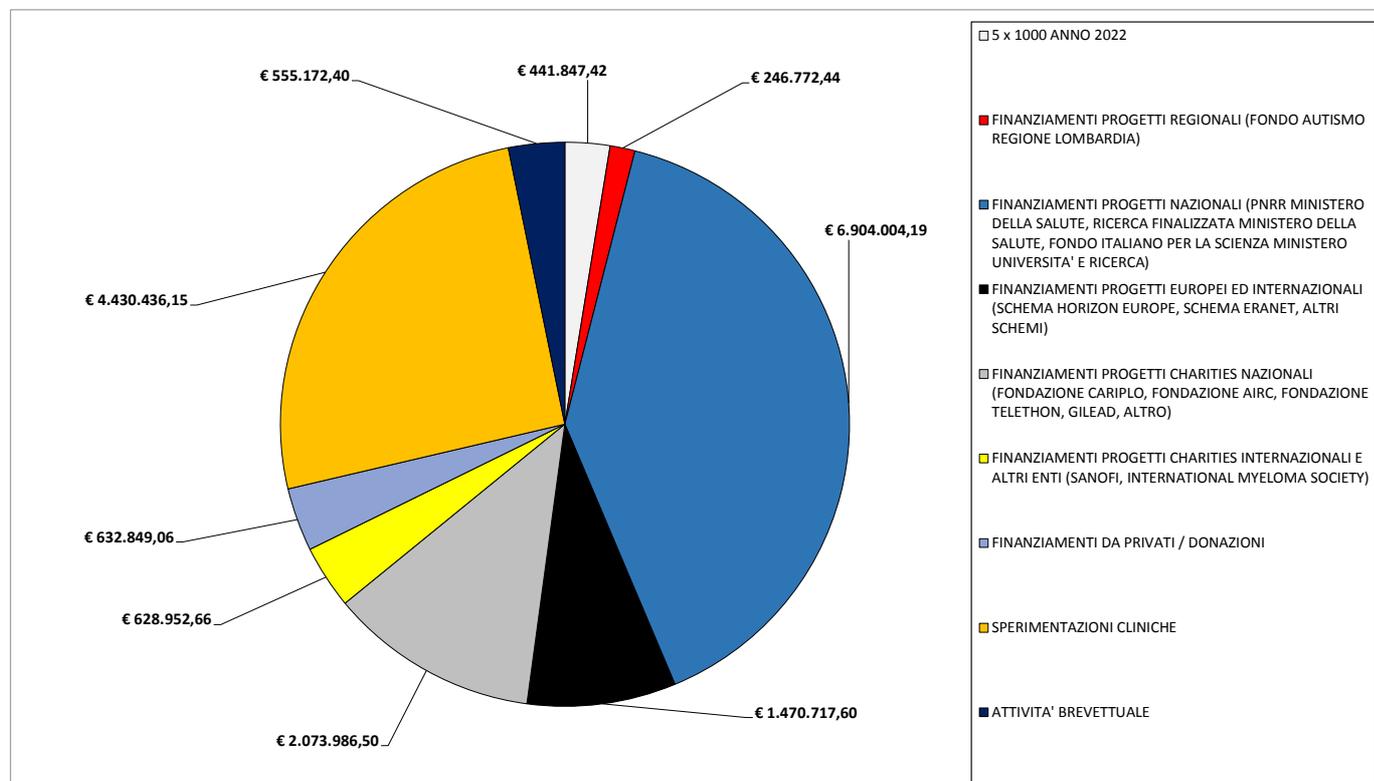


ALTRI FONDI DI RICERCA

Il totale dei finanziamenti acquisiti dai ricercatori della Fondazione extra Ricerca Corrente nell'anno 2022 è stato pari a € 17.384.738,42 (Fig. 1).

FIG. 1	2023
5 x 1000 ANNO 2022	441.847,42
FINANZIAMENTI REGIONALI (FONDO AUTISMO REGIONE LOMBARDIA)	246.772,44
FINANZIAMENTI PROGETTI NAZIONALI (PNRR MdS, RF, MUR)	6.904.004,19
FINANZIAMENTI PROGETTI EUROPEI e INTERNAZIONALI	1.470.717,60
CHARITIES NAZIONALI	2.073.986,50
CHARITIES INTERNAZIONALI E ALTRI ENTI	628.952,66
FINANZIAMENTI DA PRIVATI / DONAZIONI	632.849,06
SPERIMENTAZIONI CLINICHE	4.430.436,15
ATTIVITÀ BREVETTUALE	555.172,40
TOTALE COMPLESSIVO	17.384.738,42

DISTRIBUZIONE FONDI EXTRA R.C. 2023





SS GRANTS OFFICE (GO)

Nel corso del 2023 la SS Grants Office ha continuato la propria attività di supporto ai ricercatori della Fondazione fornendo un servizio di consulenza per i progetti di ricerca finanziati su base competitiva sia in fase di *application*, che in fase post finanziamento ed *in itinere* per tutta la durata del Progetto, per quanto riguarda le attività amministrative e contabili correlate.

Il servizio di *scouting* con la relativa diffusione ai ricercatori della Fondazione si è concretizzato attraverso la newsletter informativa ai Direttori ed alle Segreterie delle SS.CC. e una mailing list dei Ricercatori, attraverso le quali vengono fornite tutte le informazioni e le istruzioni utili (tematiche, termini, date di scadenza, link e contatti di persone di riferimento); è stata inoltre creata una pagina Intranet del GO dedicata ai Bandi Aperti, nella quale vengono puntualmente pubblicate tutte le informazioni utili per le *application* oltre a tutti i documenti necessari, nella quale sono inoltre caricate tutte le *slides* ed i video dei diversi webinar e corsi svoltisi nel corso dell'anno, così da renderli fruibili ai ricercatori in ogni momento. E' inoltre proseguita la pubblicazione di Avvisi e News di Opportunità di finanziamento sulla Intranet di Fondazione.

Nel corso del 2023 è proseguita l'attività di supporto ai Ricercatori anche attraverso l'organizzazione di riunioni sia in presenza che in *call*, in modo da fornire una consulenza sia in fase di presentazione delle proposte progettuali grazie all'assistenza per la comprensione delle regole di partecipazione ai vari Bandi, alla verifica dei requisiti, all'aiuto nella stesura del budget di progetto, nella compilazione della modulistica, così che le domande giungano agli Enti finanziatori stilate secondo la massima aderenza alle regole, la massima puntualità dell'invio, per massimizzare le possibilità di successo in fase di valutazione da parte degli Enti Finanziatori.

L'obiettivo della Direzione Scientifica di creare una procedura per la verifica di fattibilità dei progetti di ricerca presentati da attivare in fase *pre-submission* ha comportato un'implementazione del coordinamento del GO con gli altri uffici della Direzione Scientifica preposti alla valutazione/validazione dei vari aspetti correlati alle ricerche (Segreteria CET Lombardia 3, SS Clinical Trial Center, Ricerca Preclinica, SS Technology Transfer e Biblioteca Scientifica), e con la SC Gestione e Sviluppo Risorse Umane, con i quali nel corso del 2023 si sono affinate procedure interne di condivisione dati.

Qui di seguito la lista delle *application* presentate nel corso del 2023 che denota in particolare un forte incremento della partecipazione a progetti europei Horizon rispetto all'anno scorso (da 7 a 30 proposte



inviato), meglio dettagliato nella sezione dedicata, inoltre va tenuto conto che nel 2023 non si è aperto il Bando di Ricerca Finalizzata che coinvolge sempre un alto numero di ricercatori della Fondazione: se ne prevede l'apertura nel corso del 2024.

PROGETTI DI RICERCA PRESENTATI SIA COME CAPOFILA CHE COME PARTNER	
BANDO	# PROGETTI PRESENTATI
Bando MdS PNRR 2023	21 (16 capofila, 5 partner)
Schemi ERANET	15 (6 capofila, 9 partner)
Bandi Europei Schemi Vari	30 (29 partner, 1 associated partner)
Bandi Cariplo 2023	14 (8 capofila; 6 partner)
Cariplo Telethon	3 (1 capofila; 2 partner)
Airalzh AGYR	6 (capofila)
FISM 2023	3 (2 capofila, 1 partner)
ARISLA 2023	1 (partner)
Fondazione Banca Intesa San Paolo	2 (partner)
Cooley's Anemia Foundation	1 (capofila)
Bandi AIRC 2023	9 (capofila)
EUROELSO	2 (capofila)
Fondazione Italiana Fibrosi Cistica	1 (capofila)
Italia – Israele	1 (partner)
MJFF	1 (partner)
Muscular Dystrophy Association (MDA)	1 (capofila)
Società Italiana di Ematologia (SIE)	1 (capofila)
Telethon	4 (3 capofila, 1 partner)
WWCR 2023	2 (capofila)
European Hematology Association	1 (capofila)
Bando FRRB “Bando Giovani Early Career Award II Ed.”	5 (capofila)
Gilead Fellowship	1 (capofila)
ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DELLA LOMBARDIA E DELL'EMILIA-ROMAGNA	1 (partner)
Bandi MAECI	4 (2 capofila, 2 partner)
Bando MUR Fondo Italiano per la Scienza 2023 – (FIS2)	12 (6 capofila, 6 partner)
Bandi Pfizer 2023	2 (capofila)
Bandi ROCHE 2023	6 (capofila)
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)	1 (capofila)
Premio Alessio Mustich	1 (capofila)
TOTALE	152

Nel corso del 2023 molti progetti hanno raggiunto la fase intermedia o finale di scadenza. Questo ha comportato l'attivazione delle attività coordinate da parte del GO, quali la predisposizione delle rendicontazioni scientifiche ed economiche. A seconda della richiesta dei vari enti finanziatori è infatti



necessaria la predisposizione di rendicontazioni analitiche cartacee o da inserire su appositi portali di rendicontazione; entrambe le soluzioni richiedono un attento esame dei vari dati comparativi per i quali il GO, principale interlocutore con le diverse istituzioni, si è preventivamente interfacciato con la SC Economico Finanziaria e con l'Ufficio Gestione Economica della Direzione Scientifica.

Nel 2023 sono inoltre continuate le attività di consulenza che il GO offre ai ricercatori sia riguardo alla stesura delle Relazioni Scientifiche di Progetto, per le quali viene offerto un servizio di revisione, sia riguardo alle interlocuzioni con gli Enti Finanziatori in merito alle richieste di modifica dei piani attuativi delle ricerche e per le richieste di proroga che devono essere validate ed inviate dai nostri uffici, previa verifica dei termini e modalità richiesti di volta in volta.

Il monitoraggio dei progetti in corso di svolgimento (246 Progetti attivi nel 2023) è una delle attività per le quali il GO è quotidianamente impegnato attraverso riunioni con i P.I. di progetto per le verifiche di raggiungimento degli obiettivi previsti e dell'utilizzo dei fondi, oltre che per coadiuvare i ricercatori nel trovare soluzioni idonee alle molteplici criticità che si presentano nel corso della ricerca. Nel caso di progetti multicentrici il GO è il punto di riferimento principale dal punto di vista amministrativo con il quale le varie istituzioni, siano essi enti finanziatori, o enti capofila o partner si mettono in contatto per la stesura di Convenzioni, Protocolli di Intesa, Relazioni Scientifiche e Rendicontazioni economiche. Nel corso del 2023 sono stati quindi calendarizzati numerosi incontri con tutti gli interlocutori in modo da rendere più fluide le procedure correlate a questa tipologia di attività

RETI PROGRAMMATICHE DEGLI IRCCS

La costituzione di Reti tematiche per aree di competenza decisa dal Ministero della Salute continua a favorire la costruzione di solide basi per la condivisione e la diffusione della conoscenza e lo scambio di dati e risultati scientifici, tutto questo agevolando l'accesso condiviso a tecnologie complesse ed in particolare tramite la presentazione di progetti comuni, diffusi sul territorio, basati sulla realizzazione di reti che possano portare al miglioramento dei percorsi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione. Nel corso del 2023 è quindi proseguita la partecipazione della nostra Fondazione alle Reti Programmatiche cui afferisce (Rete Cardiologica, Rete Neurologica, Rete Aging e Rete Pediatrica – IDEA) con il contributo totale previsto di € **298.265,00** riconducibile però ai finanziamenti relativi all'anno 2022.



Il Ministero della Salute infatti ha reso noto che per il 2023 le Reti Programmatiche degli IRCCS non saranno finanziate.

Ha avuto però avvio nel 2023 il **Progetto UCOR** (Ufficio di Coordinamento delle Reti)

La Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico risulta inserita nel WP2 (Area Tecnico-Scientifica) del progetto UCOR riconducibile alla Associazione per lo Studio delle Malattie Cardiovascolari Rete Cardiologica (CARDIO). La Fondazione contribuisce con una unità di personale (Rete Rin - Centro Coordinatore: IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna).

CONTO CAPITALE

Nell'ambito del bando "Conto Capitale" aperto dal Ministero della Salute per gli esercizi finanziari 2021-2023 per l'acquisto di apparecchiature/strumentazioni finalizzate alla realizzazione di programmi di ricerca in coerenza con le linee di ricerca riconosciute all'Ente, la nostra Fondazione ha partecipato con le seguenti proposte, ottenendo il finanziamento per i progetti sotto riportati:

PROPOSTA n. 1

"SISTEMA DI IMAGING OPTOACUSTICO MULTISPETTRALE"

Responsabile scientifico: Prof.ssa Flora Peyvandi

Importo: **€ 510.510,00**

PROPOSTA n. 2

"STIMOLATORE MAGNETICO TRANSCRANICO (TMS) COMPRENSIVO DI MODULO DI NEURONAVIGAZIONE E MODULO EEG POLIGRAFICO"

Responsabile scientifico: Dr. Sergio Barbieri

Importo: **€ 231.239,00**

CONTO CAPITALE RETI

Nell'ambito dei progetti CCR (Conto Capitale Reti) finanziati dal Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) sono iniziati nel corso del 2023 i seguenti progetti:

RETE ALLEANZA CONTRO IL CANCRO (ACC)



Nel Progetto dal titolo **“HEALTH BIG DATA (HBD)”**, la Fondazione è coordinata dalla RETE CARDIOLOGICA, con un importo previsto di **€ 120.000,00** (suddiviso in 3 anni).

RETE AGING

Nel progetto dal titolo **“I-Comet – Infrastruttura tecnologica condivisa per lo sviluppo di modelli predittivi dell’invecchiamento, basati sull’intelligenza artificiale”** la nostra Fondazione è coordinata dalla Fondazione INRCA, con un importo previsto di **€ 338.000,00**.

PROGETTI REGIONALI

Bando Giovani Early Career Award II Ed. promosso dalla Fondazione Regionale per la Ricerca Biomedica (FRRB)

Per quanto riguarda l’anno 2023 in risposta al Bando “Giovani Early Career Award II Ed.” promosso da FRRB sono stati presentati 5 progetti di ricerca che vedono la Fondazione IRCCS in veste di Capofila.

Regione Lombardia - Fondi per la cura dei soggetti con disturbo dello spettro autistico

Nel corso del 2023, per quanto riguarda l’ambito legato a progetti di ricerca focalizzati sui disturbi dello spettro autistico, alla Fondazione IRCCS sono stati assegnati 2 finanziamenti pari ad **€ 128.758,41** e **€ 118.014,03** per l’esecuzione dei progetti di ricerca DIAPASON ed AUTINCA, rispettivamente.

PROGETTI NAZIONALI

Bando Fondo Italiano per la Scienza 2021 (FIS1) promosso dal Ministero dell’Università e della Ricerca (MUR)

Nel corso dell’anno 2023 è pervenuta la notifica del finanziamento, pari ad **€ 824.658,19**, di uno dei 4 progetti di ricerca presentati in veste di Capofila nell’ambito del Bando “Fondo Italiano per La Scienza 2021 (FIS 1)” promosso dal MUR.



Bando Fondo Italiano per la Scienza 2023 (FIS2) promosso dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR)

Nel corso del 2023 il MUR ha promosso il Bando "FIS2". A tale *call* la Fondazione IRCCS ha partecipato presentando un totale di 12 progetti di ricerca dei quali 6 nelle vesti di Capofila e 6 nelle vesti di Partner.

Bando interno promosso dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna "Bruno Ubertini"

Nel corso del 2023 è pervenuta la notifica di un finanziamento, pari ad **€ 1.000,00** di un progetto di ricerca che vede la Fondazione IRCCS in veste di Partner.

Ricerca Finalizzata

Nel corso del 2023 si sono finalizzate le Convenzioni con il Ministero della Salute per i 10 progetti di Ricerca Finalizzata risultati vincitori nell'ultimo Bando pubblicato nel 2021 coordinati dalla nostra Fondazione in veste di Capofila, con un finanziamento complessivo di **€ 2.446.000,00**, sono stati predisposti inoltre i relativi Protocolli di Intesa con gli Enti Partner per regolamentarne la collaborazione e si è dato avvio alle attività progettuali.

Sempre nel corso del 2023 sono state avviate le procedure per la sottoscrizione degli accordi con gli enti Capofila per i 6 progetti di Ricerca Finalizzata finanziati nei quali i ricercatori della nostra Fondazione sono stati coinvolti come Partner di progetto, con un finanziamento complessivo di **€ 498.600,00**.

PROGETTI FINANZIATI DAL MINISTERO DELLA SALUTE SU FONDI PNRR

Bandi PNRR 2023

Il GO, con la collaborazione di Innovation Acta, ha fornito supporto ai ricercatori che hanno partecipato al secondo Bando PNRR finanziato dal Ministero della Salute pubblicato il 24 aprile 2022 al quale hanno partecipato per la Fondazione IRCCS n. 16 ricercatori come Capofila e n. 5 come partner, garantendo la corretta presentazione delle domande soprattutto per quanto riguardava la composizione del partenariato, la verifica dei requisiti dei P.I. e la revisione del budget.

Bandi PNRR 2022



I Progetti PNRR del primo Bando finanziato dal Ministero della Salute nel 2022 che vedono coinvolta la nostra Fondazione, con 7 progetti come Capofila (finanziamento totale € 2.486.623,00) e con 3 progetti come partner (finanziamento totale € 647.123,00) hanno iniziato le attività progettuali nel corso del 2023. Il GO ha garantito nel corso del 2023 la corretta predisposizione di tutte le attività di convenzionamento correlate.

PROGETTI EUROPEI E INTERNAZIONALI

HORIZON EUROPE ED ALTRI SCHEMI

Nel corso del 2023 si è verificata una vera e propria “impennata” nel numero di richieste di partecipazione a progetti europei Horizon rispetto all’anno scorso (da 7 a 30 proposte inviate) grazie anche alla collaborazione che il GO ha attivato con Innovation Acta S.r.l, società che opera nell’ambito della pianificazione e realizzazione di programmi di ricerca per ottimizzare il supporto fornito alle SS.CC. della Fondazione diffondendo informazioni e approfondimenti sui bandi internazionali e fornendo assistenza nella preparazione delle *applications*, nella costituzione dei partenariati e nella gestione dei progetti, in particolare per l’ambito europeo; su tale argomento sono stati inoltre organizzati nel corso del 2023 due webinar informativi/formativi: “Management of International Research Project” e “Selection of Open Calls” ai quali i nostri ricercatori hanno partecipato numerosi, ponendo questioni e domande che hanno fornito un feedback molto propositivo ed utile per l’organizzazione dei prossimi corsi previsti. Relativamente a questa tipologia di Bandi, nel 2023, sono stati presentati n. 30 progetti di ricerca e si è avuta notifica di finanziamento per 3 progetti per i quali vi erano state precedenti *applications*, nei quali la Fondazione riveste il ruolo di partner con un finanziamento complessivo pari ad € 420.117,60.

ERANET

Nel primo trimestre del 2023 si sono aperti gli annuali bandi a schema ERANET che hanno registrato una buona partecipazione da parte dei ricercatori, con un leggero incremento rispetto a quanto evidenziato per l’anno precedente. Il GO ha gestito n. 15 *applications* (n. 6 come ente capofila e n. 9 come partner) così distribuite:

- n. 5 applications al bando EJP RD (Rare Diseases)



- n. 2 applications al bando NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research),
- n. 4 applications al bando JPIAMR (Antimicrobial resistance)
- n. 2 applications al bando JPND (Neurodegenerative Disease Research)
- n.2 applications al bando THCS (Transforming Health and Care Systems)

Di questi progetti, n. 3 sono risultati meritevoli di finanziamento per una quota totale di **€ 1.050.600,00**.

CHARITIES NAZIONALI

Fondazione Cariplo

Nel 2023 i ricercatori della nostra Fondazione hanno presentato numerose proposte progettuali in risposta ai bandi indetti da Fondazione Cariplo, in particolare:

- n. 12 *applications* al bando Giovani Ricercatori (7 come capofila e 5 come partner). Dei progetti presentati, uno ha ricevuto notifica di finanziamento per una quota totale di **€ 200.000,00**
- n. 2 *applications* al bando Inequalities Research (1 come capofila e 1 come partner)
- n. 3 *applications* al bando Cariplo Telethon Alliance GJC23 (1 come capofila e 2 come partner)

Nel corso del 2023 abbiamo ricevuto la notifica di finanziamento anche per altri 3 progetti presentati in precedenti edizioni con un finanziamento complessivo di **€ 309.004,00**.

Fondazione AIRC

Nel 2023 la nostra Fondazione ha presentato 9 progetti di ricerca: 1 nell'ambito del Bando "Investigative Grant (IG) 2023", 4 nell'ambito del Bando "My First AIRC Grant (MFAG) 2023", 1 nell'ambito del Bando "Startup 2023" e 3 nell'ambito del Bando "Next Gen Clinician Scientist 2023"

Dei suddetti progetti, sono risultati assegnatari di finanziamento 2 progetti di ricerca: n. 1 My First AIRC Grant (MFAG) con un finanziamento di **€ 500.000,00** e n. 1 nell'ambito del Bando Startup, con un finanziamento dell'importo di **€ 999.982,50**.

Fondazione Telethon

Nel 2023 la Fondazione IRCCS ha presentato 4 progetti di ricerca nell'ambito di differenti bandi promossi dalla Fondazione Telethon dei quali 3 in veste di Capofila ed 1 in veste di Partner.



Fondo Banca Intesa San Paolo

Nel 2023 la Fondazione IRCCS ha presentato 2 progetti di ricerca, entrambi in veste di Partner, nell'ambito del bando promosso dal Fondo Banca Intesa San Paolo a sostegno della ricerca scientifica. Di questi, 1 è risultato essere meritorio di finanziamento con una quota spettante alla Fondazione IRCCS pari ad **€ 35.000,00**.

Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)

Nel corso del 2023, nell'ambito del Bando "Finanziamento di 4 progetti di ricerca riservato ai giovani ricercatori SIMI" è stato presentato 1 progetto di ricerca in veste di capofila e tale progetto è risultato essere meritorio finanziamento a **€ 25.000,00**.

Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare APS ETS (APMARR) -Società Italiana di Reumatologia Pediatrica (REUMAPED)

Nel corso del 2023, nell'ambito del Bando "Per la ricerca under 40 Alessio Mustich" la Fondazione IRCCS, in veste di Capofila, ha presentato una proposta progettuale risultata essere meritoria di un finanziamento pari ad **€ 5.000,00**.

Onlus Associazione Italiana Ricerca Alzheimer (Airalzh)

Nel 2023, nell'ambito del Bando "Airalzh Grants for Young Researchers (AGYR) 2023" promosso dalla Onlus Airalzh sono stati presentati 6 progetti di ricerca nei quali la Fondazione IRCCS riveste il ruolo di Capofila. Il responsabile scientifico di uno di questi è stato invitato alla stesura del progetto completo.

Gilead

Nel 2023, Gilead Sciences S.R.L ha promosso il Bando Gilead Fellowship 2023, è stato presentato 1 progetto di ricerca in veste di capofila dalla nostra Fondazione, che non è poi rientrato nella rosa dei finanziati

Fondazione Italiana di ricerca per la Sclerosi Laterale Amiotrofica (ARISLA), Fondazione Italiana Fibrosi Cistica (FIFC), Società Italiana Ematologia (SIE), Associazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), Fondazione Roche



Nel 2023, nell'ambito dei bandi promossi da ARISLA, FIFC, SIE, Roche sono state presentate rispettivamente 1, 1, 1, 6 proposte progettuali che vedono la Fondazione nella veste di Capofila. Per quanto riguarda invece la call della FISM, le proposte progettuali presentate nel 2023 sono state 3, delle quali 2 in veste di Capofila ed 1 come Partner.

CHARITIES INTERNAZIONALI E ALTRI ENTI

Nel corso del 2023 il GO ha supportato i ricercatori nella presentazione di proposte progettuali in risposta a bandi/possibilità di finanziamento promossi da Charities e altri enti privati internazionali quali la Cooley's Anemia Foundation (1 progetto nella veste di Capofila), la EuroElso (2 progetti nella veste di Capofila), la Michael J. Fox Foundation (1 progetto nella veste di Capofila), la Muscular Dystrophy Association (MDA) (1 progetto nella veste di Capofila), la Worldwide Cancer Research (WWCR) (2 progetti nella veste di Capofila), la European Hematology Association (EHA) (1 progetto nella veste di Capofila). Altre 2 proposte progettuali in veste di Capofila sono state presentate nell'ambito del Bando "Growth Hormone Research Competitive Grant Program 2023" promosso da Pfizer.

Sempre nel 2023 è stato notificato il finanziamento di 2 progetti presentati nell'ambito del Bando "Translational Research Grant Application 2023" promosso dalla International Myeloma Society (IMS) (€ 228.352,66) e della call "Investigator Sponsored Study" promossa da Sanofi (€ 400.600,00)

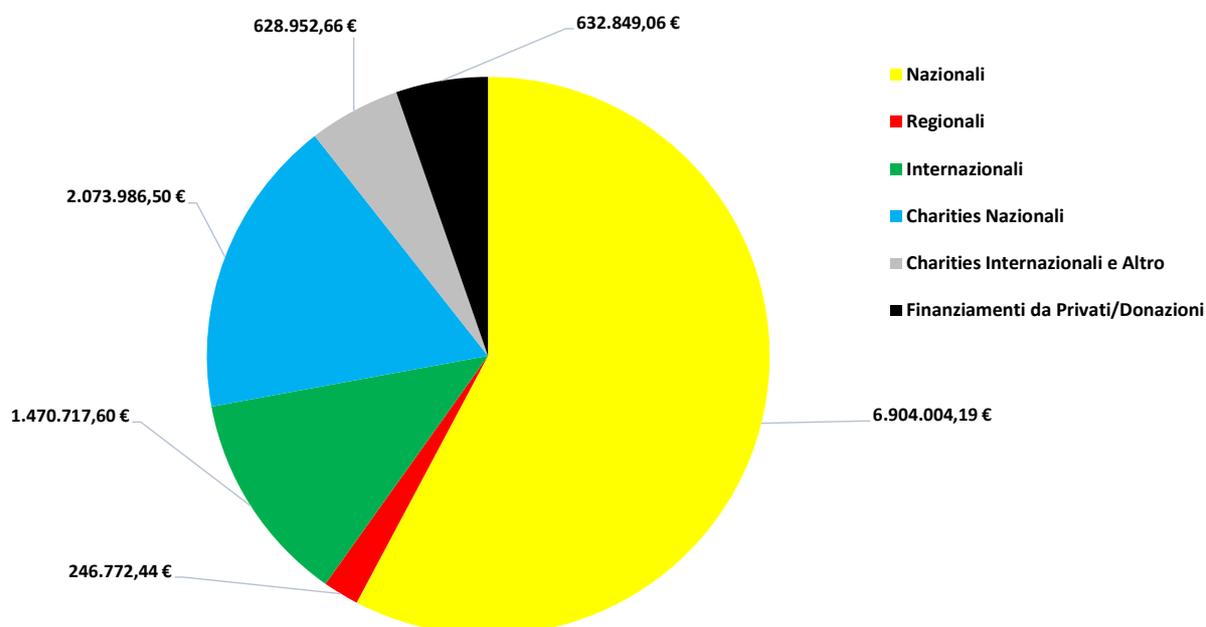
FINANZIAMENTI DA PRIVATI / DONAZIONI

Per quanto attiene le donazioni e le erogazioni liberali da parte di soggetti privati, associazioni, etc., finalizzati e destinati a progetti/attività di ricerca di varia natura che implicino, a titolo esemplificativo, l'acquisizione di personale non subordinato o di attrezzature, nell'anno 2023 la Fondazione ha introitato l'importo complessivo di € 632.849,06 (donazioni ufficiali accettate dal CdA anno 2023 per la ricerca).

Nella Fig. 2 qui di seguito, grafico relativo alla distribuzione di Grants e Finanziamenti dell'anno 2023:



Fig. 2 GRANTS E FINANZIAMENTI DA PRIVATI/DONAZIONI FINALIZZATI NEL 2023



PROGETTI DI RICERCA – NOTIFICA FINANZIAMENTO SIA COME CAPOFILA CHE COME PARTNER

BANDO	# PROGETTI FINANZIATI	QUOTA
Bando MdS Conto Capitale 2021-2023	1	741.749,00
Bandi Cariplo	4	509.004,00
Fondo Banca Intesa San Paolo	1	35.000,00
AIRC	2	1.499.982,50
Schema ERANET	3	1.050.600,00
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna "Bruno Ubertini"	1	1.000,00
Regione Lombardia – Fondo per l'Autismo	2	246.772,44
Ministero della Salute – Ricerca Finalizzata 2021	16	2.944.600,00
Ministero della Salute – PNRR 2022	10	3.133.746,00
Ministero della Università e della Ricerca- Bando FIS1	1	824.658,19
Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)	1	25.000,00
Sanofi	1	400.600,00
Horizon Europe ed altri schemi	3	420.117,60
International Myeloma Society (IMS)	1	228.352,66
APMARR – REUMAPED Premio Alessio Mustich	1	5.000,00
TOTALE		12.066.182,39



APPLICATIVO Doc2Res

Durante tutto il 2023 il GO ha completato l'inserimento nell'applicativo Doc2Res di tutti i progetti di ricerca su base competitiva attivi per la nostra Fondazione con una accurata verifica dei dati relativi (budget, termini temporali, referenti scientifici ed amministrativi...). Le riunioni calendarizzate nel corso dell'anno con CBIM - Consorzio di Bioingegneria e Informatica Medica ed i consulenti di PGMD hanno consentito un affinamento delle procedure informatiche previste, al fine di ottimizzare i vari flussi e rendere l'applicativo il più agevole possibile per i nostri ricercatori dai quali verrà utilizzato per l'inserimento dei dati in fase *pre-application*, così da ottenere una validazione di fattibilità da parte dei vari uffici preposti della Direzione Scientifica. Inoltre Doc2Res consentirà il monitoraggio dei progetti finanziati in corso ed il rispetto delle scadenze per la loro gestione.

ATTIVITÀ DI RICOGNIZIONE

Un'altra attività che ha impegnato il GO nel corso del 2023 è la ricognizione dei *grants* gestiti dall'Ufficio, aggregati e catalogati a seconda delle diverse esigenze di monitoraggio dei dati.

Fra queste, la ricognizione dei *grants* per area di afferenza, per Struttura Complessa, per dati relativi alle premialità del personale di ricerca di cui alla L. 205/2017, etc. Nel corso del 2023 il GO è stato come sempre coinvolto nella verifica dei finanziamenti ottenuti dalle SS.CC. di Fondazione per progetti presentati su base competitiva, al fine di determinare gli obiettivi di budget di Struttura, in collaborazione con la SC Pianificazione e Controllo di Gestione, per la capacità di attrarre fondi da parte dei nostri ricercatori.

SEGRETERIA TECNICO SCIENTIFICA ED AMMINISTRATIVA COMITATO ETICO MILANO AREA 2 (OGGI COMITATO ETICO TERRITORIALE LOMBARDIA 3) E SPERIMENTAZIONI CLINICHE)

Il Comitato Etico Milano Area 2, costituito con atto formale il 14 marzo 2017, fino al 6 giugno 2023 ha svolto regolarmente il compito di Comitato Etico competente per la valutazione di studi clinici da svolgersi presso la struttura "referente" Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e presso le strutture "affendenti" ASST Gaetano Pini/CTO, AREU (Azienda Regionale Emergenza Urgenza – Regione Lombardia), ATS Città Metropolitana di Milano.



Dal 29 luglio 2022, a seguito della DGR n. 6726 del 25 luglio 2022 - “DETERMINAZIONI CONCERNENTI LA RIORGANIZZAZIONE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI DI REGIONE LOMBARDIA”, il Comitato Etico Milano Area 2 si è espresso anche rilasciando Pareri Unici per le valutazioni delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione di cui all’art. 7 del Regolamento (UE) n. 536/2014, ivi compresa la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione di cui all’articolo 9 del citato Regolamento UE, congiuntamente con l’Autorità competente.

Con nota Protocollo G1.2023.0008551 del 06.03.2023 avente ad oggetto “INDICAZIONI OPERATIVE PER LE SEGRETERIE E I COMITATI ETICI LOCALI PER LA GESTIONE DELLA FASE TRANSITORIA”, Regione Lombardia, a seguito della pubblicazione del Decreto del Ministero della Salute 30 novembre 2021, del Decreto del Ministero della Salute 27 gennaio 2023 “REGOLAMENTAZIONE DELLA FASE TRANSITORIA” ai sensi dell’art. 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3” ed i successivi “CHIARIMENTI IN MERITO ALLE MODALITÀ APPLICATIVE DEL DM (FASE TRANSITORIA)”, ha fornito le seguenti indicazioni operative per i Comitati etici locali, in attesa dell’attivazione dei Comitati Etici Territoriali (Decreto del Ministero della Salute del 26 gennaio 2023):

- Studi farmacologici di fase e relativi emendamenti sottomessi ai sensi della Direttiva 2001/20/CE, prima del 22.02.2023

Qualora non siano ancora scaduti i termini di valutazione, fa fede il parere unico favorevole del Comitato Etico coordinatore (CEC). A far data dal 09.03.2023, non è necessaria una valutazione in seduta e conseguente accettazione/rifiuto del parere unico da parte dei Comitati Etici satellite (CES); per le valutazioni già programmate fino al 09.03.2023, si può procedere con accettazione/rifiuto (senza valutare eventuali documenti centro specifici).

- Studi osservazionali prospettici e retrospettivi con farmaco

A far data dal 09.03.2023, il parere del CEC è da ritenersi valido per tutti i centri dove viene condotto lo studio; pertanto non dovranno essere valutati da parte dei Comitati Etici satellite.

- Indagini cliniche con Dispositivo Medico (sia con marchio CE che senza, o fuori dalle indicazioni d'uso)



Fino a attivazione dei CET, a far data dal 09.03.2023 il parere del Comitato Etico coordinatore è valido su tutto il territorio nazionale, per tutti i centri coinvolti.

La valutazione degli studi non farmacologici, interventistici e non, e la valutazione delle richieste di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche sono rimaste in capo ai singoli CET competenti per gli Enti presso i quali si svolge lo studio/vengono trattati i pazienti. In questi casi, infatti, non è stata implementata l'approvazione "unica" di uno dei 40 CET valida per tutto il territorio nazionale.

Questo ha determinato un decremento delle sottomissioni al CE Milano Area 2 e, conseguentemente, il mancato incasso delle *fee* amministrative di valutazione di studi ed emendamenti già valutati ed approvati da un CE nazionale "Coordinatore".

A seguito dell'entrata in vigore del Decreto del Ministero della Salute del 26 gennaio 2023, avente ad oggetto "INDIVIDUAZIONE DI QUARANTA COMITATI ETICI TERRITORIALI"(23A00852) ([GU Serie Generale n.31 del 07-02-2023](#)) il 7 giugno 2023 si è insediato il Comitato Etico Territoriale Lombardia 3 (di seguito anche "CET Lombardia 3" o "CET") che, secondo DGR 5208 del 06 aprile 2023, ha assorbito le competenze e le attività svolte dai precedenti Comitato Etico Milano Area 2, Comitato Etico Milano Area 3, Comitato Etico dell' IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza diventando, quindi, competente per la valutazione gli studi clinici da svolgersi presso la struttura "referente" Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, presso l' ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e presso Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza e presso le relative strutture "afferenti" (ASST Gaetano Pini/CTO, Azienda Regionale Emergenza Urgenza – Regione Lombardia, ATS Città Metropolitana di Milano, ASST Ovest Milanese, ASST Rhodense, ASST Nord Milano).

La mole di attività ricaduta sul neo CET Lombardia 3, la necessaria riorganizzazione delle attività dei 3 ex Comitati Etici e delle relative Segreterie, ora fusi in un'unica entità, hanno inevitabilmente determinato un rallentamento dell'attività e una diminuzione degli studi clinici valutati da parte del CET e, quindi, attivati presso gli Enti afferenti, a seguito della loro approvazione.

Il riferimento logistico del CET Lombardia 3, così come identificato dalla succitata DGR 5208 del 06 aprile 2023, è stato identificato nella Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico.



La Segreteria dell'ex CE Milano Area 2 ha, dunque, acquisito il Coordinamento e la gestione organizzativa della Segreteria unica del CET Lombardia 3, costituita dall'unione delle tre Segreterie dei precedenti Comitato Etico Milano Area 2, Comitato Etico Milano Area 3, Comitato Etico dell'IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza.

Rientrano tra le attività principali della Segreteria Referente, sita presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico:

- il coordinamento e la formazione del personale della Segreteria, ubicato anche presso gli Enti afferenti ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza, anche attraverso la condivisione della piattaforma informatica <https://www.cetlombardia3.it>, gestionale necessario per l'archiviazione e la consultazione da parte della Segreterie e dei Componenti del CET della documentazione sottomessa da Promotori/CRO; la condivisione di modulistica, modalità e percorsi valutativi comuni; l'organizzazione di momenti di formazione ed aggiornamento; l'invito a partecipazione a corsi AIFA/CCNCE etc; l'effettuazione di riunioni periodiche;
- la redazione di atti amministrativi necessari anche per l'aggiornamento della composizione del CET Lombardia 3 (la cui nomina del Componenti è in capo a Regione Lombardia); per il suo regolare funzionamento; per il pagamento dei gettoni di partecipazione alle sedute valutative;
- l'assemblamento e l'invio ai componenti del CET, entro la tempistica stabilita, dell'Ordine del Giorno delle sedute ordinarie e straordinarie;
- l'organizzazione e la gestione delle sedute valutative mensili, sia telematiche che in presenza presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, e delle riunioni telematiche "straordinarie" per la valutazione degli studi sottomessi secondo regolamento Europeo in CTIS;
- la verbalizzazione delle sedute del CET;
- l'assolvimento del debito informativo nei confronti delle Autorità Competenti (Regione Lombardia, Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, AIFA, EMA) anche mediante la compilazione on line di report, questionari, risposte a quesiti/consultazioni, etc;
- la gestione del contratto e dei rapporti con la società Project per la manutenzione ordinaria ed evolutiva della piattaforma informatica <https://www.cetlombardia3.it>, versione aggiornata ed adattata della piattaforma dell'ex CE Milano Area 2, il costante aggiornamento e l'adeguamento alla nuova realtà di CET della piattaforma, anche per permetterne la condivisione e l'utilizzo da parte delle



Strutture prima afferenti al Comitato Etico Milano Area 3, Comitato Etico dell'IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza. La Segreteria Referente si occupa anche della creazione di tutte le utenze e della gestione con la Società Project di eventuali problematiche tecniche legate all' utilizzo ed al corretto funzionamento della piattaforma; fornisce supporto per la sottomissione/caricamento sulla piattaforma della documentazione da parte di Promotori/CRO/Sperimentatori etc;

- la gestione del portale dell'Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica di AIFA, del Registro degli Studi Osservazionali (RSO AIFA) e del portale europeo CTIS nel quale vengono validati i documenti caricati dai Promotori ed inseriti pareri/ricieste al CET Lombardia 3 relativi a Sperimentazioni ed emendamenti valutati nel corso delle sedute;
- l'istruttoria, la validazione dei documenti sottomessi dal Promotore/CRO, la redazione dei pareri del CET per gli studi clinici e relativi emendamenti, e per le richieste di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica e di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche (per le quali la stessa Segreteria ha attivato e gestito l'attivazione della "procedura valutativa d'urgenza"), che vedono Centro partecipante la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ASST Gaetano Pini/CTO, AREU (Azienda Regionale Emergenza Urgenza – Regione Lombardia), ATS Città Metropolitana di Milano;
- la negoziazione e finalizzazione del contratto ed eventuali successivi addenda per la conduzione di Sperimentazioni/Studi profit e non profit e la redazione del Decreto Autorizzativo del Direttore Generale solo per le Sperimentazioni/Studi che si svolgono presso la Fondazione IRCCS.

In data 01/09/2023 il CET Lombardia 3 ha ricevuto da ATS Città Metropolitana di Milano una istanza avente ad oggetto "152602/2023 - RICHIESTA DI PARERE PER ISTANZA DI ATTIVAZIONE DELLA PROCEDURA DI CUI ALLA SENTENZA N. 242/19 DELLA CORTE COSTITUZIONALE" ("suicidio assistito").

La Segreteria referente del CET si è occupata dell'organizzazione e dell'espletamento di tutti gli atti amministrativi necessari che hanno permesso lo svolgimento delle attività necessarie al CET per ottemperare all'incarico ricevuto, compresa la nomina della Commissione multidisciplinare che ha svolto un ruolo consulenziale nei confronti del CET Lombardia 3, l'organizzazione degli incontri dei Commissari e la corresponsione agli stessi dell'emolumento dovuto per le attività espletate.

La Direzione Scientifica inoltre, sta proseguendo la sua attività di coordinamento della procedura per l'accreditamento della Fondazione IRCCS per gli studi di Fase I ai sensi della Determina n. 809/2015



("Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e di cui all'articolo 31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200", Gazzetta Ufficiale n. 158 del 10 luglio 2015,) in stretta collaborazione con la SC Qualità della Fondazione IRCCS e per gli studi di terapia genica – autorizzazione di impianto e di impiego MOGM di classe 1 e 2 secondo quanto previsto dal D.Lgs 206/01 – Dir. 2009/41/EC. A supporto di queste due attività di cruciale importanza e per rispondere ai requisiti richiesti dalle normative, la Direzione Scientifica ha attivato tre consulenze con professionisti esterni specializzati in materia di Quality Assurance, MOGM e Auditor.

Al 2023, le SS.CC. della Fondazione IRCCS che hanno completato l'iter di autocertificazione per la conduzione di studi di Fase I si sono ridotte numericamente a 10 perché la SC Nefrologia, Dialisi e Trapianto Pediatrico si è aggregata con la SC Pediatria - Pneumoinfettivologia nella unità di Pediatria De Marchi. Sempre per fase I, si sono autocertificati i 2 Laboratori Analisi della Fondazione.

Abbiamo notificato ed è stato approvato dal Ministero della Salute un impianto di classe 1 esteso a 8 padiglioni della Fondazione. Nel corso del 2023 sono state inviate al Ministero 3 notifiche di impiego (2 studi neurologia + 1 oculistica) che per la conduzione di sperimentazioni cliniche utilizzano strutture presenti nel citato impianto di classe 1.

L'applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 e il successivo accorpamento dei Comitati Etici nazionali e istituzione dei Comitati Etici Territoriali, hanno portato alla valutazione e approvazione delle sperimentazioni cliniche farmacologiche sia interventistiche che osservazionali da parte di un unico Comitato Etico a livello nazionale riducendo sia il numero degli studi in valutazione ai singoli Comitati Etici, come si vedrà nel dettaglio successivamente, che la quota introitata per le tasse di valutazione del Comitato Etico.

Per ciò che concerne l'attività legata agli studi clinici propri della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, infatti, nell'anno 2023 questi hanno prodotto un valorizzato totale di **€ 4.430.436,15**. Tale ammontare è composto da € 4.195.354,15 per le attività legate agli studi clinici condotti presso la Fondazione e da € 235.082,00 per le richieste di parere per studi ed emendamenti del Comitato Etico Milano Area 2 e CET Lombardia 3, al netto delle quote ripartite agli Istituti esterni che afferiscono al



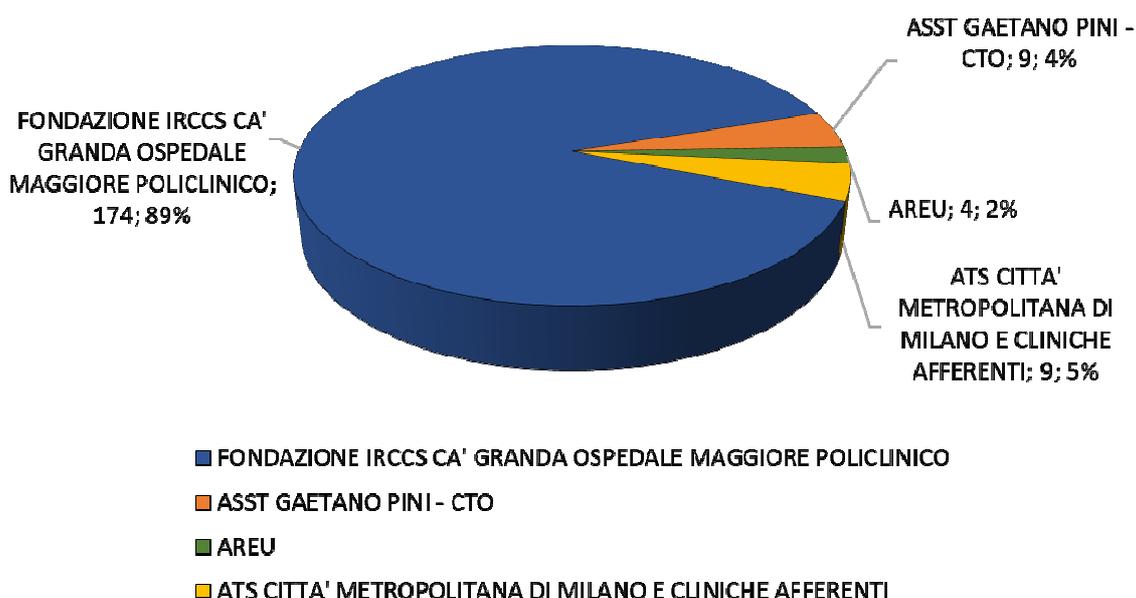
Comitato sulla base degli accordi in essere ed al netto dei gettoni corrisposti ai componenti del Comitato Etico interni alla Fondazione (per un totale di € 16.950,00).

La **Tab. 2** e la **Fig. 3** indicano la ripartizione degli studi presentati e valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 nel corso del 2023 sia in numero assoluto che in percentuale ripartita per gli Enti afferenti.

TAB. 2 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2023 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2

Studi valutati dall'1/01/2023 al 07/06/2023	N.
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	174
ASST Gaetano Pini/CTO	9
AREU	4
ATS Città Metropolitana di Milano (e cliniche afferenti)	9
TOTALE	196

FIG. 3 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2023 DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2



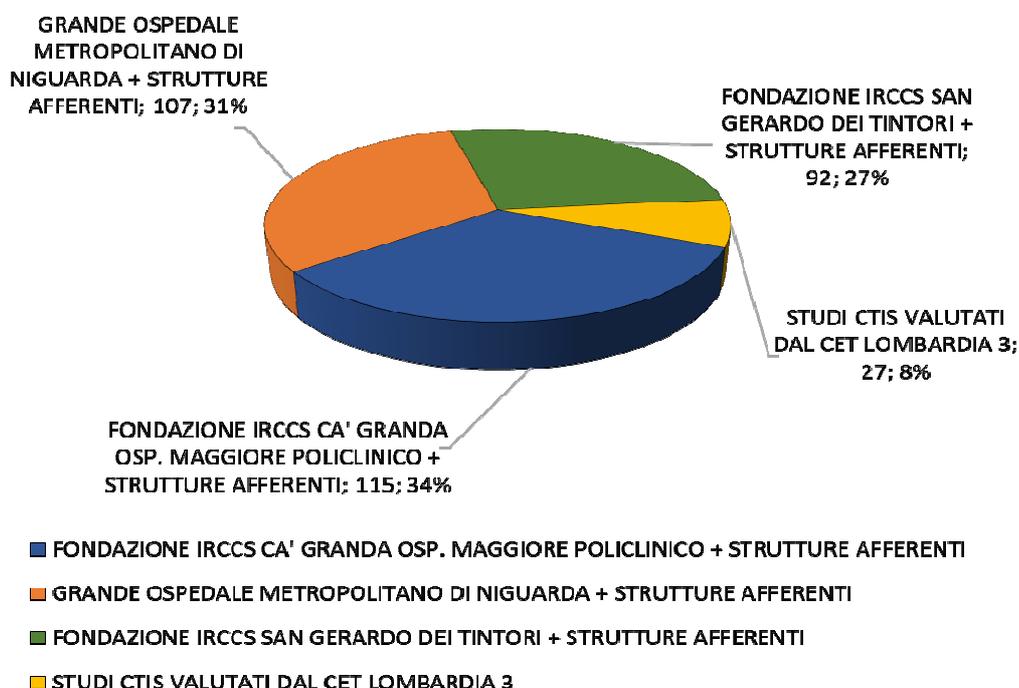


La **Tab. 3** e la **Fig. 4** indicano la ripartizione degli studi presentati e valutati dal CET Lombardia 3 nel corso del 2023 sia in numero assoluto che in percentuale ripartita per gli Enti afferenti e inclusiva del dato relativo agli studi interventistici farmacologici valutati tramite portale europeo EMA CTIS, come da nuovo Regolamento e come nuova attività in capo ai Comitati Etici Nazionali per gli studi interventistici farmacologici.

TAB. 3 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2023 DAL CET LOMBARDIA 3

Studi valutati dall'08/06/2023 al 31/12/2023 CET Lombardia 3	
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico + strutture afferenti	115
Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda + strutture afferenti	107
Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori + strutture afferenti	92
Studi CTIS valutati dal CET Lombardia 3	27
TOTALE	341

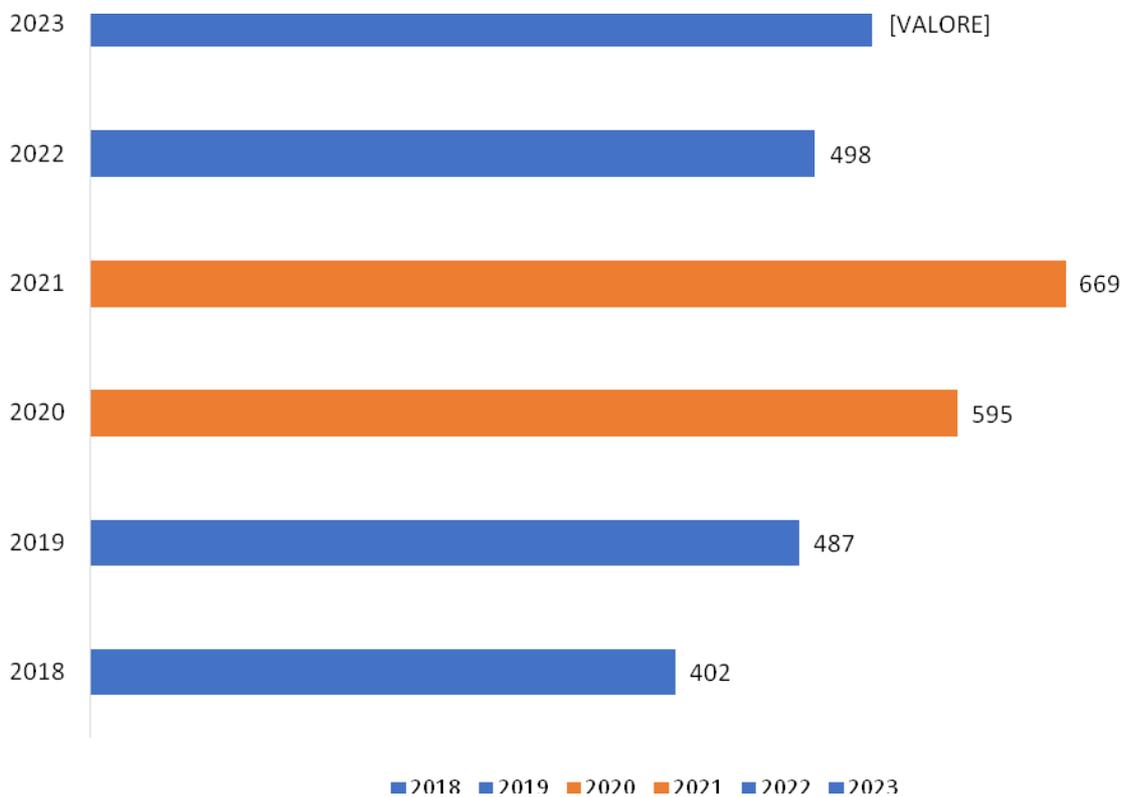
FIG. 4 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE NEL 2023 DAL CET LOMBARDIA 3





La **Fig. 5** mostra l'andamento delle sperimentazioni cliniche dal 2018 al 2023 dove appare evidente l'aumento degli studi nel periodo della pandemia da SARS-CoV2, 2020 e 2021, per poi ritornare a livelli simili agli anni pre-pandemia. Chiaramente il dato relativo al 2023 non è sovrapponibile ai precedenti perché i criteri che stanno alla base sono cambiati, ma è utile comunque per capire i volumi di studi valutati che risultano comunque un aumento rispetto allo scorso anno in senso assoluto.

FIG. 5 – ANDAMENTO SPERIMENTAZIONI CLINICHE VALUTATE DAL COMITATO ETICO MILANO AREA 2 E DAL CET LOMBARDIA 3: DAL 2018 AL 2023



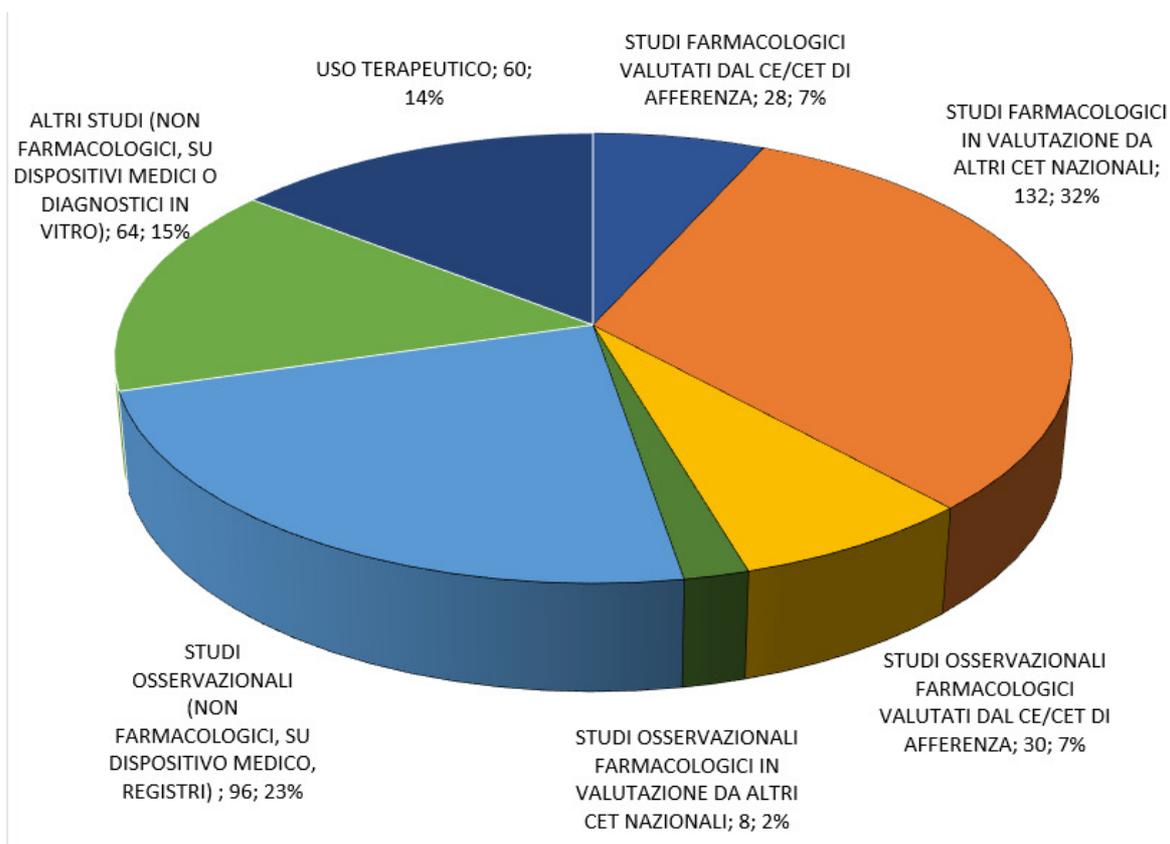


La **Tab. 4** e la **Fig. 6** indicano la ripartizione degli studi monocentrici/multicentrici che vedono coinvolta la Fondazione IRCCS suddivisi per tipologia e quantificati sia in numero assoluto che in percentuale.

TAB. 4 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2023

Studi valutati dall'1/01/2023 al 31/12/2023	N.
Studi Farmacologici valutati dal CE/CET di afferenza	28
Studi Farmacologici in valutazione da altri CET nazionali	132
Studi Osservazionali farmacologici valutati da CE/CET di afferenza	30
Studi Osservazionali farmacologici in valutazione da altri CET nazionali	8
Studi Osservazionali (non farmacologici, su dispositivo medico, Registri) valutati dal CE di afferenza	96
Altri Studi (non farmacologici, su dispositivo medico)	64
Uso Terapeutico	60
TOTALE	418

FIG. 6 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE VALUTATE NEL 2023 IN PERCENTUALE





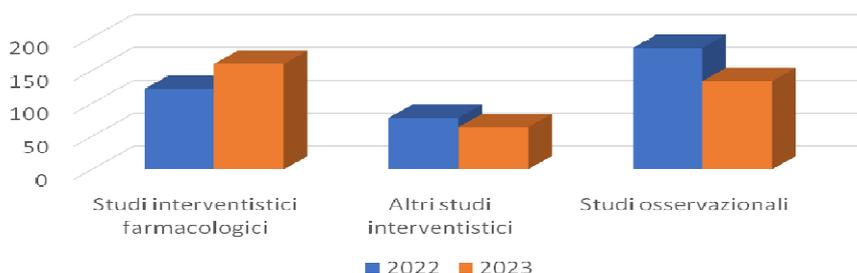
L'andamento delle sperimentazioni cliniche della Fondazione rispecchia quello delle sperimentazioni valutate dal Comitato Etico Milano Area 2 e dal CET Lombardia 3 per tutti gli Enti afferenti. Rispetto allo scorso anno, il trend di studi che vede coinvolte le strutture cliniche della Fondazione risulta essere in lieve diminuzione (418 studi totali nel 2023 rispetto ai 435 nel 2022).

A livello di produttività bisogna considerare che il numero di studi interventistici farmacologici, composto da 28 studi valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 e dal CET Lombardia 3 a cui se ne aggiungono 132 per i quali è stata selezionata una struttura clinica di Fondazione come Centro partecipante e che vengono valutati secondo Regolamento (UE) n. 536/2014 da un CET nazionale diverso da quello a cui afferisce Fondazione, è aumentato nel 2023 per un totale di **160**, rispetto a **122** nel 2022. Gli studi osservazionali valutati nel 2023 sono minori rispetto al 2022 (da **184** a **134**) e lo stesso vale per gli studi non farmacologici, dispositivi medici inclusi (da **78** a **64**) – **Fig. 7**. Le richieste di uso terapeutico, invece, sono lievemente aumentate da 51 a 60.

La riduzione nel numero di studi valutati dal Comitato Etico è da imputarsi al nuovo assetto dei Comitati Etici Territoriali che ha portato, nel caso specifico di Fondazione, ma anche degli altri Enti afferenti al medesimo Comitato, a dover ridurre il numero di studi valutabili per seduta stante l'impossibilità del CET di far fronte ad un numero così elevato di studi, dato dalla somma delle richieste dei diversi Enti.

Si è creato, quindi, un rallentamento che ha portato a definire delle priorità di accesso alle sedute legate innanzi tutto alla rilevanza scientifica dello studio o del progetto e anche ad eventuali finanziamenti e relative scadenze.

FIG. 7 – CONFRONTO TRA SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE – 2022 vs 2023





Nel panorama delle diverse tipologie di studi, le **sperimentazioni interventistiche farmacologiche** sono oggetto di una maggiore attenzione, sia perché la loro numerosità è spesso indicatore indiretto del ruolo che la Fondazione IRCCS ricopre nel panorama nazionale e internazionale, sia perché sono spesso origine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e anche perché rappresentano una fonte di entrata economica per ciascuna Struttura coinvolta.

Come già evidenziato, nel corso del 2023 il numero totale degli studi interventistici farmacologici è stato oggetto di un incremento rispetto al 2022.

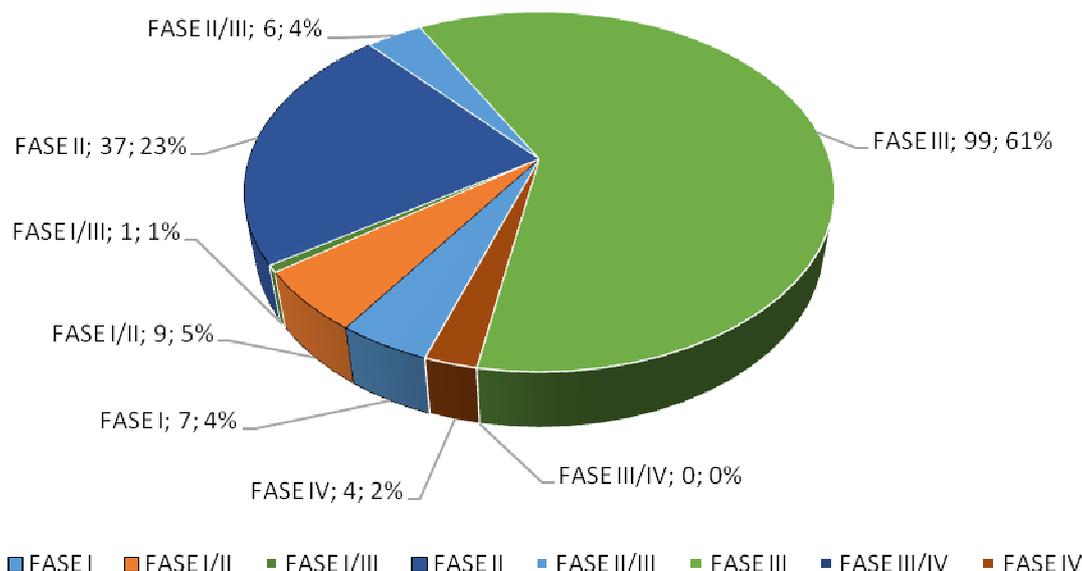
Il dato complessivo di questa tipologia di studi può essere ulteriormente analizzato nel dettaglio relativo alle diverse “fasi” proprie delle sperimentazioni cliniche farmacologiche.

La **Tab. 5** e **Fig. 8** indicano la suddivisione degli studi interventistici farmacologici per fasi nei quali sono coinvolte Strutture Cliniche della Fondazione nel 2023 sia in numero assoluto che in percentuale.

TAB. 5 – STUDI FARMACOLOGICI PER FASI DI RICERCA CHE VEDONO COINVOLTE STRUTTURE CLINICHE DI FONDAZIONE NEL 2023

Studi farmacologici valutati entro 31/12/2023	2023
Fase I	7
Fase I/II	9
Fase I/III	1
Fase II	37
Fase II/III	6
Fase III	99
Fase IV	1
TOTALE	160

FIG. 8 – STUDI FARMACOLOGICI PER FASI DI RICERCA CHE VEDONO COINVOLTE STRUTTURE CLINICHE DI FONDAZIONE NEL 2023 IN PERCENTUALE



Il numero complessivo di studi interventistici farmacologici nel 2023 è aumentato rispetto allo scorso anno (da 122 a 160) e l'analisi per fasi, conferma il ritorno in Fondazione IRCCS degli studi di fase I, I/II, I/III (17), come esito dell'attività avviata per l'autocertificazione al possesso dei requisiti minimi necessari alle strutture per eseguire studi di questa fase e sicuramente limitato dall'attuale mancanza di tale autocertificazione per un certo numero di Strutture della Fondazione IRCCS. Gli studi di Fase II, III e IV evidenziano delle lievi variazioni passando rispettivamente da 46 a 41 (fase II e II/III), da 65 a 99 (fase III) e da 4 a 1 (fase IV).

L'iter procedurale prevede che dopo essere stati valutati dal Comitato Etico ed avere ottenuto l'autorizzazione delle Autorità Competenti, gli studi approvati, prima di poter iniziare, debbano ottenere il Decreto autorizzativo a completamento di tutta la procedura, comprensiva della finalizzazione dell'eventuale contratto.



Nel corso del 2020 questo percorso è stato informatizzato con l'ausilio del gestionale di Fondazione DOCSPA che permette la visione, verifica e firma di ciascun decreto in modo digitale.

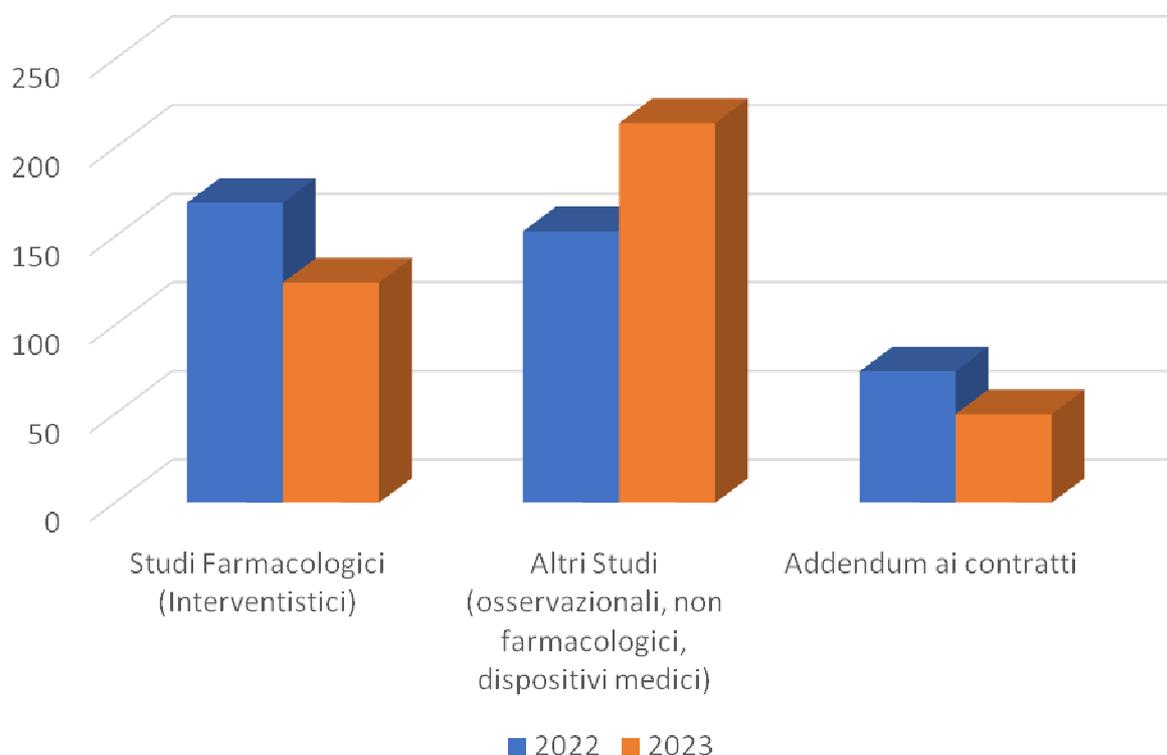
La **Tab. 6** e la **Fig. 9** indicano la ripartizione per tipologia di studio degli studi autorizzati, ossia decretati per la Fondazione, nel 2023.

I dati di ogni anno possono includere anche una percentuale di studi valutati dal Comitato Etico Milano Area 2 negli anni precedenti a quello in cui sono stati decretati.

TAB. 6 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DECRETATE: 2021 vs 2022

TIPOLOGIA	2022	2023
Studi Farmacologici (interventistici)	169	124
Altri Studi (osservazionali, non farmacologici, dispositivi medici)	153	214
Addendum ai contratti	74	50
TOTALE	396	388

FIG. 9 - SPERIMENTAZIONI CLINICHE DELLA FONDAZIONE DECRETATE NEL 2023





E' sempre riscontrabile una lieve discrepanza tra gli studi valutati e gli studi decretati la cui causa è multifattoriale ed è imputabile prevalentemente a:

- tempi che intercorrono tra la richiesta di modifiche/integrazioni contenuta nel parere e la risposta degli sperimentatori/sponsor per tutte le tipologie di studio;
- tempi tecnici necessari alla valutazione del budget proposto e ad una eventuale negoziazione tra sperimentatore e sponsor/CRO;
- tempi tecnici necessari alla finalizzazione/stipula con sponsor, CRO e finanziatori di contratti/accordi di finanziamento spesso non consistenti con il modello di contratto proposto da AIFA e adattato anche per gli studi non farmacologici;
- tempi tecnici necessari alla finalizzazione dell'iter di approvazione del decreto tramite il sistema informatico DOCSPA.

Nel 2023 il numero di studi valutati e il numero di studi decretati è comunque allineato (388 decreti su 418 studi), considerato che gli studi valutati nelle sedute di dicembre vengono decretati e rendicontati nell'anno successivo.

La suddivisione dell'iter procedurale delle sperimentazioni cliniche in essere ormai da qualche anno (dalla fase istruttoria degli studi con promotori esterni alla fase finale che consente la partenza dello studio), unitamente ad una maggiore razionalizzazione e specializzazione delle attività tra la Segreteria e il CTC, ha permesso di offrire e garantire un servizio efficace ed efficiente, per gli aspetti di competenza, nei confronti di Aziende Farmaceutiche e CRO, con una consulenza professionale per il controllo della documentazione regolatoria di studi clinici, la garanzia di una rapida valutazione degli studi da parte del Comitato Etico, con documentazione completa e corretta, e di una altrettanto rapida emissione dei pareri da parte della Segreteria del Comitato Etico e relativi decreti autorizzativi.

SS CLINICAL TRIAL CENTER (CTC)

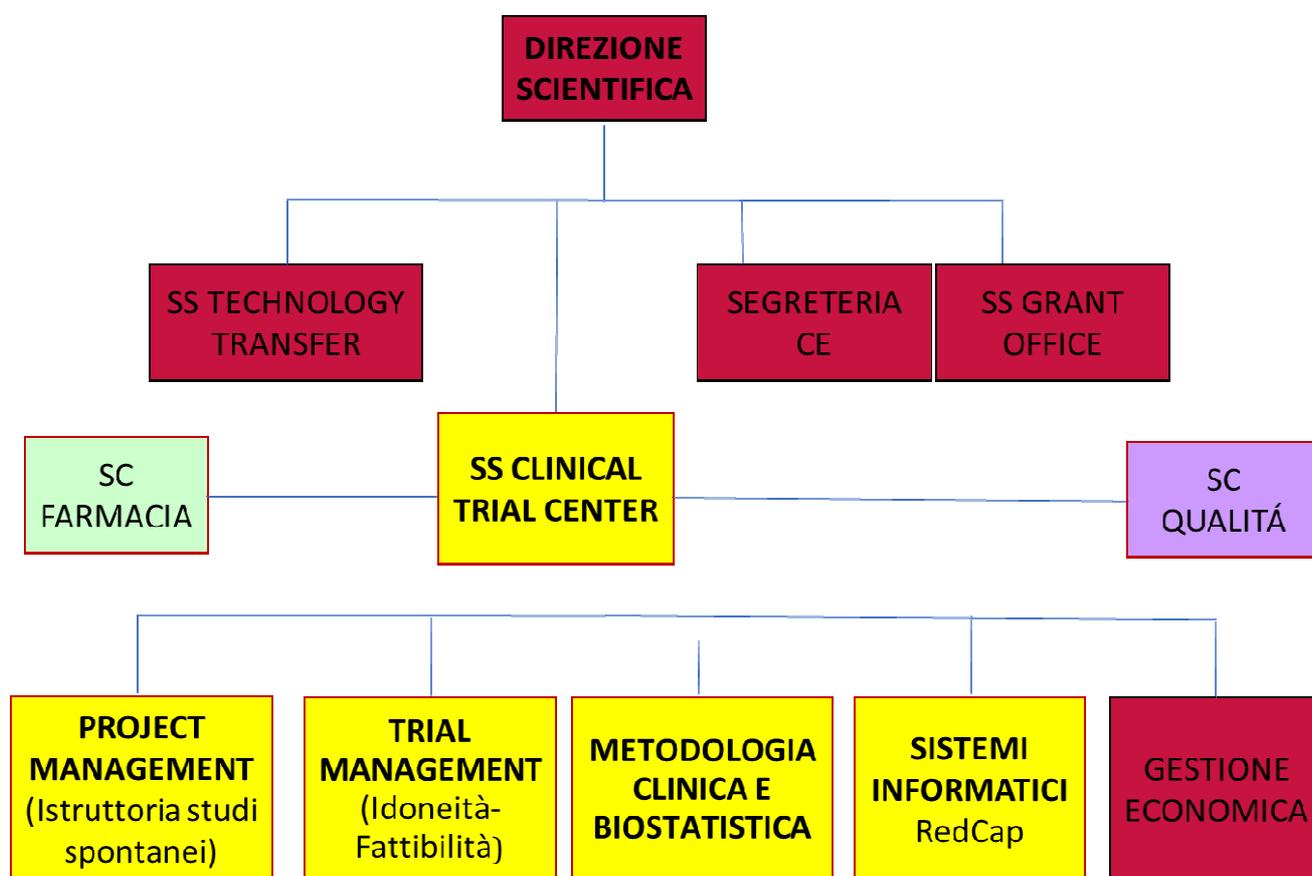
Nel corso di tutto il 2023 il CTC ha continuato a fornire da un lato un supporto agli sperimentatori della Fondazione IRCCS per la sottomissione degli studi promossi dagli stessi ricercatori garantendo alti livelli di qualità (**Project Management**) e dall'altro un supporto procedurale a garanzia del corretto svolgimento



delle sperimentazioni cliniche attraverso un coordinamento centrale (**Trial Management**), soprattutto alla luce di quanto stabilito dal Regolamento (UE) n. 536/2014.

La SS Clinical Trial Center è coordinata da un unico referente che dispone di collaboratori specializzati nei diversi servizi di competenza.

La SS Clinical Trial Center è strutturata con il seguente assetto organizzativo:



Il servizio di **Trial Management** (gestione delle sperimentazioni cliniche) ha come scopo quello di supportare i medici sperimentatori nella attivazione degli studi profit e nella conduzione e gestione delle sperimentazioni cliniche in accordo alla normativa e alle linee guida applicabili.

In particolare, nel corso del 2023 in collaborazione con la SC Qualità della Fondazione IRCCS è stata revisionata l'Istruzione Operativa (IO.04.RIC) destinata agli sperimentatori e agli sponsor con lo scopo di definire una procedura efficiente per la valutazione dell'**idoneità sito specifica** in relazione agli studi



interventistici farmacologici. Per rispettare le tempistiche serrate del Regolamento (UE) n. 536/2014 ed essere competitivi e attrattivi nei confronti degli Sponsor, è stato strategico e fondamentale prepararsi fin da subito a gestire i documenti interni da caricare nel portale CTIS e ridefinire alcuni passaggi per rendere sempre più fluido questo percorso.

La IO.04.RIC prevede il coinvolgimento della SC Farmacia per la valutazione degli aspetti sull'IMP e dell'Ingegneria Clinica per la valutazione delle apparecchiature necessarie a ciascuno studio. Le valutazioni per competenza sono mandatorie per l'ottenimento dell'idoneità con firma del Direttore Generale.

Il primo studio che ha seguito le nuove procedure di valutazione europee è stato valutato a fine marzo 2022 nel corso dello stesso anno sono state rilasciate in totale n. 21 idoneità sito specifiche, mentre nel 2023 ne sono state rilasciate 132 per sperimentazioni cliniche interventistiche farmacologiche caricate nel portale europeo CTIS.

Restano ancora alcune attività da implementare che rimangono pertanto obiettivi per il prossimo futuro, ovvero:

- mantenimento dei requisiti delle strutture in collaborazione con la SC Qualità;
- supporto in merito ad eventuali problematiche e/o necessità in corso di studio.

Il servizio di **Project Management** (gestione del progetto) ha come obiettivo principale quello di supportare il medico sperimentatore ad assolvere tutte le sue responsabilità in quanto promotore, aiutandolo nella progettazione, pianificazione e controllo del corretto svolgimento di uno studio clinico.

Le attività già implementate in relazione a quest'area sono:

- servizio di consulenze *pre* e *post application* per bando Ricerca Indipendente AIFA e bando Ricerca Finalizzata;
- servizio di consulenze per progettazione e pianificazione di studi promossi dalla Fondazione;
- supporto alla Farmacovigilanza per gli studi promossi dalla Fondazione (SAE, DSUR, EudraVigilance);
- messa a punto di "pacchetti" per tipologia di studio contenenti modelli di documenti per la preparazione della documentazione regolatoria da sottomettere al Comitato Etico e/o all'autorità competente;



- stretta collaborazione con la SC Qualità della Fondazione IRCCS per la messa a punto di nuove procedure operative standard o revisione di procedure già esistenti per la sottomissione e conduzione di studi clinici promossi dalla Fondazione stessa con l'obiettivo di porre sotto Qualità tutte le attività di cui si occupa il CTC. Nel corso dell'anno sono stati revisionati i seguenti Moduli/Istruzioni Operative inerenti le sperimentazioni cliniche:
 - ✓ **M.03.RIC** Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali per sperimentazioni cliniche
 - ✓ **M.04.F.cons** Consenso informato alla conservazione di materiale biologico di origine umana per future attività di ricerca
 - ✓ **IO.02.RIC.M.01** RC Sperimentazioni cliniche - Dati per la stipula di polizza assicurativa

Al fine di avviare un coordinamento delle attività del personale dedicato alle sperimentazioni presenti nelle Strutture che effettuano la sperimentazione (*Study coordinator* e infermieri di ricerca) e in quelle di supporto (es. Farmacia, Radiologia, Laboratori) nel corso del 2023 sono state erogate, sempre in collaborazione con la SC Qualità, tre edizioni del corso sul tema **Good Clinical Practice e Principale Normativa di Riferimento** e la prima edizione di "**La giornata dello Study Coordinator**" svoltasi in due diverse giornate stante l'elevato numero di adesioni.

Il coordinamento delle attività e il confronto con il personale dedicato alle sperimentazioni ha lo scopo di implementare sempre di più un'efficiente gestione degli studi clinici presso le Strutture di Fondazione.

Il **Servizio di Metodologia Clinica e Biostatistica** a supporto degli sperimentatori della Fondazione IRCCS per l'inquadramento della tipologia degli studi e dei progetti attivato nel 2019 è sospeso da Aprile 2021 per mancanza di personale specializzato dedicato. Ciò ha avuto un impatto anche sul progetto di sviluppo di una infrastruttura informatica capace di supportare e agevolare la raccolta e l'analisi dei dati clinici ai fini di ricerca. La Direzione Scientifica aveva programmato una riattivazione di questo servizio nel corso del 2023 grazie alla collaborazione con l'Università degli Studi di Milano che ha avuto dei ritardi ed è stata rimandata al 2024.

Dal 2020 sono stati introdotti in Fondazione il Repository per la ricerca clinica e il software REDCap, mentre dal 2022 è stato introdotto l'OMOP Common Data Model:



- **Repository per la ricerca:** grande database contenente dati provenienti da diversi applicativi clinici (laboratorio, farmacoterapia, ricoveri ecc.); tramite il supporto del CTC i ricercatori possono richiedere estrazioni ad hoc dal Repository a fini di ricerca clinica.
Nel 2023 grazie al Repository per la ricerca sono state eseguite più di **50** estrazioni ad hoc per diverse SC/SS;
sono state create **3** estrazioni ricorrenti di dati microbiologici/farmacologici (2 quotidiane e 1 settimanale);
sono state create/aggiornate **3** procedure informatiche per l'import automatico di dati clinici in progetti REDCap; è stato avviato **1** progetto di analisi epidemiologica con la SC Malattie Infettive (Antimicrobial Stewardship).
- **REDCap (Research Electronic Data Capture):** è un'applicazione web sicura per la creazione e la gestione di database relazionali online, inclusa la possibilità di creare "sondaggi" (surveys). Nell'ambito della ricerca clinica REDCap permette di realizzare schede raccolte dati (e-CRF) per gli studi clinici che soddisfano tutti requisiti previsti dalle ICH-GCP, 21 CFR Part 11 e dal GDPR.
Grazie all'integrazione con il Repository, è possibile importare direttamente in REDCap alcuni dati clinici, facendo risparmiare al Ricercatore una notevole quantità di tempo per l'inserimento e assicurando un livello di qualità decisamente più elevato.
Nel 2023 sono stati attivati n. **46** progetti in REDCap, n. **10** survey e n. **22** eCRF per studi promossi dalla Fondazione IRCCS.
- **OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership):** è una collaborazione pubblico-privata, presieduta dal FDA, che ha progettato l'OMOP Common Data Model (CDM), un modello standardizzato per la memorizzazione dei Real World Data (RWD), sviluppato per facilitare la generazione di evidenze scientifiche tramite studi osservazionali su larga scala. Nell'ambito della ricerca clinica permette di poter partecipare a studi federati, per i quali l'analisi statistica dei dati avviene internamente all'Organizzazione e vengono trasmessi esternamente solamente i risultati in forma aggregata.
Nel 2023 tramite l'OMOP CDM la Direzione Scientifica ha aderito a **3** progetti di ricerca destinati a pubblicazione scientifica:
 - ✓ progetto **RWD-FOTOGRAFIA:** proposto da Università di Pavia e Fond. IRCCS Policlinico San Matteo;
 - ✓ progetto **SEPSI:** proposto Università di Pavia e Policlinico San Matteo;
 - ✓ progetto **MEGASTUDY:** proposto dal gruppo EHDEN (Università di Oxford)



Nel 2023 il CTC ha organizzato un **corso di formazione** per il personale di Fondazione per l'utilizzo dell'applicazione **REDCap** e un **incontro divulgativo** sul **Repository della Ricerca** in collaborazione con la società Biomeris.

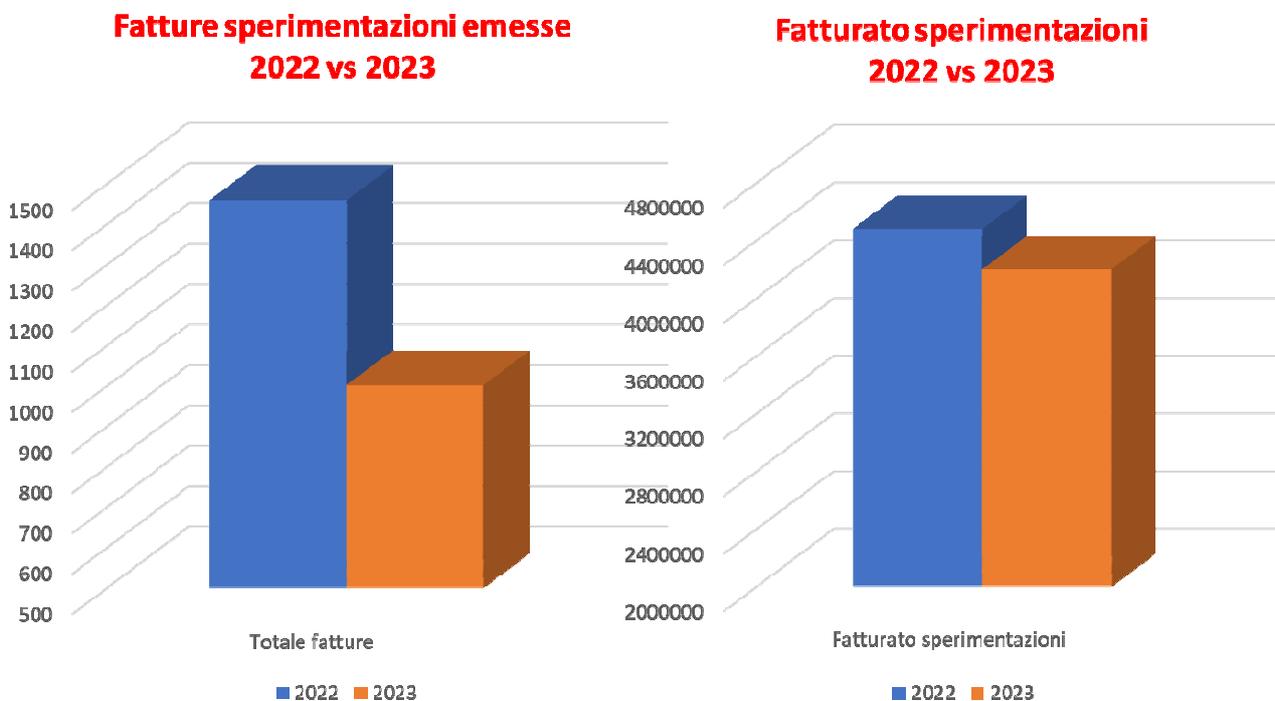
Infine, nel corso del 2023, è stato potenziato il **Servizio di Gestione Economica** della Direzione Scientifica che si occupa trasversalmente di molteplici attività amministrative legate alle sperimentazioni cliniche, ai *grant* e progetti di ricerca.

Nello specifico, per ciò che riguarda le sperimentazioni cliniche, questo servizio si occupa di:

- valutare la fattibilità tecnica ed economica con stima dei costi emergenti di uno studio profit
- valutazione della congruità dei budget proposti dagli sponsor (157 nel 2023 rispetto a 170 nel 2022);
- implementare una procedura per valutare la fattibilità tecnica ed economica con stima dei costi emergenti di uno studio no-profit – valutazione del Form Costi;
- rendicontazione, fatturazione e assegnazione delle risorse e dei compensi collegati;
- gestione dei finanziamenti;
- revisione degli aspetti contrattuali legati alla fornitura dei farmaci, al comodato d'uso e al corrispettivo dello studio;
- revisione dell'art. 6 e Allegato A del modello di contratto sperimentazioni cliniche emesso dal Centro di Coordinamento Nazionale Comitati Etici (CCNCE);
- pagamento degli straordinari al personale coinvolto nelle attività di sperimentazione.

La negoziazione dei budget ha comportato non solo la verifica e l'eventuale adeguamento del corrispettivo a paziente, ma ha anche permesso l'ottenimento di compensi per attività trasversali agli studi che pure comportano un dispendio di risorse, quali i costi legati all'attivazione/chiusura dello studio, archiviazione della documentazione e costi della farmacia.

La **Fig. 10** mostra il confronto tra 2022 e 2023 in termini di numero di fatture emesse e fatturato nell'ambito delle sperimentazioni cliniche condotte in Fondazione.

FIG. 10 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE: CONFRONTO 2022-2023 SU FATTURE E FATTURATO

In termini di numero fatture emesse nel 2023 è riscontrabile un decremento nel numero totale essendo state emesse **1000** fatture rispetto alle **1458** del 2022 e anche il fatturato è lievemente diminuito passando da **4.478.068,53** nel 2022 a **4.195.354,15** nel 2023. Queste variazioni sono imputabili al sostanziale cambiamento normativo e approvativo di cui sono state oggetto le sperimentazioni in particolare in quest'ultimo anno che ha svolto un ruolo di ponte sia rispetto ai Comitati Etici che rispetto al Regolamento EU 536/2014.

Una prima valutazione dell'utilità di questi servizi in termini di produttività delle Strutture della Fondazione è rappresentata dal numero di studi promossi e sottomessi in valutazione al Comitato Etico, come illustrato nella **Tab. 7** e nella **Fig. 11**

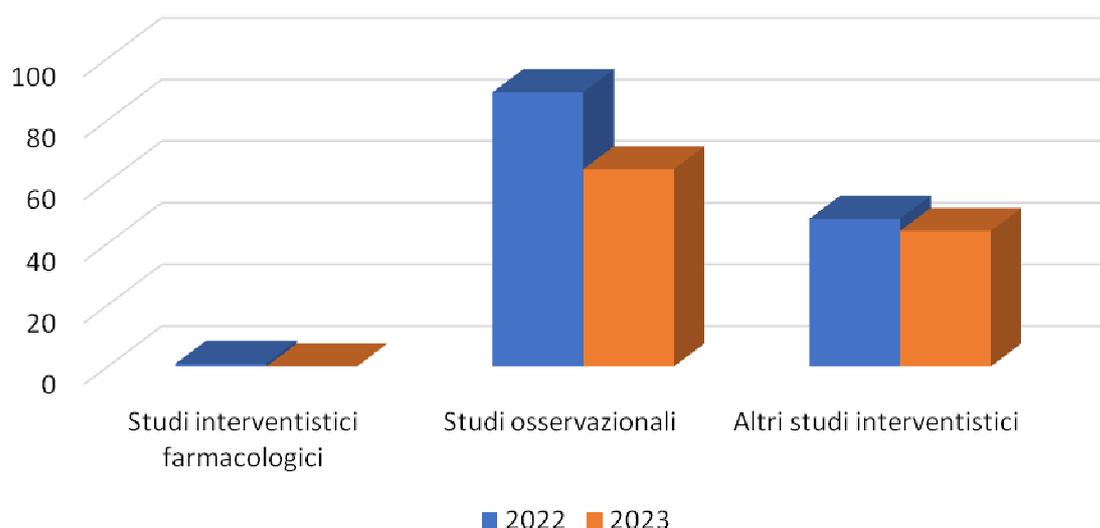
Nel corso del 2023 si è deciso di sospendere momentaneamente la sottomissione di studi interventistici farmacologici perché è stata avviata e quasi completata l'attività di allineamento al Regolamento (UE) n. 536/2014 con l'assegnazione dei ruoli previsti dal CTIS per operare nello "Sponsor Workspace" con Fondazione IRCCS nel ruolo di promotore di sperimentazioni cliniche farmacologiche, mentre sono stati sottomessi 44 studi interventistici non farmacologici e 64 studi non interventistici osservazionali.



Chiaramente, il confronto con il 2022 vede un decremento nel numero totale degli studi che però è in linea con le osservazioni generali già evidenziate.

TAB. 7 E FIG. 11 – SPERIMENTAZIONI CLINICHE PROMOSSE DALLA FONDAZIONE: CONFRONTO 2021-2022

	2022		2023	
	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>	<i>Profit</i>	<i>No Profit</i>
Studi Interventistici Farmacologici	0	1	0	0
Studi Osservazionali (farmacologici, non farmacologici, su dispositivo medico, Registri)	0	89	0	64
Altri Studi Interventistici (non farmacologici, su dispositivo medico)	0	48	0	44
TOTALE	0	138	0	108





Nel 2023 il CTC è stato coinvolto attivamente nelle attività di consulenza in fase di *application* a bandi sia europei che nazionali e di post-assegnazione del finanziamento con la messa a punto degli studi derivanti dai progetti vincitori in collaborazione con l'SS Grant Office e l'SS Technology Transfer Office di Fondazione.

Nello specifico sono state erogate **15** consulenze in fase di *application* per bando **PNRR 2023** con Fondazione capofila; **8** per bando **Cariplo** Fondazione Capofila e **9** per bando **FIS** (4 Fondazione capofila, 4 UNIMI capofila e 1 capofila esterno).

Inoltre, è stato dato supporto nell'attività di messa a punto di **2** studi derivanti da finanziamento **bandi europei**; **4** studi derivanti da finanziamenti bando **POC**; **7** studi derivanti da finanziamenti bando **PNRR 2022** Fondazione capofila; **9** studi derivanti da bando **Ricerca Finalizzata 2022** Fondazione capofila; **1** co-sponsorship per studio derivante da bando **Ministero Affari Esteri Cooperazione Internazionale** e **8** studi derivanti da **bandi con Università degli Studi di Milano** (UNIMI) capofila (6 PRIN e 2 altro).

Questa attività ha evidenziato delle criticità nella gestione dei progetti UNIMI condotti da medici che hanno la doppia affiliazione, UNIMI e Fondazione. A seguito di ciò, è stato creato un gruppo di lavoro, nel quale il CTC è coinvolto, con lo scopo di identificare modalità utili ad una corretta applicazione ai bandi di ricerca e successiva gestione dei progetti e degli studi da essi derivanti.

Nel corso del 2022 è stato completato l'accreditamento nel sistema europeo CTIS (*Clinical Trials Information System*) della Fondazione IRCCS nel ruolo di sponsor per la gestione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali in conformità al nuovo Regolamento Europeo 536/2014 approvato da EMA in data 20 dicembre 2022 con l'assegnazione al Direttore Generale del ruolo di High Level Sponsor Administrator.

Il personale del "Project Management" ha partecipato ai training presenti sul portale EMA e agli "*Online training modules*" per l'uso del CTIS (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/training-support/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>) e a numerosi webinar di aggiornamento nel corso di tutto il 2023.

Le attività di prossima realizzazione riguardano prevalentemente l'allineamento al Regolamento (UE) n. 536/2014 e nello specifico:



- completamento dell'assegnazione dei ruoli previsti dal CTIS per operare nello "Sponsor Workspace" con Fondazione IRCCS come promotore di sperimentazioni cliniche farmacologiche;
- messa a punto di attività di monitoraggio interno degli studi promossi da Fondazione IRCCS.

SS TECHNOLOGY TRANSFER (UTT)

La SS Technology Transfer si occupa a 360 gradi della proprietà intellettuale generata nell'ambito dei progetti di ricerca condotti dal Policlinico (<https://www.policlinico.mi.it/technology-transfer-office>) . L'attività svolta comprende infatti tutte le fasi legate alla gestione proprietà intellettuale, tra cui: l'identificazione delle invenzioni, la loro tutela e sviluppo mediante l'individuazione di partner industriali operanti nel settore delle scienze della vita con i quali stipulare accordi di co-sviluppo e/o licenza o la creazione di nuove opportunità imprenditoriali dedicate (Fig. 12). Di seguito vengono riportate le attività di competenza della SS Technology Transfer relative all'anno 2022 e descritti alcuni progetti regionali e ministeriali in cui la struttura ricopre un ruolo di particolare rilevanza.

Attività di tutela, valorizzazione e trasferimento alle imprese

Nel 2023 l'UTT ha effettuato l'analisi di arte prioritaria e di sostenibilità di 9 nuove proposte di invenzione e ha depositato una nuova domanda di brevetto italiana prioritaria (DS-BREV053), proseguendo contestualmente le attività di tutela del portafoglio che hanno portato al deposito di tre domande internazionali PCT (DS-BREVV 049, 050 e 051) e alla concessione dei brevetti giapponese e americano a tutela del dispositivo medico sviluppato per applicazioni chirurgiche ORL (DS-BREV033), del brevetto brasiliano a protezione del metodo di diagnosi prenatale non invasiva (DS-BREV025), e del brevetto europeo a tutela del sistema di coagulazione regionale per un circuito di circolazione extracorporea del sangue (DS-BREV041).

Il portafoglio brevetti del Policlinico è stato proposto a potenziali investitori promuovendo i contatti con aziende e importanti centri di ricerca europei ed internazionali; i brevetti sulle vescicole extracellulari, su un innovativo anticorpo monoclonale e su un software sviluppato per macchinari di risonanza magnetica hanno destato l'interesse di imprese di settore con cui l'ufficio ha interagito per verificare i possibili



percorsi di valorizzazione di queste invenzioni nei settori di medicina rigenerativa, diagnosi prenatale e imaging.

Tra aprile e novembre 2023 l'ufficio ha partecipato a Biovaria (Monaco di Baviera 24/25 aprile), Meet in Italy for Life Science (evento online 26/27 ottobre) e a BioEurope (Monaco 6/8 novembre), importanti fiere del settore Life Sciences dedicate al business matching; le tecnologie brevettate del Policlinico sono state presentate a fondi di investimento e aziende farmaceutiche internazionali potenzialmente interessate a innalzarne il livello di sviluppo tecnologico (TRL) e a valorizzarne il potenziale commerciale.

Il progetto Frip, finalizzato alla produzione e distribuzione in via sperimentale del formaggio a basso contenuto di fosfati, ha continuato a registrare un crescente interesse da parte della comunità scientifica e di numerosi caseifici di tutto il territorio nazionale che si sono attivati nella produzione per questo particolare prodotto caseario protetto da metodo brevettato (DS-BREV040) e marchio di certificazione (DS-BREV047) a titolarità del Policlinico. Una fitta e continuativa attività di dialogo con i referenti del Ministero della Salute ha permesso di definire l'iter regolatorio che permetterà di procedere con l'immissione in commercio di formaggi prodotti con il metodo brevettato, così da renderli disponibili sul mercato attraverso diversi canali distributivi.

Nel corso dell'anno il TTO ha continuato a supportare i ricercatori nella gestione dei rapporti di collaborazione con università, centri di ricerca e case farmaceutiche mediante la predisposizione e sottoscrizione di specifici accordi. A fronte dell'interesse manifestato da società italiane e straniere ad avvalersi del know-how e dell'expertise dei ricercatori del Policlinico per l'esecuzione di apposite attività di ricerca, il TTO si è interfacciato con i referenti al fine di negoziare le modalità operative e la gestione delle attività di ricerca; in questo contesto sono stati predisposti diversi accordi di collaborazione scientifica tra cui si segnalano le partnership con il Seattle Children's Hospital e l'Indiana University su progetti di ricerca aventi a oggetto lo sviluppo delle le tecnologie brevettate a titolarità del Policlinico.

Il TTO ha inoltre finalizzato, supportando la SC Comunicazione, un accordo di licenza del marchio del Policlinico (DS-BREV048) e trasferimento di know-how per lo sviluppo e commercializzazione di un gioco in scatola educativo dal titolo "La Dieta Perfetta", destinando parte dei proventi per la ricerca presso la SC Gastroenterologia ed Endoscopia.



Partecipazione a Bandi del Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR e PNC)

Nel 2023, grazie al progressivo intensificarsi delle attività di collaborazione con diversi IRCCS italiani su progettualità condivise e attraverso la partecipazione a grant dedicati, il TTO ha potuto raccogliere importanti fondi grazie agli stanziamenti del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e Piano Nazionale Complementare (PNC).

L'Ufficio coordina, in qualità di capofila, il programma HEALTH-POC-IRCCS, finanziato grazie al bando del Ministero delle Industrie e del Made in Italy per la realizzazione di programmi di valorizzazione dei brevetti tramite il finanziamento di progetti Proof of Concept delle Università, degli EPR e degli IRCCS italiani. HEALTH-POC-IRCCS mira a innalzare il Technology Readiness Level (TRL) delle tecnologie generate dall'attività di ricerca traslazionale e brevettate all'interno del Policlinico e degli IRCCS partner (CRO di Aviano, Bonino Pulejo di Messina e De Bellis di Castellana Grotte) per consolidarne l'avanzamento tecnologico e portare sul mercato nuove terapie e dispositivi medici capaci di migliorare le prospettive di cura per i pazienti delle nostre comunità. In questo contesto è stato possibile finanziare tre progetti di sviluppo aventi oggetto tre tecnologie brevettate a titolarità del Policlinico (composizioni oftalmiche – DS-BREV029, nuovo anticorpo monoclonale – DS-BREV049, metodo per la produzione di formaggio destinato a pazienti nefropatici – DS-BREV040).

Nel medesimo contesto si inserisce il progetto "Life Science TTO Network – PerfeTTO", la prima rete italiana di uffici di trasferimento tecnologico del settore delle Scienze della Vita. Il progetto è finanziato con un investimento pubblico complessivo di 15 milioni di euro dal Ministero della Salute attraverso PNC e PNRR. PerfeTTO riunisce 54 enti di eccellenza di tutto il territorio nazionale tra IRCCS pubblici e privati, Università ed Enti di Ricerca. L'organizzazione ad HUB e Spoke assegna al Centro Cardiologico Monzino IRCCS il ruolo di centro coordinatore affiancato in qualità di Spoke di I livello dall'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST e dall'Ente Ospedaliero Specializzato in Gastroenterologia "Saverio de Bellis" IRCCS. Gli istituti coinvolti agiscono in sinergia con i 51 TTO degli Spoke di II livello per erogare, implementare e condividere attività formative, best practice, linee guida, modelli operativi, database nazionali ed internazionali e progettualità di valorizzazione della ricerca. L'obiettivo finale del progetto è la creazione e il consolidamento di una rete nazionale di riferimento dei TTO nell'ambito delle Scienze della Vita per sviluppare servizi, strumenti e risorse utili a colmare il divario tra ricerca e innovazione, promuovendo lo sviluppo tecnologico e la valorizzazione internazionale della ricerca del nostro Paese. Tra



le attività del progetto, è prevista la realizzazione di un programma di accelerazione (WP5) rivolto ai TTO per fornire ai progetti di ricerca ad alto potenziale di trasferimento tecnologico competenze e servizi che ne favoriscano l'avanzamento, in cui la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, insieme a Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Istituto Europeo di Oncologia e Ospedale Bambino Gesù di Roma, svolge ruolo di Task Leader.

Si segnala infine un altro importante risultato sul fronte delle iniziative di scouting di innovazione e valorizzazione delle tecnologie brevettate a titolarità del Policlinico: nell'ambito del programma "Seed for Innovation" (S4I), iniziativa promossa dall'Università Statale di Milano per lo scouting di tecnologie innovative, a cui Policlinico ha partecipato in qualità di Research Partner, sono stati selezionati 4 progetti che hanno così potuto beneficiare di un percorso di mentoring finalizzato alla presentazione di un pitch propedeutico per la selezione finale. Due delle quattro tecnologie presentate congiuntamente da Policlinico e Statale hanno passato le selezioni e accedendo alla fase di accelerazione e al relativo grant per innalzare il TRL.

Il mese di giugno 2023 ha sancito ufficialmente il termine del progetto TTO4IRCCS, coordinato dal TTO di Policlinico, con cui sono state implementate procedure e buone prassi di Trasferimento Tecnologico nei 4 IRCCS pubblici lombardi grazie alla fattiva collaborazione tra gli ospedali Policlinico di Milano, San Matteo di Pavia, Istituto Neurologico Besta e Istituto Nazionale Tumori, sotto l'egida di Regione Lombardia.

Tra i risultati più apprezzabili del progetto "TTO4IRCCS" va sicuramente menzionata l'inedita creazione di un affiatato team di professionisti con esperienze professionali trasversali, che hanno collaborato attivamente per creare nuovi iter procedurali condivisi; tra questi si segnalano la creazione di una commissione brevetti congiunta (formata da professionisti del settore incaricati di valutare le tecnologie più promettenti di ogni IRCCS), la redazione di un regolamento di IP congiunto e il regolamento per la creazione di spin-off, la commissione spin-off congiunta: questi ultimi due rappresentano strumenti altamente innovativi che si spera possano favorire e promuovere la creazione di impresa in un ambito di ricerca traslazionale pubblica.

Il progetto TTO4IRCCS ha permesso di investire anche su una strategia di comunicazione condivisa grazie a cui è stato possibile dare il giusto e meritato risalto alle tecnologie brevettate di ciascun ente. Il Policlinico ha gestito interamente lo sviluppo di un sito web dedicato (www.tto4irccs.it) in cui sono presentate con una veste grafica fruibile e contemporanea le aree di eccellenza, i brevetti ed i progetti di ricerca dei 4 IRCCS pubblici lombardi; per massimizzare ulteriormente le opportunità di contatto dal mese di maggio a



giugno sono state realizzate con il supporto di una troupe di cineoperatori professionisti 20 video-interviste agli inventori che andranno ad arricchire l'offerta multimediale del sito dedicato e dei canali social dei vari enti.

Attività di formazione

Relativamente alle frequenti attività di formazione promosse dal TTO si segnala l'ideazione nel mese di marzo di un corso FAD dedicato al personale medico, di ricerca e amministrativo dei 4 IRCCS pubblici lombardi nell'ambito del progetto "TTO4IRCCS"; il corso con fruizione on-demand ha registrato numerose adesioni ed è stato incentrato su tematiche relative alle attività di trasferimento e valorizzazione dei risultati ottenuti dalla ricerca clinica e preclinica mediante la costituzione di startup e spin-off. Nei mesi di maggio e giugno sono stati organizzati sempre dal Policlinico due workshop dedicati esclusivamente al personale dei TTO con la presenza di docenti internazionali intervenuti su tematiche come la creazione d'impresa e le tecniche di negoziazione.

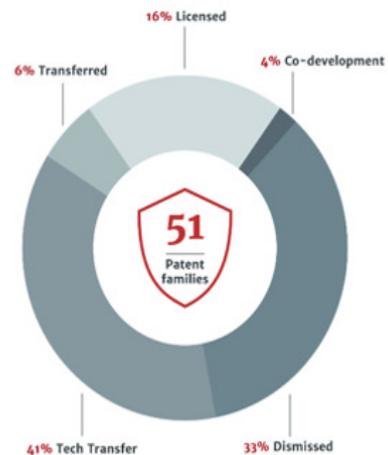
Fig. 12: Portafoglio Brevetti al 2023



• Brevetti concessi nel mondo



• Status portfolio





BIBLIOTECA SCIENTIFICA

L'attività della Biblioteca Scientifica si sviluppa su due tipologie principali di servizi: quelli resi ai singoli ricercatori e le attività che portano all'analisi e valorizzazione della produttività scientifica della nostra Fondazione IRCCS.

Servizi ai Ricercatori Il servizio che normalmente viene associata alle competenze di una Biblioteca in ambito di ricerca scientifica, ossia il recupero di documenti non accessibili localmente e/o online attraverso richiesta ad altre biblioteche (possibilmente in regime di scambio gratuito per non incidere sui costi di funzionamento del servizio - Document Delivery) ha perso ulteriormente importanza. Il diffondersi delle pubblicazioni 'Open Access', dei sistemi di collaborazione e sharing di informazione e documenti gestiti direttamente dai ricercatori (es. ResearchGate) rendono questa attività limitata ad un numero di documenti inferiore rispetto agli anni precedenti (ca. 550 secondo le statistiche 2023 a nostra disposizione). Ad incidere però maggiormente su questo trend ormai consolidato è soprattutto l'aumento delle risorse elettroniche che la Biblioteca mette a disposizione online attraverso acquisti fatti in prima persona o attraverso i consorzi cui appartiene, nel nostro caso Bibliosan (che raggruppa le Biblioteche che hanno come riferimento il Ministero della Salute) e SBBL (Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo che ha come riferimento Regione Lombardia). La Biblioteca Scientifica è in grado di assicurare ai propri ricercatori la visione gli interi pacchetti di riviste elettroniche delle più importanti case editrici del settore biomedico (Elsevier, Springer, Nature Publishing Group, Wiley, Sage, Jama, Cochrane Library, BMJ Publishing Group, Karger, Thieme) cui quest'anno si sono aggiunti i titoli dell'editore Oxford University Press, garantendo ulteriori 500 giornali agli oltre 15.000 titoli già offerti alla consultazione dei nostri utenti. Solo analizzando l'utilizzo alle risorse fornite dalle statistiche di Bibliosan, siano esse Database o riviste elettroniche, si superano i 120.000 accessi anche per il 2023.

Le attività legate invece alla specificità di una Biblioteca interna ad un Ente di ricerca sono in costante aumento e comprendono quelle **che riguardano il supporto alla ricerca, all'attività pubblicistica e alla valutazione dei risultati ottenuti, sia a livello individuale che di Ente**. A latere di queste attività, per consolidarne gli effetti positivi, è necessario implementare un sistema di formazione continua / disseminazione delle informazioni che permettano alla Biblioteca non solo di svolgere al meglio il proprio servizio ma anche di migliorare le conoscenze dei nostri utenti sugli aspetti collaterali, ma non per questo



secondari, del loro lavoro di ricercatori. Le difficoltà in questo campo sono reali e sono legate non solo alle differenze generazionali che richiedono l'utilizzo di strumenti differenti per raggiungere sia i nativi digitali che quelli delle generazioni precedenti ma soprattutto alla logistica di un Ente di grandi dimensioni come il nostro, organizzato in Padiglioni indipendenti e nella fase finale del progetto di edificazione di un nuovo ospedale, con tutto quello che questo comporta anche per le realtà più organizzate.

Il dettaglio della valutazione complessiva della produzione scientifica dell'Ente verrà illustrato nella parte "Analisi della Produttività Scientifica". Basti ricordare che grazie al lavoro di selezione, correzione e valutazione dell'attività pubblicistica, che impegna la Biblioteca tutto per l'arco dell'anno, il nostro Ente accede ai fondi della Ricerca Corrente distribuiti agli IRCCS.

La valutazione della qualità scientifica dell'attività di ricerca si applica però anche ai singoli ricercatori. Un'ampia parte dell'attività della Biblioteca è riservata alla *valutazione bibliometrica individuale* sollecitata soprattutto dalle richieste dei bandi pubblici per accedere a fondi di ricerca competitivi (Ricerca Finalizzata, etc.) e dalle dinamiche legate alle attività dei ricercatori stabilizzati nella Sanità Pubblica (i cosiddetti "Piramidati").

La Biblioteca Scientifica è parte attiva nella diffusione della conoscenza degli indicatori bibliometrici utilizzati nella valutazione dell'attività di ricerca avendo come obiettivo la formazione dei singoli ricercatori sul loro significato, sulle loro procedure di calcolo e sulle modalità di estrazione dai database internazionali dei dati che li riguardano. La specificità e complessità di tali indicatori rendono essenziale il ruolo della Biblioteca, oltre che per le questioni previste dagli obblighi di legge (es.: creazione di report sull'attività dei ricercatori), anche per importanti aspetti amministrativi (es.: determinazione da parte della U.O.C. Risorse Umane delle fasce retributive nelle quali collocare i ricercatori "Piramidati" e della premialità prevista per le loro attività).

Prosegue e si amplia il lavoro della Biblioteca legato al tentativo di riduzione dei costi di pubblicazione degli articoli scientifici. Questa attività sta diventando sempre più necessaria con il crescere del numero di pubblicazioni della Fondazione che si verifica storicamente in concomitanza con l'aumento delle richieste economiche delle case editrici per le spese dei processi editoriali APC (Article Processing Charge), combinazione che naturalmente determina un aumento costante della spesa alla voce 'Pubblicazioni'.

Attraverso l'azione di consorzi bibliotecari e grazie ai loro rapporti consolidati con le Case Editrici, le Biblioteche possono stipulare accordi che consentano, con lievi aumenti al costo degli abbonamenti, di avere sconti o altri benefit sulle pubblicazioni editate dall'editore interessato (Transforming Agreement). In



aggiunta al primo accordo di questo tipo con la casa editrice “Frontiers Media” attivo già dal 2021, attraverso Biblosan sono stati stipulati contratti con le case editrici Wiley, Oxford University Press, Sage, Taylor & Francis e, dal 2023, MDPI che prevedono anche per un certo numero di pubblicazioni Open Access edite senza oneri economici a carico degli autori. Iniziative di questo tipo non risolvono il problema dei costi complessivi di pubblicazione di un Ente ma portano senz’altro benefici economici non irrilevanti (es. risparmiati con l’accordo Frontiers Media € 10.000 ca.), che hanno come contraltare un aumento dei carichi di lavoro per la Biblioteca Scientifica cui competono la gestione delle policy interne e degli aspetti amministrativi della questione.

Analisi Produttività Scientifica i contenuti concreti dei cambiamenti introdotti nel Decreto Legislativo 23 dicembre 2022 n. 200 riguardante il riordino della disciplina degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e del documento di “Programmazione Triennale 2022-2024” redatto dal Ministero della Salute - Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità – Ufficio 3 sono stati resi più chiari ed evidenti con le correzioni della nostra Produzione Scientifica 2022 fatte dal Ministero della Salute. Queste ci hanno permesso operativamente di calibrare con più precisione i dati da presentare alla valutazione nell’annuale report al Ministero riguardante la nostra attività scientifica. E’ emerso chiaramente come l’associazione tra i prodotti dell’attività pubblicistica e l’Area Tematica di ricerca assegnata alla Fondazione passi attraverso il collegamento tra il documento prodotto e i progetti di ricerca che ogni anno presentiamo a Roma . Ognuno di questi progetti, che rappresentano l’indicazione delle intenzioni di ricerca legate all’attività assistenziale quotidianamente svolto nel nostro Ospedale, è inserito all’interno di una delle Aree Tematiche di ricerca di nostra competenza. Particolare attenzione si è quindi posta all’elaborazione di progetti che illustrassero realisticamente i campi dell’attività clinico-scientifica del nostro Ente, cercando di ridurli di numero, eliminando quelli ridondanti o accorpabili ad altre iniziative di ricerca complementari / simili. I risultati di questa semplificazione saranno evidenti a partire dal 2024 ma sono una indicazione della volontà di ulteriore razionalizzazione anche degli aspetti precedentemente considerati solamente secondari rispetto lo sviluppo della nostra ricerca.

Questa operazione di razionalizzazione è stata particolarmente necessaria anche perché ha reso evidenti, per alcune discipline apparentemente escluse dalla Aree Tematiche, gli aspetti che hanno in realtà le collegano con i campi di ricerca di nostra competenza il che ci ha permesso di valorizzarle come attività dell’IRCCS.



Nel concreto, la raccolta dei dati ed il loro controllo è rimasta la medesima nei suoi aspetti organizzativi. Attraverso l'interrogazione delle principali banche dati biomediche internazionali (Scopus, PubMed, Web of Sciences), con stringhe di ricerca appositamente preparate per lo scopo, si sono raccolte le citazioni bibliografiche che si riferiscono all'attività pubblicistica della Fondazione del 2023.

La verifica della loro correttezza e completezza sulla base delle esigenze indicate nelle linee di programmazione triennale hanno portato alla creazione di un *dataset* delle pubblicazioni organizzato e 'pulito', nell'ordine delle migliaia di voci, che hanno costituito un elenco precompilato di citazioni bibliografiche sottoposto alle singole strutture di ricerca della Fondazione per la loro validazione ed il completamento con le informazioni non ricavabili dalle pubblicazioni ma necessarie alla rendicontazione.

La risultanza delle integrazioni effettuate a livello locale è stata utilizzata dalla Biblioteca per operazioni di ulteriore applicazione delle regole (es. un ricercatore non può essere l'unico autore dell'IRCCS in un numero di lavori superiore al 30% della sua produzione complessiva) e per azioni di 'bilanciamento' tra le Aree tematiche, ossia lo spostamento dei lavori a cavallo di più aree con la loro collocazione in quelle che maggiormente necessitavano di punteggio. Queste operazioni risultano necessarie non solo per avere un quadro più realistico delle aree di interesse della nostra ricerca ma anche in considerazione del fatto che ognuna di queste deve raggiungere un obiettivo minimo di punteggio (Impact Factor normalizzato) fissato dal Ministero pena la loro eliminazione dalle operazioni di valutazione ministeriale.

I dati finali sono stati inseriti nel programma WorkFlow della Ricerca utilizzato dal Ministero della Salute per la loro valutazione e correzione che, una volta ultimate, portano all'erogazione dei fondi della ricerca corrente.

I risultati ottenuti sono confrontabili con il 2022 ma solo in parte con quelli delle annate precedenti proprio per i cambiamenti legislativi accennati all'inizio del paragrafo. Come per l'anno precedente, possiamo affermare che soprattutto la definizione più precisa delle Aree Tematiche di ricerca della Fondazione IRCCS (Area Cardiologia-Pneumologia, Ematologia-Immunologia, Gastroenterologia, Neurologia, Oncologia, Ostetricia e Ginecologia, Trapiantologia), ha portato ad una maggiore selezione delle pubblicazioni da sottoporre alla verifica ministeriale eliminando di fatto, nel nostro report annuale, il contributo alla ricerca di aree storicamente altrettanto produttive nella nostra Fondazione (es. Dermatologia, Endocrinologia, Odontostomatologia, et al.).

Per verificare qualitativamente lo stato della nostra ricerca, l'Impact Factor Normalizzato (IFN) è un indice estremamente significativo non solo perché è il parametro utilizzato dal Ministero della Salute, ma anche



perchè valuta in un unico indicatore la qualità della pubblicazione in esame (quartili basati sull'Impact Factor 'grezzo'), la tipologia di lavoro prodotto (editoriale, articolo, case report, etc.) e il contributo dato dai ricercatori dell'IRCCS alla ricerca di cui la pubblicazione è il risultato (es. valutando la loro posizione nell'elenco degli autori, significativa per la comprensione dei ruoli avuti nella ricerca)

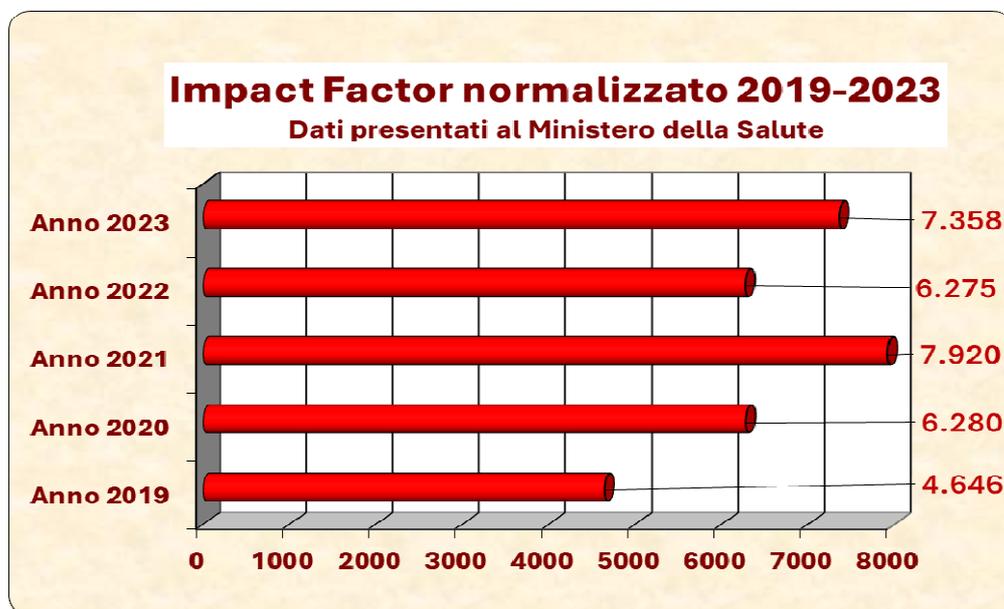
Nella tabella di seguito, divisi per Aree Tematiche di ricerca, il numero di pubblicazioni segnalate per la verifica ministeriale e i valori degli IFN della Fondazione IRCCS rispetto all'obiettivo minimo richiesto:

Area Tematica	Lavori 2023	I.F. normalizzato presentato	I.F. normalizzato minimo richiesto
Cardiologia-Pneumologia	286	1.635,14	900
Ematologia e Immunologia	239	1.249,46	700
Gastroenterologia	143	956,02	500
Neurologia	242	1.180,92	900
Oncologia	203	1.044,48	900
Ostetricia e Ginecologia	148	726,02	500
Trapiantologia	98	566,20	500
Totale complessivo	1.359	7.358,24	

Nell grafico di seguito (**Fig. 13**), è riportata la sequenza degli IFN dichiarati al Ministero della Salute nell'ultimo quinquennio dalla nostra Fondazione.



FIG. 13 – SEQUENZA IFN NORMALIZZATI NEL QUINQUENNIO 2019-2023



Non disponendo ancora dei risultati della correzione ministeriale per i lavori del 2023, il confronto deve necessariamente essere fatto tra i dati dichiarati nel report annuale.

Dal grafico emerge come i valori di IFN siano nettamente migliorati rispetto al 2022 (+17%) avvicinandosi a quelli del 2021 che, vale la pena ricordare, erano influenzati pesantemente dalla ricerca legata alla pandemia Covid che ha visto il nostro Ente in prima linea anche per l'aspetto assistenziale, non solo scientifico. Per il confronto con gli anni precedenti, è importante ribadire come questi numeri siano stati raggiunti rinunciando a dichiarare parte della nostra produzione scientifica extra Aree Tematiche assegnate alla Fondazione secondo i limiti disposti dal già menzionato Decreto Legislativo di Riordino degli IRCCS.



SS COORDINAMENTO LABORATORI DI RICERCA

L'obiettivo della SS Coordinamento Laboratori di Ricerca è permettere lo svolgimento delle attività di ricerca in ambito genomico (principalmente NGS) svolte all'interno della Fondazione IRCCS. Una visione in accordo con l'utilizzo degli approcci "omici" per favorire la crescita delle conoscenze della base molecolare delle malattie. E' questo il punto di partenza della Medicina di Precisione che vede nella stratificazione dei pazienti sulla base del loro profilo molecolare, un cardine utile per la gestione personalizzata dell'individuo. Gli spazi dedicati alla Struttura sono organizzati in laboratori dove si eseguono esperimenti (sezione *wet*) e altri per l'analisi bioinformatica (sezione *dry*) e gestione dei Big Data prodotti., oltre che a locali dove sono posizionati i server primario e secondario. Il sistema High Performing Computer (HPC), attualmente è dotato di 2 nodi di front-end, 16 nodi di calcolo e 2 server per lo storage primario e di backup. Le risorse comprendono 448 core CPU, 6,144 TB di RAM e 300 TB di storage long term (effettivi 185Tb), distribuito su 4 nodi principali e altri 4 nodi per lo storage secondario di backup. Questo sistema, grazie alle risorse del PNC è in fase di aggiornamento (in corso gara europea e prevederà un ampliamento della capacità di storage a 300TB effettivi sia per il server primario che secondario, aumento dei nodi e della RAM totale.

Inoltre, lavori eseguiti nel 2023 hanno permesso di ottimizzare la connettività del laboratorio tramite cablaggio diretto tra i server e le workstation presenti negli studi (SWITCH DELL N3024). Questo ha permesso di diminuire i tempi di calcolo aumentando l'output di elaborazione dati e analisi del laboratorio. Un ulteriore switch (sempre DELL N3024) è stato installato nell'armadio principale server secondario e connesso al sito DR (switch DELL S4128F-ON) mediante due coppie di fibre multi-modali da 10GbE. Questo per connettere la nuova strumentazione direttamente all'HPC.

La strumentazione del laboratorio consiste in un sequenziatore Illumina NextSeq2000, un NextSeq 550 Illumina, un iSCAN Illumina per analisi epigenetiche, di SNPs e studi di associazioni di varianti a malattia (GWAS), un sequenziatore long-reads PromethION di Nanopore, un preparatore di librerie a singola cellula Chromium di 10X Genomics, piattaforme NCounter e GeoMX Digital Spatial Profiler di Nanostring. Le analisi eseguibili grazie a questa strumentazione sono Whole Genome Sequencing (con long o short reads), il Methyl-sequencing, esomi clinici e di ricerca (WES) e il trascrittoma sia bulk che a singola cellula (scRNA-Seq), epigenomica (sia metilazione che altre modificazioni), alterazioni complesse del genoma e della cromatina con tecnologia NGS Nanopore, trascrittomica e proteomica spaziale. A corredo è disponibile un



liquid handler Magnis Agilent per la preparazione automatizzata delle library e piattaforma per estrazione e quantificazione degli acidi nucleici.

Sono inoltre presenti un sequenziatore per pirosequenziamento (Pyrosequencing), un sequenziatore Sanger di nuova generazione a 16 capillari per analisi di metilazione e sequenziamento targettate.

Complessivamente dal 2022 sono state eseguite a scopo di ricerca le seguenti analisi omiche: circa 400 WES, 55 RNAseq bulk, 100 Target Sequencing (TS), 150 epigenomi (Methylseq) – 150 epigenomi (Infinium array) e 100 pannelli di trascritti su piattaforma nCounter.

Le pipelines implementate in-house sono sviluppate in Nextflow sono dedicate a identificazione di varianti germline e somatiche, sia SNP che CNV . Inoltre il laboratorio fruisce del supporto del software eVai (EnGenome) per la conferma delle varianti identificate e la comprensione del significato nell'ambito della patologia in esame.

In ambito di RNASeq, le competenze bioinformatiche consentono analisi di scRNASeq, bulk RNASeq, trascrittoma e proteoma da esperimenti di spatial biology e chiamata di SNP tramite tool monopogen.

Infine, abbiamo sviluppato competenze di machine learning e creazione di classificatori (Random Forest) applicati a dati Omici (epigenoma, trascrittoma) per la riclassificazione molecolare di casistiche di pazienti e di patologie non ancora bene inquadrare clinicamente.

Inoltre, il laboratorio dispone di una licenza per l'utilizzo del software Ingenuity Pathway per analisi secondarie e di arricchimento di vie di traduzione del segnale.

Le patologie maggiormente studiate sono principalmente malattie rare del neurosviluppo dove l'intera famiglia viene analizzata, patologie della coagulazione (emofilia A) e patologie epatiche (NASH, steatosi epatica). Inoltre nell'ambito della gravidanza, un progetto ha valutato l'influenza del peso corporeo della madre sui livelli di metilazione della placenta e del cordone ombelicale alla nascita. Nello spirito della S.S., le risorse strutturali e del personale della piattaforma sono condivise con tutti i ricercatori della Fondazione IRCCS creando così un network di strutture e conoscenze.



SS TERAPIE CELLULARI E GENICHE

La SS Terapie Cellulari e Geniche nasce da un lungo progetto volto a posizionare il nostro IRCCS come punto di riferimento nel settore più avanzato della medicina dei trapianti, ovvero nello sviluppo e nell'utilizzo clinico di prodotti per terapie avanzate (terapie cellulari e geniche). Questo progetto ha avuto inizio nel 2000 con la creazione della Cell Factory, la prima officina pubblica autorizzata dall'AIFA alla produzione di prodotti per terapia cellulare. All'interno della nostra Fondazione, così come in altri contesti europei, la struttura è stata concepita come evoluzione naturale e avanguardia della medicina trasfusionale e della donazione, grazie anche al supporto della Fondazione Amici del Policlinico – Donatori di sangue.

Grazie al Piano di Organizzazione Aziendale Strategico (POAS) del 10 giugno 2022, la Struttura Semplice è stata integrata in staff alla Direzione Scientifica, riconoscendo così la sua vocazione multidisciplinare e il ruolo strategico nel supportare a 360° la ricerca all'interno del nostro IRCCS. La SS Terapie Cellulari e Geniche coordina la sperimentazione preclinica e clinica di prodotti medicinali di terapia avanzata (ATMP), con l'obiettivo di promuovere lo sviluppo di nuove terapie cellulari a valenza assistenziale. Al suo interno è presente l'officina farmaceutica accreditata AIFA, che opera secondo le buone pratiche di fabbricazione (GMP).

La Struttura ha una forte caratterizzazione clinica multidisciplinare e opera in stretta sinergia con le altre SS.CC. cliniche della Fondazione. Le terapie cellulari e geniche rappresentano un'area di intervento peculiare e rilevante della Fondazione nel campo dei trapianti.

Di seguito è riportato un riassunto delle principali attività svolte dalla Struttura nel periodo dal 1° gennaio 2023 al 31 dicembre 2023, suddivise in base ai processi primari e di servizio, come definiti nel Documento di Organizzazione posto a SGQ della Direzione Scientifica.

Processi primari

a) Progetti di ricerca

La SS Terapie Cellulari e Geniche nel periodo in esame ha svolto tre progetti di ricerca su base competitiva, nella rete tematica dei trapianti e della medicina rigenerativa. Nella **Tab. 7** se ne riportano i dettagli.



Tab. 7: Progetti di ricerca in corso presso la SS Terapie Cellulari e Geniche

Codice progetto:	PNRRPOC-2022-12375642
Ente Finanziatore	Ministero della Salute
Acronimo - Titolo	“EVANGERS - Exploiting the power of Human-Induced Pluripotent Stem Cell Extracellular Vesicles as a new anti-inflammatory drug for Lung Ischemia Reperfusion Injury”
P.I.	Lorenza Lazzari
Finanziamento totale	€ 969.000,00
Finanziamento alla Fondazione	€ 365.000,00
Durata (dal -al; mesi)	Giugno 23 – Maggio 25 (24 mesi)
Obiettivo	Generare una strategia innovativa di nanomedicina cell-free basata su vescicole extracellulari ottenute da cellule staminali pluripotenti indotte come nuovo farmaco anti-infiammatorio per il danno da ischemia-riperfusion nel polmone
Partners	Fondazione Ri.MED e IRCCS ISMETT, Palermo
Codice progetto:	ERP-2020-23680649 -
Ente Finanziatore	EU (ERANET EuroNanoMed III)
Acronimo - Titolo	NANO4STROKE – “Anti-inflammatory miRNA nanoshuttles as therapeutic strategy for stroke”
P.I.	Lorenza Lazzari
Finanziamento totale	€ 1,086,000,00
Finanziamento alla Fondazione	€ 248,800,00
Durata (dal -al; mesi)	Da Luglio 21 a Giugno 24



Obiettivo	generare un nanofarmaco innovativo inserendo un cargo di miRNAs all'interno di nanoschuttles sintetici e funzionalizzati per <i>targettare</i> l'endotelio danneggiato dopo ischemia cerebrale
Partners	Francia, Grecia, Spagna e Romania
Codice progetto:	101137464
Ente Finanziatore	EU; CALL HORIZON HLTH-2023-TOOL-05
Acronimo - Titolo	ORTHO-ALLO-UNION - ORTHOpedic treatment with ALLOgenic combined ATMP in long bone fracture delayed UNION and non union
P.I.	Rosaria Giordano
Finanziamento totale	€ 9 993 416.25
Finanziamento alla Fondazione	€ 711.921,83
Durata (dal -al; mesi)	Dal Dicembre 23 a Novembre 28 (60 mesi)
Obiettivo	Sviluppare una terapia universale per fratture con ritardo o fallimento di ossificazione, semplificando ed allargando l'accesso a terapie basate sull'utilizzo di cellule allogeniche e biomateriale, nel più ampio numero di pazienti possibile.
Partners	Coordinatore: Servicio Madrilenio De Salud (Spagna); altri Partners: Germania, Francia.
Codice progetto:	GR-2018-12367168
Ente Finanziatore	Ministero della Salute
Acronimo - Titolo	DREAM - Intervertebral disc regeneration mediated by autologous mesenchymal stem/stromal cells intradiscal injection: a phase IIB randomized clinical trial
P.I.	Gianluca Vadalà (Campus Bio-Medico di Roma)
Resp. scientifico per la SS	Cristiana Lavazza, Ricercatore Sanitario



Finanziamento	€ 450.000,00
Finanziamento alla Fondazione	€ 225.000,00
Durata (dal -al; mesi)	10/02/2020 – 10/06/2023 (36 mesi) prorogato al 09/02/2025
Obiettivo	Valutare l'efficacia dell'iniezione intradiscale di cellule mesenchimali autologhe da sangue midollare (BM-MSC) nel ridurre la lombalgia cronica dovuta a degenerazione del disco intervertebrale, in termini di miglioramento funzionale - utilizzando la scala analogica visiva (VAS) e l'indice di disabilità di Oswestry (ODI) - e di cambiamenti rigenerativi mediante misurazioni quantitative del segnale di risonanza magnetica (MRI); valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine.
Partners	Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, Department of Orthopaedic and Trauma Surgery

b. Pubblicazioni scientifiche (in grassetto il personale afferente alla SS Terapie Cellulari e Geniche)

Nel 2023 è stato pubblicato il seguente lavoro scientifico (in grassetto i nomi degli autori appartenenti alla SS Terapie Cellulari e Geniche):

- Validation of an automated viable cell counting assay for GMP manufacturing of human induced pluripotent stem cells. (2023) Biochemical Engineering Journal, 196, art. no. 108953. DOI: 10.1016/j.bej.2023.108953
Peli, Valeria; Barilani, Mario; Rivera-Ordaz, Araceli; Manzini, Paolo; Rusconi, Francesco; Lavazza, Cristiana; Cimoni, Silvia; Lazzari, Lorenza

c) Produzione di medicinali per terapie avanzate (ATMP)

Nel periodo di riferimento sono state effettuate produzioni e cessioni di ATMP per i protocolli clinici riportati nella **Tab. 8**



Tab. 8: Protocolli di ricerca clinica con ATMP:

Acronimo – Titolo breve	RACE – Reduce immunosuppression with ATMP in NS ChildrEn
Titolo dello studio	Studio di fase 2 per la valutazione dell'efficacia delle cellule mesenchimali stromali di origine cordonale nel mantenimento della remissione dopo sospensione della terapia immunosoppressiva in pazienti pediatriche affette da sindrome nefrosica cortico-dipendente
Fase dello studio	Fase II
Denominazione ATMP	CF-CB-MS
Stato	Arruolamento concluso
EudraCT number	2018-001162-42
Autorizzazione AIFA	AIFA/SC/P/94994 del 21/08/2018 Emendamento 0045443-15/04/2021-AIFA-AIFA_USC-P
Sponsor	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Acronimo – Titolo breve	DREAM - Disc REgeneration mediated by Autologous Mesenchymal stem cells
Titolo dello studio	Rigenerazione del disco intervertebrale mediante iniezione intradiscale di cellule staminali mesenchimali/stromali autologhe: studio clinico randomizzato di fase IIb
Fase dello studio	Fase IIb
Denominazione IMP	CF-BM-MS
Stato	Arruolamento in corso
EudraCT number	2019-002749-40
Autorizzazione AIFA	AIFA/SC/P/135071 del 02/12/2019
Sponsor	Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma



d) ATMP rilasciati per tipologia

Nell'anno 2023 sono stati prodotti e rilasciati 11 lotti di cellule mesenchimali autologhe da midollo osseo (CF-BM-MS) nell'ambito del protocollo EudraCT number 2019-002749-40.

e) Studi di stabilità effettuati:

Al fine di verificare periodicamente la qualità dei prodotti criopreservati e le condizioni di conservazione raccomandate, nell'anno 2023 è stata eseguita l'analisi della stabilità su 2 lotti di cellule mesenchimali da cordone ombelicale (CF-CB-MS).

f) Qualifiche della struttura:

Tutte le qualifiche della struttura e del processo produttivo in sterilità effettuate nel 2023 sono state superate. In particolare:

- Qualifica OQ ambienti a contaminazione controllata Cell Factory – impianto HVAC *at rest* - agosto 2023 (Protocollo SDS N° 213723)
- PQ microbiologica e particellare di ambienti a contaminazione controllata: verifica in condizioni di riposo (*at rest*) - agosto 2023 (Protocollo Eurofins STULV23AA2502-1)
- *Media fill* del processo produttivo di cellule mesenchimali (MF012023) – febbraio 2023 (Protocollo Eurofins STULV23AA0432-1)
- *Media fill* del processo produttivo di cellule mesenchimali (MF022023) – agosto 2023 (Protocollo Eurofins STULV23AA2500-1)

g) Test di QC effettuati: numero per tipologia

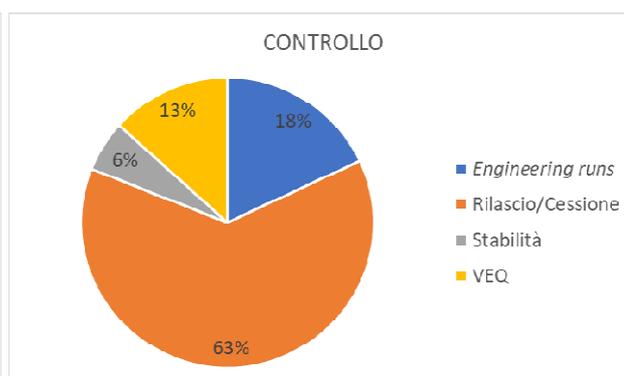
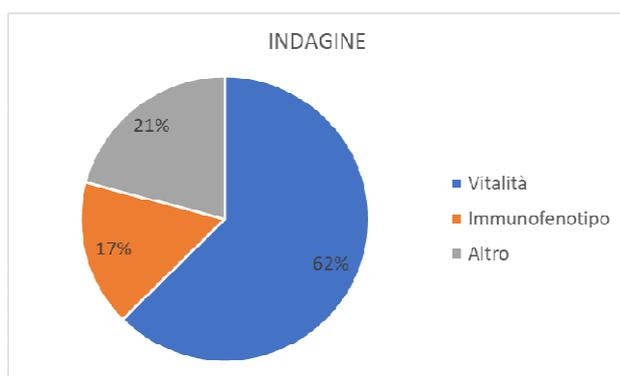
Le attività effettuate nell'anno 2023 sono di seguito elencate:

- Gestiti 305 controlli di sterilità e 44 controlli di stabilità genomica;
- Effettuati 15 controlli su materia prima;
- Effettuate 215 sessioni tra campionamenti microbiologici e particellari;
- Effettuati 90 test clonogenici;
- Effettuati 419 test di conta cellulare automatizzata;
- Effettuati 211 test di citofluorimetria, di seguito suddivisi per tipologia:



INDAGINE	n. di test
Vitalità	132
Immunofenotipo	35
Altro	44

CONTROLLO	n. di test
Engineering runs	38
Rilascio/Cessione	133
Stabilità	12
Valutazione esterna di qualità (VEQ)	28



Qualifiche di metodi effettuate: tipologia e numero

Nell'anno 2023 non sono state introdotte modifiche ai metodi analitici in uso già convalidati e non sono stati convalidati nuovi metodi analitici.

h) Audit effettuati

Nel 2023 sono stati effettuati 6 audit a fornitori materie prime (midollo osseo; N = 1) e di servizi GMP (N=5 mediante invio di questionario).

I dettagli nelle tabelle seguenti:

Fornitori di materie prime attivi nel 2023 e relativi audit.

Fornitore	Protocollo	Tipo di audit	Frequenza audit	Ultimo audit (data)
Policlinico Universitario Campus Bio-Medico – Roma	DREAM	Audit remoto	biennale	03/02/2023



Fornitori di servizi attivi nel 2023 e relativi audit

Fornitore	Tipo di audit	Frequenza audit	Ultimo audit o invio questionario (data)
A.M. Instruments	Questionario	biennale	16/01/2023
Becton Dickinson	Questionario	biennale	28/08/2023
Citogenetica - Fondazione	Visita di sopralluogo	biennale	06/05/2022
DUIMEX	Questionario	biennale	24/03/2022
EDISON	Questionario	biennale	18/03/2022
EUROFINS Biolab	Visita di sopralluogo	biennale	12/01/2023
Laboratorio Analisi Fondazione	Visita di sopralluogo	biennale	06/05/2022
Biobanca Fondazione	Visita di sopralluogo	biennale	10/10/2022
Miltenyi Biotech	Questionario	biennale	03/02/2023
Novaria	Questionario	biennale	05/09/2023
Thermo Fisher	Questionario	biennale	16/03/2022

i) Controllo dei cambiamenti

Nell'anno 2023 sono stati controllati cinque cambiamenti relativi a procedure, materie prime, impianti e servizi e strumenti, con le relative attività di convalida necessarie. Nella seguente tabella il dettaglio.



Numero	Categoria	Descrizione	Motivo del cambiamento	Approvazione cambiamento?
012023	Procedura	Modifica modalità registrazione e analisi dati trend dei controlli ambientali	La registrazione e l'analisi dei dati dei controlli microbiologici e particellari sono soggette ad errori, complicando la gestione dei risultati. È quindi necessario modificare i file Excel per renderli più semplici da compilare e gestire.	Sì
022023	Materie prime	Eccipiente prodotto finito CF-BM-MSD	A causa della non disponibilità del medicinale ALBUMEON (200 g/l CSL Behring, AIC N. 043358011), si considera la sua sostituzione con il medicinale equivalente ALBITAL (200 g/l KEDRION S.p.A., AIC N. 022515163), come eccipiente dell'IMP CF-BM-MSD.	Sì
032023	Impianti e servizi	Spostamento vials da tank T60S ad altro tank a vapori di azoto	La disponibilità di spazi liberi per cryovial all'interno del tank T60S, esclusivamente utilizzato per i prodotti della Cell Factory e i relativi controcampioni, è inferiore all'1%. Si propone il trasferimento di alcuni campioni in un altro tank non esclusivamente dedicato ai prodotti GMP.	Sì
042023	Strumenti	Sostituzione contacellule automatizzato reparto CQ	Sostituzione "like-for-like" del contacellule automatizzato Nucleocounter NC-100 (ChemoMetec), in uso presso il Reparto Controllo Qualità della Cell Factory con il contacellule automatizzato LUNA-FX7, prodotto da Logos Biosystems.	In corso



Numero	Categoria	Descrizione	Motivo del cambiamento	Approvazione cambiamento?
052023	Materie prime	Reagenti produzione CF-BM-MS	L'IMP CF-BM-MS della Cell Factory consiste in cellule mesenchimali midollari prodotte mediante un processo che prevede la coltura e l'espansione delle cellule per 21 giorni. La produzione dei reagenti utilizzati, come il Medium Essential Medium alpha (MEM α) e il Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (PBS), forniti da MacoPharma, è stata interrotta a febbraio 2023, con le scorte disponibili fino a dicembre 2023. Si propone la sostituzione con reagenti analoghi della ditta Gibco™ forniti da ThermoFisher.	Sì

j) Processi di supporto – Attivita' di servizio

Nel 2023 è stata eseguita una selezione di CD34+ ENRICHED autologhe da HPC-afèresi per la S.C. Medicina Trasfusionale della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, destinata a una singola paziente affetta da sclerosi sistemica (SSc), o sclerodermia.

Sempre nel 2023 è stato avviato il progetto MATRIX - Mesenchymal stromAl cells for Traumatic bRain Injury, uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo di fase II (numero EudraCT 2022-000680-49), con sponsor ASST-MONZA. Il progetto ha come PI interno della Fondazione il Prof. Nino Stocchetti, direttore della SC Anestesia e Rianimazione ad indirizzo neurologico. In questo studio, la SS Terapie Cellulari e Geniche è responsabile del prodotto finito dell'Investigational Medicinal Product, costituito da cellule mesenchimali che verranno trapiantate in pazienti con trauma cranico grave ed in coma. Il lavoro preliminare e di preparazione ha permesso di trattare, nei primi mesi del 2024, il primo paziente dello studio nel nostro Ospedale, evidenziando l'efficacia della collaborazione multidisciplinare alla quale la SS Terapie Cellulari e Geniche è chiamata.



Questo rapporto annuale è stato prodotto in collaborazione con il personale afferente alle seguenti sezioni della Direzione Scientifica:

- **Direttore Scientifico:** Fabio Blandini
- **Coordinamento Amministrativo Attività di Ricerca:** Massimo Aliberti
- **Segreteria e Comitato Tecnico Scientifico:** Laura Berlingeri, Margherita Clerici, Anna Molinari, Silvia Panico, Giovanna Spinelli, Laura Staffolini.
- **SS Grants Office:** Gennaro Domenico Colella, Laura Della Corte, Carmela Marchese, Eleonora Mini, Anna Oddera, Emanuela Russo.
- **Segreteria CET Lombardia 3:** Claudia Bozzi, Valentina Cavinato, Isabella Damilano, Stefania Maschi, Federica Massacesi, Maddalena Patti.
- **SS Clinical Trial Center:** Laura Cortesi, Francesca Degl'Innocenti, Silvia Dell'Orto, Giuliana Fusetti, Gianluigi Galli, Lucrezia Magnini, Monica Sonzogni.
- **Ufficio Gestione Economica:** Andrea Yuri Manenti; Michele Travisano, Luca Sollazzo.
- **SS Technology Transfer:** Alessandro Cervi, Margherita Chierici, Laura Spinardi.
- **Biblioteca Scientifica - Analisi della Produttività Scientifica:** Simona Anzovino, Stefano Stabene, Riccardo Tenconi.
- **SS Coordinamento Laboratori di Ricerca:** Valentina Vaira.
- **SS Terapie Cellulari e Geniche:** Silvia Budelli, Alberto Coglot, Noemi Elia, Rosaria Giordano, Maria Chiara Iachini, Cristiana Lavazza, Lorenza Lazzari, Elisa Montelatici, Valeria Peli, Dorian Tace, Yvan Torrente